

# **Stressbewältigungstraining bei Neurodermitis:**

## **Psychophysiologische Effekte**

Inauguraldissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Humanbiologie

des Fachbereichs Medizin

der Justus-Liebig-Universität Gießen

vorgelegt von Christina Schut

aus Wesel

Gießen 2012

**Aus dem Institut für Medizinische Psychologie  
des Fachbereichs Medizin  
der Justus-Liebig-Universität Gießen**

Direktorin: Frau Prof. Dr. Renate Deinzer

Betreuer: Herr PD Dr. Jörg Kupfer

- 1. Gutachter:** Herr PD Dr. Jörg Kupfer
- 2. Gutachter:** Herr Prof. Dr. Michael Hertl

Tag der Disputation: 04.07.2013

## Inhaltsverzeichnis

---

<b>1 Theoretischer Hintergrund .....</b>	<b>1</b>
<b>1.1 Neurodermitis (ND).....</b>	<b>3</b>
1.1.1 Krankheitsbild.....	3
1.1.2 Prävalenz.....	5
1.1.3 Überblick zur Ätiopathogenese.....	6
1.1.4 Ätiopathogenese – immunologische Faktoren .....	8
1.1.5 Ätiopathogenese – neurogener Faktor BDNF .....	12
<b>1.2 Stress und Stressbewältigung.....</b>	<b>15</b>
1.2.1 Definition des Stressbegriffs.....	15
1.2.2 Stresstheorien .....	16
1.2.3 Das Stresshormon Cortisol.....	18
1.2.4 Auswirkungen von Stress auf neuroimmunologische Parameter.....	19
1.2.5 Stressbewältigungstrainings bei somatischen Erkrankungen.....	22
<b>1.3 Neurodermitis und Stress(-bewältigung) .....</b>	<b>25</b>
1.3.1 Stress – ein Triggerfaktor der Neurodermitis .....	25
1.3.2 Psychische Belastung – eine Folge der Neurodermitis.....	30
1.3.3 Psychologische Interventionen bei Neurodermitis .....	32
<b>1.4 Grenzen der Studien zu Stressbewältigungstrainings bei Neurodermitis .....</b>	<b>35</b>
<b>1.5 Modell der Gingivitis .....</b>	<b>38</b>
<b>1.6 Zusammenfassung des theoretischen Hintergrunds .....</b>	<b>40</b>
<b>1.7 Fragestellungen.....</b>	<b>42</b>
1.7.1 Basale Effekte des Stressbewältigungstrainings.....	42
1.7.2 Effekte des Stressbewältigungstrainings auf Akutstress .....	43
<b>2 Methode .....</b>	<b>44</b>
<b>2.1 Studienteilnehmer .....</b>	<b>44</b>
2.1.1 Einschlusskriterien.....	44
2.1.2 Ausschlusskriterien .....	44
<b>2.2 Variablen.....</b>	<b>48</b>
2.2.1 Unabhängige Variablen .....	48

## Inhaltsverzeichnis

---

<b>2.2.2 Abhängige Variablen .....</b>	<b>48</b>
2.2.2.1 Hauptzielparameter zu basalen Effekten des SBTs.....	48
2.2.2.2 Nebenzielparameter zu basalen Effekten des SBTs .....	51
2.2.2.3 Hauptzielparameter zu SBT-Effekten auf Akutstress .....	53
2.2.2.4 Nebenzielparameter zu SBT-Effekten auf Akutstress.....	53
<b>2.2.3 Kontrollvariablen .....</b>	<b>54</b>
<b>2.3 Kontrollmaßnahmen .....</b>	<b>56</b>
<b>2.4 Biochemische Analysen.....</b>	<b>58</b>
<b>2.4.1 Bestimmung von Cortisol .....</b>	<b>58</b>
<b>2.4.2 Bestimmung von BDNF .....</b>	<b>59</b>
<b>2.4.3 Bestimmung von IL-1<math>\beta</math> und IL-8 .....</b>	<b>60</b>
<b>2.5 Versuchsablauf .....</b>	<b>62</b>
<b>2.5.1 Telefonanamnese und Vortermine .....</b>	<b>62</b>
<b>2.5.2 Phase 1: Erhebung der Basalwerte.....</b>	<b>63</b>
<b>2.5.3 Phase 2: Stressbewältigungstraining .....</b>	<b>65</b>
<b>2.5.4 Phase 3: Erhebung der basalen Effekte des SBTs.....</b>	<b>68</b>
<b>2.5.5 Phase 4: Erhebung der SBT-Effekte auf Akutstress.....</b>	<b>69</b>
<b>2.6 Statistische Datenanalyse.....</b>	<b>73</b>
<b>2.7 Ethik .....</b>	<b>75</b>
<b>3 Ergebnisse .....</b>	<b>76</b>
<b>3.1 Beschreibung der Stichprobe .....</b>	<b>76</b>
<b>3.2 Baseline-Vergleich der EG und KG .....</b>	<b>78</b>
<b>3.3 Basale Effekte des Stressbewältigungstrainings.....</b>	<b>80</b>
<b>3.3.1 Stresserleben .....</b>	<b>80</b>
<b>3.3.2 Endokriner Stressindikator Cortisol.....</b>	<b>81</b>
<b>3.3.3 Klinischer Schweregrad der Neurodermitis .....</b>	<b>82</b>
<b>3.3.4 Hautspezifische Krankheitsbewältigung.....</b>	<b>84</b>
<b>3.3.5 Stressbewältigungsstrategien .....</b>	<b>86</b>
<b>3.3.6 BDNF im Serum .....</b>	<b>86</b>
<b>3.3.7 IL-1<math>\beta</math> und IL-8 im Sulkusfluid.....</b>	<b>87</b>

## Inhaltsverzeichnis

---

3.3.8 Allgemeines körperliches und psychisches Wohlbefinden .....	87
3.3.9 Krankheitsspezifische Lebensqualität.....	88
3.3.10 Zusammenfassung: Basale Stressbewältigungstrainings-Effekte.....	88
3.4 Effekte des SBTs in einer Akutstresssituation.....	89
3.4.1 Ausgangswerte der EG und KG in der Akutstresssituation .....	89
3.4.2 Endokriner Stressindikator Cortisol.....	89
3.4.3 Momentane Befindlichkeit .....	90
3.4.4 BDNF im Sulkusfluid .....	93
3.4.5 IL-1 $\beta$ und IL-8 im Sulkusfluid .....	93
3.4.6 Zusammenfassung: SBT-Effekte auf Akutstress .....	94
<b>4 Diskussion.....</b>	<b>95</b>
4.1 Zusammenfassung und Interpretation basaler SBT-Effekte .....	96
4.2 Zusammenfassung und Interpretation der SBT-Effekte auf Akutstress.....	106
4.3 Kritische Anmerkungen .....	113
4.3.1 Stichprobe .....	113
4.3.2 Versuchsdesign und Variablen .....	116
4.4 Fazit und Forschungsausblick.....	118
<b>5 Zusammenfassung .....</b>	<b>119</b>
<b>6 Summary .....</b>	<b>120</b>
<b>7 Abkürzungsverzeichnis.....</b>	<b>121</b>
<b>8 Abbildungs- und Tabellenverzeichnis .....</b>	<b>123</b>
<b>9 Literaturverzeichnis.....</b>	<b>126</b>
<b>10 Anhang .....</b>	<b>157</b>

# 1 Theoretischer Hintergrund

Die vorliegende Arbeit befasst sich mit Effekten eines Stressbewältigungstrainings auf psychische und physiologische Parameter bei Neurodermitispatienten.

Neurodermitis (ND) ist eine chronisch-rezidivierende, multifaktoriell bedingte Dermatose, bei der eine extrinsische und intrinsische Form unterschieden werden. Immunologisch lässt sich während der akuten Krankheitsphasen eine Verschiebung des TH1/TH2-Zell-Profiles zugunsten der TH2-Zell-Differenzierung mit vermehrter Ausschüttung bestimmter Immunmediatoren und Neuropeptide (z.B. Interleukin-4, Substanz P, Nerve Growth Factor) beobachten (Bieber, 2010; Hinz et al., 2006; Homey et al., 2006; Leung et al., 2004). Psychosoziale Belastung in Form von Stress gilt neben anderen Einflussfaktoren als ein auslösender und aufrechterhaltender Faktor der Exazerbationen bei Neurodermitis (Kimyai-Asadi & Usman, 2001; Morren et al., 1994; Picardi & Abeni, 2001).

Die Effektivität von kognitiv-behavioralen Stressbewältigungstrainings (SBTs) konnte bereits bei verschiedenen Patientengruppen in randomisierten, kontrollierten Studien (RCTs) gezeigt werden (Brown & Vanable, 2008; de Brouwer et al., 2011; Penedo et al., 2004; 2008; Scott-Sheldon et al., 2008). Die SBTs bewirkten sowohl Veränderungen physiologischer Parameter als auch Verbesserungen des Wohlbefindens (Brown & Vanable, 2008; Scott-Sheldon et al., 2008; Storch et al., 2007). Man könnte auf dieser Basis annehmen, dass ein Stressbewältigungstraining auch positive Effekte auf das Krankheitsbild der Neurodermitis haben kann.

Tatsächlich gibt es Studien, die positive Effekte psychologischer Interventionen bei Neurodermitispatienten nachweisen. Hier wurden aber in der Regel nur die Auswirkungen von krankheitsspezifischen Interventionen untersucht, die u.a. Bausteine aus Stressbewältigungstrainings enthielten. Auch wurden in diesen Studien zumeist keine physiologischen Parameter erfasst, sondern nur das subjektive Wohlbefinden und/oder klinische Messgrößen (Ehlers et al., 1995; Habib & Morrissey, 1999; Melin et al. 1986; Norén & Melin, 1989). Inwieweit ein krankheitsunspezifisches Stressbewältigungstraining für sich genommen positive physiologische Effekte in dieser Patientengruppe hat, bleibt bislang also unklar. Zudem wurde bisher nicht untersucht, ob sich ein zuvor durchlaufenes Stressbewältigungstraining positiv auf die

## Theoretischer Hintergrund

---

Befindlichkeit in einer akuten Stresssituation (z.B. beim Halten einer Rede vor einer Kamera) auswirkt und die Stressreaktion mindert.

Die vorliegende Arbeit wendet sich daher diesen beiden Fragen zu. Geprüft werden die Effekte eines standardisierten, krankheitsunspezifischen Stressbewältigungstrainings sowohl auf psychische als auch auf physiologische und klinische Parameter bei Patienten mit Neurodermitis. Die Studienteilnehmer werden dabei randomisiert einer Experimentalgruppe (EG) oder Wartekontrollgruppe (KG) zugewiesen. Als Hauptzielparameter werden das Stresserleben, der endokrine Stressindikator Cortisol, der klinische Schweregrad der Neurodermitis sowie die hautspezifische Krankheitsbewältigung erhoben. Als Nebenzielparameter werden Stressbewältigungsstrategien, der Brain Derived Neurotrophic Factor (BDNF) im Serum, dessen Aufkommen schon oft mit dem Krankheitsbild der ND assoziiert wurde, IL-1 $\beta$  und IL-8 als allgemeine, stressensitive Entzündungsparameter, das allgemeine körperliche und psychische Wohlbefinden sowie die krankheitsspezifische Lebensqualität herangezogen. IL-1 $\beta$  und IL-8 werden dabei lokal im Sulkusfluid des gingivalen Sulkus am Ort einer bestehenden Entzündung erfasst (siehe unten). Die vorliegende Arbeit nutzt damit das Gingivitis-Modell, bei dem eine lokale Entzündungsregulation minimal-invasiv im Messwiederholungsdesign analysiert werden kann (mehr zu diesem Modell: siehe 1.5). In einem weiteren Studienabschnitt, in dem durch die Anwendung des Public-Speaking-Paradigmas Akutstress induziert wird, werden als Hauptzielparameter Speichelcortisol und die Befindlichkeit während Akutstress herangezogen. Als Nebenzielparameter werden in diesem zweiten Studienabschnitt zudem BDNF, IL-1 $\beta$  und IL-8 im Sulkusfluid erfasst.

Zu Beginn der Arbeit stehen zwei Kapitel, die einen Überblick über die Themen Neurodermitis und Stress vermitteln. Diese werden zunächst nebeneinander stehend behandelt. Anschließend erfolgt die Verknüpfung der beiden Themen, indem Stress sowohl als *ein* Triggerfaktor der Neurodermitis, aber auch als Folge der Erkrankung beleuchtet wird. Durch den anschließenden Überblick zur Effektivität psychologischer Interventionen bei ND wird deutlich, welche große Bedeutung diese bei der Behandlung dieser Hauterkrankung haben sollten. Der theoretische Hintergrund schließt mit einer Zusammenfassung, die in den mit dieser empirischen Studie zu beantwortenden Fragestellungen mündet.

## **1.1 Neurodermitis (ND)**

Neurodermitis (ND) ist eine chronisch rezidivierende, entzündliche Hauterkrankung, die zu der Familie der Atopien zählt. Der Begriff „Atopie“ beschreibt eine polygen vererbte Bereitschaft, an einer atopischen Erkrankung zu leiden. Neben Neurodermitis gehören das allergische Asthma und die allergische Rhino-Konjunktivitis zu dem Kreis der atopischen Erkrankungen (Harth & Gieler, 2006; Steinhoff et al., 2006). Ihnen ist gemein, dass bei der Mehrzahl der Patienten eine erhöhte Menge von IgE in der Blutzirkulation vorliegt (Murphy et al., 2008). Neben der IgE-assoziierten, extrinsischen Form der Neurodermitis geht man heute von der Existenz einer zweiten IgE-unabhängigen intrinsischen Form aus (Brenninkmeijer et al., 2008a; Schmid-Grendelmeier et al., 2001).

### **1.1.1 Krankheitsbild**

Die Kardinalsymptome der ND sind eine typische Morphe (Ekzeme) an charakteristischen Körperstellen (Gelenkbeugen) und Juckreiz. Charakteristisch ist außerdem ein chronisch rezidivierender Verlauf. Dem Juckreiz wird oft mit Kratzen begegnet, welches dann zu zum Teil heftigen Kratzspuren führt (Braun-Falco et al., 2001; Harth & Gieler, 2006; Steinhoff et al., 2006).

Zur Vereinheitlichung der **Diagnosestellung** existieren zahlreiche Schemata aus verschiedenen Forschergruppen, die in den Jahren 1980 – 2005 entstanden sind (systematischer Überblick: Brenninkmeijer et al., 2008b). In der Regel werden die Diagnosekriterien nach Hanifin & Rajka (1980) angewandt, auch wenn diese im Vergleich zu anderen wenig validiert wurden und eine geringere Spezifität von 78% - 94% als andere Kriterien aufweisen (Williams & Grindlay, 2009). Die Hanifin & Rajka-Kriterien umfassen vier Haupt- und 23 Nebenmerkmale, von denen jeweils drei vorliegen müssen, um eine ND eindeutig zu diagnostizieren. Zu den vier **Hauptmerkmalen** zählen:

1. Pruritus (Juckreiz)
2. Lichenifizierung an typischen Orten; bei Erwachsenen besonders Gelenkbeugen, bei Kleinkindern und Säuglingen besonders Gesicht und Streckseiten
3. chronischer, rezidivierender Verlauf
4. positive Eigen- oder Familienanamnese für Atopien

## Theoretischer Hintergrund Neurodermitis

---

Die 23 **häufig assoziierten, anderen Merkmale sind:**

1. Krankheitsbeginn in früher Kindheit
2. Juckreiz beim Schwitzen
3. Unverträglichkeit von Wolle und Fettlösern
4. Nahrungsmittelunverträglichkeit
5. Ein Verlauf, der durch Umwelt- und psychische Faktoren beeinflusst wird
6. Weißer Dermographismus und verzögertes Blasswerden
7. Unspezifische Handdermatitis
8. Cheilitis (Lippenekzem)
9. Mamillenekzem (Brustekzem)
10. Xerosis (trockene Haut)
11. Ichthiosis (vermehrte Schuppenbildung mit Vergröberung der Hautstruktur)
12. Hautinfektionen (besonders durch Herpes simplex und Staphylococcus aureus)
13. Dennis Morgansche Falten am Unterlid
14. Halsfalten vorne
15. Rezidivierende Konjunktivitis (Augenbindehautentzündung)
16. Dunkle Augenhöhlen
17. Blässe und Gesichtserthem
18. cataracta subscapularis anterior
19. Keratokonus (kegelförmige Vorbauchung der Hornhaut)
20. erhöhtes Serum IgE
21. Sofortreaktion vom Typ 1 beim Hauttest
22. Perifollikuläre Akzentuierung
23. Pityriasis alba (kleieförmige Schuppung)

Wie bereits erwähnt, unterscheidet man innerhalb der ND zwei Formen: Die extrinsische und intrinsische ND (z.B. Bos et al., 2010; Novak & Bieber, 2004). Das Charakteristikum der extrinsischen Form der ND stellt die Produktion von allergenspezifischem IgE dar. Patienten mit extrinsischer ND weisen im Gegensatz zu Patienten mit intrinsischer ND Gesamt-IgE-Werte auf, die > 150 kU/l sind. Erhöhte IgE-Werte sind allerdings nicht das einzige Merkmal der extrinsischen im Vergleich zur intrinsischen ND: Die extrinsische ND kommt beispielsweise häufiger bei Männern vor

und beginnt früher im Vergleich zur intrinsischen ND (Schmid-Grendelmeier et al., 2001).

Zur Vergleichbarkeit der Effektivität von Behandlungen ist neben einer einheitlichen Diagnosestellung mittels Kriterien wie denen von Hanifin & Rajka (1980) auch eine **Schweregraderfassung** notwendig. Schmitt et al. (2007) identifizierten bei ihrer Suche nach Messverfahren zur Erfassung des Schweregrads der Neurodermitis 20 Skalen, von denen nach ihren Angaben nur drei hinreichend validiert wurden und sich hinsichtlich der Testgütekriterien als gut erwiesen. Bei diesen Skalen handelt es sich um das Scoring for Atopic Dermatitis (SCORAD), den Eczema Area and Severity Index (EASI) und den Patient-Oriented Eczema Measure (POEM). In der vorliegenden Studie wurde der SCORAD verwendet (European Task Force on Atopic Dermatitis, 1993; Oranje et al., 2007; siehe auch 2.2.2.1).

### **1.1.2 Prävalenz**

Die Neurodermitis ist eine der häufigsten entzündlichen Hauterkrankungen (Schmid-Grendelmeier & Ballmer-Weber, 2010). Die Angaben zur Prävalenz unterscheiden sich allerdings erheblich zwischen Studien und Kontinenten (Bos et al., 2010). Der Prozentsatz der an Neurodermitis erkrankten Kinder und Jugendlichen wurde für Deutschland mit Hilfe des Kinder- und Jugendsurveys (KiGGS; Schlaud et al., 2007) ermittelt. Hierbei wurde von 2003 – 2006 die 12-Monatsprävalenz der Neurodermitis in einer bundesweiten, für die Wohnbevölkerung repräsentativen Stichprobe (n = 17 641) 0 – 17-Jähriger auf der Basis von Elternangaben erhoben. Diese lag bei 7,2 % (Schlaud et al., 2007). Eine multizentrische Studie in Deutschland, die 1314 Kinder von Geburt an bis zum siebten Lebensjahr unter anderem hinsichtlich des Auftretens von Neurodermitis beobachtete, stellte in den ersten zwei Lebensjahren eine Lebenszeitprävalenz von 21,5% für ND fest (Illi et al., 2004). Einige Studien berichten, dass die Prävalenz für die ND in den vergangenen Jahren anstieg. Abramovits (2005) fasst hierzu zusammen, dass die Lebenszeitprävalenz von Kindern, die in den USA nach 1980 geboren wurden, bei 15–20 % liegt, was einen 3-4fachen Anstieg im Vergleich zu den Zahlen von 1950 bedeuten würde. Grize et al. (2006) konnten diesen Anstieg allerdings nicht bestätigen. Sie erhoben in den Jahren 1992, 1995, 1998 und 2001 in der Schweiz durch Querschnittstudien Daten zur Prävalenz für Atopien bei Kindern im Alter von 5 – 7 Jahren und verglichen die Prävalenzen miteinander. Die Zahlen

variierten zwar zwischen 14 und 18,4 %, unterschieden sich in diesem Zeitraum aber nicht signifikant.

Bei Erwachsenen sind die Zahlen deutlich geringer: In Deutschland litten nach ärztlichen Befragungen 1998 3,4 % der Erwachsenen an einer ND (Hermann-Kunz, 1999). In einer Querschnittsstudie mit älteren Probanden aus dem Saarland (50 – 75 Jahre; n = 9961) betrug die selbstberichtete Lebenszeitprävalenz der ND 4,3 % (Wolkewitz et al., 2007). Vergleicht man die Zahlen zur Lebenszeitprävalenz, die bei Kindern mit ND erhoben wurden (Grize et al., 2006) mit denen, die bei älteren ND-Patienten erfasst wurden (Wolkewitz et al., 2007), so gibt auch dies einen Hinweis darauf, dass die Prävalenz über die Jahrzehnte zugenommen hat. Hinsichtlich des Anteils der intrinsischen ND an allen ND-Erkrankungen sind die Zahlen sehr uneinheitlich und variieren zwischen 6,9 % und 55,6 % (Bos et al., 2010).

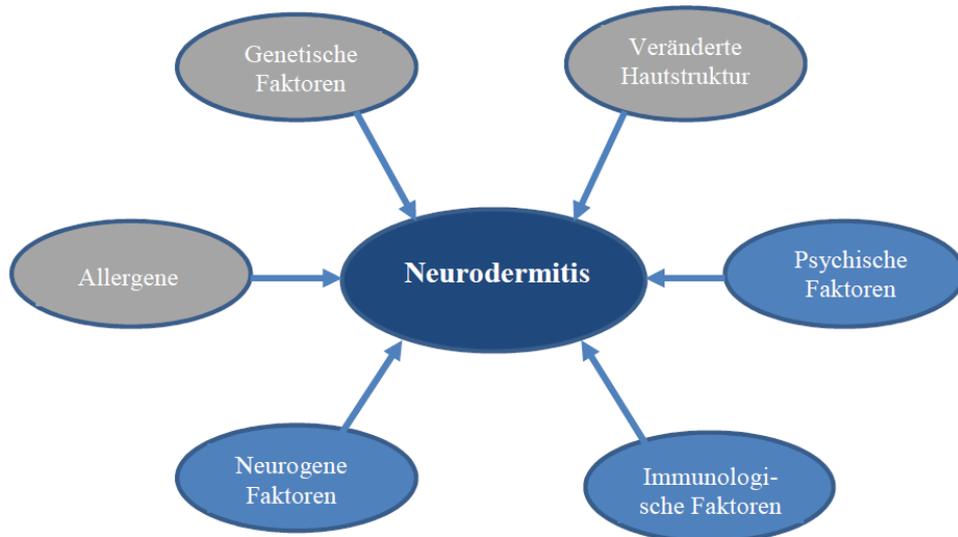
Zudem lassen sich demographische Risikoindikatoren einer Neurodermitis identifizieren: Ein hoher Bildungsstand der Eltern war in einer Studie positiv mit dem Vorhandensein von ND bei Kindern assoziiert. Dieser Zusammenhang bestand unabhängig von der familiären Prädisposition (Weber & Haidinger, 2010). Schram et al. (2010) fassten in einer systematischen Übersichtsarbeit von 26 Studien zusammen, dass zudem der Wohnort einen Risikofaktor der ND darstellt: In städtischen war im Vergleich zu ländlichen Gebieten das Risiko erhöht, an Neurodermitis zu erkranken.

### **1.1.3 Überblick zur Ätiopathogenese**

Man ist sich einig, dass es sich bei Neurodermitis um eine multifaktoriell bedingte Erkrankung handelt (Bieber, 2010; Braun-Falco et al., 2001; Schmid-Grendelmeier & Ballmer-Weber, 2010). Die Komplexität der Ätiopathogenese der Neurodermitis verdeutlicht Abbildung 1.1.3, modifiziert nach Schmid-Grendelmeier & Ballmer-Weber (2010). Bei der Betrachtung der Abbildung sei darauf hingewiesen, dass die einzelnen Faktoren selbstverständlich nicht als unabhängig voneinander betrachtet werden dürfen, sondern in ihrer Interaktion zur Entstehung und Aufrechterhaltung der ND führen.

## Theoretischer Hintergrund Neurodermitis

---



**Abbildung 1.1.3** Faktoren, von denen angenommen wird, dass sie bei der Entstehung und Ausbildung von Exazerbationen bei der Neurodermitis eine Rolle spielen (modifiziert nach Schmid-Grendelmeier & Ballmer-Weber, 2010). Zwischen den genannten Faktoren müssen vielfältige Wechselwirkungen angenommen werden. Immunologische, neurogene und psychische Faktoren sind farblich anders dargestellt, da sie für die vorliegende Arbeit von besonderem Interesse sind.

Auf die Bedeutung der genetischen Faktoren, der veränderten Hautstruktur und Allergene soll im Folgenden nur kurz eingegangen werden. Die **immunologischen, neurogenen und psychischen** Faktoren werden in den folgenden Kapiteln gesondert behandelt, da sie für die vorliegende Arbeit von vorrangiger Bedeutung sind.

Dass **genetische** Faktoren bei der Neurodermitis eine wichtige Rolle spielen, zeigen Daten einer breit angelegten genetisch-epidemiologischen Zwillingsstudie, die 1993 in Dänemark durchgeführt wurde. Die Konkordanzrate lag bei monozygoten Zwillingspaaren bei 0,72 und damit wesentlich höher als bei dizygoten Zwillingspaaren mit 0,23 (Schultz Larsen, 1993). Andere Studien berichten, dass die Wahrscheinlichkeit an Neurodermitis zu erkranken doppelt so hoch ist, wenn ein Elternteil an Neurodermitis leidet und dreifach so hoch, wenn beide Elternteile betroffen sind (Bieber, 2010). Neuere Assoziationsstudien legen nahe, dass die Chromosomenregion 1q21 eine wichtige Rolle bei der Erklärung der Neurodermitis spielen könnte. Hier sind Gene lokalisiert, die mit der epidermalen Funktion und der Aufrechterhaltung der epidermalen Homöostase in Verbindung gebracht werden (Maintz & Novak, 2007;

Wüthrich et al., 2007). Weitere Regionen, die mit erhöhten allergen-spezifischen IgE-Leveln assoziiert sind, stellen die Regionen 3p26, 4p14-15, 18q11-21, 18q21 dar (zur Übersicht siehe Maintz & Novak, 2007). Studien, die nach anderen Kandidaten-Genen suchten, fanden zudem Zusammenhänge zwischen dem Vorliegen der Neurodermitis und Veränderungen in der Chromosomenregion 5q31-33. Dieser Ort enthält Gene für die Expression der TH2-Zytokine IL-3, IL-4, IL-13 und GM-CSF (Bieber, 2010; Brown & Reynolds, 2006).

ND-Patienten weisen im Vergleich zu Hautgesunden außerdem häufig eine **veränderte Hautstruktur** mit Barrieredefekt und erhöhter Permeabilität auf (Elias, 2008; Schmid-Grendelmeier & Ballmer-Weber, 2010). Die trockene, raue Haut und der transepidermale Wasserverlust bei Neurodermitis-Patienten werden durch Loss-of-Function-Mutationen im Filaggrin-Gen (FLG) erklärt. Dieses Gen befindet sich auf der bereits oben genannten Chromosomenregion 1q21. Wenn hier Mutationen vorliegen, geht die strukturbildende Funktion des Filaggrins in der obersten Schicht der Epidermis verloren, so dass die Barrierefunktion der Haut nicht mehr vorhanden ist (Elias, 2008; Novak et al., 2008; Wüthrich et al., 2007). Häufig ist die Haut von ND-Patienten zudem dicht mit dem Bakterium *Staphylococcus aureus* besiedelt. Dieses hat einerseits auf lässionaler Haut beste Bedingungen sich anzusiedeln, kann aber andererseits auch selbst die Symptome der ND verschlimmern, indem es Antigene bildet, die gemeinsam mit dem Bakterium die Entzündung verstärken (Brown & Reynolds, 2006; Hinz et al., 2006). Als auslösende Faktoren der AD werden zudem **Allergene** angegeben, die über die Nahrung (z.B. Ei, Milch, Soja, Weizen und bestimmte Fischarten) und/oder die Luft (z.B. Hausstaubmilben, Tierhaare und Schimmel) aufgenommen werden (Hinz et al., 2006).

Neben den bereits genannten Einflussfaktoren auf Neurodermitis, gibt es auch **immunologische Faktoren**, die die Entzündungsreaktion in Gang setzen und aufrechterhalten. Auf diese wird im folgenden Kapitel genauer eingegangen.

### **1.1.4 Ätiopathogenese – immunologische Faktoren**

Beim menschlichen Immunsystem lassen sich zwei Abwehrstränge unterscheiden: das angeborene und das erworbene Immunsystem (Murphy et al., 2008; Welsch, 2006). Beide Stränge spielen bei der Entzündungsreaktion der Neurodermitis eine Rolle (Bieber, 2010). Das angeborene Immunsystem der Epidermis repräsentiert die erste

## Theoretischer Hintergrund

### Neurodermitis

---

Abwehrlinie gegen Infektionen der Haut. Wenn die Epidermis durch pathogene Mikroorganismen befallen wird, erfolgt eine Aktivierung von antimikrobiellen Peptiden, von denen bisher drei in der menschlichen Haut bekannt sind:  $\beta$ -Defensin 2 und 3 sowie Cathelicidin. Diesen Peptiden werden unterschiedliche Aufgaben bei der Elimination der Pathogene zugeschrieben. Die Haut von Neurodermitis-Patienten ist durch ein verringertes Vorkommen derselben gekennzeichnet, was eine erhöhte Ansprechbarkeit auf bakterielle Infektionen erklärt (Bieber, 2010).

Können die pathogenen Mikroorganismen nicht durch die Peptide des angeborenen Immunsystems eliminiert werden, kommen Zellen des erworbenen Abwehrsystems ins Spiel. Dann nehmen spezielle dendritische Zellen der Haut (Langerhans-Zellen und entzündliche, dendritische, epidermale Zellen) mit Rezeptoren für IgE die Antigene und/oder Allergene auf und präsentieren sie den T-Zellen, die man entsprechend ihrer Oberflächenstruktur in CD4- und CD8-Zellen unterteilt. Die CD8-Zellen haben zytotoxische Eigenschaften, wohingegen die CD4-Zellen, die auch als T-Helferzellen bekannt sind, den Prozess einer Entzündungsreaktion modulieren. Hier unterscheidet man die naiven T0-Zellen von den bereits aus undifferenzierten T0-Zellen hervorgegangenen TH1- oder TH2- Zellen, deren Unterscheidung ursprünglich aufgrund der Freisetzung unterschiedlicher Zytokine zustande kam (Mosmann et al., 1986; Murphy et al., 2008). Es ist weitestgehend anerkannt, dass das Krankheitsbild der Neurodermitis eine biphasische Entzündungsreaktion darstellt, bei der während der akuten Krankheitsphasen eine TH2/TH1 Dysbalance mit einer Verschiebung zugunsten des TH2-Profiles sowohl in der läsionalen als auch in der non-läsionalen Haut der Patienten vorliegt, während in chronischen Phasen der Erkrankung eine TH1-Dominanz zu beobachten ist (Bieber, 2010; Buske-Kirschbaum, 2007; Hinz et al., 2006; Homey et al., 2006; Leung et al., 2004). Das TH2-Profil der Neurodermitis-Patienten ist in der Anfangsphase der akuten Entzündungsreaktion durch vermehrte Ausschüttung von IL-4 und IL-13 geprägt, welche die Expression von Adhäsionsmolekülen auf Endothelialzellen veranlassen. IL-5 wird ebenfalls in der akuten Krankheitsphase vermehrt ausgeschüttet und sorgt für das Überleben eosinophiler Zellen. Dies führt bei Patienten mit Neurodermitis zu einer erhöhten Anzahl von Eosinophilen und erhöhten Werten im eosinophilen kationischen Protein in akuten Krankheitsphasen (Angelova-Fischer et al., 2006; Murat-Sušić et al., 2006). In den chronischen Krankheitsphasen

## Theoretischer Hintergrund Neurodermitis

---

dominiert demgegenüber das TH1-Profil, was mit vermehrter Ausschüttung von IFN- $\gamma$ , IL-12 und IL-5 einhergeht. Die Aufrechterhaltung des chronischen Krankheitsbildes, das durch trockene Haut und Lichenifikation (Hautverdickung) gekennzeichnet ist, wird weiterhin mit einer erhöhten Ausschüttung von IL-12 und IL-18, aber auch erhöhtem IL-17 und TGF-1 $\beta$  assoziiert. Eine Schlüsselrolle bei der Entzündungsreaktion der Neurodermitis spielt ebenso das thymische stromale Lymphopoietin (TSL), das von Keratinozyten ausgeschüttet wird. TSL ist für die Aktivierung und Migration von dendritischen Zellen in die Dermis verantwortlich. Die durch TSL aktivierten dendritischen Zellen fördern die TH-Zellen, die Zytokine IL-4, IL-5 und IL-13 zu exprimieren, hemmen aber die Produktion antiinflammatorischer Zytokine wie IL-10 und IFN-  $\gamma$  (Bieber, 2010). Als wichtiger am Entzündungsgeschehen der ND beteiligter immunologischer Marker wird seit einigen Jahren immer wieder auch das TH2-Zytokin IL-31 genannt: Es konnte sowohl in Tierstudien (Grimstad et al. 2008; Takaoka et al., 2005) als auch in Humanstudien (Bilsborough et al., 2006; Ezzat et al., 2011; Neis et al., 2006; Nobbe et al., 2012; Raap et al., 2008; 2012; Sonkoly et al., 2006) mit Neurodermitis und damit einhergehendem Juckreiz in Zusammenhang gebracht werden: Mäuse mit neurodermitisähnlichen Symptomen, die mit einem IL-31 Antikörper behandelt wurden, zeigten beispielsweise weniger Kratzverhalten als Mäuse, die unbehandelt blieben (Grimstad et al., 2008). Darüber hinaus war IL-31 in Hautbiopsien von ND-Patienten im Vergleich zu gesunden Kontrollen erhöht (Nobbe et al., 2012). Weiterhin korreliert die Expressionsrate von IL-31 mit der Expressionsrate von IL-4 und IL-13 (Neis et al., 2006), und der Schweregrad der Neurodermitis ist mit der IL-31-Konzentration im Serum korreliert (Ezzat et al., 2011).

Neuerdings unterscheidet man neben den TH1- und TH2-Zellen zwei weitere Gruppen der T-Zellen (TH-17 und regulatorische T-Zellen), die teilweise auch als wichtige Zellen bei der Pathogenese der Neurodermitis diskutiert werden (Bieber, 2010; Murphy et al., 2008; Werfel, 2009). Sich im Zuge der Pathogenese der ND lediglich der TH1/TH2-Dysbalance zuzuwenden, mag deshalb zu kurz greifen. Zunehmende Aufmerksamkeit gilt jüngst den TH17-Zellen, die IL-17 exprimieren. Bei Patienten mit Neurodermitis konnte während akuter Krankheitsphasen im Vergleich zu Hautgesunden eine vermehrte Ausschüttung von IL-17 beobachtet werden (Asarch et al., 2008; Koga et al., 2008; Louten et al., 2009; van Beelen et al., 2007), die außerdem mit der Schwere

## Theoretischer Hintergrund Neurodermitis

---

der Erkrankung korreliert war (Koga et al., 2008). Milovanovic et al. (2010) konnte zeigen, dass IL-17 auf direktem Wege die Differenzierung von IgE-sezernierenden Zellen verstärkt. Trotz des steigenden Interesses an diesen Zellen beginnt man allerdings erst, die Zusammenhänge zwischen TH-17 Zellen und der Pathogenese der Neurodermitis zu verstehen.

Auch IL-8 und IL-1 $\beta$ , zwei ganz allgemein für die Entzündungsregulation als wichtig anerkannte proinflammatorische TH1-Zytokine (z.B. Cavaillon et al., 2001; Oppenheim et al., 1991), werden im Zusammenhang mit Neurodermitis diskutiert. IL-8 und IL-1 $\beta$  werden beispielsweise vermehrt von Haut-Keratinocyten nach Stimulation mit Hausstaub(milben) ausgeschüttet (Arlian & Morgan, 2011; Dai et al., 2011). IL-8 wurde schon mehrmals bei Patienten mit ND im Blut oder in der Haut gemessen. Hierbei zeigten sich folgende Ergebnisse: Sowohl Kimata & Lindley (1994) als auch Bunikowski et al. (2001) fanden erhöhte IL-8 Werte im Blut von Kindern, die unter ND litten, im Vergleich zu hautgesunden Kontrollen. Hatano et al. (1999) fanden passend dazu, dass die messenger RNA für IL-8 im Blut bei erwachsenen ND-Patienten in höheren Konzentrationen als bei hautgesunden Kontrollen vorkam. Hon et al. (2008) konnten zudem zeigen, dass die IL-8 Konzentration im Blut von ND-Patienten signifikant positiv mit der Intensität der ND-Symptome assoziiert war. Casas et al. (2008; 2011) untersuchten sowohl bei pädiatrischen als auch erwachsenen ND-Patienten und hautgesunden Kontrollen IL-8 Konzentrationen in der Haut. Es zeigten sich signifikant erhöhte Werte bei den ND-Patienten. Zudem kam es nach einer Hydrotherapie zu einer Verringerung der lokalen IL-8 Konzentration, die mit einer Verringerung des Schweregrads assoziiert war (Casas et al., 2008). Dem Ansatz folgend, dass systemisch gemessene Konzentrationen von Entzündungsparametern keineswegs mit lokal gemessenen übereinstimmen müssen, untersuchten Fedenko et al. (2011) die Zytokin-Genexpression in der Haut und im peripheren Blut bei ND-Patienten und verglichen sie mit der von gesunden Kontrollen. Es zeigte sich eine signifikant erhöhte Genexpression für IL-8 in der Haut von ND-Patienten im Vergleich zu Hautgesunden. Im Blut fanden Fedenko et al. (2011) diese Unterschiede allerdings nicht. Eine neue, non-invasive Methode nutzend, konnten Niebuhr et al. (2011) zeigen, dass mit Peptidoglycan (ein Baustein der Zellwand von gram-positiven Bakterien wie *Staphylococcus aureus*) stimulierte Keratinocyten aus Haarfollikeln von ND-Patienten

weniger IL-8 produzierten als die von Hautgesunden. Ein ähnliches Ergebnis fand dieselbe Forschergruppe bereits für Blutzellen. Niebuhr et al. (2009) stimulierten aus peripherem Blut von ND-Patienten und hautgesunden Kontrollen extrahierte Makrophagen mit Peptidoglycan und fanden auch hier bei ND-Patienten eine verringerte Kapazität, IL-8 zu produzieren. Die im Vergleich zu anderen Studien unterschiedlichen Ergebnisse begründen Niebuhr et al. (2011) damit, dass zum Teil unterschiedliche Herangehensweisen (Untersuchung auf Protein- vs. mRNA-Level) gewählt wurden.

Studien, die die IL-1 $\beta$ -Produktion bei ND-Patienten mit der von Hautgesunden verglichen, findet man seltener. Ältere Studien (Jakob et al., 1995; Kapp et al., 1989; Räsänen et al., 1987) zeigen, dass aus Blutzellen extrahierte Monozyten von ND-Patienten nach in vitro Stimulation mit LPS oder Mitogen eine verringerte IL-1( $\beta$ )-Produktion aufweisen als Monozyten von hautgesunden Kontrollen. Higashi et al. (2001) und Hon et al. (2008) hingegen fanden keine Unterschiede in der IL-1 $\beta$ -Konzentration im Blut von Hautgesunden und ND-Patienten. Junghans et al. (1998) entnahmen epidermale Zellen von ND-Patienten und Gesunden und stimulierten diese mit Hausstaub. Hierbei zeigte sich, dass ND-Patienten wesentlich häufiger mit einer Hochregulierung der mRNA für IL-1 $\beta$  reagierten als die Kontrollen. In einer Tierstudie (Anthoni et al., 2007) wurden bei Mäusen vom Wildtyp durch Ovalbumin-Injektion Neurodermitissymptome verursacht. Anschließend wurden bei den Tieren Hautbiopsien durchgeführt. Die Stellen, die mit Ovalbumin behandelt worden waren, wiesen eine höhere mRNA Expressionsrate für IL-1 $\beta$  auf als Stellen, die lediglich mit Kochsalzlösung behandelt worden waren. Die Ergebnisse zum Zusammenhang von IL-8 und IL-1 $\beta$  und Neurodermitis sind somit nicht eindeutig, deuten aber eher darauf hin, dass diese TH1-Zytokine bei ND-Patienten vermehrt vorkommen. Dieses zusammenfassende Ergebnis lässt sich gut in das TH1/TH2-Zytokin-Profil eingliedern, das davon ausgeht, dass in chronischen Krankheitsphasen TH1-Zytokine, zu denen auch IL-1 $\beta$  und IL-8 zählen, vermehrt vorkommen.

### **1.1.5 Ätiopathogenese – neurogener Faktor BDNF**

Mittlerweile ist man sich darüber einig, dass auch **Neurotrophine** eine wichtige Rolle bei der akuten Entzündungsreaktion der ND spielen. Zu den Neurotrophinen zählen neben Nerve Growth Factor (NGF), Neurotrophin 3 und 4 auch der Brain Derived

## Theoretischer Hintergrund

### Neurodermitis

---

Neurotrophic Factor (BDNF). BDNF bindet ebenso wie die anderen Neurotrophine an den p75<sup>NTR</sup> Rezeptor und die Tyrosin Kinase Rezeptoren C und D. Neuerdings werden diesem Neurotrophin neben Aufgaben beim Nervenzellwachstum und bei der Differenzierung der Nervenzellen auch funktionelle Aufgaben hinsichtlich der Blutzellen zugeschrieben. Raap et al. (2006) berichten, dass BDNF eosinophile Funktionen moduliert, indem es die Apoptose eosinophiler Zellen verhindert. Dieses ist für das Krankheitsgeschehen der ND wichtig, da eosinophile Blutzellen sowohl antiinflammatorische als auch proinflammatorische Zytokine sezernieren. Sie spielen weiterhin eine wichtige Rolle bei der Entzündungsreaktion der Neurodermitis, indem sie toxische Proteine wie z.B. eosinophiles kationisches Protein oder Major Basic Protein ausschütten. Diese Proteine setzen ihre Toxizität dazu ein, Zellmembranen und letztendlich Gewebe zu schädigen (Martin et al., 1996).

Hinsichtlich der BDNF-Konzentrationen im Blut von Patienten mit Neurodermitis besteht allerdings kein eindeutiges Bild, zusätzlich weisen einige Studien darauf hin, dass es in diesem Kontext wichtig sein könnte, zwischen intrinsischer und extrinsischer ND zu unterscheiden: Hinsichtlich der basalen BDNF-Konzentration finden unabhängig von dieser Differenzierung einige Autoren erhöhte BDNF-Werte bei ND-Patienten im Vergleich zu Hautgesunden (Kimata, 2003a; Namura et al., 2007; Raap et al., 2005a; 2006), während andere keine Gruppenunterschiede beobachten konnten (Kupfer et al., 2001) oder gar reduzierte Werte fanden (Johannsson et al., 2008). Groneberg et al. (2007) zeigten in Hautbiopsien eine reduzierte Expression von BDNF in läSIONalen Mastzellen von Patienten mit Neurodermitis gegenüber Mastzellen gesunder Kontrollen (Groneberg et al., 2007). Weiterhin berichten manche Studien einen signifikanten Zusammenhang zwischen der Konzentration von BDNF im Blut und dem Schweregrad einer ND (Namura et al., 2007, Hon et al., 2007), der allerdings in der einzigen Studie, in der zwischen intrinsischer und extrinsischer ND differenziert wurde, nur für die intrinsische ND bestätigt werden konnte (Raap et al. 2006). Auf eine Ansprechbarkeit des BDNF auf psychologische Interventionen weisen Studien von Kimata (2003a) und Kupfer et al. (2001) hin. Kimata (2003a) beobachteten eine Reduzierung durch eine 30minütige Entspannungs-Intervention und Kupfer et al. (2001) eine Erhöhung in Reaktion auf eine akute Stressprovokation (siehe auch 1.3.1). Ergebnisse der Studien hinsichtlich des Vorkommens von BDNF bei ND-Patienten sind somit zwar nicht

## Theoretischer Hintergrund Neurodermitis

---

eindeutig, berichten aber *überwiegend*, dass die Entzündungsreaktion bei der Neurodermitis mit erhöhtem BDNF im Serum einhergeht. Die wenigen Studien, die Veränderungen der BDNF-Konzentration im Zusammenhang mit Belastung/Erholung untersuchten, legen nahe, dass sich BDNF durch psychologische Interventionen modulieren lässt. Ob sich die BDNF-Konzentration auch durch ein Stressbewältigungstraining verändern lässt, soll mit dieser Studie überprüft werden.

Durch das bisher Gelesene wurde deutlich, dass es sich bei Neurodermitis um ein Krankheitsbild handelt, das durch ein Zusammenspiel unterschiedlicher Faktoren entsteht und exazerbiert: Neben immunologischen Faktoren, scheinen auch neurogene Faktoren eine wichtige Rolle bei dem Krankheitsgeschehen dieser Hauterkrankung zu spielen. In den folgenden Kapiteln soll es nun um das Thema Stress gehen, da auch Stress immer wieder als ein Triggerfaktor der ND diskutiert wird.

## **1.2 Stress und Stressbewältigung**

Stress wird als ein Triggerfaktor der Neurodermitis gesehen (Harth & Gieler, 2006). Die Rolle, die Stress bei der Neurodermitis spielt, wird im nächsten Kapitel (1.3) erläutert, nachdem zunächst in diesem Kapitel auf den Stressbegriff, bedeutsame Stresstheorien, das Stresshormon Cortisol und die Auswirkungen von Stress auf Entzündungsparameter eingegangen wird. Im Zuge der Stresstheorien wird auch auf Strategien/Studien zur Stressbewältigung eingegangen, welche für diese Arbeit von besonderer Bedeutung sind.

### **1.2.1 Definition des Stressbegriffs**

Obwohl Stress ein oft benutzter Begriff des täglichen Lebens ist, besteht Uneindeutigkeit hinsichtlich der Bedeutung des Wortes (McEwen, 2000). Ursprünglich wurde der englische Begriff „stress“ in der Physik verwendet und bezog sich auf die Beanspruchung oder den Zug von unbelebtem Material (Rensing et al., 2006). Eine Definition des Begriffs, die sich auf den Humanbereich bezieht, versucht Nitsch (1981), indem er Stress als „recht unterschiedliche Gegebenheiten wie direkte Einwirkungen schädlicher Reize, körperliche Anstrengung, subjektive Bedrohung, physiologische Reaktionsmuster oder bestimmte psychische Zustände“ bezeichnet (Seite 39, Absatz 1). Dieses Zitat verdeutlicht, dass das Wort „Stress“ für sehr verschiedene Dinge benutzt wird: So kann Stress sich laut dieser Definition sowohl auf bestimmte *Situationen*, aber auch auf die *körperlichen und psychischen Reaktionen* in diesen Situationen beziehen. Bei genauerer Betrachtung von Stresstheorien wird deutlich, dass die unterschiedlichen Gegebenheiten, die als Stress definiert werden, daher rühren, dass jeweils unterschiedliche Aspekte von Stress im Vordergrund stehen (Deinzer, 2002). In dem nächsten Kapitel wird deutlich, welche unterschiedlichen Aspekte des Stressbegriffes einzelne Stresstheoretiker in den Fokus rückten. Zunächst wird hierbei auf die Theorie von Selye eingegangen, die körperliche Stressreaktionen hervorhebt. Anschließend wird die Stresstheorie von Lazarus und Folkman erläutert, die kognitive Stressreaktionen und die Stressverarbeitung in den Vordergrund stellt.

### **1.2.2 Stresstheorien**

Eine Stresstheorie, die aus zahlreichen Tieruntersuchungen hervorging und bei der die körperlichen Reaktionen im Fokus stehen, stammt von Hans **Selye**. Zentraler Bestandteil seiner Theorie ist, dass jede Art von Anforderung zu einer Abfolge von körperlichen Reaktionen führt, die er unter dem Begriff Allgemeines Adaptationssyndrom (AAS) zusammenfasst. Das AAS unterteilt er in die Alarmreaktion, die Widerstandsphase und die Erschöpfungsphase, wobei er die Alarmreaktion nochmals in eine Schock- und Gegenschockphase untergliedert. In der Schockphase kommt es zunächst zu einer sympathoadrenomedullären Aktivierung und Läsionen im Gastrointestinaltrakt. In der anschließenden Gegenschockphase dominiert dann die Aktivierung der Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-Achse (HHNA), die mit vermehrter Glukokortikoid-Ausschüttung (u.a. Cortisol; siehe auch 1.2.3) einhergeht. Die vermehrte Ausschüttung von Glukokortikoiden ist ebenso Hauptmerkmal der Widerstandsphase, in der laut Selye der Widerstand gegenüber einem spezifischen Stressor erhöht ist. Gegenüber anderen Stressoren kann der Widerstand in diesem Stadium aber verringert sein. In der abschließenden Erschöpfungsphase kommt es zu einem Nachlassen der Reaktionen, das System bricht zusammen und Krankheit kann die Folge sein (Selye, 1953; Deinzer, 2002).

Im Gegensatz zu Selyes Stresstheorie, in der die körperlichen Reaktionen auf stresshafte Ereignisse im Vordergrund stehen, postulieren **Lazarus und Folkman** einen kognitiven Ansatz der Stressverarbeitung. In ihrer Theorie sind die geistigen Reaktionen in einer stressvollen Situation und ihre Bedeutung für die Reaktionen der Person im Fokus. Sie gehen davon aus, dass die Konfrontation mit einem Stressor mehrere Bewertungsprozesse zur Folge hat. So wird die Situation dahingehend bewertet, ob und inwiefern sie überhaupt stresshaft ist, in dem Sinne, dass sie eine Bedrohung, einen Verlust oder eine Herausforderung darstellt. Diese Einschätzung der Situation bezeichnet Lazarus als „primary appraisal“ (Lazarus, 1966; S. 161). Ein weiterer Bewertungsprozess, das „secondary appraisal“ fokussiert die mögliche Bewältigung „how much am I in danger from anything I do about the threat or to what extent will any particular action relieve the danger“ (Lazarus, 1966; S. 161). Wichtig ist den Autoren dabei, dass diese beiden Arten von Bewertung nicht nacheinander erfolgen müssen, sondern sich zeitlich

## Theoretischer Hintergrund Stress und Stressbewältigung

---

überschneiden können. Auf sekundäre Bewertungsprozesse folgt häufig eine Form der Stressbewältigung. Stressbewältigung (in der englischen Literatur Coping) definieren Lazarus & Folkman (1984) wörtlich als „constantly changing cognitive and behavioral efforts to manage specific external and/or internal demands that are appraised as taxing or exceeding the resources of the person“ (Lazarus & Folkman, 1984; Seite 141). Laut Lazarus und Folkman kann man beim Coping problem- oder emotionsfokussiert vorgehen, wobei eine problemfokussierte Herangehensweise eine aktive Änderung der Situation meint und beim emotionsfokussierten Coping kognitive Prozesse eingeleitet werden, die dazu führen, dass die Situation als nicht mehr so stressvoll bewertet wird (Lazarus & Folkman, 1984). Mit der Einführung eines dritten Bewertungsprozesses, dem Reappraisal, betonen die Autoren, dass die Bewertungen nicht statisch sind, sondern sich transaktional im Laufe des Geschehens aufgrund innerer und äußerer Einflüsse, u.a. der Ressourcenabschätzung (secondary appraisal) oder dem Coping verändern können (Lazarus & Folkman, 1984).

Während in der erstgenannten Stresstheorie von Selye also die körperlichen Reaktionen auf Stress im Vordergrund stehen, sind es bei Lazarus und Folkman die kognitiven Reaktionen. Einen ähnlichen Ansatz wie die letztgenannten verfolgt Kaluza (2004). Er geht davon aus, dass bei der Bestimmung von Stress grundsätzlich *drei Ebenen* voneinander unterschieden werden: Neben der Stressreaktion und den Stressoren sind es nach Kaluza auch Motive und Einstellungen des Individuums, die das Stressgeschehen bestimmen. Als Stressoren beschreibt er äußere Bedingungen, infolge deren Auftretens es zu einer Stressreaktion kommt. Er unterscheidet physikalische, körperliche, soziale und Leistungsstressoren. Motive und Einstellungen des Individuums münden in Denkstilen, die entweder stressverstärkend oder stressmindernd wirken können. Bei der Stressreaktion unterscheidet Kaluza eine kognitiv-emotionale, behaviorale und körperliche Stressreaktion (Kaluza, 2004). Laut Kaluza kann die Stressbewältigung an allen drei Ebenen ansetzen, indem Stressoren gemieden oder stressbezogene Denkstile verändert werden oder palliativ die Stressreaktion gemindert wird. Diesem Ansatz folgt auch das in dieser Arbeit angewandte Stressbewältigungstraining.

Welche Stressbewältigungsstrategien angewendet werden, hängt von vielen Faktoren ab, u.a. von dem Geschlecht: Weibliche Probanden suchen eher emotionale Unter-

stützung, ruminieren über Probleme und verwenden positive Selbstinstruktionen, während männliche Probanden vermehrt Vermeidungsverhalten zeigen (Eschenbeck et al., 2007; Tamres et al., 2002). Dies ist u.a. ein Grund dafür, dass in dieser Arbeit das Geschlecht als Kovariate berücksichtigt wird.

### **1.2.3 Das Stresshormon Cortisol**

Im Zuge einer Stressreaktion kommt es also sowohl zu kognitiven Bewertungsprozessen, Emotionen und bestimmten Verhaltensweisen des Individuums als auch zu physiologischen Reaktionen (Kaluza, 2004).

Bei den physiologischen Reaktionen ist neben der Aktivierung des sympathoadrenomedullären Systems, infolge dessen es zur Ausschüttung von Noradrenalin und Adrenalin kommt, die Aktivierung der HHN-Achse von großer Bedeutung. Bei ihrer Aktivierung kommt es zur Ausschüttung von **Cortisol**. Die Sekretion dieses Glukokortikoids erfolgt, wenn zuvor hypothalamisches Corticotropin-Releasing-Hormon (CRH) über das portale Gefäßsystem die Adenohypophyse erreicht und dort die Proopiomelanokortinzellen (POMC-Zellen) stimuliert, das adrenokortikotrope Hormon (ACTH) zu bilden. Dieses gelangt dann über die Blutbahn in die Nebennierenrinde und stimuliert dort die Sekretion von Cortisol. Sowohl die CRH-sezernierenden Zellen des Hypothalamus als auch die ACTH-sezernierenden Zellen der Hypophyse exprimieren inhibitorische Rezeptoren für Cortisol, wodurch es auf mehreren Ebenen zu einer negativen Rückkopplung kommt, die dauerhaft überschießende Reaktionen verhindert (Schmidt et al., 2000; Golenhofen, 1997).

Cortisol bewirkt im Körper, ähnlich wie die Katecholamine, aber aufgrund seiner größeren Halbwertszeit, länger anhaltend eine katabole Reaktionslage. Es hat dabei auch komplexe Wirkungen auf die Entzündungsreaktion (Kudielka et al., 2012). Cortisol wird daher in psychoimmunologischen Studien häufig als valider endokriner Stressindikator bestimmt. In diesen Studien wird als Laborstressor vorzugsweise das Paradigma des Public Speaking, teilweise gekoppelt mit weiteren Komponenten, verwendet, das profunde Cortisolreaktionen hervorruft (z.B. Deinzer et al., 2004; Garcia-Leal et al., 2005; Wardle et al., 2011; Weik et al., 2008; Westenberg et al., 2009). Die Messung von Cortisol erfolgt dabei oft im Speichel, nachdem Studien gezeigt haben, dass die Speichel-Cortisolkonzentration die freie und damit biologisch aktive Fraktion des Serum-Cortisols reflektiert (Kudielka et al., 2012).

Die Aktivierung der HHNA wird von vielen Faktoren moderiert. Hierzu zählen z.B. das Geschlecht, die Einnahme hormoneller Kontrazeptiva, das Rauchverhalten, der Body-Mass-Index (BMI), das Stresslevel und die ND-bedingte Salbennutzung (Benson et al., 2009; Gadek-Michalska & Bugajski, 2003; Gruenberg & Mikhail, 1976; Kirschbaum et al., 1993; Kudielka & Kirschbaum, 2005; Rohleder & Kirschbaum, 2006; Wirtz et al., 2008). Deshalb werden diese Faktoren in der vorliegenden Arbeit als Kontrollvariablen bzw. im Falle des Geschlechts als Kovariate berücksichtigt (siehe auch 2.2.3).

Die Cortisolsekretion verändert sich aber nicht nur auf Akutstress. Längerfristige Belastungen gehen mit einer Veränderung basaler Werte einher, die sich im zirkadianen, speziell dem morgendlichen Cortisolprofil nachweisen lassen (Chida & Steptoe, 2009; Clow et al., 2006; Izawa et al., 2007; Kunz-Ebrecht et al., 2004; Mommersteeg et al., 2006; Pruessner et al., 1999; Steptoe et al., 2004; Weekes et al., 2008; Weik & Deinzer, 2010).

In der physiologischen Stressreaktion nimmt das Hormon Cortisol also eine wesentliche Rolle ein. Es soll deshalb auch in dieser Studie sowohl morgens als auch während einer Akutstresssituation im Speichel erhoben werden als ein allgemeiner und unspezifischer Indikator der körperlichen Stressreaktion. Für die Neurodermitis spezifischer könnten neuroimmunologische Veränderungen sein. Für diese Arbeit relevante Erkenntnisse dazu, wie neuroimmunologische Parameter auf Stress reagieren, fasst das folgende Kapitel zusammen.

#### **1.2.4 Auswirkungen von Stress auf neuroimmunologische Parameter**

Seegerstrom & Miller (2004) analysierten in ihrer Metaanalyse anhand von 293 Studien, die zwischen 1960 und 2001 durchgeführt wurden, Stresseffekte auf immunologische Faktoren. Sie unterschieden zwischen vier verschiedenen Arten von Stressoren: akute, zeitbegrenzte Stressoren, die nicht länger dauern als Minuten (z.B. das Halten einer Rede im Labor); kurze natürliche Stressoren (z.B. Examens-Stress); kritische Lebensereignisse (z.B. der Tod eines nahen Verwandten oder das Erleben einer Naturkatastrophe) und chronische Stressoren (z.B. die Pflege eines an Demenz erkrankten Angehörigen). Sie konnten zeigen, dass Assoziationen von immunologischen Faktoren und Stress von der Dauer des erlebten Stressors abhängig sind: Akute Stressoren gingen mit der Hochregulierung einiger Parameter der natürlichen Abwehr einher. Die stärksten Korrelationen beobachteten sie hinsichtlich

## Theoretischer Hintergrund

### Stress und Stressbewältigung

---

der erhöhten Anzahl der natürlichen Killerzellen und der Granulozyten im peripheren Blut. Darüber hinaus beobachteten sie eine erhöhte Produktion von IL-6 und IFN  $\gamma$ . Auch kurze, natürliche Stressoren gingen eher mit Veränderungen der Zytokinproduktion einher und weniger mit Veränderungen in der zellulären Abwehr. Nach dem Erleben eines kurzen, natürlichen Stressors ließ sich eine verringerte Produktion der TH1-Zytokine (IFN  $\gamma$ ) sowie eine vermehrte Ausschüttung der TH2-Zytokine (IL-6; siehe auch Kang & Fox, 2001) beobachten. Kritische Lebensereignisse waren lediglich mit einer Erhöhung von zirkulierenden natürlichen Killerzellzahlen und einer erhöhten Anzahl von Antikörpern gegen das Epstein Barr Virus (EBV) assoziiert. Das Erleben chronischer Stressoren ging nicht mit systematischen Veränderungen in der Anzahl von Immunzellen einher, war aber grundlegend mit negativen Veränderungen der funktionalen Eigenschaften sowohl des zellulären als auch humoralen Immunsystems assoziiert.

