

**Immunglobulin E als Marker für den immunologischen Status bei
multimodalen stationären psychosomatischen Patienten**

Inauguraldissertation
zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
des Fachbereichs Medizin
der Justus-Liebig-Universität Gießen

vorgelegt von Behrendt, Ann-Sophie
aus Dresden

Gießen 2024

Aus dem Fachbereich Medizin der Justus-Liebig-Universität Gießen

Klinik für Psychosomatik und Psychotherapie

Erster Gutachter: Prof. Dr. Eva Peters

Zweiter Gutachter: Prof. Dr. Ulf Müller-Ladner

Tag der Disputation: 05.03.2025

Inhaltsverzeichnis

1	EINLEITUNG.....	1
1.1	Dimensionen psychischer Belastung und deren Auswirkungen auf die körperliche Gesundheit	2
1.1.1	Historische Entwicklungen in der Stressforschung und Versuch einer Definition von Stress.....	2
1.1.2	Stressbedingte Entstehung von Krankheit.....	4
1.2	Immunologische Grundlagen und die Rolle von Immunglobulin E und im adaptiven Immunsystem.....	5
1.2.1	Die Rolle von B- und T-Lymphozyten im adaptiven Immunsystem.....	6
1.2.2	Antikörper des adaptiven Immunsystems	8
1.3	Einfluss von Stress auf das adaptive Immunsystem.....	12
1.4	Zusammenhang von IgE und psychischer Belastung – IgE als Biomarker	14
1.5	Zielsetzung der Arbeit.....	16
2	MATERIAL und METHODEN.....	17
2.1	Studiendesign - Rahmenbedingungen und Vorgehensweise	17
2.2	Studienkollektiv und Rekrutierung der Probanden	17
2.3	Studienverlauf und Blutprobengewinnung.....	19
2.4	Messinstrumente und -methoden	25
2.4.1	Bestimmung der IgE-Konzentration im Zentrallabor des UKGM Gießen 25	
2.4.2	Fragebögen	26
2.5	Zielparameter und Einflussgrößen	30
2.6	Statistische Methoden	31
3	ERGEBNISSE.....	33
3.1	Beschreibung der Stichprobe	33
3.2	Auswertung der klinischen und laborchemischen Parameter	40

3.2.1	Psychosomatische Diagnosen, Vorliegen einer atopischen Erkrankung und Medikamenteneinnahme als klinische Parameter	40
3.2.2	Leukozyten und C-reaktives Protein als laborchemische Entzündungsparameter und immunologische Biomarker	45
3.3	Auswertung der Fragebögen	47
3.4	Betrachtung des Zusammenhangs zwischen hohen IgE-Werten und der psychischen Belastung	55
3.5	Änderung der IgE-Werte im zeitlichen Verlauf.....	59
3.6	Veränderung der psychischen Belastung im Rahmen der stationären psychosomatischen Therapie und darüber hinaus	61
4	DISKUSSION	70
4.1	Der Zusammenhang zwischen hohen IgE-Werten und der psychischen Belastung von multimodalen stationären psychosomatischen Patienten	70
4.2	Keine Veränderungen der IgE-Werte im Laufe der psychosomatischen Behandlung und darüber hinaus	73
4.3	Die psychosomatische Therapie hat einen langanhaltenden Effekt bei multimodalen stationären psychosomatischen Patienten	73
4.4	Einschätzung der Stichprobe, der klinischen und laborchemischen Parameter sowie der genutzten Fragebögen	75
4.5	Limitationen der Arbeit	81
4.6	Ausblick und Empfehlungen für zukünftige Forschungen	82
4.7	Schlussfolgerung	84
5	ZUSAMMENFASSUNG	86
6	SUMMARY	87
7	Abkürzungs-, Abbildungs-, Tabellenverzeichnis	88
7.1	Abkürzungsverzeichnis	88
7.2	Abbildungsverzeichnis	90
7.3	Tabellenverzeichnis.....	91
8	LITERATURVERZEICHNIS	93

Anhang	XCIX
Eidesstaatliche Erklärung	CII
Danksagung	CIII

Gender Erklärung

In dieser Dissertation wird aufgrund der besseren Lesbarkeit auf eine geschlechtsneutrale Formulierung verzichtet. Sämtliche männlichen Schreibweisen beziehen sich gleichermaßen auf alle Geschlechter (m/w/d).

1 EINLEITUNG

Stress, ausgelöst durch unterschiedliche Stimuli, ist ein weit verbreitetes Phänomen unseres alltäglichen Lebens [1]. Wie sich Stress auf den Körper auswirkt, hängt von einer Vielzahl von Faktoren ab [2]. Je nach Intensität und Dauer der Belastung kann Stress prädisponierend für die Entstehung verschiedener Krankheiten sein [3,4]. Erste Grundlagen zur Stressforschung legten Walter B. Cannon Anfang des 20. Jahrhunderts und Hans Selye Mitte des 20. Jahrhunderts. Basierend auf deren Erkenntnissen wurden im Laufe der Zeit zahlreiche Stresskonzepte entwickelt. Unter anderem gründen die heute bekannten Stressachsen, die Sympathische Achse (SA) und die Hypothalamus-Hypophysen-Nebennieren-Achse (HHNA), die eine neuroendokrine Stressantwort vermitteln, auf den damaligen Forschungsergebnissen. Zahlreiche Studien konnten seit dem nachweisen, dass sowohl akuter als auch chronischer Stress das Immunsystem beeinflussen und somit Auswirkungen auf die körperliche Gesundheit haben [3–5]. Dabei spielt vor allem im Zusammenhang mit chronischem Stress die Produktion und Sekretion von Antikörpern, insbesondere von Immunglobulin-E-Antikörpern, eine entscheidende Rolle [6]. So können beispielsweise Allergien und Autoimmunerkrankungen stressinduziert entstehen oder sich verschlimmern [2]. Chronischer Stress kann sich jedoch auch auf die psychische Gesundheit auswirken und unter anderem zur Entstehung von Depressionen oder einer posttraumatischen Belastungsstörung (PTBS) beitragen [7,8]. Bei Patienten, die aufgrund dieser Diagnosen in stationärer psychosomatischer Behandlung sind, ist anzunehmen, dass sie im Zusammenhang mit ihrer Erkrankung chronischem Stress ausgesetzt waren oder sind. In der vorliegenden Arbeit soll daher die Relevanz von Immunglobulin E (IgE) als immunologischem Marker bei multimodalen stationären psychosomatischen Patienten untersucht werden. Der Fokus liegt dabei auf einem möglichen Zusammenhang zwischen der psychischen Belastung und der Höhe der im Blutplasma gemessenen IgE-Werte. Außerdem soll untersucht werden, welchen Einfluss eine multimodale psychosomatische Therapie in diesem Kontext auf die psychische Stressbelastung und die IgE-Werte im Blut hat.

1.1 Dimensionen psychischer Belastung und deren Auswirkungen auf die körperliche Gesundheit

1.1.1 Historische Entwicklungen in der Stressforschung und Versuch einer Definition von Stress

Seit Mitte des 20. Jahrhunderts haben zahlreiche Wissenschaftler die Auswirkungen von Stress auf den Körper untersucht. Eine genaue Definition für den Begriff „Stress“ zu finden gestaltete sich seit jeher aufgrund der Komplexität, die sich hinter diesem Begriff verbirgt, schwierig. Bereits 1985 umschrieb Seymour Levine die Herausforderung mit folgenden Worten: „Mein Kapitel definiert das Konzept von Stress. Ich bin mir nicht sicher, ob jemand, der diese Aufgabe übernimmt, ein riesiges Ego hat, unermesslich dumm oder vollkommen verrückt ist.“ [9]. Um die verschiedenen, heute existierenden Stresskonzepte zu verstehen, ist es notwendig auf die Forschungsergebnisse seit Ende des 19. Jahrhunderts zurückzublicken, da hier bereits der Grundstein für die aktuell gängigen Stresskonzepte gelegt wurde.

Als erster stellte der französische Physiologe Claude Bernard die Theorie auf, dass es verschiedene Mechanismen im Körper gibt, die miteinander interagieren, um ein konstantes inneres Milieu, das „Milieu intérieur“, aufrecht zu erhalten [10,11]. Walter B. Cannon erweiterte diese Theorie und führte den Begriff der Homöostase ein. Damit bezeichnete er die Stabilität von physiologischen Systemen, die den Körper am Leben erhalten [5,12]. Er stellte fest, dass verschiedene Stimuli dieses innere Gleichgewicht stören können und dass die zentral gesteuerte Sekretion von Adrenalin aus dem Nebennierenmark eine wichtige Rolle in der Wiedererlangung dieses Gleichgewichtes spielt. In Tierexperimenten demonstrierte er den Anstieg der Adrenalkonzentration im Blut bei Angst oder Schmerz, was wiederum zu einem erhöhten Blutzuckerspiegel und zu einer veränderten Blutzirkulation mit einer besseren Durchblutung von Herz, Lunge und Gehirn führte [13]. Demnach wird der Körper zunächst aus seinem inneren Gleichgewicht ausgelenkt, um effizienter auf die Gefahrensituation, bzw. Anstrengung reagieren zu können. Sobald der entsprechende Stimulus nicht mehr vorhanden ist, kann die Homöostase wieder hergestellt werden. Die Kompensationsmechanismen, die zum Ziel haben, die Homöostase wieder herzustellen werden heutzutage als „Stressantwort“

bezeichnet [7]. Die Reaktion des Organismus auf eine entsprechende Bedrohung benannte Cannon damals als Bereitschaft zu „fight or run“ (kämpfen oder weglaufen), woraus später die bekannte „Fight-or-flight“-Reaktion (Kampf-oder-Flucht-Reaktion) wurde [10,12,13]. Die Erkenntnis Cannons, dass das sympathische Nervensystem und das Nebennierenmark in diesem Fall eine funktionelle Einheit bilden und Adrenalin dabei als chemischer Botenstoff fungiert, ist die Grundlage für die heute etablierte Sympathische Achse (siehe Kapitel 1.3). Nach den Erkenntnissen Cannons ließe sich Stress somit als Bedrohung der Homöostase definieren [7].

Hans Selye, der „Vater der Stressforschung“ definierte Stress als unspezifische Reaktion des Körpers auf jedwede Anforderung, unabhängig von den Stress auslösenden Agenzien (Stressoren) [7]. Er bezeichnete diesen Prozess als „allgemeines Adaptationssyndrom“ und unterteilte es in 3 Phasen: 1. Alarmreaktion, 2. Anpassungs- und 3. Erschöpfungsphase [10]. Selye bemerkte bereits damals, dass chronischer Stress zu Erschöpfung und letztendlich zur Schädigung des Körpers führt. Seine Vielzahl von Experimenten und Beobachtungen ließen ihn jedoch auch schlussfolgern, dass zusätzlich zu der allgemeinen eine Stressor-spezifische, neuroendokrine Reaktion im Körper abläuft. Diese Annahme bildete die Grundlage für die Entdeckung der Hypothalamus-Hypophysen-Nebennieren-Achse (siehe Kapitel 1.3) [14]. Das Konzept von Stress wurde seit dem immer wieder weiterentwickelt und zunehmend spezifiziert [7]. Zu Beginn der Stressforschung bezogen sich die Stresskonzepte vor allem auf physiologischen Stress. Mittlerweile kann Stress in physiologischen und psychologischen Stress unterteilt werden [15]. Verschiedene Untersuchungen konnten nachweisen, dass insbesondere die Aktivierung der HHNA eher durch emotionale Stimuli als durch physiologischen Stress verursacht wird, was den Anstoß für eine entsprechende Einteilung gab [7]. Sowohl physiologischer Stress als auch psychologischer Stress können weiter unterteilt und spezifiziert werden. Bei psychologischem Stress ist beispielsweise eine Unterteilung in emotionalen Stress, kognitiven Stress, wahrgenommenen Stress und psychosozialen Stress möglich [7]. Aufgrund der Vielschichtigkeit des Stressbegriffes und der unterschiedlichen Dimensionen von Stress, wurden im Laufe der Zeit verschiedenste Instrumente zur Bestimmung von Stress entwickelt [16,17]. In der vorliegenden Arbeit soll insbesondere psychischer Stress und dessen Auswirkungen auf die körperliche Gesundheit eine Rolle spielen. Dabei wird der Stress der Probanden über die Ausprägung

der psychischen Erkrankung, die durch verschiedene Fragebögen-Scores ermittelt wird, definiert.

1.1.2 Stressbedingte Entstehung von Krankheit

Mittlerweile ist davon auszugehen, dass Stress sowohl positive als auch negative Auswirkungen auf die Gesundheit haben kann [7]. In diesem Zusammenhang wird unter anderem zwischen Eustress und Distress unterschieden. Stressoren, die das Potential haben die Homöostase des Körpers aus dem Gleichgewicht zu bringen, können dieses Gleichgewicht in unterschiedlicher Intensität beeinflussen und damit zu verschiedenen Stresseffekten führen. Im Falle von Eustress wird die Homöostase nur mäßig durch Stressoren beeinflusst und dadurch eine moderate Stressantwort ausgelöst. Diese wiederum führt zu einer besseren Pufferkapazität der Homöostase, was sich im Endeffekt positiv auf den Körper auswirkt [7]. Im Gegensatz dazu wirkt bei Distress ein Stressor stark auf die Homöostase ein, was zu einer ausgeprägten und übermäßigen Stressantwort führt und einen negativen Einfluss von Stress auf die Gesundheit zur Folge hat [7].

Wie sich Stress auf den Körper auswirkt, hängt jedoch auch von vielen weiteren Faktoren ab. Zu diesen Faktoren zählen unter anderem die individuelle Interpretation der Stressoren und Stimuli, der soziale Status, genetische Faktoren, das Geschlecht, der Entwicklungsstand und die individuelle, lebenslange Erfahrung [2]. Außerdem ist die Ausprägung der körperlichen Reaktion auf Stress stark von sozialen Einflussfaktoren abhängig. Zu diesen gehören beispielsweise die Interaktion mit dem und die Unterstützung durch das soziale Umfeld [2,10,18]. Je nachdem, wie ein Stressor durch das jeweilige Individuum bewertet und interpretiert wird und je nach körperlicher Verfassung der Person, kann Stress somit zum prädisponierenden Faktor für die Entstehung von Krankheiten werden [3,4]. Dabei spielen unter anderem die Chronizität (akut vs. chronisch) und die Intensität des Stressors eine Rolle. Bei einer akuten Stresssituation führt die Ausschüttung von Stresshormonen und Mediatoren zur Aufrechterhaltung der Homöostase und somit zum Schutz und zur Anpassung des Organismus an die entsprechenden Anforderungen. Dieser Vorgang wird als „Allostase“ bezeichnet [3,5]. Primäre Systeme der allostatistischen Regulation sind die bereits erwähnte SA, über die es zur erhöhten Katecholaminfreisetzung (Adrenalin und Noradrenalin) kommt, und die HHNA, durch deren Aktivierung vermehrt Cortisol freigesetzt wird

[10,19]. Die genaueren molekularen Abläufe, die durch diese beiden Stressachsen in Gang gesetzt werden, werden in Kapitel 1.3 detaillierter betrachtet. Neben diesen beiden genannten Stressachsen werden außerdem die cholinerge Achse (CA) und die Neutrophin-Neuropeptid-Achse (NNA) aktiviert, was in Stresssituationen zur Produktion und Freisetzung von Acetylcholin sowie Neutrophinen und Neuropeptiden, wie z.B. Substanz P, führt [10,18–20]. Im Rahmen einer physiologischen Stressreaktion kommt es über die Aktivierung der unterschiedlichen Stressachsen zu einem Zusammenspiel des Nerven-, Immun- und endokrinen Systems. Diese Systeme befinden sich in einem kontinuierlichen Austausch in dem Versuch, den Körper im Gleichgewicht (Homöostase) und frei von Erregern zu halten. Bedingt durch die Stressfrequenz und -intensität kann es jedoch zu einer Dysbalance der allostatischen Systeme kommen, was zu einer chronischen Aktivität und zu einem ineffizienten Management der Allostase führt, der sogenannten „allostatischen Last“ [3,5,21]. Daraus resultieren auf lange Sicht negative gesundheitliche Folgen wie Bluthochdruck, Fettleibigkeit, Atherosklerose, Depression, Infektionskrankheiten, Autoimmun- und Krebserkrankungen [3,5,18].

Für die vorliegende Arbeit ist der Zusammenhang zwischen Stress und den dadurch bedingten Veränderungen des Immunsystems von besonderer Relevanz. Zum besseren Verständnis der komplexen Zusammenhänge wird im Folgenden zunächst ein Überblick über die wichtigsten immunologischen Grundlagen gegeben.

1.2 Immunologische Grundlagen und die Rolle von Immunglobulin E und im adaptiven Immunsystem

Das menschliche Immunsystem hat die Aufgabe, den Körper vor äußeren Gefahren durch potentielle Krankheitserreger im Sinne von Bakterien, Viren, Pilzen und Parasiten zu schützen [22]. Da diese Mikroben allgegenwärtig sind, ist das Immunsystem dauerhaft damit beschäftigt, Angriffe von außen abzuwehren. Die Möglichkeiten einer Immunreaktion bestehen aus einer Vielzahl von Mechanismen, die grob in zwei Kategorien unterteilt werden: 1. Erkennen einer Entität als nicht-körperigen und 2. Reaktion auf die Entität, die zur Elimination führt – die Immunantwort. Bei der Immunantwort kann zwischen der angeborenen und adaptiven Immunantwort unterschieden werden. Das Erkennen und die Reaktion der angeborenen Immunantwort auf Pathogene ist nur wenig spezifisch und läuft stets auf die gleiche Weise ab. Dabei

spielt es keine Rolle, ob der Organismus durch ein dem Körper bekanntes oder ein dem Körper unbekanntes Pathogen angegriffen wird [23,24]. Die adaptive Immunantwort hingegen beinhaltet ein hoch spezifisches Erkennen und Bekämpfen von Pathogenen sowie die Ausbildung eines „Immungedächtnisses“. Das führt zu einer effektiven und schnelleren Reaktion vor allem auf wiederholte Infektionen durch dem Körper bereits bekannte Erreger [22–24]. Beide Formen der Immunantwort sind eng miteinander verknüpft und hängen voneinander ab. Eine optimale Verteidigung des Körpers gegenüber Pathogenen ist demnach nur möglich, wenn sowohl das angeborene als auch das adaptive Immunsystem gut funktionieren und beide miteinander interagieren [24].

1.2.1 Die Rolle von B- und T-Lymphozyten im adaptiven Immunsystem

In den nun folgenden Punkten sollen der Aufbau und die Funktion des adaptiven Immunsystems einer genaueren Betrachtung unterzogen werden, da in der vorliegenden Arbeit das Hauptaugenmerk auf Immunglobulin E (IgE) als immunologischem Marker liegt, das Teil des adaptiven Immunsystems ist.