Stephoe et al. (2007) fassten Studien der vergangenen zwei Jahrzehnte (1993 – 2007) zusammen. Sie berichten allein von *Akustress-Effekten* auf zirkulierende inflammatorische Zytokine beim Menschen, die zumeist im Plasma oder Serum erfasst wurden. In ihre Analyse gingen 30 Studien mit insgesamt 1749 Probanden ein, die teilweise gesund waren, teilweise aber auch unter chronischen Krankheiten (z.B. Psoriasis, Rheumatoide Arthritis, Lupus erythematosus) litten. Als akuter Stressor wurden in den Studien verschiedene in der Psychologie bewährte Laborstressoren eingesetzt. Die Metaanalyse ergab, dass Laborstress mit einer erhöhten Ausschüttung von zirkulierendem IL-6 einherging, welches als ein Zytokin mit sowohl anti- als auch proinflammatorischen Eigenschaften beschrieben wird. Darüber hinaus berichten Steptoe et al. (2007) über signifikant erhöhtes IL-1 $\beta$  nach Stressprovokation. IL-1 $\beta$  kann somit als ein stresssensitiver Parameter angesehen werden. Steptoe et al. (2007) fassten in ihrer Metaanalyse zudem Studien zusammen, in denen weiße Blutzellen von akut gestressten Probanden *in vitro* stimuliert wurden. Die *in vitro*-Stimulation wurde in 13 Studien durchgeführt, wobei zumeist als stimulierendes Medium Lipopolysaccharid zum Einsatz kam. In diesen Studien zeigte sich ein robuster Effekt für die Erhöhung von IL-1 $\beta$ . Kritisch anzumerken ist an dieser Studie, dass von Beginn an Studien ausgeschlossen wurden, die Akutstresseffekte *lokal* (z.B. in der Haut) gemessen haben. Auswirkungen von Akutstress auf Immunparameter lassen sich nämlich nicht nur im

## Theoretischer Hintergrund

### Stress und Stressbewältigung

---

Blut (systemisch), sondern auch lokal beispielsweise über das Modell der Gingivitis nachweisen (siehe auch 1.5). Es ist wichtig zu beachten, dass lokale Effekte systemischen Effekten nicht gleichen müssen (Hopkins, 2007). Beispielsweise können Stresshormone systemisch die TNF- $\alpha$ -Produktion unterdrücken, während sie lokal zu einer vermehrten Ausschüttung von TNF- $\alpha$  führen können (Calcagni & Elenkov, 2006). Lokal wurden bislang IL-1 $\beta$  und IL-8 auf ihre Stressreagibilität hin untersucht. Diese Zytokine werden sowohl im Zusammenhang der ND diskutiert, sind aber vor allem als allgemeine, an der Entzündungsregulation beteiligte Parameter anerkannt (z.B. Cavillon, 2001; Krause et al., 2012; Oppenheim et al., 1991). Deinzer et al. (1999; 2000a; 2004) und Weik et al. (2008) konnten in einer Reihe von Studien Zusammenhänge zwischen akutem und mittelfristigem Stress und der IL-8- und IL-1 $\beta$ -Konzentration im Sulkusfluid des Sulcus gingivalis beobachten. Alle Studien wiesen dabei auf eine erhöhte proinflammatorische Reaktionslage unter Belastungsbedingungen hin. In einer Tierstudie zeigten Singh et al. (1999) zudem, dass durch 30minütige Fixation gestresste Ratten eine höhere Mastzellaktivität und eine erhöhte Anzahl von Mastzellen in der Haut aufwiesen als ungestresste Kontrollratten. Dieses Ergebnis ist an dieser Stelle insofern wichtig, da Mastzellen u.a. in der Lage sind, IL-1 $\beta$  und IL-8 zu sezernieren (Gri et al., 2012; Wedemeyer & Galli, 2000). Dies deutet darauf hin, dass diese Interleukine auch bei Patienten mit entzündlichen Hauterkrankungen bedeutsam sein müssten.

Als stresssensitiv erwies sich ebenso der im Zusammenhang mit ND diskutierte Parameter BDNF. Kupfer et al. (2001) konnten zeigen, dass die BDNF-Konzentration im Serum nach Akutstress sowohl bei Hautgesunden als auch bei Patienten mit ND signifikant anstieg. Ebenso fanden Meng et al. (2011) nach Akutstressinduktion erhöhte BDNF-Konzentrationen im Serum von gesunden und alkoholabhängigen Probanden. Lakshminarasimhan & Chattarji (2012) untersuchten die Effekte von akutem Immobilisierungs-Stress bei Ratten auf die BDNF-Konzentration im Hirngewebe und fanden, dass diese Art von Stress zu erhöhter BDNF-Konzentration in der basolateralen Amygdala führte, welche 10 Tage anhielt. Die zuletzt genannten Zytokine sowie der neurogene Faktor BDNF werden auch in dieser Arbeit als stressensitive Parameter sowohl vor als auch nach einem Stressbewältigungstraining und in einer Akutstresssituation erfasst.

Bislang wurde deutlich, dass Stress sich auf endokrine, immunologische und neurogene Faktoren auswirkt. Viele der genannten Veränderungen werden in der Literatur mit erhöhten Krankheitsrisiken in Verbindung gebracht. Neben diesem pathogenetischen Ansatz, der Stress als Krankheitsursache untersucht, könnte man nun auch einen salutogenetischen Ansatz verfolgen, der prüft, wie sich eine verbesserte Stressbewältigung auf Gesundheit und Krankheit und damit assoziierte Parameter auswirkt. Dieser Frage geht das nächste Kapitel nach.

### **1.2.5 Stressbewältigungstrainings bei somatischen Erkrankungen**

Sowohl psychische als auch physiologische Effekte von Stressbewältigungstrainings wurden bereits bei Patienten mit unterschiedlichen Krankheitsbildern festgestellt. In diesen Studien wurden u.a. Patienten mit Prostata-Karzinom (Cohen et al., 2011; Penedo et al., 2004; 2008), Brustkrebs (Antoni et al., 2001; McGregor et al., 2004; Philipps et al., 2008), Hypertonie (Garcia-Vera et al., 1997; 1998; Zurawski et al., 1987), ischämischer Herzkrankheit (Blumenthal et al., 2005) oder Rheumatoider Arthritis (de Brouwer et al., 2011) untersucht. Auffällig ist, dass die meisten Studien, die Effekte von Stressbewältigungstrainings analysierten, allerdings in der Gruppe der HIV-Patienten durchgeführt wurden. Diese zahlreichen Untersuchungen wurden bereits in einer Metaanalyse von Scott-Sheldon et al. (2008) und einem Review von Brown & Venable (2008) zusammengefasst.

Scott-Sheldon et al. (2008) beurteilten 35 Studien aus den Jahren 1986 – 2006. Es zeigte sich, dass SBTs bei HIV-Patienten positive Effekte auf psychologische Faktoren wie Angst, Depression, Stress und die Lebensqualität hatten. Physiologisch zeigte sich keine Veränderung hinsichtlich der Anzahl der CD4+ Zellen, der viralen Belastung oder hormoneller Parameter durch die Teilnahme an einem SBT. Zu ähnlichen Ergebnissen kommt auch das Review von Brown & Venable (2008). Nach Sichtung von 21 durchgeführten Studien bei Patienten mit HIV, von denen 14 randomisierte, kontrollierte Studien waren, fanden sie meist positive Effekte von SBTs auf psychologische Variablen (wahrgenommenen Stress, Depression, Angst, soziale Unterstützung und Lebensqualität). Einige der eingeschlossenen Studien untersuchten zudem Effekte auf physiologische Parameter: Hierbei zeigten sich keine Unterschiede in der Anzahl der CD4-Zellen (n = 5 Studien) oder natürlicher Killerzellen (n = 1 Studie) zwischen Probanden, die an einem SBT teilgenommen hatten und Probanden

## Theoretischer Hintergrund

### Stress und Stressbewältigung

---

der KG. Die Effekte eines SBTs auf die Anzahl von zytotoxischen Zellen waren nicht eindeutig: Eine Studie berichtete über eine erhöhte Anzahl zytotoxischer Zellen in der Interventionsgruppe, eine andere fand keine Unterschiede zwischen den Gruppen. In zwei Studien ließen sich aber geringere Noradrenalin-Werte in der Gruppe der SBT-Teilnehmer gegenüber den Kontrollen nach dem Stressbewältigungstraining aufzeigen. Dies galt wiederum nicht für die anderen Stresshormone Adrenalin und Cortisol.

Bei Patienten mit Prostata-Karzinom kam es durch ein 10wöchiges kognitiv-behaviorales Stressbewältigungstraining zu Verbesserungen des subjektiven körperlichen und emotionalen Wohlbefindens, der sexuellen Funktionsfähigkeit und der Lebensqualität (Penedo et al., 2004; 2008). Cohen et al. (2011) fanden in dieser Patientengruppe zudem, dass Männer, die zuvor an einem Stressbewältigungstraining teilgenommen hatten, 48 Stunden nach Prostatektomie eine höhere Zytotoxizität der natürlichen Killerzellen und mehr IL-1 $\beta$  im Blut aufwiesen als Männer, die die Standard-Medizinversorgung erhielten.

Antoni et al. (2001) konnten zeigen, dass sich durch die Teilnahme an einem SBT die Prävalenz einer moderaten Depression bei Brustkrebs-Patientinnen verringerte. McGregor et al. (2004) fanden darüber hinaus, dass Brustkrebs-Patientinnen, die nach ihrer Brust-Operation randomisiert einem kognitiv-behavioralen Stressbewältigungstraining zugeordnet worden waren, im Vergleich zu Patientinnen, die nur ein 1-Tages-Seminar im Vortragsstil zum Thema Stressbewältigung erhielten, sechs Monate nach ihrer Brustoperation eine erhöhte Lymphozyten-Proliferationsrate *in vitro* aufwiesen. Darüber hinaus zeigten Philipps et al. (2008) in einem RCT mit 128 non-metastatischen Brustkrebs-Patienten, dass es durch ein 10wöchiges kognitiv-behaviorales Trainingsprogramm im Vergleich zu einem eintägigen Psychoedukationsseminar zu verringerten Cortisol-Werten im Speichel innerhalb der nächsten 12 Monate und zu einer größeren Entspannungsfähigkeit kam.

Bereits früh wurden die Effekte eines SBT bei Hypertonikern untersucht. Zurawski et al. (1987) fanden, dass SBT-Teilnehmer unter Ruhe einen geringeren diastolischen Blutdruck aufwiesen als Probanden der Kontrollgruppe, die eine minimale Intervention, in Form eines Biofeedback-Trainings, erhalten hatten. Garcia-Vera et al. (1997; 1998) konnten ebenfalls Auswirkungen eines SBTs auf den Blutdruck (systolisch und diastolisch) beobachten, die zudem mit der Zunahme an Problemlösefertigkeiten

## Theoretischer Hintergrund

### Stress und Stressbewältigung

---

korrelierten: Anstiege in Problemlösefertigkeiten gingen mit einer Reduktion des Blutdrucks einher (Garcia-Vera et al., 1998). Blumenthal et al. (2005) verglichen in ihrer randomisierten, kontrollierten Studie die Depressions- und Stresswerte von Patienten mit ischämischer Herzkrankheit, die an einem SBT teilgenommen hatten, mit denen einer Wartekontrollgruppe. Die Werte waren nach Teilnahme am Training signifikant geringer als in der Kontrollgruppe.

De Brouwer et al. (2011) untersuchten die Effekte eines SBTs bei Patienten, die unter Rheumatoider Arthritis litten. Sie konnten neben positiven Effekten auf das Angstlevel, auch geringere stressinduzierte Cortisol-Werte im 9 Wochen-Follow-Up in der Gruppe der SBT-Teilnehmer im Vergleich zu den Kontrollen feststellen.

Die hier zitierten Studien zeigen, dass sich die Teilnahme an Stressbewältigungstrainings in vielen Patientengruppen nicht nur auf das psychische Wohlbefinden, sondern auch auf stressassoziierte und Immun-Parameter auswirkt. Trotz dieser Hinweise besteht der Bedarf, die psychophysiologische Forschung in diesem Bereich fortzuführen, um zukünftig auch Aussagen über die Effektivität von Stressbewältigungstrainings bei weiteren Krankheitsbildern treffen zu können.

In dem vorangegangenen Kapitel wurden nach der Beleuchtung des Stressbegriffs für diese Arbeit relevante Stresstheorien vorgestellt und physiologische Stressreaktionen genauer beschrieben. Abschließend widmete sich dieses Kapitel der Effektivität von Stressbewältigungstrainings bei unterschiedlichen somatischen Erkrankungen. Im Folgenden sollen nun die bisher unabhängig voneinander behandelten Themen „Neurodermitis“ und „Stress“ miteinander verknüpft werden, indem Stress sowohl als ein möglicher Einflussfaktor als auch als Folge der Hauterkrankung betrachtet wird.

### **1.3 Neurodermitis und Stress(-bewältigung)**

Stress und Neurodermitis werden immer wieder in Zusammenhang gebracht. Dabei wird von einer bidirektionalen Assoziation ausgegangen (Arndt et al., 2008; Chida et al., 2008): Stress gilt einerseits als ein kausaler Faktor im multifaktoriellen Krankheitsgeschehen, der einen Schub triggern oder zur Aggravation beitragen kann, andererseits kann die Krankheit aber auch selbst als Stressor betrachtet werden, indem sie beispielsweise zu juckreizbedingten Schlafstörungen führt, Fehlzeiten bei der Arbeit mit sich bringt, hohe Kosten verursacht und das Aussehen beeinträchtigt (Barankin & DeKoven, 2002; Carroll et al., 2005; Chamlin et al., 2004; 2006). Die folgenden Abschnitte fassen zunächst Studien zusammen, die Stress als möglichen Einflussfaktor der ND betrachten und danach solche, die sich der Bedeutung der ND als Stressor zuwenden.

#### **1.3.1 Stress – ein Triggerfaktor der Neurodermitis**

Klinische Beobachtungen (Rajka et al., 1986) und der Bericht einiger Fallstudien unterstützen die Annahme, dass psychologischer Stress eine bedeutsame Rolle im multifaktoriellen Krankheitsgeschehen der Neurodermitis spielt (zusammenfassend: Kimyai-Asadi & Usman, 2001; Morren et al., 1994; Picardi & Abeni, 2001).

Zunächst werden Assoziationsstudien vorgestellt, in denen durch Fragebogenerhebungen gezeigt werden konnte, dass Zusammenhänge zwischen Neurodermitis und Stress bestehen. Studien, die den Zusammenhang zwischen dem Auftreten von psychologischem Stress und Exazerbationen untersuchten, nutzten beispielsweise retrospektive Befragungen oder die Tagebuch-Technik (King & Wilson, 1991; Gil et al., 1987). Gil et al. (1987) befragten 44 Kinder mit starker Neurodermitis und deren Familien zu kritischen Lebensereignissen, chronischer Belastung im Alltag und familiärer Umgebung. Zudem wurde der Schweregrad der Erkrankung erfasst. Regressionsanalytisch zeigte sich, dass das Stresserleben und die familiäre Umgebung wichtige Prädiktoren der Symptomschwere waren. In der Studie von King & Wilson (1991) bewerteten 50 Probanden mit Neurodermitis und 30 hautgesunde Kontrollprobanden 14 Tage lang jeden Abend ihre emotionale Belastung, ihr interpersonelles Stresslevel und den Schweregrad der Erkrankung. Die Ergebnisse zeigten, dass der interpersonelle Stress und die Depressionswerte signifikant mit dem

## **Theoretischer Hintergrund** **Neurodermitis und Stress(-bewältigung)**

---

Hautzustand in Beziehung standen. Des Weiteren zeigten King & Wilson (1991), dass das interpersonelle Stresserleben am Tag X den Hautzustand des nächsten Tages vorhersagen konnte. In einer weiteren korrelativen Studie (Helmbold et al., 2000) konnte in einer Zeitreihenanalyse bei zwei Patienten mit Neurodermitis über einen Zeitraum von 50 Tagen ein prospektiver Zusammenhang zwischen psychischem Stress und der Krankheitsaktivität der Neurodermitis beobachtet werden. In einer breit angelegten retrospektiven Fragebogenstudie in Finnland, an der insgesamt 10 667 Studenten teilnahmen, fand man, dass ND-Patienten (n = 1352) im Vergleich zu hautgesunden Kontrollen (n = 1352) mehr der Erkrankung vorangehende oder begleitende stressvolle Lebensereignisse berichteten. Die Unterschiede wurden allerdings nicht signifikant (Kilpeläinen et al., 2002).

Eine oft zitierte Studie zum Zusammenhang zwischen Stressexposition und Exazerbationen der Neurodermitis, in der die Folgen eines natürlichen Stressors analysiert wurden, stammt aus Japan. In der Untersuchung wurden 1457 ND-Patienten retrospektiv nach dem Erleben eines Erdbebens zum Schweregrad ihrer Neurodermitis befragt. 539 der Befragten wohnten in einer durch das Erdbeben stark zerstörten Gegend, 757 in einer weniger zerstörten Gegend und 161 waren Kontrollen, deren Wohngegend nicht durch das Erdbeben zerstört worden war. Der Prozentsatz der Patienten, die einen Monat nach der Naturkatastrophe über erneute Exazerbationen berichtete, war in der Gruppe der vom Erdbeben Betroffenen wesentlich größer als in der Gruppe der Kontrollen (38 bzw. 34 % vs. 7 %). Multivariate Analysen zeigten, dass psychologischer Stress hinsichtlich des Auftretens von Exazerbationen die meiste Varianz aufklärte, obwohl auch andere Faktoren wie das Wohnen in staubiger Umgebung, die mangelnde Bademöglichkeit und Unterbrechung der Medikamenteneinnahme als Prädiktoren in die Analyse eingingen. Interessanterweise gab es in den vom Erdbeben betroffenen Gebieten im Vergleich zu den nicht betroffenen Gebieten aber auch eine erhöhte Anzahl von Patienten, bei denen sich die Symptomatik nach der Naturkatastrophe verbesserte (9 % bzw. 5 % vs. 1 %; Kodama et al., 1999).

Bei allen bisher zitierten Studien handelt es sich, wie bereits erwähnt, um Assoziationsstudien, in denen Zusammenhänge zwischen dem Vorliegen von psychisch belastenden Ereignissen und der Schwere der ND-Symptomatik gefunden wurden. Aus

## **Theoretischer Hintergrund** **Neurodermitis und Stress(-bewältigung)**

---

ihnen lassen sich demnach keine direkten Aussagen dazu ableiten, ob Stress Einfluss auf die Intensität der ND hat. Ähnlich kritisch sind in diesem Zusammenhang Studien, in denen die Stressreaktionen von ND-Patienten im Vergleich zu hautgesunden Kontrollen untersucht wurden. Auch diese lassen keine Aussagen zu Stresswirkungen auf die ND selbst zu, sondern bestenfalls auf ihre Risikoindikatoren. Allerdings können sie zu einem besseren Verständnis der möglichen Mediatoren zwischen Stressexposition und ND-Exazerbation beitragen und werden daher im Folgenden berichtet.

Schon oft wurde gezeigt, dass Patienten mit Neurodermitis mit anderen physiologischen Reaktionen auf einen standardisierten, mentalen Stressor reagieren als hautgesunde Kontrollen. Häufig wurde in diesen Studien das Halten einer Rede und Lösen einer Mathematikaufgabe vor Publikum, der sogenannte Trierer-Social-Stress-Test (TSST), zur Stressinduktion verwendet (Buske-Kirschbaum et al., 1997; 2002a, b; Schmid-Ott, 2001a, b). In einer Studie von Buske-Kirschbaum et al. (2002b) wurden 18 Patienten mit akuter Neurodermitis mit 18 hautgesunden Kontrollen nach Stressexposition hinsichtlich der HHNA-Aktivität verglichen: Neurodermitis-Patienten wiesen einen geringeren Anstieg des Cortisols im Speichel und des adrenocorticotropen Hormons im Blut auf als Kontrollen. Hingegen waren die Noradrenalin- und Adrenalinwerte bei Patienten mit Neurodermitis nach der Stressinduktion im Vergleich zu Gesunden erhöht. Ein ähnliches Ergebnis fanden Buske-Kirschbaum et al. (1997) auch für Kinder mit Neurodermitis, die zur Zeit der Studie allerdings nicht unter einem Krankheitsschub litten: Sie zeigten im Vergleich zu gesunden Kindern eine erniedrigte Aktivität der HHNA. Neben Unterschieden in der HHNA-Aktivität differierten Neurodermitis-Patienten von Hautgesunden auch hinsichtlich stressassoziierter, immunologischer Veränderungen: Es zeigte sich, dass Patienten mit akuter Neurodermitis-Symptomatik nach Stressexposition einen signifikant höheren Anstieg der eosinophilen Zellen im Blut aufwiesen als gesunde Kontrollen. Klinisch zeigte sich in der Gruppe der Neurodermitis-Patienten 24 Stunden nach Stressexposition eine Verschlechterung der Symptomatik hinsichtlich des Prozentsatzes der betroffenen Haut, nicht aber hinsichtlich der Symptom-Schwere. Die Verschlechterung der Neurodermitis-symptomatik war allerdings nicht mit der immunologischen Veränderung nach Stressexposition korreliert (Buske-Kirschbaum et al., 2002a). Es scheint sich hierbei also um zwei isolierte Phänomene zu handeln. In einer anderen Studie wiesen Patienten

## **Theoretischer Hintergrund** **Neurodermitis und Stress(-bewältigung)**

---

mit Neurodermitis im Vergleich zu gesunden Kontrollen und Patienten mit Psoriasis nach Stressexposition ebenso eine signifikant erhöhte Anzahl eosinophiler Zellen im Blut auf (Schmid-Ott, 2001a). Darüber hinaus zeigte sich in zwei Studien von Schmid-Ott et al. (2001a,b), dass Neurodermitis-Patienten, die sich zur Zeit der Studiendurchführung nicht im Schub befanden, nach Stressinduktion einen größeren Anstieg von zirkulierenden CD8+ T-Lymphozyten aufwiesen als gesunde Kontrollen. Ebenso zeigten ND-Patienten im Vergleich zu Gesunden einen stärkeren stressinduzierten Anstieg in der Anzahl der Lymphozyten, die kutanes Lymphozyten assoziiertes Antigen, mit sich trugen. In dieser Studie wurden zusätzlich mononukleäre Zellen des peripheren Blutes von Gesunden und ND-Patienten mit Mitogen A in vitro stimuliert: Hierbei unterschieden sich Hautgesunde und ND-Patienten zwar nicht in dem stressinduzierten IL-4 Anstieg, allerdings war der Anstieg bei ND-Patienten schneller zu beobachten als bei hautgesunden Kontrollen (Schmid-Ott et al., 2001b). Kimata (2003b) verwendete zur Stressinduktion keinen Redestress, sondern das Spielen eines Videospiele sowie das wiederholte Klingeln eines Mobiltelefons. In zwei Studien wurden Neurodermitis-Patienten (n = 25) mit gesunden Probanden und Patienten mit Heuschnupfen hinsichtlich ihrer immunologischen Reaktion auf die Stressexposition verglichen. Es zeigte sich, dass es sowohl durch das Spielen des Videospiele als auch durch das wiederholte Klingeln eines Mobiltelefons (30mal in 30 Minuten) bei Patienten mit Neurodermitis zu einer verstärkt allergen-assoziierten Quaddelbildung, einem erhöhten Plasma-Level von Substanz P (SP), vasoaktivem intestinalen Peptid (VIP) und NGF kam. Zudem wiesen ND-Patienten, die das Videospiele gespielt hatten, im Vergleich zu Kontrollen eine erhöhte in vitro Produktion von IgE und Anti-Hausstaub IgE auf mit begleitend erhöhter Produktion von IL-4, IL-10 und IL-13 und verringerter Produktion von IFN- $\gamma$  und IL-12.

Neben Stressreaktionen auf der HHNA und auf immunologischer Ebene wurden auch Unterschiede im SAM-System zwischen Neurodermitis-Patienten und Kontrollen untersucht: Tran et al. (2010) induzierten bei Patienten mit Neurodermitis und hautgesunden Kontrollen durch Histamin-Iontophorese Juckreiz. Im Anschluss wurden alle Probanden gleichermaßen durch einen Versuchsleiter gekratzt, bevor sie den TSST absolvieren. Es zeigte sich, dass bei Neurodermitis-Patienten zu allen vier Messzeitpunkten (Baseline, Juckreizinduktion, Gekratzt-Werden und TSST) die

## **Theoretischer Hintergrund** **Neurodermitis und Stress(-bewältigung)**

---

Herzrate höher war als bei hautgesunden Kontrollen. Diesen Unterschied im stressassoziierten Herzratenanstieg zwischen ND-Patienten mit akuten Exazerbationen oder nach Remission und Kontrollen fanden Seiffert et al. (2005) nicht. Sie induzierten Stress, indem sie ihre Probanden eine Problemlöse- und Computeraufgabe unter Zeitdruck lösen ließen.

Der letzte Abschnitt befasste sich mit nach Stressexposition zutage tretenden Unterschieden zwischen ND-Patienten und Kontrollen. Wie bereits erwähnt, lassen diese Studien keine direkten Rückschlüsse darüber zu, dass Stress sich auf das Krankheitsbild der ND auswirkt. Ähnlich wie die Assoziationsstudien, lassen sie nur vermuten, dass Stress eine Rolle im Krankheitsgeschehen der ND spielt. Der direkte Einfluss von Stress auf ND wurde bislang nur in Tierexperimenten randomisiert, kontrolliert untersucht. Ergebnisse der Tierstudien werden im Folgenden zusammengefasst.

Amano et al. (2008) untersuchten die sogenannten NC/NgA-Mäuse, eine besondere Mausart, die unter bestimmten Bedingungen (allergene Umwelt) im Alter von acht Wochen Symptome der Neurodermitis entwickeln und deshalb auch als Atopie-Mäuse bezeichnet werden. Wachsen diese Mäuse allerdings in einer spezifischen pathogenfreien Umgebung auf, entwickeln sich normalerweise keine Symptome. Amano et al. (2008) zeigten, dass tägliche einstündige psychologische Belastung in Form von „Wasservermeidungsstress“, bei dem die Mäuse in die Mitte eines mit Wasser gefüllten Plastikcontainers auf eine Glasplatte gesetzt werden, von der sie nicht flüchten können, ausreichte, um ND-Symptome auszulösen, auch wenn die Tiere in pathogenfreier Zone aufwuchsen. Die Belastung führte ebenso zu erhöhten IgE-Leveln im Serum.

In einer Studie von Pavlovic et al. (2008) wurde bei Mäusen durch intradermale Injektion von Ovalbumin Neurodermitis erzeugt. Anschließend wurden die Mäuse durch einen 300 Hertz-Ton, der unregelmäßig viermal pro Minute 24 Stunden lang auftrat, gestresst. Die Mäuse, die unter Neurodermitis litten und gestresst wurden, verglichen Pavlovic et al. (2008) unter anderem mit ungestressten ND-Mäusen. Die postmortale immunohistochemische Untersuchung der Mäuse-Haut ergab, dass die Anzahl eosinophiler Zellen in läsionaler Haut bei gestressten Mäusen mit ND im Vergleich zu ND-Mäusen ohne Stress erhöht war. Zudem wiesen die gestressten ND-Mäuse eine dickere Epidermis auf als ungestresste ND-Mäuse. Des Weiteren waren bei

gestressten ND-Mäusen die Mastzellen nicht so dichtgepackt mit Granulae wie bei den ungestressten ND-Mäusen, woraus die Autoren auf vermehrte Degranulation schließen. Weiterhin konnten Pavlovic et al. (2008) beobachten, dass eine Stressexposition die Expression von IL-4 und IL-5 erhöhte, während TNF- $\alpha$ -Level 48 Stunden nach Beendigung der Stressexposition und Induktion der ND verringert waren. Diese Veränderungen resultierten in einem stressinduzierten Shift vom TH1-Zytokinprofil zu einem TH2-Zytokinprofil, wie es typischerweise im akuten Schub der ND vorherrscht. Peters et al. (2011) wendeten das gleiche Mausmodell wie Pavlovic et al. (2008) an und konnten zeigen, dass bei gestressten ND-Mäusen im Vergleich zu ungestressten ND-Mäusen die Konzentration von Nerve Growth Factor (NGF) in der Epidermis erhöht war. Die Vorstufe von NGF (pro-NGF) war nur bei gestressten ND-Mäusen zu finden. Zusammenfassend weisen also zahlreiche Studien darauf hin, dass Stress als Triggerfaktor der ND wirken kann. Humanstudien dokumentieren regelmäßig retrospektive und auch prospektive Zusammenhänge zwischen Stress und Neurodermitis sowie neurodermitisassoziierten Parametern und zeigen weiterhin, dass sich die physiologische Reaktion auf Stress zwischen Neurodermitikern und Hautgesunden unterscheidet. In tierexperimentellen Studien gelingt zudem der Nachweis von Stresswirkungen auf die Neurodermitis selbst im randomisierten kontrollierten Design.

Dass Stress aber nicht nur als ein Triggerfaktor der ND angesehen werden sollte, sondern auch durch ND hervorgerufen werden kann, zeigen weitere Studien. Auf diese wird im Folgenden genauer eingegangen.

### **1.3.2 Psychische Belastung – eine Folge der Neurodermitis**

Neurodermitis bringt große psychische Belastung und erhöhtes Stresserleben mit sich (Misery et al., 2008): Schlafstörungen durch Juckreiz, Fehlzeiten bei der Arbeit, hohe finanzielle Kosten, ein Gefühl der Unattraktivität, sexuelle Beeinträchtigung, Hilflosigkeit und Frustration sind nur einige Beispiele dafür, wie sich Neurodermitis psychisch belastend auswirken kann (Barankin & DeKoven, 2002; Carroll et al., 2005; Chamlin et al., 2004; 2006; Kemp; 1999). Misery et al. (2008) konnten zeigen, dass der subjektive empfundene Stress in der Gruppe der Patienten mit entzündlichen Dermatosen (Akne, Psoriasis und Neurodermitis) größer ist als bei Patienten mit Hauttumoren. In einer australischen Studie konnte außerdem gezeigt werden, dass der

## **Theoretischer Hintergrund** **Neurodermitis und Stress(-bewältigung)**

---

empfundene Stress durch die Betreuung eines Kindes mit moderater oder schwerer Neurodermitis signifikant größer ist als die Betreuung eines Kindes, das unter insulinpflichtigem Diabetes mellitus leidet (Su et al., 1997). Neurodermitis wirkt sich vielseitig auf die Lebensqualität der Patienten und deren Partner aus: Kiebert et al. (2002) verglichen ND-Patienten im Alter von vier bis 70 Jahren mit gesunden Probanden und Patienten mit anderen chronischen Erkrankungen hinsichtlich ihrer gesundheitsbezogenen Lebensqualität. Im Vergleich zu anderen chronisch Kranken (Hypertonie- und Diabetes-Patienten) wiesen ND-Patienten höhere Werte hinsichtlich der körperlichen Funktionsfähigkeit, aber geringere bezüglich der sozialen Funktionsfähigkeit und ein geringeres psychisches Wohlbefinden auf (Kiebert et al., 2002). Dass nicht nur die Patienten selbst, sondern auch deren Partner unter der Krankheit und den damit einhergehenden Einschränkungen leiden, konnten Misery et al. (2007) zeigen. 57,5 % der Patienten gaben an, aufgrund der ND weniger sexuelles Verlangen zu verspüren. Immerhin 36,5 % der Partner der Patienten berichteten, dass sich das Vorhandensein der Neurodermitis negativ auf ihr Sexualleben auswirkte (Misery et al., 2007). Darüber hinaus wiesen Patienten mit ND im Vergleich zu hautgesunden Kontrollen signifikant höhere Belastungswerte hinsichtlich Angst, Depression und Suizidalität auf, wobei das Belastungserleben signifikant mit der Schwere der Erkrankung korreliert war (Dieris-Hirche et al., 2009). Die Punktprävalenz für aktuelle Suizidgedanken lag in dieser Studie in der Gruppe der ND-Patienten bei 16,1%, bei hautgesunden Kontrollen bei 1,6% (Dieris-Hirche et al., 2009). Ebenso konnten Annesi-Maesano et al. (2006) in einer breit angelegten Studie in Frankreich (n = 3939) signifikant erhöhte Angstwerte bei Patienten mit ND im Vergleich zu Patienten mit allergischen Krankheiten des Respirationstrakts feststellen. Wie in der Studie von Dieris-Hirche et al. (2009) waren auch hier die Angstwerte mit dem Schweregrad assoziiert. Wichtig scheint, dass Angst und klinische Symptome einen Teufelskreis bilden und sich gegenseitig aufschaukeln. Die Gabe von Tanspirone beispielsweise, einem Rezeptoragonisten mit anxiolytischer und antidepressiver Wirkung, verringert den Juckreiz (Hashizume & Takigawa, 2006).

Stress wird also zum einen als ein Triggerfaktor der Neurodermitis diskutiert. Die Neurodermitis stellt aber auch selbst einen Stressor dar. Patienten mit Neurodermitis befinden sich somit in einem Teufelskreis. Eine Möglichkeit diesen zu durchbrechen,

bestünde gegebenenfalls in einer durch ein Stressbewältigungstraining hervorgerufenen Optimierung der Stressbewältigungsstrategien der Patienten. Diese sollte sich nach den vorangehenden Überlegungen gleichermaßen günstig auf die Erkrankung wie auch auf deren Folgen auswirken. Positive, bereits gefundene Effekte psychologischer Interventionen bei ND-Patienten werden im folgenden Kapitel dargestellt.

### **1.3.3 Psychologische Interventionen bei Neurodermitis**

Obwohl in zahlreichen Studien eine Assoziation von Stress und ND gezeigt werden konnte, wurde erst selten versucht, die ND-Symptome über eine Stressreduktion zu lindern. Neben Fallstudien (Bär & Kuypers, 1973; Rosenbaum & Ayllon, 1981) gibt es nur wenige randomisierte, kontrollierte Studien, die die Wirksamkeit von kognitiv-behavioralen Interventionen, die u.a. auf eine verbesserte Stressbewältigung abzielen, bei Neurodermitis-Patienten zeigen.

Eine zusammenfassende Übersicht der Studien, die im Folgenden genauer beschrieben werden, bietet die Metaanalyse von Chida et al. (2007). Bei den untersuchten Interventionen handelt es sich zumeist um kognitiv-behaviorale Programme, die auch Bausteine aus Stressbewältigungsprogrammen enthalten. Lediglich in einer Studie (Habib & Morrissey, 1999) wurde ein standardisiertes Stressbewältigungstraining in voller Länge mit Neurodermitis-Patienten durchgeführt, welches zu verringertem Juckreiz, weniger Angst und einem geringeren Schweregrad führte. Ehlers et al. (1995) verglichen in einem randomisiert kontrollierten Design bei 113 erwachsenen ND-Patienten die Effektivität von vier unterschiedlichen Gruppeninterventionen: dermatologische Edukation, autogenes Training, kognitiv behaviorale Therapie oder Kombination aus dermatologischer Edukation und kognitiv-behavioraler Therapie im Vergleich zu dermatologischer Standardtherapie. Die Interventionen dauerten alle 12 Wochen mit einer 1,5 – 2 stündigen Sitzung pro Woche. Neben dem Schweregrad wurden auch die Menge der verbrauchten Salben (topischen Stereoiden), Angst, juckreizbezogene Kognitionen, und krankheitsbezogene Beschwerden erfasst. Alle Probanden wurden sowohl vor der Intervention als auch ein Jahr später zur gleichen Jahreszeit untersucht. Die Studie konnte zeigen, dass Patienten, die zusätzlich zur Medikation eine psychologische Intervention erhielten, eine größere Verbesserung des Hautzustands und neurodermitisrelevanter Kognitionen aufwiesen als Patienten, die nur Standardmedikation oder dermatologische Edukation erhielten. Auch der Gebrauch

## **Theoretischer Hintergrund** **Neurodermitis und Stress(-bewältigung)**

---

topischer Stereoider war in der Gruppe der Patienten, die eine kognitiv-behaviorale Intervention erhielten, im 1-Jahres-Follow-Up signifikant geringer als in den Gruppen mit dermatologischer Edukation oder mit nur medikamentöser Therapie (Ehlers et al., 1995). Stangier et al. (2004) untersuchten im Nachhinein, welche Variablen den Erfolg einer psychologischen Intervention bei den Neurodermitis-Patienten aus der Studie von Ehlers et al. (1995) vorhersagten: Prädiktoren waren starkes Kratzen zu Beginn der Studie, häufige juckreizbezogene Kognitionen, niedrige IgE-Level im Serum und geringe internale Kontrollüberzeugungen.

Ein Habit-Reversal-Training, wie es auch in der Studie von Ehlers et al. (1995) im Rahmen des kognitiv-behavioralen Trainings eingesetzt wurde, hatte bereits früher schon positive Effekte auf den Hautzustand und das Kratzverhalten im Vergleich zu einer Standardmedikation (Melin et al., 1986; Norén & Melin, 1989).

Evers et al. (2009) führten bei 61 ND-Patienten ein „Juckreiz-Bewältigungstraining“ durch, das von einer Verhaltenstherapeutin und einer Krankenschwester geleitet wurde. Neben Methoden der Selbstbeobachtung, verbesserter Hautpflege und Strategien zur Erkennung von Triggerfaktoren für Juckreiz lernten die Patienten Methoden der Stressbewältigung und ein Habit-Reversal-Training kennen. Im Vergleich zu 30 Patienten der Wartekontrollgruppe wiesen die Teilnehmer des Programms sowohl direkt nach dem Training als auch im 3- und 6-Monats-Follow-Up einen besseren Hautzustand sowie weniger Juckreiz und Kratzverhalten auf. In den Follow-Up Untersuchungen zeigte sich außerdem eine verringerte Inanspruchnahme von topischen Stereoiden und Histaminantagonisten (Evers et al., 2009).

In einer jüngst publizierten randomisierten, kontrollierten Studie von Bae et al. (2012) nahmen 15 Probanden an einem Entspannungstraining (PMR) teil, welches sich positiv auf Juckreiz, Schlaflosigkeit und Angst auswirkte. Effekte auf serologische Parameter (IL-4, IL-5 und IL-13, NGF und Neuropeptid Y) und den Hautzustand gab es allerdings keine. Die Haut verbesserte sich nämlich sowohl in der Wartekontrollgruppe, die lediglich konventionelle Therapie erhielt, als auch in der Interventionsgruppe, die zusätzlich zur konventionellen Therapie die PMR erhielt, signifikant (Bae et al., 2012).

Zusammenfassend gibt es demnach deutliche Hinweise auf positive Effekte psychologischer Interventionen bei ND-Patienten, und zwar sowohl auf psychischer Ebene wie auch der Ebene klinischer Parameter. Dennoch weisen die bisherigen Studien

## **Theoretischer Hintergrund**

### **Neurodermitis und Stress(-bewältigung)**

---

Defizite auf. Die Grenzen der bisherigen Studien zu psychologischen Interventionen mit Stressbewältigungstrainings-Bausteinen bei ND-Patienten werden im folgenden Kapitel zusammengefasst.

## **1.4 Grenzen der Studien zu Stressbewältigungstrainings bei Neurodermitis**

Die zitierten Studien zur Effektivität von psychologischen Interventionen bei der Neurodermitis, die teilweise auch Komponenten aus Stressbewältigungstrainings beinhalteten, machen deutlich, dass diese bei der Behandlung der Neurodermitis eine wichtige Rolle spielen sollten. Andererseits lassen sie einige Fragen offen, die mit der vorliegenden Arbeit beantwortet werden sollen.

In den Studien, die psychologische Interventionen bei ND-Patienten als effektiv beschrieben, wurden als Ergebnisvariablen lediglich psychologische oder klinische Parameter erfasst. Nur in einer jüngst erschienenen Studie von Bae et al. (2012) wurden bei Neurodermitis-Patienten auch Effekte eines Bausteins von SBTs, nämlich Effekte der Progressiven Muskelentspannung (PMR) auf physiologische Parameter (Neuropeptid Y, NGF, IL-4, IL-5, IL-13) bestimmt. Hierbei ergaben sich allerdings keine Auswirkungen des Trainings auf diese Parameter. Die Untersuchung von SBT-Effekten auf das bedeutsame Stresshormon Cortisol oder den neurodermitisrelevanten Parameter BDNF blieb bislang aus. Dabei wird heutzutage den Auswirkungen von Stressbewältigungstrainings auf physiologische Parameter eine große Bedeutung zugemessen, erlauben sie doch eine genauere Zuordnung dahingehend, über welche Mediatoren Effekte der Trainings vermittelt sein könnten (Brown & Venable, 2008; Scott-Sheldon et al., 2008). Als physiologische Effekte werden daher in der vorliegenden Arbeit Veränderungen in der Konzentration des Stresshormons Cortisol und neuroimmunologische Veränderungen im Serum und im Sulkus gingivalis am Modell der Gingivitis erfasst. Durch die Anwendung dieses Modells soll geprüft werden, ob die *lokale* Entzündungsregulation bei Neurodermitikern durch ein Stressbewältigungstraining verändert werden kann. Kapitel 1.5. befasst sich genauer mit dem Gingivitismodell und erklärt, warum es für diese Arbeit herangezogen wurde.

Bisher gänzlich ungeklärt blieb weiterhin, ob sich die Teilnahme an einem Stressbewältigungstraining in der Gruppe der ND-Patienten auf die Stressreaktion *unter Akutstress* auswirkt. Für gesunde Probanden (Gaab et al., 2003; Hammerfald et al., 2006) und Patienten mit Rheumatoider Arthritis (de Brouwer et al., 2011) konnte gezeigt werden, dass die Teilnahme an einem SBT zu einer geringeren psychischen und

## Theoretischer Hintergrund

### Grenzen der Studien zu Stressbewältigungstrainings bei Neurodermitis

---

physiologischen Stressreaktion unter Akutstress führt. Für ND-Patienten gibt es hierzu bislang keine Daten. Genau diese Daten sind aber wichtig, da sie Auskunft darüber geben, inwiefern ein Stressbewältigungstraining tatsächlich dazu führt, die Bewertung von stressvollen Situationen zu verändern und neu dazu gelernte Coping-Strategien erfolgreich anzuwenden. Wenn Probanden nach der Teilnahme an einem SBT zwar angeben, dass sie sich besser fühlen, in einer tatsächlichen Belastungssituation aber in alte Muster zurückfallen und genauso belastet sind wie vor dem Training, wäre die Teilnahme an einem SBT längerfristig wenig effektiv. Diese Studie macht sich deshalb weiterhin zum Ziel, Effekte eines Stressbewältigungstrainings auf psychophysiologische Veränderungen *unter Akutstress*, nämlich während des Haltens einer Rede, zu analysieren.

Weiterhin wurden in psychologischen Interventionen, deren Effektivität bei ND-Patienten gezeigt werden konnte, bisher häufig nur einzelne Bausteine aus Stressbewältigungstrainings angewendet. Zudem waren die Interventionen fast immer krankheitsspezifisch. Lediglich in einer bereits älteren Studie von Habib & Morrissey (1999) wurde ein weitestgehend krankheitsunspezifisches Stressbewältigungsprogramm in voller Länge erfolgreich bei Neurodermitis-Patienten angewandt. Zuletzt bleibt also zu klären, ob ein *standardisiertes, und nicht eigens für ND-Patienten konzipiertes Training* positive klinische und psychologische Effekte mit sich bringt. Dies wäre insofern von Interesse, da dann ein krankheitsunspezifisches Training ausreichen würde, um positive, krankheitsreduzierende Effekte zu erzielen. Wäre dies der Fall, wären auf ND-Patienten zugeschnittene Trainings nicht mehr nötig. In Kliniken könnten Patienten mit unterschiedlichen Krankheitsbildern von ein und demselben Training profitieren. Die Ausbildung spezifischer ND-Stressbewältigungstrainer wäre überflüssig.

Zusammenfassend ist das Ziel dieser Studie also, die *psychophysiologischen und klinischen* Effekte eines *krankheitsunspezifischen* Stressbewältigungstrainings bei Neurodermitis-Patienten *basal und unter Akutstress* zu untersuchen. Dies geschieht mit dieser Studie erstmalig.

Explorativ widmet sich diese Arbeit darüber hinaus dem Problem, dass in Studien zum Zusammenhang zwischen Stress und physiologischen Reaktionen bei ND-Patienten physiologische Parameter *meist systemisch und nicht lokal* erfasst wurden. Dies liegt unter anderem daran, dass Hautbiopsien zwar für Ein-Punkt-Messungen geeignet sind,

## **Theoretischer Hintergrund**

### **Grenzen der Studien zu Stressbewältigungstrainings bei Neurodermitis**

---

aber nicht für Studien, in denen aufgrund des Interesses an Auswirkungen psychologischer Interventionen Messwiederholungen nötig sind. Hier geraten Hautbiopsien an ihre Grenzen, da eine Probenentnahme an exakt gleicher Lokalisation zum wiederholten Male nicht möglich ist. Um die Effekte eines Stressbewältigungstrainings dennoch nicht nur systemisch bestimmen zu können, sondern auch *lokal*, wird in dieser Studie das Modell der Gingivitis angewendet, mit dem es möglich wird, physiologische Parameter an anderer, entzündeter Stelle zu entnehmen. Das Modell wird im folgenden Kapitel vorgestellt.

## **1.5 Modell der Gingivitis**

Bisherige Studien zur Bestimmung von stressassoziierten immunologischen und neurogenen Veränderungen bei ND-Patienten erfassten in der Regel nur systemische Veränderungen im Serum. Aus der jüngeren immunologischen Forschung ist aber bekannt, dass systemische Veränderungen nicht mit lokalen physiologischen Veränderungen korrespondieren müssen (z.B. Calcagni & Elenkov, 2006; Hopkins, 2007; Krämer et al., 2011). Entzündungsprozesse sind lokale Prozesse. Daher liegt es nahe, in psychoneuroimmunologischen Studien nicht nur die systemische Immunreaktion zu erfassen, sondern auch die Auswirkungen einer psychologischen Intervention auf die Orchestrierung lokaler entzündlicher Prozesse. Auch wenn es auf den ersten Blick nahe läge, hierzu bei Neurodermitikern die Entzündungsreaktion der Haut zu erfassen, spricht einiges dagegen: Es ist unmöglich, dasselbe Hautareal im Messwiederholungsdesign zu untersuchen, da diese Analysen eine Hautbiopsie voraussetzen, die selbst Stress erzeugen kann und möglicherweise einen Entzündungsprozess anschiebt.

Eine andere lokale Entzündungsreaktion, die sowohl eine Messwiederholungsanalyse erlaubt als auch über längere Zeiträume stabil bleibt, ist die chronische Gingivitis. Bei ihr handelt es sich um eine durch bakterielle Plaque ausgelöste persistierende Entzündung der Gingiva (Deinzer et al., 2007; Eickholz, 2005; Hoffmann, 2005). Gingivitiden haben in der Bevölkerung eine hohe Prävalenz von > 90% (Hoffmann, 2006) und liegen damit auch bei nahezu jedem ND-Patienten vor. Zur Diagnostik der Gingivitis wird in dieser Studie, wie es ansonsten auch üblicherweise geschieht, der Papillen-Blutungs-Index (PBI) nach Saxer & Mühlemann (1975; modifiziert nach Rateitschak et al., 1989) herangezogen.

Über das Modell der Gingivitis lassen sich bei Patienten mit Zahnfleisch-Entzündung (Gingivitis) Entzündungsparameter lokal über das Entnehmen von Sulkusfluid messen (Waschul et al., 2003; Deinzer et al., 1999; 2000a; 2004; Weik et al., 2008). Sulkusfluid ist ein Transsudat, das sich ständig im Sulkus gingivalis sammelt. Die Zusammensetzung und Menge des Sulkusfluids gibt Hinweise auf den Entzündungszustand von Gingivitis-Patienten (Kleber, 2005). In klinischen Studien (Deinzer et al., 1999; 2000a; 2004; Waschul et al., 2003; Weik et al., 2008) wurden mit Hilfe dieses Modells

## Theoretischer Hintergrund

### Modell der Gingivitis

---

bereits Probanden mit chronischer bzw. experimentell induzierter Gingivitis oder mit gesundem Zahnfleisch hinsichtlich des Vorhandenseins bestimmter Immunparameter miteinander verglichen (Deinzer et al., 1999; 2000a; 2004; Waschul et al., 2003; Weik et al., 2008). Die Studien konnten zeigen, dass die entzündungsrelevanten Zytokine IL-1 $\beta$  und IL-8 über das Modell der Gingivitis im Sulkusfluid messbar und zudem stresssensitiv sind, so dass sie sich gut für die Bearbeitung psychoimmunologischer Fragestellungen eignen (IL-1 $\beta$ : Deinzer et al., 1999; 2000a; 2004; IL-8: Weik et al., 2008). Die beiden Parameter IL-1 $\beta$  und IL-8 sollen auch in dieser Arbeit als allgemeine, stressensitive Parameter im Sulkusfluid bestimmt werden. Darüber hinaus wird BDNF als stresssensitiver und für die Neurodermitis relevanter Parameter in dieser Studie erstmals im Sulkusfluid bestimmt.

## **1.6 Zusammenfassung des theoretischen Hintergrunds**

An dieser Stelle werden die wichtigsten Punkte des theoretischen Hintergrunds noch einmal zusammengefasst, um die anschließende Ableitung der Fragestellungen dieser empirischen Studie auf einen Blick nachvollziehbar zu machen.

Bei Neurodermitis handelt es sich um eine multifaktoriell bedingte Hauterkrankung, bei deren Entstehung, Ausprägung und Verlauf sowohl immunologische, neurogene als auch psychische Faktoren eine entscheidende Rolle spielen. In akuten Phasen der Erkrankung dominiert immunologisch das TH2-Profil, wohingegen im chronischen Stadium TH1-Zytokine vermehrt vorkommen. Zu diesen zählen unter anderem die proinflammatorischen Zytokine IL-1 $\beta$  und IL-8. BDNF, ein neurogener Faktor, wird als relevanter Parameter im Krankheitsgeschehen der ND beschrieben, kommt bei ND-Patienten vermehrt im Blut vor und scheint mit dem Schweregrad der ND assoziiert zu sein.

Als wichtiger psychischer, auslösender und aufrechterhaltender Faktor der ND gilt Stress. Unter Stress kommt es zu physiologischen Reaktionen, die krankheitsverstärkend sein können. Eine Stressreduktion durch Stressbewältigungstrainings führte bereits bei unterschiedlichen Krankheitsbildern zu positiven Effekten. Bei Neurodermitis-Patienten hatten psychologische Interventionen, die teilweise Stressbewältigungstrainings-Bausteine beinhalteten, ebenfalls positive Auswirkungen sowohl auf klinische Parameter als auch auf psychische Faktoren. Bei den Interventionen handelte es sich allerdings zumeist um krankheitsspezifische Trainings, die eigens für ND-Patienten konzipiert wurden.

Nicht untersucht wurden bislang Effekte eines krankheitsunspezifischen Stressbewältigungstrainings bei Neurodermitikern auf *physiologische Parameter* wie das Stresshormon Cortisol und auf das allgemeine Stresserleben. Auch wurden Auswirkungen von Stressbewältigungstrainings auf physiologische und psychische Variablen in einer tatsächlich belastenden Situation, also *unter Akutstress*, bisher in dieser Patientengruppe nicht erfasst. Dies soll mit dieser Studie erstmalig geschehen (siehe Hauptfragestellungen). Ein weiteres Hauptinteresse besteht ebenso darin, Effekte eines SBTs auf den klinischen Schweregrad der ND und die hautspezifische Krankheitsbewältigung zu erfassen. Darüber hinaus sollen Auswirkungen auf allgemein

## **Theoretischer Hintergrund**

### **Zusammenfassung des theoretischen Hintergrunds**

---

entzündungsrelevante und Neurodermitis relevante physiologische Parameter, die möglicherweise genauso wie Stressbewältigungsstrategien eine modulierende Rolle im Erkrankungsprozess spielen könnten, sowie Effekte auf das allgemeine psychische und körperliche Wohlbefinden und die krankheitsspezifische Lebensqualität untersucht werden (siehe Nebenfragestellungen). Die Forschungsfragen dieser Arbeit fasst der folgende Abschnitt zusammen.

## **1.7 Fragestellungen**

Ziel dieser Forschungsarbeit ist es, die Effektivität eines krankheitsunspezifischen kognitiv-behavioralen Stressbewältigungstrainings auf klinische und psychoneuro-immunologische Parameter bei ND-Patienten zu analysieren. Es werden dabei sowohl basale Effekte des Stressbewältigungstrainings als auch Effekte des Stressbewältigungstrainings in einer Akutstresssituation betrachtet.

### **1.7.1 Basale Effekte des Stressbewältigungstrainings**

Folgende Hauptfragestellungen (HF) sollen mit dieser Arbeit zu den *basalen Effekten* des Stressbewältigungstrainings beantwortet werden:

1. Welche Auswirkungen hat die Teilnahme an einem Stressbewältigungstraining auf das Stresserleben?
2. Welche Effekte hat die Teilnahme an einem Stressbewältigungstraining auf den endokrinen Stressindikator Cortisol?
3. Welche Effekte hat die Teilnahme an einem Stressbewältigungstraining auf den klinischen Schweregrad der Neurodermitis?
4. Welche Effekte hat die Teilnahme an einem Stressbewältigungstraining auf die hautspezifische Krankheitsbewältigung?

Die folgenden Nebenfragestellungen (NF) zu *basalen Effekten* dienen erstens dazu, mögliche vermittelnde psychische und physiologische Prozesse, über die ein SBT wirken könnte, zu untersuchen (NF 1 – 3) und zweitens zur Überprüfung dessen, ob ein SBT weitreichende Effekte auf das selbsteingeschätzte psychische sowie körperliche Wohlbefinden und die krankheitsspezifische Lebensqualität hat (NF 4 und 5):

1. Welche Effekte hat die Teilnahme an einem Stressbewältigungstraining auf Stressbewältigungsstrategien?
2. Welche Effekte hat die Teilnahme an einem Stressbewältigungstraining auf den Entzündungsparameter BDNF im Serum?

## **Theoretischer Hintergrund**

### **Fragestellungen**

---

3. Welche Effekte hat die Teilnahme an einem Stressbewältigungstraining auf die allgemeinen, stresssensitiven Entzündungsparameter IL-1 $\beta$  und IL-8 im Sulkusfluid?
4. Welche Effekte hat die Teilnahme an einem Stressbewältigungstraining auf das allgemeine körperliche und psychische Wohlbefinden?
5. Welche Effekte hat die Teilnahme an einem Stressbewältigungstraining auf die krankheitsspezifische Lebensqualität?

### **1.7.2 Effekte des Stressbewältigungstrainings auf Akutstress**

Weiterhin sollen SBT-Effekte in einer *Akutstresssituation* untersucht werden. Hierbei ist von vorrangigem Interesse, ob sich die Patienten der KG von den Patienten der EG hinsichtlich des endokrinen Stressindikators Cortisol und hinsichtlich ihrer Befindlichkeit in einer Akutstresssituation unterscheiden. Weitere Hauptfragestellungen der Studie sind somit:

1. Welche Effekte hat die Teilnahme an einem Stressbewältigungstraining auf den endokrinen Stressindikator Cortisol in einer Akutstresssituation?
2. Welche Effekte hat die Teilnahme an einem Stressbewältigungstraining auf die momentane Befindlichkeit in einer Akutstresssituation?

Nebenfragestellungen zu den Effekten des Stressbewältigungstrainings in einer Akutstresssituation sind:

1. Welche Auswirkungen hat die Teilnahme an einem Stressbewältigungstraining auf den Entzündungsparameter BDNF im Sulkusfluid in einer Akutstresssituation?
2. Welche Auswirkungen hat die Teilnahme an einem Stressbewältigungstraining auf die stresssensitiven Entzündungsparameter IL-1 $\beta$  und IL-8 im Sulkusfluid in einer Akutstresssituation?

## **2 Methode**

### **2.1 Studienteilnehmer**

An der Studie nahmen 25 Probandinnen und Probanden teil, die über Aushänge auf dem Campus der Universität, in Arztpraxen und Apotheken sowie durch Anzeigen in einer Gießener und Marburger Wochenzeitschrift (Express) auf die Studie aufmerksam gemacht wurden. Interessierte meldeten sich im Forschungssekretariat des Instituts und wurden dann von der Versuchsleiterin angerufen. Für die vollständige Teilnahme an der Studie erhielten die Probanden eine Aufwandsentschädigung von 150 €.

Eine detaillierte Beschreibung der Stichprobencharakteristika findet sich unter 3.1.

#### **2.1.1 Einschlusskriterien**

Der Einschluss bezüglich der Neurodermitis erfolgte über das Vorhandensein der Diagnosekriterien nach Hanifin & Rajka (1980). Um das Modell der Gingivitis anwenden zu können, wurde in der Voruntersuchung geklärt, ob bei den Probanden eine plaqueassoziierte Gingivitis vorhanden war. Eine Gingivitis wurde dann diagnostiziert, wenn an mindestens fünf der sechs untersuchten Papillen nach drucklosem Sondieren eine Blutungsreaktion auftrat (PBI von Saxer & Mühlemann, 1975; modifiziert nach Rateitschak et al., 1989).

#### **2.1.2 Ausschlusskriterien**

Folgende neurodermitisrelevante Kriterien führten zum Ausschluss:

- Nicht-Vorhandensein der Symptome seit mehr als einem Jahr
- Verwendung steroidhaltiger Salben in der Menge von mehr als 10 g pro Monat
- Regelmäßige Einnahme von Medikamenten wegen der ND oder anderer Atopien
- Eine akut vorliegende Heuschnupfensymptomatik

Aufgrund potentieller Einflüsse auf die abhängigen Variablen und ethischer Überlegungen führten weiterhin zum Ausschluss von der Studie:

- Unbehandelte Karies, defekte oder inadäquate Füllungen
- Eine aktuelle kieferorthopädische oder zahnmedizinische Behandlung

## Methode

### Studienteilnehmer

---

- Über die Gingivitis hinausgehende parodontale Erkrankung (Taschentiefen > 3,5mm und/oder gingivale Rezessionen)
- Schwangerschaft oder Stillzeit
- Chronische Erkrankungen
- Aktuelle Infektionen oder Impfungen innerhalb der letzten drei Monate
- Blutspende oder Einnahme von Antibiotika vier Wochen vor Studienbeginn
- Vorherige Teilnahme an einer Studie mit Akutstressinduktion
- Vorherige Teilnahme an einem Stressbewältigungstraining oder an einer ND-Schulung
- BMI > 30 oder < 18
- Drogenmissbrauch
- Schichtarbeit in drei Schichten
- Behandlung einer psychiatrischen oder neurologischen Erkrankung in den letzten fünf Jahren mit mehr als fünf Therapiestunden

Ausschlusskriterien, die keine klinische Untersuchung erforderlich machen, wurden bereits in einem ersten Telefoninterview abgefragt und angewandt. Sofern Probanden aufgrund dieser Erstanamnese nicht ausgeschlossen wurden, erhielten sie einen Studien-Vortermin, bei welchem dann die weiteren Ausschlusskriterien überprüft wurden.

251 potentielle Probanden und Probandinnen meldeten sich auf unsere Aushänge und Anzeigen. Mit ihnen wurde eine Erstanamnese am Telefon durchgeführt. Hierbei mussten zunächst 204 Studieninteressierte ausgeschlossen werden. 16 weitere wurden beim Vortermin ausgeschlossen. Die Gründe, die während der Telefonanamnese zum Ausschluss von der Studienteilnahme führten, waren:

1. Fehlende Erreichbarkeit (n = 9), kein Interesse mehr an der Studienteilnahme aufgrund von zu hohem Aufwand oder zeitlich unpassenden Terminen (n = 55; zusammen n = 64)
2. Derzeit bestehende Symptomatik anderer atopischer Erkrankungen (Asthma oder Heuschnupfen) oder damit verbundene Medikamenteneinnahme (z.B. Asthmaspray; n = 49)
3. Vorliegen einer psychiatrischen oder somatischen Erkrankung neben der Neurodermitis und/oder regelmäßige Medikamenteneinnahme (n = 45)

## Methode Studienteilnehmer

---

4. Neurodermitis-assoziierte Gründe wie Symptomfreiheit seit mindestens einem Jahr, zu hoher Gebrauch von steroidhaltigen Salben, keine diagnostische Absicherung der Neurodermitis durch einen Arzt (n = 19)
5. Sonstige Gründe (mögliche Kenntnis des Public Speaking Paradigmas durch vorherige Teilnahme an einer Studie des Instituts oder Psychologiestudium, zu hoher oder niedriger BMI, Stillen oder Schwangerschaft oder Schichtarbeit; n = 16)
6. Zahnerkrankungen, Zahnbehandlungen oder das Fehlen von Zähnen, die für die Sulkusfluidentnahme relevant sind (n = 11)

Mit 47 Probanden konnte nach der Erstanamnese am Telefon ein Vortermin vereinbart werden. Hier mussten 16 weitere Probanden ausgeschlossen werden aufgrund des Nicht-Vorhandenseins einer Gingivitis (n = 7), aufgrund von Karies (n = 2), eines zu hohen BMIs (n = 1) oder nun fehlendem Interesse an der Studie oder Zeitmangel (n = 6). 31 wurden also vorerst in die Studie aufgenommen. 28 der aufgenommenen Probanden absolvierten die gesamte Studie, drei Probanden stiegen aufgrund von mangelndem Interesse (n = 2) oder aufgrund von Krankheit (n = 1) während des Stressbewältigungstrainings aus.

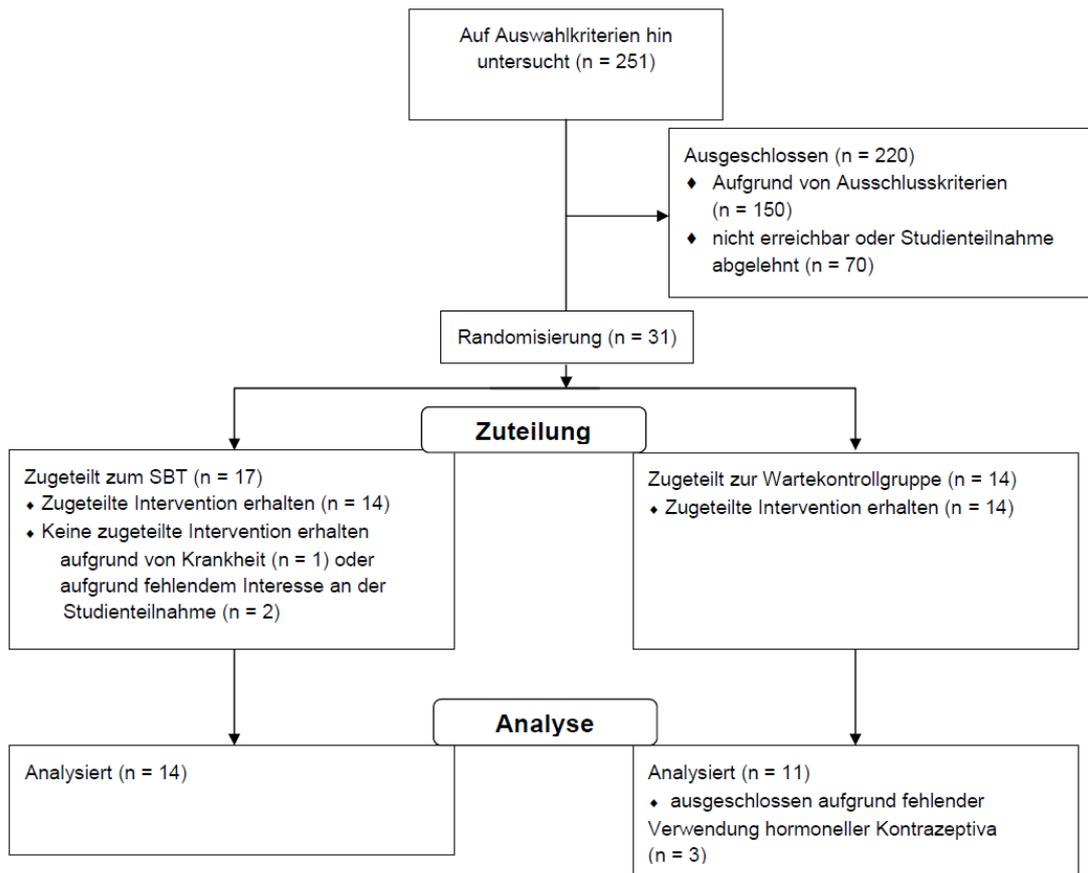
Da man aus der Literatur (Kudielka & Kirschbaum, 2005) weiß, dass sich die Einnahme hormoneller Kontrazeptiva auf die physiologische Stressreaktion auswirkt (siehe auch 2.2.3), wurden die drei einzigen Frauen, die keine hormonellen Kontrazeptiva verwendeten und sich zudem alle in der KG befanden, ausgeschlossen, so dass die Endstichprobe n = 25 umfasste.

Bei einem Vergleich der beiden Rechenläufe (mit n = 25 bzw. n = 28) ergaben sich für die unterschiedlichen Stichproben nur geringfügig andere Ergebnisse hinsichtlich der *basalen* SBT-Effekte, keine hinsichtlich der SBT-Effekte auf Akutstress. Um die unterschiedlichen Ergebnisse hinsichtlich der basalen Effekte des SBTs transparent zu machen, werden tendenziell signifikante und signifikante Ergebnisse des Rechenlaufs mit n = 28 im Anhang dargestellt (siehe Tabellen A2.1.2 a, b und c). Diese Ergebnisse wurden teilweise bereits publiziert (Schut et al., 2012).

Das folgende CONSORT-Diagramm (Schulz et al., 2010) veranschaulicht den Verlauf der Rekrutierung und die Probandenausfälle im Untersuchungsverlauf im Überblick.

## Methode

### Studienteilnehmer



**Abbildung 2.1.2 CONSORT-Diagramm über den Verlauf der Rekrutierung und die Probandenausfälle im Untersuchungsverlauf.**

## **2.2 Variablen**

### **2.2.1 Unabhängige Variablen**

Die Probanden wurden randomisiert einer Interventionsgruppe (Experimentalgruppe; EG) oder Wartekontrollgruppe (KG) zugeteilt. Hierzu zog eine nicht in die Erhebung der Abhängigen Variablen involvierte Person aus einem Umschlag eine Karte, auf der die jeweilige Bedingung (EG vs. KG) notiert war, und teilte die Gruppenzuordnung anschließend dem Probanden per Email mit.

### **2.2.2 Abhängige Variablen**

Bei den Abhängigen Variablen wird der Übersichtlichkeit halber in der folgenden Darstellung zwischen Haupt- und Nebenzielparametern unterschieden. Hauptzielparameter dienen der Beantwortung der Hauptfragestellungen, Nebenzielparameter der Beantwortung der Nebenfragestellungen. Zudem wird unterschieden, ob es Parameter sind, die der Beantwortung der Fragestellung zu *basalen Effekten des SBTs* oder der Fragestellung zu *SBT-Effekten auf eine Akutstressreaktion* dienen.

#### **2.2.2.1 Hauptzielparameter zu basalen Effekten des SBTs**

##### **1) Stresserleben**

Das subjektive Belastungserleben wurde über den Erholungs-Belastungs-Fragebogen von Kallus (EBF; 1995) erfasst. Die ist ein Fragebogen, der sowohl Erholung als auch Belastung im emotionalen, sozialen, körperlichen und Leistungs-Bereich erfasst. In dieser Studie wurde die 25 Item-Kurzversion A des Fragebogens eingesetzt, mit Hilfe derer sieben Beanspruchungs- und fünf Erholungsskalen gebildet werden können: „Allgemeine Belastung – Niedergeschlagenheit“, „Emotionale Belastung“, „Soziale Spannungen“, „Ungelöste Konflikte – Erfolglosigkeit“, „Übermüdung – Zeitdruck“, „Energierlosigkeit – Unkonzentriertheit“, „Körperliche Beschwerden“, „Erfolg – Leistungsfähigkeit“, „Erholung im sozialen Bereich“, „Körperliche Erholung“, „Allgemeine Erholung – Wohlbefinden“ und „Erholsamer Schlaf“. Aus den Subskalen zur Beanspruchung bzw. Erholung lässt sich wiederum eine Gesamt-Beanspruchungs- bzw. Gesamt-Erholungsskala bilden. Die Fragebogenskalen weisen interne Kon-

sistenzen von  $\alpha = 0,47$  bis  $\alpha = 0,97$  auf. Zudem weist der Test eine hohe Wiederholungszuverlässigkeit nach 24 Stunden auf. Darüber hinaus besteht eine hohe konvergente Validität mit der Eigenschaftswörterliste, die aktuelles Befinden misst (Kallus, 1995).

## **2) Basaler endokriner Stressindikator Cortisol**

Als basaler endokriner Marker für chronischen Stress wurde die Speichel-Cortisolkonzentration am Morgen herangezogen (Chida & Steptoe, 2009; Weik & Deinzer, 2010; Pruessner et al., 1999; Izawa et al., 2007; Kunz-Ebrecht et al., 2004; Steptoe et al., 2004; Clow et al., 2006). Hierzu sammelten die Probanden sowohl vor als auch nach dem Stressbewältigungstraining (Phase 1 und 3, siehe auch 2.5) jeweils am Morgen vor dem Untersuchungstag und am Untersuchungstag selbst unmittelbar nach dem Aufwachen und 30 Minuten nach dem Aufwachen jeweils für drei Minuten Speichel mit Hilfe von Salivetten (Sarstedt, Deutschland). Die morgendliche Speichelsammlung wurde an *zwei* aufeinander folgenden Tagen durchgeführt, um durch die Datenaggregation der zwei Tage (Mittelung der jeweiligen Werte) die Reliabilität der Daten zu erhöhen. Alle Speichelproben wurden bis zum Untersuchungstermin von den Probanden selbst in einer Tiefkühltruhe aufbewahrt, zum Untersuchungstermin mitgebracht und dort sofort wieder bei  $-20^{\circ}\text{C}$  bis zur biochemischen Analyse gelagert. Für Speichel-Cortisol ist bekannt, dass es selbst bei Lagerung bei Zimmertemperatur über mehrere Tage und bei  $-20^{\circ}\text{C}$  über mindestens ein Jahr stabil bleibt (Clements & Parker, 1998; Garde & Hansen, 2005). Aus den aggregierten Werten wurden dann das Gesamtcortisol am Morgen, der Aufwachwert und die Cortisol-Aufwachreaktion (CAR) ermittelt. Das Gesamt-Cortisol wurde berechnet, indem der Aufwachwert und der Wert 30 Minuten nach dem Aufwachen addiert wurden, der Cortisol-Aufwachwert ist der Wert der ersten Probe, die CAR wurde durch Subtraktion des Aufwachwertes vom Wert 30 Minuten nach dem Aufwachen berechnet.

## **3) Klinischer Schweregrad der Neurodermitis**

Als klinischer Parameter zur Erfassung des Schweregrads der ND wurde der SCORAD (Scoring for Atopic Dermatitis; European Task Force on Atopic Dermatitis, 1993) durch die von einem Dermatologen (Prof. Dr. Gieler) hierin geschulte und am ihm

## Methode Variablen

---

kalibrierte Versuchsleitung (Christina Schut) erhoben. Die Kalibrierung erfolgte anhand von Patientenaufnahmen und zwar so lange, bis Dermatologe und Versuchsleitung mindestens fünfmal zu einem nicht mehr als 10 SCORAD-Punkte voneinander abweichenden Ergebnis kamen. Um die vom Patienten subjektiv wahrgenommene Schwere der Erkrankung zu erfassen, wurde der Patient Oriented SCORAD (POSCORAD; Stalder et al., 2011; Vourc'h-Jourdain et al., 2009) vom Patienten selbst ermittelt. Beim SCORAD und POSCORAD handelt es sich um Messverfahren zur Erhebung des Ausmaßes (A), der Intensität (B) sowie der subjektiven Symptome der Neurodermitis (C; krankheitsbezogene Schlaflosigkeit und Juckreiz). Das Ausmaß der Neurodermitis (A) wird mit Hilfe der sogenannten Neuner-Regel bestimmt. Die Neuner-Regel ist eine Faustregel, die die Körperfläche abschätzt und davon ausgeht, dass sich diese in mehrere Bereiche unterteilen lässt, deren jeweiliger Anteil an der Gesamtkörperfläche ca. als Vielfaches der Zahl neun angegeben werden kann (Kopf 9 %, je Arm 9 %; Brust und Bauch 18%; Rücken 18 %; je Bein 18 %). Eine Ausnahme bilden die Hände und Genitalien, die laut dieser Regel ca. 1 % der Körperfläche ausmachen. Es wird also sowohl auf der Vorder- als auch Rückseite eines aufgezeichneten Patienten eingetragen, wo der Patient derzeit entzündete Stellen aufweist und dann mit Hilfe dieser Regel das Ausmaß (A) der ND bestimmt, welches Werte von 0 – 102 annehmen kann. Die Intensität (B) wird bestimmt, in dem sechs Symptome: Rötung, Ödeme/Papeln, Exkorationen, Lichenifikation, Nässen/Krustenbildung und Hauttrockenheit jeweils auf einer Skala, die von 0 – 3 reicht, bewertet werden. Als maximaler Wert in der Skala B kann somit 18 (6\*3) erreicht werden. Bezüglich der subjektiven Symptome (C) müssen die Patienten auf einer zehnstufigen Analogskala angeben, wie stark der Juckreiz und die Schlaflosigkeit aufgrund der Neurodermitis in den vergangenen 24 Stunden waren. Der Maximalwert der subjektiven Symptome beträgt 20 (Oranje et al., 2007). Die Faktoren A, B und C gehen zu ungleichen Teilen in eine Gleichung ein, mit der der Schweregrad der ND bestimmt wird. Die Gleichung lautet:  $SCORAD = A/5 + 7B/2 + C$ .

SCORAD bzw. POSCORAD können Werte von 0 bis 103,4 annehmen. Ein SCORAD < 25 bedeutet, dass eine leichte ND, ein Wert von 25 – 50 dass eine moderate ND und ein Wert > 50 dass eine schwere ND vorliegt (Oranje et al., 2007).

#### **4) Hautspezifische Krankheitsbewältigung**

Die hautspezifische Krankheitsbewältigung wurde über einen Fragebogen erhoben, der speziell für Hautpatienten entwickelt wurde. Der Marburger Hautfragebogen (MHF; Stangier et al., 1998) mit den Skalen „Soziale Ängste“, „Juck-Kratz-Zirkel“, „Hilflosigkeit“, „Ängstlich-depressive Stimmung“, „Einschränkung der Lebensqualität“ und „Informationssuche“ wurde eingesetzt, da er für Hauterkrankungen spezifische Problembereiche erfasst und sich als veränderungssensitives Instrument in Therapiestudien bewährt hat. Der MHF verfügt darüber hinaus über eine sehr gute Messqualität: Neben der gewährleisteten Objektivität, verfügt das Verfahren über gute interne Konsistenzen in den ersten vier Skalen (Cronbach`s  $\alpha = 0,83 - 0,93$ ), in den beiden Zusatzskalen „Einschränkung der Lebensqualität“ und „Informationssuche“ sind die internen Konsistenzen etwas geringer (Cronbach`s  $\alpha = 0,71$  bzw.  $\alpha = 0,62$ ). Die Kriteriumsvalidität dieses Verfahrens liegt bei  $r = 0,60$  bis  $r = 0,82$  (Stangier & Janich, 2006).

#### **2.2.2.2 Nebenzielparameter zu basalen Effekten des SBTs**

##### **1) Stressbewältigungsstrategien**

Zur Erfassung der Stressbewältigungsstrategien wurde das Ehrenfelder Inventar zum Bewältigungsstil (EBS) von Neugebauer (2008) eingesetzt. Dies ist eine deutschsprachige Adaptation der niederländischen „Utrecht Coping List“ (UCL, Schreurs et al., 1993), eines Fragebogens zur Erfassung des individuellen Copingverhaltens. Die Kurzform des Ehrenfelder Inventars besteht aus 23 Items, die sechs Skalen zugeordnet werden können: „Aktives Problemlösen“, „Palliatives Verhalten“, „Vermeidung“, „Soziale Unterstützung“, „Depressive Reaktion“ und „Tröstende Gedanken“. Die Skalen der Kurzform weisen zufriedenstellende interne Konsistenzen auf: Cronbachs  $\alpha$  liegt bei allen Skalen zwischen  $\alpha = 0,62$  und  $\alpha = 0,79$  (Neugebauer, 2008).

##### **2) BDNF**

Um einen Entzündungsparameter zu erfassen, der für das Krankheitsgeschehen der ND relevant ist (Raap et al., 2006) und mit dem Schweregrad der ND korreliert (Hon et al., 2007; Namura et al., 2007; Raap et al., 2006), wurde BDNF im Serum bestimmt. Von Bedeutsamkeit für diese Studie ist weiterhin, dass es sich bei BDNF um einen

stresssensitiven Parameter handelt, von dem gezeigt werden konnte, dass er unter Akutstress ansteigt (Kupfer et al, 2001; Meng et al., 2011).

### **3) IL-1 $\beta$ und IL-8**

IL-1 $\beta$  und IL-8 wurden als allgemein relevante Entzündungsparameter der TH1-Zelllinie erfasst. Für diese Studie von besonderer Wichtigkeit ist, dass diese Zytokine lokal, im Sulkusfluid messbar sowie stresssensitiv sind (Deinzer et al., 1999; 2000a; 2004; Weik et al., 2008).

### **4) Allgemeines körperliches und psychisches Wohlbefinden**

Das körperliche Wohlbefinden wurde über den Fragebogen zur Erfassung des körperlichen Wohlbefindens (FEW 16) von Kolip & Schmidt (1999) bestimmt. Dieser erfasst anhand von 16 Items die Skalen „Belastbarkeit“, „Vitalität“, „Genussfähigkeit“ und „Innere Ruhe“. Die internen Konsistenzen der einzelnen Skalen liegen zwischen  $\alpha = 0,88$  und  $\alpha = 0,93$ . Der FEW weist damit eine gute Reliabilität auf. Ebenso konnten gute diskriminante und konvergente Validitäten für dieses Messinstrument gezeigt werden (Albani et al., 2006).

Depression und Angst wurden mittels der deutschen Version der Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS-D) von Herrmann-Lingen et al. (1995) ermittelt. Hierbei handelt sich um ein Screeningverfahren, das 14 Items beinhaltet, und sich besonders in somatisch-medizinischen Einrichtungen als valides Messinstrument etabliert hat. Die interne Konsistenz dieses Verfahrens betrug in einer Stichprobe an n= 5338 Probanden für die Angstskala  $\alpha = 0,80$  und für die Depressionsskala  $\alpha = 0,81$ . Ebenso ist die konvergente Validität mit anderen Verfahren zur Angstmessung gegeben (Herrmann-Lingen et al., 1995).

### **5) Krankheitsspezifische Lebensqualität**

Der Dermatology Life Quality Index (DLQI) von Finlay & Khan (1994) ist ein international anerkanntes Instrument zur Evaluation der Lebensqualität bei Patienten mit Hautkrankheiten. Die interne Konsistenz des DLQI wurde in 22 Studien aus verschiedenen Ländern untersucht und variierte zwischen  $\alpha = 0,75$  und  $\alpha = 0,92$  (Basra et al., 2008).

### **2.2.2.3 Hauptzielparameter zu SBT-Effekten auf Akutstress**

#### **1) Endokriner Stressindikator Cortisol**

Der endokrine Stressindikator Cortisol wurde in einer Akutstresssituation (Phase 4) zu sechs Messzeitpunkten erfasst. Die Probanden speichelten dazu jeweils drei Minuten in ein Becherglas. Der so gewonnene Speichel wurde in Sarstedt Salivetten überführt und bei -20°C bis zur Analyse gelagert.

#### **2) Momentane Befindlichkeit**

Die momentane Befindlichkeit in der Akutstresssituation (Phase 4) wurde mit Hilfe einer zehnstufigen Visuellen Analogskala (VAS) zu fünf Messzeitpunkten erfasst. Diese umfasste 20 Items, mittels derer sich die Skalen des Mehrdimensionalen Befindlichkeitsfragebogens (MDBF; Steyer et al., 1997) „Gute-Stimmung“, „Wachheit“ und „Ruhe“ (je 4 Items) und eine „Stress-Skala“ (bestehend aus den restlichen 8 Items der VAS) bilden ließen. Die Skalen des MDBF weisen interne Konsistenzen auf, die zwischen  $\alpha = 0,73$  und  $\alpha = 0,95$  liegen. Weiterhin liegt eine konvergente Validität zwischen der Skala „Gute Stimmung“ und der Skala „Lebenszufriedenheit“ des Freiburger Persönlichkeits-Inventars (FPI-R;  $r = 0,61$ ) sowie eine diskriminante Validität zwischen den Skalen „Ruhe“ und „Wachheit“ und der Skala „Lebenszufriedenheit“ des Freiburger Persönlichkeits-Inventars (FPI-R;  $r = 0,36$  bzw.  $r = 0,44$ ) vor (Steyer et al., 1997).

### **2.2.2.4 Nebenzielparameter zu SBT-Effekten auf Akutstress**

#### **1) BDNF**

Als relevanter Entzündungsparameter im Krankheitsgeschehen der ND (Raap et al., 2006), der zudem stresssensitiv ist (Kupfer et al., 2001; Meng et al., 2011), wurde in der Akutstresssituation BDNF lokal, im Sulkusfluid, zu drei Messzeitpunkten bestimmt.

#### **2) IL-1 $\beta$ und IL-8**

Um für die allgemeine Entzündungsreaktion relevante und stressensitive Entzündungsparameter (Deinzer et al., 1999; 2000a; 2004; Weik et al., 2008) in der Akutstresssituation zudem lokal, an entzündeter Stelle zu erfassen, wurden IL-1 $\beta$  und IL-8 im Sulkusfluid bestimmt. Dies geschah ebenfalls zu drei Messzeitpunkten.

An dieser Stelle sei bereits angemerkt, dass die erste Sulkusfluidentnahme der Sulkusentleerung diente und nicht mit in die statistischen Analysen einbezogen wurde (siehe auch Kontrollmaßnahmen).

### **2.2.3 Kontrollvariablen**

Um Fehlervarianz zu minimieren, wurden neben den Abhängigen Variablen auch Variablen erhoben, von denen bekannt ist, dass sie sich auf Abhängige Variablen auswirken können. Es wurde geprüft, ob sich diese Kontrollvariablen zwischen den Gruppen unterscheiden.

Es ist bekannt, dass sich das Rauchverhalten, der Body-Mass-Index, die Einnahme hormoneller Kontrazeptiva sowie das Stresslevel auf den endokrinen Stressindikator Cortisol auswirken (z.B. Benson et al., 2009; Gadek-Michalska & Bugajski, 2003; Kirschbaum et al., 1993; Kudielka & Kirschbaum, 2005; Rohleder & Kirschbaum, 2006; Wirtz et al., 2008) und ebenso die durch die ND begründete Salbennutzung nicht nur den Schweregrad der ND beeinflusst, sondern auch die Ausschüttung endokriner Stressparameter verändern kann (z.B. Gruenberg & Mikhail, 1976). Daher wurden diese Variablen zu Studienbeginn als Kontrollvariablen erhoben. Sie wurden folgendermaßen operationalisiert.

- Rauchverhalten: Probanden gaben an, ob und wie viele Zigaretten sie pro Tag rauchen.
- Body Mass Index (BMI): Der BMI wurde bestimmt, indem das vom Versuchsleiter erhobene Gewicht des Probanden (in kg) durch die ebenfalls vom Versuchsleiter gemessene Körpergröße im Quadrat (in Metern) dividiert wurde.
- Einnahme hormoneller Kontrazeptiva: Probandinnen gaben an, ob und welche Art hormoneller Kontrazeptiva sie verwendeten und stimmten zu, die Art der Kontrazeption während der Studiendauer nicht zu ändern.
- Chronischer Stress: Probanden füllten den Trierer Fragebogen zum Chronischen Stress (TICS; Schulz et al., 2004) aus, der verschiedene Arten von chronischem Stresserleben innerhalb der vergangenen drei Monate misst (Schulz et al., 2004). Zudem wurde erhoben, ob die Probanden in den vergangenen vier Wochen vor Studienbeginn an Prüfungen teilgenommen oder während der Studienteilnahme Urlaub geplant hatten.

## Methode Variablen

---

- Salbennutzung: Probanden gaben an, welche Art von Hautcremes sie benutzten. Als Salbennutzer wurden Probanden definiert, die mehr als Basispflege (Stufe 1 laut der AWMF-Leitlinie Dermatologie – Neurodermitis; AWMF 2008) verwendeten.

Da man außerdem weiß, dass sich die Konzentration von immunologischen Parametern bei den beiden Formen der ND unterscheidet (Jeong, 2003; Rho et al., 2004; Schmid-Grendelmeier et al., 2001) und darüber hinaus der Entzündungszustand der Gingiva die Konzentration von Zytokinen im Sulkusfluid mitbestimmt (Eickholz, 2005; Lang et al., 2009), wurden sowohl die Form der Neurodermitis als auch der Entzündungszustand der Gingiva als Kontrollvariablen erhoben und folgendermaßen operationalisiert:

- Form der Neurodermitis: Die Form der Neurodermitis wurde über das IgE-Level im Serum bestimmt, welches vom Institut für Laboratoriumsmedizin und Pathobiochemie, Molekulare Diagnostik der Universität Marburg (Leitung: Prof. Dr. Harald Renz) ermittelt wurde. IgE-Werte  $> 150$  kU/l gelten als ein Indikator einer extrinsischen ND, wohingegen eine intrinsische ND über IgE-Werte im Blut  $< 150$  kU/l operationalisiert wird (Schmid-Grendelmeier et al., 2001).
- Entzündungszustand der Gingiva: Dieser wurde in jeder Studienphase (vor und nach Stressbewältigungstraining, sowie unter Akutstress) von einer Zahnärztin über den Papillen-Blutungs-Index (PBI; Saxer & Mühlemann, 1975; modifiziert nach Rateitschak et al., 1989) und Plaque-Index (PLI; Silness & Loe, 1964; modifiziert nach Rateitschak et al., 1989) erhoben.

## **2.3 Kontrollmaßnahmen**

Um Fehlervarianz zu minimieren, wurden *Kontrollmaßnahmen* durchgeführt:

Alle an der Datenerhebung beteiligten Personen waren gegenüber der Gruppenzugehörigkeit der Probanden blind.

Durch Stratifizierung wurde eine Gleichverteilung der Variablen Alter und Geschlecht in den Gruppen angestrebt (siehe auch 3.1). Aufgrund von bekannten Geschlechtsdifferenzen bezüglich der biologischen Reaktivität auf Akutstress (z.B. Hammerfald et al., 2006; Kudielka & Kirschbaum, 2005; Takai et al., 2007) und hinsichtlich der Anwendung von Coping-Strategien (Eschenbeck et al., 2007; Tamres et al., 2002) wurde das Geschlecht zudem als Kovariate in allen statistischen Analysen berücksichtigt.

Da physiologische Parameter, wie beispielsweise das IL-1 $\beta$ , zirkadianen Rhythmen unterliegen (Bergmann & Deiner, 2008), wurden die Tageszeiten aller Probenentnahmen vor und nach SBT innerhalb eines Probanden konstant gehalten. Der Akutstresstermin fand bei allen Probanden zur gleichen Uhrzeit, nämlich von 12.00 – 16.00 Uhr statt.

Zur weiteren Kontrolle von Artefakten bei den biochemischen Maßen wurden die Probanden aufgefordert, 24 Stunden vor Entnahme der Proben weder Alkohol zu konsumieren, sich intensiv körperlich zu betätigen noch Nahrungsmittel zu sich zu nehmen, die zu einer Irritation der Gingiva führen könnten. Vier Stunden vor Speichel- oder Sulkusfluid-Entnahme sollten die Probanden zudem nicht die Zähne putzen, keine Zahnseide benutzen, nicht rauchen, nichts essen und keine koffeinhaltigen Getränke trinken.

Hinsichtlich der morgendlichen Speichel-Entnahmen wurden die Probanden instruiert, vor 24.00 Uhr ins Bett zu gehen, mindestens sechs Stunden zu schlafen, zwischen sechs und acht Uhr aufzustehen, die erste Probe direkt nach dem Aufwachen zu nehmen und während der Probenentnahmen nichts zu essen oder trinken, keine Zähne zu putzen und nicht zu rauchen. Zusätzlich sollten sie ihr Probenentnahmeverhalten an den Tagen mit morgendlicher Speichelentnahme protokollieren. Speichelentnahmen, die statt unmittelbar nach dem Aufwachen mehr als 11,5 min danach durchgeführt wurden,

## **Methode**

### **Kontrollmaßnahmen**

---

gingen nicht in die Analyse ein, da ab einer solchen Verzögerung die erfassten CAR-Werte deutlich verzerrt werden (Griefahn & Robens, 2011; Okun et al., 2010).

Da bei einer Erstentnahme von Sulkusfluid nach längerer Zeit andere Werte beobachtet werden als in kurz darauf folgenden Entnahmen, wenn nur neu gebildetes Sulkusfluid entnommen wird (Weik et al., 2008), wurde am Stresstag (Phase 4) eine erste Sulkusfluidentnahme durchgeführt, um den Sulkus zu entleeren. Diese ging nicht in die Analyse mit ein. Alle weiteren Sulkusfluidentnahmen erfolgten an diesem Tag in einem konstanten Zeitabstand.

## **2.4 Biochemische Analysen**

Die biochemischen Analysen bezüglich der Abhängigen Variablen wurden von der Abteilung Differentielle Psychologie der Universität Gießen (Auswertung der Cortisolproben; Leitung: Prof. Dr. Dr. Jürgen Hennig), vom Labor der Psychosomatik und Psychotherapie der Universität Gießen (Bestimmung von BDNF im Serum und Sulkusfluid; Leitung: PD Dr. Eva Peters) sowie vom Institut für Medizinische Mikrobiologie der Universität Gießen (Bestimmung von IL-1 $\beta$  und IL-8 im Sulkusfluid; Leitung: Prof. Dr. Trinad Chakraborty) vorgenommen. Es folgt eine genaue Beschreibung der jeweiligen Vorgänge bei der Bestimmung der physiologischen Parameter.

### **2.4.1 Bestimmung von Cortisol**

Zur quantitativen in-vitro-Bestimmung von freiem Cortisol in den Speichelproben wurde ein kompetitiver Enzyme-linked Immunosorbent Assay (ELISA) von IBL International (Hamburg) benutzt. Dabei handelt es sich um ein Assay, bei dem man 96-well-Mikrotiterplatten, die mit einem Antikörper beschichtet sind, mit je 50  $\mu$ l der Standards, Kontrollen und Proben bestückt. Die Standardproben dienen zur Ermittlung einer Standardkurve, anhand derer später die Werte der Proben ermittelt werden. Die Kontrollen dienen der Qualitätskontrolle. Sie müssen innerhalb eines angegebenen Akzeptanzbereichs liegen. Es erfolgt die Pipettierung von je 100  $\mu$ l eines Enzymkonjugats in alle wells, welches eine bestimmte Menge von gereinigtem Cortisol enthält. Nach Abdeckung der Platte mit Abklebefolie und einem vorsichtigen Schütteln derselben folgt eine Inkubationszeit bei Raumtemperatur von zwei Stunden auf einem Orbitalschüttler (500 U/min). Nun konkurrieren das Antigen in der Probe und das Antigen in dem Enzymkonjugat um die Bindungsstellen des Antikörpers, der sich bereits am Boden der Mikrotiterplatte befand. Nach der Inkubationszeit erfolgt das viermalige Waschen und Ausklopfen der Platte mit verdünntem Waschpuffer. Der Waschvorgang dient dazu, nicht gebundenes enzymmarkiertes Antigen zu entfernen. Anschließend werden je 100  $\mu$ l Tetramethylbenzidin (TMB)- Substratlösung, welches markiert ist und die Farbreaktion einleitet, in jedes well pipettiert. Nach weiterer 30minütiger Inkubation wird die Substratreaktion durch Hinzugeben von je 100  $\mu$ l einer TMB-Stopplösung beendet. Ein Farbumschlag von blau nach gelb erfolgt nach einem

kurzen Schütteln der Platte. Hierbei ist die Intensität der Farbe *umgekehrt proportional* zur Antigen-Konzentration in den Proben. Abschließend wird dann die optische Dichte (OD) mit einem Photometer bei 450 nm gemessen. Das Assay hat laut Herstellerangaben eine Intraassay-Variation von < 7,3 % und eine Interassay-Variation von < 9,3 %. In unserer Stichprobe lag die Intraassay-Variation im Durchschnitt sogar deutlich niedriger, nämlich bei 1,8 %.

#### **2.4.2 Bestimmung von BDNF**

BDNF im Serum und verdünntem Sulkusfluid wurde ebenfalls mittels eines ELISA bestimmt. Hierbei handelte es sich allerdings nicht um einen kompetitiven, sondern um einen Sandwich-Elisa der Firma RayBiotech®. Der Unterschied zum kompetitiven ELISA besteht darin, dass sich das Antigen zwischen zwei spezifischen Antikörpern befindet (Raem & Rauch, 2007). Um genügend Probenmaterial zu haben wurden im Falle der Sulkusfluid-Analysen die Proben zunächst noch einmal 1:2 verdünnt. Dann wurden je 100 µl der zuvor angesetzten Standards, Proben und Kontrollen in die 96-well-Mikrotiterplatte pipettiert, in der sich abermals bereits Antikörper befanden. Dann wurde die Mikrotiterplatte mit Abklebefolie abgeklebt und bei 4° Celsius für 18 Stunden inkubiert. Am zweiten Tag der Analyse wurden zunächst eine Waschlösung und eine BDNF-Antikörperlösung angesetzt. Dann erfolgte der 1. Waschgang, bei dem die Mikrotiterplatte viermal mit dem Waschpuffer gewaschen und anschließend abgeklopft wurde. Danach wurden je 100 µl des BDNF-Antikörpers in jede Probe gegeben. Anschließend erfolgte eine weitere Inkubationszeit von einer Stunde, während der die Platte bei Raumtemperatur leicht rotierend verweilte. In dieser Zeit wurde die Horse-Radish-(Meerrettich-)Peroxidase (HRP)-Streptavidin-Lösung angesetzt. Von dieser wurden nach Ablauf der Inkubationszeit und dem 2. Waschgang (viermal waschen und ausklopfen) je 100 µl in die wells pipettiert. Es folgte abermals eine 45minütige Inkubationszeit bei Raumtemperatur auf einem Orbitalschüttler, nach welcher der 3. Waschgang (viermal waschen und ausklopfen) folgte. Anschließend wurden in jedes well 100µl der TMB-Substratlösung pipettiert, welches markiert war und die Farbreaktion einleitete. Nach einer letzten 30minütigen Inkubationszeit bei Raumtemperatur in einem abgedunkelten Raum wurden jedem well 50 µl der zuvor angesetzten TMB-Stopplösung hinzugefügt, die auch hier den Farbumschlag von blau nach gelb veranlasste. Danach wurden die Werte schnellstmöglich bei 450 nm gelesen.

Bei dieser Methode ist das Messsignal umso höher, je mehr BDNF-Antikörper und somit auch Enzym (TMB-Substratlösung) gebunden wurde. Demnach ist das Signal *direkt proportional* zur Konzentration des BDNFs in der zu messenden Probe (Raem & Rauch, 2007). Das Assay zur Analyse von BDNF hat laut Herstellerangaben eine Intraassay-Variation von < 10 % und eine Interassay-Variation von < 12 %. Da bei den Analysen von BDNF im Sulkusfluid vor und nach Stressbewältigungstraining (Phase 1 und Phase 3) eine zu geringe Messgenauigkeit vorlag, wurden die Werte nicht statistisch ausgewertet. Hingegen war die Intraassay-Variation in unserer Stichprobe für alle Serum-Proben mit < 5 % sehr gut. Für die SF-Proben während der Akutstresssituation konnte ebenfalls eine gute Intraassay-Variation von durchschnittlich 4,3 % ermittelt werden. Die tatsächlichen Konzentrationen von BDNF im Sulkusfluid wurden abschließend über den Verdünnungsfaktor berechnet (siehe auch 2.5.2).

### **2.4.3 Bestimmung von IL-1 $\beta$ und IL-8**

IL-1 $\beta$  und IL-8 im Sulkusfluid wurden in *einer* Analyse mittels eines Multiplex-Assays der Firma R&D Systems bestimmt. Hierbei wurden zunächst Mikropartikel, Standards und Proben auf die Mikrotiterplatte pipettiert. Die Mikropartikel enthielten Analyten-spezifische Antikörper, die dann nur an die Substanzen, die uns interessierten, IL-1 $\beta$  und IL-8 im Sulkusfluid, gebunden wurden. Nachdem ungebundene Substanzen ausgewaschen wurden, wurde ein Biotin-markierter Antikörper-Cocktail zu den uns interessierenden Substanzen hinzugegeben. Nach einem weiteren Waschgang zur Entfernung der nicht gebundenen Biotin-markierten Antikörper wurde ein Streptavidin-Konjugat hinzugefügt, welches dann an Biotin-markierte Detektionsantikörper gebunden wurde. Ein letzter Waschgang diente dazu, das ungebundene Streptavidin zu entfernen. Anschließend wurden die IL-1 $\beta$ - und IL-8-Konzentrationen gelesen. Dafür waren zwei Laser notwendig: Einer, der erkennt, welcher Parameter gerade gelesen wird und ein zweiter, der die Größe des Farbsignals misst. Dieses Farbsignal ist *proportional* zu der Menge der gebundenen Substanz. Das Assay hat laut Herstellerangaben eine Intraassay-Variation von < 7,8% und eine Interassay-Variation von < 18,7 % bei der Messung von IL-8; bei der Messung von IL-1 $\beta$  ist die Intraassay-Variation < 5,5 % und die Interassay-Variation < 10 %. In unserer Stichprobe lag die Intraassay-Variation für IL-8 im Durchschnitt bei 7,7 % und für IL-1 $\beta$  bei 6,1 %. Die tatsächlichen

## **Methode**

### **Biochemische Analysen**

---

Konzentrationen der Zytokine im Sulkusfluid wurden anschließend über den Verdünnungsfaktor berechnet (siehe auch 2.5.2).

## 2.5 Versuchsablauf

Der Versuchsablauf gliederte sich in vier Untersuchungsphasen, die sich zusammen genommen über einen Zeitraum von 14 Wochen erstreckten (siehe Abbildung 2.5). Insgesamt wurden vier solcher Zyklen durchgeführt, an denen auch hautgesunde Probanden teilnahmen. Die Daten der hautgesunden Probanden fließen in eine andere Promotionsarbeit (Natalia Tews) ein. Die Datenerhebung fand zwischen September 2009 und Juli 2010 statt.

Woche	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10-14
Studienphase	(1) Base line	(2) Intervention: Kognitiv behaviorales Stressbewältigungstraining						(3) Basale SBT-Effekte	(4) Akutstress	
Aktionen	AV	EG vs. KG						AV	AV	

**Abbildung 2.5 Schematische Darstellung eines Untersuchungszyklus mit Studienphasen 1–4.** Abkürzungen: AV: Messung der abhängigen Variablen; EG: Experimentalgruppe mit Stressbewältigungstraining während der Studie; KG: Wartekontrollgruppe, die das Stressbewältigungstraining erst nach Studienabschluss erhielt.

### 2.5.1 Telefonanamnese und Vortermine

Nachdem Studieninteressierte sich im Forschungssekretariat gemeldet hatten, wurden sie von der Versuchsleiterin angerufen. Das Telefongespräch diente dazu, die Probanden standardisiert über die Studie zu informieren und mögliche Ausschlusskriterien (siehe 2.1.2) mithilfe eines Anamnesebogens (siehe Anhang) zu eruieren. Sofern kein Ausschlusskriterium bekannt wurde und der Proband nach Informationsgabe weiterhin Studieninteresse äußerte, wurde ein Termin zur Voruntersuchung vereinbart. Diese dauerte in der Regel 30 – 45 Minuten. In dieser Zeit wurde eine zahnmedizinische Untersuchung durchgeführt, in der geklärt wurde, ob die Probanden die zahnmedizinischen Ein- und Ausschlusskriterien erfüllten. Zudem wurden weitere Ausschlusskriterien und Kontrollvariablen anhand eines zweiten Anamnesebogens (siehe Anhang) erhoben. Zur Bestimmung des Body-Mass-Index (BMI) wurden die Probanden gemessen und gewogen. Dann wurde die Diagnose der ND über das Erfragen der Hanifin- und Rajika-Kriterien verifiziert und der SCORAD erfasst. Anschließend hatten die Probanden Zeit, sich einen Informationsbogen zur

## **Methode**

### **Versuchsablauf**

---

Studie (siehe Anhang) durchzulesen. Der Untersuchungsablauf sowie die Verhaltenskriterien, die die Probanden während der Studiendauer einhalten mussten und die regelmäßige Führung des Medikamentenkalenders wurden hiernach nochmals mündlich erläutert. Dabei wurde sichergestellt, dass der Proband die Handhabung der Salivetten verstanden hatte, in dem der Versuchsleiter diese demonstrierte und der Proband dann selbst die Anwendung vormachte. Nach Vereinbarung der Untersuchungstermine unterschrieben Proband und Versuchsleiter zwei Exemplare der Einverständniserklärung. Ein Exemplar verblieb im Institut für Medizinische Psychologie, eines nahm der Proband mit nach Hause.

#### **2.5.2 Phase 1: Erhebung der Basalwerte**

Die Labortermine der Phase 1 und 3 fanden am Mittag und Nachmittag zwischen 12.00 Uhr und 18.00 Uhr statt, wobei ein Termin jeweils maximal 1,5 h dauerte. Die Anfangszeit des Labortermins war entweder 12.00 Uhr, 13.30 Uhr, 15.00 Uhr oder 16.30 Uhr. Die Uhrzeit der Untersuchungstermine war in Phase 1 und 3 für die Probanden identisch und auch der Untersuchungstag wurde – wenn möglich – innerhalb eines Probanden konstant gehalten. An den Abenden vor den Speichelentnahmen wurden die Probanden durch den Versuchsleiter an die Speichelentnahmen am Morgen erinnert.

Die Vorbereitung einer Laboruntersuchung wurde von einer dafür ausgebildeten studentischen Hilfskraft vorgenommen und umfasste neben der Bereitstellung der benötigten Instrumente zur Blut- und Sulkusfluidentnahme auch die Kalibrierung eines Periotrons8000® (Harco Electronics, New York), mit dem während der Untersuchung die Bestimmung der Sulkusfluidmenge erfolgte. Hierbei wurde nach einem bewährten Studienprotokoll vorgegangen (siehe Deinzer et al., 2000b). Zur Kalibrierung des Periotrons wurde Humanserum verwendet, da es eine ähnliche Proteinzusammensetzung wie Sulkusfluid aufweist (Griffiths, 2003). Dieses wurde mit einer Hamilton-Pipette in 0,1 µl-Schritten auf ein Periopaper appliziert und der entsprechende Periotron-Wert ermittelt. Dieser Vorgang wurde für jeden Schritt fünfmal wiederholt. Die erhobenen Werte wurden genutzt, um mittels einer quadratischen Funktion eine Standardkurve zu ermitteln, die dazu diente die Periotronwerte der später entnommenen Proben in Probenvolumina umzurechnen.

## Methode Versuchsablauf

---

Zu Beginn der Laboruntersuchung der Phase 1 wurden die Probanden von einer studentischen Hilfskraft im Treppenhaus des Gebäudes abgeholt und zunächst gebeten, die mitgebrachten Speichelproben abzugeben. Diese wurden bis zur biochemischen Analyse bei  $-20^{\circ}\text{C}$  gelagert. Dann wurde der Proband zu einem Sessel in einer abgetrennten Ruheecke des Labors geführt. Hier hatte er in den folgenden 10 Minuten die Möglichkeit, ausgelegte Reisemagazine und/oder Comic-Hefte zu lesen. Er wurde gebeten, sein Handy lautlos zu stellen, keine mitgebrachte Literatur zu lesen und nicht zu telefonieren. Am Ende der Ruhezeit nahm der Proband auf dem Zahnarztstuhl Platz. Nun bekam er von der Zahnärztin eine Zahnarzt-Serviette umgelegt. Anschließend wurde Sulkusfluid entnommen. Die Sulkusfluidentnahme erfolgte an zehn Stellen an folgenden Zähnen des Oberkiefers: 16 und 26 mesial jeweils von oral und vestibulär sowie distal von oral und an den Zähnen 15 und 25 distal jeweils von oral und vestibulär. Die Filterpapierstreifen waren so markiert, dass sie exakt 1mm in das Zahnfleisch hineingesteckt werden konnten. Hier blieben sie genau 30 Sekunden. Unmittelbar danach wurde das Volumen des Filterpapierstreifens mit Hilfe des zuvor geeichten Periotrons ermittelt. Dann wurde der Proben aufnehmende weiße Abschnitt des Periopapers abgeschnitten und in einer Pufferlösung mit 550  $\mu\text{l}$  PBS-Puffer (0,1 % Albumin) bis zur Zentrifugation in einem Eppendorf-Gefäß auf Eis aufbewahrt. Sobald alle weißen Abschnitte der Paper in der Pufferlösung waren, wurde das Eppendorfgefäß bei 1000g und  $4^{\circ}$  Celsius fünf Minuten lang zentrifugiert. Während der Zentrifugationszeit wurde sowohl der PBI als auch PLI des Probanden erhoben. Nach Ende der Zentrifugationszeit wurde das verdünnte Sulkusfluid in 0,5ml Eppendorfgefäße aliquotiert und bis zur biochemischen Analyse bei  $-80^{\circ}\text{C}$  gelagert.

Im Anschluss an den zahnmedizinischen Befund wurden bei dem Probanden ca. 14 ml Vollblut mittels zweier halbgefüllter Serumröhrchen und eines EDTA-Plasmaröhrchens entnommen. Ein Serumröhrchen wurde bei  $20^{\circ}$  Celsius und 2000g 10 Minuten zentrifugiert, bevor das Serum in acht Eppendorfgefäßen zu je 200  $\mu\text{l}$  aliquotiert wurde. Das EDTA-Plasmaröhrchen wurde bei  $4^{\circ}$  Celsius 2000 g 15 Minuten lang zentrifugiert. Anschließend wurden vier Aliquots (1 x 1000  $\mu\text{l}$ , 3 x 500  $\mu\text{l}$ ) mit Plasma erstellt. Dem zweiten Serumröhrchen, dessen Blut für die Analyse von BDNF genutzt wurde, wurden pro 1ml Vollbut 2,46  $\mu\text{l}$  Aprotinin hinzugefügt, bevor es bei  $20^{\circ}$  Celsius und 1000 g 15 Minuten lang zentrifugiert wurde. Dann wurde das Serum aus diesem Röhrchen in

## **Methode**

### **Versuchsablauf**

---

ein Eppendorfgefäß zu 500 µl aliquotiert. Alle Aliquots wurden bis zur biochemischen Analyse bei - 80° Celsius gelagert.

Nach der Blutentnahme wurde der Proband von der Zahnärztin an den Versuchsleiter übergeben, der dann mit dem Probanden in einen Besprechungsraum ging. Hier wurde von den Probanden zunächst der POSCORAD (Vourc`h-Jourdain et al., 2009; Stalder et al., 2011) ausgefüllt. Danach erhob der Versuchsleiter den SCORAD. Anschließend füllte der Proband Fragebögen in vorgegebener Reihenfolge aus: TICS – EBF 24-A – EBS – HADS-D – FEW– DLQI – MHF.

Zum Ende dieses Untersuchungstermins wurden die Probanden an die Einhaltung der Verhaltenskriterien für den nächsten Untersuchungstermin erinnert. Des Weiteren wurde der Medikamentenkalender überprüft. Abschließend wurden dem Probanden Salivetten zur Speichelentnahme am Vortag und am Tag des nächsten Labortermins ausgehändigt.

### **2.5.3 Phase 2: Stressbewältigungstraining**

Die Probanden wurden zum Ende der Phase 1 durch den Stressbewältigungstrainer per Email informiert, ob sie der EG oder KG per Los zugeteilt worden waren.

Das SBT wurde von zwei Diplom-Psychologinnen (Dr. Ulrike Weik und Natalia Tews) durchgeführt, die durch die Teilnahme an einem Train-the-Trainer Seminar des Instituts für Gesundheitspsychologie Marburg (GKM) die Lizenz erhalten hatten, das Programm „Gelassen und sicher im Stress“ (Kaluza, 2004) durchzuführen. Bei diesem handelt es sich um ein standardisiertes, manualisiertes Programm. Aus ethischen Gründen wurden die Inhalte des Trainings in der EG und KG konstant gehalten. Bei der EG bestand das Training aus fünf dreistündigen Terminen. Die ersten vier Termine fanden in den zwei Wochen unmittelbar nach Phase 1 statt. Die fünfte Sitzung erfolgte nach weiteren zwei bzw. (bedingt durch Feiertage) drei Wochen. Sie wurde absichtlich terminlich von den anderen Sitzungen getrennt, um sie als Booster-Session nutzen zu können. Die Booster-Session diente der Auffrischung der gelernten Inhalte und zur Besprechung von Schwierigkeiten bei dem Transfer des Gelernten in den Alltag. Nach der Booster-Session verstrichen mindestens weitere zweieinhalb Wochen, bevor die Interventionseffekte in Phase 3 erhoben wurden. Diese Zeit wurde veranschlagt, um zu gewährleisten, dass die trainierten Fähigkeiten in den Alltag transferiert und geübt werden konnten. Eine längere Pause wurde nicht gewählt, um die Compliance der

Probanden zu sichern, für die die Gesamtdauer der Studie mit bis zu 14 Wochen ohnehin schon sehr lang war. Das Training der KG fand nach Studienabschluss an zwei Tagen an einem Wochenende als Blockkurs statt und dauerte ebenso 15 Stunden.

Das SBT von Kaluza (2004) besteht aus jeweils fünf Basis- und Ergänzungsmodulen. Vier der fünf Basismodule und eines der Ergänzungsmodule wurden obligatorisch durchgeführt. Das Basismodul Genusstraining wurde aufgrund der mangelnden Relevanz für die Akutstresssituation durch das Ergänzungsmodul „Quart-A-Strategie“ ersetzt. Im Folgenden werden die Inhalte des Stressbewältigungstrainings kurz beschrieben. Für ausführliche Informationen sei auf das Trainermanual „Gelassen und sicher im Stress“ von Kaluza (2004) verwiesen.

### **1) Basismodul zum Einstieg**

Dieses diente dem gegenseitigen Kennenlernen und Austausch der Kursteilnehmer zu Erwartungen und Zielen bezüglich des SBTs. Zudem sollten erlebte Stresssituationen und erfolgreich angewendete Stressbewältigungsstrategien gesammelt und sortiert werden, so dass die Trainerin - ausgehend von den Berichten der Kursteilnehmer - das dem SBT zugrunde liegende Stressmodell in Form der Stressampel erläutern konnte. Die Stressampel verdeutlicht, dass sich bei einem Stressgeschehen immer drei Ebenen unterscheiden lassen: äußere Stressoren, Motive und Einstellungen der Person und die Stressreaktion. Im Anschluss an die Erläuterung der Stressampel erklärte die Trainerin, welche Stressbewältigungsstrategien, welche Ebene der Stressampel und somit das Stressgeschehen beeinflussen: Das Entspannungstraining setzt an der Stressreaktion, das Kognitionstraining an den eigenen Einstellungen zu stressvollen Situationen und das Problemlösetraining an den äußeren Faktoren an.

### **2) Basismodul Entspannungstraining**

Dieses Modul hatte zum Ziel, eine körperliche und gedankliche Entspannungsfähigkeit bei den Kursteilnehmern hervorzurufen. Bei der eingesetzten Entspannungsmethode handelte es sich um die progressive Muskelrelaxation (PMR), die von Jacobson 1932 entwickelt wurde. Das Grundprinzip der PMR beinhaltet, dass zunächst die Aufmerksamkeit auf die jeweilige Körperregion gelenkt wird, dann die Muskeln dieser Region für ca. 5 – 10 Sekunden angespannt werden, und anschließend die Spannung

gelöst wird, so dass die Muskeln für ca. 45 – 60 Sekunden entspannen. Im SBT wurde zunächst die Langform der PMR geübt, bevor die Teilnehmer in die Durchführung der Kurzform der PMR eingeführt wurden. Der Unterschied zwischen den beiden Versionen besteht darin, dass bei der Kurzform der PMR mehrere Muskelgruppen zusammengefasst werden.

### **3) Basismodul Kognitionstraining**

Dieses diente dazu, persönliche stressverschärfende Gedanken zu erkennen, zu hinterfragen und anschließend zu verändern. Zunächst wurde die Rolle von Motiven und Einstellungen bei der Stressentstehung anhand von Übungen verdeutlicht. Anschließend setzten sich die Kursteilnehmer mit eigenen stressverschärfenden Gedanken auseinander und identifizierten einen Gedanken oder eine Einstellung, die bei ihnen oft in der Vergangenheit auftrat und stressverschärfend wirkte. Zur Reflektion des eigenen stressverursachenden Gedankens oder Denkstils wurden den Kursteilnehmern dann Strategien kognitiver Umstrukturierung an die Hand gegeben, mittels derer sie an die Stelle der stressverschärfenden eine stressentschärfende Kognition treten lassen sollten. In Abhängigkeit von der Gruppendynamik war es zum Abschluss dieses Trainingsmoduls vorgesehen, den stressentschärfenden Gedanken in der „Kreuzfeuer-Übung“ vor den anderen Kursteilnehmern zu verteidigen, die die Rolle des advocatus diaboli einnahmen.

### **4) Basismodul Problemlösetraining**

Dieses Trainingsmodul zielte darauf ab, sich aktiv mit konkreten Belastungen der Teilnehmer auseinander zu setzen. Zur Einführung wurden kleine Probleme von der Gruppe gelöst, wobei deutlich wurde, dass bei der Problemlösung im Alltag häufig eine funktionale Fixierung auf routiniert durchgeführte Stressbewältigungsstrategien besteht. Deshalb galt es im Folgenden, neue Herangehensweisen in bekannten Problemsituationen zu entdecken und auszuprobieren. Eine Möglichkeit, neue Problemlösestrategien zu erlangen, ist das Brainstorming. Dieses wurde von der Gruppe unter Moderation der Kursleiterin auf konkrete Probleme der Teilnehmer angewendet. Oft entdeckten Teilnehmer so ganz neue Herangehensweisen an das eigene Problem und erlebten die Suche nach Bewältigungsstrategien als einen kreativen, spaßerzeugenden

Vorgang. In einem nächsten Schritt war es die Aufgabe der Kursteilnehmer, die Anwendung der neu gewonnenen Bewältigungsstrategien zu planen und umzusetzen. Am Ende des Trainingsmoduls erfolgte eine Bewertung der neu ausprobierten Lösungsstrategien durch die Kursteilnehmer.

### **5) Ergänzungsmodul: Die Quart-A-(4A)-Strategie für den Notfall**

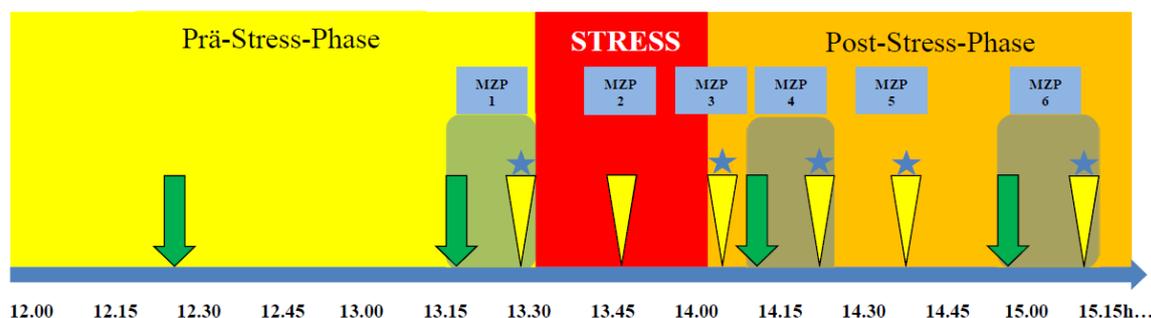
Dieses Trainingsmodul zielte auf das Erlernen eines besseren Umgangs mit akuten Belastungssituationen ab. Die Quart-A-Strategie ist besonders dann wichtig, wenn kurzfristig Stresssituationen auftauchen, mit denen im Vorhinein nicht gerechnet werden konnte und die aufgrund der Spontanität kaum durch proaktive Bewältigungsbemühungen kontrollierbar sind. Hinter dieser Notfallstrategie verbergen sich vier Schritte, die sukzessiv erfolgen: Annehmen, Abkühlen, Analysieren und Ablenkung oder Aktion. Zunächst sollte der Betroffene einer stressvollen Situation also mit Akzeptanz begegnen und diese als Teil seines Lebens betrachten (Annehmen). Im nächsten Schritt sollte die überschießende Erregung, die durch die stressvolle Situation entstanden ist, abgebaut werden. Dies kann durch gezielte kurze Übungen wie Bewegungs- oder Entspannungsübungen erreicht werden (Abkühlung). Die anschließende bewusste Einschätzung der Situation hinsichtlich der momentanen Änderungsmöglichkeiten und des Stellenwerts der Situation (Analyse) dient dazu die weiteren Handlungsschritte, Ablenkung oder Aktion, einzuleiten.

#### **2.5.4 Phase 3: Erhebung der basalen Effekte des SBTs**

Phase 3 fand sieben bis acht Wochen (in Abhängigkeit von Feiertagen) nach Phase 1 statt. Das Vorgehen bei der Erhebung der basalen Effekte des Stressbewältigungstrainings entsprach dem Vorgehen bei der Erhebung der Basalwerte vor der Intervention. Lediglich das Ausfüllen des Trierer Inventars zum Chronischen Stress (TICS) unterblieb in Phase 3, da das chronische Stresserleben lediglich in Phase 1 als Kontrollvariable erhoben wurde.

### 2.5.5 Phase 4: Erhebung der SBT-Effekte auf Akutstress

Phase 4 diente der Induktion von Akutstress. Dieser Untersuchungstermin fand bei allen Probanden in der Zeit zwischen 12.00 und 16.00 Uhr statt. Er umfasste eine Prästress-, Stress- und Poststress-Phase (siehe auch Abbildung 2.5.5).



**Abbildung 2.5.5. Aktionen während Phase 4 (Akutstressinduktion).** Dargestellt sind die einzelnen Messzeitpunkte (MZP). Die grünen Pfeile kennzeichnen Sulkusfluidentnahmen. Die gelben Spitzpfeile kennzeichnen Speichelentnahmen und die blauen Sterne die Erfassung der momentanen Befindlichkeit mittels Visueller Analogskala (VAS). Die Speichelentnahmen erfolgten im Abstand von 18 Minuten, die Sulkusfluidentnahmen im Abstand von 50 Minuten. Lediglich zwischen den letzten beiden Speichelentnahmen lag ein Zeitraum von  $2 \times 18 = 36$  Minuten.

In der **Prästress-Phase** wurden die Probanden begrüßt und zu einem Sessel in einer Ruheecke geführt. Hier wurden sie aufgefordert, ihr Handy auszuschalten. In der Ruheecke hatten sie zunächst Zeit zu entspannen und ausgelegte Literatur (Comics und Reisemagazine) zu lesen. Dann folgten im Abstand von 50 Minuten, um 12.25 Uhr und um 13.15, zwei Sulkusfluidentnahmen, die standardisiert wie in Phase 1 und Phase 3 abliefen. Dazwischen hatte der Proband Ruhezeit. Kurz vor der Stressinduktion wurde der Proband gebeten, eine erste Speichelprobe abzugeben.

Die Stressinduktion erfolgte über die Anwendung eines Redestressparadigmas, dessen Validität bereits in vorherigen Studien demonstriert wurde (Deinzer et al., 2004; Weik et al., 2008). Die **Stressphase** lässt sich in drei aufeinanderfolgende Sequenzen unterteilen: Antizipation, Vorbereitung der Rede und Halten der Rede. Diese dauerten jeweils 10 Minuten. Während der Stressinduktion wurde der Proband die gesamte Zeit über zwei Kameras beobachtet, welche auf ihn gerichtet waren. Die Instruktionen wurden standardisiert mit Hilfe einer Tafel in der Hand vorgelesen.

### **1) Antizipation**

Zu Beginn der Stressinduktion wurde der Proband von einer Diplom-Psychologin, die einen weißen Kittel trug und im Folgenden als Stresserin bezeichnet wird, durch einen Monitoringraum in das Beobachtungslabor geführt. Im Monitoringraum befanden sich drei Fernsehmonitore, ein Mischpult, ein DVD-Player und eine Festplatte, die der Proband beim Betreten des Raumes wahrnahm. Im Beobachtungsraum wurde der Proband standardisiert gebeten, an einem Tisch Platz zu nehmen. Er erhielt nun die Information, dass die psychologische Aufgabe darin bestünde, eine Rede vor einer Kamera zu halten. Weitere Informationen würden noch folgen. Dann wurde der Proband im Raum alleine gelassen. In circa 1,5 Meter Entfernung von dem Probanden befand sich eine große Standkamera, die bereits eingeschaltet war. Die zwei weiteren Kameras, die an den Wänden rechts hinter dem Probanden und vorne links neben dem Probanden befestigt waren, wurden während der Antizipationsphase immer wieder von der Stresserin bewegt, was dazu führte, dass der Proband diese in den meisten Fällen zur Kenntnis nahm.