Innerhalb des adaptiven Immunsystems lässt sich eine weitere Unterteilung in humorale und zellvermittelte Immunantwort vornehmen (**Abbildung 1**). Bei der humoralen Immunantwort spielen B-Lymphozyten eine entscheidende Rolle, während die zellvermittelte Immunantwort durch T-Lymphozyten gesteuert wird [23–25]. Die Aufgabe der B-Lymphozyten besteht in der Produktion von Proteinen, sogenannten Antikörpern. Diese eliminieren und neutralisieren Pathogene und deren Toxine, die sich außerhalb körpereigener Zellen im Blut oder in den Schleimhäuten des Organismus befinden. B-Zellen und ihre Antikörper sind dabei in der Lage, viele verschiedene Moleküle wie Proteine, Kohlenhydrate, Nukleinsäuren und Lipide zu erkennen und zu eliminieren [23]. T-Lymphozyten hingegen erkennen lediglich Proteinantigene intrazellulärer Erreger, bzw. internalisierte, von körpereigenen Zellen präsentierte Proteinantigene. Als T-Helfer-Zelle (T_H -Lymphozyt) aktivieren sie andere Immunzellen, um Pathogene zu eliminieren oder töten als zytotoxische T-Zelle (T_C -Lymphozyt) die infizierten, körpereigenen Zellen ab. Die „Kommunikation“ der T-Lymphozyten mit anderen Zellen erfolgt über Botenstoffe, sogenannte Zytokine. Diese werden nach der Aktivierung der T-Lymphozyten, die durch Pathogene erfolgt, freigesetzt.

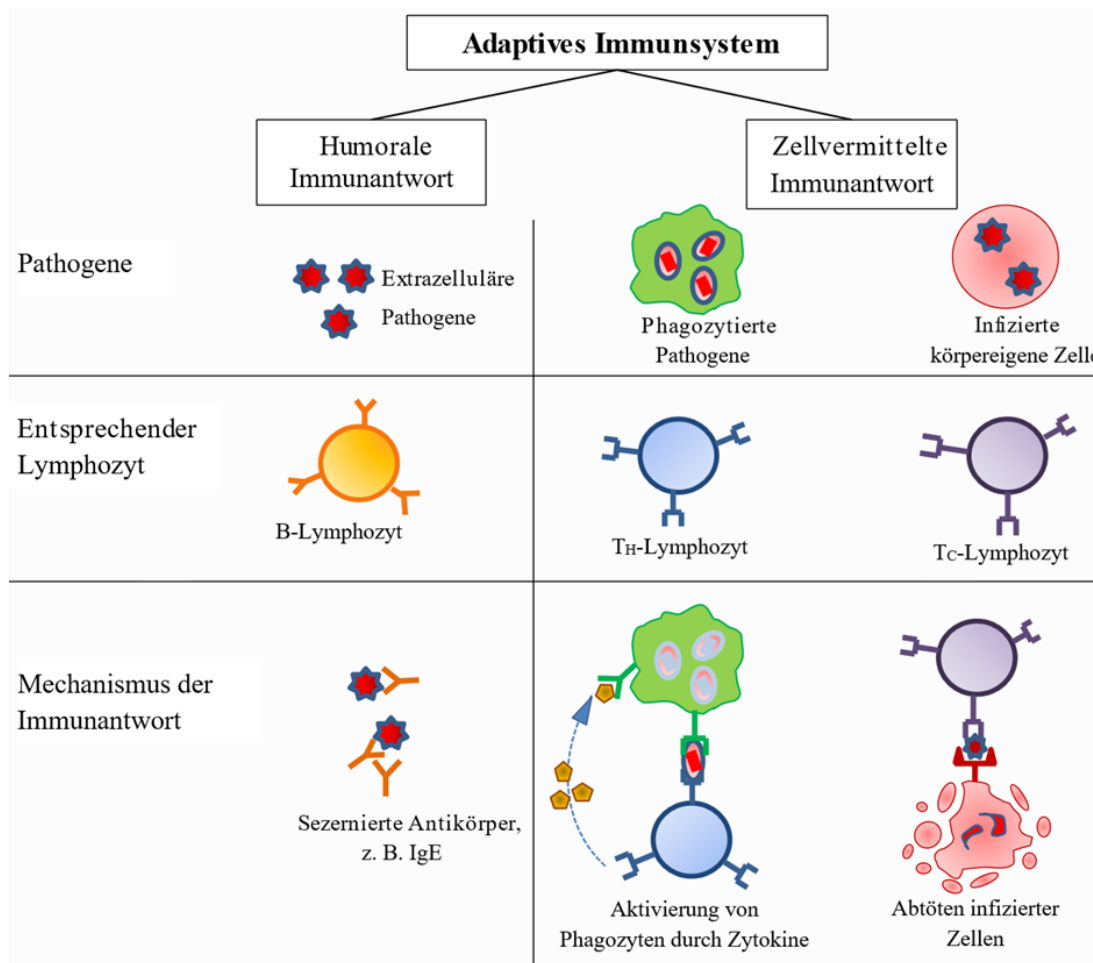


Abbildung 1 Unterteilung des adaptiven Immunsystems

Die Unterteilung erfolgt in eine humorale Immunantwort, bei der B-Lymphozyten Antikörper (z.B. IgE) sezernieren, um extrazelluläre Erreger zu eliminieren, und in eine zellvermittelte Immunantwort, bei der verschiedene Typen von T-Lymphozyten infizierte Zellen eliminieren oder Phagozyten rekrutieren und aktivieren, um phagozytierte Erreger abzutöten (modifiziert nach [23], S. 4); T_H-Lymphozyt – T-Helfer-Zelle, T_C-Lymphozyt – zytotoxische T-Zelle

Sowohl B-Lymphozyten als auch T-Lymphozyten sorgen letztendlich dafür, dass im Körper befindliche Pathogene (Antigene) ganz spezifisch abgewehrt werden können. Doch auch die Zusammenarbeit der beiden Zelltypen darf dabei nicht außer Acht gelassen werden [23]. B-Lymphozyten produzieren nicht nur Antikörper, sondern gehören auch zu den Antigen-präsentierenden Zellen (APC). Als solche können B-Lymphozyten über ihre hochaffinen, membranständigen Immunglobulin-Rezeptoren spezifische Antigene binden, in sich aufnehmen, in Peptide zerlegen und diese gebunden an MHC-II-Moleküle an ihrer Oberfläche präsentieren. Aktivierte T_H-Lymphozyten können die von den B-Lymphozyten präsentierten Peptide erkennen und exprimieren daraufhin einen Liganden (CD40L), der an den CD40-Rezeptor der B-Zelle bindet und dadurch die B-Zell-Proliferation und Antikörperproduktion stimuliert. Außerdem werden von den aktivierten T_H-Lymphozyten Zytokine produziert und sezerniert, die an Zytokinrezeptoren der B-

Lymphozyten binden und ebenfalls deren Proliferation und Antikörperproduktion stimulieren. Diese Art der Antikörperproduktion wird als T-Zell-abhängige Antikörperproduktion bezeichnet. Ohne die Interaktion der B-Zellen mit den T_H-Lymphozyten wäre eine Aktivierung der B-Lymphozyten und eine Produktion von Antikörpern als Reaktion auf Proteinantigene nicht möglich. Darüber hinaus regulieren die T-Lymphozyten durch die beschriebene Interaktion den Isotypenwechsel in B-Lymphozyten [6,23]. Dieser Vorgang wird im Abschnitt 1.2.2 genauer erläutert.

1.2.2 Antikörper des adaptiven Immunsystems

Antikörper sind Glykoproteine, die unter dem Begriff der Immunglobuline zusammengefasst werden und folgendermaßen aufgebaut sind [6,23]: Ein Antikörpermolekül besteht aus zwei identischen leichten und zwei identischen schweren Ketten. Die einzelnen Ketten sind über Disulfidbrücken miteinander verbunden, so dass sich eine Y-förmige Struktur ergibt (**Abbildung 2**).

Sowohl die leichten Ketten als auch die schweren Ketten bestehen aus einem variablen (V) Teil und einem konstanten (C) Teil. Jeder der variablen Regionen beinhaltet drei hypervariable Bereiche, die für die Antigenerkennung zuständig sind. Der Anteil des Antikörpers, der die leichte Kette und einen Teil der schweren Kette beinhaltet und für die Antigenbindung benötigt wird, wird als Fab-Teil (fragment antigen-binding) bezeichnet. Der andere Bereich, bestehend aus den übrigen Teilen der schweren Ketten, wird Fc-Teil (fragment crystalline) genannt und ist für die biologische Aktivität, bzw. die Effektorfunktion des Antikörpers zuständig und dient je nach Antikörper auch zur Verankerung in der Zellmembran von B-Zellen. Jedes Antigen besteht demnach aus 2 Fab- und einem Fc-Teil.

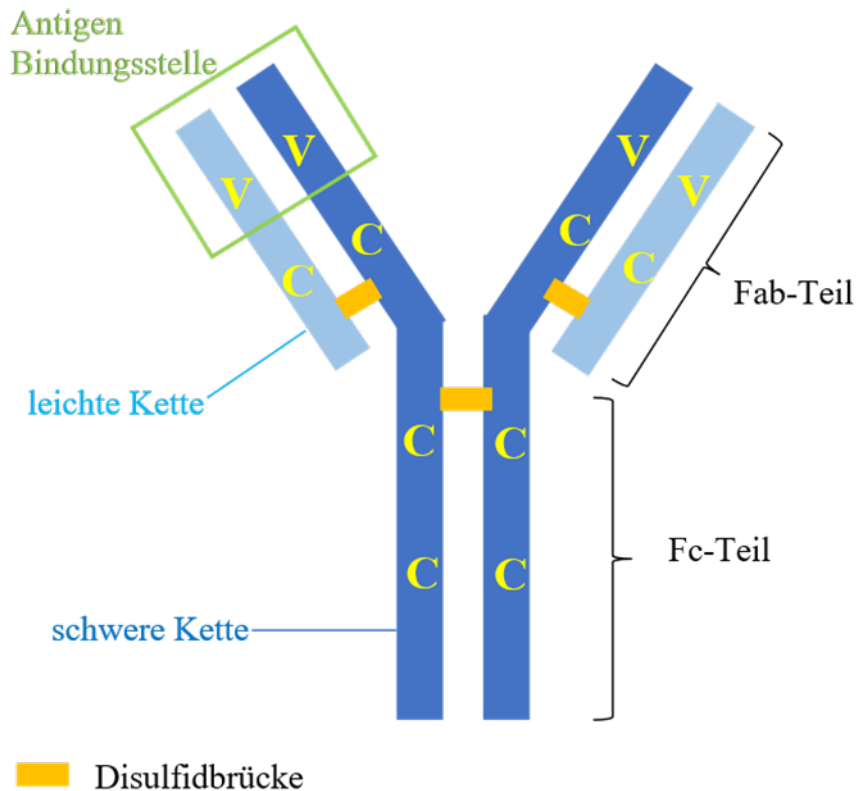


Abbildung 2 Schematische Darstellung des Aufbaus eines Antikörpers

Ein Antikörper bestehend aus 2 leichten und 2 schweren Ketten, die durch Disulfidbrücken miteinander verbunden sind. Leichte und schwere Ketten bestehen aus einem variablen Teil (V) und einem konstanten Teil (C). Der Fab-Teil (fragment antigen-binding) dient zur Bindung von Antigenen, der Fc-Teil (fragment crystalline) ist für die biologische Aktivität bzw. die Effektorfunktion zuständig (modifiziert nach [23], S. 75)

Insgesamt gibt es fünf verschiedene Antikörperklassen, sogenannte Isotypen [6,23]. Je nachdem aus welchen schweren Ketten (μ , δ , α , γ , ϵ) ein Antikörper besteht, wird dieser einer entsprechenden Antikörperklasse zugeordnet. Die Antikörperklassen werden demnach als IgM, IgD, IgA, IgG, IgE bezeichnet.

Wie bereits zuvor erwähnt, sind B-Lymphozyten für die Antikörperproduktion als Teil der humoralen Immunantwort verantwortlich. Ein naiver B-Lymphozyt exprimiert auf seiner Oberfläche IgM- und IgD-Antikörper als Teil der B-Zell-Rezeptoren mit identischen Antigenerkennungsstellen. Wird der B-Lymphozyt durch die Bindung von Antigenen aktiviert, kommt es zur Aktivierung und Proliferation der antigenspezifischen B-Zelle. Dieser Vorgang wird als klonale Expansion bezeichnet [22]. Die klonalen Tochterzellen werden zu antikörperproduzierenden Plasmazellen. Dabei werden zunächst hauptsächlich IgM-Antikörper in löslicher Form sezerniert. Durch den Einfluss von T-Lymphozyten werden auch einige der Plasmazellen stimuliert, Antikörper mit anderen

schweren Ketten zu produzieren (Isotypenwechsel) [22]. Durch die Signale des CD40-Rezeptors und der Zytokinrezeptoren werden molekulare Mechanismen ausgelöst, die zur Rekombination von sogenannten S-Regionen und zu Doppelstrangbrüchen in der DNA der Plasmazellen führen. Dies bedingt letztendlich, dass die „Genabschnitte für den konstanten Teil der schweren Kette von IgM [...] durch Genabschnitte für den konstanten Teil einer anderen schweren Kette [...] ausgetauscht“ [22] werden. So kommt es zur Produktion anderer Antikörper als IgM, die bei gleicher Antigenspezifität eine andere Effektorfunktion übernehmen können.

Jede Art von Antikörper hat andere Eigenschaften und eine andere Aufgabe im Bereich der Immunabwehr. IgM kann gebunden auf naiven B-Lymphozyten oder in sezernierter Form als Pentamer im Blut und im Gewebe vorkommen und dient entweder als Teil des B-Zell-Rezeptors oder der Neutralisierung von Erregern und der Komplementaktivierung [22,23]. IgD ist als Monomer, exprimiert von B-Lymphozyten, ebenfalls Teil des B-Zell-Rezeptors [23]. IgA kommt in sezernierter Form als Dimer mit zwei Antikörper-Grundeinheiten in Sekreten und Schleimhäuten vor. Diese Antikörper dienen bereits außerhalb des Gewebes der Neutralisierung von Erregern und Toxinen. Außerdem findet sich IgA in der Muttermilch und schützt so die Magen-Darm-Schleimhäute des Neugeborenen [22,23]. IgG ist ein Monomer, das in sezernierter Form im Blut zirkuliert. Aufgrund der guten Diffusionsfähigkeiten aus dem Blut ins Gewebe, dienen IgG-Antikörper vor allem dem spezifischen Schutz des Gewebes. Dort können die Antikörper sowohl Erreger und Toxine neutralisieren als auch Erreger markieren (opsonieren) und das Komplementsystem aktivieren. Außerdem sind IgG-Antikörper Plazenta-gängig und werden zum Schutz des Neugeborenen auf den Fetus übertragen [22,23]. Wie zu Beginn des Abschnittes erwähnt, spielen IgE-Antikörper in der vorliegenden Arbeit als potentielle immunologische Marker eine zentrale Rolle und sollen daher im nächsten Abschnitt detailliert betrachtet werden.

1.2.2.1 IgE -Antikörper und dessen Funktion im Rahmen der Immunabwehr

Im Vergleich zu den anderen Immunglobulinen wurde IgE erst 1967 durch Ishizaka und dessen Mitarbeiter als bis dahin noch nicht bekannte Immunglobulin-Klasse identifiziert [24]. Immunglobulin E ist ein Antikörper-Molekül, das als Monomer in sehr geringer Konzentration ($< 1 \mu\text{g mL}^{-1}$) als gelöster Antikörper im Blut vorkommt. IgE ist in gelöster

Form sehr instabil und hat im Blut eine Halbwertszeit von nur etwa 2 Tagen. Meist wird IgE nach seiner Produktion sofort an hochaffine FcεI-Rezeptoren gebunden. Diese Rezeptoren finden sich unter anderem auf Mastzellen, Basophilen, Eosinophilen, antigenpräsentierenden Zellen und Monozyten. Neben dem hochaffinen FcεI-Rezeptor ist auch ein niedrigaffiner FcεII-Rezeptor bekannt, der sich auf B-Lymphozyten, Monozyten und dendritischen Zellen findet, dessen Funktion jedoch noch nicht geklärt ist [26]. Zur IgE-Produktion kommt es vornehmlich um größere Erreger (Parasiten), die über die Schleimhäute in den Körper eingedrungen sind, abzuwehren [22–24]. Was einst eine der Hauptbedrohungen für das menschliche Überleben war, ist heutzutage in vielen Regionen kaum noch von Relevanz. Trotzdem sollen die Vorgänge während einer Parasiteninfektion zum besseren Verständnis hier kurz dargestellt werden, da die immunologische Reaktion des Körpers, die durch chronischen Stress in Gang gesetzt wird, ähnlich abläuft.

Sobald ein Parasit ins Gewebe eindringt, kommt es über die T-Lymphozyten zu einer Aktivierung der sogenannten T_{H2}-Antwort. Dabei wird Interleukin 4 (IL-4) von den T_H-Zellen produziert und sezerniert, was die B-Lymphozyten zur IgE-Produktion stimuliert. Parallel dazu führt die Sekretion von IL-5 durch die T-Lymphozyten zu einer Stimulation und Reifung von Eosinophilen. Die IgE-Antikörper können an den Parasiten binden. Anschließend kommt es zur Bindung von Mastzellen und Eosinophilen über die hochaffinen FcεI-Rezeptoren an die IgE-Antikörper. Durch diese Bindung werden die Zellen dazu veranlasst, Histamine und toxische Substanzen freizusetzen, die den Parasiten schließlich abtöten und somit unschädlich machen. In den Regionen, wo parasitäre Erkrankungen kaum noch von Bedeutung sind, ist IgE vor allem im Rahmen von allergischen Reaktionen (Typ-I-Reaktion) relevant. Dabei führt der Kontakt mit dem allergenen Antigen zu einer vermehrten Produktion und Sekretion von IgE, das auf Mastzellen und Basophilen gebunden wird. Kommt es zu einem erneuten Allergenkontakt und damit zur Kreuzvernetzung der Fcε-Rezeptoren, werden die Mastzellen zur Freisetzung und Produktion von Mediatoren, wie Histamin, Bradykinin, Heparin und Prostaglandin stimuliert. Die Freisetzung dieser Mediatoren führt letztendlich zu einer lokalen Entzündungsreaktion und Flüssigkeits- und Proteinansammlung im Gewebe, was sich in Symptomen einer allergischen Reaktion, wie Juckreiz oder Ödemen äußert [6,23]. Diese Reaktion auf ein Allergen findet jedoch nicht

bei allen Menschen statt. Es gibt Individuen, die genetisch prädisponiert sind, allergisch auf eigentlich harmlose Allergene zu reagieren, sogenannte Atopiker. Diese Personen haben im Vergleich zu nicht Prädisponierten oft per se höhere IgE-Spiegel im Blut, die über der Norm von $100 \text{ IU } \mu\text{L}^{-1}$ liegen [22,26].

1.3 Einfluss von Stress auf das adaptive Immunsystem

In einer Vielzahl von Studien konnte gezeigt werden, dass das Immunsystem durch Stress beeinflusst wird [5,27–29]. Im Laufe der Zeit wurden viele Modelle entwickelt, um die komplexen Zusammenhänge zwischen Stress und dessen Einfluss auf das Immunsystem zu beschreiben. Das initiale Modell entstammte Selyes' Forschung, die ihn zu dem Schluss kommen ließ, dass Stress zu einer Immunsuppression führt [28]. Weitere der anfänglich durchgeführten Studien in diesem Bereich unterstützten das Modell mit ihren Beobachtungen, dass chronischer Stress mit einer Reduktion der Zytotoxizität von natürlichen Killerzellen (NK-Zellen) und einer reduzierten Lymphozytenproliferation einhergeht [28]. Dhabhar und McEwen [30] postulierten Ende des 20. Jahrhunderts, dass akuter Stress zu einer Umverteilung von T-Zellen in die Haut führt, wo sie am schnellsten und effektivsten gegen Eindringlinge agieren können. Chronischer Stress hingegen führt zu einer Umverteilung von T-Zellen aus der Haut weg. Basierend auf diesen Beobachtungen entwickelten sie ein zweiphasiges Modell, in dem akuter Stress zu einer verbesserten Immunreaktion führt und chronischer Stress mit einer Suppression der Immunfunktion assoziiert ist [20,28,31]. Bei der Betrachtung, welchen Einfluss Stress auf das Immunsystem hat, muss also zwischen akutem und chronischem Stress unterschieden werden.