### **2) Vorbereitung der Rede**

Nach Ablauf der zehn Minuten betrat die Stresserin das Beobachtungslabor und gab dem Probanden die Instruktion, sich in den kommenden zehn Minuten auf eine Rede zu dem Thema „Meine positiven und negativen Eigenschaften, wie ich selbst sie sehe, beurteile und wie sie sich auf mein Leben ausgewirkt haben“ vorzubereiten. Die Stresserin betonte hierbei, dass die Rede *genau* 10 Minuten dauern sollte und dass bei dem Halten der Rede bestimmte Kriterien beachtet werden müssten. Diese waren auf einer Tafel zusammengefasst, welche die Stresserin daraufhin auf den Tisch vor den Probanden legte. Die Kriterien lauteten: „Strukturieren Sie Ihre Rede! Begründen Sie Ihre Ansichten! Achten Sie auf klare und genaue Formulierungen! Sprechen Sie in ganzen Sätzen! Sprechen Sie deutlich! Sprechen Sie in normaler Lautstärke und Tonlage! Sprechen Sie in normaler Geschwindigkeit! Kontrollieren Sie Ihre Mimik und Gestik!“ Außerdem stellte die Stresserin einen Timer, der auf 10 Minuten eingestellt war, auf den Tisch und schaltete diesen ein. Falls der Proband nach weiteren Hilfsmitteln wie Stift oder Papier fragte, antwortete die Stresserin standardisiert, dass weitere Hilfsmittel nicht erlaubt seien. Dann verließ die Stresserin den Beobachtungs-

## **Methode**

### **Versuchsablauf**

---

raum. Nach Ablauf von zwei Minuten der Vorbereitungszeit wurde der Proband über ein Mikrofon aus dem Nebenraum von der Stresserin aufgefordert, in einem auf dem Tisch bereitgestellten Becherglas Speichel zu sammeln. Die Speichelsammlung wurde drei Minuten später nach Aufforderung der Stresserin über das Mikrofon beendet.

### **3) Halten der Rede**

Mit dem Piepen des Timers, das das Ende der Vorbereitungszeit kennzeichnete, betrat die Stresserin den Beobachtungsraum und bat den Probanden, aufzustehen und sich in die Mitte der Markierung, die auf dem Boden aufgeklebt war, zu platzieren. Dann stellte die Stresserin die Kamera so ein, dass das Gesicht des Probanden zu sehen war und verließ den Raum. Über die Sprechanlage wurde der Proband informiert, dass er nun die Rede halten und dabei mit den negativen Eigenschaften anfangen sollte. Nach zwei Minuten Redezeit wurde der Proband durch die Stresserin unabhängig von der Qualität der Rede mit den Worten „Stop, hören Sie! So geht das nicht! Ich schalte das Band noch mal ab. Denken Sie doch an die Anforderungen, die Sie bei der Rede beachten sollen. Ich lese Ihnen diese nochmal vor“ unterbrochen. Diese Unterbrechung fand statt, um den Probanden in seinem Redefluss zu stoppen und das Stressniveau aufrecht zu erhalten bzw. zu erhöhen. Die Stresserin las daraufhin die einzuhaltenden Kriterien noch einmal deutlich vor. Danach wurde der Proband aufgefordert, von vorne mit der Rede zu beginnen. Für den Fall, dass der Proband während der zehn Minuten für mehr als 30 Sekunden schwieg, wurde er standardisiert dazu aufgefordert, mit der Rede fortzufahren. Nach Ablauf der zehn Minuten wurde der Proband von der Stresserin über Mikrofon über das Ende der Rede informiert und gebeten, wieder Platz zu nehmen („Gut, die Zeit ist um. Sie können sich setzen“).

Die **Poststress-Phase** begann damit, dass die Zahnärztin den Raum betrat und den Probanden bat, erneut zu speicheln und eine VAS zur Befindlichkeit auszufüllen. Dann wurde der Proband zurück in das Zahnlabor geführt. Hier erfolgten die dritte Sulkusfludentnahme und eine weitere Speichelentnahme. Nach einer anschließenden Ruhephase von 30 Minuten, in der der Proband erneut Speichel sammeln und eine VAS ausfüllen musste, wurde zum letzten Mal Sulkusfluid entnommen. Dann erfolgten die Erhebung des zahnmedizinischen Befunds, eine letzte Speichelentnahme und das Aus-

## **Methode**

### **Versuchsablauf**

---

füllen einer VAS. Anschließend wurde der Proband von der Versuchsleiterin im Labor abgeholt und in einen Untersuchungsraum geführt, wo die regelmäßige Führung des Medikamentenkalenders kontrolliert wurde. Dann bekamen die Probanden die Aufwandsentschädigung von 150€ und wurden im Debriefing über die Stressinduktion aufgeklärt. Falls sie Fragen hatten, gab es abschließend Gelegenheit diese zu stellen.

## **2.6 Statistische Datenanalyse**

Das Original-Studienprotokoll sah vor, 50 Patienten mit Neurodermitis in die Studie aufzunehmen, um bei einem Signifikanzniveau von 5 % für große Effektstärken ( $f = 0,4$ ) eine Power von 80 % zu erreichen. Da eine Vielzahl an Probanden aufgrund der Ausschlusskriterien nicht mit in die Studie aufgenommen werden konnte, betrug die Anzahl der verfügbaren Studienteilnehmer nur  $n = 28$ . Trotz der geringen Stichprobengröße beschlossen wir, die Studie durchzuführen, um einen ersten Eindruck zu erhalten, welche psychophysiologischen Effekte ein SBT in dieser Patientengruppe hat. Entsprechend akzeptierten wir ein  $p$  von  $\leq 0,10$  als tendenziell signifikanten Effekt. Für die in die Analyse endgültig eingehenden Personen ( $n = 25$ ; drei Ausschlüsse post hoc, s. 2.1.2) wurden Effektstärken von  $f = 0,59$  (im Falle von Messwiederholungen von  $f = 0,51$ ) bei einer Power von 80 % nun als signifikant entdeckt und Effektstärken von  $f = 0,51$  (im Falle von Messwiederholungen von  $f = 0,44$ ) als tendenziell signifikant.

Die statistische Auswertung der Daten erfolgte mit SPSS 19. Zunächst erfolgte eine Prüfung der Abhängigen Variablen auf Normalverteilung mittels Kolmogorof-Smirnov-Goodness-of-Fit Tests. Für keine der Abhängigen Variablen wurden signifikante Abweichungen von der Normalverteilungsannahme festgestellt. Ausreißer-Werte wurden als Mittelwert  $\pm$  drei Standardabweichungen definiert und in allen Phasen getrennt für EG und KG berechnet. Fragebogenskalen wurden generell gebildet, indem der Summenscore der jeweiligen Skala durch die Anzahl der beantworteten Items in dieser Skala dividiert wurde. Fragebogen-Skalenwerte wurden eliminiert, wenn laut Handbuch zu viele Items fehlten bzw. bei fehlender Angabe im Handbuch mehr als ein missing item vorhanden war. Probanden, von denen Werte ausgeschlossen werden mussten, sowie die Ausschlussursachen werden im Anhang in den Tabellen A2.5a und A2.5b angegeben.

Der Baseline-Vergleich der EG und KG bezüglich der soziodemografischen Daten und der anderen Kontrollvariablen erfolgte mittels T-Tests für unabhängige Stichproben bzw. mittels  $\chi^2$ -Tests. Um mögliche Differenzen bezüglich der gingivalen Entzündungszeichen in Phase 3 und 4 aufzudecken, wurden einfaktorielle Kovarianzanalysen (Kovariate: Wert in Phase 1) gerechnet. Zur Prüfung, ob sich Patienten der EG von Patienten der KG in den Haupt- und Nebenzielparametern zu Studienbeginn unterschieden, wurden T-Tests für unabhängige Stichproben gerechnet. Zur Prüfung auf

## Methode

### Statistische Datenanalyse

---

Varianzgleichheit wurde der Levene-Test gerechnet und in Abhängigkeit des Testergebnisses der entsprechende statistische Wert herangezogen.

Zur Prüfung, ob sich die EG von der KG nach Teilnahme am SBT unterschied, wurden einfaktorielle Kovarianzanalysen (Faktor Gruppe) gerechnet. Dabei ging neben dem Geschlecht auch der Ausgangswert in der betreffenden Variable als Kovariate in die Berechnung mit ein. Zur Prüfung, ob sich die Gruppen in der Akutstressituation voneinander unterschieden, wurden einfaktorielle Kovarianzanalysen mit Messwiederholung gerechnet, in denen als Innersubjektfaktoren die einzelnen Messzeitpunkte und als Zwischensubjektfaktor die Gruppe einging. Als Kovariate diente neben dem Geschlecht ebenso der erste Messwert dieses Termins. Im Nachhinein wurden im Falle des Vorliegens tendenzieller bzw. signifikanter Gruppenunterschiede einfaktorielle Kovarianzanalysen mit den einzelnen Messzeitpunkten gerechnet, um herauszufinden, zu welchem MZP sich die Gruppen voneinander unterschieden. Bei der Berechnung von Kovarianzanalysen mit Messwiederholung werden Greenhouse-Geisser korrigierte statistische Kennwerte und Original-Freiheitsgrade samt Greenhouse-Geisser  $\epsilon$  berichtet. Als Maß der Effektstärke wird das partielle  $\eta^2$  herangezogen.

Zur besseren Veranschaulichung der tatsächlichen Werte werden in den Abbildungen im Ergebnisteil *nicht adjustierte* Mittelwerte und Standardfehler dargestellt.

## **2.7 Ethik**

Die Probandinnen und Probanden wurden vor Studienbeginn ausführlich über die Studieninhalte und mögliche Risiken durch die Studienteilnahme aufgeklärt. Nachdem sie ausreichend Zeit erhalten hatten, Fragen zu stellen und über die Studienteilnahme nachzudenken, gaben die Probanden ihr schriftliches Einverständnis.

Zur Prüfung der ethischen Unbedenklichkeit der Studie wurde die Ethikkommission der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf beauftragt, da das hier durchgeführte Studienprotokoll lediglich eine Erweiterung eines dort schon geprüften Protokolls darstellt, das die Abteilungsleiterin Prof. Deinzer noch zu Zeiten ihrer Düsseldorfer Beschäftigung dort eingereicht hatte. Das Studienprotokoll der vorliegenden Studie wurde somit von der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf gesichtet und erhielt ein positives Ethikvotum. Das Votum befindet sich in Kopie im Anhang dieser Arbeit.

## 3 Ergebnisse

### 3.1 Beschreibung der Stichprobe

In die statistische Analyse gingen die Daten von n = 25 Probanden ein. In EG und KG befanden sich je vier männliche Probanden. In der EG befanden sich zehn weibliche Probanden, in der KG waren sieben Frauen. Alle Frauen verwendeten hormonelle Kontrazeptiva. Die EG war im Durchschnitt 23,64 Jahre alt (SD = 2,34), die KG war im Durchschnitt 21,91 Jahre alt (SD = 1,87). Bei allen Probanden bis auf einen, der sich in der KG befand, handelte es sich um Studenten. Tabelle 3.1a zeigt, wie sich die Formen der Neurodermitis (intrinsisch bzw. extrinsisch), in unserer Studie näherungsweise über das IgE-Level im Blut ermittelt, sowie der Schweregrad der ND und die ND bedingte Salbennutzung in den Gruppen verteilen.

**Tabelle 3.1a Verteilung der ND-Form, des Schweregrads der ND und der ND bedingten Salbennutzung in den beiden Gruppen (EG bzw. KG).**

Parameter		Gruppe		Ergebnis des Chi <sup>2</sup> -Tests
		EG	KG	
IgE-Level	< 150 kU/l	7	5	$\chi^2(1) = 0,051$ exaktes p = 1,000
	> 150 kU/l	7	6	
ND-Schweregrad (SCORAD)	mild	0	2	$\chi^2(2) = 2,814$ exaktes p = 0,284
	mäßig	12	8	
	schwer	2	1	
ND bedingte Salbennutzung	ja	6	4	$\chi^2(1) = 0,108$ exaktes p = 1,000
	nein	8	7	

Die Form der Neurodermitis war in unserer Studie weder signifikant mit dem Schweregrad der ND (SCORAD), der BDNF-Konzentration im Serum, dem basalen endokrinen Stressindikator Cortisol am Morgen noch mit der krankheitsbezogenen Lebensqualität (DLQI) assoziiert (alle p > 0,16). Der mittlere SCORAD betrug in der EG zu Studienbeginn 38,86 (SD = 14,58) und in der KG 32,21 (SD = 13,64). Der POSCORAD lag zu Studienbeginn in der EG bei 36,01 (SD = 16,56) und in der KG bei 23,11 (SD = 11,71). SCORAD und POSCORAD waren zu Studienbeginn sowohl in der EG als auch in der KG hochsignifikant korreliert (EG: r = 0,896; p ≤ 0,001; KG: r = 0,860; p = 0,001). Die Salbennutzung war weder mit den Differenzen im

## Ergebnisse

### Beschreibung der Stichprobe

Schweregrad der ND (Phase 3 – 1) noch mit den Differenzen in den physiologischen Parametern (Phase 3 – 1) korreliert (alle  $p > 0,134$ ).

Hinsichtlich der anderen Kontrollvariablen Gewicht, Größe, BMI, Dauer des Menstruationszyklus, Rauchverhalten, regelmäßige sportliche Betätigung, geplanter Urlaub und Vorliegen von Prüfungsterminen in den vier Wochen vor Studienbeginn ergaben sich keine signifikanten Gruppenunterschiede. Lediglich in dem Item „negative Erfahrungen mit Blutentnahmen“ unterschieden sich EG und KG tendenziell voneinander: Probanden der EG gaben an, häufiger negative Erfahrungen mit Blutentnahmen gemacht zu haben als Probanden der KG [ $\chi^2(1) = 4,911$ , exaktes  $p = 0,046$ ]. Es wurde deshalb geprüft, ob diese Kontrollvariable mit der BDNF-Konzentration im Serum zusammenhing. Da dies nicht der Fall war, wurde sie nicht als Kovariate berücksichtigt. Auch in der Kontrollvariablen „Erleben von chronischem Stress“ (TICS) unterschieden sich EG und KG zu Studienbeginn nicht (siehe Tabelle 3.1b). Lediglich in zwei Skalen traten (tendenziell) signifikante Gruppenunterschiede auf: Die KG war in Phase 1 unzufriedener mit der Arbeit und hatte tendenziell mehr Erfolgsdruck als die EG (deskriptive Statistiken siehe Tabelle A3.1c im Anhang).

**Tabelle 3.1b Baseline-Vergleich zum chronischen Stresserleben (TICS).**

Skalen des TICS	T-Wert	Freiheitsgrade	Signifikanz (2-seitig)
Arbeitsüberlastung	0,368	23	0,716
Soziale Überlastung	-0,348	23	0,731
Erfolgsdruck	-1,739	23	0,095
Unzufriedenheit mit der Arbeit	-2,108	23	0,046
Überforderung bei der Arbeit	-0,416	23	0,681
Mangel an sozialer Anerkennung	0,130	23	0,898
Soziale Spannungen	-1,333	23	0,196
Soziale Isolation	-0,391	23	0,695
Chronische Besorgnis	-0,712	23	0,484
Screening-Skala zum chronischen Stress	-0,097	23	0,924

Hinsichtlich Plaque und Blutung (deskriptive Statistiken siehe Tabelle A3.1d im Anhang) ergaben sich weder zu Studienbeginn (PLI:  $[t(23) = -0,624; p = 0,539]$  PBI:  $[t(23) = -0,630; p = 0,535]$ ) noch in Phase 3 (PLI:  $[F(1/22) = 1,343; p = 0,259; \eta^2 = 0,058]$ ; PBI:  $[F(1/22) = 1,352; p = 0,257; \eta^2 = 0,058]$ ) oder Phase 4 (PLI:  $[F(1/22) = 0,001; p = 0,980; \eta^2 \leq 0,001]$ ; PBI:  $[F(1/22) = 0,514; p = 0,481; \eta^2 = 0,023]$ ) signifikante Gruppenunterschiede.

### 3.2 Baseline-Vergleich der EG und KG

Zur Baseline (Phase 1) wurden keine Unterschiede in den Abhängigen Variablen zwischen EG und KG vermutet, da die Zuteilung zu der Bedingung (EG vs. KG) randomisiert und Versuchsleiter verblindet durchgeführt wurde. Tabelle 3.2 zeigt, ob sich die Gruppen zu Studienbeginn tatsächlich nicht unterschieden.

**Tabelle 3.2 Gruppenunterschiede in den Abhängigen Variablen zu Studienbeginn.**

Abhängige Variablen	T-Wert	Freiheits- grade	Signifikanz (2-seitig)
<b>Stresserleben (EBF)</b>			
Allgemeine Belastung - Niedergeschlagenheit	-0,282	23	0,780
Emotionale Belastung	-0,417	15,060	0,682
Soziale Spannungen	-1,853	23	0,077
Ungelöste Konflikte - Erfolglosigkeit	0,083	23	0,934
Übermüdung - Zeitdruck	0,119	22,027	0,906
Energielosigkeit - Unkonzentriertheit	1,338	21,034	0,195
Körperliche Beschwerden	0,297	23	0,769
Erfolg - Leistungsfähigkeit	0,443	23	0,662
Erholung im sozialen Bereich	-0,187	23	0,853
Körperliche Erholung	-0,224	23	0,825
Allgemeine Erholung - Wohlbefinden	0,225	23	0,824
Erholsamer Schlaf	-1,351	23	0,190
Gesamt-Skala Beanspruchung	-0,168	23	0,868
Gesamt-Skala Erholung	-0,429	23	0,672
<b>Endokriner Stressindikator Cortisol</b>			
CAR	-0,222	21	0,827
Cortisol-Aufwachwert	-0,330	21	0,745
Gesamt-Cortisol am Morgen	-0,367	21	0,718
<b>Klinischer Schweregrad</b>			
SCORAD-Ausmaß	1,641	20,620	0,116
SCORAD-Intensität	0,707	23	0,487
SCORAD-subjektive Symptome	0,628	23	0,536
Gesamt-SCORAD	1,165	23	0,256
POSCORAD-Ausmaß	2,047	16,606	0,057
POSCORAD-Intensität	2,130	23	0,044
POSCORAD-subjektive Symptome	1,109	23	0,279
Gesamt-POSCORAD	2,278	23	0,039
<b>Hautspezifische Krankheitsbewältigung (MHF)</b>			
Soziale Ängste	-0,079	23	0,938
Juckreiz-Kratzzirkel	1,226	20	0,234
Hilflosigkeit	1,020	21	0,319
Ängstlich-depressive Stimmung	-0,791	21	0,438
Einschränkungen in der Lebensqualität	1,592	23	0,125
Informationssuche	-0,558	13,514	0,586

**Ergebnisse**  
**Baseline-Vergleich der EG und KG**

**Fortsetzung Tabelle 3.2 Gruppenunterschiede in den Abhängigen Variablen zu Studienbeginn.**

Abhängige Variablen	T-Wert	Freiheits- grade	Signifikanz (2-seitig)
<b>Stressbewältigungsstrategien (EBS)</b>			
Aktives Problemlösen	0,206	23	0,838
Palliatives Verhalten	-0,431	23	0,670
Vermeidungsverhalten	-0,029	23	0,977
Soziale Unterstützung	-0,744	23	0,465
Depressive Reaktion	-0,188	23	0,853
Tröstende Gedanken	0,341	23	0,736
<b>BDNF im Serum</b>	1,101	22	0,283
<b>IL-1<math>\beta</math> im Sulkusfluid</b>	-2,164	10,880	0,054
<b>IL-8 im Sulkusfluid</b>	-1,700	10,303	0,119
<b>Allgemeines körperliches und psychisches Wohlbefinden (FEW; HADS-D)</b>			
Belastbarkeit	-2,091	23	0,048
Vitalität	-0,163	23	0,872
Genussfähigkeit	0,217	23	0,830
Innere Ruhe	-0,374	23	0,712
Angst	-1,188	23	0,247
Depression	-1,688	23	0,105
<b>Krankheitsspezifische Lebensqualität (DLQI)</b>	0,658	23	0,517

Zusammenfassend traten nur sehr wenige Unterschiede in den Ausgangswerten zwischen EG und KG auf. Die 47 mittels T-Tests durchgeführten Gruppenvergleiche ergaben lediglich drei signifikante und drei tendenziell signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen (deskriptive Statistiken siehe Tabellen A3.3.1a – A3.3.9 im Anhang):

- Die EG gab an, tendenziell weniger soziale Spannungen (EBF) zu haben als die KG.
- Die EG gab an, stärker von der ND betroffen zu sein als die KG (Gesamt-POSCORAD), berichtete über intensivere Symptome (POSCORAD-Intensität) und eine tendenziell größere von ND betroffene Hautfläche (POSCORAD-Ausmaß)
- Die EG wies zu Studienbeginn eine tendenziell geringere IL-1 $\beta$ -Konzentration im Sulkusfluid auf als die KG.
- Die EG gab an, weniger belastbar zu sein als die KG (FEW).

Diese Unterschiede zu Studienbeginn wurden bei weiteren statistischen Analysen insofern berücksichtigt, dass neben der Kovariaten Geschlecht auch der Baselinewert aus Phase 1 als Kovariate mit in die Berechnung der basalen SBT-Effekte einbezogen wurde.

### **3.3 Basale Effekte des Stressbewältigungstrainings**

Vorrangiges Ziel dieser Forschungsarbeit war es, die Effekte eines kognitiv-behavioralen Stressbewältigungstrainings bei Patienten mit Neurodermitis zu untersuchen. Hierbei wurden zunächst die **basalen Effekte** des Trainings untersucht. Bei der Ergebnisdarstellung erfolgt zuerst die Beantwortung der Hauptfragestellungen, dann wird auf die Nebenfragestellungen eingegangen. Die Zusammenhänge der Kovariaten Ausgangswert und Geschlecht mit den jeweiligen Abhängigen Variablen sind in Tabellen A3.3a und A3.3b im Anhang dargestellt. Im Falle des Vorliegens signifikanter Gruppenunterschiede werden sie zudem im Text erwähnt.

#### **3.3.1 Stresserleben**

Tabellen A3.3.1a und A3.3.1b im Anhang geben die deskriptiven Statistiken der einzelnen EBF-Skalen wieder. Abbildung 3.3.1 veranschaulicht die Gruppenunterschiede in den Skalen „Gesamt-Beanspruchung“ und „Gesamt-Erholung“ des EBF in Phase 1 und Phase 3.

Einfaktorielle Kovarianzanalysen ergaben, dass das Stressbewältigungstraining positive Effekte auf das Stresserleben der Neurodermitis-Patienten hatte und zwar insofern, dass die EG im Vergleich zur KG nach der Teilnahme am Stressbewältigungstraining in der Phase 3 signifikant geringere Werte in den EBF-Skalen „Allgemeine Belastung – Niedergeschlagenheit“ [ $F(1/21) = 4,847; p = 0,039; \eta^2 = 0,188$ ] und „Körperliche Beschwerden“ [ $F(1/21) = 5,544; p = 0,028; \eta^2 = 0,209$ ] aufwies. Die Kovariate Geschlecht hing in beiden Fällen nicht signifikant mit den Werten in Phase 3 zusammen (alle  $F \leq 0,283$ ; alle  $p \geq 0,601$ ). Die Kovariate Ausgangswert hing in der Skala „Körperliche Beschwerden“ tendenziell signifikant mit den Werten in Phase 3 zusammen [ $F(1/21) = 3,741; p = 0,067; \eta^2 = 0,151$ ]. Für die Skala „Allgemeine Belastung – Niedergeschlagenheit“ galt dies nicht [ $F(1/21) = 0,332; p = 0,571; \eta^2 = 0,016$ ].

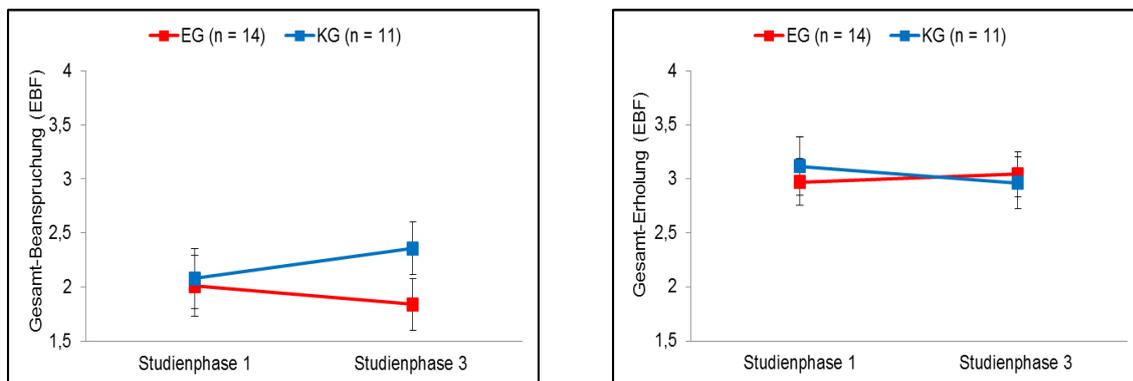
In den übrigen Beanspruchungs-Skalen des EBF „Emotionale Belastung“ [ $F(1/21) = 0,556; p = 0,464; \eta^2 = 0,026$ ], „Soziale Spannungen“ [ $F(1/21) = 0,057; p = 0,813; \eta^2 = 0,003$ ], „Ungelöste Konflikte – Erfolglosigkeit“ [ $F(1/21) = 1,483; p = 0,237; \eta^2 = 0,066$ ], „Übermüdung – Zeitdruck“ [ $F(1/21) = 0,099; p = 0,756; \eta^2 = 0,005$ ] und „Energielosigkeit – Unkonzentriertheit“ [ $F(1/21) = 1,540; p = 0,228$ ;

## Ergebnisse

### Basale Effekte des Stressbewältigungstrainings

$\eta^2 = 0,068$ ] zeigten sich keine signifikanten Mittelwertsunterschiede zwischen EG und KG. Die Unterschiede in der Gesamtskala „Beanspruchung“ wurden ebenfalls nicht signifikant [ $F(1/21) = 2,758$ ;  $p = 0,112$ ;  $\eta^2 = 0,116$ ].

Hinsichtlich des subjektiven Erholungserlebens unterschied sich die EG nach dem Stressbewältigungstraining (Phase 3) nicht signifikant von der KG: Weder in der Gesamt-Erholung [ $F(1/21) = 0,161$ ;  $p = 0,693$ ;  $\eta^2 = 0,008$ ] noch in den Subskalen „Erfolg – Leistungsfähigkeit“ [ $F(1/21) = 2,177$ ;  $p = 0,155$ ;  $\eta^2 = 0,094$ ], „Erholung im sozialen Bereich“ [ $F(1/21) = 1,306$ ;  $p = 0,266$ ;  $\eta^2 = 0,059$ ], „Körperliche Erholung“ [ $F(1/21) = 0,146$ ;  $p = 0,706$ ;  $\eta^2 = 0,007$ ], „Allgemeine Erholung – Wohlbefinden“ [ $F(1/21) = 0,018$ ;  $p = 0,894$ ;  $\eta^2 = 0,001$ ] oder „Erholsamer Schlaf“ [ $F(1/21) = 0,705$ ;  $p = 0,410$ ;  $\eta^2 = 0,033$ ] traten bedeutsame Differenzen zwischen den Gruppen auf.



**Abbildung 3.3.1 Gruppenunterschiede hinsichtlich Stresserleben.** Nicht-adjustierte Mittelwerte und Standardfehler der Mittelwerte der EG und KG in den Gesamtskalen Beanspruchung und Erholung (Skalenwerte von 0 – 6) in Phase 1 im Vergleich zu Phase 3. Zur besseren Darstellung reichen die Werte auf der y-Achse nur von 1,5 – 4.

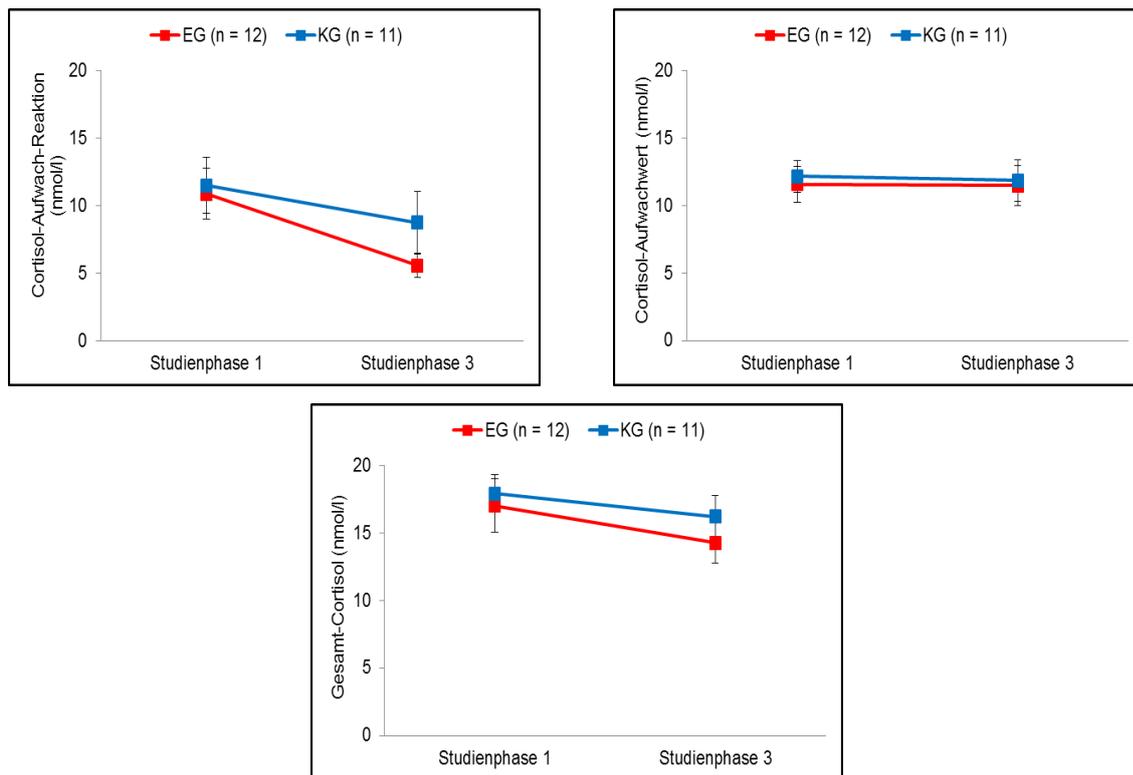
### 3.3.2 Endokriner Stressindikator Cortisol

Tabelle A3.3.2 im Anhang gibt die deskriptiven Statistiken zum Stressindikator Cortisol wieder. In Abbildung 3.3.2 sind die Gruppenunterschiede hinsichtlich der CAR, des Cortisol-Aufwachwertes und des Gesamtcortisols am Morgen in Phase 1 und Phase 3 dargestellt.

Die ANCOVAs zur Cortisolfreisetzung als endokrinem Stressindikator ergaben keine signifikanten Unterschiede zwischen EG und KG in Phase 3. Weder hinsichtlich der CAR [ $F(1/19) = 2,179$ ;  $p = 0,156$ ;  $\eta^2 = 0,103$ ], noch hinsichtlich des Cortisol-Aufwachwertes [ $F(1/19) = 0,017$ ;  $p = 0,897$ ;  $\eta^2 = 0,001$ ] oder des Gesamt-Cortisols [ $F(1/19) = 0,645$ ;  $p = 0,432$ ;  $\eta^2 = 0,033$ ] ergaben sich signifikante Gruppenunterschiede.

## Ergebnisse

### Basale Effekte des Stressbewältigungstrainings



**Abbildung 3.3.2 Gruppenunterschiede hinsichtlich Cortisol als endokrinem Stressindikator.** Nicht-adjustierte Mittelwerte und Standardfehler der Mittelwerte der EG und KG in der Cortisol-Aufwach-Reaktion, im Cortisol-Aufwachwert und im Gesamt-Cortisol in Phase 1 im Vergleich zu Phase 3.

### 3.3.3 Klinischer Schweregrad der Neurodermitis

Die deskriptiven Statistiken zu den SCORAD- und POSCORAD-Subskalen der EG und KG in Phase 1 und 3 befinden sich in Tabellen A3.3.3a und A3.3.3b im Anhang. Die Mittelwerte der EG und KG im Gesamt-SCORAD und Gesamt-POSCORAD in den Untersuchungsphasen 1 und 3 sind in Abbildung 3.3.3 dargestellt.

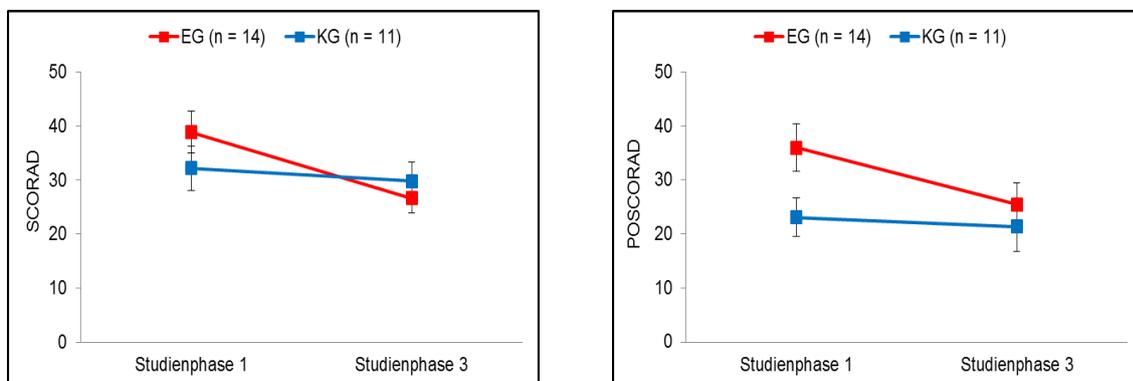
Die ANCOVA ergab, dass sich die Teilnehmer der EG in Phase 3 signifikant von den Teilnehmern der KG unterschieden hinsichtlich der Intensität der ND-Symptome: Probanden der EG hatten weniger intensiv ausgeprägte Symptome [ $F(1/21) = 4,935$ ;  $p = 0,037$ ;  $\eta^2 = 0,190$ ]. Zudem unterschieden sich die beiden Gruppen tendenziell hinsichtlich des Ausmaßes der von ND betroffenen Hautoberfläche und zwar dahingehend, dass die EG einen tendenziell kleineren Körperanteil aufwies, der von Neurodermitis betroffen war, als die KG [ $F(1/21) = 3,057$ ;  $p = 0,095$ ;  $\eta^2 = 0,127$ ]. Auf die subjektiven Symptome der ND, Juckreiz und Schlaflosigkeit, [ $F(1/21) = 0,086$ ;  $p = 0,772$ ;  $\eta^2 = 0,004$ ] hatte das SBT hingegen keine Effekte. EG und KG unterschieden

## Ergebnisse

### Basale Effekte des Stressbewältigungstrainings

sich in Phase 3 im Gesamt-SCORAD tendenziell voneinander [ $F(1/21) = 2,991$ ;  $p = 0,098$ ;  $\eta^2 = 0,125$ ]. Bei den tendenziell signifikanten bzw. signifikanten Gruppenunterschieden ist zu beachten, dass die Kovariate Ausgangswert in allen drei Fällen (Ausmaß der betroffenen Fläche: [ $F(1/21) = 58,082$ ;  $p \leq 0,001$ ;  $\eta^2 = 0,734$ ], Intensität der Symptome: [ $F(1/21) = 14,005$ ;  $p = 0,001$ ;  $\eta^2 = 0,400$ ]; Gesamt-SCORAD: [ $F(1/21) = 12,851$ ;  $p = 0,002$ ;  $\eta^2 = 0,380$ ]) signifikant mit dem Wert in Phase 3 zusammenhing. Die Kovariate Geschlecht war hingegen nicht mit den SCORAD-Werten in Phase 3 assoziiert (alle  $F \leq 0,632$ ; alle  $p \geq 0,436$ ).

Im selbsteingeschätzten Schweregrad (POSCORAD) zeigten sich nach dem SBT in Phase 3 keine Unterschiede zwischen den Gruppen. Weder im selbsteingeschätzten Ausmaß der betroffenen Hautoberfläche [ $F(1/21) = 0,867$ ;  $p = 0,362$ ;  $\eta^2 = 0,040$ ], in der Selbsteinschätzung der Intensität der Symptome [ $F(1/21) = 0,305$ ;  $p = 0,586$ ;  $\eta^2 = 0,014$ ] noch hinsichtlich der subjektiven Symptome Schlaflosigkeit und Juckreiz [ $F(1/21) = 0,001$ ;  $p = 0,971$ ;  $\eta^2 \leq 0,001$ ] kam es zu signifikanten Mittelwertsdifferenzen zwischen EG und KG. Daraus ergab sich ein nicht signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen im Gesamt-POSCORAD [ $F(1/21) = 0,264$ ;  $p = 0,613$ ;  $\eta^2 = 0,012$ ].



**Abbildung 3.3.3 Gruppenunterschiede hinsichtlich des klinischen Schweregrads.** Nicht-adjustierte Mittelwerte und Standardfehler der Mittelwerte der EG und KG in der Gesamtskala des SCORADs (Haupteffekt Gruppe in Phase 3:  $p = 0,098$ ) und POSCORADs in Phase 3 im Vergleich zu Phase 1. Der Gesamt-SCORAD- und POSCORAD kann Werte von 0 – 103,4 annehmen. Zur besseren Darstellung reichen die Werte auf der y-Achse nur von 0 – 50.

### **3.3.4 Hautspezifische Krankheitsbewältigung**

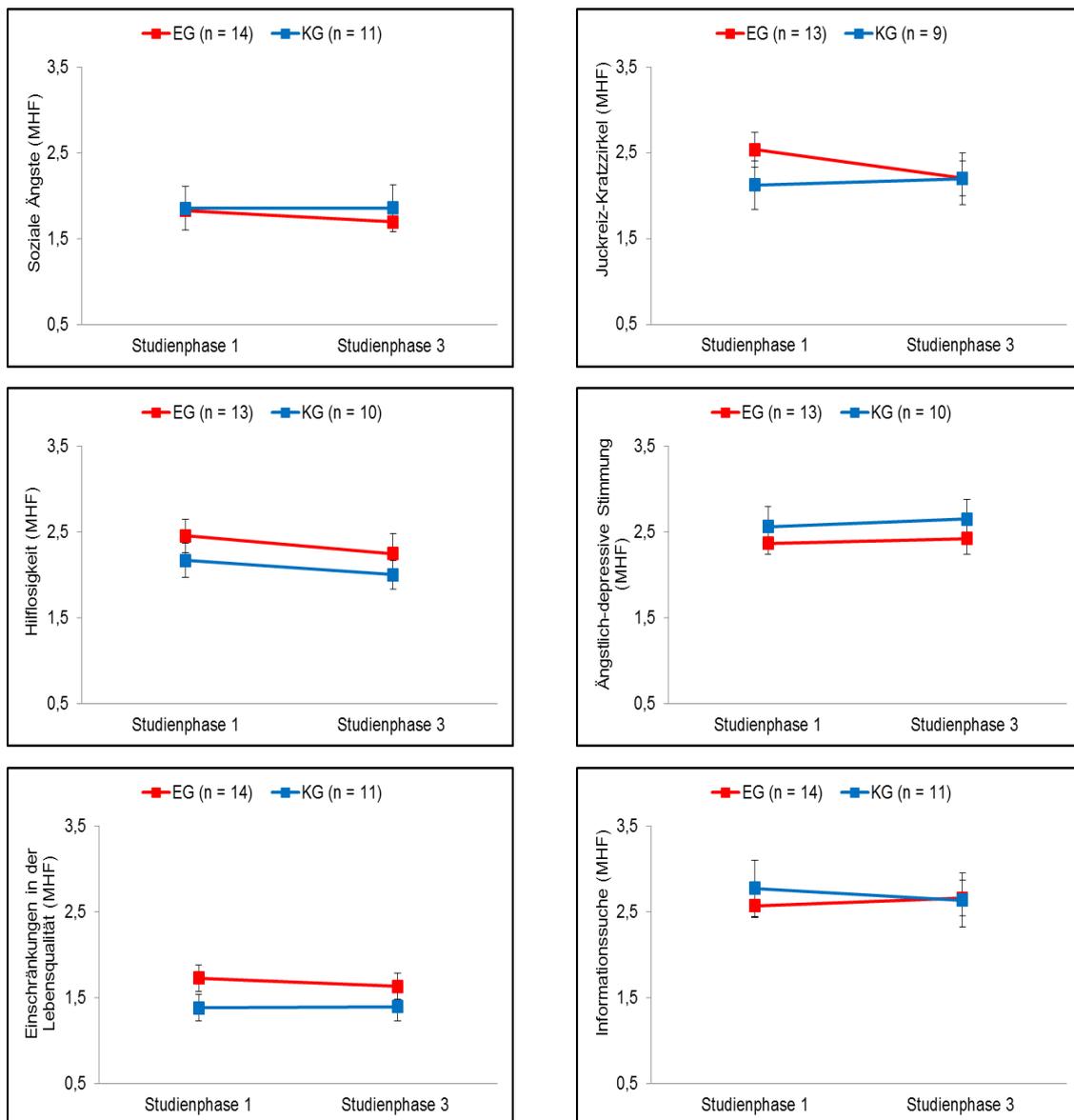
Tabelle A3.3.4 im Anhang gibt die deskriptiven Statistiken zu den MHF-Skalen wieder. In Abbildung 3.3.4 sind die Gruppenunterschiede in den Skalen des MHF in Phase 1 und Phase 3 dargestellt.

Hinsichtlich der hautspezifischen Krankheitsbewältigung ergab sich in der Skala „Juckreiz-Kratzzirkel“ [ $F(1/18) = 6,336$ ;  $p = 0,022$ ;  $\eta^2 = 0,260$ ] ein signifikanter Mittelwertsunterschied zwischen EG und KG und zwar dahingehend, dass die EG nach Teilnahme am SBT weniger juckreizbezogene Kognitionen aufwies als die KG. Die Kovariate Ausgangswert (Phase 1) hing in dieser Skala signifikant mit dem Wert in Phase 3 zusammen [ $F(1/18) = 64,545$ ;  $p \leq 0,001$ ;  $\eta^2 = 0,782$ ]. Auch die Kovariate Geschlecht war signifikant mit dem Wert in Phase 3 assoziiert [ $F(1/18) = 4,928$ ;  $p = 0,040$ ;  $\eta^2 = 0,215$ ].

In den anderen Skalen „Soziale Ängste“ [ $F(1/21) = 1,696$ ;  $p = 0,207$ ;  $\eta^2 = 0,075$ ], „Hilflosigkeit“ [ $F(1/19) = 0,108$ ;  $p = 0,746$ ;  $\eta^2 = 0,006$ ], „Ängstlich-depressive Stimmung“ [ $F(1/19) = 0,034$ ;  $p = 0,856$ ;  $\eta^2 = 0,002$ ], „Einschränkungen in der Lebensqualität“ [ $F(1/21) = 0,169$ ;  $p = 0,685$ ;  $\eta^2 = 0,008$ ] und „Informationssuche“ [ $F(1/21) = 1,771$ ;  $p = 0,198$ ;  $\eta^2 = 0,078$ ] ergaben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen EG und KG. Das Stressbewältigungstraining hatte somit hinsichtlich der hautspezifischen Krankheitsbewältigung Effekte auf die juckreizbezogenen Kognitionen.

## Ergebnisse

### Basale Effekte des Stressbewältigungstrainings



**Abbildung 3.3.4 Gruppenunterschiede hinsichtlich der hautspezifischen Krankheitsbewältigung.** Nicht-adjustierte Mittelwerte und Standardfehler der Mittelwerte der EG und KG in den Skalen des Marburger Hautfragebogens in Phase 3 im Vergleich zu Phase 1 (Haupteffekt Gruppe in Phase 3 in der Skala „Juckreiz-Kratzzirkel:  $p = 0,022$ ). Die Skalenmittelwerte können von 0 – 4 reichen. Zur besseren Darstellung reichen die Werte auf der y-Achse nur von 0,5 – 3,5.

### **3.3.5 Stressbewältigungsstrategien**

Weiterhin wurde untersucht, ob die Teilnahme am SBT Effekte auf die Anwendung von Stressbewältigungsstrategien hatte. Die deskriptiven Statistiken der EG und KG zu den Skalen des EBS in Phase 1 und 3 befinden sich in Tabelle A3.3.5 im Anhang. Abbildung 3.3.5 veranschaulicht die Gruppenunterschiede in den EBS-Skalen in Phase 1 im Vergleich zu Phase 3.

Die ANCOVAS ergaben keine signifikanten Unterschiede zwischen EG und KG in Phase 3. Weder in den Skalen „Aktives Problemlösen“ [ $F(1/21) = 0,364$ ;  $p = 0,553$ ;  $\eta^2 = 0,017$ ], „Palliatives Verhalten“ [ $F(1/21) = 0,452$ ;  $p = 0,509$ ;  $\eta^2 = 0,021$ ], „Vermeidung“ [ $F(1/21) = 0,589$ ;  $p = 0,451$ ;  $\eta^2 = 0,027$ ], „Soziale Unterstützung“ [ $F(1/21) = 0,227$ ;  $p = 0,639$ ;  $\eta^2 = 0,011$ ] noch in der Skala „Tröstende Gedanken“ [ $F(1/21) = 0,024$ ;  $p = 0,877$ ;  $\eta^2 = 0,001$ ] traten signifikante Mittelwertsunterschiede zwischen den Gruppen auf. Lediglich in der Skala „Depressive Reaktion“ [ $F(1/21) = 3,241$ ;  $p = 0,086$ ;  $\eta^2 = 0,134$ ] kam es zu tendenziellen Mittelwertsunterschieden zwischen der EG und KG und zwar insofern, dass die EG tendenziell geringere Werte in der Skala „Depressive Reaktion“ aufwies als die KG. Hier hing die Kovariate Ausgangswert (Phase 1) signifikant mit dem Wert in Phase 3 zusammen [ $F(1/21) = 15,554$ ;  $p = 0,001$ ;  $\eta^2 = 0,426$ ], während die Kovariate Geschlecht nicht signifikant mit dem Wert in Phase 3 assoziiert war [ $F(1/21) = 1,719$ ;  $p = 0,204$ ;  $\eta^2 = 0,076$ ].

### **3.3.6 BDNF im Serum**

Deskriptive Statistiken zu den BDNF-Konzentrationen im Serum sind für beide Gruppen getrennt im Anhang in Tabelle A3.3.6 dargestellt.

Die ANCOVA ergab hinsichtlich der BDNFs im Serum keine signifikanten Effekte des Stressbewältigungstrainings. Probanden der EG unterschieden sich in Phase 3 also nicht signifikant von Probanden der KG hinsichtlich der BDNF-Konzentration im Serum [ $F(1/20) = 0,004$ ;  $p = 0,951$ ;  $\eta^2 \leq 0,001$ ].

### **3.3.7 IL-1 $\beta$ und IL-8 im Sulkusfluid**

Deskriptive Statistiken zu den IL-1 $\beta$ - und IL-8- Konzentrationen finden sich für beide Gruppen getrennt im Anhang in Tabelle A3.3.7.

Die Probanden der EG unterschieden sich nach Teilnahme am Stressbewältigungstraining nicht von den Probanden der KG, weder hinsichtlich der IL-1 $\beta$ -Konzentration im Sulkusfluid [F (1/20) = 0,363; p = 0,553;  $\eta^2$  = 0,018] noch hinsichtlich der IL-8-Konzentration im Sulkusfluid [F (1/20) = 0,037; p = 0,849;  $\eta^2$  = 0,002].

### **3.3.8 Allgemeines körperliches und psychisches Wohlbefinden**

Tabellen A3.3.8a und A3.3.8b im Anhang geben die deskriptiven Statistiken zu den Skalen des FEW und der HADS-D wieder. Hinsichtlich der FEW-Skala „Genussfähigkeit“ ergaben sich signifikante SBT-Effekte: Die Probanden der EG gaben an, genussfähiger zu sein als Probanden der KG [F (1/21) = 5,188; p = 0,033;  $\eta^2$  = 0,198]. Hier hing die Kovariate Ausgangswert (Phase 1) signifikant mit den Werten in Phase 3 zusammen [F(1/21) = 47,607; p  $\leq$  0,001;  $\eta^2$  = 0,694], die Kovariate Geschlecht war hingegen nicht signifikant mit den Werten in Phase 3 assoziiert [F(1/21) = 2,742; p = 0,113;  $\eta^2$  = 0,115].

Darüber hinaus zeigten sich keine signifikanten Effekte des Stressbewältigungstrainings auf das körperliche Wohlbefinden. Weder in den Skalen „Belastbarkeit“ [F (1/21) = 0,087; p = 0,771;  $\eta^2$  = 0,004], und „Vitalität“ [F (1/21) = 0,368; p = 0,551;  $\eta^2$  = 0,017] noch in der Skala „Innere Ruhe“ [F (1/21) = 1,092; p = 0,308;  $\eta^2$  = 0,049] unterschieden sich die Probanden der EG von den Probanden der KG in Phase 3.

Hinsichtlich der HADS-Skalen „Angst“ und „Depression“ ergaben die Kovarianzanalysen keine signifikanten Unterschiede zwischen EG und KG in Phase 3. Probanden der EG unterschieden sich in Phase 3 weder in ihren Depressions-Werten [F (1/21) = 0,780; p = 0,387;  $\eta^2$  = 0,036] noch in ihren Angst-Werten [F (1/21) = 1,193; p = 0,287;  $\eta^2$  = 0,054] von den Probanden der KG.

### **3.3.9 Krankheitsspezifische Lebensqualität**

Die deskriptiven Statistiken zum DLQI sind in Tabelle A3.3.9 im Anhang dargestellt. Hinsichtlich der neurodermitisspezifischen Lebensqualität ergab die ANCOVA keine signifikanten Mittelwertsunterschiede zwischen Probanden der EG und KG in Phase 3 [ $F(1/21) = 1,258$ ;  $p = 0,275$ ;  $\eta^2 = 0,057$ ].

### **3.3.10 Zusammenfassung: Basale Stressbewältigungstrainings-Effekte**

Die Ergebnisse bezüglich der Hauptfragestellungen zu den basalen SBT-Effekten können folgendermaßen zusammengefasst werden:

- In den Skalen „Allgemeine Belastung – Niedergeschlagenheit“ und „Körperliche Beschwerden“ des EBF kam es nach dem SBT zu signifikanten Differenzen zwischen EG und KG und zwar insofern, dass die EG berichtete, weniger allgemein belastet/niedergeschlagen zu sein und weniger körperliche Beschwerden aufzuweisen als die KG.
- Bezüglich des klinischen Schweregrads der ND waren in der EG in Phase 3 sowohl die Intensität der Symptome signifikant und das Ausmaß der betroffenen Körperfläche tendenziell geringer als in der KG, was zu einem tendenziell geringeren Gesamt-SCORAD in der EG im Vergleich zur KG führte.
- Die EG wies geringere Werte in der Skala „Juckreiz-Kratzzirkel“ des MHF auf als die KG.

Hinsichtlich der Nebenzielparameter kam es zu folgenden Effekten:

- Die EG wies in der Skala „Depressive Reaktion“ des EBS tendenziell geringere Werte auf als die KG.
- In der Skala „Genussfähigkeit“ des FEW kam es zu einem signifikanten Gruppenunterschied: Die EG gab in Phase 3 an, genussfähiger zu sein als die KG.

### **3.4 Effekte des SBTs in einer Akutstresssituation**

Weiterhin wurde untersucht, ob die Teilnahme am SBT Effekte auf das Stresserleben, den endokrinen Stressindikator Cortisol sowie neuroimmunologische Parameter in einer Akutstresssituation hatte. Hierzu wurde Stress standardisiert mittels eines Public Speaking Paradigmas erzeugt. Während der Prästress-, Stress- und Poststress-Phase wurden zu mehreren Messzeitpunkten Speichel und Sulkusfluid zur Bestimmung der endokrinen und immunologischen Stressreaktion entnommen. Zudem wurde die momentane Befindlichkeit erfasst.

Die Zusammenhänge der Kovariaten mit den jeweiligen Abhängigen Variablen sind in Tabellen A3.4a und A3.4b im Anhang dargestellt. Im Falle des Vorliegens signifikanter Gruppenunterschiede werden sie zudem im Text erwähnt.

#### **3.4.1 Ausgangswerte der EG und KG in der Akutstresssituation**

Zunächst wurde mittels einfaktorieller Kovarianzanalysen (Kovariate Geschlecht) überprüft, ob sich EG und KG in ihren *Ausgangswerten* in Phase 4 (MZP 1) voneinander unterschieden. Dies war nicht der Fall. Es traten weder Gruppenunterschiede hinsichtlich der Cortisolkonzentration im Speichel [F (1/19) = 0,241; p = 0,629;  $\eta^2$  = 0,013] noch hinsichtlich der momentanen Befindlichkeit (Gute Stimmung: [F (1/22) = 0,031; p = 0,862;  $\eta^2$  = 0,001]; Wachheit: [F (1/22) = 1,161; p = 0,293;  $\eta^2$  = 0,050]; Ruhe: [F (1/22) = 1,559; p = 0,225;  $\eta^2$  = 0,066]; Stress: [F (1/22) = 1,899; p = 0,182;  $\eta^2$  = 0,079]) auf. Auch hinsichtlich der BDNF-, IL-1 $\beta$ - und IL-8-Konzentrationen im Sulkusfluid unterschieden sich die Gruppen vor der Stressinduktion nicht voneinander (BDNF: [F (1/22) = 0,163; p = 0,690;  $\eta^2$  = 0,007]; IL-1 $\beta$ : [F(1/22) = 1,460; p = 0,240;  $\eta^2$  = 0,062]; IL-8: [F (1/22) = 0,153; p = 0,699;  $\eta^2$  = 0,007]).

#### **3.4.2 Endokriner Stressindikator Cortisol**

Abbildung 3.4.2 veranschaulicht die Gruppenunterschiede hinsichtlich der Cortisolkonzentrationen im Speichel in Phase 4.

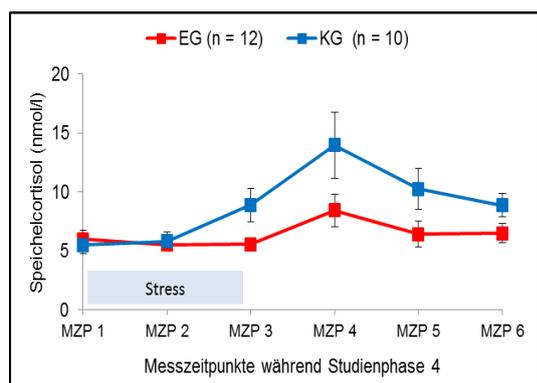
Die Kovarianzanalyse mit Messwiederholung ergab einen signifikanten Zeit-Effekt [F (4/72) = 10,047; p = 0,001;  $\eta^2$  = 0,358;  $\epsilon$  = 0,455]. Hinsichtlich der Effekte des SBTs auf den endokrinen Stressindikator Cortisol ließ sich ein signifikanter Gruppenunterschied zwischen EG und KG feststellen [F (1/18) = 6,167; p = 0,023;  $\eta^2$  = 0,255]:

## Ergebnisse

### Effekte des SBTs in einer Akutstresssituation

Die EG wies während Phase 4 im Vergleich zur KG weniger Cortisol im Speichel auf. Die Kovariate Geschlecht hing signifikant mit den Cortisolwerten in Phase 4 zusammen [F (1/18) = 7,493; p = 0,014;  $\eta^2 = 0,294$ ], die Kovariate Ausgangswert (MZP1) hingegen nicht [F (1/18) = 1,621; p = 0,219;  $\eta^2 = 0,083$ ].

Anschließende Kovarianzanalysen für die einzelnen Messzeitpunkte ergaben, dass sich die Gruppen zu den Messzeitpunkten 3 und 6 signifikant voneinander unterschieden [MZP3: F (1/18) = 7,518; p = 0,013;  $\eta^2 = 0,295$ ; MZP 6: [F (1/18) = 4,554; p = 0,047;  $\eta^2 = 0,202$ ]]. Zu den anderen Messzeitpunkten ergaben sich tendenzielle Gruppenunterschiede (MZP 4: [F (1/18) = 4,196; p = 0,055;  $\eta^2 = 0,189$ ], MZP 5: [F (1/18) = 3,891; p = 0,064;  $\eta^2 = 0,178$ ]). Zu MZP 2 lagen keine Gruppenunterschiede vor (MZP 2: [F (1/18) = 1,027; p = 0,324;  $\eta^2 = 0,054$ ]). Die Interaktion von Zeit\*Gruppe wurde nicht signifikant [F (4/72) = 1,998; p = 0,155;  $\eta^2 = 0,100$ ;  $\epsilon = 0,455$ ].



**Abbildung 3.4.2 Gruppenunterschiede hinsichtlich Speichelcortisol unter Akutstress.** Nicht-adjustierte Mittelwerte und Standardfehler der Mittelwerte der EG und KG in Phase 4 zu sechs Messzeitpunkten (Zeit-Effekt: p = 0.001; Haupteffekt Gruppe: p = 0.023). Der Zeitabstand zwischen den Messzeitpunkten (MZP) beträgt jeweils 18 Minuten, nur der Zeitabstand zwischen MZP 5 und MZP 6 beträgt 36 Minuten.

### 3.4.3 Momentane Befindlichkeit

Abbildung 3.4.3 veranschaulicht die Gruppenunterschiede hinsichtlich der momentanen Befindlichkeit in Phase 4. Die Kovarianzanalysen mit Messwiederholung ergaben für die „Stress-“ und „Ruhe-Skala“ signifikante bzw. tendenziell signifikante Zeit-Effekte (Stress: [F (3/63) = 11,433; p ≤ 0,001;  $\eta^2 = 0,353$ ;  $\epsilon = 0,632$ ]; Ruhe: F (3/63) = 3,054; p = 0,055;  $\eta^2 = 0,127$ ;  $\epsilon = 0,700$ ]), die verdeutlichen, dass sich das Stress- und Ruherleben während der Phase 4 bedeutsam änderte.

## Ergebnisse

### Effekte des SBTs in einer Akutstresssituation

---

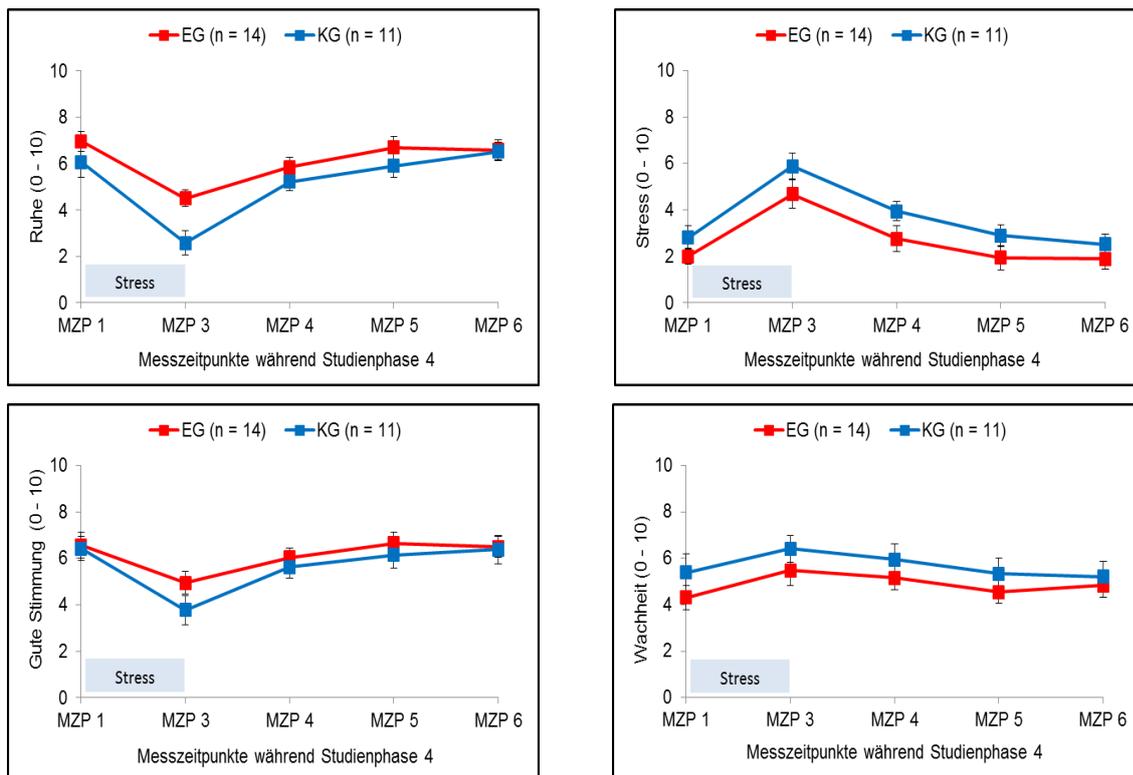
Hinsichtlich der SBT-Effekte ergab sich in der Subskala „**Ruhe**“ des MDBF eine signifikante Interaktion von Zeit\*Gruppe [F (3/63) = 9,284;  $p \leq 0,001$ ;  $\eta^2 = 0,307$ ;  $\varepsilon = 0,700$ ]. Hier zeigte die Teilnahme am SBT also Effekte in der Form, dass die EG im Verlauf der Akutstresssituation ruhiger blieb als die KG. Ein signifikanter Gruppen-Effekt ließ sich nicht finden [F (1/21) = 2,224;  $p = 0,151$ ;  $\eta^2 = 0,096$ ]. Die Kovariate Ausgangswert (MZP 1) hing signifikant mit den Werten in der Skala „Ruhe“ in Phase 4 zusammen [F (1/18) = 5,967;  $p = 0,024$ ;  $\eta^2 = 0,221$ ], die Kovariate Geschlecht hingegen nicht [F (1/18) = 2,497;  $p = 0,129$ ;  $\eta^2 = 0,106$ ]. Anschließende einfaktorielle Kovarianzanalysen zur Überprüfung der Gruppenunterschiede zu den einzelnen Messzeitpunkten ergaben, dass sich die Gruppen unmittelbar nach dem Halten der Rede (MZP 3) signifikant unterschieden [F (1/21) = 13,516;  $p = 0,001$ ;  $\eta^2 = 0,392$ ]. Zu den anderen Messzeitpunkten ergaben die Kovarianzanalysen keine signifikanten Differenzen zwischen EG und KG (alle F-Werte  $\leq 0,863$ ; alle p-Werte  $\geq 0,364$ ; alle  $\eta^2$ -Werte  $\leq 0,039$ ). SBT-Effekte auf die Skala „**Stress**“ gab es nicht: Weder ließ sich ein signifikanter Gruppen-Effekt [F (1/21) = 0,812;  $p = 0,378$ ;  $\eta^2 = 0,037$ ] zeigen, noch wurde die Interaktion von Zeit\*Gruppe signifikant [F (3/63) = 1,174;  $p = 0,317$ ;  $\eta^2 = 0,053$ ;  $\varepsilon = 0,632$ ].

Hinsichtlich der Skala „**Gute Stimmung**“ ergab die Kovarianzanalyse mit Messwiederholung weder einen signifikanten Zeit-Effekt [F (3/63) = 0,830;  $p = 0,428$ ;  $\eta^2 = 0,038$ ;  $\varepsilon = 0,572$ ], noch wurden die Unterschiede zwischen der EG und KG signifikant [Gruppen-Effekt: F (1/21) = 1,322;  $p = 0,263$ ;  $\eta^2 = 0,059$ ]. Auch die Interaktion von Zeit\*Gruppe erbrachte keinen signifikanten Effekt [F (3/63) = 1,132;  $p = 0,326$ ;  $\eta^2 = 0,051$ ;  $\varepsilon = 0,572$ ].

In der Skala „**Wachheit**“ ließ sich weder ein signifikanter Zeit-Effekt finden [F (3/63) = 0,397;  $p = 0,741$ ;  $\eta^2 = 0,019$ ;  $\varepsilon = 0,928$ ], noch traten SBT-Effekte in Bezug auf die Wachheit in einer Akutstresssituation auf: Es ließ sich weder ein signifikanter Gruppen-Effekt [F (1/21) = 0,011;  $p = 0,919$ ;  $\eta^2 = 0,001$ ] noch eine signifikante Zeit\*Gruppe-Interaktion finden [F (3/63) = 0,307;  $p = 0,806$ ;  $\eta^2 = 0,014$ ;  $\varepsilon = 0,928$ ].

## Ergebnisse

### Effekte des SBTs in einer Akutstresssituation

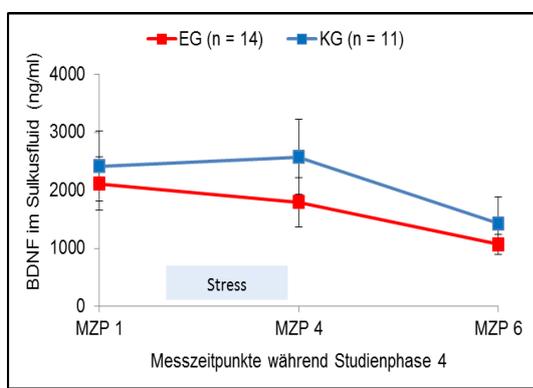


**Abbildung 3.4.3 Gruppenunterschiede hinsichtlich der momentanen Befindlichkeit unter Akutstress.** Nicht-adjustierte Mittelwerte und Standardfehler der Mittelwerte der EG und KG in den Skalen des MDBF und der Stress-Skala in Phase 4 zu fünf Messzeitpunkten (MZP; Skala „Ruhe“: Zeit-Effekt:  $p = 0,055$ ; Zeit\*Gruppe-Interaktion:  $p \leq 0,001$ ; Skala „Stress“: Zeit-Effekt:  $p \leq 0,001$ ). Der Zeitabstand zwischen MZP 1 und MZP 3 bzw. MZP 5 und MZP 6 beträgt 36 Minuten, zwischen den anderen MZP liegen jeweils 18 Minuten.

### 3.4.4 BDNF im Sulkusfluid

In Abbildung 3.4.4 sind die Gruppenunterschiede hinsichtlich der BDNF-Konzentration im Sulkusfluid in Phase 4 dargestellt.

Bezüglich der BDNF-Konzentration im Sulkusfluid ergab die Kovarianzanalyse mit Messwiederholung weder einen signifikanten Zeit- [F (1/21) = 0,251; p = 0,621;  $\eta^2 = 0,012$ ;  $\varepsilon = 1$ ] noch Gruppen-Effekt [F (1/21) = 1,800; p = 0,194;  $\eta^2 = 0,079$ ]. Auch die Interaktion von Zeit\*Gruppe wurde nicht signifikant [F (1/21) = 0,433; p = 0,518;  $\eta^2 = 0,020$ ;  $\varepsilon = 1$ ].



**Abbildung 3.4.4 Gruppenunterschiede hinsichtlich der BDNF-Konzentration im Sulkusfluid unter Akutstress.** Nicht-adjustierte Mittelwerte und Standardfehler der Mittelwerte der EG und KG in Phase 4 zu drei Messzeitpunkten (MZP). Der Zeitabstand zwischen den MZP beträgt jeweils 50 Minuten.

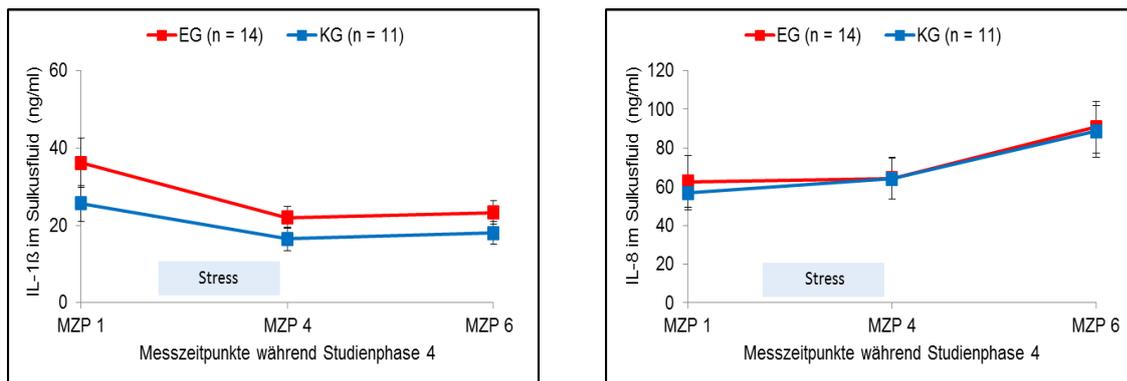
### 3.4.5 IL-1 $\beta$ und IL-8 im Sulkusfluid

Hinsichtlich der **IL-1 $\beta$** -Konzentration im Sulkusfluid ergab die Kovarianzanalyse mit Messwiederholung keine signifikanten Effekte. Weder der Zeit-Effekt [F (1/21) = 0,811; p = 0,378;  $\eta^2 = 0,037$ ;  $\varepsilon = 1$ ], die Zeit\*Gruppe-Interaktion [F (1/21) = 0,017; p = 0,899;  $\eta^2 = 0,001$ ;  $\varepsilon = 1$ ] noch der Gruppen-Effekt [F (1/21) = 0,797; p = 0,382;  $\eta^2 = 0,037$ ] wurden signifikant.

Hinsichtlich der Konzentration von **IL-8** im Sulkusfluid ergab sich ein tendenziell signifikanter Zeit-Effekt [F (1/21) = 3,082; p = 0,094;  $\eta^2 = 0,128$ ;  $\varepsilon = 1$ ]. Die Interaktion von Zeit\*Gruppe [F (1/21) = 0,031; p = 0,862;  $\eta^2 = 0,001$ ;  $\varepsilon = 1$ ] sowie der Gruppen-Effekt [F (1/21) = 0,158; p = 0,695;  $\eta^2 = 0,007$ ] wurden nicht signifikant.

## Ergebnisse

### Effekte des SBTs in einer Akutstresssituation



**Abbildung 3.4.5 Gruppenunterschiede hinsichtlich der IL-1 $\beta$ - und IL-8-Konzentration im Sulkusfluid unter Akutstress.** Nicht-adjustierte Mittelwerte und Standardfehler der Mittelwerte der EG und KG in Phase 4 zu drei Messzeitpunkten (MZIP; IL-8: Zeit-Effekt:  $p = 0,094$ ). Der Zeitabstand zwischen den MZIP beträgt jeweils 50 Minuten.

### 3.4.6 Zusammenfassung: SBT-Effekte auf Akutstress

Zusammenfassend hatte die Teilnahme am SBT in einer Situation, in der sich nicht nur das Stress- und Ruhe-Erleben sondern auch die Konzentration des Speichelcortisols in der Gesamt-Gruppe über die Zeit hinweg signifikant änderte, folgende Effekte:

- Probanden der EG zeigten im Vergleich zu Probanden der KG während der Akutstresssituation eine geringere Cortisolkonzentration im Speichel.
- Probanden der EG blieben im Verlauf der Phase 4 ruhiger als Probanden der KG.

### 4 Diskussion

Bei ND, einer Hauterkrankung, die mit psychischer Belastung einhergeht (z.B. Barankin & DeKoven, 2002; Carroll et al., 2005; Chamlin et al., 2004; 2006; Kemp; 1999; Misery et al., 2008) und bei der Stress als möglicher Triggerfaktor wirken kann (z.B. Amano et al., 2008; Pavlovic et al., 2008), zeigen krankheitsspezifische psychologische Interventionen mit Stressbewältigungstrainings-Bausteinen positive Effekte. Sie wirken sich sowohl positiv auf den Hautzustand als auch auf das psychische Wohlbefinden von Neurodermitis-Patienten aus (Bae et al., 2012; Ehlers et al., 1995; Evers et al., 2009; Habib & Morrissey, 1999). Das Ziel der vorliegenden Studie war es, erstmalig in dieser Patientengruppe neben psychischen und klinischen Effekten auch *physiologische* Effekte eines *krankheitsunspezifischen* Stressbewältigungstrainings sowohl *basal* als auch in einer *Akutstresssituation* zu untersuchen. Dazu wurden 25 Patienten (darunter 17 Frauen, die allesamt hormonelle Kontrazeptiva verwendeten) randomisiert einer EG oder KG zugeteilt. Die EG nahm an einem kognitiv-behavioralen Stressbewältigungstraining teil, während es sich bei der KG um eine Wartekontrollgruppe handelte. Sowohl vor dem Training (Phase 1) als auch danach (Phase 3) wurden psychologische, klinische und physiologische Variablen erhoben, um *basale Effekte* des Trainings zu analysieren. In einer *Akutstresssituation* (Phase 4) wurde anschließend erfasst, ob sich die Teilnahme am Training auch unter Belastung auf physiologische Stress- bzw. Entzündungsparameter und die psychische Befindlichkeit auswirkte. Wichtig bei der Analyse physiologischer Parameter war es, diese nicht nur systemisch, im Blut oder Speichel, sondern auch *lokal*, am Ort einer chronischen Entzündung, zu erfassen. Dazu wurde das Modell der Gingivitis genutzt. Im Folgenden werden zunächst die *basalen* psychophysiologischen Effekte des Trainings zusammengefasst und interpretiert, anschließend dann die Effekte des SBTs *unter Akutstress*. Hierbei wird immer zunächst auf die Ergebnisse zu den Hauptfragestellungen eingegangen, bevor die Ergebnisse zu den Nebenfragestellungen zusammengefasst und kritisch beleuchtet werden.

## **4.1 Zusammenfassung und Interpretation basaler SBT-Effekte**

Erstes Hauptziel dieser Studie war es zu untersuchen, ob sich die Teilnahme am SBT auf das **allgemeine Stresserleben** auswirkte. Hier ergaben sich Effekte in den EBF-Belastungs-Skalen „Allgemeine Belastung – Niedergeschlagenheit“ und „Körperliche Beschwerden“: ND-Patienten, die am Stressbewältigungstraining teilgenommen hatten, fühlten sich nach dem Training weniger seelisch belastet, niedergeschlagen, unausgeglichen und lustlos als Probanden der KG. Sie gaben zudem weniger körperliche Beschwerden und ein geringeres körperliches Unwohlsein an als Probanden der KG. Die Ergebnisse des Trainings gingen somit in die erwartete Richtung und stimmen mit Ergebnissen aus anderen Studien überein, in denen positive SBT-Effekte auf Stresserleben gefunden wurden (Kallus et al., 1995; Samuelson et al., 2007; Specia et al., 2000). Dass sich das *Erholungserleben* durch das SBT nicht veränderte, könnte daran liegen, dass Erholung nicht das bloße Ausbleiben von Belastung bedeutet. Erholung bezeichnet laut Blasche (2008) vielmehr das Ergebnis eines langen Prozesses, welcher durch Belastungserleben und die Wahrnehmung einer Erholungsbedürftigkeit angestoßen wird. Nach Blasche (2008) wird das Erholungserleben einer Person von vielen Faktoren mitbestimmt. Die Erholungs-Selbstwirksamkeit und Überwindung von Erholungsbarrieren sind beispielsweise zwei Komponenten, die das Erholungsverhalten beeinflussen können (Blasche, 2008). Ob Erholungsverhalten überhaupt in Erholung mündet, ist zudem vom Umfeld der betroffenen Person und ihren individuellen Eigenschaften (z.B. von der individuellen Tendenz zum Grübeln) abhängig (Blasche, 2008). Da es kein expliziter Bestandteil des in dieser Studie angewendeten Stressbewältigungstrainings war, hemmende Faktoren im Erholungsprozess zu verringern, mögen diese bei unseren Probanden an einer Stelle des Prozesses überwogen haben, so dass keine Veränderung im Erholungserleben entstehen konnte. Es wäre sicherlich interessant gewesen, individuelle „Erholungshemmer“ wie beispielsweise Ruminations- oder (hautbezogene) Katastrophisierungstendenzen mitzuerfassen, um Aussagen darüber treffen zu können, inwiefern diese Faktoren als Prädiktoren für SBT-bedingte Veränderungen im Erholungserleben fungieren. Dies wäre beispielsweise über die deutsche Version des Response Styles Questionnaires (RSQ-D; Kühner et al., 2007)

oder den Juckreiz-Kognitions-Fragebogen (JKF; Stangier et al., 1996) möglich gewesen.

Die zweite Hauptfragestellung bezog sich auf SBT-Effekte auf den **endokrinen Stressindikator Cortisol**, welcher über das Cortisolmorgenprofil erfasst wurde. Auf die basale Aktivität der HHNA hatte die Teilnahme am Training keine Effekte. Weder hinsichtlich der CAR, des Cortisol-Aufwachwertes noch des Gesamt-Cortisols am Morgen kam es zu signifikanten Trainingseffekten. Da in einer Reihe von Studien eine positive Korrelation zwischen der morgendlichen Cortisolkonzentration und dem allgemeinen Stresserleben gezeigt werden konnte (Review von Chida et al., 2009) und die CAR während Stress (zumindest bei Frauen) erhöht zu sein scheint (Weekes et al., 2008), lag die Vermutung nahe, dass sich die CAR durch das SBT verringern würde. In der Literatur findet man allerdings heterogene Ergebnisse bezüglich der Trainingseffekte auf die morgendliche Cortisolkonzentration. In einer Studie von Gaab et al. (2006) ließen sich bei gesunden Probanden, die zuvor an einem kognitiv behavioralen SBT teilgenommen hatten, am Tag einer Prüfung (vier Wochen nach Ende des SBTs) im Vergleich zu einer Kontrollgruppe *erhöhte* Cortisol-Aufwach-Reaktionen beobachten. Dahingegen zeigte sich in einer anderen Studie (Marcus et al., 2003), dass bei 18 Probanden, die aufgrund von Drogenkonsum in therapeutischer Behandlung waren, sowohl die CAR als auch das Gesamtcortisol am Morgen nach Teilnahme an einem achtsamkeitsbasierten Stressbewältigungsprogramm signifikant geringer waren als vor dem Training. Allerdings ist an dieser Studie das Fehlen einer Kontrollgruppe kritisch anzumerken. In einer erst kürzlich publizierten Studie (Sjörs et al., 2012) zeigten sich bei Patienten mit Erschöpfungssyndrom nach einer individuellen multimodalen Behandlung, die unter anderem ein Stressbewältigungstraining beinhaltete, hingegen keine Effekte auf die CAR, weder unmittelbar nach der Teilnahme an der Behandlung noch in Langzeit-Follow-Ups (d.h. 3, 6, 12, 18 Monate nach Ende der Behandlung). In einer Studie von Mommersteeg et al. (2006) ließen sich ebenfalls keine Effekte auf die CAR bei Patienten mit Burnout-Syndrom zeigen, die zuvor an einem kognitiv-behavioralen, auf ihr Erkrankungsbild zugeschnittenen Trainingsprogramm teilgenommen hatten. Die Ergebnisse der beiden zuletzt zitierten Studien stimmen mit den Ergebnissen der vorliegenden Studie überein. Die fehlenden

## **Diskussion**

### **Zusammenfassung und Interpretation basaler SBT-Effekte**

---

Effekte hinsichtlich der morgendlichen Cortisolkonzentration könnten laut Sjörs et al. (2012) dadurch erklärt werden, dass basales Speichelcortisol nicht sensitiv genug ist, Veränderungen hinsichtlich des Erschöpfungserlebens zu registrieren. Eventuell wäre es in diesem Zusammenhang zielführender, die Effekte eines SBTs auf die HHNA-Aktivität unter akuter Belastung zu betrachten, wie es in der vorliegenden Arbeit in einem weiteren Studienabschnitt umgesetzt wurde. Hier zeigten sich Effekte. Ebenso wäre es denkbar, die Veränderung der Cortisolkonzentration im Speichel unmittelbar vor und nach der Durchführung von einzelnen SBT-Bausteinen zu erfassen. So wurde in einigen Studien die Cortisolkonzentration vor und nach der Durchführung der Kurzform der Progressiven Muskelentspannung untersucht (Pawlow et al., 2002; 2005). Hier zeigte sich, dass Probanden nach der Teilnahme an der Entspannungsübung geringere Cortisolkonzentrationen im Speichel aufwiesen als Probanden der KG. Diese Herangehensweise wäre auch für unser Training denkbar, um erste Hinweise dazu zu erlangen, welche SBT-Bausteine sich unmittelbar auf die Cortisolkonzentration auswirken.

Die Ergebnisse bezüglich des **klinischen Schweregrads** und der **hautspezifischen Krankheitsbewältigung** werden aufgrund ihrer inhaltlichen Zusammengehörigkeit gemeinsam diskutiert. Bezüglich der Neurodermitis relevanten Parameter zeigte sich, dass die EG im Vergleich zur KG nach der Teilnahme am SBT eine signifikant geringere Intensität der ND-Symptome und eine tendenziell kleinere Körperfläche aufwies, die von Neurodermitis betroffen war. Dadurch kam es in der EG im Vergleich zur KG zu einem tendenziell geringeren Gesamt-SCORAD. Weiterhin wiesen Patienten der EG nach Teilnahme am Training signifikant weniger ungünstige juckreizbezogene Kognitionen auf als Patienten der KG (Skala „Juckreiz-Kratzzirkel“ des MHF). Sie empfanden also weniger Kontrollverlust bezüglich ihres Kratzverhaltens und gaben an, weniger ungünstige Verhaltensweisen in Bezug auf Juckreiz zu zeigen.

Selbstverständlich ist es rein spekulativ, bestimmte SBT-Wirkungen auf einzelne Bausteine des Trainings zurückzuführen, trotzdem liegt an dieser Stelle die Annahme nahe, dass Veränderungen bezüglich juckreizbezogener Kognitionen auf das Kognitionstraining, welches einen Baustein des von uns durchgeführten SBTs (Kaluza; 2004) darstellt, zurückgeführt werden können. Basierend auf dem Prinzip der rational-

## Diskussion

### Zusammenfassung und Interpretation basaler SBT-Effekte

---

emotiven Therapie von Ellis (1993) lernten unsere Teilnehmer durch das Kognitionstraining rationale, stressentschärfende Gedanken an die Stelle von irrationalen, stresserzeugenden Kognitionen treten zu lassen. Diese Art gedanklicher Umstrukturierung hatte bereits in anderen Stichproben (z.B. Pflegende von Demenzkranken oder HIV-positive Patienten) positive Effekte (Vernooij-Dassen et al., 2011; Lutgendorf et al., 1998). HIV-positive homosexuelle Männer profitierten insofern, dass sich die Fähigkeit, ihre Krankheit zu akzeptieren und sie in einem anderen Licht zu sehen („positive reframing“) durch ein kognitiv-behaviorales SBT erhöhte. Für die Probanden unserer Stichprobe beinhaltete das Kognitionstraining unter anderem, irrationale auf die Neurodermitis bezogene Gedanken wie möglicherweise „Es ist schrecklich und katastrophal, dass ich Neurodermitis habe“, welcher der irrationalen Idee 4 von Ellis (1993) sehr ähnlich ist, in rationale Gedanken umzuwandeln. Ein speziell auf dieses Beispiel bezogener rationaler Gedanke könnte laut Ellis (1993) wörtlich wie folgt lauten: „Wenn die Dinge nicht so sind, wie wir sie haben möchten, sollten wir uns zweifellos bemühen, ja, keine Anstrengung scheuen, sie zu ändern. Ist es jedoch – im Augenblick oder für alle Zeiten – unmöglich, sie zu ändern (wie das leider häufig der Fall ist), dann ist es das einzig Vernünftige, sich gelassen mit dem Schicksal abzufinden und die Dinge so zu akzeptieren, wie sie sind...“ (Ellis, 1993, Seite 62). Diese positive, gewinnbringende Einstellung zur Chronizität der Hauterkrankung Neurodermitis könnte im Folgenden bei unseren SBT-Teilnehmern dazu geführt haben, dass krankheitsbezogene Angst reduziert wurde, welche vor der Teilnahme am SBT möglicherweise als klassisch konditionierter Stimulus zu der konditionierten Reaktion Kratzverhalten geführt haben mag. Durch das Kratzen selbst werden Entzündungsmediatoren wie Calcitonin-Gene-Related-Peptide (CGRP) und Substanz P ausgeschüttet, die die Entzündung verstärken und somit das Hautbild verschlechtern (z.B. Leung et al., 2004; Suarez et al., 2012). Der Juckreiz-Kratzzirkel, der sich häufig bei Patienten mit Neurodermitis beobachten lässt (Werfel et al., 2008; Ritter & Stangier, 2009), konnte so eventuell durchbrochen werden, was sich im Folgenden positiv auf das Hautbild der Patienten auswirkte.

In dieser Studie zeigte ein *unspezifisches* Stressbewältigungstraining also einen krankheitsspezifischen Effekt. Dies ist insofern ermutigend, da sich aus dieser Tatsache die Hypothese ableiten lässt, dass ein unspezifisches Stressbewältigungstraining auch

## Diskussion

### Zusammenfassung und Interpretation basaler SBT-Effekte

---

bei Patienten mit anderen chronischen Krankheiten krankheitsspezifische Effekte haben könnte. Unspezifische Stressbewältigungstrainings wirken möglicherweise also genau dort, wo es individuell nötig ist.

Diesem Gedankengang folgend, lassen sich auch die nur geringen Effekte des Trainings auf die allgemeinen **Stressbewältigungsstrategien** erklären: Die einzige Strategie, die sich tendenziell durch das SBT veränderte, war das Zeigen depressiver Reaktionen. Die EG wies in der EBS-Skala „Depressive Reaktion“ in Phase 3 tendenziell geringere Werte auf als die KG. Dass in den übrigen Skalen keine Veränderungen auftraten, mag daran liegen, dass bei unseren Probanden bereits zu Studienbeginn ausreichende Stressbewältigungsstrategien vorhanden waren.

Trotzdem sollte man berücksichtigen, dass es laut Lazarus (1991, 1993) gut ist, über ein möglichst breites Repertoire an Stressbewältigungsstrategien zu verfügen, so dass je nach Situation und Ziel des Betroffenen, die am besten geeignete Strategie ausgewählt werden kann. Das Ehrenfelder Inventar zum Bewältigungsstil (EBS; Neugebauer, 2008), das in dieser Studie herangezogen wurde, um die *Häufigkeit der Anwendung vorgegebener Coping-Strategien* zu erfassen, ist nicht dafür geeignet, eine mögliche Erweiterung des Repertoires an Coping-Strategien zu erkennen, welche möglicherweise durch das SBT erreicht wurde. In zukünftigen Studien sollte daher die *Anzahl individuell verfügbarer Stressbewältigungsstrategien* vor und nach der Teilnahme an einem SBT erfasst werden, da man vermuten könnte, dass sich diese durch das Stressbewältigungstraining erweitert. Das SBT vermittelt nämlich unterschiedliche Strategien wie die Anwendung von Entspannungstechniken und die Durchführung kognitiver Umstrukturierung, die mit dem EBS nicht explizit erfasst werden können.

Zudem wäre es spannend, Optimismus als weitere Abhängige Variable zu erheben, da schon oft ein Zusammenhang zwischen der Auswahl der richtigen Coping-Strategie in einer bestimmten Stresssituation und dem Ausmaß an Optimismus gefunden werden konnte (Carver et al., 2010; Nes & Segerstrom, 2006; Scheier et al., 1986). Entsprechend postulieren Nes & Segerstrom (2006) in ihrer metaanalytischen Studie beispielsweise, dass Optimisten eher in der Lage sind, die für die jeweilige Situation passende Coping-Strategie auszuwählen und in kontrollierbaren Situationen problemorientiert und in unkontrollierbaren Situationen emotionsfokussiert vorzugehen.

## **Diskussion**

### **Zusammenfassung und Interpretation basaler SBT-Effekte**

---

Optimisten können ihre Coping-Strategien demnach also besser an die Anforderungen des Stressors anpassen als Pessimisten. Zudem ist Optimismus signifikant positiv mit der Selbstwirksamkeit assoziiert (Chang et al., 2011; Hulbert & Morrison, 2006; Posadzki et al. 2010). Auch wenn Optimismus häufig als Disposition verstanden wird (Nes & Segerstrom, 2006; Scheier et al., 1986), ist es meiner Ansicht nach durchaus vorstellbar, dass sich durch die Teilnahme an einem SBT eine Veränderung hinsichtlich des Optimismus, stressvolle Situationen meistern zu können, im Sinne einer erhöhten Selbstwirksamkeit, vollzieht. Es wäre interessant, dies in zukünftigen Studien zu prüfen.

Auf die **BDNF-Konzentration im Serum** hatte die Teilnahme am SBT keine Effekte. Da erhöhte BDNF-Konzentrationen bei Patienten mit Neurodermitis im Vergleich zu Hautgesunden gefunden wurden (Ma et al., 2009; Namura et al., 2007; Raap et al., 2005a, 2006) und die BDNF-Konzentration im Serum zumindest bei Patienten mit der intrinsischen Form der ND mit dem Schweregrad der Hauterkrankung assoziiert zu sein scheint (Hon et al., 2007; Ma et al., 2009; Raap et al., 2006), wäre es das Ziel gewesen, die BDNF-Konzentration im Serum durch das SBT zu senken, wie es in einer Studie von Kimata et al. (2003a) durch Küssen, eine Form der Entspannung und sozialen Zuwendung, gelang. Solche Effekte wurden in dieser Studie nicht erreicht: Es zeigte sich stattdessen sowohl in der KG als auch in der EG deskriptiv ein sehr geringer Anstieg von BDNF im Serum von Phase 1 zu Phase 3. Allerdings war in unserer Studie die BDNF-Konzentration im Serum weder zu Studienbeginn noch nach dem Stressbewältigungstraining in Phase 3 signifikant mit dem klinischen Schweregrad der ND (Gesamt-SCORAD) assoziiert. Die Korrelationen waren nicht einmal annähernd signifikant. Es stellt sich somit die Frage, ob eine direkte Assoziation zwischen dem Schweregrad der ND und der BDNF-Konzentration im Serum überhaupt angenommen werden kann. Cremona et al. (2007) ziehen beispielsweise in Erwägung, dass erhöhte BDNF-Werte bei ND-Patienten durch erhöhte Angstwerte erklärt werden könnten, welche oft bei Patienten mit ND vorhanden sind (Annesi-Maesano et al., 2006), laut dem Testergebnis im HADS-D aber nicht in unserer Studie vorlagen (siehe weiter unten in diesem Kapitel). Cremona et al. (2007) untermauern ihre Hypothese mit den Befunden einer tierexperimentellen Untersuchung, in der gezeigt werden konnte, dass

## Diskussion

### Zusammenfassung und Interpretation basaler SBT-Effekte

---

bei Mäusen eine erhöhte Expression von BDNF zu veränderter emotionaler Reaktivität in Form von hoher Ängstlichkeit führte (Govindarajan et al., 2006).

Auch darf an dieser Stelle eine Untersuchung von Kupfer et al. (2001) nicht unerwähnt bleiben, in der *keine* Gruppenunterschiede zwischen Patienten mit Neurodermitis und Hautgesunden hinsichtlich der BDNF-Konzentration im Serum auftraten. Vielmehr kam es hier zu Unterschieden zwischen Hautgesunden und ND-Patienten bezüglich des Nerve Growth Factors (NGF), welcher eine entscheidende Rolle bei dem Wachstum, der Differenzierung und Apoptose von Neuronen spielt, (Botchkarev, 2006; Harper & Thoenen, 1980), aber auch an nicht-neuronalen Funktionen der Haut beteiligt ist (Botchkarev et al., 2006; Raap & Kapp, 2005b). NGF kann z.B. eine entzündliche Reaktion induzieren, indem es Neuropeptide hochreguliert, T-Zellen aktiviert und die Extravasation von Leukozyten bewirkt (Raychaudhuri et al., 2001). NGF wird sowohl im Human- (z.B. Kupfer et al., 2001; Raap et al., 2005b; Toyoda, 2002; Wang et al., 2008) als auch im Tierbereich (Takano et al., 2005; 2007; Tanaka & Matsuda, 2005) mit dem Vorliegen einer ND assoziiert. Trotzdem wurde in der vorliegenden Arbeit die Erhebung von BDNF gegenüber NGF bevorzugt, da BDNF sich in einer Studie aus der eigenen Arbeitsgruppe als stresssensitiv erwies (Kupfer et al., 2001), was für NGF nicht galt (Kupfer et al., 2001; Lang et al., 2004). Mittlerweile häufen sich allerdings die Hinweise, dass es sich auch bei NGF um einen stresssensitiven Marker der Neuropeptid-Neurotrophin-Achse handelt (Cirulli & Alleva, 2009; Liezmann et al., 2011; Peters et al., 2012), so dass es möglich wäre, auch NGF zukünftig in Studien zur Effektivität von SBTs bei ND-Patienten einzusetzen.

Hinsichtlich der basalen **IL-1 $\beta$ - und IL-8-Konzentrationen im Sulkusfluid** ergaben sich keine Effekte durch die Teilnahme am SBT. Aufgrund positiver Korrelationen zwischen der Konzentration von IL-8 und Stresserleben (z.B. Marsland et al., 2007) bzw. einem beobachteten Anstieg in der IL-1 $\beta$ - und IL-8-Konzentration nach Stress-induktion (Deinzer et al., 1999; 2000a; 2004; Gadek-Michalski & Bugajski, 2010; Lv et al., 2012; Weik et al., 2008) wäre es denkbar, dass es durch die Teilnahme an einem Stressbewältigungstraining zu einer Reduktion hinsichtlich der Konzentrationen dieser proinflammatorischen Zytokine kommt. Dies war in dieser Studie jedoch nicht der Fall: Ähnlich wie in der Studie von Lutgendorf et al. (2004), in der Probanden, die an einer

## **Diskussion**

### **Zusammenfassung und Interpretation basaler SBT-Effekte**

---

Kurzzeitentspannung (Progressive Muskelrelaxation) teilgenommen hatten, sich nicht von Kontrollprobanden hinsichtlich der Konzentration des proinflammatorischen Zytokins IL-6 im Blut unterschieden, ergaben sich auch hier keine Gruppenunterschiede hinsichtlich der Konzentration von IL-1 $\beta$ - und IL-8. Die fehlende Ansprechbarkeit der proinflammatorischen Zytokine auf das SBT kann unterschiedliche Ursachen haben: Es ist denkbar, dass SBT-bedingte Veränderungen in Immunparametern mehr Zeit in Anspruch nehmen als psychische Veränderungen (Miller & Cohen; 2001; siehe auch 4.3.2). Diese Hypothese lässt sich durch Ergebnisse einer Studie von Koh et al. (2012) stützen, in der sich keine Zusammenhänge zwischen Veränderungen im psychischen Stresserleben und Veränderungen in Zytokin-Konzentrationen fanden, die jeweils am selben Untersuchungstermin erhoben wurden. Durch die Durchführung von Follow-Up-Untersuchungen mehrere Monate nach Ende des SBTs ließe sich überprüfen, ob Veränderungen hinsichtlich lokal gemessener Zytokine möglicherweise erst zu einem späteren Zeitpunkt auftreten.

Darüber hinaus ist es vorstellbar, dass nur sehr stark belastete Probanden von einem SBT auf immunologischer Ebene profitieren (Miller & Cohen; 2001; siehe auch 4.3.1). Unsere Probanden wiesen zu Studienbeginn außer ihrer Hauterkrankung keine besonderen psychischen Belastungen auf. Sie waren sogar eher gering gestresst (siehe auch 4.3.1). In Folgestudien wäre es deshalb sinnvoll, in Voruntersuchungen das Stresserleben potentieller Probanden beispielsweise mittels TICS zu erfassen, um dann nur die Probanden in die Studie aufzunehmen, die ein überdurchschnittlich hohes Stressniveau aufweisen.

Auch wenn in der Gingiva keine Gruppenunterschiede gefunden wurden, ist es möglich, dass SBT-bedingte Veränderungen hinsichtlich der Zytokin-Konzentration in der Haut auftraten. In einer erst kürzlich erschienenen Studie (Amarbayasgalan et al., 2013) konnte durch Anwendung der Abrissmethode gezeigt werden, dass die lokale IL-8-Konzentration im Stratum corneum signifikant mit dem Gesamt-SCORAD und der Intensität der Symptome korrelierte. Dadurch, dass sich in der vorliegenden Studie die Intensität der Symptome durch Teilnahme am Training verbesserte, wäre es interessant gewesen, die IL-8-Konzentration in der Haut mit zu erheben, um eventuelle Parallelen zwischen der Veränderung des Hautzustandes und der Veränderung der Zytokin-Konzentrationen im stratum corneum feststellen zu können. Natürlich wäre man auch

hier mit dem Problem der Messwiederholung konfrontiert gewesen, da Messungen an exakt gleicher Stelle nicht möglich gewesen wären.

Basal hatte unser SBT neben den bereits besprochenen Auswirkungen kaum signifikante Effekte auf das **allgemeine psychische und körperliche Wohlbefinden** sowie die **neurodermitisspezifische Lebensqualität** der Teilnehmer. Hier kam es lediglich zu Effekten bezüglich der Skala „Genussfähigkeit“ des FEW: Probanden der EG gaben nach Teilnahme am Training an, genussfähiger zu sein als Probanden der KG. Dass sich das Training auf diese Skala auswirkte, kann womöglich auf Ressourcen aktivierende Komponenten des Trainings zurückgeführt werden. Ressourcen aktivierende Trainings basieren auf dem Konzept, Mittel zur Veränderung aus bereits vorhandenen Fähigkeiten zu schöpfen (Grawe, 1998). In dem angewandten SBT „Gelassen und sicher im Stress“ von Kaluza (2004) wird hervorgehoben, wie wichtig es ist, den Teilnehmern ihr bereits *vorhandenes* Repertoire von Bewältigungsstrategien vor Augen zu führen, zu dem in den meisten Fällen auch das Genießen individuell unterschiedlicher Gegebenheiten und die Durchführung bereits als entspannend empfundener Aktivitäten zählt. Kursteilnehmer werden also an bereits effektiv genutzte Stressbewältigungsstrategien erinnert, indem sie sich gegenseitig von vorhandenen Entspannungs- und Genussmöglichkeiten berichten. Im Ergebnis versuchen die Teilnehmer dann gezielt, diese Strategien öfter in den Alltag zu integrieren.

Die fehlende Wirksamkeit des SBTs hinsichtlich der anderen Skalen, mit denen das allgemeine Wohlbefinden erfasst wurde (Skalen des FEW und HADS-D), und hinsichtlich der neurodermitisspezifischen Lebensqualität (DLQI) lässt sich sicherlich teilweise auf Boden-Effekte zurückführen. In unserer Stichprobe waren die Angst- und Depressionswerte im HADS-D sowie die Einschränkungen in der Lebensqualität der EG bereits zu Studienbeginn eher gering. Die Angst- und Depressionsskalen des HADS-D haben jeweils einen Werte-Range von 0 – 21. In der EG unserer Stichprobe lag der Mittelwert in der Skala „Angst“ zu Studienbeginn bei 6,29 (SD = 3,20) und in der Skala „Depression“ bei 3,14 (SD = 2,35). In der KG sah es mit einem Mittelwert von 8,00 (SD = 4,02) in der Skala „Angst“ und einem Mittelwert von 5,09 (SD = 3,42) in der Skala „Depression“ sehr ähnlich aus. In der deutschen Normalbevölkerung liegt der Angst-Wert im Mittel bei 5,0 (SD = 3,4) und der Depressions-Wert bei 4,7 (SD = 3,9; Hermann-Lingen et al., 2011). Somit waren die Werte unserer Probanden weniger

## **Diskussion**

### **Zusammenfassung und Interpretation basaler SBT-Effekte**

---

als eine Standardabweichung vom Bevölkerungsmittel entfernt und sind damit als durchschnittlich einzustufen. Der Cut-Off Wert, ab welchem ein Patient laut Manual des HADS-D als depressiv bzw. ängstlich eingestuft werden kann, liegt bei 11. Alle Probanden in unserer Stichprobe wiesen Depressions-Werte unter 11 auf; in der Angst-Skala überschritt lediglich eine Person der EG mit einem Wert von 15 den Cut-Off-Wert. Psychologische Interventionen wirkten sich allerdings dann besonders positiv auf das Angsterleben und den Hautzustand aus, wenn bei den Patienten zu Beginn der Studie die Angst hoch war (Linnet & Jemec, 2001).

Hinsichtlich der neurodermitisspezifischen Lebensqualität (DLQI) können die Probanden Gesamt-Testwerte von 0 – 30 erreichen, wobei ein hoher Wert für eine hohe Beeinträchtigung in der Lebensqualität durch die Hauterkrankung steht (Finlay & Khan, 1994). Die Werte unserer Probanden lagen in der Gesamt-Stichprobe zu Studienbeginn mit 4,8 (SD = 5,24) im unteren Bereich. Die Beeinträchtigung durch die Neurodermitis kann in unserer Stichprobe laut Hongbo et al. (2005) somit als gering eingestuft werden, und war auch wesentlich niedriger als bei ND-Patienten in anderen Studien: Basra et al. (2008) berichten in ihrem Review zum DLQI, dass dieser bisher in 39 Studien bei insgesamt 6898 Patienten mit ND eingesetzt wurde. Im Durchschnitt lag der DLQI-Wert bei diesen Neurodermitispatienten bei 11,20 (SD = 8,47) und war somit wesentlich höher als bei den Probanden der vorliegenden Studie.

Nachdem in diesem Kapitel nun die basalen SBT-Effekte zusammengefasst und interpretiert wurden, fokussiert das folgende Kapitel die Effekte des SBTs in einer Akutstresssituation. Hierbei findet wie für die basalen SBT-Effekte eine kritische Betrachtung der Ergebnisse statt, ebenso werden Erklärungsansätze aufgeführt.

## **4.2 Zusammenfassung und Interpretation der SBT-Effekte auf Akutstress**

In Phase 4 kam es – neben einer psychischen und endokrinen Stressreaktion in der Gesamtgruppe – zu folgenden differentiellen Effekten durch die Teilnahme am Stressbewältigungstraining: Probanden der EG wiesen geringere Cortisollevel auf als Probanden der KG. Zudem blieben die Probanden der EG im Verlauf der Akutstresssituation ruhiger (MDBF-Skala „Ruhe“). Unmittelbar nach dem Halten der Rede waren die Unterschiede der Gruppen am deutlichsten. Hinsichtlich der Nebenzielparameter, IL-1 $\beta$ -, IL-8- und BDNF-Konzentration im Sulkusfluid, ergaben sich hingegen keine Gruppenunterschiede.

Kongruente Ergebnisse hinsichtlich der Wirksamkeit eines SBTs auf die Hauptzielparameter unter Akutstress – allerdings bei gesunden Probanden – ließen sich bereits zuvor finden: Storch et al. (2007) führten ein Ressourcen aktivierendes SBT mit 26 gesunden Männern durch und konnten zeigen, dass die Teilnehmer drei Monate nach dem SBT während Akutstress, induziert durch den Trierer-Social-Stress-Test (TSST), geringere Cortisolkonzentrationen im Speichel aufwiesen als 28 Männer der KG. Gaab et al. (2003) ließen 24 gesunde, nichtrauchende Männer an einem kognitiv-behavioralen SBT teilnehmen, mit großen Ähnlichkeiten zu dem hier durchgeführten Training. Sie konnten zeigen, dass die EG im Durchschnitt zwei Wochen nach der Teilnahme am SBT auf den TSST mit einer geringeren Speichel-Cortisol-Response reagierte als die KG (n = 24). Hammerfald et al. (2006) replizierten dieses Ergebnis bei einer größeren, hinsichtlich des Geschlechts heterogenen Stichprobe: Gesunde Frauen und Männer reagierten vier Monate nach Teilnahme am SBT mit einem geringeren Cortisol-Anstieg auf Akutstress. Die Autoren der beiden zuletzt genannten Studien zeigten darüber hinaus, dass 20 – 30 % der Varianz der Cortisol-Reaktion auf Akutstress im Sinne der Stresstheorie von Lazarus & Folkman (1984) durch die kognitive Bewertung der stressvollen Situation erklärt werden kann, wobei die primäre Bewertung der Situation als Bedrohung oder Herausforderung einen größeren Anteil der Varianz der Cortisol-Reaktion erklärte als die Bewertung der eigenen Kompetenz und Kontrollerwartung (sekundäre Bewertung).

## Diskussion

### Zusammenfassung und Interpretation der SBT-Effekte auf Akutstress

---

Neben der vorliegenden Arbeit wurde bislang nur in einer Studie (de Brouwer et al., 2011) die Wirksamkeit eines SBTs unter Akutstress in einer *Patientengruppe* untersucht. Bei den Probanden dieser Studie handelte es sich um Patienten mit Rheumatoider Arthritis, einer TH1-vermittelten Erkrankung, die ebenso wie Neurodermitis mit Stress assoziiert ist. Im Ergebnis waren die Teilnehmer des SBTs zwei Wochen nach dem Training nicht nur weniger ängstlich und in einer besseren Stimmung, sondern zeigten im 9-Wochen-Follow-Up auch eine geringere Cortisol-Response und ein geringeres subjektives Spannungs-Level unter Akutstress als die KG. Die Annahme liegt nahe, dass ähnlich wie in den Studien von Gaab et al. (2003) und Hammerfeld et al. (2006), auch in der vorliegenden Arbeit die Unterschiede im Cortisol-Level und Ruheempfinden auf die kognitive Bewertung der stressvollen Situation zurückgeführt werden können. Um diese Vermutung zu überprüfen, wäre es von Nutzen gewesen, mit Hilfe des Fragebogens „PASA – Primary appraisal, secondary appraisal“ (Gaab, 2009), die kognitive Bewertung der Situation zu erfassen. Dass die Probanden der EG die Stresssituation möglicherweise anders beurteilten, könnte auf das Ergänzungsmodul „Quart-A-Strategie“, das Bestandteil des SBTs war, zurückgeführt werden. In diesem Modul lernten die Probanden besser mit akuten Stresssituationen umzugehen und diese als weniger stressreich anzusehen. Konkret wurde den Teilnehmern vermittelt, in einer Akutstresssituation sequentiell folgende vier Schritte durchzuführen: Annehmen, Abkühlen, Analysieren, Ablenkung oder Aktion. Ein stressinduzierter Cortisolanstieg nimmt im Organismus eine gewisse Zeit in Anspruch. Daher kann die Spitze des Cortisolanstiegs im Speichel erst 21 – 40 Minuten nach Stressbeginn beobachtet werden (Dickerson & Kemeny, 2004). Mit diesem Wissen im Hintergrund könnte die Anwendung der „Quart-A-Strategie“ erklären, warum in der zweiten Hälfte der Stressinduktion (zwischen MZP 2 und MZP 3) bei der EG noch kein Cortisol-Anstieg zu beobachten war, wohingegen dieser in der Kontrollgruppe schon deutlich sichtbar wurde: Erst als die Situation durch die Unterbrechung der Rede durch die Stresserin unkontrollierbar wurde, kam es auch in der EG zu einer endokrinen Stressantwort, die zum MZP 4 abgelesen werden konnte. Diese unterschied sich aber immer noch tendenziell von der Stressantwort der KG.

Dass die EG aber nicht nur in der Antizipationsphase, sondern auch im gesamten Verlauf der Phase 4 bei gleichen Ausgangswerten ruhiger blieb und geringere endokrine

## Diskussion

### Zusammenfassung und Interpretation der SBT-Effekte auf Akutstress

---

Stresswerte aufwies als die KG, kann möglicherweise auch durch einen Profit durch das Kognitionstraining erklärt werden. Schlotz et al. (2011) veranschaulichten bei 66 männlichen Probanden mittels einer Pfadanalyse, dass Personen, die selbst angeben, dass sie eine hohe emotionale, vegetative und kognitive Stressreaktivität auf *soziale Stressoren* aufweisen, stressvolle Situationen als bedrohlicher wahrnehmen. Diese Art von Bewertung der stressvollen Situation beeinflusste bei den Probanden die Cortisol-Reaktivität auf Akutstress (Schlotz et al., 2011). Überträgt man diesen Befund auf die vorliegende Arbeit, so mag das Kognitionstraining unseres SBTs dazu beigetragen haben, dass Probanden der EG nach Teilnahme am SBT ihre Stressreaktivität auf soziale Stressoren geringer einschätzten, da sie bestimmte stressverschärfende Gedanken in stressentschärfende umgewandelt hatten.

Mit dieser Studie gelang es also erstmals durch die Teilnahme am SBT neben dem Ruheempfinden auch die Konzentration des Stresshormons Cortisol in der Gruppe der Neurodermitis-Patienten in einer Akutstresssituation zu beeinflussen. Die Wege, die dazu geführt haben mögen, sind vielfältig und lassen sich nur schwer voneinander trennen. Möglicherweise profitierten einige Probanden mehr von der „Quart-A-Strategie“, während anderen das Kognitionstraining mehr Nutzen verschaffte. Eine Möglichkeit, die Effekte unterschiedlichen Stressbewältigungstrainings-Bausteinen zuzuordnen, bestünde darin, jedes Trainingsmodul einzeln durchzuführen, um dann systematisch zu untersuchen, auf welche Abhängigen Variablen es im Speziellen wirkt.

Ein SBT-bedingter verringerter Cortisol-Spiegel in einer Akutstresssituation muss bei Neurodermitis-Patienten aber nicht zwangsläufig als günstig angesehen werden. In einigen Studien (Buske-Kirschbaum et al., 1997, 2002b; Wamboldt et al., 2003) trat bei Neurodermitis-Patienten im Vergleich zu hautgesunden Kontrollen eine verringerte Cortisol-Response unter Akutstress auf. Diese scheint zudem – zumindest bei Patienten mit einer anderen atopischen Erkrankung, nämlich saisonalem Heuschnupfen – in der Pollensaison mit der Intensität des Heuschnupfens assoziiert zu sein (Buske-Kirschbaum et al., 2010). Häufig wird eine verringerte Cortisol-Antwort auf Akutstress bei ND-Patienten als eine Dysregulation der HPA-Achse interpretiert, die das Auftreten von Neurodermitis-Symptomen begünstigen könnte (Buske-Kirschbaum et al., 1997, 2002b). Ein Zusammenhang zwischen dem Risiko an einer inflammatorischen

## Diskussion

### Zusammenfassung und Interpretation der SBT-Effekte auf Akutstress

---

(Autoimmun-) Erkrankung zu erkranken und der Dysregulation der HPA-Achse wurde schon häufiger postuliert (Elenkov & Chrousos, 2002; Eskandari & Sternberg, 2002). Allerdings stehen diese Faktoren nur in einem korrelativen Zusammenhang, und es bleibt ungeklärt, welcher Mechanismus sich hinter dieser Assoziation verbirgt (Buske-Kirschbaum et al., 2010). Eine andere Interpretationsmöglichkeit der verringerten Cortisol-Antwort auf Akutstress bei ND-Patienten ergibt sich aus der Annahme, dass diese Folge der Erkrankung selbst (Buske-Kirschbaum et al., 2010) oder der mit der Erkrankung einhergehenden chronischen Stressexposition sein könnte. Stressreaktivität beschreibt nämlich eine sowohl stabile als auch variable Eigenschaft, die in bestimmten Situationen verändert werden kann, aber nur in einem für den jeweiligen Probanden typischen Rahmen (McEwen, 1998, Schulz et al., 2005). Überträgt man diese Idee auf unsere ND-Patienten, so ist es vorstellbar, dass der Rahmen innerhalb dessen sich die endokrine Stressreaktivität bei ND-Patienten abspielen kann, aufgrund einer Anpassung an chronisch vorliegende stressvolle Ereignisse, mit denen sie fast täglich konfrontiert werden (Barankin & DeKoven, 2002; Carroll et al., 2005; Chamlin et al., 2004; 2006; Misery et al., 2008; siehe auch 1.3.2), kleiner ausfällt als bei Hautgesunden. Obwohl ND-Patienten subjektiv eine größere Stressvulnerabilität angeben als Hautgesunde (Buske-Kirschbaum et al., 2004a), wären sie laut dieser Hypothese also zumindest *physiologisch* bereits an Stressoren angepasst. In Folge dessen wiesen die Patienten aufgrund einer möglicherweise vorliegenden Insensitivität oder eines geringeren Vorhandenseins von CRH- oder ACTH-Rezeptoren auf unterschiedlichen Ebenen der HPA-Achse eine geringere endokrine Stressreaktion auf als gesunde, gering gestresste Personen. Weiterhin stützen würde diese Hypothese, dass nicht adaptierte Neugeborene mit Atopie-Neigung im Vergleich zu erwachsenen ND-Patienten noch keine verringerte HHNA-Aktivität auf Stress aufweisen, sondern im Gegenteil eine erhöhte Reaktivität dieser Stressachse (Buske-Kirschbaum et al., 2004b). In der vorliegenden Arbeit wurde durch ein SBT das Cortisol-Level während einer Akutstresssituation weiter verringert, welches laut der vorangegangenen Hypothese eine Verstärkung des natürlichen Anpassungsprozesses darstellen könnte. Durch Stress *vermehrt* ausgeschüttetes freies Cortisol *im System* wäre für den Organismus von Neurodermitis-Patienten insofern nachteilig, dass Glukokortikoide durch die Hemmung von TH1-Zytokinen wie zum Beispiel IL-12 und die gleichzeitige Veranlassung der Freisetzung der TH2-Zytokine

## Diskussion

### Zusammenfassung und Interpretation der SBT-Effekte auf Akutstress

---

IL-4, IL-10 und IL-13 das TH2-Profil verstärken (Elenkov, 2004; Elenkov et al., 1999; Sorrells & Sapolsky, 2007; Suarez et al., 2012), welches bei der akuten Ausprägung der Neurodermitis dominiert (Bieber, 2010; Buske-Kirschbaum, 2007; Hinz et al., 2006; Homey et al., 2006; Leung et al., 2004). Darüber hinaus konnte auch gezeigt werden, dass durch Stress die sogenannte CRH-Mastzellen-Histamin Achse getriggert werden kann, bei der durch Bindung von CRH an Mastzellen die Histamin-Freisetzung verstärkt wird (Elenkov & Chrousos, 1999).

Verwirren mag an dieser Stelle, dass bei einem Neurodermitis-Schub Glukokortikoid-Agonisten entweder topisch oder in schwerwiegenden Fällen auch systemisch gegeben werden. Die positive Wirkung derselben spricht zumindest zunächst gegen die soeben aufgestellte Hypothese. Wichtig ist an dieser Stelle aber, dass Glukokortikoide konzentrationsabhängig unterschiedliche Wirkungen haben, welche auf die Affinität unterschiedlicher Rezeptoren (Mineralkortikoid-Rezeptoren (MR) und Glukokortikoid-Rezeptoren (GR)) zurückgeführt werden können. Synthetisch verabreicht sind Glukokortikoide sehr viel höher konzentriert als physiologisch und haben gegenteilige Effekte. Die positiven, symptomreduzierenden Wirkungen von synthetischen Glukokortikoiden lassen sich zum Beispiel auf den Abbau eosinophiler Zellen zurückführen (Sorrells & Sapolsky, 2007). Aussagen darüber, ob sich das durch das SBT weiterhin verringerte Cortisol-Level unter Akutstress nun tatsächlich positiv oder doch negativ auf das Krankheitsbild der ND auswirkt, müssen an dieser Stelle spekulativ bleiben und lassen sich letztendlich nur über kontrollierte Untersuchungen der Veränderung des Hautzustandes in den Tagen *nach* der Akutstresssituation aufklären. Sollten bei Patienten mit verringertem Cortisollevel unter Akutstress keine Auswirkungen auf den Schweregrad der ND beobachtet werden, sondern bei Patienten mit einem vorhandenen Cortisol-Anstieg, spräche es dafür, dass eine weitere Verringerung des Cortisollevels unter Akutstress durch ein SBT bei ND-Patienten vorteilhaft und präventiv gegenüber neuen stressinduzierten Krankheits-Schüben ist.

Hinsichtlich der **BDNF-Konzentration im Sulkusfluid** ergab sich in dieser Studie weder ein signifikanter Zeit-Effekt, noch traten durch das SBT bedingte Gruppenunterschiede zwischen der EG und KG oder eine bedeutsame Gruppe\*Zeit-Interaktion auf. Damit konnte die von Kupfer et al. (2001) in der Gesamtgruppe der

## Diskussion

### Zusammenfassung und Interpretation der SBT-Effekte auf Akutstress

---

ND-Patienten und hautgesunden Kontrollen gezeigte Stresssensitivität von BDNF im Serum bei unseren Probanden nicht für *Sulkusfluid* gezeigt werden. Auf die Blutentnahme und somit die zusätzliche Bestimmung von BDNF im Serum während Akutstress wurde in dieser Studie deshalb verzichtet, da die Blutentnahme selbst einen Stressor darstellen könnte, und in einer anderen Studie auch als solcher eingesetzt wurde (Seiffert et al., 2005). Trotzdem liefert die vorliegende Studie erste interessante Ergebnisse in der Hinsicht, dass BDNF, ein Parameter der dritten Stressachse, die bei ND relevant zu sein scheint (Liezmann et al., 2011), auch im Sulkusfluid minimal-invasiv über das Modell der Gingivitis erfasst werden kann. Dies ist besonders interessant, da BDNF bisher *lokal* nur in der Haut (Groneberg et al., 2007), im Herzen (Tirassa et al., 2000) oder in der Milz (Tirassa et al., 2000) durch invasive Eingriffe in den jeweiligen Organismus messbar war.

Bezüglich der **IL-1 $\beta$ - und IL-8-Konzentrationen im Sulkusfluid** ergaben sich in dieser Studie keine signifikanten SBT-Effekte unter Akutstress. Aufgrund stressassoziierter Anstiege dieser Interleukine (Deinzer et al., 1999; 2000a; 2004; Gadek-Michalski & Bugajski, 2010; Lv et al., 2012; Weik et al., 2008) und eines positiven Zusammenhangs zwischen der Konzentration eines anderen proinflammatorischen Zytokins (IL-2) und individuell wahrgenommenen Stressbewältigungsfertigkeiten (Lattie et al., 2012), wäre es denkbar, dass es durch die SBT-Teilnahme, zu einem verringerten Konzentrationsanstieg dieser Interleukine unter Akutstress kommt. Dies war allerdings nicht der Fall: Es traten weder signifikante Gruppenunterschiede, noch signifikante Zeit\*Gruppe-Interaktionen auf. Probanden der EG und KG unterschieden sich während Akutstress also nicht hinsichtlich der Konzentration der gemessenen proinflammatorischen Zytokine. Dies mag zum einen daran gelegen haben, dass die in die Studie aufgenommenen Probanden nicht besonders stark gestresst waren (siehe auch 4.3.1) und EG und KG demnach in Phase 4 ähnlich auf Stress reagierten. Dies aber widerspricht den Befunden zur Cortisol-Reaktion. Zum anderen ist es denkbar, dass ähnlich wie bei den Ergebnissen zur basalen IL-1 $\beta$ - und IL-8-Konzentration, Probanden der EG sich erst in später durchgeführten Follow-Up Untersuchungen hinsichtlich der Konzentration der Entzündungsparameter (IL-1 $\beta$ ; IL-8 und BDNF) von Probanden der KG unterscheiden würden (siehe auch 4.3.2).

## **Diskussion**

### **Zusammenfassung und Interpretation der SBT-Effekte auf Akutstress**

---

Hinsichtlich der IL-8-Konzentration im Sulkusfluid kam es unabhängig vom Stressbewältigungstraining zu einem tendenziellen Zeit-Effekt in der Gesamtgruppe: Im Verlauf der Akutstresssituation ließ sich ein Anstieg in der IL-8-Konzentration beobachten. IL-8 war somit – zumindest tendenziell – auch in dieser Studie stresssensitiv. Die Ergebnisse einer Studie von Weik et al. (2008), in der akut gestresste Probanden einen höheren Anstieg hinsichtlich der IL-8-Konzentration aufwiesen als Probanden einer Ruhe-Kontrollgruppe, konnten somit repliziert werden. Eine zuvor in anderen Studien gezeigte Stresssensitivität von IL-1 $\beta$  (Deinzer et al., 1999; 2000a; 2004; Gadek-Michalski & Bugajski, 2010; Lv et al., 2012) ließ sich in dieser Studie aber nicht zeigen. Allerdings wurde auch nur in der Studie von Deinzer et al. (2004) ein Redestressparadigma verwendet.

Nach der Zusammenfassung und Interpretation der basalen SBT-Effekte und der SBT-Effekte unter Akutstress, werden im nächsten Kapitel Limitationen dieser Studie angesprochen.

### **4.3 Kritische Anmerkungen**

Trotz der sorgfältigen Planung und Durchführung der Studie lassen sich einige Punkte bezüglich der Stichprobengröße und – zusammensetzung sowie zum Versuchsdesign kritisch diskutieren. Diese werden im Folgenden genannt.

#### **4.3.1 Stichprobe**

Einen kritischen Punkt der vorliegenden Studie stellt die geringe Stichprobengröße von insgesamt nur  $n = 25$  ND-Patienten dar. Optimal sind laut Bortz (1989) Stichprobenumfänge immer dann, „wenn sie eine als bedeutsam erachtete Effektgröße gerade signifikant werden lassen“ (Bortz, 1989, S. 158). Das ursprüngliche Studienprotokoll sah vor, doppelt so viele, nämlich  $n = 50$  Probanden in die Studie einzuschließen, um bei einem auf 5 % festgelegten Signifikanzniveau und großen Effektstärken ( $f = 0.4$ ) eine Power von 80 % zu erreichen (berechnet mittels G-Power, Faul et al., 2007). Da letztendlich nur Daten von 25 ND-Patienten in die statistische Datenanalyse einfließen konnten, betrug die tatsächlich erreichte Power nur 48 %. Dadurch wurden Effekte möglicherweise nicht entdeckt bzw. nur als tendenziell signifikant entdeckt, die sonst signifikant geworden wären.