Bei akut auftretendem Stress wird die bereits von Cannon beschriebenen „Fight and Flight“-Reaktion in Gang gesetzt [10,12,13]. Dabei kommt es, wie bereits erwähnt, über die SA zur Ausschüttung von Katecholaminen und über die HHNA zu einer Stimulation der Cortisolsekretion [2,19]. Das hat eine rasche Umverteilung der Immunzellen in die entsprechenden Zielorgane zur Folge, ebenso wie eine Verbesserung der Neutrophilenfunktion und der zellulären Immunität. Es kommt zur Produktion von Zytokinen, wie Tumornekrosefaktor α (TNF- α), Interleukin 1β (IL- 1β), Interleukin 10 (IL-10), Transforming growth factor β (TGF- β) und einer Vermehrung der zytotoxischen

T-Zellen. Die hohe Cortisolsekretion wiederum führt zur Suppression von TNF- α , Interferon γ (IFN- γ) und IL-12 [19,31]. Der Anstieg von zytotoxischen T-Lymphozyten und NK-Zellen und die damit einhergehende Zunahme von deren Aktivität sorgt für eine gesteigerte Funktion des Immunsystems [20]. Parallel zu den beschriebenen Vorgängen werden Mechanismen in Gang gesetzt, die über die Ausschüttung von adrenocortikotropem Hormon (ACTH) und Corticotropin-releasing Hormon (CRH) die Stressreaktion beenden und sie zur Homöostase bringen [2].

Im Gegensatz dazu liegt bei chronischem Stress eine erhöhte basale Cortisolsekretion vor, was mit einer reduzierten Erregbarkeit der HHNA einhergeht und zur Produktion von Zytokinen wie IL-4, IL-10 und IL-13 führt [19]. Außerdem wird die Sekretion proinflammatorischer Zytokine wie IL-12 und TNF- α gehemmt [2]. Bei chronischer Stressbelastung, , insb. durch psychische Stimuli, z.B. den Tod des Ehepartners und daraus resultierender Einsamkeit, durch Arbeitslosigkeit oder die Pflege von Angehörigen, konnten des Weiteren eine reduzierte Lymphozytenproliferationsrate und damit eine verminderte Lymphozytenaktivität beobachtet werden [20]. Zudem hat chronischer Stress einen Einfluss auf die natürlichen Killerzellen. Er reduziert deren Zellaktivität und Zytotoxizität [31]. Im Rahmen der Erforschung von chronischem Stress und dessen Auswirkungen auf das Immunsystem und damit auch auf die Gesundheit eines Individuums wurden im Laufe der Zeit paradox anmutende Beobachtungen gemacht, die zunächst durch keines der bestehenden Modelle erklärt werden konnten. Einerseits führt chronischer Stress zu Krankheiten, die durch inadäquate Immunität entstehen, wie z.B. Entzündungen oder Tumorerkrankungen [28]. Andererseits ist chronischer Stress mit Krankheiten assoziiert, die aufgrund einer übermäßigen Immunreaktion zustande kommen, wie z.B. Autoimmunerkrankungen und Allergien [28]. Dieses Paradoxon veranlasste Wissenschaftler, in weiteren Studien den Fokus auf die Annahme zu legen, dass chronischer Stress das Gleichgewicht der Immunantwort durch eine veränderte Zytokinsekretion verschieben könnte. Die daraus resultierenden Beobachtungen führten schließlich zur Etablierung des Zytokinverschiebungsmodells [28]. Dieses Modell soll im Weiteren näher beleuchtet werden, um die Bedeutung von IgE als Biomarker für die psychische Belastung zu erläutern.

1.4 Zusammenhang von IgE und psychischer Belastung – IgE als Biomarker

Um das Zytokinverschiebungsmodell zu verstehen, muss die Gruppe der T_H -Lymphozyten genauer betrachtet werden. Die T-Helferzellen können in mehrere Subpopulationen unterschieden werden. Die bisher bedeutendsten, deren Funktion bis jetzt am besten verstanden ist, sind die T_{H1} - und T_{H2} -Lymphozyten. Die Unterteilung in die Subgruppen kommt durch die Produktion und Sekretion unterschiedlicher Zytokine zustande, wodurch jede Gruppe eine andere Effektorfunktion übernimmt. T_{H1} - Zellen setzen Zytokine wie $IFN-\gamma$, $TFN-\alpha$ und IL-1 frei und aktivieren dadurch Makrophagen und Monozyten und stimulieren die IgG-Produktion. Das führt letztendlich vor allem zur Aufnahme und zum Abtöten von intrazellulären Erregern in Phagozyten [23]. T_{H2} -Zellen hingegen produzieren hauptsächlich IL-4, IL-5, IL-10 und IL-13, was zur Differenzierung von B-Lymphozyten und dem Immunglobulin-Isotypenwechsel führt. Die IgE-Produktion wird angeregt und Mastzellen und Eosinophile aktiviert (**Abbildung 3**) [23]. Die jeweiligen Zytokine unterstützen außerdem die Entwicklung der entsprechenden T-Helferzellen und unterdrücken die Entstehung der anderen T_H -Lymphozyten, sodass sich die Reaktion selbst verstärkt.

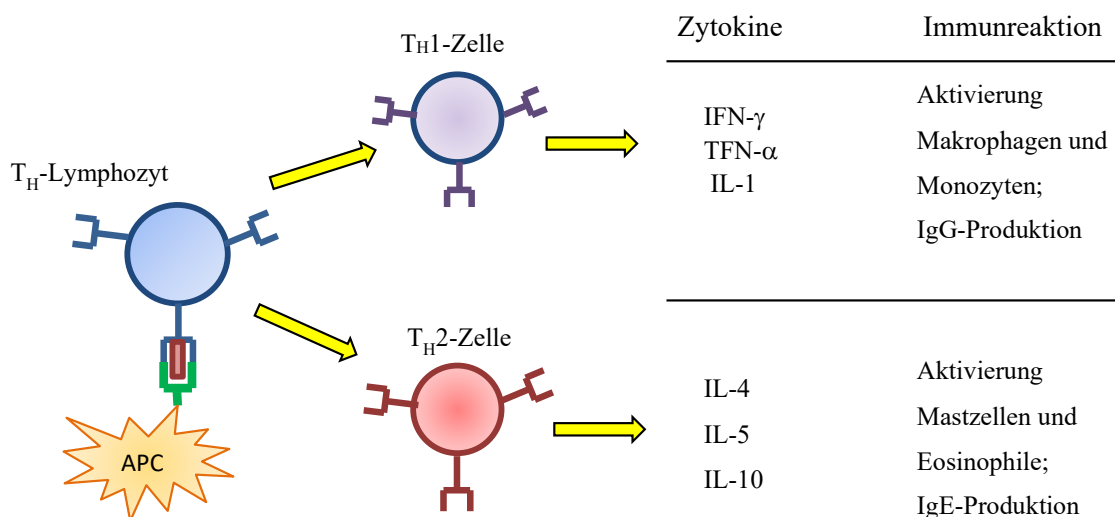


Abbildung 3 Differenzierung einer naiven $CD4^+$ T-Zelle

Differenzierung in die zwei bekanntesten Subgruppen T_{H1} - und T_{H2} -Zelle, die unterschiedliche Zytokine produzieren und dadurch unterschiedliche Effektorfunktionen ausüben. APC, Antigen präsentierende Zelle (modifiziert nach [23], S. 110)

In der Regel besteht ein Gleichgewicht zwischen der T_{H1} - und der T_{H2} -Antwort [6]. Das Zytokinverschiebungsmodell geht nun davon aus, dass durch stressbedingte Veränderungen des Immunsystems eine Dysbalance zwischen T_{H1} - und T_{H2} -Zellen entsteht, was letztendlich mit einer unphysiologischen Immunreaktion einhergeht. So können Verschiebungen zugunsten der T_{H1} -Antwort chronisch entzündliche Erkrankungen zur Folge haben und eine Auslenkung in Richtung der T_{H2} -Antwort Allergien oder Erkrankungen aus dem atopischen Formenkreis bedingen [6].

Chronischer Stress, z.B. in Form von psychischen Belastungen, führt wie bereits beschrieben zu einer erhöhten basalen Cortisolsekretion und damit zur Produktion von Zytokinen wie IL-4, IL-10 und IL-13 [1,19]. Bei gleichzeitiger Hemmung von IL-12, TNF- α und IFN- γ verschieben diese Prozesse das T_{H1}/T_{H2} -Gleichgewicht zugunsten der T_{H2} -Antwort [2,19]. Das wiederum steigert die T_{H2} -induzierte Produktion von IgE und wird als primärer Mechanismus für die stressinduzierte Entstehung bzw. Verschlimmerung von Allergien und Autoimmunerkrankungen diskutiert [2]. Diese molekularen Mechanismen dienen in der vorliegenden Arbeit als Grundlage für die Annahme, dass ein Zusammenhang zwischen der psychischen Belastung und erhöhten IgE-Werten im Serum bei psychosomatischen Patienten bestehen könnte – ein Aspekt, der bisher so noch nie untersucht wurde.

Des Weiteren gibt es Hinweise darauf, dass Erkrankungen des atopischen Formenkreises wie allergisches Asthma und atopische Dermatitis, bei denen genetisch bedingt eine Neigung zu T_{H2} -ausgelenkten Immunreaktionen und einer vermehrten IgE-Produktion bestehen, oftmals auch mit psychologischem Stress einhergehen [6]. Studien haben gezeigt, dass Personen, die an atopischer Dermatitis oder Asthma bronchiale erkrankt sind, im Vergleich zu Probanden einer Kontrollgruppe eher zu Angst und Depressionen neigen [32–37]. In einer Studie von Li et al. wurde beobachtet, dass Mäuse mit induzierter atopischer Dermatitis eher depressionsähnliche Symptome und ängstliches Verhalten aufweisen, als die Kontrollgruppe. Gleichzeitig waren die IgE-Level im Blut erhöht [37]. Auf der anderen Seite gibt es Untersuchungen, die sich ebenfalls mit dem Zusammenhang zwischen der Stresswahrnehmung bzw. dem psychologischen Status und der Höhe von IgE-Werten und anderen immunologischen Markern wie IL-4 oder IFN- γ beschäftigt haben und die dabei keine signifikanten Zusammenhänge nachweisen konnten [33,36]. Die bisher vorliegende Literatur ist demnach zum Teil widersprüchlich in ihren Aussagen

und lässt keine eindeutigen Schlussfolgerungen über einen Zusammenhang zwischen psychischer Belastung und den im Blut gemessenen IgE-Werten zu.

Eine Untersuchung, die sich mit dieser Verhältnismäßigkeit bei psychosomatischen Patienten, die sich in stationärer Behandlung befinden, auseinandersetzt, ist bisher noch nicht durchgeführt worden. Eben dieses Desiderat zu bearbeiten ist das Anliegen dieser Arbeit, wie im Folgenden aufgezeigt wird.

1.5 Zielsetzung der Arbeit

In der vorliegenden Arbeit soll die Relevanz von Immunglobulin E (IgE) als immunologischer Marker bei multimodalen stationären psychosomatischen Patienten untersucht werden, bei denen von einer vorliegenden chronischen Stressbelastung ausgegangen wird. Der Fokus liegt dabei auf dem möglichen Zusammenhang zwischen der psychischen Belastung und der Höhe der im Blutplasma gemessenen IgE-Werte und der Frage, welchen Einfluss eine multimodale psychosomatische Therapie in diesem Kontext auf die psychische Stressbelastung und die IgE-Werte im Blut hat.

Dabei sollen folgende Hypothesen getestet werden:

- 1) Es besteht ein Zusammenhang zwischen hohen IgE-Werten und der psychischen Belastung der Probanden.
- 2) Der IgE-Wert verändert sich im Laufe des Beobachtungszeitraumes. Dabei gibt es einen Unterschied im IgE-Verlauf zwischen Probanden mit normwertigen IgE-Ausgangswerten und Probanden mit von Beginn an erhöhten IgE-Werten.
- 3) Die psychosomatische Therapie hat einen langanhaltenden Effekt für die Probanden und spiegelt sich in der Höhe der IgE-Werte wider.

2 MATERIAL und METHODEN

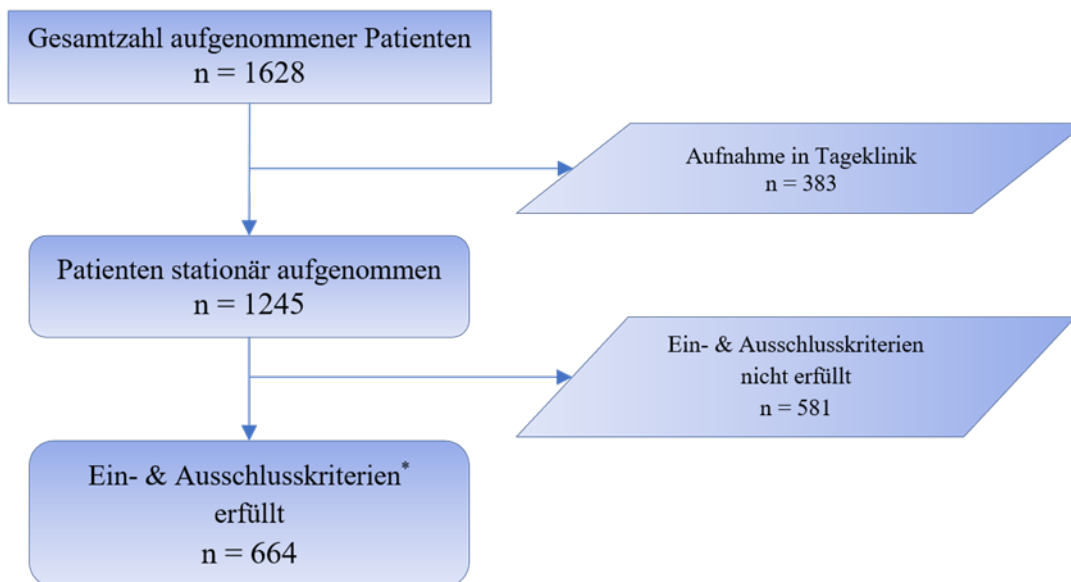
2.1 Studiendesign - Rahmenbedingungen und Vorgehensweise

Diese naturalistische Studie wurde als nicht interventionelle retrospektive Beobachtungsstudie angelegt. Sie untersucht den Zusammenhang zwischen IgE als immunologischen Marker und dem psychischen Stress von multimodalen stationären psychosomatischen Patienten. Dabei wird ermittelt, ob ein Zusammenhang zwischen hohen IgE-Werten und der psychischen Belastung der Patienten besteht und inwiefern sich die IgE-Werte über einen, im weiteren Verlauf der Arbeit genauer definierten, Untersuchungszeitraum entwickeln. Standardisierte Blutentnahmen und von Patienten ausgefüllte und in der Psychosomatik etablierte Fragebögen waren Grundlage für die in der Studie untersuchten Daten. Im Zeitraum von November 2011 bis Dezember 2016 wurden jede Woche dreimal täglich (dienstags bis donnerstags) in der Fachabteilung Psychosomatik des Universitätsklinikums Gießen Marburg (UKGM), Standort Gießen, Daten erhoben. Die gesammelten Daten von insgesamt 664 Probanden wurden anschließend selektiert, kategorisiert und zum Schluss durch Methoden der deskriptiven und analytischen Statistik mit den Programmen R, Version 4.0.2 (2020-06-22), und Graphpad Prism, Version 8.4.3 (2020-06-10), ausgewertet. Nähere Informationen zu den verwendeten Paketen und Versionen sind in Abschnitt 2.6 aufgeführt. Das Studiendesign wurde der Ethikkommission des Fachbereiches Medizin der Justus-Liebig-Universität Gießen vorgelegt und durch diese genehmigt.

2.2 Studienkollektiv und Rekrutierung der Probanden

Um in die Studie eingeschlossen zu werden, mussten bei den Probanden folgende Bedingungen erfüllt sein: Die Personen wurden für eine stationäre psychosomatische Behandlung in das UKGM am Standort Gießen aufgenommen. Zum Aufnahmezeitpunkt durften die Patienten nicht jünger als 18 Jahre sein. Die erste Blutentnahme (T1) erfolgte spätestens 24 Stunden nach der stationären Aufnahme zwischen 8:00 Uhr und 9:00 Uhr morgens. Vor der Blutentnahme durften die Patienten nicht rauchen, keinen Sport treiben und keinen Kaffee oder schwarzen Tee trinken, um in die Studie eingeschlossen zu werden. Zudem wurden nur Patienten in die Studie aufgenommen, die zuvor eine Einverständniserklärung diesbezüglich unterschrieben hatten.

Im Studienzeitraum von November 2011 bis Dezember 2016 stellten sich insgesamt 1628 Patienten zur psychosomatischen Behandlung im UKGM Gießen vor. Davon wurden 383 zur Behandlung in der Tagesklinik und 1245 zur stationären Behandlung aufgenommen. Von den 1245 Patienten erfüllten 664 die o.g. Ein- und Ausschlusskriterien (**Abbildung 4**). Somit ergab sich eine Studienpopulation von 664 sich in stationärer psychosomatischer Behandlung befindlicher Teilnehmer beiderlei Geschlechts im Alter zwischen 18 und 74 Jahren. Das Erkrankungsspektrum der Patienten umfasste unter anderem Angststörungen, Depressionen, somatoforme Störungen, Anpassungs- und Persönlichkeitsstörungen.



*Beschreibung der Ein- und Ausschlusskriterien in Abschnitt 2.2

Abbildung 4 Selektionsvorgang der infrage kommenden Probanden aus dem Zeitraum vom 30.11.2011 bis 28.12.2016

2.3 Studienverlauf und Blutprobengewinnung

Die Blutentnahmen und das Ausfüllen der Fragebögen erfolgte wöchentlich dienstags bis donnerstags in den Räumen der psychosomatischen Tagesklinik des UKGM Gießen in zwei separaten Räumen, sowohl mit Studienteilnehmern als auch mit Patienten, die keine Studienteilnehmer waren. Nur die entsprechenden Daten der Studienteilnehmer wurden anschließend weiterverarbeitet.

Folgende Materialien wurden für die Blutentnahme genutzt (**Tabelle 1**):

Tabelle 1 Liste der verwendeten Materialien bei der Blutentnahme

Material	Hersteller
Durapore Pflaster	3M HealthCare, (Neuss, Deutschland)
ES-Kompressen steril, 5 × 5 cm	Paul Hartmann AG (Heidenheim, Deutschland)
Safety- Multifly Kanüle	Sarstedt AG (Nümbrecht, Deutschland)
Softasept N Hautdesinfektion	B. Braun Melsungen AG (Melsungen, Deutschland)
Sterilium Classic pure, Händedesinfektion	BODE Chemie GmbH (Hamburg, Deutschland)
Stauschlauch	SCHWARZ Pflegesysteme (Isny im Allgäu, Deutschland)
BD Vacutainer (EDTA-Vacutainer) <u>Typ:</u> K2E, Plus Blood Collection Tubes, 10 mL <u>Zusatz:</u> 1,8 mg K ₂ EDTA mL ⁻¹ Vollblut (bei korrekter Füllhöhe)	Belliver Industrial Estate (Plymouth, UK)
BD Vacutainer (Heparin-Vacutainer) <u>Typ:</u> LH, Plus Blood Collection Tubes, 10ml <u>Zusatz:</u> Lithium-Heparin (17 IU mL ⁻¹)	Belliver Industrial Estate (Plymouth, UK)
BD Vacutainer (Serum- Vacutainer) <u>Typ:</u> SST II Advance, Plus Blood Collection Tubes, 8,5 mL <u>Zusatz:</u> Trenngel und Gerinnungsaktivator (Silikapartikel)	Belliver Industrial Estate (Plymouth, UK)
BD Vacutainer Einmal-Halter	Belliver Industrial Estate (Plymouth, UK)
BD Vacutainer Multiple Sample Luer Adapter	Belliver Industrial Estate (Plymouth, UK)

Die Blutentnahmen wurden unter standardisierten Bedingungen zwischen 8:00 Uhr und 9:00 Uhr morgens in einem der zwei Räume durchgeführt. Zuerst wurde ein Stauschlauch am Oberarm des Probanden angelegt, anschließend die Blutentnahmestelle desinfiziert,

mittels einer Butterfly-Nadel punktiert und durch Anstecken der Monovetten bzw. eines Vakuumadapters und der Vacutainer das Blut entnommen. Pro Proband erfolgte eine Standardblutentnahme im Rahmen des stationären Aufenthalts mit Abnahme einer Serum-, einer EDTA- und einer Citrat-Monovette. Diese wurden im weiteren Verlauf für Routinebestimmungen ins Zentrallabor des UKGM Gießen gegeben. Des Weiteren wurden zwei 8,5 mL Serum-Vacutainer, ein 10 mL Heparin-Vacutainer und drei 10 mL EDTA-Vacutainer Vollblut abgenommen. Das Blut in den Vacutainern wurde anschließend bei Raumtemperatur ins Labor transportiert und dort zur Gewinnung von DNA, Serum und Plasma aufbereitet, um später je nach Fragestellung gezielte Bestimmungen durchführen zu können. Da dies für die hier vorliegende Fragestellung nicht von Relevanz ist, wird im Folgenden nicht weiter auf die Blutaufbereitung im Labor eingegangen.

Die erste Blutentnahme (T1) wurde maximal 24 Stunden nach der stationären Aufnahme der Patienten durchgeführt. Anschließend folgte die stationäre psychosomatische Therapie. Diese beruht im UKGM Gießen auf einem multimodalen psychosomatischen Behandlungskonzept. Das beinhaltet tiefenpsychologisch fundierte Einzel- und Gruppentherapien mit Anwendung von verhaltenstherapeutischen Elementen. Des Weiteren haben Bewegungs-, Kunst- und Musiktherapie sowie Yoga und Psychoedukation ihren festen Platz im klinischen Alltag der Patienten. Die Patienten werden durch Sozialarbeiter betreut und haben regelmäßig Gespräche mit dem Pflegepersonal und den Ärzten. Die Einteilung der Patienten erfolgt je nach Intervention in vier Gruppen:

Gruppe A - Psychosomatik der Haut

Gruppe B - Persönlichkeits- und Traumafolgestörungen

Gruppe C - Krisenintervention

Gruppe D - Schmerzstation

Die zweite Blutentnahme (T2) wurde nach Beendigung der psychosomatischen Therapie, kurz vor der Entlassung der Patienten durchgeführt. Die dritte Blutentnahme (T3) erfolgte 10 Wochen nach der Entlassung im Rahmen der Nachsorge. Parallel zu den Blutentnahmen füllten die Patienten jeweils standardisierte Fragebögen in einem zweiten Raum der Tagesklinik aus. Der Studienablauf ist in Abbildung 5 schematisch zusammengefasst dargestellt.

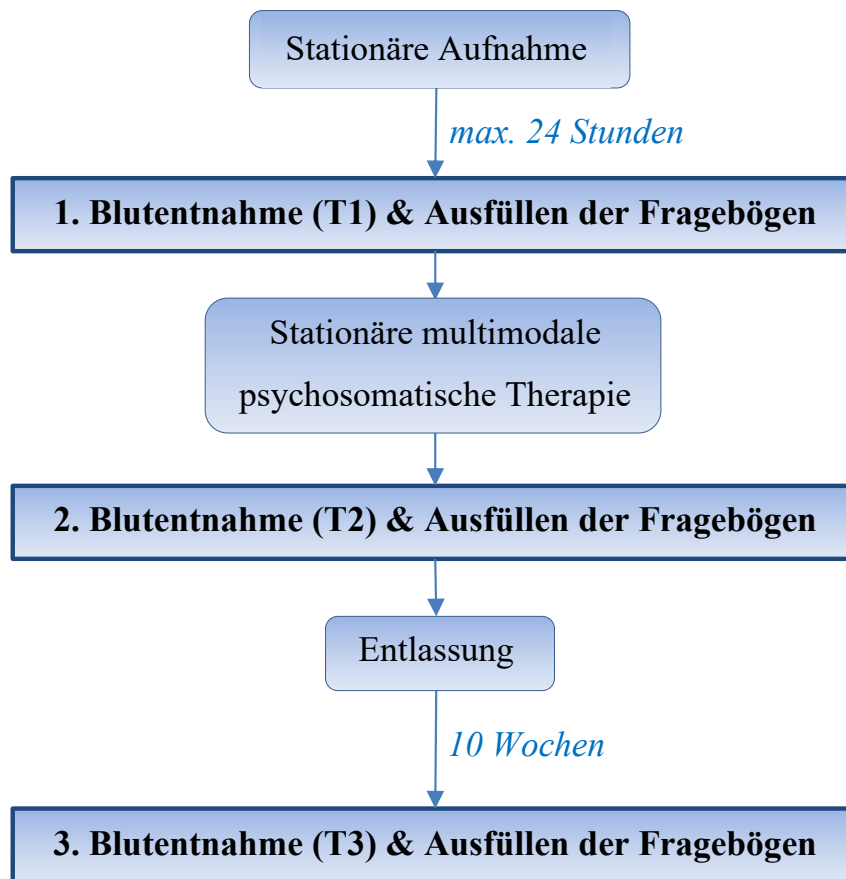


Abbildung 5 Studienablauf von der stationären Aufnahme über die psychosomatische Behandlung im UKGM Gießen bis zum Nachsorgetermin 10 Wochen nach Beendigung der stationären Therapie

Die gesammelten und erhobenen Daten wurden in eine Excel-Tabelle übertragen und in dieser kategorisiert. Um die Antworten der Fragebögen einzutragen, wurden mittels der für jeden Fragebogen üblichen Codierungsmethode die Angaben der Probanden in Zahlen umgeschrieben und anschließend eingetragen. Die Fragebögen-Scores konnten mit Hilfe der entsprechenden Formeln direkt in der Datentabelle berechnet werden. Nach der vollständigen Erhebung der Daten folgten ein weiterer Selektionsvorgang der Probanden und die Einteilung der zu betrachtenden Gruppen. Der gesamte Selektionsablauf ist in **Abbildung 6** und die Gruppeneinteilung in **Abbildung 7** dargestellt. Zunächst wurden die Probanden, bei denen kein IgE-Wert vorlag, ausgeschlossen. Bei jedem der Probanden sollte zum Ausgangszeitpunkt (T1) ein IgE-Wert vorliegen. War dies nicht der Fall, wurden auch diese Probanden exkludiert. Als nächstes kam es zur Selektion nach den Hauptdiagnosen, derentwegen die Patienten in stationärer psychosomatischer Behandlung waren. Patienten mit einer Form der Depression (F32.1, F33.1, F33.2), einer Angst- oder Panikstörung (F41.0, F41.1, F41.2), einer posttraumatischen

Belastungsstörung (F43.1), einer Anpassungsstörung (F43.2) oder einer Schmerzstörung (F45.40, F45.41) wurden in die Studie eingeschlossen. Zum Schluss wurden die Probanden, die die Fragebögen nicht ausgefüllt hatten, ebenfalls ausgeschlossen. Am Ende ergab sich dadurch eine Zahl von 510 Probanden.

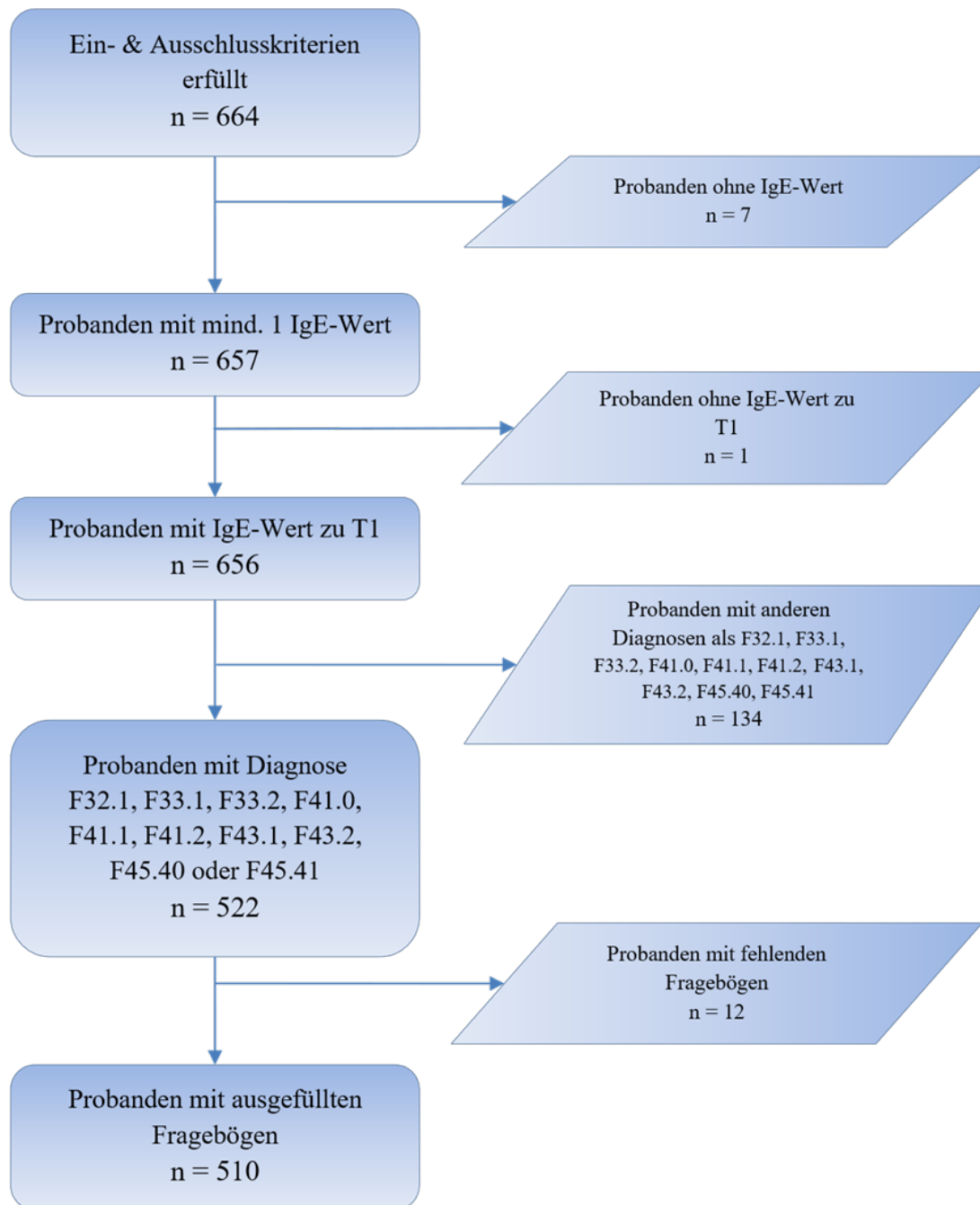


Abbildung 6 Selektionsvorgang nach vollständiger Datenerhebung

T1 – Untersuchungstermin 1; F32.1, F33.1, F33.2 – Formen der Depression; F41.0, F41.1, F41.2 – Angst- oder Panikstörung; F43.1 – Posttraumatische Belastungsstörung; F43.2 – Anpassungsstörung; F45.40, F45.41 – Schmerzstörung

Die 510 Probanden wurden anschließend in drei Gruppen eingeteilt, abhängig davon, zu wie vielen Untersuchungsterminen die Probanden erschienen waren. Jede dieser Gruppen wurde anschließend erneut unterteilt, je nach Höhe des gemessenen IgE-Wertes zu T1, in Probanden mit einem normwertigen IgE-Wert (nIgE) und Probanden, mit erhöhtem IgE-Wert (hIgE). Als Grenzwert wurden die vom Zentrallabor des UKGM Gießen angegebenen 100 IU mL^{-1} verwendet (**Abbildung 7**). Abschließend wurden in allen Gruppen noch die Probanden ausgeschlossen, die eine IgE-modifizierende Dauermedikation in Form von Glucocorticoiden (GC) oder Antihistaminika (AH) einnahmen. Damit sollte ein Einfluss dieser Medikation auf die IgE-Werte der Probanden von vornherein ausgeschlossen werden. Weitere IgE-modifizierende Medikamente, wie IgE-neutralisierende Antikörper, fanden sich bei keinem der Probanden in der Dauermedikation.

Im weiteren Verlauf werden die nach Untersuchungsterminen gebildeten Gruppen als Substudiengruppen bezeichnet. Die erste Substudiengruppe (1U) setzte sich aus allen Probanden mit mindestens einem Untersuchungstermin zusammen. Für die Gruppe „nIgE“ ergab sich so eine Probandenzahl von 351 Personen und für die Gruppe „hIgE“ eine Anzahl von 108 Personen. Die zweite Substudiengruppe (2U) umfasste alle Probanden, die mindestens zwei Untersuchungstermine wahrgenommen hatten. In der Gruppe „nIgE“ waren damit 116 Probanden und in der Gruppe „hIgE“ 39 Probanden. Die dritte Substudiengruppe (3U) bildete sich aus allen Probanden, die bei allen drei Untersuchungsterminen anwesend waren. Daraus ergab sich für die Gruppe „nIgE“ eine Probandenzahl von 70 und für die Gruppe „hIgE“ eine Zahl von 22 Probanden (**Abbildung 7**).

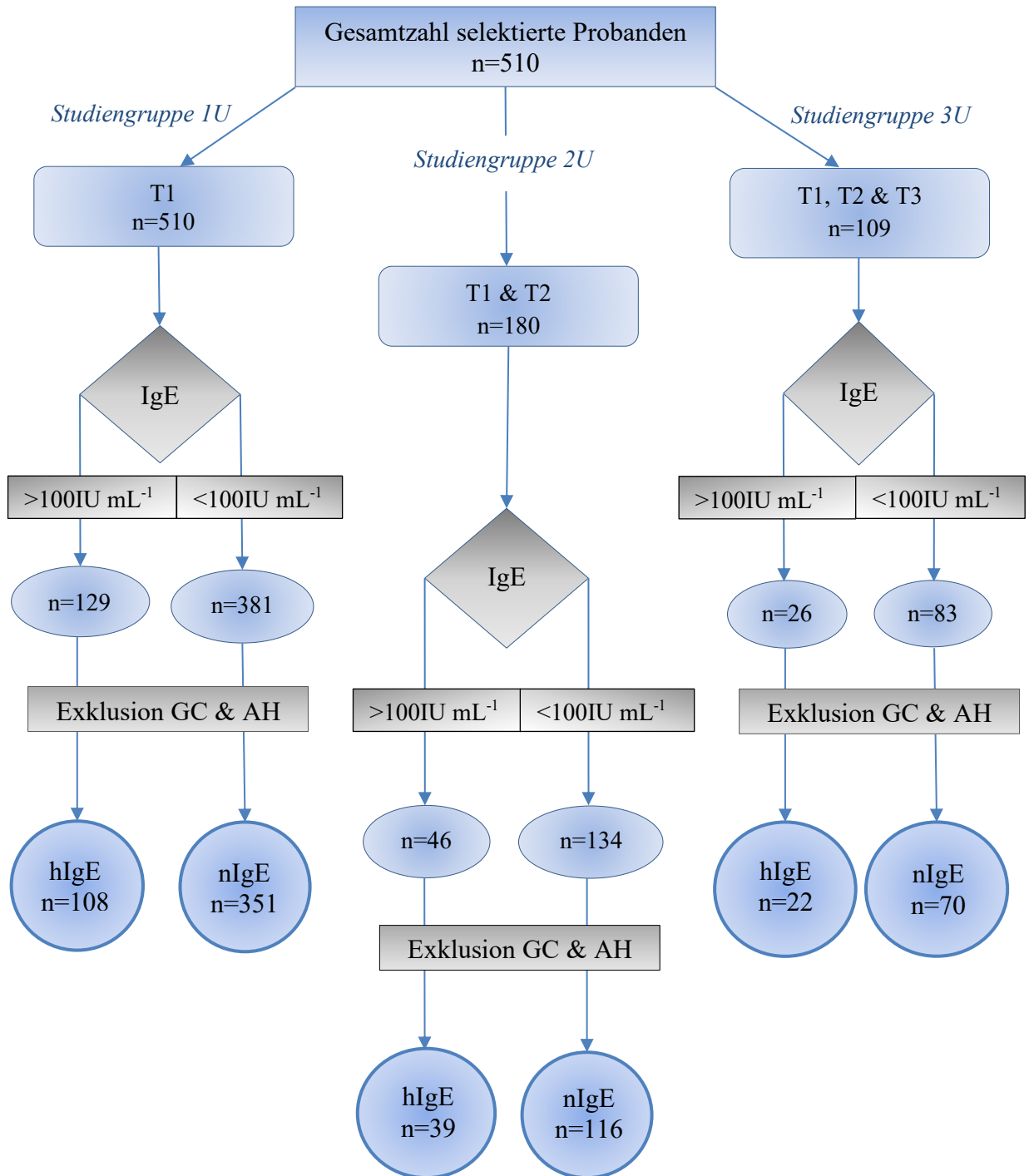


Abbildung 7 Unterteilung der Probanden in drei Studiengruppen und Exklusion der Probanden mit IgE-modifizierender Dauermedikation (Glucocorticoide (GC) oder Antihistaminika (AH))

Unterteilung der Probanden nach Anzahl der Untersuchungen und Höhe der IgE-Werte. hIgE – hohes IgE; nIgE – niedriges IgE; T1 – Untersuchungstermin 1; T2 – Untersuchungstermin 2; T3 – Untersuchungstermin 3

2.4 Messinstrumente und -methoden

2.4.1 Bestimmung der IgE-Konzentration im Zentrallabor des UKGM Gießen

Folgende Materialien wurden zur Bestimmung der IgE-Konzentration im Zentrallabor genutzt (Tabelle 2):

Tabelle 2 Liste der verwendeten Materialien im Zentrallabor zur Bestimmung des Gesamt-IgE

Reagenz/Material	Beschreibung
ADVIA Centaur Total IgE ReadyPack® Testreagenzpackung; Lite-Reagenz	5,0 mL/Reagenzpackung Ziegen-Anti-Human-IgE-Antikörper ($\sim 2,4 \mu\text{g mL}^{-1}$), mit Acridiniumester markiert, in Puffer mit Natriumazid (0,12 %), Proteinstabilisatoren und Konservierungsmitteln
ADVIA Centaur Total IgE ReadyPack® Testreagenzpackung; solide Phase-Reagenz	22,5 mL/Reagenzpackung Maus-Anti-Human-IgE-Antikörper ($\sim 0,02 \text{ mg mL}^{-1}$), kovalent an pragmatische Partikel gebunden, in Puffer mit Proteinstabilisatoren, Natriumazid (0,11 %) und Konservierungsmitteln
ADVIA Centaur Total IgE ReadyPack® Testreagenzpackung; IgE Diluent ^a (IgE-Verdünnungslösung)	5,0 mL/Reagenzpackung IgE-freies Humanplasma mit Natriumazid (0,1 %)
ADVIA Centaur IgE Diluent ^a (IgE-Verdünnungslösung)	10,0 mL/Fläschchen IgE-freies Humanplasma mit Natriumazid (0,1 %)
ADVIA Centaur Calibrator 80	2 Fläschchen mit niedrigem und 2 Fläschchen mit hohem Kalibrator

Das Gesamt-IgE wurde bei Patienten, die eine stationäre psychosomatische Therapie im UKGM Gießen durchliefen, routinemäßig durch das Zentrallabor des UKGM Gießen gemessen. Für die Messung wurde das Blutplasma der Patienten genutzt. Das Zentrallabor verwendete zur Bestimmung der IgE-Konzentration ein Immunoassay-Verfahren. Das dafür genutzte System war das „ADVIA Centaur XPT“ von SIEMENS. Folgende Schritte wurden vom System automatisch durchgeführt: Als erstes gab das System 300 μL der Probe in eine Küvette ab. Danach wurden 100 μL einer Lite-Reagenz und 450 μL einer soliden Phase abgegeben und dies für 7,5 Minuten bei 37°C inkubiert. Anschließend trennte, aspirierte und reinigte das System die Küvetten mit entionisiertem Wasser. Danach wurden jeweils 300 μL eines Säure- und eines Basenreagenzes dispensiert, um

eine Chemilumineszenzreaktion auszulösen. Zum Schluss gab das System einen Ergebnisbericht entsprechend der ausgewählten Optionen aus. Dabei bestand ein direktes Verhältnis zwischen der Gesamt-IgE-Konzentration in der Blutprobe des Probanden und der vom System erkannten Menge der relativen Lichteinheiten. Die IgE-Konzentration wurde in international unit pro mL (IU mL⁻¹) angegeben mit einem Cut-Off-Wert von 100 IU mL⁻¹.