Man mag sich nun fragen, warum die angestrebte Stichprobengröße nicht erreicht wurde. Hierfür ergeben sich mehrere Gründe: Erstens führte der relativ hohe Aufwand der Studie zu einer geringen Bereitschaft der potentiellen Probanden, an der Studie teilzunehmen. 55 der zunächst interessierten Studienteilnehmer wurden bereits bei der Erstanamnese am Telefon nach Aufklärung über den Studienaufwand aufgrund eines daraufhin fehlenden Interesses an der Studienteilnahme ausgeschlossen. Zweitens war es ein Ziel der Studie durch eine Vielzahl von Ausschlusskriterien die Fehlervarianz zu minimieren und somit höhere Effektstärken zu realisieren. Da hierzu bislang keine Erfahrungen vorliegen, ist unklar, ob der so erreichte Gewinn an Power durch Vergrößerung der Effektstärken durch den Probandenverlust zunichte gemacht wurde oder gar die Power im Ergebnis durch die Stichprobenreduzierung deutlich verringert wurde.

In jedem Fall führen die Ausschlusskriterien zu einer Einschränkung der externen Validität der Studie. Inwieweit die Ergebnisse dieser Studie auf die Allgemeinheit der ND-Patienten übertragen werden können, ist daher fraglich. So wurden 49 aller

## **Diskussion**

### **Kritische Anmerkungen**

---

Studieninteressierten aufgrund des Vorliegens einer anderen akut vorhandenen atopischen Erkrankung neben der ND (Asthma oder Heuschnupfen) ausgeschlossen. Aus bisherigen Studien weiß man allerdings, dass diese Erkrankungen sehr oft gemeinsam auftreten oder ineinander übergehen (z.B. Bergmann, 1993; Boulay & Boulet, 2003; Gustafsson et al., 2000). Zukünftige Studien sollten daher ein breiteres und repräsentativeres Spektrum von ND-Patienten zulassen.

In weiteren Studien wäre es außerdem denkbar, zwischen Patienten mit extrinsischer und intrinsischer ND zu unterscheiden, auch wenn dies bislang nur selten gemacht wurde. Der Vergleich dieser Subgruppen wäre sinnvoll, da sich bei Patienten mit diesen Unterformen der ND neben einer Reihe von Unterschieden bezüglich der Konzentration bestimmter Interleukine (Jeong, 2003; Rho et al., 2004; Schmid-Grendelmeier et al., 2001), dem Schweregrad der ND (Brenninkmeijer et al., 2008a) und der Hautbarriere (Mori et al., 2010) auch zeigen ließ, dass sie in der physiologischen Stressantwort und dem Gewinn, den sie durch ein kognitiv-behaviorales Stressbewältigungstraining ziehen, differieren: Stephan et al. (2004) konnten zeigen, dass psychischer Stress nur bei Patienten mit extrinsischer ND im Vergleich zu gesunden Kontrollen oder Patienten mit intrinsischer ND zu einem signifikanten Anstieg der CD8 T-Lymphozyten mit intrazellulärem IL-4 und der CD4 Zellen mit intrazellulärem IL-5 führte. Stangier et al. (2004) identifizierten darüber hinaus Prädiktoren für den Langzeiterfolg eines kognitiv-behavioralen Stressbewältigungstrainings im Sinne eines verbesserten Hautzustands und fanden, dass neben viel Kratzverhalten, niedrigen internalen Kontrollüberzeugungen und häufigen juckreizbezogenen Kognitionen, auch ein geringes IgE-Level zu Studienbeginn den Nutzen eines SBTs ein Jahr später vorhersagen konnte. Wenn man die Art der ND in Folgestudien als zusätzliche quasiexperimentelle Variable einsetzen möchte, sollte allerdings berücksichtigt werden, dass das Geschlecht eine konfundierende Variable darstellen könnte, da sowohl in der Studie von Brenninkmeijer et al. (2008a) als auch in der vorliegenden Arbeit, in der die Form der ND näherungsweise über das IgE-Level im Blut bestimmt wurde, mehr Frauen von intrinsischer Neurodermitis betroffen waren als Männer: Es wiesen zehn Frauen, aber nur zwei Männer eine intrinsische ND auf. Bei der extrinsischen Form der ND war das Geschlechterverhältnis hingegen eher ausgeglichen (sieben Frauen, sechs Männer). Trotzdem wäre es

## Diskussion

### Kritische Anmerkungen

---

interessant, in zukünftigen Studien, quasiexperimentell Interaktionen zwischen der Form der Neurodermitis und einem SBT zu untersuchen.

Als Kontrollvariable wäre es zudem wünschenswert gewesen, bei den weiblichen Probanden die Phase des Menstruationszyklusses zu erfassen, da bekannt ist, dass diese neben der Einnahme hormoneller Kontrazeptiva einen Einfluss auf die Cortisolkonzentration im Speichel hat: Frauen in der follikulären Phase des Menstruationszyklus schütteten basal (McCormick & Teillon, 2001) und unter Akutstress (Kirschbaum et al., 1999; Kudielka & Kirschbaum, 2005) signifikant weniger Cortisol aus als Frauen in der Lutealphase. In Folgestudien, in denen saliväres Cortisol erfasst wird, sollte deshalb nicht nur die Einnahme hormoneller Kontrazeptiva, sondern auch die Zyklusphase der Frau als Kontrollvariable berücksichtigt werden.

Weiterhin kann bezüglich unserer Stichprobenszusammensetzung kritisch angemerkt werden, dass die Probanden zu Studienbeginn nicht überdurchschnittlich hohe Werte bezüglich des Stresserlebens aufwiesen. Der T-Wert für die Screening-Skala zum chronischen Stress aus dem TICS (SSCS) lag in unserer Stichprobe bei  $T = 55,4$ . Es handelte sich also um *durchschnittlich* stark gestresste Probanden. Lediglich drei Probanden der EG waren überdurchschnittlich stark gestresst. Unsere Stichprobe war damit zwar ähnlich stark gestresst wie Patienten mit Migräne (Milde-Busch et al., 2011), erreichten aber nicht das Stresslevel von Personen, die täglich mit stressreichen Situationen am Arbeitsplatz konfrontiert werden, wie beispielsweise junge Ärzte (Buddeberg-Fischer et al., 2010; Nickel et al., 2007). In der Studie von Nickel et al. (2007) wurden die Werte in der TICS-Skala „Chronische Besorgnis“ von 36 Männern mit Überlastung am Arbeitsplatz durch ein achtwöchiges behaviorales, psychoedukatives Training von überdurchschnittlichen auf durchschnittliche Werte reduziert. Die Probanden befanden sich am Ende der Intervention aber immer noch auf einem höheren Level als unsere Probanden zu Studienbeginn. Die Tatsache, dass SBTs womöglich besonders bei überdurchschnittlich gestressten Probanden physiologische Effekte erzielen könnten (Miller & Cohen, 2001; Berger et al. 2008), sollte in Folgestudien berücksichtigt werden, indem nur überdurchschnittlich stark gestresste Personen in die Studie aufgenommen werden. Miller & Cohen (2001) erachten chronisch Kranke in vielerlei Hinsicht als ungeeignet, um physiologische Effekte von SBTs zu untersuchen. Sie machen auf das Risiko aufmerksam, dass durch das SBT

erzeugte Veränderungen in physiologischen Parametern durch stärkere krankheitsbedingte Veränderungen überlagert werden könnten und konstatieren weiterhin, dass viele chronisch kranke Patienten bereits gelernt haben, mit der Krankheit umzugehen, und dadurch nur wenig krankheitsbezogenen Stress und geringe Einschränkungen in der Lebensqualität durch die Erkrankung erleben (Miller & Cohen, 2001). Geringe Auswirkungen der ND auf die Lebensqualität der Patienten ließen sich auch in unserer Stichprobe beobachten (siehe auch 4.1), obwohl man normalerweise bei Patienten mit ND hohe Einschränkungen der Lebensqualität vorfindet (z.B. Basra et al., 2008; Kim et al., 2012). Eventuell handelt es sich somit bei unserer Stichprobe um eine besondere Gruppe von ND-Patienten, die bereits gelernt hat mit ihrer Hauterkrankung umzugehen. Miller & Cohen (2001) erachten gesunde Probanden, die einen chronischen Stressor wie z.B. eine Naturkatastrophe, eine Scheidung oder die Pflege eines neurologisch erkrankten Verwandten erleben, als geeignetere Probanden verglichen mit chronisch Kranken, wenn die Untersuchung physiologischer Effekte eines SBTs erfolgen soll. Allerdings bestand das primäre Studienziel hier nicht darin, die Wirkung von SBTs auf physiologische Parameter im Allgemeinen zu prüfen, sondern darin, einen möglichen Nutzen für ND-Patienten nachzuweisen. Dies ist entlang der klinischen, psychologischen und endokrinen Hauptzielparameter zumindest teilweise gelungen.

### **4.3.2 Versuchsdesign und Variablen**

Hinsichtlich des Versuchsdesigns lässt sich kritisch anmerken, dass eine längere Zeitspanne zwischen dem SBT und der Akutstresssituation von Vorteil gewesen wäre, da sich in mehreren Studien erst in Follow-Up-Untersuchungen signifikante Trainingseffekte ergaben (Review von Miller & Cohen, 2001; de Brouwer et al., 2011; Gaab et al., 2003). Diese könnten darauf zurückgeführt werden, dass es Zeit benötigt, neu gewonnene Stressbewältigungsstrategien im Alltag zu trainieren und damit auch in alltägliches Handeln zu implementieren. In unserer Studie lagen zwischen der Booster-Session des SBTs und der Induktion von Akutstress in der EG im Durchschnitt 41 Tage. In Studien, in denen positive Effekte psychologischer Interventionen bei ND-Patienten auftraten, wurden Follow-Up-Untersuchungen teilweise erst ein halbes bzw. ein ganzes Jahr nach Studienbeginn durchgeführt (Ehlers et al., 1995; Evers et al., 2009). Es mag also sein, dass sich in später stattfindenden Follow-Up-Untersuchungen größere Effekte

## **Diskussion**

### **Kritische Anmerkungen**

---

gezeigt hätten. Gleichzeitig stellt sich dann allerdings die berechtigte Frage nach der Compliance der Patienten, da in unserer Studie bereits im Vorhinein der große Studienaufwand bei vielen potentiellen Probanden zu einem Desinteresse an der Studie führte.

Weiterhin ist es denkbar, dass die Zusammensetzung der SBT-Gruppen (Gesunde und ND-Patienten in einer Gruppe; siehe auch 2.5) dazu führte, dass ND-spezifische Probleme seltener angesprochen wurden als es in einer hinsichtlich des Merkmals Neurodermitis homogenen Gruppe möglicherweise der Fall gewesen wäre. Eventuell wäre ein noch größerer Effekt des Trainings auf die hautspezifische Krankheitsbewältigung und den Hautzustand zu beobachten gewesen, wenn zusätzlich zu den durchgeführten Trainingseinheiten z.B. auch Kratz-Alternativen mit Hilfe von Habit-Reversal-Techniken erlernt worden wären. Diese Techniken wurden in einem Juckreiz-Training von Evers et al. (2009) angewandt, und stellten sich auch schon früher bei ND-Patienten als gewinnbringend heraus (Melin et al., 1986; Norén & Melin, 1989). In zukünftigen Effektivitätsstudien mit ND-Patienten wäre es deshalb womöglich sinnvoll, das SBT um das Erlernen von Kratzalternativen, wie es auch in Neurodermitis-schulungen (Werfel et al., 2008) praktiziert wird, zu ergänzen.

Darüber hinaus wäre es interessant, zusätzlich zu dem standardisierten Laborstressor Public Speaking einen eher länger andauernden, realistischeren Stressor, z.B. Examensstress, einzusetzen. Es wäre denkbar, SBT-Teilnehmer sowie Kontrollprobanden während der Vorbereitung auf eine Prüfung, kurz vor der Prüfung und danach hinsichtlich klinischer, immunologischer und psychologischer Parameter zu untersuchen. Examensstress wurde schon oft als lebensnaher Stressor angewendet (z.B. Deinzer et al., 1999; Weik & Deinzer, 2010), z.B. um Stresseffekte auf das Cortisol-Morgenprofil zu untersuchen, aber erst einmal um SBT-Effekte auf psychoneuroendokrinologische Parameter bei gesunden Studenten zu identifizieren (Gaab et al., 2006). Mögliche Gründe für den seltenen Einsatz dieses Stressors im Rahmen einer SBT-Studie bestehen darin, dass die Anwendung dieses Stressors die Studiendauer verlängert sowie die Auswahl der Probanden weiter einschränkt: Es wären nur ND-Patienten in Frage gekommen, die in naher Zukunft zeitgleich an einer Prüfung teilnehmen. Um solch eine Studie zu verwirklichen, müsste mit Sicherheit multizentrisch gearbeitet werden.

Nachdem die Limitationen der Studie benannt wurden, dient das letzte Kapitel dazu, ein Fazit zu ziehen sowie einen Forschungsausblick zu liefern.

## **4.4 Fazit und Forschungsausblick**

Es konnte mit dieser Studie erstmals gezeigt werden, dass ein krankheitsunspezifisches Stressbewältigungstraining in der Gruppe der Neurodermitis-Patienten nicht nur positive Effekte auf das Belastungserleben, den Schweregrad der Erkrankung und juckreizbezogene Kognitionen hat, sondern sich zudem psychophysiologisch in einer Akutstresssituation auswirkt: Patienten der Experimentalgruppe, die zuvor an einem 15stündigen kognitiv-behavioralen Stressbewältigungstraining teilgenommen hatten, blieben im Verlauf einer akuten Belastung ruhiger und wiesen im Vergleich zu einer Wartekontrollgruppe signifikant geringere saliväre Cortisol-Konzentrationen auf. Damit traten bei Neurodermitis-Patienten Effekte eines kognitiv-behavioralen Stressbewältigungstrainings auf, die vergleichbar sind mit Effekten, die bereits in anderen Stichproben, nämlich bei gesunden Männern und Frauen und bei Patienten mit Rheumatoider Arthritis, gezeigt werden konnten.

Die vorliegende Studie liefert somit erste Hinweise darauf, dass sich ein krankheitsunspezifisches Stressbewältigungstraining bei Neurodermitis-Patienten auch physiologisch auswirkt. Für Folgestudien wäre es wünschenswert, ein größeres, repräsentativeres Kollektiv an ND-Patienten zu untersuchen, das dann bereits im Vorhinein die Differenzierung in unterschiedliche Subgruppen zulassen würde. Als interessant erscheint hier besonders die Unterscheidung zwischen Männern und Frauen, zwischen hoch und niedrig gestressten Patienten und zwischen Patienten mit intrinsischer und extrinsischer Neurodermitis. Es lässt sich vermuten, dass diese Subgruppen unterschiedlich vom SBT profitieren würden.

Auch wäre es denkbar, dass sich durch die Teilnahme am Training die Selbstwirksamkeit und der Optimismus der Patienten verändert, welches in zukünftigen Studien geprüft werden könnte. Zusätzlich wäre es vorteilhaft, längerfristige Effekte des durchgeführten Trainings in Folgestudien basal und in Akutstresssituationen zu erfassen. Es wäre zudem denkbar, SBT-Effekte nicht nur auf Akutstress im Labor zu untersuchen, sondern auch mittelfristige, natürliche Stressoren (z.B. Examenstress) einzusetzen.

## **5 Zusammenfassung**

Neurodermitis (ND) ist eine multifaktoriell bedingte Hauterkrankung, die durch Stress getriggert werden kann. Psychologische Interventionen, die teilweise Stressbewältigungsbausteine beinhalteten, zeigten positive Effekte auf den Hautzustand, das psychische Wohlbefinden, Juckreiz und das Kratzverhalten von ND-Patienten. *Physiologische* Effekte eines *krankheitsunspezifischen* Stressbewältigungstrainings (SBTs) wurden in dieser Patientengruppe bislang noch nicht untersucht. Daher analysiert die vorliegende Studie, inwieweit sich ein krankheitsunspezifisches SBT auf endokrine und Entzündungsparameter *basal* (nach dem SBT ohne Akutstress) und *in einer Akutstresssituation* auswirkt. Zur lokalen Erfassung von Entzündungsparametern wurde das Modell der Gingivitis angewandt, welches es ermöglicht, Immunparameter messwiederholt an entzündeter Stelle, nämlich im Sulkusfluid (SF) zu erheben.

25 ND-Patienten (davon 17 Frauen) wurden randomisiert einer Experimental- (EG) oder Wartekontrollgruppe (KG) zugeteilt. Die EG nahm an einem 15stündigen kognitiv behavioralen SBT teil, das Progressive Muskelrelaxation, ein Problemlöse- und Kognitionstraining und das Erlernen einer Notfallstrategie zum Umgang mit Akutstress umfasste. Hauptzielparameter bezüglich der basalen SBT-Effekte nach dem SBT waren das Stresserleben, die endokrine Stressreaktion, der Schweregrad der ND und die hautspezifische Krankheitsbewältigung. Nebenzielparameter zu den basalen SBT-Effekten waren Stressbewältigungsstrategien, lokal erfasste IL-1 $\beta$ - und IL-8-Konzentrationen, die systemisch erfasste BDNF-Konzentration sowie allgemeines Wohlbefinden und krankheitsbezogene Lebensqualität. Akutstress wurde mittels eines Public Speaking Paradigmas induziert. Unter Akutstress wurden die endokrine Stressreaktion und momentane Befindlichkeit als Hauptzielparameter herangezogen und als Nebenzielparameter IL-1 $\beta$ , IL-8 und BDNF-Konzentrationen im SF.

Es zeigte sich, dass das SBT sowohl basal als auch unter Akutstress Wirkungen hatte: Die EG gab nach Teilnahme am SBT an, weniger allgemein belastet zu sein und weniger körperliche Beschwerden aufzuweisen als die KG. Die EG wies eine geringere Intensität der ND-Symptome und eine tendenziell geringere von ND betroffene Fläche auf als die KG, welches zu einem tendenziell geringeren Schweregrad in der EG im Vergleich zur KG führte. Zudem gab die EG an, weniger juckreizbezogene Kognitionen zu haben als die KG. Unter Akutstress wies die EG im Vergleich zur KG weniger saliväres Cortisol auf und blieb ruhiger (Skala zur momentanen Befindlichkeit). Auf lokal gemessene IL-1 $\beta$ -, IL-8- und BDNF-Konzentrationen konnten hingegen keine Effekte nachgewiesen werden, weder basal noch unter Akutstress.

Zusammenfassend gelang es mit dieser Studie erstmals, bei ND-Patienten psychoendokrine Effekte eines krankheitsunspezifischen Stressbewältigungstrainings basal und unter Akutstress zu zeigen. Einzelne SBT-Effekte lassen sich möglicherweise auf die Wirksamkeit verschiedener Bausteine des SBTs zurückführen. In zukünftigen Studien sollten die SBT-Effekte in größeren Stichproben repliziert werden. Größere Stichproben würden es ermöglichen, SBT-Effekte in Subgruppen von ND-Patienten zu untersuchen, die unterschiedlich auf Stress reagieren (z.B. Männer vs. Frauen, intrinsische vs. extrinsische ND). In späteren Follow-Up-Untersuchungen könnten zudem eventuell erst später auftretende neuroimmunologische Veränderungen aufgedeckt werden.

## 6 Summary

Atopic dermatitis (AD) is a skin disease, caused by multiple factors, which can be triggered by stress. Psychological interventions, which partly also include stress management components, have positive effects on the skin-status, psychological well-being, itch and scratching-behavior of AD-patients. Physiological effects of a disease-unspecific stress management program (SMP) in this patient group have not been studied before and never in an actual stress situation. Thus, this study investigated for the first time to what extent a SMP affects endocrine and inflammation parameters, basal and during an acute stress situation. To measure inflammation parameters locally, the model of gingivitis was used, which allows to assess immune parameters repeatedly at sites of chronic inflammation, namely in the crevicular fluid (CV).

25 AD patients (17 women) were randomized to an experimental group (EG) or a waiting-list-control group (CG). The EG took part in a 15hour cognitive behavioral SMP, that included progressive muscle relaxation, a problem-solving-training, cognitive restructuring and the acquisition of an emergency strategy to cope with acute stress. Acute stress was induced by use of a public speaking paradigm. Primary outcome measures with respect to the basal SMP-effects were the stress experience, endocrine stress reaction, severity of AD and skin-specific coping. During acute stress the endocrine stress reaction and current mental state were used as primary outcome measures. Secondary outcome measures with regard to the basal SMP-effects were coping strategies, locally measured IL-1 $\beta$ - and IL-8-concentrations, systemically measured BDNF-concentration as well as general well-being and disease-specific quality of life. During acute stress IL-1 $\beta$ -, IL-8- and BDNF-concentrations in CV were used as secondary outcome measures.

The SMP had basal effects as well as effects under acute stress: After participation in the SMP the EG reported about being less stressed in general and having less physical burden than the CG. The EG showed a declined intensity of AD-symptoms and a tentative smaller area that was affected by AD than the CG, which led to a tentatively lower severity of AD in the EG compared to the CG. Additionally, the EG reported about less itch related cognitions than the CG. During acute stress the EG had less salivary cortisol and stayed calmer. There were no SMP-effects concerning locally measured IL-1 $\beta$ -, IL-8 and BDNF-concentrations, neither basal nor under acute stress.

Summarizing, this study was the first to reveal psychoendocrine effects of a disease unspecific SMP, basal and under acute stress. It might be possible to attribute certain SMP-effects to the effectiveness of certain components of the SMP. Besides the small sample size a shortcoming of this study was the low stress level of the patients at the beginning of the study. For future studies it would be interesting to investigate SMP-effects in subgroups of AD-patients, who react differently to stress (e.g. men vs. women, patients with intrinsic or extrinsic AD) as well as to conduct follow-up-examinations later to possibly detect later occurring neuroimmunological alterations.

### 7 Abkürzungsverzeichnis

AAS	Allgemeines Adaptationssyndrom
ACTH	Adrenokortikotropes Hormon
ANS	Autonomes Nervensystem
BDNF	Brain Derived Neurotrophic Factor
BMI	Body Mass Index
CAR	Cortisol-Aufwachreaktion
CLA	Kutanes Lymphozyten assoziiertes Antigen
CRH	Corticotropin Releasing Hormon
CV	Crevicular fluid (Sulkusfluid)
DLQI	Dermatology Life Quality Index
DMS IV	Vierte Deutsche Mundgesundheitsstudie
EASI	Eczema Area and Severity Index
EBS	Ehrenfelder Inventar zum Bewältigungsstil
EBF	Erholungs-Belastungs-Fragebogen
EBV	Ebstein Barr Virus
ELISA	Enzyme-linked Immunosorbent Assay
FEW	Fragebogen zur Erfassung des Wohlbefindens
EG	Experimentalgruppe
FLG	Filaggrin
GM-CSF	Granulocyte macrophage colony-stimulating factor
HADS-D	Hospital Anxiety and Depression Scale – deutsche Version
HF	Hauptfragestellungen
HPA	Hypothalamus-Pituitary Gland-Adrenal Cortex
HRP	Horse Radish Peroxidase
IgE	Immunglobulin E
KG	Kontrollgruppe
MDBF	Mehrdimensionaler Befindlichkeitsfragebogen
MHF	Marburger Hautfragebogen
MZP	Messzeitpunkt
ND	Neurodermitis
NF	Nebenfragestellungen

## Abkürzungsverzeichnis

---

### Fortsetzung Abkürzungsverzeichnis

NGF	Nerve Growth Factor
OD	Optische Dichte
PBI	Papillen-Blutungsindex
PLI	Plaque Index
PMR	Progressive Muscle Relaxation (Progressive Muskelentspannung)
POEM	Patient Oriented Eczema Measure
POMC	Proopiomelanokortin
POSCORAD	Patient Oriented Scoring for Atopic Dermatitis
RCT	Randomized Controlled Trial (Randomisierte kontrollierte Studie)
SAM-System	Sympatho-Adreno-Medulläres System
SBT	Stressbewältigungstraining
SCORAD	Scoring for Atopic Dermatitis
SF	Sulkusfluid
SMP	Stress management program
TICS	Trierer Inventar zum chronischen Stress
TMB	Tetramethylbenzidin
TSL	thymisch stromales Lymphopoietin
TSST	Trierer Social Stress Test
UCL	Utrecht Coping Lijst
VAS	Visuelle Analogskala

### 8 Abbildungs- und Tabellenverzeichnis

Alle Abbildungen befinden sich im Text. Alle Tabellen, die mit einem „A“ gekennzeichnet sind, befinden sich im Anhang. Lediglich Tabellen 3.1a und 3.1b sowie Tabelle 3.2 sind im Text.

- Abbildung 1.1.3** Faktoren, von denen angenommen wird, dass sie bei der Entstehung und Ausbildung von Exazerbationen bei der Neurodermitis eine Rolle spielen.
- Abbildung 2.1.2** CONSORT-Diagramm über den Verlauf der Rekrutierung und die Probandenausfälle im Untersuchungsablauf.
- Abbildung 2.5** Schematische Darstellung eines Untersuchungszyklus mit Studienphasen 1–4.
- Abbildung 2.5.5** Aktionen während Phase 4 (Akutstressinduktion).
- Abbildung 3.3.1** Gruppenunterschiede hinsichtlich Stresserleben.
- Abbildung 3.3.2** Gruppenunterschiede hinsichtlich Cortisol als endokrinem Stressindikator.
- Abbildung 3.3.3** Gruppenunterschiede hinsichtlich des klinischen Schweregrads.
- Abbildung 3.3.4** Gruppenunterschiede hinsichtlich der hautspezifischen Krankheitsbewältigung.
- Abbildung 3.4.2** Gruppenunterschiede hinsichtlich Cortisol unter Akutstress.
- Abbildung 3.4.3** Gruppenunterschiede hinsichtlich der momentanen Befindlichkeit unter Akutstress.
- Abbildung 3.4.4** Gruppenunterschiede hinsichtlich der BDNF-Konzentration im Sulkusfluid unter Akutstress.
- Abbildung 3.4.5** Gruppenunterschiede hinsichtlich der IL-1 $\beta$ - und IL-8-Konzentration im Sulkusfluid unter Akutstress.

## Abbildungs- und Tabellenverzeichnis

---

<b>Tabelle A2.1.2a</b>	Ausschluss von Fragebogenskalen im Rechenlauf mit $n = 28$ .
<b>Tabelle A2.1.2b</b>	Ausschluss physiologischer Daten im Rechenlauf mit $n = 28$ (inklusive Ausschlussursachen).
<b>Tabelle A2.1.2c</b>	Ergebnisse des Rechenlaufs mit $n = 28$ Probanden.
<b>Tabelle A2.5a</b>	Ausschluss von Fragebogenskalen.
<b>Tabelle A2.5b</b>	Ausschluss physiologischer Daten (inklusive Ausschlussursachen).
<b>Tabelle 3.1a</b>	Verteilung der ND-Form, des Schweregrads der ND und der ND bedingten Salbennutzung in den beiden Gruppen (EG bzw. KG).
<b>Tabelle 3.1b</b>	Baseline-Vergleich zum chronischen Stresserleben (TICS).
<b>Tabelle A3.1c</b>	Chronisches Stresserleben der Experimental- und Kontrollgruppe zu Studienbeginn.
<b>Tabelle A3.1d</b>	Gingivale Entzündungszeichen in der Experimental- und Kontrollgruppe während der Studie.
<b>Tabelle 3.2</b>	Gruppenunterschiede in Abhängigen Variablen zu Studienbeginn
<b>Tabelle A3.3a</b>	Zusammenhang der Kovariate Ausgangswert mit dem Wert der jeweiligen Abhängigen Variablen in Phase 3.
<b>Tabelle A3.3b</b>	Zusammenhang der Kovariate Geschlecht mit dem Wert der jeweiligen Abhängigen Variablen in Phase 3.
<b>Tabelle A3.3.1a</b>	Stresserleben (Beanspruchung) der EG und KG vor und nach Stressbewältigungstraining.
<b>Tabelle A3.3.1b</b>	Stresserleben (Erholung) der EG und KG vor und nach Stressbewältigungstraining.
<b>Tabelle A3.3.2</b>	Endokriner Stressindikator Cortisol in der EG und KG vor und nach Stressbewältigungstraining.
<b>Tabelle A3.3.3a</b>	Fremdeingeschätzter klinischer Schweregrad der EG und KG vor und nach Stressbewältigungstraining.
<b>Tabelle A3.3.3b</b>	Selbsteingeschätzter klinischer Schweregrad der EG und KG vor und nach Stressbewältigungstraining.
<b>Tabelle A3.3.4</b>	Hautspezifische Krankheitsbewältigung der EG und KG vor und nach Stressbewältigungstraining.

## Abbildungs- und Tabellenverzeichnis

---

<b>Tabelle A3.3.5</b>	Stressbewältigungsstrategien der EG und KG vor und nach Stressbewältigungstraining.
<b>Tabelle A3.3.6</b>	BDNF-Konzentrationen im Serum in der EG und KG vor und nach Stressbewältigungstraining.
<b>Tabelle A3.3.7</b>	IL-1 $\beta$ und IL-8-Konzentrationen im Sulkusfluid in der EG und KG vor und nach Stressbewältigungstraining.
<b>Tabelle A3.3.8a</b>	Allgemeines körperliches Wohlbefinden der EG und KG vor und nach Stressbewältigungstraining.
<b>Tabelle A3.3.8b</b>	Allgemeines psychisches Wohlbefinden (Angst und Depression) der EG und KG vor und nach Stressbewältigungstraining.
<b>Tabelle A3.3.9</b>	Krankheitsspezifische Lebensqualität der EG und KG vor und nach Stressbewältigungstraining.
<b>Tabelle A3.4a</b>	Zusammenhang der Kovariate Ausgangswert mit dem Wert der jeweiligen Abhängigen Variablen in Phase 4.
<b>Tabelle A3.4b</b>	Zusammenhang der Kovariate Geschlecht mit dem Wert der jeweiligen Abhängigen Variablen in Phase 4.

### 9 Literaturverzeichnis

**Abramovits, W.**, 2005. Atopic dermatitis. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 53, 86 – 93.

**Albani, C.**, Blaser, G., Geyer, M., Schmutzer, G., Hinz, A., Bailer, H., Grulke, N., Brähler, E., 2006. Validierung und Normierung des „Fragebogens zur Erfassung des körperlichen Wohlbefindens“ (FEW – 16) von Kolip und Schmidt an einer repräsentativen deutschen Bevölkerungsstichprobe. *Psychotherapie – Psychosomatik – Medizinische Psychologie*, 56, 172 – 181.

**Amano, H.**, Negishi, I., Akiyama, H., Ishikawa, O., 2008. Psychological stress can trigger atopic dermatitis in NC/NgA mice: an inhibitory effect of corticotropin releasing factor. *Neuropsychopharmacology*, 33, 566 – 573.

**Amarbayasgalan, T.**, Takahashi, H., Dekio, I., Morita, E., 2013. Interleukin-8 content in the stratum corneum as an indicator of the severity of inflammation in the lesions of atopic dermatitis. *International Archives of Allergy and Immunology*, 160, 63 – 74.

**Angelova-Fischer, I.**, Hipler, U.C., Bauer, A., Fluhr, J.W., Tsankov, N., Fischer, T.W., Elsner, P., 2006. Significance of interleukin-16, macrophage derived chemokine, eosinophil cationic protein and soluble E-selectin in reflecting disease activity of atopic dermatitis – from laboratory parameters to clinical scores. *British Journal of Dermatology*, 154, 1112 – 1117.

**Annesi-Maesano, I.**, Beyer, A., Marmouz, F., Mathelier-Fusade, P., Vervloet, D., Bauchau, V., 2006. Do patients with skin allergies have higher levels of anxiety than patients with allergic respiratory diseases? Results of a large-scale cross-sectional study in a French population. *British Journal of Dermatology*, 154, 1128 – 1136.

**Anthoni, M.**, Wang, G., Deng, C., Wolff, H.J., Lauerma, A.I., Alenius, H.T., 2007. Smad3 Signal Transducer regulates skin inflammation and specific IgE responses in murine model of atopic dermatitis. *Journal of Investigative Dermatology*, 127, 1923 – 1929.

## Literaturverzeichnis

---

**Antoni, M.H.,** Lehman, J.M., Kilbourn, K.M., Boyers, A.E., Culver, J.L., Alferi, S.M., Yount, S.E., McGregor, B.A., Arena, P.L., Harris, S.D., Price, A.A., Carver, C.S., 2001. Cognitive-behavioral stress management intervention decreases the prevalence of depression and enhances benefit finding among women under treatment for early-stage breast cancer. *Health Psychology*, 20, 20 – 32.

**Arlian, L.G.,** Morgan, M.S., 2011. Immunomodulation of skin cytokine secretion by house dust mite extracts. *International Archives of Allergy and Immunology*, 156, 171 – 178.

**Arndt, J.,** Smith, N., Tausk, F., 2008. Stress and atopic dermatitis. *Current Allergy and Asthma Reports*, 8, 312 – 317.

**Asarch, A.,** Barak, O., Loo, D.S., Gottlieb, A., 2008. TH17-cells: A new therapeutic target in inflammatory dermatoses. *Journal of Dermatological Treatment*, 19, 318 – 326.

**AWMF:** Arbeitsgemeinschaft wissenschaftlich medizinischer Fachgesellschaften. 2008. S2 – Leitlinie: Neurodermitis. [http://www.awmf.org/uploads/tx\\_szleitlinien/013-0271\\_S2e\\_Neurodermitis\\_01.pdf](http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/013-0271_S2e_Neurodermitis_01.pdf).

**Bae, B.G.,** Oh, S.H., Park, C.O., Noh, S., Noh, J.Y., Kim, K.R., Lee, K.H., 2012. Progressive muscle relaxation therapy for atopic dermatitis: objective assessment of efficacy. *Acta Dermato-Venereologica*, 92, 57 – 61.

**Bär, L.H.J.,** Kuypers, B.R.M., 1973. Behaviour therapy in dermatological practice. *British Journal of Dermatology*, 88, 591 – 598.

**Barankin, B.,** DeKoven, J., 2002. Psychosocial effect of common skin diseases. *Canadian Family Physician*, 48, 712 – 716.

**Basra, M.K.A.,** Fenech, R., Gatt, R.M., Salek, M.S., Finlay, A.Y., 2008. The Dermatology Life Quality Index 1994 – 2007: a comprehensive review of validation data and clinical results. *British Journal of Dermatology*, 159, 997 – 1035.

**Benson, S.,** Arck, P.C., Tan, S., Mann, K., Hahn, S., Janssen, O.E., Schedlowski, M., Elsenbruch, S., 2009. Effects of obesity on neuroendocrine, cardiovascular, and immune cell responses to acute psychosocial stress in premenopausal women. *Psychoneuroendocrinology*, 34, 181 – 189.

## Literaturverzeichnis

---

- Berger, S.,** Schad, T., von Wyl, V., Ehlert, U., Zellweger, C., Furrer, H., Regli, D., Vernazza, P., Ledergerber, B., Battegay, M., Weber, R., Gaab, J., (2008). Effects of cognitive behavioral stress management on HIV-1 RNA, CD4 cell counts and psychosocial parameters of HIV-infected persons. *Aids*, 22, 767 – 775.
- Bergmann, A.,** Deinzer, R., 2008. Daytime variation of Interleukin 1- $\beta$  in gingival crevicular fluid. *European Journal of Oral Sciences*, 116, 18 – 22.
- Bergmann, K.E.,** Bergmann, R.L., Bauer, C.P., Dorsch, W., Forster, J., Schmidt, E., Schulz, J., Wahn, U., 1993. Atopie in Deutschland. *Deutsches Ärzteblatt*, 90, 45 – 51.
- Bieber, T.,** 2010. Atopic dermatitis. *Annals of Dermatology*, 22, 125 – 137.
- Bilsborough, J.,** Leung, D.Y.M., Maurer, M., Howell, M., Boguniewicz, M., Yao, L., Storey, H., LeCiel, C., Harder, B., Gross, J.A., 2006. IL-31 is associated with cutaneous lymphocyte antigen-positive skin homing T cells in patients with atopic dermatitis. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 117, 418 – 425.
- Blasche, G.,** 2008. War Ihr Urlaub erholsam? Ergebnisse und Anwendungen der Erholungsforschung. *Psychologie in Österreich*, 3 & 4, 306 – 314.
- Blumenthal, J.A.,** Sherwood, A., Babyak, M.A., Watkins, L.L., Waugh, R., Georgiades, A., Bacon, S.L., Hayano, J., Coleman, R.E., Hinderliter, A., 2005. Effects of exercise and stress management training on markers of cardiovascular risk in patients with ischemic heart disease. *Journal of the American Medical Association*, 293, 1626 – 1634.
- Bortz, J.,** 1989. Statistik für Sozialwissenschaftler. Berlin: Springer.
- Bos, J.D.,** Brenninkmeijer, E.A., Schram, M.E., Middelkamp-Hup, M.A., Spuls, P.I., Smitt, J.H.S., 2010. Atopic eczema or atopiform dermatitis. *Experimental Dermatology*, 19, 315 – 331.
- Botchkarev, V.A.,** Yaar, M., Peters, E.M.J., Raychaudhuri, S.P., Botchkareva, N.V., Marconi, A., Raychaudhuri, S.K., Paus, R., Pincellim C., 2006. Neurotrophins in skin biology and pathology. *Journal of Investigative Dermatology*, 126, 1719 – 1727.
- Boulay, M.E.,** Boulet, L.P., 2003. The relationships between atopy, rhinitis and asthma: pathophysiological considerations. *Current Opinion in Allergy and Clinical Immunology*, 3, 51 – 55.

## Literaturverzeichnis

---

**Braun-Falco, O.,** Plewig, G., Wolff, H.H., 2001. Dermatologie und Venerologie. Springer: Berlin.

**Brenninkmeijer, E.E.A.,** Spuls, P.I., Legierse, C.M., Lindeboom, R., Smitt, J.H.S., Bos, J.D., 2008a. Clinical differences between atopic and atopiform dermatitis. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 58, 407 – 414.

**Brenninkmeijer, E.E.A.,** Schram, M.E., Leeflang, M.M.G., Bos, J.D., Spuls, P.I., 2008b. Diagnostic criteria for atopic dermatitis: a systematic review. *British Journal of Dermatology*, 158, 754 – 765.

**Brown, S.,** Reynolds, N.J., 2006. Atopic and non-atopic eczema. *British Medical Journal*, 332, 584 – 588.

**Brown, J.L.,** Vanable, P.A., 2008. Cognitive-behavioral stress management interventions for persons living with HIV: A Review and Critique of the Literature. *Annals of Behavioral Medicine*, 35, 26 – 40.

**Buddeberg-Fischer, B.,** Stamm, M., Buddeberg, C., Klaghofer, R., 2010. Chronic stress experience in young physicians: impact of person- and workplace related factors. *International Archives of Occupational and Environmental Health*, 83, 373 – 379.

**Bunikowski, R.,** Gerold, K., Bräutigam, M., Hamelmann, E., Renz H., Wahn, U., 2001. Effect of low-dose cyclosporin A microemulsion on disease severity, interleukin-6, interleukin-8 and tumor necrosis factor alpha production in severe pediatric atopic dermatitis. *International Archives of Allergy and Immunology*, 125, 344 – 348.

**Buske-Kirschbaum, A.,** Jobst, S., Wustmans, A., Kirschbaum, C., Rauh, W., Hellhammer, D., 1997. Attenuated free cortisol response to psychosocial stress in children with atopic dermatitis. *Psychosomatic Medicine*, 59, 419 – 426.

**Buske-Kirschbaum, A.,** Gierens, A., Höllig, H., Hellhammer, D.H., 2002a. Stress-induced immunomodulation is altered in patients with atopic dermatitis. *Journal of Neuroimmunology*, 129, 161 – 167.

**Buske-Kirschbaum, A.,** Geiben, A., Höllig, H., Morschhäuser, E., Hellhammer, D., 2002b. Altered responsiveness of the hypothalamus-pituitary-adrenal axis and the sympathetic adrenomedullary system to stress in patients with atopic dermatitis. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 87, 4245 – 4251.

## Literaturverzeichnis

---

**Buske-Kirschbaum, A.**, Ebrecht, M., Kern, S., Höllig, H., Gierens, A., Hellhammer, D.H., 2004a. Personality characteristics and their association to biological stress responses in patients with atopic dermatitis. *Dermatology and Psychosomatics*, 5, 12 – 16.

**Buske-Kirschbaum, A.**, Fischbach, S., Rauh, W., Hanker, J., Hellhammer, D., 2004b. Increased responsiveness of the hypothalamus-pituitary-adrenal (HPA) axis to stress in newborns with atopic disposition. *Psychoneuroendocrinology*, 29, 705 – 711.

**Buske-Kirschbaum, A.**, 2007. Endocrine and immune responses to stress in chronic inflammatory skin disorder (atopic dermatitis) in Robert Ader (Ed.). *Psychoneuroimmunology*. 4<sup>th</sup> Edition, New York: Elsevier.

**Buske-Kirschbaum, A.**, Ebrecht, M., Hellhammer, D.H., 2010. Blunted HPA axis responsiveness to stress in atopic patients is associated with the acuity and severeness of allergic inflammation. *Brain, Behavior and Immunity*, 24, 1347 – 1353.

**Calcagni, E.**, Elenkov, I., 2006. Stress system activity, innate and T helper cytokines, and susceptibility to immune-related diseases. *Annals of the New York Academy Sciences*, 1069, 62 – 76.

**Carroll, C.L.**, Balkrishnan, R., Feldman, S.R., Fleischer, A.B., Manuel, J.C., 2005. The burden of atopic dermatitis: impact on the patient, family and society. *Pediatric Dermatology*, 22, 192 – 199.

**Carver, C.S.**, Scheier, M.F., Segerstrom, S.C., 2010. Optimism. *Clinical Psychology Review*, 30, 879 – 889.

**Casas, C.**, Ribet, V., Alvarez-Georges, S., Sibaud, V., Guerrero, D., Schmitt, A.M., Redoulès D., 2011. Modulation of Interleukin-8 and staphylococcal flora by Avène hydrotherapy in patients suffering from chronic inflammatory dermatoses. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*, 25, 19 – 23.

**Casas, C.**, Ginistry, H., Alvarez-Georges, S., Viodé, C., Lejeune, O., Rouvrais, C., Schmitt, A.M., Redoulès, D., 2008. Molecular characterization of inflammation and *Staphylococcus aureus* colonization of involved skin of atopic dermatitis patients. *Skin Pharmacology and Physiology*, 21, 260 – 268.

## Literaturverzeichnis

---

- Cavaillon, J.M.**, 2001. Pro- versus anti-inflammatory cytokines: myth or reality. *Cellular and Molecular Biology*, 47, 675 – 702.
- Chamlin, S.L.**, Frieden, I.J., Williams, M.L., Chren, M.M., 2004. Effects of atopic dermatitis on young American children and their families. *Pediatrics*, 114, 607 – 611.
- Chamlin, S.L.**, 2006. The psychosocial burden of childhood atopic dermatitis. *Dermatologic Therapy*, 19, 104 – 107.
- Chang, Y.**, Wang, P.C., Li, H.H., Liu, Y.C., 2011. Relations among depression, self-efficacy and optimism in a sample of nurses in Taiwan. *Journal of Nursing Management*, 19, 769 – 776.
- Chida, Y.**, Steptoe, A., Hirakawa, N., Sudo, N., Kubo, C., 2007. The effects of psychological intervention on atopic dermatitis. *International Archives of Allergy and Immunology*, 144, 1 – 9.
- Chida, Y.**, Hamer, M., Steptoe, A., 2008. A bidirectional relationship between psychosocial factors and atopic dermatitis: a systematic review and meta-analysis. *Psychosomatic Medicine*, 70, 102 – 116.
- Chida, Y.**, Steptoe, A., 2009. Cortisol awakening response and psychosocial factors: a systematic review and meta-analysis. *Biological Psychology*, 80, 265 – 278.
- Cirulli, F.**, Alleva, E., 2009. The NGF saga: From animal models of psychosocial stress to stress-related psychopathology. *Frontiers in Neuroendocrinology*, 30, 379 – 395.
- Clements, A.D.**, Parker, C.R., 1998. The relationship between salivary cortisol concentrations in frozen versus mailed samples. *Psychoneuroendocrinology*, 23, 613 – 616.
- Clow, A.**, Edwards, S., Owen, G., Evans, G., Evans, P., Hucklebridge, F., Casey, A., 2006. Post-awakening cortisol secretion during basic military training. *International Journal of Psychophysiology*, 60, 88 – 94.
- Cohen, L.**, Parker, P.A., Vence, L., Savary, C., Kentor, D., Pettaway, C., Babaian, R., Pisters, L., Miles, B., Wei, Q., Wiltz, L., Patel, T., Radvanyi, L., 2011. Presurgical stress management improves postoperative immune function in men with prostate cancer undergoing radical prostatectomy. *Psychosomatic Medicine*, 73, 218 – 225.

## Literaturverzeichnis

---

**Cremona, S.,** Dusi, D., Emanuele, E., Lossano, C., 2007. Atopic dermatitis and anxiety: Possible role of brain-derived neurotrophic factor. *Medical Hypotheses*, 6, 1419.

**Dai, X.,** Sayama, K., Tohyama, M., Shirakata, Y., Hanakawa, Y., Tokumaru, S., Yang, L., Hirakawa, S., Hashimoto, K., 2011. Mite allergen is a danger signal for the skin via activation of inflammasome of keratinocytes. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 127, 806 – 814.

**De Brouwer, S.J.M.,** Kraaimaat, F.W., Sweep, F.C.G.J., Donders, R.T., Eijsbouts, A., van Koulik, S., van Riel, P.L.C.M., Evers, A.W.M., 2011. Psychophysiological responses to stress after stress management training in patients with rheumatoid arthritis. *PLoS ONE* 6, e27432.doi:10.1371/journal.pone.0027432.

**Deinzer, R.,** Förster, P., Fuck, L., Herforth, A., Stiller-Winkler, R., Idel, H., 1999. Increase of crevicular interleukin 1 $\beta$  under academic stress at experimental gingivitis sites and at sites of perfect oral hygiene. *Journal of Clinical Periodontology*, 26, 1 – 8.

**Deinzer, R.,** Kottmann, W., Förster, P., Herforth, A., Stiller-Winkler, R., Idel, H., 2000a. After-effects of stress on crevicular interleukin-1 $\beta$ . *Journal of Clinical Periodontology*, 27, 74 – 77.

**Deinzer, R.** Mossanen, B.S., Herforth, A., 2000b. Methodological considerations in the assessment of gingival crevicular fluid. *Journal of Clinical Periodontology*, 27, 481 – 488.

**Deinzer, R.,** 2002. Stress und Parodontitis. Studien zum Einfluss von Stress auf parodontitisrelevante Parameter. Lengerich: Pabst Science Publishers.

**Deinzer, R.,** Granrath, N., Stuhl, H., Twork, L., Idel, H., Waschul, B., Herforth, A., 2004. Acute stress effects on local IL-1 $\beta$  responses to pathogens in a human in vivo model. *Brain, Behavior and Immunity*, 18, 468 – 467.

**Deinzer, R.,** Weik, U., Kolb-Bachofen, V., Herforth, A., 2007. Comparison of experimental gingivitis with persistent gingivitis: differences in clinical parameters and cytokine concentrations. *Journal of Periodontal Research*, 42, 318 – 324.

**Dickerson, S.S.,** Kemeny, M.E., 2004. Acute stressors and cortisol responses: a theoretical integration and synthesis of Laboratory research. *Psychological Bulletin*, 130, 355 – 391.

## Literaturverzeichnis

---

- Dieris-Hirche, J.**, Gieler, U., Kupfer, J.P., Milch, W.E., 2009. Suizidgedanken, Angst und Depression bei erwachsenen Neurodermitikern. *Hautarzt*, 60, 641 – 646.
- Ehlers, A.**, Stangier, U., Gieler, U., 1995. Treatment of atopic dermatitis: a comparison of psychological and dermatological approaches to relapse prevention. *Journal of Consulting and Clinical Psychology*, 63, 624 – 635.
- Eickholz, P.**, 2005. Ätiologie. In: D. Heidemann. Parodontologie. Urban & Fischer: München
- Elenkov, I.J.**, Chrousos, G.P., 1999. Stress hormones, TH1/Th2 patterns, pro/anti-inflammatory cytokines and susceptibility to disease. *Trends in Endocrinology and Metabolism*, 10, 359 – 368.
- Elenkov, I.J.**, Webster, E.L., Torpy, D.J., Chrousos, G.P., 1999. Stress, corticotropin-releasing hormone, glucocorticoids, and the immune/inflammatory response: acute and chronic effects. *Annals of the New York Academy Sciences*, 876, 1 – 11.
- Elenkov, I.J.**, Chrousos, G.P., 2002. Stress Hormones, proinflammatory and anti-inflammatory cytokines, and autoimmunity. *Annals of the New York Academy Sciences*, 966, 290 – 303.
- Elenkov, I.J.**, 2004. Glucocorticoids and the Th1/Th2 balance. *Annals of the New York Academy Sciences*, 1024, 138 – 146.
- Elias, P.**, 2008. Skin Barrier Function. *Current Allergy and Asthma Reports*, 8, 299 – 305.
- Ellis, A.**, 1993. Die rational-emotive Therapie: Das innere Selbstgespräch bei seelischen Problemen und seine Veränderung. München: Pfeiffer.
- Eschenbeck, H.**, Kohlmann, C.W., Lohaus, A., 2007. Gender differences in coping strategies in children and adolescents. *Journal of Individual Differences*, 28, 18 – 26.
- Eskandari, F.**, Sternberg, E.M., 2002. Neural-immune interactions in health and disease. *Annals of the New York Academy Sciences*, 966, 20 – 27.
- European Task Force on Atopic Dermatitis.**, 1993. Severity scoring of atopic dermatitis. The SCORAD index. Consensus report of the European Task Force of atopic dermatitis. *Dermatology*, 186, 23 – 31.

## Literaturverzeichnis

---

- Evers, A.W.M.,** Duller, P., de Jong, E.M.G.J., Otero, M.E., Verhaak, C.M., van der Valk, P.G.M., van de Kerkhof, P.C.M., Kraaimaat, F.W., 2009. Effectiveness of a multidisciplinary itch-coping training programme in adults with atopic dermatitis. *Acta Dermato-Venereologica*, 89, 57 – 63.
- Ezzat, M.H.M.,** Hasan, Z.E., Shaheen, K.Y.A., 2011. Serum measurement of interleukin-31 (IL-31) in paediatric atopic dermatitis: elevated levels correlate with severity scoring. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*, 25, 334 – 339.
- Faul, F.,** Erdfelder, E., Lang, A.G., Buchner, A., 2007. G\*Power 3: A flexible statistical power analysis program for the social, behavioral, and biomedical sciences. *Behavior Research Methods*, 39, 175 – 191.
- Fedenko, E.S.,** Elisyutina, O.G., Filimonova, T.M., Boldyreva, M.N., Burmenskaya, O.V., rebrova, O.Y., Yarilin, A.A., Khaitov, R.M., 2011. Cytokine gene expression in the skin and peripheral blood of atopic dermatitis patients and healthy individuals. *Self/Nonself*, 2, 120 – 124.
- Finlay, A.Y.,** Kahn, G.K., 1994. Dermatology Life Quality Index (DLQI): a simple practical measure for routine clinical use. *Clinical and Experimental Dermatology*, 19, 210 – 216.
- Gaab, J.,** Blättler, N., Menzi, T., Pabst, B., Stoyer, S., Ehlert, U., 2003. Randomized controlled evaluation of the effects of cognitive-behavioral stress management on cortisol responses to acute stress in healthy subjects. *Psychoneuroendocrinology*, 28, 767 – 779.
- Gaab, J.,** Sonderegger, L., Scherrer, S., Ehlert, U., 2006. Psychoneuroendocrine effects of cognitive behavioral stress management in a naturalistic setting – a randomized controlled trial. *Psychoneuroendocrinology*, 31, 428 – 438.
- Gaab, J.,** 2009. PASA – Primary Appraisal Secondary Appraisal – Ein Fragebogen zur Erfassung von situationsbezogenen kognitiven Bewertungen. *Verhaltenstherapie*, 19, 114 – 115.

## Literaturverzeichnis

---

**Gadek-Michalska, A.**, Bugajski, J., 2003. Repeated handling, restraint, or chronic crowding impair the hypothalamic-pituitary-adrenocortical response to acute restraint stress. *Journal of Physiology and Pharmacology*, 54, 449 – 459.

**Gadek-Michalska, A.**, Bugajski, J., 2010. Interleukin-1 (IL-1) in stress-induced activation of limbic-hypothalamic-pituitary adrenal axis. *Pharmacological Reports*, 62, 969 – 982.

**Garcia-Leal, C.**, Parente, A.C.B.V., Del-Ben, C.M., Guimarães, F.S., Moreira, A.C., Elias, L.L.K., Graeff, F.G., 2005. Anxiety and salivary cortisol in symptomatic and nonsymptomatic panic patients and healthy volunteers performing simulated public speaking. *Psychiatry Research*, 133, 239 – 252.

**Garcia-Vera, M.P.**, Labrador, F.J., Sanz, J., 1997. Stress-management training for essential hypertension: a controlled study. *Applied Psychophysiology and Biofeedback*, 22, 261 – 283.

**Garcia-Vera, M.P.**, Sanz, J., Labrador, F.J., 1998. Psychological changes accompanying and mediating stress-management training for essential hypertension. *Applied Psychophysiology and Biofeedback*, 23, 159 – 178.

**Garde, A.H.**, Hansen, A.M., 2005. Long term stability of salivary cortisol. *Scandinavian Journal of Clinical and Laboratory Investigation*, 65, 433 – 436.

**Gil, K.M.**, Keefe, F.J., Sampson, H.A., McCaskill, C.C., Rodin, J., Crisson, J.E., 1987. The relation of stress and family environment to atopic dermatitis symptoms in children. *Journal of Psychosomatic Research*, 31, 673 – 684.

**Golenhofen, K.**, 1997. Physiologie heute. München: Urban & Fischer.

**Govindarajan, A.**, Shankaranarayana Rao, B.S., Nair, D., Trinh, M., Mawjee, N., Tonegawa, S., Chattarji, S., 2006. Transgenic brain-derived neurotrophic factor expression causes both anxiogenic and antidepressant effects. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 103, 13208 – 13213.

**Grawe, K.**, 1998. Psychologische Therapie. Göttingen: Hogrefe.

**Gri, G.**, Frossi, B., D’Inca, F., Danelli, L., Betto, E., Mion, F., Sibilano, R., Pucillo, C., 2012. Mast cell: an emerging partner in immune interaction. *Frontiers in Immunology*, 3, 1 – 11.

## Literaturverzeichnis

---

- Griefahn, B.,** Robens, S., 2011. Cortisol awakening response – Are sampling delays of 15 minutes acceptable? *International Journal of Psychophysiology*, 82, 202 – 205.
- Griffiths, G.S.,** 2003. Formation, collection and significance of gingival crevice fluid. *Periodontology 2000*, 31, 32 – 42.
- Grimstad, Ø.,** Sawanobori, Y., Vestergaard, C., Bilsborough, J., Olsen, U.B., Grønhøj-Larsen, C., Matsuhima, K., 2008. Anti-interleukin-31-antibodies ameliorate scratching behaviour in NC/Nga mice: a model of atopic dermatitis. *Experimental Dermatology*, 18, 35 – 43.
- Grize, L.,** Gassner, M., Wüthrich, B., Bringolf-Isler, B., Takken-Sahli, K., Sennhauser, F.H., Sticker, T., Eigenmann, P.A., Braun-Fahrländer, C., 2006. Trends in prevalence of asthma, allergic rhinitis and atopic dermatitis in 5-7- year old Swiss children from 1992 – 2001. *Allergy*, 61, 556 – 562.
- Groneberg, D.A.,** Fischer, T.C., Peckenschneider, N., Noga, O., Welte, T., Welker P., 2007. Cell type-specific regulation of brain-derived neurotrophic factor in states of allergic inflammation. *Clinical and Experimental Allergy*, 37, 1386 – 1391.
- Gruenberg, J.C.,** Mikhail, G.R., 1976. Percutaneous adrenal suppression with topically applied corticosteroids. *Archives of Surgery*, 111, 1165 – 1165.
- Gustafsson, D.,** Sjöberg, O., Foucard, T., 2000. Development of allergies and asthma in infants and young children with atopic dermatitis – a prospective follow-up to 7 years of age. *Allergy*, 55, 240 – 245.
- Habib, S.,** Morrissey, S., 1999. Stress management for atopic dermatitis. *Behaviour Change*, 16, 226 – 236.
- Hammerfald, K.,** Eberle, C., Grau, M., Kinsperger, A., Zimmermann, A., Ehlert, U., Gaab, J., 2006. Persistent effects of cognitive-behavioral stress management on cortisol responses to acute stress in healthy subjects – A randomized controlled trial. *Psychoneuroendocrinology*, 31, 333 – 339.
- Hanifin, J.M.,** Rajka, G., 1980. Diagnostic features of atopic dermatitis. *Acta Dermato-Venereologica*, 92, 44 – 47.
- Harper, G.P.,** Thoenen, H., 1980. Nerve growth factor: biological significance, measurement and distribution. *Journal of Neurochemistry*, 34, 5 – 16.

## Literaturverzeichnis

---

- Harth, W.,** Gieler, U., 2006. Psychosomatische Dermatologie. Heidelberg: Springer
- Hashizume, H.,** Takigawa, M., 2006. Anxiety in allergy and atopic dermatitis. *Current Opinion in Allergy and Clinical Immunology*, 6, 335 – 339.
- Hatano, Y.,** Katagiri, K., Takayasu, S., 1999. Increased levels in vivo of mRNAs for IL-8 and macrophage inflammatory protein-1 $\alpha$  (MIP-1 $\alpha$ ), but not of RANTES mRNA in peripheral blood mononuclear cells of patients with atopic dermatitis (AD). *Clinical and Experimental Immunology*, 117, 237 – 243.
- Helmbold, P.,** Gaisbauer, G., Kupfer, J., Hausteiner, U.F., 2000. Longitudinal Case Analysis in Atopic Dermatitis. *Acta Dermato-Venereologica*, 80, 348 – 352.
- Herrmann-Lingen, C.,** Buss, U., Snaith, R.P., 1995. HADS-D Hospital Anxiety and Depression Scale – Deutsche Version. Manual, 2. Auflage. Bern: Hans Huber.
- Herrmann-Lingen, C.,** Buss, U., Snaith, R.P., 2011. HADS-D Hospital Anxiety and Depression Scale – Deutsche Version. Manual, 3. Auflage. Bern: Hans Huber.
- Herrmann-Kunz, E.,** 1999. Häufigkeit allergischer Krankheiten in Ost- und Westdeutschland. *Gesundheitswesen*, 61, 100 – 105.
- Higashi, N.,** Gesser, B., Kawana, S., Thestrup-Pedersen, K., 2001. Expression of IL-18 mRNA and secretion of IL-18 are reduced in monocytes from patients with atopic dermatitis. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 108, 607 – 614.
- Hinz, T.,** Staudacher, A., Bieber, T., 2006. Neues in der Pathophysiologie der atopischen Dermatitis. *Hautarzt*, 57, 567 – 575.
- Hoffmann, T.,** 2005. Nomenklatur und Klassifikation. In: D. Heidemann. Parodontologie. Urban & Fischer: München.
- Hoffmann, T.,** 2006. Krankheits- und Versorgungsprävalenzen. Parodontalerkrankungen. In: Micheelis, W., Schiffner, U. (Hrsg.) Vierte Deutsche Mundgesundheitsstudie (DMS IV). Institut der Deutschen Zahnärzte (IDZ). Köln: Deutscher Ärzteverlag.
- Homey, B.,** Steinhoff, M., Ruzicka, T., Leung, D.Y.M., 2006. Cytokines and chemokines orchestrate atopic skin inflammation. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 118, 178 – 189.

## Literaturverzeichnis

---

**Hon, K.I.E.**, Lam, M.C.A., Wong, K.Y., Leung, T.F., Ng, P.C., 2007. Pathophysiology of nocturnal scratching in childhood atopic dermatitis: the role of brain-derived neurotrophic factor and substance P. *British Journal of Dermatology*, 157, 922 – 925.

**Hon, K.I.E.**, Ching, G.K., Wong, K.Y., Leung, T.F., Leung, A.K.C., 2008. A pilot study to explore the usefulness of antibody array in childhood atopic dermatitis. *Journal of the National Medical Association*, 100, 500 – 504.

**Hongbo, Y.**, Thomas, C.L., Harrison, M.A., Sam Salek, M., Finlay, A., 2005. Translating the science of quality of life into practice: what do dermatology life quality index scores mean? *The Journal of Investigative Dermatology*, 125, 659 – 664.

**Hopkins, S.J.**, 2007. Central nervous system recognition of peripheral inflammation: a neural, hormonal collaboration. *Acta Biomedica*, 78, 231 – 247.

**Hulbert, N.J.**, Morrison, V.L., 2006. A preliminary study into stress in palliative care: Optimism, self-efficacy and social support. *Psychology, Health and Medicine*, 11, 246 – 254.

**Illi, S.**, von Mutius, E., Lau, S., Nickel, R., Grüber, C., Niggemann, B., Wahn, U. and the Multicenter Allergy Study Group, 2004. The natural course of atopic dermatitis from birth to age 7 years and the association with asthma. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 113, 925–931.