2.4.2 Fragebögen

Im Anschluss an die Blutentnahme wurden die Patienten gebeten, eine Vielzahl von Fragebögen auszufüllen. Für die vorliegenden Untersuchungen waren folgende Fragebögen für die Auswertung von Interesse:

1. SF-12-Fragebogen (Short Form Health Survey)
2. PSQ (Perceived Stress Questionnaire)
3. STAI (State-Trait-Anxiety Inventory)
4. HADS-D (Hospital Anxiety and Depression Scale)
5. PHQ-D (Patient Health Questionnaire)

2.4.2.1 SF-12-Fragebogen – Short Form Health Survey

Der SF-12-Fragebogen [38] wird zur Erfassung der gesundheitsbezogene Lebensqualität genutzt. Er ist mit 12 Items eine Kurzversion des SF-36-Fragebogens. Beide Varianten liegen in sechs Versionen vor. Für die Untersuchungen der vorliegenden Arbeit wurde die Akutversion des SF-12 genutzt, die mit ihren Fragen Bezug auf die vergangene Woche nimmt. Die angegebenen Antworten stellen dabei eine Selbstbeurteilung der Probanden dar. Die Bearbeitungszeit der Fragen beträgt etwa 2 Minuten. Für die Auswertung werden aus den 12 Items ein physischer und ein psychischer Summenwert gebildet und so die körperliche und seelische Gesundheit durch einen Score erfasst. Dieser Score liegt für jede Subskala zwischen 20 und 60 Punkten. Dabei gilt: je höher die Punktzahl, desto besser die Lebensqualität. Der SF-12-Fragebogen kann mit einer Test-Retest-Reliabilität (r_{tt}), die bei der Subskala „körperliche Gesundheit“ zwischen $r_{tt} = 0,86$ und $r_{tt} = 0,89$ bei einer britischen Stichprobe bzw. einer amerikanischen Stichprobe liegt, als zuverlässig angesehen werden. Für die Subskala „seelische Gesundheit“ zeigten sich Werte zwischen $r_{tt} = 0,77$ für die britische und $r_{tt} = 0,76$ für die

amerikanische Stichprobe [39]. Zur konvergenten und diskriminanten Validität werden umfangreiche Studien angeführt [38,39].

2.4.2.2 PSQ – Perceived Stress Questionnaire

Mit Hilfe des PSQ-Fragebogens [40] soll die aktuelle subjektiv wahrgenommene Stressbelastung erfasst werden. Insgesamt setzt sich der PSQ aus vier Skalen, mit jeweils fünf Items zusammen. Drei Skalen (Sorgen, Anspannung, Freude) dienen der Abbildung von inneren Stressoren und eine Skala (Anforderungen) bildet äußere Stressoren ab. Die Probanden sollen durch die Antwortmöglichkeiten „fast nie“ (1), „manchmal“ (2), „häufig“ (3) oder „meistens“ (4) angeben, wie oft die entsprechenden Aussagen der einzelnen Items in den letzten vier Wochen auf ihr Leben zutrafen. Für die Auswertung werden Scores für die jeweiligen Skalen berechnet und ein Gesamtscore aus allen Skalen erstellt. Die Berechnung erfolgt so, dass sich am Ende für jede Skala ein Punktebereich von 0 bis 100 ergibt. Mit einem Cronbachs $\alpha \geq 0,80$ bei 30 Items lässt sich der Fragebogen als zuverlässig einstufen. Die konvergente und divergente sowie die Kriteriumsvalidität wurden in mehreren Studien untersucht und belegen die allgemeine Validität des Fragebogens [41,42].

2.4.2.3 STAI – State-Trait-Anxiety Inventory

Dieser Fragebogen dient zur Erfassung von Angst mittels Selbstbeurteilung der Probanden [43]. Dabei unterscheidet der STAI zwischen der aktuellen Angstsymptomatik als vorübergehenden Zustand, der Zustandsangst (State-Anxiety), und der Angst als Persönlichkeitsmerkmal d.h. die generelle Neigung ängstlich zu sein, was als Merkmalsangst (Trait-Anxiety) bezeichnet wird. Die Grundlage für die Erfassung von Zustands- und Merkmalsangst bilden zwei Skalen. Die Skala der Zustandsangst setzt sich aus 20 Fragestellungen zusammen, mit deren Hilfe die Probanden beschreiben sollen, wie sie sich in diesem Moment fühlen. Dabei sind 10 Feststellungen in Richtung Angst und die anderen 10 in Richtung Angstfreiheit formuliert. Als Antwortmöglichkeiten kann auf einer Skala von „überhaupt nicht“ (1) über „ein wenig“ (2) und „ziemlich“ (3) bis hin zu „sehr“ (4) ausgewählt werden. Ähnlich verhält es sich mit der Skala der Merkmalsangst. Bei dieser Skala sollen die Probanden beschreiben, wie sie sich im Allgemeinen fühlen. 13 Aussagen sind in Richtung Angst formuliert und 7 Aussagen in Richtung Angstfreiheit. Auch hier kann als Antwortmöglichkeit von „überhaupt nicht“ (1) bis

„sehr“ (4) gewählt werden. Zur Erstellung des jeweiligen Scores werden die angegebenen Zahlenwerte aufsummiert. Von den Aussagen, die in Richtung Angstfreiheit formuliert sind, werden dabei die Kehrwerte gebildet. Für jede Skala ist demzufolge ein Score von 20 bis 80 möglich. Je höher der Score ist, desto größer die Angst. Die Reliabilität bei der initialen Entwicklung reichte von 0,31 bis 0,86, wobei der Test-Retest Koeffizient für die Zustandsangst-Skala niedriger war als für die Merkmalsangst-Skala. Die Validität des STAI weist Limitierungen bei der Diskriminierung zwischen Angst und Depression auf [44].

2.4.2.4 HADS-D – Hospital Anxiety and Depression Scale

Der HADS-Fragebogen wird für die Erfassung von Angst und Depression bei Patienten eingesetzt [45]. In der vorliegenden Arbeit wurde die deutsche Version des Fragebogens verwendet. Der Fragebogen beruht auf Selbstaussagen der Patienten und besteht aus zwei Subskalen mit jeweils sieben Items. Eine Skala erfasst die Ausprägung der ängstlichen Symptomatik, die andere Skala die Ausprägung der depressiven Symptomatik während der vergangenen Woche. Die Antwortmöglichkeiten beruhen auf einer vierstufigen Skala (0 bis 3) und entsprechen den Antworten: „meistens“, „oft“, „gelegentlich“ und „überhaupt nicht“. Für die Auswertung wird von beiden Skalen die Summe der Items ermittelt. Der Wertebereich liegt dementsprechend für jede der beiden Subskalen zwischen 0 und 21 Punkten. Die ermittelten Werte erlauben es, Rückschlüsse zu der allgemeinen psychischen Beeinträchtigung der Patienten zu ziehen. Werte von 0 bis 7 werden als unauffällig, Werte ab 11 werden als sicher auffällig gewertet. Die Reliabilität des Fragebogens ist gut: Für die Skalen liegt das Cronbachs α bei 0,80 (Angst) bzw. 0,81 (Depression). Bei der konvergenten Validität wurden Korrelationen mit konstruktverwandten Selbst- und Fremdeinschätzungsverfahren berechnet. Dabei zeigte sich ein Koeffizient zwischen $r = 0,54$ und $0,77$ bzw. $r = 0,65$ und $0,70$. Bezüglich der faktoriellen Validität bestätigt sich durch zahlreiche Studien eine zweidimensionale Struktur [46].

2.4.2.5 PHQ-D – Patient Health Questionnaire (Deutsche Version)

Der PHQ-D-Fragebogen [47] ist die deutsche Version des Patient Health Questionnaire und kann zur Diagnostik somatoformer und depressiver Störungen sowie Angst- und Essstörungen und Alkoholmissbrauch eingesetzt werden. Für die vorliegende Untersu-

chung wurde die Kurzform des Fragebogens verwendet, die „depressive Störungen, die Panikstörung und die psychosoziale Funktionsfähigkeit“ erfasst. Die einzelnen Fragen beziehen sich dabei jeweils auf einen festgelegten Zeitraum, der die letzten zwei bzw. die letzten vier Wochen umfasst. Die Antworten beruhen auf Selbstangaben der Patienten. Der Fragebogen besteht aus insgesamt 15 Items. Die Bearbeitungszeit der Fragen beläuft sich auf etwa zwei Minuten. Die ersten neun Items dienen zur Erfassung einer depressiven Störung (Major Depression und andere depressive Störungen) und entsprechen den neun DSM-IV-Kriterien einer Major Depression. Es wird die Beeinträchtigung durch verschiedene Symptome innerhalb der letzten zwei Wochen erfragt. Die Antwortmöglichkeiten sind: „überhaupt nicht“ = 1, „an einzelnen Tagen“ = 2, „an mehr als der Hälfte der Tage“ = 3 und „beinahe jeden Tag“ = 4. Aus den Angaben wird ein Summenwert gebildet, der zwischen 0 und 27 liegt. Bei einem Punktwert unter 5 kann davon ausgegangen werden, dass keine depressive Störung vorliegt. Bei Patienten mit leichten depressiven Störungen, beträgt der Punktwert zwischen 5 und 10 Punkten. Ist der Punktwert höher als 10, liegt bei den Patienten wahrscheinlich eine Major Depression von mittlerem (10 - 14 Punkte), ausgeprägtem (15 - 19 Punkte) oder schwerstem (20 - 27) Ausmaß vor. Das mögliche Vorliegen eines Major Depressiven Syndroms oder eines anderen depressiven Syndroms wird außerdem wie folgt bestimmt (**Tabelle 3**):

Tabelle 3 Kriterien zur Bestimmung des Vorliegens eines Major Depressiven Syndroms und anderer depressiver Syndrome

Syndrom	Items	Algorithmus
Major Depressives Syndrom	1a - 1i	Fünf oder mehr der Fragen 1a - 1i sind mit mindestens „an mehr als der Hälfte der Tage“ beantwortet; unter diesen befindet sich auch Frage 1a oder 1b. 1i wird auch dann mitgezählt, wenn es mit „an einzelnen Tagen“ beantwortet ist.
Andere Depressive Syndrome	1a - 1i	Zwei, drei oder vier der Fragen 1a - 1i sind mit „an mehr als der Hälfte der Tage“ beantwortet; unter diesen befindet sich auch Frage 1a oder 1b. 1i wird auch dann mitgezählt, wenn es mit „an einzelnen Tagen“ beantwortet ist.

Quelle: Löwe, B., Spitzer, R., Zipfel, S. & Herzog, W. (2002). Gesundheitsfragebogen für Patienten (PHQ-D). Komplettversion und Kurzform. Manual (2. Aufl.). Karlsruhe: Pfizer GmbH, Seite 6

Die Items 10 bis 14 dienen der Erfassung einer Panikstörung. Dabei kann jede der fünf Fragen zum Thema „Angst“ mit „Ja“ oder „Nein“ beantwortet werden. Wurde jede der

Fragen mit „Ja“ beantwortet, so spricht dies für das Vorliegen einer Panikstörung. Item 15 unterstützt die Einschätzung der psychosozialen Funktionsfähigkeit. Die Probanden werden gebeten, anzugeben, wie stark ihnen die in Item 1 bis 14 angegebenen Probleme den Alltag erschweren. Dabei gibt es vier Urteilsstufen: „überhaupt nicht“, „etwas erschwert“, „relativ stark erschwert“ und „sehr stark erschwert“. Es ist jedoch zu beachten, dass in jedem Fall eine exakte Diagnosestellung nicht nur auf Grundlage des Fragebogens erstellt werden kann. Zusätzlich bedarf es immer auch einer sorgfältigen Anamnese im Arzt-Patienten-Gespräch. Die Reliabilität kann sowohl für den PHQ15 mit einem Cronbachs $\alpha = 0,80$ [48] als auch für den PHQ9 mit $\alpha = 0,87$ [49] als gut angesehen werden. Bezüglich der Validität wurden viele verschiedene Studien sowohl für den PHQ15 als auch den PHQ9 durchgeführt, die zeigen, dass es sich bei dem Fragebogen um ein valides Instrument handelt [46,50].

2.5 Zielparameter und Einflussgrößen

Die Zielparameter der Studie sind zum einen die IgE-Werte der Patienten und zum anderen die erhobenen Scores der einzelnen Fragebögen, die als Parameter für den psychischen Stress der Patienten genutzt werden. Als Einflussgrößen, die möglicherweise einen Effekt auf die Zielparameter haben könnten, sollen Alter, Geschlecht, Body-Mass-Index (BMI), soziodemografische Daten wie Familienstand und Bildung sowie die regelmäßig eingenommenen Medikamente und die vorliegenden psychosomatischen Diagnosen und atopischen Erkrankungen in der Studie betrachtet werden. Das C-reaktive Protein und die Leukozyten wurden ebenfalls bei den Patienten bestimmt. Beide Parameter signalisieren unter anderem stattfindende Entzündungsprozesse im menschlichen Körper und gelten daher als immunologische Biomarker. Auch ein möglicher Einfluss dieser Parameter wurde in der Studie mit untersucht.

2.6 Statistische Methoden

Die statistische Analyse der Daten erfolgte mit dem Programm R, Version 4.0.2 (2020-06-22), und RStudio, Version 1.1.463 (© 2009-2018 RStudio, Inc.). Die graphischen Darstellungen wurden mit dem Programm GraphPad Prism Version 8.4.3 (2020-06-10) erstellt. Für die Berechnungen in R wurden außerdem folgende Pakete genutzt:

„dplyr“ (Version 1.0.2, Wickham et al. 2020), „ggplot2“ (Version 3.3.2, Wickham et al. 2020), „lme4“ (Version 1.1-23, Bolker et al. 2020), „multcomp“ (Version 1.4-13, Hothorn et al. 2020), „emmeans“ (Version 1.5.0, Lenth et al. 2020).

Das Signifikanzniveau wurde mit $p < 0,05$ als signifikant und $p < 0,01$ bzw. $p < 0,001$ als hoch und höchst signifikant festgelegt. Mit Hilfe des Shapiro-Wilk-Testes wurden die Daten zunächst auf Abweichungen von der Normalverteilung geprüft. Anschließend wurden für drei Substudiengruppen (1U, 2U, 3U) Mittelwert, Standardabweichung, Median, erstes und drittes Quartil für die stetigen Variablen, bzw. Häufigkeit und Prozentwerte für die diskreten Variablen berechnet. Danach folgte die Ermittlung von möglichen Gruppenunterschieden zwischen der Gruppe von Probanden mit normwertigen IgE-Werten (nIgE) und der Gruppe mit hohen IgE-Werten (hIgE). Bei den stetigen Variablen wie Alter und BMI wurden die Gruppenunterschiede mittels des Wilcoxon-Tests ermittelt. Für alle diskreten Variablen wie Geschlecht, Familienstand, etc. wurden die Gruppenunterschiede mit Hilfe des Fisher-Tests bestimmt. Bei signifikanten Unterschieden wurde als Post-Hoc-Analyse der paarweise Fisher-Test angeschlossen.

Zur Überprüfung der ersten Hypothese, ob ein Zusammenhang zwischen der Höhe der IgE-Werte und der psychischen Belastung besteht, wurden zunächst alle relevanten Variablen miteinander korreliert. Da bei einigen der korrelierten Variablen nicht von einer Normalverteilung ausgegangen werden konnte, wurde die Korrelationskoeffizienten nach Spearman berechnet, wofür eine Normalverteilung der Variablen keine Voraussetzung ist. Dem schloss sich die Berechnung einer multiplen Regression mit ausgewählten Variablen an. Bei der Auswahl der Variablen wurde darauf geachtet, eine Multikolarität der Prädiktorvariablen zu vermeiden. Insgesamt konnten so sieben Modelle erstellt werden. Die abhängige Variable war jeweils der logarithmierte IgE-Wert, um die Voraussetzung einer Normalverteilung zu gewährleisten. Als

unabhängige Variablen wurden im ersten Modell das Geschlecht, das Alter und der BMI gewählt. Im zweiten Modell kamen die Partnerschaft und die Bildung hinzu. Diese wurden in einem dritten Modell durch die Medikation und das Vorliegen einer atopischen Erkrankung ergänzt. Das vierte Modell beinhaltet zusätzlich die laborchemischen Entzündungsparameter und immunologischen Biomarker „CRP“ und „Leukozyten“. Beide Parameter wurden für die Berechnung logarithmiert, um die Voraussetzungen einer Normalverteilung zu erfüllen. Im fünften, und sechsten Modell wurden abschließend einzelne Fragebögen-Scores in die Berechnung einbezogen. Dabei wurden die Scores betrachtet, bei denen sich bereits in der deskriptiven Statistik ein relevanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen „nIgE“ und „hIgE“ abgezeichnet hatte und bei denen nur ein geringer bis mäßiger linearer Zusammenhang (Korrelationskoeffizient $> -0,5$ bzw. $< 0,5$) mit anderen Prädiktorvariablen zu verzeichnen war. Jedes Modell wurde zunächst mit allen entsprechenden Variablen gerechnet und anschließend wurde selektiert, welche Variablen in dem Modell den größten Einfluss auf den IgE-Wert haben und nur diese Variablen berücksichtigt.

Zum Testen der zweiten Hypothese, ob sich der IgE-Wert im Verlauf des Beobachtungszeitraumes ändert, wurde zunächst der Verlauf der logarithmierten IgE-Werte für beide Gruppen „hIgE“ und „nIgE“ mit dem Programm Prism graphisch dargestellt. Anschließend wurde eine ANOVA mit Messwiederholungen mit dem Programm R und dem Paket „lme4“ gerechnet, um den Zusammenhang zwischen dem IgE-Wert und der Untersuchungsnummer (T1 – T3) zu analysieren. Als fester Effekt wurden die Untersuchungsnummer und die Gruppe („nIgE“ bzw. „hIgE“) in das Modell eingebracht. Als zufälligen Effekt wurde die Untersuchungsnummer pro Probanden-ID gewählt, damit wurde die wiederholte Messung der Probanden berücksichtigt. Anschließend wurden mit Hilfe des Paketes „emmeans“ und der Durchführung eines Sidak-Testes als Post-Hoc-Analyse die Veränderungen der IgE-Werte zwischen den entsprechenden Untersuchungszeiträumen berechnet. Das gleiche Vorgehen wurde zur Überprüfung der dritten Hypothese, ob die psychosomatische Therapie einen langanhaltenden Effekt hat, gewählt. Da es bei den Ergebnissen signifikante Unterschiede der Scores im Verlauf gab, wurde im Anschluss an die ANOVA jeweils noch ein Sidak-Test als Post-Hoc-Analyse mit dem Paket „emmeans“ gerechnet.

3 ERGEBNISSE

3.1 Beschreibung der Stichprobe

Zur Beschreibung der Gruppen wurde zuerst das Geschlecht, das Alter und der BMI beider Gruppen „nIgE“ und „hIgE“ im Vergleich betrachtet, jeweils nach Substichproben getrennt (**Tabelle 4**). Das Geschlechterverhältnis zwischen den Gruppen war insgesamt ausgeglichen mit einem Männeranteil von 40%-54% und einem Frauenanteil von 46%-60%. Die Anzahl der Frauen überwog dabei zumeist die der Männer. Eine Ausnahme bildete die Substudiengruppe 2U in der Gruppe „hIgE“. Hier waren 54% der Probanden männlich und 46% weiblich. Es zeigte sich über alle drei Substichproben hinweg ein Altersdurchschnitt von 41 bis 44 Jahren für die Gruppe „nIgE“. In der Gruppe „hIgE“ war das Durchschnittsalter etwas geringer bei etwa 39 Jahren. Der durchschnittliche BMI lag bei 26 bis 27 kg m⁻² in beiden Gruppen. Es bestand jedoch bei keinem der drei untersuchten Parameter ein signifikanter Unterschied ($p > 0,05$) zwischen den Probanden mit hohem und Probanden mit niedrigem IgE-Wert (**Tabelle 4**). Damit lag für alle drei Stichprobenvarianten eine vergleichbare Ausgangslage vor.

Tabelle 4 Deskriptive Statistik, soziodemografischen Daten Geschlecht, Alter und BMI, aller Substudiengruppen

Vergleich der soziodemografischen Daten Geschlecht, Alter und BMI zwischen Probanden mit normwertigem IgE (nIgE) und erhöhtem IgE-Wert (hIgE) für die Substudiengruppen 1U bis 3U. Die Berechnung der p-Werte erfolgte mittels Fisher-Test und Wilcoxon-Test. Fehlende BMI-Werte in den einzelnen Subgruppen: 1U - nIgE 9, hIgE 6; 2U - nIgE 4, hIgE 2; 3U - nIgE 2, hIgE 2

	nIgE			hIgE			P
	MW od. Häufigkeit	SA od. Prozent	Median [1.Q; 3.Q]	MW od. Häufigkeit	SA od. Prozent	Median [1.Q; 3.Q]	
Substuden- gruppe 1U	n = 351			n = 108			
Geschlecht							
männlich	139	39,6%		52	48,1%		0,120 ^a
weiblich	212	60,4%		56	51,9%		
Alter in Jahren	41,38	13,37	44,4 [28,25; 52,50]	38,80	13,36	37,15 [26,45; 50,92]	0,118 ^b
BMI in kg m⁻²	26,77	6,12	25,79 [22,61; 29,76]	26,42	6,04	25,30 [22,12; 28,98]	0,581 ^b
Substuden- gruppe 2U	n = 116			n = 39			
Geschlecht							
männlich	55	47,4%		21	53,8%		0,579 ^a
weiblich	61	52,6%		18	46,2%		
Alter in Jahren	41,94	13,16	44,40 [29,70; 52,38]	39,58	13,21	38,60 [26,70; 52,60]	0,412 ^b
BMI in kg m⁻²	27,00	6,27	26,35 [22,90; 29,40]	26,58	5,84	25,50 [22,50; 30,90]	0,857 ^b
Substuden- gruppe 3U	n = 70			n = 22			
Geschlecht							
männlich	33	47,1%		9	40,9%		0,634 ^a
weiblich	37	52,9%		13	59,1%		
Alter in Jahren	44,01	12,31	46,70 [33,95; 52,75]	38,87	14,10	36,55 [26,05; 53,88]	0,210 ^b
BMI in kg m⁻²	27,88	6,61	26,75 [23,60; 30,25]	26,16	5,17	25,10 [22,38; 28,62]	0,211 ^b

^a Fisher-Test, ^b Wilcoxon-Test, MW – Mittelwert, SA – Standardabweichung, 1./3. Q – 25%/75%-Quartil, BMI – Body-Mass-Index

Als weitere soziodemografische Daten wurden der aktuelle Familienstand, das Vorhandensein einer festen Partnerschaft und das Bildungsniveau mit Schulabschluss und Berufsabschluss in die Betrachtungen einbezogen. Die Daten sind in **Tabelle 5** und **Tabelle 9** zusammengefasst dargestellt. In allen drei Substudiengruppen zeigte sich im Bereich Partnerschaft ein erkennbarer Unterschied zwischen den Probanden der Gruppe „nIgE“ und denen der Gruppe „hIgE“. In Bezug auf den Familienstand bestand nur in der

Substudiengruppe 1U und 3U ein signifikanter Gruppenunterschied ($p < 0,05$) zwischen Probanden mit normwertigem IgE-Wert und Probanden mit erhöhtem IgE-Wert. In der Substudiengruppe 2U konnte mit einem p-Wert von 0,109 kein relevanter Unterschied zwischen den Gruppen „nIgE“ und „hIgE“ festgestellt werden.

Tabelle 5 Deskriptive Statistik, soziodemografische Daten Familienstand und Partnerschaft für alle Substudiengruppen

Betrachtung der soziodemografischen Daten Familienstand und Partnerschaft vergleichend für Probanden mit normwertigem IgE (nIgE) und erhöhtem IgE (hIgE) für die Substudiengruppen 1U, 2U und 3U. Die Berechnung der p-Werte erfolgte mittels Fisher-Test. Hervorgehoben sind die Bereiche beim Familienstand, in denen beim Chi-Quadrat-Test die standardisierte Abweichung zwischen beobachteter und erwarteter Häufigkeit besonders hoch waren. Fehlende Werte bei Angaben zum Familienstand: 1U – hIgE 2; Fehlende Werte bei Angaben zur Partnerschaft: 1U – nIgE 5, hIgE 2

		nIgE		hIgE		p	Odds Ratio
		Häufigkeit	Prozent	Häufigkeit	Prozent		
Substudiengruppe 1U		n = 351		n = 108			
Familienstand						0,022*	
	ledig	144	41,0%	57	52,8%		
	verheiratet	135	38,5%	28	26,0%		
	getrennt lebend	7	2,0%	6	5,6%		
	geschieden	53	15,1%	12	11,1%		
	verwitwet	4	1,1%	3	2,8%		
	wieder verheiratet	5	1,4%	0	0%		
Partnerschaft	ja	226	64,4%	57	52,8%	0,039*	0,62
Substudiengruppe 2U		n = 116		n = 39			
Familienstand						0,109	
	ledig	52	44,8%	19	48,7%		
	verheiratet	41	35,3%	8	20,5%		
	getrennt lebend	4	3,4%	2	5,1%		
	geschieden	18	15,5%	8	20,5%		
	verwitwet	0	0,0%	2	5,1%		
	wieder verheiratet	1	0,9%	0	0,0%		
Partnerschaft	ja	73	62,9%	17	43,6%	0,040*	0,46
Substudiengruppe 3U		n = 70		n = 22			
Familienstand						0,020*	
	ledig	28	40,0%	12	54,5%		
	verheiratet	30	42,9%	3	13,6%		
	getrennt lebend	3	4,3%	2	9,1%		
	geschieden	8	11,4%	5	22,7%		
	verwitwet	0	0,0%	0	0,0%		
	wieder verheiratet	1	1,4%	0	0,0%		
Partnerschaft	ja	49	70,0%	8	36,4%	0,006**	0,25

* Signifikanz mit $p < 0,05$ ** Signifikanz mit $p < 0,01$

Beim Familienstand zeichnete sich ab, dass in der Gruppe „nIge“ in den Substudiengruppen 1U und 3U mehr Probanden verheiratet waren als in der Gruppe „hIge“ (1U: 38,5% vs. 26,0%; 3U: 42,9% vs. 13,6%) und weniger getrennt lebten (1U: 2,0% vs. 5,6%; 3U: 4,3% vs. 9,1%) oder ledig waren (1U: 41,0% vs. 52,8%; 3U: 40,0% vs. 54,5%). Aufgrund dieser Erkenntnis wurde zusätzlich ein Chi-Quadrat-Test und die standardisierten Abweichungen zwischen den beobachteten und erwarteten Häufigkeiten (Residuen) berechnet (**Tabelle 6**). Dabei zeigte sich, dass in der Gruppe „hIge“ mit einem Residuum von -1,607 (1U) und -1,856 (3U) weniger Probanden als erwartet verheiratet waren. Dafür lebten in der Substudiengruppe 1U mit einem Residuum von 1,713 und in der Subgruppe 3U mit einem Residuum von 1,067 mehr Probanden als erwartet getrennt.

Tabelle 6 Residuen des Chi-Quadrat-Testes für den Familienstand getrennt nach hIge und nIge für die Substudiengruppe 1U und 3U

	ledig	verheiratet	getrennt lebend	geschieden	verwitwet	wieder verheiratet
Substudiengruppe 1U						
nIge	-0,827	0,884	-0,943	0,440	-0,592	0,593
hIge	1,503	-1,607	1,713	-0,800	1,076	-1,078
Substudiengruppe 3U						
nIge	-0,441	1,041	-0,598	-0,601	-	-
hIge	0,787	-1,856	1,067	1,073	-	-

Bei einem signifikanten p-Wert über alle Merkmalsausprägungen des Familienstandes, wurde für die einzelnen Ausprägungen eine Post-Hoc-Analyse mittels des paarweisen Fisher-Testes gerechnet (**Tabelle 7** und **Tabelle 8**). Die Post-Hoc-Analyse wurde über beide Gruppen „nIge“ und „hIge“ gerechnet. In der Substudiengruppe 1U war insbesondere ein Unterschied zwischen den ledigen und den verheirateten Probanden ($p=0,013$) sowie zwischen den verheirateten und getrennt lebenden Probanden ($p=0,021$) zu sehen (**Tabelle 7**). Auch in der Substudiengruppe 3U war ein signifikanter Unterschied zwischen verheirateten und ledigen Probanden mit einem p-Wert von 0,024 zu beobachten. Es fand sich jedoch kein Unterschied in Bezug auf die Ausprägungen „verheiratet“ und „getrennt lebend“ ($p=0,072$). Dafür bestand ein relevanter Unterschied zwischen den verheirateten und geschiedenen Probanden mit einem p-Wert von 0,025 (**Tabelle 8**). Zur Korrektur des alpha-Fehlers durch multiples Testen wurde der paarweise Fisher-Test zusätzlich mit einer Bonferroni-Korrektur gerechnet. Nach dieser Berechnung zeigten sich keine wesentlichen Unterschiede zwischen den einzelnen Kategorien.

Tabelle 7 Paarweise Fisher-Test als Post-Hoc-Analyse des Familienstandes in der Substudiengruppe 1U

Darstellung der p-Werte ohne Korrektur und mit Bonferroni-Korrektur

	ledig	verheiratet	getrennt lebend	geschieden	verwitwet	wieder verheiratet
ledig	-					
verheiratet	0,013* (0,260)	-				
getrennt lebend	0,210 (1,000)	0,021* (0,420)	-			
geschieden	0,143 (1,000)	0,848 (1,000)	0,064 (1,000)	-		
verwitwet	0,414 (1,000)	0,115 (1,000)	1,000 (1,000)	0,153 (1,000)	-	
wieder verheiratet	0,325 (1,000)	0,591 (1,000)	0,114 (1,000)	0,579 (1,000)	0,205 (1,000)	-

* Signifikanz mit $p < 0,05$; () Ergebnis mit Bonferroni-Korrektur

Tabelle 8 Paarweise Fisher-Test als Post-Hoc-Analyse des Familienstandes in der Substudiengruppe 3U
Darstellung der p-Werte ohne Korrektur und mit Bonferroni-Korrektur

	ledig	verheiratet	getrennt lebend	geschieden
ledig	-			
verheiratet	0,024* (0,140)	-		
getrennt lebend	0,581 (1,000)	0,072 (0,430)	-	
geschieden	0,734 (1,000)	0,025* (0,150)	1,000 (1,000)	-

* Signifikanz mit $p < 0,05$; () Ergebnisse nach Bonferroni-Korrektur

Ähnliche Beobachtungen, die sich bereits beim Familienstand abzeichneten, fanden sich auch bei der Betrachtung der Partnerschaft (**Tabelle 5**). In allen drei Substudiengruppen bestand ein deutlicher Unterschied zwischen den Probanden mit normwertigen und denen mit erhöhten IgE-Werten (U1 $p = 0,039$; 2U $p = 0,040$; 3U $p = 0,006$), wobei mit 63% - 70% in der Gruppe „nIgE“ wesentlich mehr Probanden in einer Partnerschaft waren als in der Gruppe „hIgE“ mit 36% - 53%. Nach der Berechnung des OddsRatio hatten in einer Partnerschaft lebende Personen eine geringere Chance (OR_{1U} 0,62; OR_{2U} 0,46; OR_{3U} 0,25), einen hohen IgE-Wert zu entwickeln als Personen, die nicht in einer Partnerschaft lebten. Bildete man den entsprechenden Kehrwert des OddsRatio, ließ sich feststellen, dass bei Personen, die nicht in einer Partnerschaft lebten, eine 1,6fach bzw. in der Substudiengruppe 2U ein 2,2fach und in der Substudiengruppe 3U ein 4,1fach erhöhte Chance bestand, einen hohen IgE-Wert zu entwickeln. Zusammenfassend konnte demnach festgehalten werden, dass bei Personen in einer Partnerschaft (verheiratete, nicht ledige und nicht getrennt lebende Personen) deutlich häufiger ein normwertiger IgE-

Wert gemessen werden konnte. Dementsprechend wurde für die weiteren Betrachtungen der Partnerschaftsstatus als ein möglicher Einflussfaktor mit berücksichtigt.

In Bezug auf das Bildungsniveau fand sich hingegen in keiner der drei Substudiengruppen ein wesentlicher Unterschied zwischen den beiden Gruppen „nIgE“ und „hIgE“ (**Tabelle 9**). So hatten in der Substudiengruppe 1U etwa ein Drittel der Probanden in beiden Gruppen die Schule mit dem Abitur abgeschlossen, während circa ein Viertel in der Gruppe „hIgE“ und ein Drittel in der Gruppe „nIgE“ einen Hauptschulabschluss hatte. Etwa die Hälfte der Studienteilnehmer der Substudiengruppe 1U schloss eine Lehre ab und 12% der Teilnehmer beider Gruppen gaben an, einen Abschluss an der Universität oder Fachhochschule gemacht zu haben. Ähnlich verhielt es sich bei den anderen Substudiengruppen. Demnach lag eine vergleichbare Ausgangslage beider Gruppen in allen drei Substudiengruppen vor.

Tabelle 9 Deskriptive Statistik, soziodemografische Daten - Bildungsstand für alle Substudiengruppen

Betrachtung des Bildungsstandes vergleichend für Probanden mit normwertigem IgE (nIgE) und erhöhtem IgE (hIgE) für die Substudiengruppen 1U, 2U und 3U. Die Berechnung der p-Werte erfolgte mittels Fisher-Test. Fehlende Werte bei Angaben zum Schulabschluss: 1U – nIgE 2, hIgE 2, Fehlende Werte bei Angaben zum Berufsabschluss: 1U – nIgE 4, hIgE 3; 2U – hIgE 1

	nIgE		hIgE		p
	Häufigkeit	Prozent	Häufigkeit	Prozent	
Substudiengruppe 1U	n = 351		n = 108		
Schulabschluss					0,465
Hauptschulabschluss	102	29,1%	25	23,1%	
Realschulabschluss	118	33,6%	44	40,7%	
Abitur/Fachabitur	114	32,5%	33	30,6%	
Sonstige	17	4,8%	4	5,6%	
Berufsabschluss					0,290
Lehre/Fachschule	173	49,3%	56	51,9%	
Fachhochschule/ Universität	42	12,0%	13	12,0%	
ohne Berufsabschluss	56	16,0%	14	13,0%	
Sonstige	80	22,7%	22	33,1%	
Substudiengruppe 2U	n = 116		n = 39		
Schulabschluss					0,211
Hauptschulabschluss	36	31,0%	6	15,4%	
Realschulabschluss	35	30,2%	17	43,6%	
Abitur/Fachabitur	40	34,5%	14	35,9%	
Sonstige	5	4,3%	2	5,1%	
Berufsabschluss					0,117
Lehre/Fachschule	54	46,6%	22	56,4%	
Fachhochschule/ Universität	19	16,4%	4	10,3%	
ohne Berufsabschluss	16	13,8%	9	23,1%	
Sonstige	27	23,2%	3	7,7%	
Substudiengruppe 3U	n = 70		n = 22		
Schulabschluss					0,261
Hauptschulabschluss	24	34,3%	3	13,6%	
Realschulabschluss	22	31,4%	11	50,0%	
Abitur/Fachabitur	21	30,0%	7	31,8%	
Sonstige	3	4,3%	1	4,5%	
Berufsabschluss					0,168
Lehre/Fachschule	34	48,6%	11	50,0%	
Fachhochschule/ Universität	12	17,1%	3	13,6%	
ohne Berufsabschluss	10	14,3%	8	36,4%	
Sonstige	14	20,0%	0	0,0%	

3.2 Auswertung der klinischen und laborchemischen Parameter

3.2.1 Psychosomatische Diagnosen, Vorliegen einer atopischen Erkrankung und Medikamenteneinnahme als klinische Parameter

Als klinische Parameter wurden die psychosomatischen Diagnosen der Patienten, das Vorliegen einer atopischen Erkrankung und die Medikamenteneinnahme der Probanden vergleichend betrachtet. Bei den psychosomatischen Diagnosen wurden Formen der Depression (F32.1, F33.1, F33.2), Angst- und Panikstörungen (F41.0, F41.1, F41.2), die posttraumatische Belastungsstörung (F43.1), sowie die Anpassungsstörung (F43.2) und Schmerzstörungen (F45.40, F45.41) als die am häufigsten auftretenden und daher relevantesten Diagnosen untersucht. Dabei wurde entsprechend die Hauptdiagnose erfasst, weshalb die Patienten in stationärer psychosomatischer Behandlung waren. Die meisten Probanden wurden aufgrund einer depressiven Störung therapiert (**Tabelle 10**). 21% - 33% der Probanden sowohl in der Gruppe „nIgE“ als auch in der Gruppe „hIgE“ litten an einer mittelgradigen depressiven Episode (F32.1) und weitere 32% - 43% der Probanden an einer rezidivierenden depressiven Störung mit aktuell mittelgradiger Episode (F33.1). Diese Tendenz fand sich über alle drei Substudiengruppen hinweg. So bestand in keiner der Substudiengruppen ein wesentlicher Unterschied zwischen den Personen mit normwertigen und hohen IgE-Werten und es konnte von einer vergleichbaren Ausgangslage ausgegangen werden.