**Izawa, S.**, Sugaya, N., Ogawa, N., Nagano, Y., Nakano, M., Nakase, E., Shiotsuki, K., Yamada, K.C., Machida, K., Kodama, M., Nomura, S., 2007. Episodic stress associated with writing a graduation thesis and free cortisol secretion after awakening. *International Journal of Psychophysiology*, 64, 141 – 145.

**Jakob, T.**, Neuber, K., Ring, J., 1995. Decreased monocyte interleukin-1 $\beta$  production in atopic eczema. *British Journal of Dermatology*, 132, 384 – 390.

**Jeong, C.W.**, Ahn, K.S., Rho, N.K., Park, Y.D., Lee, D.Y., Lee, J.H., Lee, E.S., Yang, J.M., 2003. Differential in vivo cytokine mRNA expression in lesional skin of intrinsic vs. extrinsic atopic dermatitis patients using semiquantitative RT-PCR. *Clinical and Experimental Allergy*, 33, 1717 – 1724.

## Literaturverzeichnis

---

**Johansson, A.**, Forsgren, S., Stenberg, B., Wilén, J., Kalezic, N., Sandström, M., 2008. No effect of mobile phone-like RF exposure on patients with atopic dermatitis. *Bioelectromagnetics*, 29, 353 – 362.

**Junghans, V.**, Gutgesell, C., Jung, T., Neumann, C., 1998. Epidermal cytokines IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$ , and IL-12 in patients with atopic dermatitis: response to application of house dust mite antigens. *The Journal of Investigative Dermatology*, 111, 1184 – 1188.

**Kallus, K.W.**, 1995. Erholungs-Belastungs-Fragebogen (EBF). Frankfurt: Lisse, Swets & Zeitlinger.

**Kaluza, G.**, 2004. Stressbewältigungstraining. Trainingsmanual zur psychologischen Gesundheitsförderung. Heidelberg: Springer Medizin Verlag.

**Kang, D.H.**, Fox, C., 2001. Th1 and Th2 cytokine responses to academic stress. *Research in Nursing & Health*, 24, 245 – 257.

**Kapp, A.**, Kirnbauer, R., Luger, T., Schöpf, E., 1989. Altered production of immunomodulating cytokines in patients with atopic dermatitis. *Acta Dermato-Venereologica*, 144, 97 – 99.

**Kemp, A.S.**, 1999. Atopic eczema: its social and financial costs. *Journal of Paediatrics and Child Health*, 35, 229 – 231.

**Kiebert, G.**, Sorensen, S.V., Revicki, D., Fagan, S.C., Doyle, J.J., Cohen, J., Fivenson, D., 2002. Atopic dermatitis is associated with a decrement in health-related quality of life. *International Journal of Dermatology*, 41, 151 – 158.

**Kilpeläinen, M.**, Koskenvuo, M., Helenius, H., Terho, E.O., 2002. Stressful life events promote manifestation of asthma and atopic diseases. *Clinical and Experimental Allergy – Journal of the British Society for Allergy and Clinical Immunology*, 32, 256 – 263.

**Kim, D.H.**, Li, K., Seo, S.J., Jo, S.J., Yim, H.W., Kim, C.M., Kim, K.H., Kim, J.W., Ro, Y.S., Park, Y.L., Park, C.W., Lee, S.-C., Cho, S.H., 2012. Quality of life and disease severity are correlated in patients with atopic dermatitis. *Journal of Korean Medical Science*, 27, 1327 – 1332.

**Kimata, H.**, Lindlay, I., 1994. Detection of plasma interleukin-8 in atopic dermatitis. *Archives of Disease in Childhood*, 70, 119 – 122.

## Literaturverzeichnis

---

**Kimata, H.**, 2003a. Kissing reduces allergic wheal responses and plasma neurotrophin levels. *Physiology & Behavior*, 80, 395 – 398.

**Kimata, H.**, 2003b. Enhancement of allergic skin wheal responses in patients with atopic eczema/dermatitis syndrome by playing video games or by a frequently ringing mobile phone. *European Journal of Clinical Investigation*, 33, 513 – 517.

**Kimyai-Asadi, A.**, Usman, A., 2001. The role of psychological stress in skin disease. *Journal of Cutaneous Medicine and Surgery*, 5, 140 – 145.

**King, R.M.**, Wilson, G.V., 1991. Use of diary technique to investigate psychosomatic relations in atopic dermatitis. *Journal of Psychosomatic Research*, 35, 697 – 706.

**Kirschbaum, C.**, Strasburger, C.J., Langkrär, J., 1993. Attenuated cortisol response to psychological stress but not to CRH or ergometry in young habitual smokers. *Pharmacology, Biochemistry and Behavior*, 44, 527 – 531.

**Kirschbaum, C.**, Kudielka, B.M., Gaab, J., Schommer, N.C., Hellhammer, D.H., 1999. Impact of gender, menstrual cycle phase, and oral contraceptives on the activity of the hypothalamus-pituitary-adrenal-axis. *Psychosomatic Medicine*, 61, 154 – 162.

**Kleber, B.M.**, 2005. Befunderhebung und Diagnostik. In: D. Heidemann: Parodontologie. Urban & Fischer: München.

**Kodama, A.**, Horikawa, T., Suzuki, T., Ajiki, W., Takashima, T., Harada, S., Ichihashi, M., 1999. Effect of stress on atopic dermatitis: investigation in patients after the great Hanshin earthquake. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 104, 173 – 176.

**Koga, C.**, Kabashima, K., Shiraishi, N, Kobayashi, M., Tokura, Y., 2008. Possible pathogenetic role of Th17 cells for atopic dermatitis. *Journal of Investigative Dermatology*, 128, 2625 – 2630.

**Koh, K.B.**, Lee, Y.-J., Beyn, K.-M., Chu, S.H., Kim, D.M., Seo, W.Y., 2012. Effects of high and low stress on proinflammatory and anti-inflammatory cytokines. *Psychophysiology*, 49, 1290 – 1297.

**Kolip, P.**, Schmidt, B., 1999. Der Fragebogen zur Erfassung körperlichen Wohlbefindens (FEW 16): Konstruktion und erste Validierung. *Zeitschrift für Gesundheitspsychologie*, 7, 77 – 87.

## Literaturverzeichnis

---

**Krämer, H.H.**, Eberle, T., Üceyler, N., Wagner, I., Klonschinsky, T., Müller, L.P., Sommer, C., Birklein, F., 2011. TNF-alpha in CRPS and ´normal`trauma – Significant differences between tissue and serum. *Pain*, 152, 285 – 290.

**Krause, K.**, Metz, M., Makris, M., Zuberbier, T., Maurer, M., 2012. The role of interleukin-1 in allergy-related disorders. *Current Opinion in Allergy and Clinical Immunology*, 12, 477 – 484.

**Kudielka, B.M.**, Kirschbaum, C., 2005. Sex differences in HPA axis responses to stress: a review. *Biological Psychology*, 69, 113 – 132.

**Kudielka, B.M.**, Gierens, A., Hellhammer, D.H., Wüst, S., Schlotz, W., 2012. Salivary cortisol in ambulatory assessment – some dos, some don'ts, and some open questions. *Psychosomatic Medicine*, 74, 418 – 431.

**Kühner, C.**, Huffziger, S., Nolen-Hoeksema, S., 2007. Response Styles Questionnaire – Deutsche Version (RSQ-D). Manual. Göttingen: Hogrefe.

**Kunz-Ebrecht, S.R.**, Kirschbaum, C., Steptoe, A., 2004. Work stress, socioeconomic status and neuroendocrine activation over the working day. *Social Science and Medicine*, 58, 1523 – 1530.

**Kupfer, J.**, Gieler, U., Braun, A., Niemeier, V., Huzler, C., Renz, H., 2001. Stress and atopic eczema. *International Archives of Allergy and Immunology*, 124, 353 – 355.

**Lakshminarasimhan, H.**, Chattarji, S., 2012. Stress leads to contrasting effects on the levels of brain derived neurotrophic factor in the hippocampus and amygdala. *Plos one*, 7, e30481.doi: 10.1371/journal.pone.0030481.

**Lang, U.E.**, Anders, D., Danker-Hopfe, H., Hellweg, R., 2004. Measurement of Nerve Growth Factor serum concentration in a psychologically stressful situation in men. *Stress*, 7, 39 – 42.

**Lang, N.P.**, Schätzle, M.A., Loe, H., 2009. Gingivitis as a risk factor in periodontal disease. *Journal of Clinical Periodontology*, 36, 3 – 8.

**Lattie, E.G.**, Antoni, M.H., Fletcher, M.A., Penedo, F., Czaja, S., Lopez, C., Perdomo, D., Sala, A., Nair, S., Fu, S.H., Klimas, N., 2012. Stress management skills, neuroimmune processes and fatigue levels in persons with chronic fatigue syndrome. *Brain, Behavior and Immunity*, 849 – 858.

## Literaturverzeichnis

---

**Lazarus, R.**, 1966. Psychological Stress and the Coping Process. New York: McGraw-Hill Book Company.

**Lazarus, R.**, Folkman, S., 1984. Stress, appraisal, and coping. New York: Springer.

**Lazarus, R.**, 1991. Emotion and Adaptation. New York: Oxford University Press.

**Lazarus, R.**, 1993. Coping theory and research: past, present and future. *Psychosomatic Medicine*, 55, 234 – 247.

**Leung, D.Y.M.**, Boguniewicz, M., Howell, M.D., Nomura, I., Hamid, Q.A., 2004. New insights into atopic dermatitis. *The Journal of Clinical Investigation*, 113, 651 – 657.

**Liezmann, C.**, Klapp, B., Peters, E.M.J., 2011. Stress, atopy and allergy: A re-evaluation from a psychoneuroimmunologic perspective. *Dermato-Endocrinology*, 3, 37 – 40.

**Linnert, J.**, Jemec, G.B.E., 2001. Anxiety level and severity of skin condition predicts outcome of psychotherapy in atopic dermatitis patients. *International Journal of Dermatology*, 40, 632 – 636.

**Louten, J.**, Boniface, K., de Waal Malefyt, R., 2009. Development and function of TH17 cells in health and disease. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 123, 1004 – 1011.

**Lutgendorf, S.K.**, Antoni, M.H., Ironson, G., Starr, K., Costello, N., Zuckerman, M., Klimas, N., Fletcher, M.A., Schneiderman, N., 1998. Changes in cognitive coping skills and social support during cognitive behavioral stress management intervention and distress outcomes in symptomatic human immunodeficiency virus (HIV)-seropositive gay men. *Psychosomatic Medicine*, 60, 204 – 214.

**Lutgendorf, S.K.**, Logan, H., Costanzo, E., Lubaroff, D., 2004. Effects of acute stress, relaxation, and a neurogenic inflammatory stimulus on interleukin-6 in humans. *Brain, Behavior and Immunity*, 18, 55 – 64.

**Lv, X.**, Li, Q., Wu, S., Sun, J., Zhang, M., Chen, Y.-J., 2012. Psychological stress alters the ultrastructure and increases IL-1 $\beta$  and TNF- $\alpha$  in mandibular condylar cartilage. *Brazilian Journal of Medical and Biological Research*, 45, 968 – 976.

## Literaturverzeichnis

---

**Ma, L.,** Gao, X.H., Zhao, L.P., Di, Z.H., Mchepange, U.O., Zhang, L., Chen, H.D., Wei, H.C., 2009. Brain-derived neurotrophic factor gene polymorphisms and serum levels in Chinese atopic dermatitis patients. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venererology*, 23, 1277 – 1281.

**Maintz, L.,** Novak, N., 2007. Getting more and more complex: the pathophysiology of atopic eczema. *European Journal of Dermatology*, 17, 267 – 283.

**Marcus, M.T.,** Fine, M., Moeller, G., Khan, M.M., Pitts, K., Swank, P.R., Liehr, P., 2003. Change in stress levels following mindfulness-based stress reduction in a therapeutic community. *Addictive disorders & Their Treatment*, 2, 63 – 68.

**Marsland, A.L.,** Sathanoori, R., Muldoon, M.F., Manuck, S.B., 2007. Stimulated production of interleukin-8 covaries with psychosocial risk factors for inflammatory disease among middle-aged community volunteers. *Brain, Behavior, and Immunity*, 21, 218 – 228.

**Martin, L.B.,** Kita, H., Leiferman, K.M., Gleich, G.J., 1996. Eosinophils in Allergy: Role in Disease, Degranulation, and Cytokines. *International Archives of Allergy and Immunology*, 109, 207 – 215.

**McCormick, C.M.,** Teillon, S.M., 2001. Menstrual Cycle Variation in Spatial Ability: Relation to salivary cortisol levels. *Hormones and Behavior*, 39, 29 – 38.

**McEwen, B.S.,** 1998. Protective and damaging effects of stress mediators. *The New England Journal of Medicine*, 338, 171 – 179.

**McEwen, B.S.,** 2000. The neurobiology of stress: from serendipity to clinical relevance. *Brain Research*, 886, 172 – 189

**McGregor, B.M.,** Antoni, M.H., Boyers, A., Alferi, S.M., Blomberg, B.B., Carver, C.S. 2004. Cognitive-behavioral stress management increases benefit finding and immune function among women with early-stage breast cancer. *Journal of Psychosomatic Research*, 56, 1 – 8.

**Melin, L.,** Frederiksen, T, Norén, P, Swebilius, B.G., 1986. Behavioural treatment of scratching in patients with atopic dermatitis. *British Journal of Dermatology*, 115, 467 – 474.

## Literaturverzeichnis

---

**Meng, D.**, Wu, T., Rao, U., North, C.S., Xiao, H., Javors, M.A., Adinoff, B., 2011. Serum NPY and BDNF response to a behavioral stressor in alcohol-dependent and healthy control participants. *Psychopharmacology*, 218, 59 – 67.

**Milde-Busch, A.**, Blaschek, A., Heinen, F., Borggräfe, I., Koerte, I., Straube, A., Schankin, C., von Kries, R., 2011. Associations between stress and migraine and tension-type headache: results from a school-based study in adolescents from grammar schools in Germany, *Cephalalgia*, 31, 774 – 785.

**Miller, G.E.**, Cohen, S., 2001. Psychological interventions and the immune system: a meta-analytic review and critique. *Health Psychology*, 20, 47 – 63.

**Milovanovic, M.**, Drozdenko, G., Weise, C., Babina, M., Worm, M., 2010. Interleukin-17a promotes IgE production in human B cells. *Journal of Investigative Dermatology*, 130, 2621 – 2628.

**Misery, L.**, Finlay, A.Y., Martin, N., Boussetta, S., Nguyen, C., Myon, E., Taieb, C., 2007. Atopic dermatitis: impact on the quality of life of patients and their partners. *Dermatology*, 215, 123 – 129.

**Misery, L.**, Thomas, L., Jullien, D., Cambazard, F., Humbert, P., Dubertret, L., Dehen, L., Macy, G., Boussetta, S., Taieb, C., 2008. Comparative study of stress and quality of life in outpatients consulting for different dermatoses in 5 academic departments of dermatology. *European Journal of Dermatology*, 18, 412 – 415.

**Mommersteeg, P.M.C.**, Heijnen, C.J., Verbraak, M.J.P.M., van Doornen, L.J.P., 2006., Clinical burnout is not reflected in the cortisol awakening response, the day-curve or the response to a low-dose dexamethasone suppression test. *Psychoneuroendocrinology*, 31, 216 – 225.

**Mori, T.**, Ishida, K., Mukumoto, S., Yamada, Y., Imokawa, G., Kabashima, K., Kobayashi, M., Bito, T., Nakamura, M., Ogasawara, K., Tokura, Y., 2010. Comparison of skin barrier function and sensory nerve electric current perception threshold between IgE-high extrinsic and IgE-normal intrinsic types of atopic dermatitis. *British Journal of Dermatology*, 162, 83 – 90.

## Literaturverzeichnis

---

- Morren, M.A.**, Przybilla, B., Bamelis, M., Heykants, B., Reynaers, A., Degreef, H., 1994. Atopic dermatitis: triggering factors. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 31, 467 – 473.
- Mosmann, T.R.**, Cherwinski, H., Bond, M.W., Giedlin, M.A., Coffman, R.L., 1986. Two types of murine helper t cell clone. *The Journal of Immunology*, 136, 2348 – 2357.
- Murat-Sušić, S.**, Lipozenčić, J., Žižić V., Husar, K., Marinović, B., 2006. Serum eosinophil cationic protein in children with atopic dermatitis. *International Journal of Dermatology*, 45, 1156 – 1160.
- Murphy, K.**, Travers, P., Walport, M., 2008. *Janeway's Immunology*. New York: Garland Science.
- Namura, K.**, Hasegawa, G., Egawa, M., Matsumoto, T., Kobayashi, R., Yano, T., Katoh, N., Kishimoto, S., Ohta, M., Obayashi, H., Ose, H., Fukui, M., Nakamura, N., Yoshikawa, T., 2007. Relationship of serum brain-derived neurotrophic factor level with other markers of disease severity in patients with atopic dermatitis. *Clinical Immunology*, 122, 181 – 186.
- Neis, M.M.**, Peters, B., Dreuw, A., Wenzel, J., Bieber, T., Mauch, C., Krieg, T., Stanzel, S., Heinrich, P.C., Merk, H.F., Bosio, A., Baron, J.M., Hermanns, H.M., 2006. Enhanced expression levels of IL-31 correlate with IL-4 and IL-13 in atopic and allergic contact dermatitis. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 118, 930 – 937.
- Nes, L.S.**, Segestrom, S.C., 2006. Dispositional optimism and coping: a meta-analytic review. *Personality and Social Psychology Review*, 10, 235 – 251.
- Neugebauer, U.**, 2008. Statusbericht zur Instrumententwicklung des Ehrenfelder Inventar zum Bewältigungsstil (EBS; unveröffentlichtes Manuskript).
- Nickel, C.**, Kolowos, S., Pedrosa-Gil, F., Bachler, E., Loew, T.H., Gross, M., Rother, W.K., Nickel, M.K., 2007. Men with chronic occupational stress benefit from behavioural/psycho-educational group training: a randomized, prospective, controlled trial. *Psychological Medicine*, 37, 1141 – 1149.
- Niebuhr, M.**, Lutat, C., Sigel, S., Werfel, T., 2009. Impaired TLR-2 expression and TLR-2 mediated cytokine secretion in macrophages from patients with atopic dermatitis. *Allergy*, 64, 1580 – 1587.

## Literaturverzeichnis

---

**Niebuhr, M.**, Heratizadeh, A., Wichmann, K., Satzger, I., Werfel, T., 2011. Intrinsic alterations of pro-inflammatory mediators in unstimulated and TLR-2 stimulated keratinocytes from atopic dermatitis patients. *Experimental Dermatology*, 20, 468 – 472.

**Nitsch, J.R.**, 1981. Stress – Theorien, Untersuchungen, Maßnahmen. Bern: Huber

**Nobbe, S.**, Dziunycz, P., Mühleisen, B., Bilsborough, J., Dillon, S.R., French, L.E., Hofbauer, G.F.L., 2012. IL-31 expression by inflammatory cells is preferentially elevated in atopic dermatitis. *Acta Dermato-Venereologica*, 92, 24 – 28.

**Norén, P.**, Melin, L., 1989. The effect of combined topical steroids and habit-reversal treatment in patients with atopic dermatitis. *British Journal of Dermatology*, 121, 359 – 366.

**Novak, N.**, Bieber, T., 2004. Pathophysiologie der atopischen Dermatitis. *Deutsches Ärzteblatt*, 101, 108 – 120.

**Novak, N.**, Baurecht, H., Schäfer, T., Rodriguez, E., Wagenpfeil, S., Klopp, N., Heinrich, J., Behrendt, H., Ring, J., Wichmann, E., Illig, T., Weidinger, S., 2008. Loss-of-function mutations in the filaggrin gene and allergic contact sensitization to nickel. *Journal of Investigative Dermatology*, 128, 1430 – 1435.

**Okun, M.L.**, Krafty, R.T., Buysse, D.J., Monk, T.H., Reynolds, C.F., Begley, A., Hall, M., 2010. What constitutes too long of a delay? Determining the cortisol awakening response (CAR) using self-report and PSG-Assessed wake time. *Psychoneuroendocrinology*, 35, 460 – 468.

**Oppenheim, J.J.**, Zachariae, C.O.C., Mukaida, N., Matsushima, K., 1991. Properties of the novel proinflammatory supergene „intercrine“ cytokine family. *Annual Review of Immunology*, 9, 617 – 648.

**Oranje, A.P.**, Glazenburg, E.J., Wolkerstorfer, A., de Waard-van der Spek, F.B., 2007. Practical issues on interpretation of scoring atopic dermatitis: the SCORAD index, objective SCORAD and the three-item severity score. *British Journal of Dermatology*, 157, 645 – 648.

## Literaturverzeichnis

---

- Pavlovic, S.**, Daniltchenko, M., Tobin, D.J., Hagen, E., Hunt, S.P., Klapp, B.F., Arck, P.C., Peters, E.M.J., 2008. Further exploring the brain-skin connection: stress worsens dermatitis via substance P-dependent neurogenic inflammation in mice. *Journal of Investigative Dermatology*, 128, 434 – 446.
- Pawlow, L.A.**, Jones, G.E., 2002. The impact of abbreviated progressive muscle relaxation on salivary cortisol. *Biological Psychology*, 60, 1 – 16.
- Pawlow, L.A.**, Jones, G.E., 2005. The impact of abbreviated Progressive Muscle Relaxation on salivary cortisol and salivary immunoglobulin A (sIgA). *Applied Psychophysiology and Biofeedback*, 30, 375 – 387.
- Penedo, F.**, Dahn, J.R., Molton, I., Gonzalez, J.S., Kinsinger, D., Roos, B.A., Carver, C.S., Schneiderman, N., Antoni, M.H., 2004. Cognitive behavioral stress management improves stress-management-skills and quality of life in men recovering from treatment of prostate carcinoma. *Cancer*, 100, 192 – 200.
- Penedo, F.J.**, Traeger, L., Dahn, J., Molton, I., Gonzalez, J.S., Schneiderman, N., Antoni, M.H., 2008. Cognitive behavioral stress management intervention improves quality of life in Spanish monolingual hispanic men treated for localized prostate cancer: results of a randomized controlled trial. *International Journal of Behavioral Medicine*, 14, 164 – 172.
- Peters, E.M.J.**, Liezmann, C., Spatz, K., Daniltchenko, M., Joachim, R., Gimenez-Rivera, A., Hendrix, S., Botchkarev, V.A., Brandner, J.M., Klapp, B.F., 2011. Nerve Growth Factor partially recovers inflamed skin from stress-induced worsening in allergic inflammation. *Journal of Investigative Dermatology*, 131, 735 – 743.
- Peters, E.M.J.**, Liezmann, C., Klapp, B., Kruse, J., 2012. The neuroimmune connection interferes with tissue regeneration and chronic inflammatory disease in the skin. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1262, 118 – 126.
- Phillips, K.M.**, Antoni, M.H., Lechner, S.C., Blomberg, B.B., Llabre, M.M., Avisar, E., Glück, S., DerHagopian, R., Carver, C.S., 2008. Stress management intervention reduces serum cortisol and increases relaxation during treatment for nonmetastatic breast cancer. *Psychosomatic Medicine*, 70, 1044 – 1049.

## Literaturverzeichnis

---

- Picardi, A.,** Abeni, D., 2001. Stressful life events and skin diseases: disentangling evidence from myth. *Psychotherapy and Psychosomatics*, 70, 118 – 136.
- Posadzki, P.,** Stockl, A., Musonda, P., Tsouroufli, M., 2010. A mixed-method approach to sense of coherence, health behaviors, self-efficacy and optimism: Towards the operationalization of positive health attitudes. *Scandinavian Journal of Psychology*, 51, 246 – 252.
- Pruessner, J.C.,** Hellhammer, D.H., Kirschbaum, C., 1999. Burnout, perceived stress, and cortisol responses to awakening. *Psychosomatic Medicine*, 61, 197 – 204.
- Raap, U.,** Goltz, C., Deneka, N., Bruder, M., Renz, H., Kapp, A., Wedi, B., 2005a. Brain-derived neurotrophic factor is increased in atopic dermatitis and modulates eosinophil functions compared with that seen in nonatopic subjects. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 115, 1268 – 1275.
- Raap, U.,** Kapp, A., 2005b. Neuroimmunological findings in allergic skin diseases. *Current Opinion in Allergy and Clinical Immunology*, 5, 419 – 424.
- Raap, U.,** Werfel, T., Goltz, C., Deneka, N., Langer, K., Bruder, M., Kapp, A., Schmid-Ott, G., Wedi, B., 2006. Circulating levels of brain-derived neurotrophic factor correlate with disease severity in the intrinsic type of atopic dermatitis. *Allergy*, 61, 1416 – 1418.
- Raap, U.,** Wichmann, K., Bruder, M., Ständer, S., Wedi, B., Kapp, A., Werfel, T., 2008. Correlation of IL-31 serum levels with severity of atopic dermatitis. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 122, 421 – 422.
- Raap, U.,** Weißmantel, S., Gehring, M., Eisenberg, A.M., Kapp, A., Fölster-Holst, R., 2012. IL-31 significantly correlates with disease activity and TH2 cytokine levels in children with atopic dermatitis. *Pediatric Allergy and Immunology*, 23, 285 – 288.
- Raem, A.M.,** Rauch, P., 2007. Immunoassays. Heidelberg: Elsevier GmbH, Spektrum Akademischer Verlag.
- Räsänen, L.,** Lehto, M., Reunala, T., Janse, C., Leinikki, P., 1987. Decreased monocyte production of interleukin-1 and impaired lymphocyte proliferation in atopic dermatitis. *Archives of Dermatological Research*, 279, 215 – 218.
- Rajka, G.,** 1986. Atopic dermatitis – correlation of environmental factors with frequency. *International Journal of Dermatology*, 25, 301 – 304.

## Literaturverzeichnis

---

**Rateitschak, K.H.**, Rateitschak, E.M., Wolf, H.F., Hassel, T.M., 1989. Parodontologie. In: Rateitschak, K.H., Farbatlant der Zahnmedizin Band 1, 2. Auflage. Stuttgart, New York: Thieme.

**Raychaudhuri, S.K.**, Raychaudhuri, S.P., Weltman, H., Farber, E., 2001. Effect of nerve growth factor on endothelial cell biology: proliferation and adherence molecule expression on human dermal microvascular endothelial cells. *Archives of Dermatological Research*, 293, 291 – 295.

**Rensing, L.**, Koch, M., Rippe, B., Rippe, V., 2006. Mensch im Stress. München: Spektrum.

**Rho, N.K.**, Kim, W.S., Lee, D.Y., Lee, J.H., Lee, E.S., Yang, J.M., 2004. Immunophenotyping of inflammatory cells in lesional skin of the extrinsic and intrinsic types of atopic dermatitis. *British Journal of Dermatology*, 151, 119 – 125.

**Ritter, V.**, Stangier, U., 2009. Neurodermitis. In: Schneider S., Margraf J. 2009. Lehrbuch der Verhaltenstherapie. Heidelberg: Springer.

**Rohleder, N.**, Kirschbaum, C. 2006. The hypothalamic-pituitary-adrenal axis in habitual smokers. *International Journal of Psychophysiology*, 59, 236 – 243.

**Rosenbaum, M.S.**, Ayllon, T., 1981. The behavioral treatment of Neurodermitis through habit reversal. *Behavior Research & Therapy*, 19, 313 – 318.

**Samuelson, M.**, Carmody, J., Kabat-Zinn, J., Bratt. M.B., 2007. Mindfulness-Based Stress Reduction in Massachusetts Correctional Facilities. *The Prison Journal*, 87, 254 – 268.

**Saxer, U.P.**, Mühlemann, H.R., 1975. Motivation und Aufklärung. *Schweizerische Monatsschrift Zahnmedizin*, 85, 905 – 919.

**Scheier, M.F.**, Weintraub, J.K., Carver, C.S., 1986. Coping with stress: divergent strategies of optimists and pessimists. *Journal of Personality and Social Psychology*, 51, 1257 – 1264.

**Schlaud, M.**, Atzpodien, K., Thierfelder, W., 2007. Allergische Erkrankungen – Ergebnisse aus dem Kinder- und Jugendgesundheitsurvey (KiGGS). *Bundesgesundheitsblatt – Gesundheitsforschung – Gesundheitsblatt*, 50, 701 – 710.

## Literaturverzeichnis

---

**Schlotz, W.**, Hammerfald, K., Ehlert, U., Gaab, J., 2011. Individual differences in the cortisol response to stress in young healthy men: Testing the roles of perceived stress reactivity and threat appraisal using multiphase latent growth curve modeling. *Biological Psychology*, 87, 257 – 264.

**Schmid-Grendelmeier, P.**, Simon, D., Simon, H.U., Akdis, C.A., Wüthrich, B., 2001. Epidemiology, clinical features, and immunology of the „intrinsic“ (non-IgE-mediated) type of atopic dermatitis (constitutional dermatitis). *Allergy*, 56, 841 – 849.

**Schmid-Grendelmeier, P.**, Ballmer-Weber, B.K., 2010. Neurodermitis. *Therapeutische Umschau*, 4, 175 – 185.

**Schmid-Ott, G.**, Jaeger, B., Adamek, C., Koch, H., Lamprecht, F., Kapp, A., Werfel, T., 2001a. Levels of circulating CD 8 + T lymphocytes, natural killer cells, and eosinophils increase upon acute psychosocial stress in patients with atopic dermatitis. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 107, 171 – 177.

**Schmid-Ott, G.**, Jaeger, B., Meyer, S., Stephan, E., Kapp, A., Werfel, T., 2001b. Different expression of cytokine and membrane molecules by circulating lymphocytes on acute mental stress in patients with atopic dermatitis in comparison with healthy controls. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 108, 455 – 462.

**Schmidt, R.**, Thews, G., Lang, F., 2000. Physiologie des Menschen. Berlin: Springer.

**Schmitt, J.**, Langan, S., Williams, H.C., 2007. What are the best outcome measurements for atopic eczema? A systematic review. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 120, 1389- 1398.

**Schram, M.E.**, Tedja, A.M., Spijker, R., Bos, J.D., Williams, H.C., Spuls, P.I., 2010. Is there a rural/urban gradient in the prevalence of eczema? A systematic review. *British Journal of Dermatology*, 162, 964 – 973.

**Schreurs, P.J.G.**, van de Willige, G., Brosschot, J.F., Tellegen, B., Graus, G.M.H., 1993. Utrechtse Coping Lijst: omgaan met problemen: herziene handleiding 1993. Lisse: Swets Test Services.

**Schultz Larsen, F.**, 1993. Atopic dermatitis: A genetic-epidemiologic study in a population-based twin-sample. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 28, 719 – 723.

## Literaturverzeichnis

---

- Schulz, K.F.**, Altman, D.G., Moher, D., 2010. CONSORT 2010 statement: Updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. *Journal of Pharmacology & Pharmacotherapeutics*, 1, 100 – 107.
- Schulz, P.**, Schlotz, W., Becker, P., 2004. Trierer Inventar zum chronischen Stress (TICS). Göttingen: Hogrefe.
- Schulz, P.**, Jansen, L.J., Schlotz, W., 2005. Stressreaktivität: Theoretisches Konzept und Messung. *Diagnostica*, 51, 124 – 133.
- Schut, C.**, Weik, U., Tews, N., Gieler, U., Deinzer, R., Kupfer, J., 2012. Psychophysiological effects of stress management in patients with atopic dermatitis: a randomized controlled trial. *Acta Dermato-Venereologica*, doi: 10.2340/00015555-1415.
- Scott-Sheldon, L.A.J.**, Kalichman, S.C., Carey, M.P., Fielder, R.L., 2008. Stress management interventions for HIV + adults: a meta-analysis of randomized controlled trials, 1989 – 2006. *Health Psychology*, 2, 129 – 139.
- Seegerstrom, S.C.**, Miller, G.E., 2004. Psychological stress and the human immune system: a meta-analytic study of 30 years of inquiry. *Psychological Bulletin*, 130, 601 – 630.
- Seiffert, K.**, Hilbert, E., Schaechinger, H., Zouboulis, C.C., Deter, H.C., 2005. Psychophysiological reactivity under mental stress in atopic dermatitis. *Dermatology*, 210, 286 – 293.
- Selye, H.**, 1953. Einführung in die Lehre vom Adaptationssyndrom. Stuttgart: Georg Thieme Verlag.
- Silness, J.**, Løe, H., 1964. Periodontal disease in pregnancy. *Acta Odontologica Scandinavica*, 22, 121 – 135.
- Singh, L.K.**, Pang, X., Alexacos, N., Letourneau, R., Theoharides, T.C., 1999. Acute immobilization stress triggers skin mast cell degranulation via corticotropin releasing hormone, neurotension, and substance P: a link to neurogenic skin disorders. *Brain Behavior, and Immunity*, 13, 225 – 239.

**Sjörs, A.**, Ljung, T., Jonsdottir, I.H., 2012. Long-term follow-up of cortisol awakening response in patients treated for stress-related exhaustion. *British Medical Journal Open*, 2:e001091.doi:10.1136/bmjopen-2021-001091

**Sonkoly, E.**, Muller, A., Lauerma, A.I., Pivarsci, A., Soto, H., Kemeny, L., Alenius, H., Dieu-Nosjean, M.C., Meller, S., Rieker, J., Steinhoff, M., Hoffmann, T.K., Ruzicka, T., Zlotnik, A., Homey, B., 2006. IL-31: a new link between T cells and pruritus in atopic skin inflammation. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 117, 411 – 417.

**Sorrells, S.F.**, Sapolsky, R.M., 2007. An inflammatory review of glucocorticoid actions in the CNS. *Brain, Behavior, and Immunity*, 21, 259 – 272.

**Speca, M.**, Carlson, L.E., Goodey, E., Angen, M., 2000. A randomized, wait-list controlled clinical trial: The effect of a mindfulness mediation based stress reduction program on mood and symptoms of stress in cancer outpatients. *Psychosomatic Medicine*, 62, 613 – 622.

**Stalder, J.F.**, Barbarot, S., Wollenberg, A., Holm, E.A., De Raeve, L., Seidenari, S., Oranje, A., Deleuran, M., Cambazard, F., Svensson, A., Simon, D., Benfeldt, E., Reunala, T., Mazereeuw, J., Boralevi, F., Kunz, B., Misery, L., Mortz, C.G., Darsow, U., Gelmetti, Diepgen, T., Ring, J., Moehrenschrager, M., Gieler, U., Taïeb, A. for the PO-SCORAD Investigators Group, 2011. Patient-Oriented SCORAD (PO-SCORAD): a new self-assessment scale in atopic dermatitis validated in Europe. *Allergy*, 66, 1114 – 1121.

**Stangier, U.**, Ehlers, A., Gieler, U., 1996. Fragebogen zur Bewältigung von Hautkrankheiten (FBH) – Handanweisung. Göttingen: Hogrefe.

**Stangier, U.**, Gieler, U., Ehlers, A., 1998. Entwicklung eines Fragebogens zur Krankheitsbewältigung bei Hauterkrankungen (Marburger Haut-Fragebogen, MHF). *Diagnostica*, 44, 30 – 40.

**Stangier, U.**, Ehlers, A., Gieler, U., 2004. Predicting long-term outcomes in group treatment of atopic dermatitis. *Psychotherapy and Psychosomatics*, 73, 293 – 301.

**Stangier, U.**, Janich, C., 2006. MHF – Marburger Hautfragebogen. In: Kupfer, J., Schmidt, S., Augustin, M. (Hg.): Psychodiagnostische Verfahren für die Dermatologie. Göttingen: Hogrefe.

## Literaturverzeichnis

---

**Steinhoff, M.,** Gorge, T., Luger, T.A., 2006. Pathophysiologie der atopischen Dermatitis. In: Straub, R. (Hg.): Lehrbuch der klinischen Pathophysiologie komplexer chronischer Erkrankungen. Göttingen: Vandenhoeck & Rubrecht.

**Stephan, M.,** Jaeger, B., Lamprecht, F., Kapp, A., Werfel, T., Schmid-Ott, G., 2004. Alterations of stress-induced expression of membrane molecules and intracellular cytokine levels in patients with atopic dermatitis depend on serum IgE levels. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 114, 977 – 978.

**Stephoe, A.,** Siegrist, J., Kirschbaum, C., Marmot, M., 2004. Effort-reward imbalance, overcommitment, and measures of cortisol and blood pressure over the working day. *Psychosomatic Medicine*, 66, 323 – 329.

**Stephoe, A.,** Hamer, M., Chida, Y., 2007. The effects of acute psychological stress on circulating factors in humans: a review and meta-analysis. *Brain, Behavior, and Immunity*, 21, 901 – 912.

**Steyer, R.,** Schwenkmezger, P., Notz, P., Eid, M., 1997. Der Mehrdimensionale Befindlichkeitsfragebogen (MDBF). Handanweisung. Göttingen: Hogrefe.

**Storch, M.,** Gaab, J., Küttel, Y., Stüssi, A.C., Fend, H., 2007. Psychoneuroendocrine Effects of Resource-Activating Stress Management Training, *Health Psychology*, 26, 456 – 463.

**Su, J.C.,** Kemp, A.S., Varigos, G.A., Nolan, T.M., 1997. Atopic eczema: its impact on the family and financial cost. *Archives of Disease in Childhood*, 76, 159 – 162.

**Suarez, A.L.,** Feramisco, J.D., Koo, J., Steinhoff, M., 2012. Psychoneuroimmunology of psychological stress and atopic dermatitis: pathophysiologic and therapeutic updates. *Acta Dermato-Venereologica*, 92, 7 – 15.

**Takai, N.,** Yamaguchi, M., Aragaki, T., Eto, K., Uchihashi, K., Nishikawa, Y., 2007. Gender-specific differences in salivary biomarker responses to acute psychological stress. *Annals of the New York Academy Sciences*, 1098, 510 – 515.

**Takano, N.,** Sakurai, T., Kurachi, M., 2005. Effects of anti-nerve growth factor antibody on symptoms in the NC/Nga Mouse, an atopic dermatitis model. *Journal of Pharmacological Sciences*, 99, 277 – 286.

## Literaturverzeichnis

---

- Takano, N.,** Sakurai, T., Ohashi, Y., Kurachi, M., 2007. Effects of high-affinity nerve growth factor receptor inhibitors on symptoms in the NC/Nga mouse atopic dermatitis model. *British Journal of Dermatology*, 156, 241 – 246.
- Takaoka, A.,** Arai, I., Sugimoto, M., Yamaguchi, A., Tanaka, M., Nakaike, S., 2005. Expression of IL-31 gene transcripts in NC/Nga mice with atopic dermatitis. *European Journal of Pharmacology*, 516, 180 – 181.
- Tamres, L.K.,** Janicki, D., Helgeson, V.S., 2002. Sex differences in coping behavior: a meta-analytic review and an examination of relative coping. *Personality and Social Psychology Review*, 6, 2 – 30.
- Tanaka, A.,** Matsuda, H., 2005. Expression of nerve growth factor in itchy skins of atopic NC/NgaTnd mice. *The Journal of Veterinary Medical Science*, 67, 915 – 919.
- Tirassa, P.,** Manni, L., Stenfors, C., Lundeberg, T., Aloe, L., 2000. RT-PCR ELISA method for the analysis of neurotrophin mRNA expression in brain and peripheral tissues. *Journal of Biotechnology*, 84, 259 – 272.
- Toyoda, M.,** Nakamura, M., Makino, T., Hino, T., Kagoura, M., Morohashi, M., 2002. Nerve growth factor and substance P are useful plasma markers of disease activity in atopic dermatitis. *British Journal of Dermatology*, 147, 71 – 79.
- Tran, B. W.,** Papoiu, A.D.P., Russoniello, C.V., Wang, H., Patel, T. S., Chan, Y.H., Yosipovitch, G., 2010. Effect of itch, scratching and mental stress on autonomic nervous system function in atopic dermatitis. *Acta Dermato-Venereologica*, 90, 354 – 361.
- Van Beelen, A.J.,** Teunissen, M.B.M., Kapsenberg, M.L., de Jong, E.C., 2007. Interleukin-17 in inflammatory skin diseases. *Current Opinion in Allergy and Clinical Immunology*, 7, 374 – 381.
- Vernooij-Dassen, M.,** Draskovic, I., McCleery, J., Downs, M., 2011. Cognitive reframing for carers of people with dementia. *Cochrane database of Systematic Reviews*, 11. Art. No.: CD005318. doi: 10.1002/14651858.CD005318.pub2.
- Vourc'h-Jourdain, M.,** Barbarot, S., Taieb, A., Diepgen, T., Ambonati, M., Durosier, V., Sibaud, V., Stalder J.F., 2009. Patient-oriented SCORAD: a self-assessment score in atopic dermatitis. A preliminary feasibility study. *Dermatology*, 218, 246 – 251.

## Literaturverzeichnis

---

- Wamboldt, M.Z.**, Laudenslager, M., Wamboldt, F.S., Kelsay, K., Hewitt, J., 2003. Adolescents with atopic disorders have an attenuated cortisol response to laboratory stress. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 111, 509 – 514.
- Wang, I.J.**, Hsieh, W.S., Guo, Y.L., Jee, S.H., Hsieh, C.J., Hwang, Y.H., Chen, P.C., 2008. Neuro-mediators as predictors of paediatric atopic dermatitis. *Clinical and Experimental Allergy*, 38, 1302 – 1308.
- Wardle, M.C.**, Munafö, M.R., de Wit, H., 2011. Effect of social stress during acute nicotine abstinence, *Psychopharmacology*, 218, 39 – 48.
- Waschul, B.**, Herforth, A., Stiller-Winkler, R., Idel, H., Granrath, N., Deinzer, R., 2003. Effects of plaque, psychological stress and gender on crevicular IL-1 $\beta$  and IL-1ra secretion. *Journal of Clinical Periodontology*, 30, 238 – 248.
- Weber, A.S.**, Haidinger, G., 2010. The prevalence of atopic dermatitis in children is influenced by their parents' education: results of two cross-sectional studies conducted in upper Austria. *Pediatric Allergy and Immunology*, 21, 1028 – 1035.
- Weekes, N.Y.**, Lewis, R.S., Goto, S.G., Garrison-Jakel, J., Patel, F., Lupien, S., 2008. The effect of an environmental stressor on gender differences on the awakening cortisol response. *Psychoneuroendocrinology*, 33, 766 – 772.
- Wedemeyer, J.**, Galli, S.J., 2000. Mast cells and basophils in acquired immunity. *British Medical Bulletin*, 56, 936 – 955.
- Weik, U.**, Herforth, A., Kolb-Bachofen, V., Deinzer R., 2008. Acute stress induces proinflammatory signaling at chronic inflammation sites. *Psychosomatic Medicine*, 70, 906 – 912.
- Weik, U.**, Deinzer, R., 2010. Alterations of postawakening cortisol parameters during prolonged stress periods. Results of a prospective controlled study. *Hormones and Behavior*, 58, 405 – 409.
- Welsch, U.**, 2006. Lehrbuch Histologie, München: Elsevier.
- Werfel, T.**, Lotte, C., Scheewe, S. Staab, D., 2008. Manual Neurodermitisschulung. München: Dusterl-Vergag.

## Literaturverzeichnis

---

**Werfel, T.**, 2009. The role of leukocytes, keratinocytes, and allergen-specific IgE in the development of atopic dermatitis. *Journal of Investigative Dermatology*, 129, 1878 – 1891

**Westenberg, P.M.**, Bokhorst, C.L., Miers, A.C., Sumter, S.R., Kallen, V.L., van Pelt, J., Blöte, A.W., 2009. A prepared speech in front of a pre-recorded audience: subjective, physiological, and neuroendocrine responses to the Leiden Public Speaking Task. *Biological Psychology*, 82, 116 – 124.

**Williams, H.C.**, Grindlay, D.J.C., 2009. What's new in atopic eczema? An analysis of systematic reviews published in 2007 and 2008. Part 1. Definitions, causes and consequences of eczema. *Clinical and Experimental Dermatology*, 35, 12 – 15.

**Wirtz, P.H.**, Ehlert, U., Emini, L., Suter, T., 2008. Higher body mass index (BMI) is associated with reduced glucocorticoid inhibition of inflammatory cytokine production following acute psychosocial stress in men. *Psychoneuroendocrinology*, 33, 1102 – 1110.

**Wolkewitz, M.**, Rothenbacher, D., Löw, M., Stegmaier, C., Ziegler, H., Radulescu, M., Brenner, H., Diepgen, T., 2007. Lifetime prevalence of self-reported atopic diseases in a population-based sample of elderly subjects: results of the ESTHER study. *British Journal of Dermatology*, 156, 693 – 697.

**Wüthrich, B.**, Cozzio, A., Roll, A., Senti G., Kündig, T., Schmid-Grendelmeier, P., 2007. Atopic eczema: genetics or environment? *Annals of Agricultural and Environmental Medicine*, 14, 195 – 201.

**Zurawski, R.M.**, Smith, T.W., Houston, B.K., 1987. Stress management for essential hypertension: comparison with a minimally effective treatment, predictors of response to treatment, and effects on reactivity. *Journal of Psychosomatic Research*, 31, 453 – 462.

## 10 Anhang

- I. Anamnesebogen Telefongespräch
- II. Anamnesebogen Vortermine
- III. Informationen zur Studie und Einwilligungserklärung
- IV. Ethikvotum
- V. Tabellen zum Rechenlauf mit  $n = 28$  Probanden
- VI. Tabellen zu Ausschlussursachen
- VII. Tabellen zu deskriptiver Statistik/Inferenzstatistik
- VIII. Publikationsverzeichnis
- IX. Eidesstattliche Erklärung

# Anhang

## I. Anamnesebogen Telefongespräch

### Anamnesebogen Telefongespräch

SBT

	Probanden-Code	Interviewer / Datum / Uhrzeit
1.0.	Alter: _____ Jahre <u>Student?</u> _____	ja <input type="radio"/> nein <input type="radio"/>
2.0.	Geschlecht:      weiblich <input type="radio"/> männlich <input type="radio"/>	
3.0.	Neurodermitis (atopisches Ekzem) wenn ja, seit wann? _____ <small>Ausschluss AD bei weniger als 1 Jahr</small>	ja <input type="radio"/> nein <input type="radio"/>
3.1.	bestehen andere atopische Erkrankungen? Asthma <input type="radio"/> Heuschnupfen <input type="radio"/> sonstige _____ <small>wenn ja, Ausschluss!</small>	ja <input type="radio"/> nein <input type="radio"/>
3.2.	atopische Erkrankungen der Eltern und Großeltern welche? _____ <small>wenn ja, Ausschluss der Kontrollprobanden</small>	ja <input type="radio"/> nein <input type="radio"/>
3.3.	Planen Sie an einer Studie des Instituts für Med. Psychologie teilzunehmen o. haben Sie bereits an einer Studie teilgenommen?	ja <input type="radio"/> nein <input type="radio"/>
3.4.	Haben Sie an einem Stressbewältigungstraining teilgenommen?	ja <input type="radio"/> nein <input type="radio"/>
3.5.	Haben Sie an einer Neurodermitisschulung teilgenommen?	ja <input type="radio"/> nein <input type="radio"/>
<b>4.0</b>	<b><u>Ausschlusskriterien:</u></b>	
4.1.	Schwangerschaft od. Stillzeit?	ja <input type="radio"/> nein <input type="radio"/>
4.2.	vergangene od. gegenwärtige psychotherapeutische/ psychiatrische oder neurologische Erkrankungen?	ja <input type="radio"/> nein <input type="radio"/>
4.3.	vergangene oder aktuelle Parodontalbehandlung?	ja <input type="radio"/> nein <input type="radio"/>
4.4.	laufende zahnärztliche/kieferorthopädische Behandlung? steht eine solche Behandlung in naher Zukunft an? wenn ja, wann? _____	ja <input type="radio"/> nein <input type="radio"/>
4.5.	bestehen chronische oder andere schwere Erkrankungen? (z. B. Diabetes, Tumorerkrankungen, usw.) welche Erkrankung? _____	ja <input type="radio"/> nein <input type="radio"/>
4.6.	bestehen Erkrankungen der Nebenniere oder Schilddrüse? welche Erkrankung? _____	ja <input type="radio"/> nein <input type="radio"/>
4.7.	nicht atopische Allergien? wogegen? _____ <small>wie stark/wann?</small> <small>Ausschluss, falls in den letzten drei Jahren</small>	ja <input type="radio"/> nein <input type="radio"/>
4.8.	Erkrankungen des Immunsystems? welche? _____	ja <input type="radio"/> nein <input type="radio"/>
4.9.	bestehen aktuelle Infektionen jeglicher Art/Impfungen innerhalb der letzten 3 Monate? welche Infektionen/Impfung _____ sind Impfungen geplant? wann? _____ wogegen? _____	ja <input type="radio"/> nein <input type="radio"/>
4.9a	Blutspende in den letzten 4 Wochen oder geplant wenn ja, wann _____	ja <input type="radio"/> nein <input type="radio"/>
11	Gewicht _____ kg      Größe _____ cm      BMI _____	Ausschluss bei BMI v. > 30
4.10.	regelmäßige orale Einnahme von Medikamenten?	ja <input type="radio"/> nein <input type="radio"/>
4.10a.	Benutzung von Salben      welche? _____ regelmäßig? _____ <small>Menge (FT) _____</small>	ja <input type="radio"/> nein <input type="radio"/>
	Ausschluss bei hochpotenten steroidhaltigen Salben (Dermoxin und Betamethasonvalerat in Rezepturen oder Betnesol-Creme)	
4.10b.	kürzliche Einnahme von Antibiotika? <small>Ausschluss bei Einnahme bis zu 4 Wochen vor Untersuchung</small> wann? _____ wie lange? _____	ja <input type="radio"/> nein <input type="radio"/>
4.11.	geplanter <u>Urlaub</u> : _____ <small>wann / wie lange?</small> _____	

## Anhang II. Anamnesebogen Vortermine

<b>Probandencode</b> <b>SBT-</b>
-------------------------------------

### Anamnesebogen (Vortermine)

	ja	nein
1. Geburtsdatum (TT.MM.JJ): _____		
2. Berufliche Tätigkeit: _____ falls Student/in Studiengang: _____ Semester: _____		
3. Bestehen aktuelle oder chronische Infektionen / Erkrankungen? (inkl. allergischen Erkrankungen) Wenn ja, welche? _____	O	O
4. Nehmen Sie regelmäßig Medikamente ein? Wenn ja, welche und wie oft? _____	O	O
5. Haben Sie kürzlich Antibiotika eingenommen? Falls ja, wann? _____ und wie lange? _____	O	O
6. Hatten Sie vor kurzem eine Prüfung oder steht eine solche bevor? Wenn ja, welche Art von Prüfung und wann? _____	O	O
7. Treiben Sie regelmäßig Sport? Wenn ja, welche Form und wie oft? _____	O	O
8. Haben Sie negative Erfahrungen mit Blutentnahmen gemacht? Wenn ja, welche (Probleme Vene zu finden, Übelkeit, Angst)? _____	O	O
9. Benutzen Sie Salben? Wenn ja, welche _____ Wie oft? _____ Menge in Fingertips _____	O	O
10. Planen Sie in den nächsten 5 Monaten Urlaub? Wenn ja, wann und wie lange? _____	O	O
11. Welche Wochentage und welche Uhrzeiten zw. 12.00-18.00 Uhr sind für Sie am günstigsten für die Untersuchungstermine?		
12. Welche Tage in den nächsten 5 Monaten kommen für Sie als Untersuchungstage nicht in Frage?		
13. Rauchen Sie? Wenn ja, wie viele Zigaretten am Tag? _____	O	O

## Anhang

### II. Anamnesebogen Vortermin

	ja	nein
<b>14. Wie oft trinken Sie alkoholische Getränke?</b> Nie <input type="checkbox"/> Höchstens einmal im Monat <input type="checkbox"/> Mehrmals im Monat <input type="checkbox"/> Mehrmals in der Woche <input type="checkbox"/> Fast jeden Tag <input type="checkbox"/>		
<b>15. Wie viel Alkohol trinken Sie durchschnittlich pro Woche (zum Beispiel 0,4 Liter Bier oder 0,2 Liter Wein)?</b> Bis zu 2 Gläser <input type="checkbox"/> 3-4 Gläser <input type="checkbox"/> 5-6 Gläser <input type="checkbox"/> 7-9 Gläser <input type="checkbox"/> mehr als 9 Gläser <input type="checkbox"/>		
<b>16. Familienstand</b> ledig <input type="checkbox"/> verheiratet <input type="checkbox"/> verwitwet <input type="checkbox"/> geschieden <input type="checkbox"/>		
<b>17. alleinlebend</b> <input type="checkbox"/> <b>in Partnerschaft lebend</b> <input type="checkbox"/>		
<b>18. Haben Sie Kinder?</b> Wenn ja, wie viele _____	O	O
<b>19. höchst erreichter Schulabschluss</b> Hauptschule <input type="checkbox"/> Realschule <input type="checkbox"/> Abitur/Fachabitur <input type="checkbox"/> kein Abschluss <input type="checkbox"/> sonstiges _____		
<b>Für Frauen:</b> <b>20. Verwenden Sie hormonelle Kontrazeptiva (Pille, Vaginalring, Implantat)?</b> Wenn ja, welche Form? _____ Produktname?: _____	O	O
<b>21. Wenn Sie die Pille nehmen, wann haben Sie die aktuelle Packung angebrochen (Datum)?</b> _____		
<b>22. Wann war der erste Tag ihrer letzten Regelblutung (Datum)?</b> _____ Wie sicher sind Sie sich? Sehr sicher <input type="checkbox"/> sicher <input type="checkbox"/> unsicher <input type="checkbox"/> sehr unsicher <input type="checkbox"/>		
<b>23. Ist der Zyklus innerhalb der letzten 6 Monate regelmäßig gewesen?</b>	O	O
<b>24. Wie lange dauert bei Ihnen gewöhnlich ein Zyklus</b> (Zeitspanne zwischen zwei Blutungen, in Tagen)? _____ Wie sicher sind Sie sich? Sehr sicher <input type="checkbox"/> sicher <input type="checkbox"/> unsicher <input type="checkbox"/> sehr unsicher <input type="checkbox"/>		

**Wird vom Versuchsleiter ausgefüllt:**

**Gewicht:**

**Größe:**

**BMI:**

## **Anhang**

### **III. Informationen zur Studie und Einwilligungserklärung**

---

Studie: „Auswirkungen psychologischer Faktoren auf die Entzündungsreaktion“

---

#### **Information für Studienteilnehmer/Studienteilnehmerinnen**

##### **Studiendurchführung:**

Bei der o. g. Untersuchung handelt es sich um ein gemeinsames Forschungsprojekt des Instituts für Medizinische Psychologie, der Klinik für Psychosomatik und Psychotherapie und der Abteilung für Parodontologie der Philipps-Universität Marburg.

##### **Gegenstand der Studie:**

Ziel der Untersuchung ist es, die möglichen Effekte psychischer Faktoren auf das Ausmaß einer Entzündungsreaktion des menschlichen Organismus zu analysieren. Da die meisten Erwachsenen in der Regel leichte und unmerkliche Entzündungen am Zahnfleisch aufweisen, wird diese Analyse minimal-invasiv am Zahnfleisch durchgeführt. Erfasst werden dabei endokrinologische und immunologische Parameter über einen Zeitraum von vier Monaten. Die Studie beinhaltet einen Voruntersuchungstermin zu Klärung der Studienaufnahme, die Teilnahme an einem Stressbewältigungstraining á 5 Termine und 3 Untersuchungstermine, darunter eine längere Laboruntersuchung (s. u.).

##### **Studienteilnahme:**

Die Teilnahme an der Studie setzt voraus, dass Ihr Zahnfleisch Entzündungen aufweist. Die Voruntersuchung besteht daher u. a. aus einer zahnärztlichen Untersuchung, bei der u. a. geprüft wird, ob aktuell ein dringender zahnärztlicher Behandlungsbedarf besteht. Sie können nur an der Studie teilnehmen, wenn ein solcher Behandlungsbedarf nicht besteht. Im Laufe der Studie erfolgt immer wieder eine solche zahnmedizinische Untersuchung. Sollte sich zu irgendeinem Zeitpunkt der Zustand Ihres Zahnfleisches und Ihrer Zähne soweit verändert haben, dass Behandlungsbedarf besteht, werden wir Ihnen dies sofort mitteilen. Eine weitere Studienteilnahme ist dann ausgeschlossen.

##### **Studienablauf:**

Alle Untersuchungen finden im Institut für Medizinische Psychologie, Friedrichstraße 24 in Gießen statt.

Bei Aufnahme in diese Studie wird die Vorgeschichte Ihrer atopischen Hauterkrankung erhoben und Sie werden einer ärztlichen Untersuchung unterzogen, die die Erfassung des Schweregrads ihrer atopischen Dermatitis beinhaltet und über ein medizinisches Standardverfahren erfasst wird.

Im Untersuchungszeitraum werden an den drei Terminen bestimmte Immunbotenstoffe und Hormone erfasst. Dies geschieht a) am Zahnfleisch, d. h. es werden aus der Zahnfleischfurche (Sulkus) mittels kleinen Filterpapierstreifen Sulkusflüssigkeitsproben entnommen, b) im Blut und c) im Speichel. Die Blutentnahme erfolgt über Venenpunktion nach medizinischen Standards.

## Anhang

### III. Informationen zur Studie und Einwilligungserklärung

---

Studie: „Auswirkungen psychologischer Faktoren auf die Entzündungsreaktion“

Weiterhin erfolgt an diesen Terminen erneut die Bestimmung des Schweregrads Ihrer Atopischer Dermatitis (AD). Außerdem werden Sie verschiedene Fragebogen bearbeiten. Ein solcher Termin dauert in der Regel ca. 60 Minuten.

Zu den drei Terminen werden Sie an jeweils zwei aufeinanderfolgenden Tagen (i. d. R. am Tag vor einer Sulkusflüssigkeitsentnahme und an diesem Tag selbst) morgens nach dem Aufwachen jeweils fünf Speichelproben in fünfzehnminütigen Intervallen mittels Watteröllchen entnehmen. Diese Speichelproben werden auch auf bestimmte Hormone hin analysiert.

Im Rahmen der Studie nehmen Sie außerdem an einem Stressbewältigungstraining teil. Es beinhaltet 5 Sitzungen à 3 h Dauer. Es ist möglich, dass das Stressbewältigungstraining am Ende der Studie als Blockkurs an einem Wochenende durchgeführt wird. Der Zeitpunkt dieses Trainings (nach dem ersten Untersuchungstermin oder am Ende der Studie) wird per Los entschieden.

Am Ende der Studie findet eine ca. 4-stündige Laboruntersuchung statt, in deren Verlauf Sie die psychologische Aufgabe bearbeiten, die möglicherweise als psychisch belastend empfunden werden kann. Im Verlauf dieser Laboruntersuchung erfolgen mehrfach Sulkusflüssigkeitsentnahmen, Blutentnahmen sowie Speichelproben für eine spätere Analyse der Konzentration bestimmter Hormone und Immunbotenstoffe.

Zur Kontrolle eventueller Störfaktoren werden Sie während Studiendauer Protokoll führen mit Angaben über akute Erkrankungen bzw. ärztliche Diagnosen und kurzfristig erforderliche Medikamenteneinnahme.

#### **Risiken an der Studienteilnahme:**

Die Sulkusflüssigkeitsentnahmen sind mit keinerlei Risiko verbunden. Die Blutentnahme erfolgt über ein medizinisches Standardverfahren, die unter höchster Vorsicht durchgeführt wird. Eventuelle Risiken, die damit verbunden sein können, ist das Entstehen eines blauen Flecks an der Einstichstelle. In äußerst seltenen Fällen kann es dabei zur einer Beschädigung eines Hautnervs kommen mit evtl. chronischem Verlauf. Darüber hinaus besteht das sehr seltene Risiko einer Infektion.

## Anhang

### III. Informationen zur Studie und Einwilligungserklärung

---

Studie: „Auswirkungen psychologischer Faktoren auf die Entzündungsreaktion“

#### Einwilligungserklärung

\_\_\_\_\_  
Name der Probandin in Druckbuchstaben

geb. am \_\_\_\_\_

Teilnehmer-Nr. \_\_\_\_\_

Anhand der ausgehändigten Studieninformation habe ich mir einen Überblick über die klinische Studie verschafft. Außerdem ist am \_\_\_\_\_ ein ausführliches Gespräch mit mir geführt worden. Gegenstand des Gesprächs war der nähere Inhalt und der praktische Ablauf der Studie (Studienteilnahme, Hautscreening, Sulkusflüssigkeits-, Speichel- und Blutentnahmen, Stressbewältigungstraining) und damit verbundene mögliche Risiken. Über die möglichen Risiken, die durch die Teilnahme an den Untersuchungen entstehen können (siehe Informationsblatt) wurde ich aufgeklärt.