Tabelle 10 Deskriptive Statistik, klinische Parameter - psychosomatische Diagnosen für alle Substudiengruppen
 Psychosomatische Diagnosen vergleichend betrachtet zwischen Probanden mit normwertigen IgE-Werten (nIgE) und Probanden mit erhöhten IgE-Werten (hIgE) für die Substudiengruppen 1U bis 3U. Die Berechnung der p-Werte erfolgte mittels Fisher-Test.

	nIgE		hIgE		p
	Häufigkeit	Prozent	Häufigkeit	Prozent	
Substudiengruppe 1U	n = 351		n = 108		
psychosomatische Diagnosen					0,440
F32.1	92	26,2%	36	33,3%	
F33.1	120	34,2%	34	31,5%	
F33.2	12	3,4%	2	1,9%	
F41.0	14	4,0%	5	4,6%	
F41.1	10	2,8%	5	4,6%	
F41.2	13	3,7%	2	1,9%	
F43.1	13	3,7%	6	5,6%	
F43.2	15	4,3%	4	3,7%	
F45.40	15	4,3%	7	6,5%	
F45.41	47	13,4%	7	6,5%	
Substudiengruppe 2U	n = 116		n = 39		
psychosomatische Diagnosen					0,521
F32.1	24	20,7%	9	23,1%	
F33.1	50	43,1%	16	41,0%	
F33.2	7	6,0%	1	2,6%	
F41.0	4	3,4%	0	0,0%	
F41.1	4	3,4%	3	7,7%	
F41.2	1	0,9%	0	0,0%	
F43.1	4	3,4%	1	2,6%	
F43.2	5	4,3%	1	2,6%	
F45.40	1	0,9%	3	7,7%	
F45.41	16	13,8%	5	12,8%	
Substudiengruppe 3U	n = 70		n = 22		
psychosomatische Diagnosen					0,750
F32.1	18	25,7%	6	27,3%	
F33.1	28	40,0%	9	40,9%	
F33.2	4	5,7%	1	4,5%	
F41.0	2	2,9%	0	0,0%	
F41.1	2	2,9%	2	9,1%	
F41.2	1	1,4%	0	0,0%	
F43.1	1	1,4%	0	0,0%	
F43.2	3	4,3%	1	4,5%	
F45.40	0	0,0%	1	4,5%	
F45.41	11	15,7%	2	9,1%	

Auch in Bezug auf die Medikation unterschieden sich die Gruppen „nIgE“ und „hIgE“ nicht wesentlich voneinander ($p_{1U} = 0,424$, $p_{2U} = 0,531$, $p_{3U} = 1,000$) (**Tabelle 11**). Neben der sonstigen Medikation wurden gesondert Medikamente in der Therapie der psychosomatischen Erkrankungen wie Tranquilizer, Antidepressiva, Neuroleptika, Opioide, nicht-steroidale Antirheumatika (NSAR) und Antikonvulsiva betrachtet. Entsprechend der Beobachtungen bei den Hauptdiagnosen nahmen in beiden Gruppen über alle Substudiengruppen hinweg circa 40% der Probanden Antidepressiva in der Dauermedikation ein. Etwa die Hälfte der Patienten nahm andere Medikamente außer den gesondert betrachteten Psychopharmaka ein. In beiden Gruppen gaben circa 53% -70% der Probanden an, eine Dauermedikation einzunehmen. Auch diese Beobachtungen konnte über alle 3 Substudiengruppen hinweg gemacht werden. Somit lag auch in Bezug auf die Medikamenteneinnahme eine vergleichbare Ausgangslage vor.

Tabelle 11 Deskriptive Statistik, klinische Parameter - Medikation der Probanden aller Substudiengruppen
 Betrachtung der Medikamenteneinnahme für die Substudiengruppen 1U, 2U und 3U. Vergleich der Probanden mit normwertigem IgE (nIgE) und erhöhtem IgE (hIgE). Die Berechnung des p-Wertes erfolgte mittels Fisher-Test. NSAR – nicht-steroidale Antirheumatika. Fehlende Werte bei den angegebenen Medikamenten: 1U – Tranquilizer, und Antikonvulsiva - nIgE 29, hIgE 12, Antidepressiva – nIgE 29, hIgE 11, Neuroleptika, Opioide, NSAR und Sonstige – nIgE 30, hIgE 12; 2U alle Medikamente – nIgE 5, hIgE 6; 3U alle Medikamente – nIgE 2, hIgE 3

	nIgE		hIgE		p
	Häufigkeit	Prozent	Häufigkeit	Prozent	
Substudiengruppe 1U	n = 351		n = 108		
Medikation	270	70,9%	68	63,0%	0,424
Tranquilizer	7	1,8%	3	2,8%	
Antidepressiva	139	40,7%	42	38,9%	
Neuroleptika	13	4,2%	5	4,6%	
Opioide	31	8,9%	4	3,7%	
NSAR	29	9,2%	7	6,5%	
Antikonvulsiva	36	9,7%	6	5,6%	
Sonstige	186	56,0%	51	47,2%	
Substudiengruppe 2U	n = 116		n = 39		
Medikation	77	66,4%	21	53,8%	0,531
Tranquilizer	0	0,0%	1	2,6%	
Antidepressiva	50	43,1%	14	35,9%	
Neuroleptika	5	4,3%	1	2,6%	
Opioide	8	6,9%	0	0,0%	
NSAR	5	4,3%	0	0,0%	
Antikonvulsiva	12	10,3%	2	5,1%	
Sonstige	60	51,7%	20	51,3%	
Substudiengruppe 3U	n = 70		n = 22		
Medikation	50	71,4%	14	63,6%	1,000
Antidepressiva	34	48,6%	8	36,4%	
Neuroleptika	4	5,7%	0	0,0%	
Opioide	5	7,1%	0	0,0%	
NSAR	3	4,3%	0	0,0%	
Antikonvulsiva	6	8,6%	1	4,5%	
Sonstige	36	51,4%	13	59,1%	

Als nächstes wurde das Vorliegen einer atopischen Erkrankung genauer betrachtet. In **Tabelle 12** sind zum einen das Bestehen einer atopischen Erkrankung generell aufgeführt und zum anderen die einzelnen atopischen Erkrankungen erfasst, wobei ein Teil der Probanden mehrere atopische Erkrankungen hatte. Beim Vergleich der Probanden mit normwertigem IgE mit den Probanden mit erhöhtem IgE zeigte sich in der Substudiengruppe 1U ein relevanter Unterschied zwischen der hIgE-Gruppe und der nIgE-Gruppe mit einem höchst signifikanten p-Wert von $p < 0,001$. Daraufhin wurde eine Post-Hoc-Analyse mittels des paarweisen Fisher-Tests durchgeführt, die zeigte, dass

dieser deutliche Unterschied ebenfalls beim Vorliegen eines atopischen Ekzems und einer allergischen Rhinitis ($p_{AE} = 0,039$; $p_{AR} = 0,003$) bestand. Das berechnete OddsRatio der Substudiengruppe 1U von 5,20 ließ die Schlussfolgerung zu, dass Personen mit einem hohen IgE-Level eine 5fach höhere Chance haben, eine atopische Erkrankung zu entwickeln als Personen mit normwertigem IgE (**Tabelle 12**).

Tabelle 12 Deskriptive Statistik, klinische Parameter - Vorliegen einer Atopie mit Betrachtung aller Substudiengruppen

Auswertung bezüglich des Vorliegens einer atopischen Erkrankung für die Substudiengruppen 1U, 2U und 3U. Vergleich der Probanden mit normwertigem IgE (nIgE) und erhöhtem IgE (hIgE). Die Berechnung des p-Wertes erfolgte mittels Fisher-Test. Die Post-Hoc-Analyse wurde mittels *paarweisem Fisher-Test* gerechnet.

	nIgE		hIgE		p	Odds Ratio
	Häufigkeit	Prozent	Häufigkeit	Prozent		
Substudiengruppe 1U	n = 351		n = 108			
Atopien	9	2,6 %	13	12,0%	0,000***	5,20
Atopisches Ekzem (L20.-)	6	1,7 %	6	5,6%	0,039*	3,38
Allergische Rhinitis (J30.-)	2	0,6 %	6	5,6%	0,003**	10,32
Allergisches Asthma (J45.0)	3	0,9%	4	3,7%	0,056	4,48
Substudiengruppe 2U	n = 116		n = 39			
Atopien	2	1,7 %	4	10,3%	0,035*	6,53
Atopisches Ekzem (L20.-)	2	1,7 %	2	5,1%	0,260	3,09
Allergische Rhinitis (J30.-)	0	0,0 %	2	5,1%	0,062	
Allergisches Asthma (J45.0)	2	1,7 %	0	0,0%	1,000	
Substudiengruppe 3U	n = 70		n = 22			
Atopien	1	1,4 %	2	9,1%	0,141	7,14
Atopisches Ekzem (L20.-)	1	1,4 %	1	4,5%		3,40
Allergische Rhinitis (J30.-)	0	0,0 %	1	4,5%		
Allergisches Asthma (J45.0)	1	1,4 %	0	0,0%		

*Signifikanz mit $p < 0,05$ **Signifikanz mit $p < 0,01$ ***Signifikanz mit $p < 0,001$

Etwas anders verhielt es sich bei der Substudiengruppe 2U. In dieser Subgruppe war nur bei der allgemeinen Betrachtung einer vorliegenden Atopie, ein wesentlicher Unterschied zwischen den beiden Gruppen zu sehen ($p=0,035$). In der Subgruppe 3U war kein relevanter Unterschied im Vorliegen einer atopischen Erkrankung zwischen den Personen mit hohem und denen mit normwertigem IgE festzustellen ($p=0,141$). Allerdings zeigte in beiden Substudiengruppen das OddsRatio ($OR_{2U}=6,53$; $OR_{3U}=7,14$) eine 6- bis 7fach erhöhte Chance an, dass Personen mit hohen IgE-Werten eine Atopie entwickeln. Den Beobachtungen zufolge traten erkennbar häufiger atopische Erkrankungen bei Personen mit hohen IgE-Werten auf, sodass in Bezug auf den Parameter „Atopie“ nicht von einer vergleichbaren Ausgangslage beider Gruppen ausgegangen werden konnte. Der

Parameter wurde dementsprechend in späteren Berechnungen als Einflussvariable berücksichtigt.

3.2.2 Leukozyten und C-reaktives Protein als laborchemische Entzündungsparameter und immunologische Biomarker

Des Weiteren wurden die Gruppen „nIgE“ und „hIgE“ hinsichtlich der Höhe anderer immunologischer Biomarker verglichen. Die für den Vergleich betrachteten Biomarker waren das C-reaktive Protein (CRP) und die Leukozyten. Beide Parameter waren logarithmiert normalverteilt, weshalb nur der Median und das 25%- und 75%-Quartil berechnet wurden und nicht der Mittelwert, der in dem Fall verzerrt gewesen wäre. Für das CRP ergaben sich für alle drei Substudiengruppen keine relevanten Unterschiede zwischen den beiden Gruppen ($p_{1U} = 0,223$; $p_{2U} = 0,463$; $p_{3U} = 0,769$). Bei den Probanden mit normwertigen IgE-Werten lag der Median des CRP-Wertes bei etwa 1 mg L^{-1} und bei den Probanden mit erhöhten IgE-Werten betrug der Median des CRP-Wertes um die $1,5 - 2,2 \text{ mg L}^{-1}$ (**Tabelle 13**). Damit konnte eine vergleichbare Ausgangslage der beiden Gruppen über alle Substudiengruppen hinweg angenommen werden.

Tabelle 13 Betrachtung des CRP-Wertes und der Leukozyten über alle drei Substudiengruppen hinweg
 Betrachtung der Höhe des C-reaktiven Proteins und der Leukozytenzahlen als weitere immunologische Biomarker bei Personen mit normwertigem IgE (nIgE) und Personen mit erhöhtem IgE (hIgE) für die Subgruppe 1U, 2U und 3U. Berechnung p-Werte mittels Wilcoxon-Test. Fehlende Werte Leukozyten 1U - nIgE 2; 2U - nIgE 1; 3U - nIgE 1

	nIgE	hIgE	
	Median [1.Q; 3.Q]	Median [1.Q; 3.Q]	p
Substudiengruppe 1U	n = 351	n = 108	
CRP (mg L ⁻¹)	0,96 [0,25; 3,48]	1,45 [0,25; 5,23]	0,223
Leukozyten (10 ³ µL ⁻¹)	6,40 [5,30; 7,80]	7,10 [6,00; 8,65]	0,003**
Substudiengruppe 2U	n = 116	n = 39	
CRP (mg L ⁻¹)	1,09 [0,25; 3,53]	2,24 [0,25; 6,50]	0,463
Leukozyten (10 ³ µL ⁻¹)	6,40 [5,40; 7,80]	7,30 [6,35; 8,60]	0,010**
Substudiengruppe 3U	n = 70	n = 22	
CRP (mg L ⁻¹)	0,90 [0,25; 3,51]	1,60 [0,25; 5,83]	0,769
Leukozyten (10 ³ µL ⁻¹)	6,40 [5,10; 7,50]	6,95 [6,33; 7,75]	0,167

**Signifikanz mit $p < 0,01$; 1./3. Q – 25%/75%Quartil

Bei der Betrachtung der Leukozyten hingegen zeigte sich in den Substudiengruppen 1U und 2U mit $p_{1U} = 0,003$ und $p_{2U} = 0,010$ ein wesentlicher Unterschied zwischen den Probanden mit normwertigen und denen mit hohen IgE-Werten. Die Gruppe „nIgE“ wies dabei mit einem Median von $6,4 \cdot 10^3 \mu\text{L}^{-1}$ in allen Substudiengruppen eine niedrigere Leukozytenzahlen auf als die Gruppe „hIgE“ mit einem Median von $7,1 \cdot 10^3 \mu\text{L}^{-1}$ bzw. $7,30 \cdot 10^3 \mu\text{L}^{-1}$ und $6,95 \cdot 10^3 \mu\text{L}^{-1}$. Beim Vergleich in der Subgruppe 3U bestand mit einem p-Wert von 0,167 kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen (**Tabelle 13**). Da die Subgruppen 1U und 2U durch die höhere Anzahl an Probanden als repräsentativer anzusehen waren, wurde in Bezug auf die Leukozytenzahlen nicht von einer vergleichbaren Ausgangslage der beiden Gruppen ausgegangen. Die Leukozytenzahlen wurden aus diesem Grund in den späteren Betrachtungen als Confounder berücksichtigt.

3.3 Auswertung der Fragebögen

Die Auswertung der Fragebögen für die Erfassung der psychischen Belastung der Probanden zeigte nur vereinzelt relevante Unterschiede zwischen den Gruppen nIgE und hIgE. Im Folgenden soll kurz auf die Ergebnisse der einzelnen Fragebögen eingegangen werden. Für den SF-12-Fragebogen, der die gesundheitsbezogene Lebensqualität abbildet, zeigten sich in allen drei Substudiengruppen weder bei der körperlichen Gesundheit noch bei der seelischen Gesundheit wesentliche Unterschiede zwischen den Probanden mit normwertigen IgE-Werten und denen mit erhöhten IgE-Werten (**Tabelle 4**). Bei der seelischen Gesundheit wurde für die Probanden sowohl mit normwertigen als auch mit erhöhten IgE-Werten ein mittlerer Score von 29 Punkten über alle drei Substudiengruppen hinweg berechnet. Bei der körperlichen Gesundheit lag der Score im Mittel bei etwa 40 Punkten für beide Gruppen über alle Substudiengruppen hinweg. Ein signifikanter Gruppenunterschied fand sich weder bei der seelischen Gesundheit ($p_{1U} = 0,883$; $p_{2U} = 0,795$ und $p_{3U} = 0,680$) noch bei der körperlichen Gesundheit ($p_{1U} = 0,084$; $p_{2U} = 0,766$ und $p_{3U} = 0,862$). In der Substudiengruppe 1U bestand mit einem p-Wert von 0,084 lediglich eine Tendenz hin zu einem Gruppenunterschied (**Tabelle 14**). Aufgrund der fehlenden statistischen Signifikanz war die Ausgangslage für beide Gruppen vergleichbar.

Tabelle 14 Auswertung des SF12-Fragebogens für körperliche und seelische Gesundheit für alle 3 Substudiengruppen

Angaben der Scores des SF12-Fragebogens für die körperliche und die seelische Gesundheit der Probanden aller drei Substudiengruppen vergleichend dargestellt zwischen den Probanden mit normwertigem IgE-Wert (nIgE) und hohem IgE-Wert (hIgE). Berechnung der p-Werte mittels Wilcoxon-Test. Fehlende Werte körperliche Gesundheit: 1U - nIgE 11, hIgE 4; 2U - nIgE 2; 3U - nIgE 2, seelische Gesundheit: 1U - nIgE 11, hIgE 5; 2U - nIgE 2; 3U - nIgE 2

	nIgE			hIgE			P
	MW	SA	Median [1.Q; 3.Q]	MW	SA	Median [1.Q; 3.Q]	
Substuden- gruppe 1U	n = 351			n = 108			
körperliche Gesundheit	38,85	11,91	36,87 [28,96; 48,57]	41,04	11,44	40,84 [32,52; 49,48]	0,084
seelische Gesundheit	29,04	9,29	27,61 [22,90; 34,01]	29,34	9,73	26,98 [22,36; 32,92]	0,883
Substuden- gruppe 2U	n = 116			n = 39			
körperliche Gesundheit	40,42	12,58	39,13 [30,64; 51,15]	39,72	12,23	38,44 [30,59; 50,27]	0,766
seelische Gesundheit	29,07	10,09	27,23 [22,21; 34,36]	29,43	9,13	26,67 [22,27; 34,97]	0,795
Substuden- gruppe 3U	n = 70			n = 22			
körperliche Gesundheit	40,87	12,84	38,16 [30,30; 51,27]	41,06	12,13	41,66 [32,12; 52,02]	0,862
seelische Gesundheit	28,67	10,05	27,23 [22,20; 32,27]	28,90	10,98	25,09 [20,81; 35,12]	0,680

MW – Mittelwert, SA – Standardabweichung, 1./3. Q – 25%/75%Quartil

Der PSQ spiegelt die subjektiv wahrgenommene Stressbelastung wider. Bei der Betrachtung der Ergebnisse fiel auf, dass über alle drei Substudiengruppen hinweg, in der Gruppe „nIgE“ und in der Gruppe „hIgE“ der Score der Skala „Freude“ am geringsten ausfiel (MW = 20 - 27). Es überwogen dementsprechend bei allen Probanden die Sorge, Anspannung und die Anforderungen. Dabei wurden die höchsten Scores bei der Skala „Anspannung“ berechnet (MW = 71 - 76). Auch bei diesem Fragebogen fand sich in der Gruppe 1U im Gesamtscore mit einem p-Wert von 0,099 eine Tendenz für einen Gruppenunterschied. Ein signifikanter Unterschied ließ sich jedoch bei keinem der Gruppen nachweisen (**Tabelle 15**). Es wurde daher auch hier von einer vergleichbaren Ausgangslage ausgegangen.