Ich wurde darüber informiert, dass eine Teilnahme an der Studie voraussetzt, dass mein Zahnfleisch Entzündungen aufweist, was über eine zahnmedizinische Untersuchung geprüft wird. Solche Entzündungen sind in der Regel harmlos und erfordern keine dringliche Behandlung. Eine Studienteilnahme ist nur dann möglich, wenn aktuell kein dringender Behandlungsbedarf besteht. Weiterhin wurde ich dabei über bestimmte Verhaltenskriterien informiert, die ich im Zeitraum der Studiendurchführung einzuhalten habe. Dies dient der Vergleichbarkeit meiner Daten mit denen von anderen und verhindert eine Verzerrung der Ergebnisse. Während der Studienzeit werde ich Protokoll führen mit Angaben über akute Erkrankungen bzw. ärztliche Diagnosen und kurzfristig erforderliche Medikamenteneinnahme. Ich habe die Studieninformation sowie die hier nachfolgend abgedruckte Datenschutzerklärung gelesen und verstanden und hatte Gelegenheit, mit der Versuchsleitung über die Durchführung dieser wissenschaftlichen Studie zu sprechen. Alle meine Fragen wurden zufrieden stellend beantwortet und ich hatte genügend Zeit, mich zu entscheiden.

#### **Datenschutz:**

Die Durchführung der Studie erfordert es, dass von mir personenbezogene Daten, insbesondere Angaben zu meiner Gesundheit, erhoben, aufgezeichnet und weiter bearbeitet werden. Die Daten sowie persönliche Informationen von mir, die zur Abklärung einer möglichen Studienteilnahme in einem Erstgespräch erfragt werden, werden pseudonymisiert, d.h. unter anderem Namen ohne Zuordnung zu meiner Person, niedergeschrieben oder elektronisch gespeichert. Dies unterliegt strengen spezialgesetzlichen Bestimmungen bezüglich des Datenschutzes, die restriktiv eingehalten werden. **Alle darüber hinaus von mir gewonnenen Daten werden pseudonymisiert (verschlüsselt) behandelt und somit Dritten eine Zuordnung meiner Person zu den Daten nicht ermöglicht.**

## Anhang

### III. Informationen zur Studie und Einwilligungserklärung

---

Studie: „Auswirkungen psychologischer Faktoren auf die Entzündungsreaktion“

Ich erkläre mich damit einverstanden, dass meine Daten in Papierform sowie auf elektronischen Datenträgern im Institut für Medizinische Psychologie der Universität Giessen aufgezeichnet werden. Die erhobenen Daten dürfen zum Zwecke der wissenschaftlichen Auswertung weiterverarbeitet werden. Eine Nutzung der von mir entnommenen Proben über die für diese Untersuchung relevanten und genannten Analysen hinaus ist nicht gestattet bzw. bedarf meiner erneuten schriftlichen Einwilligung.

Außerdem erkläre ich mich damit einverstanden, dass meine Daten nach Beendigung oder Abbruch der Studie zehn Jahre aufbewahrt werden. Danach werden alle Daten gelöscht.

Die Termine für die Untersuchungen (soweit planbar) finden zu folgenden Zeitpunkten statt:

Voruntersuchung:

1. Termin:
2. Termin:
3. Termin:

Termine Stressbewältigung:

- nach Vereinbarung an 5 Terminen à 3 h Dauer
- oder als Blockkurs an einem Wochenende

Ich verpflichte mich, zu allen mit dem/der Untersucher/in vereinbarten Terminen vor und während der Untersuchung pünktlich am vereinbarten Ort zu erscheinen. Sollte ich zu einem Termin aus dringenden Gründen verhindert sein, verpflichtet sich die Versuchsleitung, wohlwollend zu prüfen, ob eine Verschiebung des Termins und damit eine Gewährung des Probandenhonorars trotzdem möglich ist. **Ich weiß, dass mir ein Probandenhonorar nur dann zusteht, wenn ich alle bis hierhin genannten Bedingungen erfülle.**

Ich wurde darüber informiert, dass ich vor jedem Einsatz als Probandin die/den Untersucher/in gegenüber alle ärztlichen Behandlungen und diagnostischen Maßnahmen (auch Impfungen, Blutspenden, Arzneimittelaufnahmen (bei Frauen u. a. Veränderung der hormonellen Kontrazeption), Diätaufgaben, psychotherapeutische Behandlung), die Auswirkungen auf meinen Gesundheitszustand haben könnten, anzugeben habe. Diese können unter Umständen zu einem Ausschluss aus der Studie führen.

Ich weiß, dass ich an der Untersuchung nicht teilnehmen darf, wenn eines der folgenden Ausschlusskriterien auf mich zutrifft:

Laufende zahnärztliche/kieferorthopädische Behandlung, chronische Erkrankung (außer AD), vergangene oder aktuelle neurologische und/oder psychiatrische Erkrankungen, Schwangerschaft, Stillzeit, regelmäßige Einnahme von Medikamenten.

## Anhang

### III. Informationen zur Studie und Einwilligungserklärung

---

Studie: „Auswirkungen psychologischer Faktoren auf die Entzündungsreaktion“

Sollte eines dieser Ausschlusskriterien auf mich zutreffen, unterrichte ich die Versuchsleitung unaufgefordert vor Beginn der Untersuchung davon. Zum jetzigen Zeitpunkt trifft keines dieser Kriterien auf mich zu.

**24 Stunden vor den Untersuchungsterminen** für die Blut-, Speichel- und Sulkusfludentnahmen werde ich keine größeren Mengen an Alkohol zu mir nehmen und keine intensiven körperlichen Betätigungen ausführen. Weiterhin werde ich **4 Stunden vor einem solchen Termin** nicht rauchen, nicht schlafen, nichts essen und keine alkohol-, koffein- bzw. teeinhaltenen Getränke zu mir nehmen.

Für meine Teilnahme an der Untersuchung erhalte ich € 150,-, wenn ich die Versuchsbedingungen einhalte.

Ich bestätige die Richtigkeit aller meiner Angaben und weiß, dass ich für falsche Angaben ggf. regresspflichtig gemacht werden kann.

**Hiermit erkläre ich mich freiwillig und unter Umständen, die meine freie Entscheidung nicht beeinflussen, bereit, an der o. g. Untersuchung als Probandin teilzunehmen. Ich weiß, dass ich die Teilnahme an der Studie jederzeit und ohne Angabe von Gründen abbrechen, d.h. meine erteilte Einwilligung widerrufen kann.**

Ein Exemplar der Probanden-Information und –Einwilligung habe ich erhalten, ein Exemplar verbleibt im Institut für Medizinische Psychologie der Universität Giessen.

---

Name der Probandin in Druckbuchstaben

Giessen, \_\_\_\_\_  
Datum

\_\_\_\_\_  
Unterschrift der **Probandin/ des Probanden**

---

**Die Versuchsleitung verpflichtet sich mir gegenüber, alle gewonnenen Daten pseudonymisiert zu behandeln und damit Dritten eine Zuordnung meiner Person zu den Daten nicht zu ermöglichen.**

---

Name Untersucher in Druckbuchstaben

Giessen, \_\_\_\_\_  
Datum

\_\_\_\_\_  
Unterschrift Versuchsleitung

# Anhang

## IV. Ethikvotum

---



Institut f. Medizinische Psychologie, Friedrichstr. 36, 35392 Gießen

Herrn  
Prof. Dr. H.-G. Lenard  
Ethik-Kommission der  
Medizinischen Fakultät der  
Heinrich-Heine-Universität  
Moorenstr. 5  
40225 Düsseldorf

**Institut für Medizinische Psychologie**  
Institutsleitung: Prof. Dr. Renate Deinzer  
Zentrum für Psychosomatische Medizin  
<http://www.uniklinikum-giessen.de/medpsych/>

Friedrichstr. 36  
35392 Gießen

Sekretariat: Erika Nickerl  
Tel. 0641/99-45681  
Fax: 0641/99-45689

[Erika.Nickerl@psycho.med.uni-giessen.de](mailto:Erika.Nickerl@psycho.med.uni-giessen.de)

Gießen, 09.03.2009

**Studiennummer: 2782**  
**- Ihr Schreiben vom 14. Jun. 2006 -**

Sehr geehrter, lieber Herr Kollege Lenard,

mit Schreiben vom 14. Juni 2006 hat die Ethik-Kommission der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf unter der Studiennummer 2782 das Studienprotokoll mit dem Titel:

**Fortsetzung des DFG-Forschungsprojektes DFG De 527/3-2 „Psychoimmunologische Aspekte der marginalen Parodontitis“**

geprüft und beurteilt und dabei keine ethischen oder rechtlichen Bedenken gegen die Durchführung der geplanten Untersuchungen geäußert. Zwar konnten wir keine finanzielle Förderung durch die DFG für dieses Projekt erwerben, beabsichtigen aber dennoch von Gießen aus seine Durchführung, allerdings mit einigen **Abwandlungen resp. Ergänzungen**, um deren Prüfung ich mit diesem Schreiben herzlich bitte.

Folgende Amendements sind vorgesehen:

1. Mit unseren bisherigen Studien konnten wir zeigen, dass sich lokale entzündliche Prozesse minimal invasiv modellhaft am Beispiel der Gingivitis untersuchen lassen. Unser Forschungsanliegen bestand und besteht darin, psychogene Einflüsse auf die lokale Entzündungsregulation zu analysieren. Bislang haben wir das ausschließlich an bis auf die Gingivitis gesunden Probanden getan. Es stellt sich nun die Frage, ob sich das Modell der chronischen Gingivitis auch eignet, um **Besonderheiten der Entzündungsregulation und ihrer psychischen Beeinflussbarkeit bei Patientengruppen** zu untersuchen. Gedacht ist hier zunächst **an Patienten mit Neurodermitis**, die wir in zukünftigen Studien als eigene Gruppe aufnehmen wollen. Dies erfolgt in enger Kooperation mit dem Facharzt für Dermatologie und Psychosomatik, Herrn Prof. Dr. Gieler, Abt. für Psychosomatische Medizin der Universität Gießen. Die Neurodermitispatienten sollen an den gleichen Versuchsanordnungen teilnehmen, wie die ansonsten gesunden Probanden. Sie sollen also einer akuten Stressbelastung ausgesetzt werden, die gingivale Entzündungsregulation soll über einen längeren Zeitraum beobachtet werden, und ihre Reagibilität auf einen chronischen Stressor (Examensstress) soll ebenso beobachtet werden, wie deren Beeinflussbarkeit durch ein Stressbewältigungstraining. Zusätzliche Risiken sind für diese Patienten nicht zu erwarten.

## Anhang IV. Ethikvotum

---

2. In dem Ihnen vorliegenden Antrag war die Untersuchung von nur einigen wenigen Zytokinen im Sulkusfluid beabsichtigt. Neuere Analysemethoden (Multiplexanalyse) erlauben nun die Erfassung eines sehr **viel breiteren Spektrums von Zytokinen**. Außerdem sollen **weitere Neuropeptide** im Sulkusfluid analysiert werden. Das Spektrum der abhängigen Variablen wäre also diesbezüglich zu ergänzen.
  
3. Als ungewiss stellen sich in der bisherigen Literatur die Zusammenhänge zwischen der lokalen Entzündungsregulation und systemischen Immunparametern dar. In den bisherigen Studien hatten wir keine **Blutentnahmen** geplant. Dies scheint für zukünftige Studien allerdings sinnvoll, um solche Zusammenhänge genauer analysieren zu können. Im Serum sollen die gleichen Parameter analysiert werden wie im Sulkusfluid. Darüberhinaus sollen weitere Indikatoren der endokrinen Stressantwort (z. B. ACTH) analysiert werden.

Soweit die von uns geplanten Amendements. Ich bedanke mich für Ihre freundliche Prüfung und verbleibe

mit freundlichen Grüßen

Ihre  
- Prof. Dr. R. Deinzer -

**Anhang**  
**IV. Ethikvotum**

---



ETHIKKOMMISSION der Medizinischen Fakultät

ETHIKKOMMISSION der Medizinischen Fakultät der Heinrich-Heine-Universität, Moorenstr. 5, 40225 Düsseldorf

Frau  
Priv.-Doz. Dr. med. R. Deinzer  
Institut für Medizinische Psychologie  
Justus-Liebig-Universität Gießen  
Friedrichstr. 36

35392 Gießen

**Prof. Dr. H.-G. Lenard**

Telefon: (0211)81-19590  
Sekretariat: (0211)81-19591  
Telex: (0211)81-19592  
[Ethikkommission@med.uni-duesseldorf.de](mailto:Ethikkommission@med.uni-duesseldorf.de)

20. Mrz. 2009

Stets angeben:

**Studiennummer: 2782**

**Fortsetzung des DFG-Forschungsprojektes DFG De 527/3-2 „Psychoimmunologische Aspekte der marginalen Parodontitis“**

Sehr geehrte Frau Kollegin Deinzer,

nachdem sie nun modifizierte Patienteninformationen sowie ein Studienprotokoll vorgelegt haben, bestehen keine ethischen oder rechtlichen Bedenken mehr gegen die weitere Durchführung der Studie.

Mit freundlichen Grüßen

Prof. Dr. Klaus-Dietrich Kröncke  
i. A. der Kommission

**Anhang**  
**V. Tabellen zum Rechenlauf mit n = 28 Probanden**

**Tabelle A2.1.2a Ausschluss von Fragebogenskalen im Rechenlauf mit n = 28.**  
 Ausgeschlossen wurden Fragebogenskalen bei vier Probanden aufgrund von mehr als einem fehlenden Item in der jeweiligen Skala.

Fragebogen-Skala	Phase 1	Phase 3
MHF: Juckreiz-Kratzzirkel	1468; 1552	1274
MHF: Hilfesuchverhalten	1468; 1552	--
MHF: Depression	1468; 1552	--
HADS-D: Depression	--	2021

**Tabelle A2.1.2b Ausschluss physiologischer Daten im Rechenlauf mit n = 28**  
 (inklusive Ausschlussursachen)

Parameter	Phase 1	Phase 3	Phase 4
Cortisol	1389: Zeit zwischen Aufwachen und 1. Speichelentnahme zu lang	1812: Zeit zwischen Aufwachen und 1. Speichelentnahme zu lang 1166: Missachtung der Verhaltensregeln	1652: kein Speichel zu MZP 1,2,3 1812: kein Speichel zu MZP 2 1502: Ausreißer-Wert (+3 STD) zu MZP 1
IL-1 $\beta$ & IL-8	1945: Kein Nachweis von IL-1 $\beta$ und IL-8 in der Probe möglich	--	--
BDNF	1367: Blutentnahme nicht möglich 1104: Blutentnahme nicht möglich	1367: Blutentnahme nicht möglich 1104: Blutentnahme nicht möglich	--

**Anhang**  
**V. Tabellen zum Rechenlauf mit n = 28 Probanden**

**Tabelle A2.1.2c Ergebnisse des Rechenlaufs mit n = 28 Probanden.** Berichtet werden sowohl tendenziell signifikante als auch signifikante Unterschiede zwischen EG und KG in Phase 3 (nach Stressbewältigungstraining) und Phase 4 (Akutstress). Für Phase 4 werden zudem signifikante Zeit-Effekte und Zeit\*Gruppe-Interaktionen berichtet.

<b>BASALE SBT-EFFEKTE (Phase 3)</b>	<b>Rechenlauf mit <u>n = 28</u> Probanden</b>
Stresserleben	Gruppen-Effekte in EBF-Skalen: „Allgemeine Belastung“: $F(1/24) = 7,578$ ; $p = 0,011$ ; $\eta^2 = 0,240$ „Körperliche Beschwerden“: $F(1/24) = 5,480$ ; $p = 0,028$ ; $\eta^2 = 0,186$ „Energielosigkeit“: $F(1/24) = 5,748$ ; $p = 0,025$ ; $\eta^2 = 0,193$ Gesamtskala „Beanspruchung“: $F(1/24) = 4,245$ ; $p = 0,050$ ; $\eta^2 = 0,150$
Endokriner Stressindikator Cortisol	Gruppen-Effekt hinsichtlich der CAR: $F(1/21) = 3,740$ ; $p = 0,067$ ; $\eta^2 = 0,151$
Klinischer Schweregrad	---
Hautspezifische Krankheitsbewältigung	Gruppen-Effekt in MHF-Skala: „Juckreiz-Kratzzirkel“: $F(1/21) = 4,105$ ; $p = 0,056$ ; $\eta^2 = 0,164$
Stressbewältigungs- strategien	---
IL-1 $\beta$ und IL-8 im Sulkusfluid	---
BDNF im Serum	---
Allg. körperliches & psychisches Wohlbefinden	Gruppen-Effekt in FEW-Skala: „Genussfähigkeit“: $F(1/24) = 3,377$ ; $p = 0,079$ ; $\eta^2 = 0,123$
Krankheitsspezifische Lebensqualität	---
<b>SBT-EFFEKTE AUF AKUTSTRESS (Phase 4)</b>	<b>Rechenlauf mit <u>n = 28</u> Probanden</b>
Endokriner Stressindikator Cortisol	Zeit-Effekt: $F(4/84) = 11,412$ ; $p \leq 0,000$ ; $\eta^2 = 0,352$ Gruppen-Effekt: $F(1/21) = 4,536$ ; $p = 0,045$ ; $\eta^2 = 0,178$
Momentane Befindlichkeit	Effekte in der Skala „Ruhe“: Zeit-Effekt: $F(3/72) = 2,895$ ; $p = 0,054$ ; $\eta^2 = 0,108$ Zeit*Gruppe-Interaktion: $F(3/72) = 8,101$ ; $p \leq 0,001$ ; $\eta^2 = 0,252$  Effekt in der Skala „Stress“: Zeit-Effekt: $F(3/72) = 10,934$ ; $p \leq 0,001$ ; $\eta^2 = 0,313$
IL-1 $\beta$ und IL-8 im Sulkusfluid	Zeit-Effekt für IL-8: $F(1/24) = 3,547$ ; $p = 0,072$ ; $\eta^2 = 0,129$
BDNF im Sulkusfluid	---

**Anhang**  
**VI. Tabellen zu Ausschlussursachen**

**Tabelle A2.5a Ausschluss von Fragebogenskalen.** Ausgeschlossen wurden Fragebogenskalen bei drei Probanden aufgrund von mehr als einem fehlenden Item in der jeweiligen Skala.

Fragebogen-Skala	Phase 1	Phase 3
MHF: Juckreiz-Kratzzirkel	1468; 1552	1274
MHF: Hilfesuchverhalten	1468; 1552	-
MHF: Depression	1468; 1552	-

**Tabelle A2.5b Ausschluss physiologischer Daten (inklusive Ausschlussursachen).**

Parameter	Phase 1	Phase 3	Phase 4
Cortisol	1389: Zeit zwischen Aufwachen und 1. Speichelentnahme zu lang	1812: Zeit zwischen Aufwachen und 1. Speichelentnahme zu lang	1652: kein Speichel zu MZP 1,2,3 1812: kein Speichel zu MZP 2 1502: Ausreißer-Wert (> +3 STD) zu MZP 1
IL-1 $\beta$ & IL-8	1945: Kein Nachweis von IL-1 $\beta$ und IL-8 in der Probe möglich	--	--
BDNF	1367: Blutentnahme nicht möglich	1367: Blutentnahme nicht möglich	--

**Anhang**  
**VII. Tabellen zu deskriptiver Statistik/Inferenzstatistik**

**Tabelle A3.1c Chronisches Stresserleben der Experimental- und Kontrollgruppe zu Studienbeginn.** Das Stresserleben wurde über das Trierer Inventar zum chronischen Stress (TICS) gemessen. Dargestellt sind die Mittelwerte, Standardabweichungen und Standardfehler der Experimentalgruppe (EG) und Kontrollgruppe (KG) in Phase 1.

Skala des TICS	Gruppe	N	Mittelwert	Standardabweichung	Standardfehler
Arbeitsüberlastung	EG	14	2,23	0,80	0,21
	KG	11	2,13	0,61	0,19
Soziale Überlastung	EG	14	1,32	0,75	0,20
	KG	11	1,42	0,71	0,21
Erfolgsdruck	EG	14	1,90	0,46	0,12
	KG	11	2,20	0,37	0,11
Unzufriedenheit mit der Arbeit	EG	14	1,08	0,47	0,13
	KG	11	1,50	0,52	0,16
Überforderung bei der Arbeit	EG	14	1,04	0,46	0,12
	KG	11	1,14	0,74	0,22
Mangel an sozialer Anerkennung	EG	14	1,36	0,70	0,19
	KG	11	1,32	0,80	0,24
Soziale Spannungen	EG	14	1,08	0,66	0,18
	KG	11	1,44	0,67	0,20
Soziale Isolation	EG	14	1,01	0,52	0,14
	KG	11	1,09	0,46	0,14
Chronische Besorgnis	EG	14	1,64	0,61	0,16
	KG	11	1,86	0,94	0,28
Screening Skala zum chronischen Stress	EG	14	1,58	0,44	0,12
	KG	11	1,60	0,65	0,20

**Tabelle A3.1d Gingivale Entzündungszeichen in der Experimental- und Kontrollgruppe während der Studie.** Die gingivalen Entzündungszeichen, Plaque und Blutung, wurden zu Studienbeginn (Phase 1), nach dem Stressbewältigungstraining (Phase 3) und in der Akutstresssituation (Phase 4) gemessen. Dargestellt sind die Mittelwerte, Standardabweichungen und Standardfehler der Experimentalgruppe (EG) und Kontrollgruppe (KG) in den Phasen 1, 3 und 4.

Entzündungszeichen	Gruppe	N	Mittelwert	Standardabweichung	Standardfehler
Summe blutender Stellen Phase 1	EG	14	7,79	1,42	0,38
	KG	11	8,18	1,72	0,52
Summe nicht plaquefreier Stellen Phase 1	EG	14	8,93	1,49	0,40
	KG	11	9,27	1,19	0,36
Summe blutender Stellen Phase 3	EG	14	7,43	2,47	0,66
	KG	11	8,55	1,37	0,41
Summe nicht plaquefreier Stellen Phase 3	EG	14	9,21	1,42	0,38
	KG	11	8,36	2,38	0,72
Summe blutender Stellen Phase 4	EG	14	8,36	1,69	0,45
	KG	11	8,91	0,94	0,28
Summe nicht plaquefreier Stellen Phase 4	EG	14	9,29	1,20	0,32
	KG	11	9,45	1,04	0,31

**Anhang**  
**VII. Tabellen zu deskriptiver Statistik/Inferenzstatistik**

**Tabelle A3.3a Zusammenhang der Kovariate Ausgangswert mit dem Wert der jeweiligen Abhängigen Variablen in Phase 3.**

Abhängige Variablen	F-Wert	Freiheits- grade	Signifikanz p-Wert	$\eta^2$
<b>Stresserleben (EBF)</b>				
Allgemeine Belastung - Niedergeschlagenheit	0,332	1/21	0,571	0,016
Emotionale Belastung	5,973	1/21	0,023	0,221
Soziale Spannungen	15,122	1/21	0,001	0,419
Ungelöste Konflikte - Erfolglosigkeit	6,019	1/21	0,023	0,223
Übermüdung - Zeitdruck	2,554	1/21	0,125	0,108
Energielosigkeit - Unkonzentriertheit	7,048	1/21	0,015	0,251
Körperliche Beschwerden	3,741	1/21	0,067	0,151
Erfolg - Leistungsfähigkeit	2,928	1/21	0,102	0,122
Erholung im sozialen Bereich	3,732	1/21	0,067	0,151
Körperliche Erholung	5,272	1/21	0,032	0,201
Allgemeine Erholung - Wohlbefinden	6,396	1/21	0,020	0,233
Erholsamer Schlaf	0,231	1/21	0,636	0,011
Gesamt-Skala Beanspruchung	11,607	1/21	0,003	0,356
Gesamt-Skala Erholung	4,050	1/21	0,057	0,162
<b>Endokriner Stressindikator Cortisol</b>				
CAR	5,397	1/19	0,031	0,221
Cortisol-Aufwachwert	7,935	1/19	0,011	0,295
Gesamt-Cortisol am Morgen	7,488	1/19	0,013	0,283
<b>Klinischer Schweregrad</b>				
SCORAD-Ausmaß	58,082	1/21	$\leq 0,001$	0,734
SCORAD-Intensität	14,005	1/21	0,001	0,400
SCORAD-subjektive Symptome	2,032	1/21	0,169	0,088
Gesamt-SCORAD	12,851	1/21	0,002	0,380
POSCORAD-Ausmaß	12,684	1/21	0,002	0,377
POSCORAD-Intensität	11,222	1/21	0,003	0,348
POSCORAD-subjektive Symptome	1,976	1/21	0,174	0,086
Gesamt-POSCORAD	8,661	1/21	0,613	0,292
<b>Hautspezifische Krankheitsbewältigung (MHF)</b>				
Soziale Ängste	204,644	1/21	$\leq 0,001$	0,907
Juckreiz-Kratzzirkel	64,545	1/18	$\leq 0,001$	0,782
Hilflosigkeit	91,832	1/19	$\leq 0,001$	0,829
Ängstlich-depressive Stimmung	37,961	1/19	$\leq 0,001$	0,666
Einschränkungen in der Lebensqualität	42,571	1/21	$\leq 0,001$	0,670
Informationssuche	82,284	1/21	$\leq 0,001$	0,797

**Anhang**  
**VII. Tabellen zu deskriptiver Statistik/Inferenzstatistik**

**Fortsetzung Tabelle A3.3a Zusammenhang der Kovariate Ausgangswert mit dem Wert der jeweiligen Abhängigen Variablen in Phase 3.**

Abhängige Variablen	F-Wert	Freiheits- grade	Signifikanz p-Wert	$\eta^2$
<b>Stressbewältigungsstrategien (EBS)</b>				
Aktives Problemlösen	12,095	1/21	0,002	0,365
Palliatives Verhalten	2,379	1/21	0,138	0,102
Vermeidungsverhalten	10,938	1/21	0,003	0,342
Soziale Unterstützung	38,368	1/21	≤ 0,001	0,646
Depressive Reaktion	15,554	1/21	0,001	0,426
Tröstende Gedanken	23,761	1/21	≤ 0,001	0,531
<b>BDNF im Serum</b>	9,889	1/20	0,005	0,331
<b>IL-1<math>\beta</math> im Sulkusfluid</b>	1,619	1/20	0,218	0,075
<b>IL-8 im Sulkusfluid</b>	4,214	1/20	0,053	0,174
<b>Allgemeines körperliches und psychisches Wohlbefinden (FEW; HADS-D)</b>				
Belastbarkeit	19,613	1/21	≤ 0,001	0,483
Vitalität	8,910	1/21	0,007	0,298
Genussfähigkeit	47,607	1/21	≤ 0,001	0,694
Innere Ruhe	9,427	1/21	0,006	0,310
Angst	30,053	1/21	≤ 0,001	0,589
Depression	16,749	1/21	0,001	0,444
<b>Krankheitsspezifische Lebensqualität</b>	65,534	1/21	≤ 0,001	0,757

**Anhang**  
**VII. Tabellen zu deskriptiver Statistik/Inferenzstatistik**

**Tabelle A3.3b Zusammenhang der Kovariate Geschlecht mit dem Wert der jeweiligen Abhängigen Variablen in Phase 3.**

Abhängige Variablen	F-Wert	Freiheits- grade	Signifikanz p-Wert	$\eta^2$
<b>Stresserleben (EBF)</b>				
Allgemeine Belastung - Niedergeschlagenheit	0,283	1/21	0,601	0,013
Emotionale Belastung	0,187	1/21	0,670	0,009
Soziale Spannungen	0,029	1/21	0,867	0,001
Ungelöste Konflikte - Erfolglosigkeit	0,139	1/21	0,713	0,007
Übermüdung - Zeitdruck	0,100	1/21	0,755	0,108
Energielosigkeit - Unkonzentriertheit	0,011	1/21	0,917	0,001
Körperliche Beschwerden	0,143	1/21	0,709	0,007
Erfolg - Leistungsfähigkeit	0,187	1/21	0,670	0,009
Erholung im sozialen Bereich	0,416	1/21	0,526	0,019
Körperliche Erholung	0,882	1/21	0,358	0,040
Allgemeine Erholung - Wohlbefinden	2,490	1/21	0,130	0,106
Erholbarer Schlaf	0,538	1/21	0,471	0,025
Gesamt-Skala Beanspruchung	0,037	1/21	0,848	0,002
Gesamt-Skala Erholung	0,236	1/21	0,632	0,011
<b>Endokriner Stressindikator Cortisol</b>				
CAR	1,775	1/19	0,199	0,085
Cortisol-Aufwachwert	1,029	1/19	0,323	0,051
Gesamt-Cortisol am Morgen	0,013	1/19	0,909	0,001
<b>Klinischer Schweregrad</b>				
SCORAD-Ausmaß	0,358	1/21	0,556	0,017
SCORAD-Intensität	0,632	1/21	0,436	0,029
SCORAD-subjektive Symptome	0,001	1/21	0,971	0,000
Gesamt-SCORAD	0,334	1/21	0,569	0,016
POSCORAD-Ausmaß	0,085	1/21	0,774	0,004
POSCORAD-Intensität	0,190	1/21	0,668	0,009
POSCORAD-subjektive Symptome	0,058	1/21	0,812	0,003
Gesamt-POSCORAD	0,027	1/21	0,870	0,001
<b>Hautspezifische Krankheitsbewältigung (MHF)</b>				
Soziale Ängste	0,108	1/21	0,746	0,005
Juckreiz-Kratzzirkel	4,928	1/18	0,040	0,215
Hilflosigkeit	0,434	1/19	0,518	0,022
Ängstlich-depressive Stimmung	0,007	1/19	0,934	0,000
Einschränkungen in der Lebensqualität	0,790	1/21	0,384	0,036
Informationssuche	0,504	1/21	0,486	0,023

**Anhang**  
**VII. Tabellen zu deskriptiver Statistik/Inferenzstatistik**

**Fortsetzung Tabelle A3.3b Zusammenhang der Kovariate Geschlecht mit dem Wert der jeweiligen Abhängigen Variablen in Phase 3.**

Abhängige Variablen	F-Wert	Freiheits- grade	Signifikanz p-Wert	$\eta^2$
<b>Stressbewältigungsstrategien (EBS)</b>				
Aktives Problemlösen	0,357	1/21	0,556	0,017
Palliatives Verhalten	0,317	1/21	0,579	0,015
Vermeidungsverhalten	0,024	1/21	0,878	0,001
Soziale Unterstützung	3,212	1/21	0,088	0,133
Depressive Reaktion	1,719	1/21	0,204	0,076
Tröstende Gedanken	2,454	1/21	0,132	0,105
<b>BDNF im Serum</b>	0,839	1/20	0,371	0,040
<b>IL-1<math>\beta</math> im Sulkusfluid</b>	0,594	1/20	0,450	0,029
<b>IL-8 im Sulkusfluid</b>	0,019	1/20	0,892	0,001
<b>Allgemeines körperliches und psychisches Wohlbefinden (FEW; HADS-D)</b>				
Belastbarkeit	1,859	1/21	0,187	0,081
Vitalität	0,010	1/21	0,923	0,000
Genussfähigkeit	2,742	1/21	0,113	0,115
Innere Ruhe	0,071	1/21	0,793	0,003
Angst	0,230	1/21	0,636	0,011
Depression	1,667	1/21	0,211	0,074
<b>Krankheitsspezifische Lebensqualität</b>	4,096	1/21	0,056	0,163

**Anhang**  
**VII. Tabellen zu deskriptiver Statistik/Inferenzstatistik**

**Tabelle A3.3.1a Stresserleben (Beanspruchung) der EG und KG vor und nach Stressbewältigungstraining.** Das Stresserleben wurde über die Beanspruchungsskalen des Erholungs-Belastungs-Fragebogens (EBF) gemessen. Dargestellt sind die Mittelwerte, Standardabweichungen und Standardfehler der Experimental- (EG) und Kontrollgruppe (KG) vor (Phase 1) und nach (Phase 3) Stressbewältigungstraining.

Skala des EBF	Gruppe	Phase	N	Mittelwert	Standard- abweichung	Standard- fehler	
Allgemeine Belastung	EG	1	14	1,93	1,37	0,37	
	KG	1	11	2,09	1,50	0,45	
- Niedergeschlagenheit	EG	3	14	1,25	1,07	0,29	
	KG	3	11	2,27	1,08	0,33	
Emotionale Belastung	EG	1	14	1,86	0,95	0,25	
	KG	1	11	2,09	1,66	0,50	
	EG	3	14	1,86	1,03	0,27	
	KG	3	11	2,23	0,93	0,28	
Soziale Spannungen	EG	1	14	1,57	1,25	0,34	
	KG	1	11	2,55	1,37	0,41	
	EG	3	14	1,79	1,35	0,36	
	KG	3	11	2,41	0,66	0,20	
Ungelöste Konflikte	EG	1	14	2,00	1,40	0,37	
	KG	1	11	1,95	1,29	0,39	
- Erfolglosigkeit	EG	3	14	2,29	1,28	0,34	
	KG	3	11	2,82	1,08	0,33	
Übermüdung	EG	1	14	2,61	1,58	0,42	
	KG	1	11	2,55	0,99	0,30	
	- Zeitdruck	EG	3	14	2,43	1,09	0,29
		KG	3	11	2,27	1,33	0,40
Energielosigkeit	EG	1	14	2,50	1,51	0,40	
	KG	1	11	1,86	0,84	0,25	
- Unkonzentriertheit	EG	3	14	2,18	1,01	0,27	
	KG	3	11	2,41	1,18	0,36	
Körperliche Beschwerden	EG	1	14	1,61	1,50	0,40	
	KG	1	11	1,45	0,91	0,27	
	EG	3	14	1,07	0,92	0,25	
	KG	3	11	2,09	1,48	0,45	

**Anhang**  
**VII. Tabellen zu deskriptiver Statistik/Inferenzstatistik**

**Tabelle A3.3.1b Stresserleben (Erholung) der EG und KG vor und nach Stressbewältigungstraining.** Das Stresserleben wurde über die Erholungsskalen des Erholungs-Belastungs-Fragebogens (EBF) gemessen. Dargestellt sind die Mittelwerte, Standardabweichungen und Standardfehler der Experimental- (EG) und Kontrollgruppe (KG) vor (Phase 1) und nach (Phase 3) Stressbewältigungstraining.

Skala des EBF	Gruppe	Phase	N	Mittelwert	Standard- abweichung	Standard- fehler
Erfolg	EG	1	14	2,61	0,84	0,22
	KG	1	11	2,45	0,88	0,27
- Leistungsfähigkeit	EG	3	14	2,32	0,97	0,26
	KG	3	11	1,73	0,93	0,28
Erholung im sozialen Bereich	EG	1	14	3,36	1,18	0,32
	KG	1	11	3,45	1,42	0,43
	EG	3	14	3,57	1,19	0,32
	KG	3	11	3,05	1,23	0,37
Körperliche Erholung	EG	1	14	2,71	1,20	0,32
	KG	1	11	2,82	1,08	0,33
	EG	3	14	2,61	1,06	0,28
	KG	3	11	2,77	1,10	0,33
Allgemeine Erholung	EG	1	14	3,43	1,21	0,32
	KG	1	11	3,32	1,23	0,37
- Wohlbefinden	EG	3	14	3,32	1,22	0,33
	KG	3	11	3,27	1,19	0,36
Erholsamer Schlaf	EG	1	14	2,75	1,64	0,44
	KG	1	11	3,55	1,19	0,36
	EG	3	14	3,39	1,30	0,35
	KG	3	11	4,00	1,45	0,44

**Anhang**  
**VII. Tabellen zu deskriptiver Statistik/Inferenzstatistik**

**Tabelle A3.2.2 Endokriner Stressindikator Cortisol der EG und KG vor und nach Stressbewältigungstraining.** Die endokrine Stressreaktion wurde über die Cortisol-Aufwachreaktion (CAR), das Gesamtcortisol und den Cortisol-Aufwachwert im Speichel erfasst. Dargestellt sind die Mittelwerte, Standardabweichungen und Standardfehler der Experimental- (EG) und Kontrollgruppe (KG) vor (Phase 1) und nach (Phase 3) Stressbewältigungstraining.

<b>Maß (nmol/l)</b>	<b>Gruppe</b>	<b>Phase</b>	<b>N</b>	<b>Mittelwert</b>	<b>Standardabweichung</b>	<b>Standardfehler</b>
Cortisol-Aufwachreaktion (CAR)	EG	1	12	10,88	6,52	1,88
	KG	1	11	11,50	6,89	2,08
	EG	3	12	5,56	3,09	0,89
	KG	3	11	8,73	7,69	2,32
Gesamtcortisol	EG	1	12	17,01	6,85	1,98
	KG	1	11	17,91	4,63	1,39
	EG	3	12	14,25	5,10	1,47
	KG	3	11	16,21	5,14	1,55
Cortisol-Aufwachwert	EG	1	12	11,57	4,67	1,35
	KG	1	11	12,16	3,87	1,17
	EG	3	12	11,48	5,18	1,50
	KG	3	11	11,84	5,09	1,53

**Anhang**  
VII. Tabellen zu deskriptiver Statistik/Inferenzstatistik

**Tabelle A3.3.3a Fremdeingeschätzter klinischer Schweregrad der EG und KG vor und nach Stressbewältigungstraining.** Der fremdeingeschätzte Schweregrad wurde über den SCORAD erfasst. Dargestellt sind die Mittelwerte, Standardabweichungen und Standardfehler der Experimental- (EG) und Kontrollgruppe (KG) vor (Phase 1) und nach (Phase 3) Stressbewältigungstraining.

Skala des SCORAD	Gruppe	Phase	N	Mittelwert	Standardabweichung	Standardfehler
<b>Ausmaß</b>	EG	1	14	28,61	26,31	7,03
	KG	1	11	15,14	14,05	4,24
	EG	3	14	16,96	13,15	3,52
	KG	3	11	15,27	10,63	3,21
<b>Intensität</b>	EG	1	14	7,57	2,17	0,58
	KG	1	11	6,91	2,51	0,76
	EG	3	14	5,57	1,95	0,52
	KG	3	11	6,73	2,45	0,74
<b>Subjektive Symptome</b>	EG	1	14	6,21	4,76	1,27
	KG	1	11	5,00	4,86	1,46
	EG	3	14	3,75	2,91	0,78
	KG	3	11	3,18	2,96	0,89

**Tabelle A3.3.3b Selbsteingeschätzter klinischer Schweregrad der EG und KG vor und nach Stressbewältigungstraining.** Der selbsteingeschätzte Schweregrad wurde über den POSCORAD erfasst. Dargestellt sind die Mittelwerte, Standardabweichungen und Standardfehler der Experimental- (EG) und Kontrollgruppe (KG) vor (Phase 1) und nach (Phase 3) Stressbewältigungstraining.

Skala des POSCORAD	Gruppe	Phase	N	Mittelwert	Standardabweichung	Standardfehler
<b>Ausmaß</b>	EG	1	14	32,18	33,06	8,83
	KG	1	11	12,82	11,19	3,37
	EG	3	14	17,25	18,01	4,81
	KG	3	11	15,00	13,10	3,95
<b>Intensität</b>	EG	1	14	6,57	2,62	0,70
	KG	1	11	4,55	1,97	0,59
	EG	3	14	5,21	3,19	0,85
	KG	3	11	4,27	3,41	1,03
<b>Subjektive Symptome</b>	EG	1	14	6,64	4,58	1,23
	KG	1	11	4,64	4,37	1,32
	EG	3	14	3,77	2,70	0,72
	KG	3	11	3,41	3,14	0,95

**Anhang**  
**VII. Tabellen zu deskriptiver Statistik/Inferenzstatistik**

**Tabelle A3.3.4 Hautspezifische Krankheitsbewältigung der EG und KG vor und nach Stressbewältigungstraining.** Die hautspezifische Krankheitsbewältigung wurde über den Marburger Hautfragebogen erfasst. Dargestellt sind die Mittelwerte, Standardabweichungen und Standardfehler der Experimental- (EG) und Kontrollgruppe (KG) vor (Phase 1) und nach (Phase 3) Stressbewältigungstraining. Unterschiedliche Fallzahlen in den Fragebogenskalen erklären sich durch missing items.

Skala des MHF	Gruppe	Phase	N	Mittelwert	Standardabweichung	Standardfehler
Soziale Ängste	EG	1	14	1,83	0,68	0,18
	KG	1	11	1,85	0,84	0,25
	EG	3	14	1,70	0,74	0,20
	KG	3	11	1,85	0,91	0,27
Jukreiz-Kratz-Zirkel	EG	1	13	2,54	0,74	0,20
	KG	1	9	2,12	0,84	0,28
	EG	3	13	2,21	0,74	0,21
	KG	3	9	2,20	0,90	0,30
Hilflosigkeit	EG	1	13	2,45	0,69	0,19
	KG	1	10	2,17	0,63	0,20
	EG	3	13	2,25	0,82	0,23
	KG	3	10	2,00	0,52	0,17
Ängstlich-depressive Stimmung	EG	1	13	2,37	0,45	0,13
	KG	1	10	2,56	0,74	0,23
	EG	3	13	2,42	0,67	0,19
	KG	3	10	2,65	0,74	0,23
Einschränkung der Lebensqualität	EG	1	14	1,73	0,57	0,15
	KG	1	11	1,38	0,51	0,15
	EG	3	14	1,63	0,57	0,15
	KG	3	11	1,39	0,54	0,16
Informationssuche	EG	1	14	2,57	0,52	0,14
	KG	1	11	2,77	1,10	0,33
	EG	3	14	2,66	0,78	0,21
	KG	3	11	2,64	1,05	0,32

**Anhang**  
**VII. Tabellen zu deskriptiver Statistik/Inferenzstatistik**

**Tabelle A3.3.5 Stressbewältigungsstrategien der EG und KG vor und nach Stressbewältigungstraining.** Die Stressbewältigungsstrategien wurden über das Ehrenfelder Inventar zum Bewältigungsstil (EBS) erfasst. Dargestellt sind die Mittelwerte, Standardabweichungen und Standardfehler der Experimental- (EG) und Kontrollgruppe (KG) vor (Phase 1) und nach (Phase 3) Stressbewältigungstraining.

Skala des EBS	Gruppe	Phase	N	Mittelwert	Standard- abweichung	Standardfehler
Aktives Problemlösen	EG	1	14	2,98	0,42	0,11
	KG	1	11	2,94	0,47	0,14
	EG	3	14	2,69	0,40	0,11
	KG	3	11	2,76	0,60	0,18
Palliatives Verhalten	EG	1	14	2,38	0,44	0,12
	KG	1	11	2,45	0,49	0,15
	EG	3	14	2,30	0,35	0,09
	KG	3	11	2,41	0,39	0,12
Vermeidungsverhalten	EG	1	14	2,02	0,43	0,12
	KG	1	11	2,02	0,39	0,12
	EG	3	14	1,95	0,48	0,13
	KG	3	11	2,09	0,58	0,18
Soziale Unterstützung	EG	1	14	2,79	0,69	0,19
	KG	1	11	2,93	0,56	0,17
	EG	3	14	2,68	0,79	0,21
	KG	3	11	2,77	0,52	0,16
Depressive Reaktion	EG	1	14	1,92	0,49	0,13
	KG	1	11	1,96	0,63	0,19
	EG	3	14	1,70	0,37	0,10
	KG	3	11	1,96	0,55	0,17
Tröstende Gedanken	EG	1	14	2,79	0,89	0,24
	KG	1	11	2,67	0,83	0,25
	EG	3	14	2,64	0,63	0,17
	KG	3	11	2,52	0,86	0,26

**Anhang**  
**VII. Tabellen zu deskriptiver Statistik/Inferenzstatistik**

**Tabelle A3.3.6 BDNF-Konzentrationen im Serum in der EG und KG vor und nach Stressbewältigungstraining.** Dargestellt sind die Mittelwerte, Standardabweichungen und Standardfehler der Experimentalgruppe (EG; n = 13, bei einer Probandin (1367) keine Blutentnahme möglich) und Kontrollgruppe (KG) vor (Phase 1) und nach (Phase 3) Stressbewältigungstraining.

Entzündungs- parameter	Gruppe	Phase	N	Mittelwert	Standard- abweichung	Standard- fehler
BDNF im Serum in ng/ml	EG	1	13	115,54	4,55	1,26
	KG	1	11	113,11	6,24	1,88
	EG	3	13	116,33	4,17	1,16
	KG	3	11	115,08	5,63	1,70

**Tabelle A3.3.7 IL-1 $\beta$ - und IL-8-Konzentrationen im Sulkusfluid in der EG und KG vor und nach Stressbewältigungstraining.** Dargestellt sind die Mittelwerte, Standardabweichungen und Standardfehler der Experimentalgruppe (EG; n = 13, bei einer Probandin (1945) keine Messung der Interleukine möglich) und Kontrollgruppe (KG) vor (Phase 1) und nach (Phase 3) Stressbewältigungstraining.

\*Dieser im Vergleich zu den anderen Mittelwerten hohe Mittelwert der IL-8 Konzentration kommt durch den Wert eines Probanden zustande, der in Phase 1 eine IL-8 Konzentration von > 800 ng/ml aufwies. Da dieser Wert bei der Ausreißer-Kontrolle aber nicht als Ausreißer identifiziert wurde und zudem im normalen Messbereich liegt, wurde er in die statistischen Analysen aufgenommen.

Entzündungs- parameter	Gruppe	Phase	N	Mittelwert	Standard- abweichung	Standard- fehler
IL-1 $\beta$ in ng/ml	EG	1	13	53,25	14,34	3,98
	KG	1	11	95,21	62,96	18,98
	EG	3	13	59,44	30,90	8,57
	KG	3	11	58,45	30,48	9,19
IL-8 in ng/ml	EG	1	13	78,31	29,01	8,04
	KG	1	11	190,41*	217,04	65,44
	EG	3	13	74,85	29,03	8,05
	KG	3	11	83,93	42,53	12,82

**Anhang**  
**VII. Tabellen zu deskriptiver Statistik/Inferenzstatistik**

**Tabelle A3.3.8a Allgemeines körperliches Wohlbefinden der EG und KG vor und nach Stressbewältigungstraining.** Das körperliche Wohlbefinden wurde über den Fragebogen zur Erfassung körperlichen Wohlbefindens (FEW 16) erhoben. Dargestellt sind die Mittelwerte, Standardabweichungen und Standardfehler der Experimental- (EG) und Kontrollgruppe (KG) vor (Phase 1) und nach (Phase 3) Stressbewältigungstraining.

Skala des FEW	Gruppe	Phase	N	Mittelwert	Standardabweichung	Standardfehler
Belastbarkeit	EG	1	14	3,30	0,89	0,24
	KG	1	11	3,98	0,66	0,20
	EG	3	14	3,25	0,97	0,26
	KG	3	11	3,59	0,41	0,12
Vitalität	EG	1	14	2,38	1,19	0,32
	KG	1	11	2,45	1,25	0,38
	EG	3	14	2,55	1,05	0,28
	KG	3	11	2,80	0,87	0,26
Genussfähigkeit	EG	1	14	3,09	1,08	0,29
	KG	1	11	3,00	0,94	0,28
	EG	3	14	3,27	0,90	0,24
	KG	3	11	2,75	0,80	0,24
Innere Ruhe	EG	1	14	2,77	0,94	0,25
	KG	1	11	2,91	0,94	0,28
	EG	3	14	2,89	0,92	0,25
	KG	3	11	2,64	0,93	0,28

**Tabelle A3.3.8b Allgemeines psychisches Wohlbefinden (Angst und Depression) der EG und KG vor und nach Stressbewältigungstraining.** Angst und Depression wurden über die deutsche Version der Hospital Anxiety and Depression Scale erfasst (HADS-D). Dargestellt sind die Mittelwerte, Standardabweichungen und Standardfehler der Experimental- (EG) und Kontrollgruppe (KG) vor (Phase 1) und nach (Phase 3) Stressbewältigungstraining.

Skala des HADS-D	Gruppe	Phase	N	Mittelwert	Standardabweichung	Standardfehler
Angst	EG	1	14	0,90	0,46	0,12
	KG	1	11	1,14	0,57	0,17
	EG	3	14	0,88	0,41	0,11
	KG	3	11	1,17	0,44	0,13
Depression	EG	1	14	0,45	0,34	0,09
	KG	1	11	0,73	0,49	0,15
	EG	3	14	0,55	0,52	0,14
	KG	3	11	0,64	0,36	0,11

**Anhang**  
**VII. Tabellen zu deskriptiver Statistik/Inferenzstatistik**

**Tabelle A3.3.9 Krankheitsspezifische Lebensqualität der EG und KG vor und nach Stressbewältigungstraining.** Die krankheitsspezifische Lebensqualität wurde über den Dermatology Life Quality Index (DLQI) erfasst. Dargestellt sind die Mittelwerte, Standardabweichungen und Standardfehler der Experimental- (EG) und Kontrollgruppe (KG) vor (Phase 1) und nach (Phase 3) Stressbewältigungstraining.

	<b>Gruppe</b>	<b>Phase</b>	<b>N</b>	<b>Mittelwert</b>	<b>Standard- abweichung</b>	<b>Standard- fehler</b>
DLQI- Gesamt	EG	1	14	0,50	0,63	0,17
	KG	1	11	0,36	0,29	0,09
	EG	3	14	0,36	0,43	0,12
	KG	3	11	0,35	0,32	0,10

**Anhang**  
**VII. Tabellen zu deskriptiver Statistik/Inferenzstatistik**

**Tabelle A3.4a Zusammenhang der Kovariate Ausgangswert mit dem Wert der jeweiligen Abhängigen Variablen in Phase 4.**

Abhängige Variablen	F-Wert	Freiheitsgrade	Signifikanz p-Wert	$\eta^2$
<b>Stressindikator Cortisol im Speichel</b>	1,621	1/18	0,219	0,083
<b>Momentane Befindlichkeit</b>				
Ruhe	5,967	1/21	0,024	0,221
Stress	11,722	1/21	0,003	0,358
Gute Stimmung	21,894	1/21	$\leq 0,001$	0,510
Wachheit	21,336	1/21	$\leq 0,001$	0,504
<b>BDNF im Sulkusfluid</b>	26,719	1/21	$\leq 0,001$	0,560
<b>IL-1<math>\beta</math> im Sulkusfluid</b>	34,481	1/21	$\leq 0,001$	0,621
<b>IL-8 im Sulkusfluid</b>	76,403	1/21	$\leq 0,001$	0,784

**Tabelle A3.4b Zusammenhang der Kovariate Geschlecht mit dem Wert der jeweiligen Abhängigen Variablen in Phase 4.**

Abhängige Variablen	F-Wert	Freiheitsgrade	Signifikanz p-Wert	$\eta^2$
<b>Stressindikator Cortisol im Speichel</b>	7,493	1/18	0,014	0,294
<b>Momentane Befindlichkeit</b>				
Ruhe	2,497	1/21	0,129	0,106
Stress	0,278	1/21	0,604	0,013
Gute Stimmung	0,075	1/21	0,786	0,004
Wachheit	0,004	1/21	0,949	0,000
<b>BDNF im Sulkusfluid</b>	3,908	1/21	0,061	0,157
<b>IL-1<math>\beta</math> im Sulkusfluid</b>	0,262	1/21	0,614	0,012
<b>IL-8 im Sulkusfluid</b>	0,863	1/21	0,363	0,039

**Originalarbeiten**

---

**Schut, C.,** Linder, D., Brosig, B., Niemeier, V., Ermler, C., Madejski, K., Saad, S., Gieler, U., Kupfer, J., 2011. Appraisal of touching behavior, shame and disgust: a cross-cultural-study. *International Journal of Culture and Mental Health*, doi:10.1080/17542863.2011.602530

**Schut, C.,** Mahmutovic, V., Gieler, U., Kupfer, J., 2012. Patient education for childhood atopic dermatitis: who is interested? *Journal der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft*, 10, 657 – 661.

**Schut, C.,** Weik, U., Tews, N., Gieler, U., Deinzer, R., Kupfer, J., 2012. Psychophysiological effects of stress management in patients with atopic dermatitis: Randomized controlled trial. *Acta Dermato-Venereologica*, doi: 10.2340/00015555-1415

**Tagungsbeiträge und publizierte Abstracts**

---

**Schut, C.,** Gieler, U., Brosig, B., Niemeier, V., Kupfer, J., 2009. The Touch, Shame, Disgust-Questionnaire (TSD-Q) – Data from multinational comparative studies. 13th Congress of the European Society for Dermatology and Psychiatry – ESDAP in Venice, Italy, *Acta Dermato-Venereologica*, 89,5 (Vortrag)

**Schut, C.,** Gieler, U., Mahmutovic, V., Kupfer, J., 2010. Wer hat Interesse an Patientenschulungen? Zusammenhang zwischen der Lebensqualität, Krankheitsbewältigung und dem Interesse an einer Neurodermitis-Schulung. *Zeitschrift für Med. Psychologie, Sonderheft zum Kongress der Deutschen Gesellschaft für Med. Psychologie und Med. Soziologie in Gießen*, 65 (Vortrag)

**Schut, C.,** Tews, N., Weik, U., Gieler, U., Deinzer, R., Kupfer, J., 2010. Auswirkungen eines Stressbewältigungstrainings auf den Schweregrad der atopischen Dermatitis. *Zeitschrift für Med. Psychologie, Sonderheft zum Kongress der Deutschen Gesellschaft für Med. Psychologie und Med. Soziologie in Gießen*, 65 (Vortrag)

**Schut, C.,** Weik, U., Tews, N., Gieler, U., Deinzer, R., Kupfer, J., 2011. Randomized Controlled Trial: Effects of a Stressmanagement Programme on Atopic Dermatitis. 14th Congress of the European Society of Dermatology and Psychiatry – ESDAP in Zaragoza, Spain. *Acta Dermato-Venereologica*, 91, 243 (Vortrag)

**Schut, C.,** Mahmutovic, V., Gieler, U., Kupfer, J., 2011. Patient-Education-Programmes for Atopic Dermatitis – Who is interested? 14th Congress of the European Society of Dermatology and Psychiatry – ESDAP in Zaragoza, Spain. *Acta Dermato-Venereologica*, 91, 249 (Poster)

**Schut, C.,** Reinisch, K., Gieler, U., Kupfer, J., 2011. Further Investigating Mental Itch Induction: What kind of stimulus increases scratching in patients with atopic dermatitis and healthy controls? 14th Congress of the European Society of Dermatology and Psychiatry – ESDAP in Zaragoza, Spain. *Acta Dermato-Venereologica*, 91, 249 (Poster)

**Anhang**  
**VIII. Publikationsverzeichnis**

---

**Schut, C.**, Claßen, A., Reinisch, K., Gieler, U., Kupfer, J., 2011. Mental itch induction in patients with chronic urticaria. 6th World Congress on Itch – Brest, France. Acta Dermato-Venereologica; 91, 632 (Poster)

Kupfer, J., **Schut, C.**, Gieler, U., 2011. Mental induction of itch. 6th World Congress on Itch – Brest, France. Acta Dermato-Venereologica, 91, 616 (Vortrag)

**Schut, C.**, Claßen, A., Reinisch, K., Gieler, U., Kupfer, J., 2011. Juckreizinduktion bei Patienten mit chronischer Urtikaria. Zeitschrift für Med. Psychologie, Abstractband zur Tagung der Deutschen Gesellschaft für Med. Psychologie 2011, Rostock, 40 (Vortrag)

**Schut, C.**, Claßen, A., Reinisch, K., Gieler, U., Kupfer, J., 2012. Mental itch induction in patients with chronic urticaria, patients with atopic dermatitis, and healthy controls. 39. Annual Meeting of the Arbeitsgemeinschaft Dermatologische Forschung (ADF), Marburg (Poster und Vortrag im Symposium Pruritusforschung)

**Schut, C.**, Zick, C., Felsch, A., Gieler, U., Kupfer, J., 2012. Rolle der Krankheitswahrnehmung und Bewältigungsstrategien bei der Beeinträchtigung durch das Krankheitsbild der Neurodermitis. Zeitschrift für Med. Psychologie, Abstractband zum Kongress der Deutschen Gesellschaft für Med. Psychologie in Heidelberg, 23 – 24 (Vortrag und Poster)

**Schut, C.**, Weik, U., Tews, N., Gieler, U., Deinzer, R., Kupfer, J., 2012. Effekte eines Stressbewältigungstrainings auf die Akutstressreaktion bei Patienten mit Neurodermitis. Zeitschrift für Med. Psychologie, Abstractband zum Kongress der Deutschen Gesellschaft für Med. Psychologie in Heidelberg, 46 (Vortrag und Poster)

Tews, N., **Schut, C.**, Weik, U., Gieler, U., Kupfer, J., Deinzer, R., 2012. Auswirkungen eines Stressbewältigungstrainings auf die lokale Entzündungsregulation am Modell der persistierenden Gingivitis. Zeitschrift für Med. Psychologie, Abstractband zum Kongress der Deutschen Gesellschaft für Med. Psychologie in Heidelberg, 46 – 47 (Vortrag und Poster)

Fischbeck, S., Alleker, Ch., Arndt, A.-C., Beldoch, M., Deubner, R., Harnacke, D., Kursch, A., Leonhardt, C., Margraf-Stiksrut, J., Philipp, S., **Schut, C.**, Silbernagel, W., Springer, A., Stadler-Werner, B., Deinzer, R., 2012. Teach the Teacher: Lehre der Arzt-Patient-Kommunikation – Konzept eines neuen Fortbildungscurriculums der DGMP; Zeitschrift für Med. Psychologie, Abstractband zum Kongress der Deutschen Gesellschaft für Med. Psychologie in Heidelberg, 16 (Vortrag und Poster)

Harnacke, D., Alleker, A., Arndt, A.-C., Beldoch, M., Deubner, R., Margraf-Stiksrut, J., Philipp, S., **Schut, C.**, Silbernagel, W., Springer, A., Stadler-Werner, B., Deinzer, R., 2012. DGMP-Projekt Arzt-Patient Kommunikation – Fortbildung für Lehrende (Teach the Teacher): Evaluation des Pilot-Curriculums. Zeitschrift für Med. Psychologie, Abstractband zum Kongress der Deutschen Gesellschaft für Med. Psychologie in Heidelberg, 16 – 17 (Vortrag und Poster)

**Anhang**  
**VIII. Publikationsverzeichnis**

---

**Schut, C.**, Reinisch, K., Claßen, A., Muhl, S., Gieler, U., Kupfer, J. 2012. Mental itch induction in patients with skin-diseases and healthy controls. 21<sup>st</sup> Congress of the European Academy of Dermatology and Venereology (EADV), Prag (Vortrag)

**Schut, C.**, Mahmutovic, V., Gieler, U., Kupfer, J., 2012. Patientenschulungen bei kindlicher Neurodermitis: Wer zeigt Interesse? 20. Jahrestagung des Arbeitskreises Psychosomatische Dermatologie, Halle (Vortrag)

**Buchbeiträge**

---

Gieler, U., Grolle, M., **Schut, C.**, Kupfer, J. 2010. Ekel – Psychosomatische Aspekte, In: Vogt, R. (Hg): Ekel als Folge traumatischer Erfahrungen. Psychosozial-Verlag, Gießen.

**Anhang**  
**IX. Eidesstattliche Erklärung**

---

**Eidesstattliche Erklärung**

„Hiermit erkläre ich an Eides statt, dass ich die vorliegende Arbeit selbständig und ohne unzulässige Hilfe oder Benutzung anderer als der angegebenen Hilfsmittel angefertigt habe. Alle Textstellen, die wörtlich oder sinngemäß aus veröffentlichten oder nichtveröffentlichten Schriften entnommen sind, und alle Angaben, die auf mündlichen Auskünften beruhen, sind als solche kenntlich gemacht. Bei den von mir durchgeführten und in der Dissertation erwähnten Untersuchungen habe ich die Grundsätze guter wissenschaftlicher Praxis, wie sie in der „Satzung der Justus-Liebig-Universität Gießen zur Sicherung guter wissenschaftlicher Praxis“ niedergelegt sind, eingehalten. Ich versichere, dass Dritte von mir weder unmittelbar noch mittelbar geldwerte Leistungen für Arbeiten erhalten haben, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertation stehen, und dass die vorgelegte Arbeit weder im Inland noch im Ausland in gleicher oder ähnlicher Form einer anderen Prüfungsbehörde zum Zweck einer Promotion oder eines anderen Prüfungsverfahrens vorgelegt wurde. Alles aus anderen Quellen und von anderen Personen übernommene Material, das in der Arbeit verwendet wurde oder auf das direkt Bezug genommen wird, wurde als solches kenntlich gemacht. Insbesondere wurden alle Personen genannt, die direkt an der Entstehung der vorliegenden Arbeit beteiligt waren.

Mit der Überprüfung meiner Arbeit durch eine Plagiatserkennungssoftware bzw. ein internetbasiertes Softwareprogramm erkläre ich mich einverstanden.“

Gießen, den 12.12.2012

(Christina Schut)