Tabelle 15 Auswertung des PSQ-Fragebogens zur subjektiv wahrgenommenen Stressbelastung für alle 3 Substudiengruppen

Angaben der Scores des PSQ zur subjektiv wahrgenommenen Stressbelastung der Probanden aller drei Substudiengruppen. Verglichen wurden die Probanden mit normwertigem IgE-Wert (nIgE) und hohem IgE-Wert (hIgE). Berechnung p-Werte mittels Wilcoxon-Test. Fehlende Werte in 1U: Gesamtscore & Anspannung – nIgE 21, hIgE 5; Sorgen – nIgE 21, hIgE 6; Freude – nIgE 23, hIgE 6; Anforderung – nIgE 22, hIgE 5

	nIgE			hIgE			P
	MW	SA	Median [1.Q; 3.Q]	MW	SA	Median [1.Q; 3.Q]	
Substuden- gruppe 1U	n = 351			n = 108			
Gesamtscore	65,95	17,08	66,67 [56,67; 76,67]	62,77	18,12	62,50 [51,67; 76,67]	0,099
Sorgen	64,97	23,58	66,67 [53,33; 80,00]	60,98	25,72	60,00 [46,67; 80,00]	0,144
Anspannung	73,76	20,12	73,33 [60,00; 93,33]	70,91	23,61	73,33 [60,00; 86,67]	0,490
Freude	24,65	18,48	20,00 [13,33; 33,33]	26,60	19,12	26,67 [13,33; 40,00]	0,323
Anforderung	49,75	24,90	46,67 [33,33; 66,67]	45,82	23,41	46,67 [33,33; 60,00]	0,120
Substuden- gruppe 2U	n = 116			n = 39			
Gesamtscore	65,65	16,06	66,67 [56,67; 76,67]	67,86	14,75	66,67 [58,33; 78,33]	0,612
Sorgen	63,20	24,05	66,67 [53,33; 80,00]	69,06	21,60	73,33 [53,33; 86,67]	0,342
Anspannung	75,75	18,66	80,00 [66,67; 93,33]	75,21	22,11	80,00 [60,00; 93,33]	0,840
Freude	23,68	18,00	20,00 [13,33; 33,33]	20,85	16,20	20,00 [6,67; 33,33]	0,473
Anforderung	46,32	24,60	46,67 [26,67; 66,67]	48,03	20,87	46,67 [33,33; 60,00]	0,789
Substuden- gruppe 3U	n = 70			n = 22			
Gesamtscore	65,48	15,02	66,67 [57,09; 75,00]	67,27	16,93	65,00 [61,67; 77,92]	0,680
Sorgen	63,43	24,10	66,67 [48,34; 80,00]	69,09	25,16	73,33 [55,00; 93,33]	0,343
Anspannung	73,52	18,58	73,33 [60,00; 86,67]	72,73	24,25	80,00 [60,00; 93,33]	0,796
Freude	21,62	16,19	20,00 [8,34; 33,33]	20,30	16,65	20,00 [8,34; 26,67]	0,719
Anforderung	46,57	23,90	46,67 [28,34; 60,00]	47,58	23,39	46,67 [33,33; 60,00]	0,996

MW – Mittelwert, SA – Standardabweichung, 1./3. Q – 25%/75%Quartil

Mit dem STAI wurde die Angst als vorübergehender Zustand (state) und als Persönlichkeitsmerkmal (trait) mit je einer Skala erfasst. In den Substudiengruppen 1U und 2U lagen die Scores bei beiden Skalen bei einem Median zwischen 55 und 62 Punkten. Der berechnete p-Werten von 0,137 bis 0,844 ließ den Schluss zu, dass bei beiden Skalen keine wesentlichen Unterschiede zwischen der Gruppe mit normwertigen IgE-Werten und der Gruppe mit erhöhten IgE-Werten bestanden (**Tabelle 16**). Anders verhielt es sich in der Substudiengruppe 3U. Auch in dieser Subgruppe zeigte sich kein wesentlicher Unterschied zwischen den beiden Gruppen nIgE und hIgE in Bezug auf die Angst als Zustand ($p_{\text{state}} = 0,524$). Bei der Angst als Persönlichkeitsmerkmal (trait) fand sich jedoch mit $p = 0,021$ ein relevanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen. So war bei Personen mit hohen IgE-Werten diese Angst stärker ausgeprägt ($Md = 64,0$) als bei Personen mit normwertigem IgE ($Md = 57,0$). Trotz des Unterschiedes in der Substudiengruppe 3U wurde von einer vergleichbaren Ausgangslage der beiden Gruppen ausgegangen, da in der Substudiengruppe 3U eine deutlich geringere Probandenanzahl untersucht wurde und das Ergebnis als weniger aussagekräftig im Vergleich mit den anderen Subgruppen bewertet wurde.

Tabelle 16 Auswertung des STAI-Fragebogens zur Erfassung der Angst als Zustand und als Persönlichkeitsmerkmal für alle 3 Substudiengruppen

Angaben der Scores des STAI-Fragebogens mit den Skalen Angst als Zustand (state) und Angst als Persönlichkeitsmerkmal (trait) für die Substudiengruppen 1U bis 3U. Verglichen wurden die Probanden mit normwertigem IgE-Wert (nIgE) und hohem IgE-Wert (hIgE). Berechnung der p-Werte mittels Wilcoxon-Test. Fehlende Werte bei 1U: state – nIgE 23, hIgE 4; trait – nIgE 22, hIgE 3

	nIgE			hIgE			p
	MW	SA	Median [1.Q; 3.Q]	MW	SA	Median [1.Q; 3.Q]	
Substudien- gruppe 1U	n = 351			n = 108			
state	55,55	11,36	56,50 [48,00; 64,00]	54,35	10,72	55,00 [46,75; 61,00]	0,262
trait	57,05	10,47	58,00 [51,00; 64,00]	56,58	10,51	58,00 [50,00; 66,00]	0,844
Substudien- gruppe 2U	n = 116			n = 39			
state	55,31	11,24	56,00 [48,00; 63,00]	55,87	9,80	57,00 [50,50; 61,50]	0,822
trait	56,63	10,48	57,00 [52,00; 63,25]	59,15	9,96	62,00 [54,50; 66,50]	0,137
Substudien- gruppe 3U	n = 70			n = 22			
state	55,33	10,62	56,00 [48,00; 61,75]	56,41	11,48	57,50 [48,00; 66,25]	0,524
trait	56,44	9,19	57,00 [51,25; 61,00]	60,41	11,30	64,00 [57,25; 67,00]	0,021*

*Signifikanz mit $p < 0,05$, MW – Mittelwert, SA – Standardabweichung, 1./3. Q – 25%/75%Quartil

Der HADS-Fragebogen wurde zur Erfassung der Angst auf der einen Seite und zur Erfassung einer möglicherweise vorliegenden Depression auf der anderen Seite genutzt (**Tabelle 17**). Bei einem maximal erreichbaren Wert von 21 lagen in der Subgruppe 1U die Probanden der Gruppe „nIgE“ auf der Angstskala bei einem Mittelwert von 11,08 (SA \pm 4,15) und die Probanden der Gruppe „hIgE“ bei einem Mittelwert von 10,25 (SA \pm 4,30). Im Vergleich der beiden Gruppen ergab sich daraus ein p-Wert von 0,042 und somit ein relevanter Unterschied. Die Personen mit normwertigen IgE-Werten hatten demzufolge erkennbar mehr Angst als die Personen mit erhöhten IgE-Werten. Ähnliche Mittelwerte fanden sich auch bei den anderen beiden Subgruppen 2U und 3U. Im Gruppenvergleich zeigten sich jedoch mit $p_{2U} = 0,202$ und $p_{3U} = 0,242$ keine wesentlichen Unterschiede.

Tabelle 17 Auswertung des HADS-Fragebogens zur Erfassung von Angst und Depression für alle 3 Substudiengruppen

Betrachtung der Scores des HADS-Fragebogens mit den Skalen Angst und Depressivität für die Substudiengruppen 1U bis 3U. Verglichen wurden die Probanden mit normwertigem IgE-Wert (nIgE) und hohem IgE-Wert (hIgE). Berechnung p-Werte mittels Wilcoxon-Test; fehlende Werte bei 1U: Angst – nIgE 5, Depressivität – nIgE 5, hIgE 1

	nIgE			hIgE			p
	MW	SA	Median [1.Q; 3.Q]	MW	SA	Median [1.Q; 3.Q]	
Substuden- gruppe 1U	n = 351			n = 108			
Angst	11,08	4,15	11,00 [8,00; 14,00]	10,25	4,30	10,00 [7,00; 13,00]	0,042*
Depressivität	11,71	4,29	12,00 [9,00; 15,00]	11,20	4,28	11,00 [8,00; 14,50]	0,203
Substuden- gruppe 2U	n = 116			n = 39			
Angst	11,22	4,11	11,00 [8,00; 14,25]	10,28	4,30	10,00 [7,50; 13,00]	0,202
Depressivität	12,06	4,22	12,00 [9,00; 15,00]	12,31	4,46	13,00 [9,00; 15,50]	0,854
Substuden- gruppe 3U	n = 70			n = 22			
Angst	11,40	4,09	11,00 [9,00; 14,75]	10,23	4,56	10,00 [6,50; 13,00]	0,242
Depressivität	12,19	3,88	12,00 [10,00; 15,00]	12,05	4,31	13,00 [8,25; 15,00]	0,876

*Signifikanz mit $p < 0,05$, MW – Mittelwert, SA – Standardabweichung, 1./3. Q – 25%/75%Quartil

Bei der Skala der Depressivität waren in allen Subgruppen bei einem Mittelwert zwischen 11 und 12 Punkten und einer Standardabweichung um 4 keine wesentlichen Unterschiede zwischen der Gruppe nIgE und hIgE zu erkennen (**Tabelle 17**). Für diese Skala wurde daher eine vergleichbare Ausgangslage beider Gruppen angenommen. Die Skala Angst wurde hingegen als mögliche Einflussvariable in den späteren Betrachtungen berücksichtigt, da in der Substudiengruppe 1U die größte Probandanzahl untersucht wurde und die Gruppe damit am repräsentativsten war.

Der PHQ-Fragebogen erfasst depressive Störungen sowie eine vorliegende Panikstörung und die psychosoziale Funktionsfähigkeit der Probanden. In allen drei Substudiengruppen fanden sich weder beim Summenwert für Depressivität noch im Vorliegen einer Major depressiven Störung, einer anderen depressiven Störung oder eines Paniksyndroms relevante Unterschiede zwischen den Probanden der beiden Gruppen (**Tabelle 18**). Bei mehr als der Hälfte der Probanden lag eine Major Depressive Störung

vor (nIgE_{1U} 56% vs. hIgE_{1U} 59%; nIgE_{2U} 58% vs. hIgE_{2U} 72%; nIgE_{3U} 54% vs. hIgE_{3U} 77,3%). Hier fand sich in der Substudiengruppe 3U mit einem p-Wert von 0,080 eine Tendenz hin zu einem Gruppenunterschied. Unter Beachtung des Odds Ratio war in dieser Subgruppe die Wahrscheinlichkeit an einer Major Depressiven Störung zu leiden bei Personen mit erhöhtem IgE-Wert nahezu um das Dreifache erhöht. Bei 13% - 17% lag in der Gruppe „nIgE“ eine andere depressive Störung vor. In der Gruppe „hIgE“ war das bei 8% - 13% der Probanden der Fall. Die Beobachtungen deckten sich mit den zuvor beschriebenen Hauptdiagnosen, wo gezeigt werden konnte, dass circa zwei Drittel der Probanden aufgrund einer Depression die stationäre psychosomatische Behandlung in Anspruch nahm. Da lediglich eine Tendenz zum Gruppenunterschied und ausschließlich in der Substudiengruppe 3U mit der geringsten Probandenzahlen zu sehen waren wurde für die weiteren Berechnungen zunächst eine vergleichbare Ausgangslage bei diesem Fragebogen angenommen.

Tabelle 18 Auswertung des PHQ-Fragebogens zur Erfassung von depressiven Störungen, dem Vorliegen einer Panikstörung und der psychosozialen Funktionsfähigkeit für alle 3 Substudiengruppen

Betrachtung der Scores des PHQ-Fragebogens für die Substudiengruppen 1U bis 3U. Verglichen wurden die Probanden mit normwertigem IgE-Wert (nIgE) und hohem IgE-Wert (hIgE). Berechnung p-Werte mittels Fisher-Test und Wilcoxon-Test; fehlende Werte für 1U: Summenwert nIgE 11, hIgE 3; Major Depr. Störung, Andere depressive Störung und Paniksyndrom nIgE 3, hIgE 3; fehlende Werte für 2U: Summenwert nIgE 1

	nIgE			hIgE			P	Odds Ratio
	MW od. Häufigkeit	SA od. Prozent	Median [1.Q; 3.Q]	MW od. Häufigkeit	SA od. Prozent	Median [1.Q; 3.Q]		
Substudiengruppe 1U	n = 351			n = 108				
Summenwert Depressivität	14,23	5,57	14,00 [10,00; 18,00]	14,16	5,60	15,00 [10,00; 18,00]	0,970 ^b	
Major depressive Störung	195	55,6%		64	59,3%		0,431 ^a	1,16
Andere depressive Störung	59	16,8%		14	13,0%		0,450 ^a	0,74
Paniksyndrom	66	18,8%		19	17,6%		0,888 ^a	0,92
Substudiengruppe 2U	n = 116			n = 39				
Summenwert Depressivität	14,48	5,26	15,00 [10,00; 19,00]	15,38	5,49	16,00 [12,50; 19,00]	0,324 ^b	
Major depressive Störung	67	57,8%		28	71,8%		0,133 ^a	1,86
Andere depressive Störung	19	16,4%		3	7,7%		0,288 ^a	0,43
Paniksyndrom	20	17,2%		8	20,5%		0,637 ^a	1,24
Substudiengruppe 3U	n = 70			n = 22				
Summenwert Depressivität	14,07	5,21	14,00 [9,00; 18,00]	16,00	5,84	16,00 [14,25; 19,00]	0,123 ^b	
Major depressive Störung	38	54,3%		17	77,3%		0,080 ^a	2,86
Andere depressive Störung	9	12,9%		2	9,1%		1,000 ^a	0,68
Paniksyndrom	12	17,1%		4	18,2%		1,000 ^a	1,07

MW – Mittelwert, SA – Standardabweichung, 1./3. Q – 25%/75%Quartil, ^a Fisher-Test, ^b Wilcoxon-Test

3.4 Betrachtung des Zusammenhangs zwischen hohen IgE-Werten und der psychischen Belastung

Um zu klären, ob ein linearer Zusammenhang zwischen hohen IgE-Werten und der psychischen Belastung der untersuchten Probanden oder der möglichen Confounder besteht, wurde zunächst eine Spearman-Korrelation mit den IgE-Werten und allen in Frage kommenden Variablen sowie von den Variablen miteinander gerechnet. Die Ergebnisse der Korrelationen sind in Tabelle A1 und Tabelle A2 zusammengefasst. Der Übersichtlichkeit halber wurden diese Tabellen in den **Anhang** gestellt. Die ausgeprägtesten Korrelationen der IgE-Werte fanden sich mit den Variablen Geschlecht ($r = -0,10$), Familienstand ($r = -0,11$), Partnerschaft ($r = -0,10$), Medikation ($r = -0,12$), Atopie ($r = 0,13$), Leukozytenanzahl ($r = 0,13$), und der Fragebogen-Skala HADS Angst ($r = -0,10$). Wobei nach den Korrelationskoeffizienten zu urteilen zwischen den IgE-Werten und den entsprechenden Variablen nur ein geringer linearer Zusammenhang bestand. Ein hoher linearer Zusammenhang mit $r \geq 0,5$ [51] zeigte sich zum einen zwischen Alter und Familienstand und zum anderen zwischen den Fragebögen-Scores untereinander, mit Ausnahme des SF12-Fragebogens und der Subskala „Freude“ des PSQ-Fragebogens.

Zur weiteren Untersuchung der möglichen Zusammenhänge und potentieller Einflussfaktoren folgte im Anschluss die Berechnung einer multiplen Regression, wobei fünf verschiedene Modelle mit unterschiedlichen Einflussfaktoren berechnet wurden. Bei jedem Modell schloss sich zudem eine Berechnung zur Selektion der Variablen an, die den größten Einfluss auf die IgE-Werte hatten. In **Tabelle 19** sind die Ergebnisse mit jeweils dem Regressionskoeffizienten, der Standardabweichung und der Signifikanz dargestellt. Außerdem finden sich in der letzten Zeile zu jedem Modell die angepassten R^2 -Werte und die Signifikanz für das gesamte Modell. Da eine Multikolarität bei der Berechnung der Modelle vermieden werden sollte und so nur vereinzelt Fragebögen-Scores in ein Modell mit einfließen konnten, wurde in Modell 5 zunächst nur mit der Skala „körperliche Gesundheit“ des SF12-Fragebogens und der Skala „Angst“ des HADS-Fragebogens gerechnet. Beide Fragebögen-Scores zeigten bei der Berechnung der Korrelationen den größten Zusammenhang mit IgE und wurden daher ausgewählt. In einem weiteren Modell (Modell 6) wurden zusätzlich noch die Skala „Freude“ und „Gesamt“ in die Berechnungen aufgenommen. Ein zusätzlicher Mehrwert ergab sich

durch die Ergebnisse nicht, weshalb diese in Tabelle A3 der Übersichtlichkeit halber in den **Anhang** gestellt wurden.

Tabelle 19 Multiple Regression gerechnet in fünf Modellen für das gesamte Probandenkollektiv

Dargestellt ist der Einfluss der einzelnen Variablen auf die IgE-Werte in fünf Modellen und mit Selektion der einflussreichsten Variablen im angepassten Modell. Die CRP-Konzentration und Leukozytenanzahl, ebenso wie die IgE-Werte wurden für die Berechnung logarithmiert, um die Voraussetzung der Normalverteilung zu erfüllen.

Regressionskoeffizient ± Standardfehler und Signifikanz der multiplen Regression										
Variablen	Modell 1	Modell 1 angepasst	Modell 2	Modell 2 angepasst	Modell 3	Modell 3 angepasst	Modell 4	Modell 4 angepasst	Modell 5	Modell 5 angepasst
Absolutglied	4,566 ± 0,467***	4,556 ± 0,347***	4,711 ± 0,528***	4,554 ± 0,352***	4,687 ± 0,549***	4,272 ± 0,298***	4,117 ± 0,631***	3,26 ± 0,326***	4,595 ± 0,805***	3,724 ± 0,389***
Geschlecht	-0,408 ± 0,158*	-0,408 ± 0,157**	-0,344 ± 0,161*	-0,334 ± 0,159*	-0,255 ± 0,168	-0,236 ± 0,166	-0,250 ± 0,171		-0,207 ± 0,174	
Alter	-0,010 ± 0,006	-0,010 ± 0,006	-0,008 ± 0,006	-0,009 ± 0,006	-0,004 ± 0,007		-0,004 ± 0,007		-0,006 ± 0,007	
BMI	-0,000 ± 0,013		-0,001 ± 0,013		-0,005 ± 0,015		-0,012 ± 0,016		-0,015 ± 0,016	
Partnerschaft			-0,298 ± 0,166	-0,296 ± 0,165	-0,341 ± 0,171*	-0,355 ± 0,169*	-0,313 ± 0,172	-0,356 ± 0,168*	-0,328 ± 0,175	-0,380 ± 0,169*
Bildung			-0,029 ± 0,052		-0,038 ± 0,054		-0,019 ± 0,055		-0,006 ± 0,056	
Medikation					-0,285 ± 0,206	-0,342 ± 0,188	-0,310 ± 0,207	-0,439 ± 0,186*	-0,278 ± 0,210	-0,407 ± 0,187*
Atopie					1,003 ± 0,412*	0,997 ± 0,410*	0,946 ± 0,414*	0,954 ± 0,409*	0,374 ± 0,439	
Leukozyten (log)							0,099 ± 0,043*	0,104 ± 0,041*	0,088 ± 0,044*	0,089 ± 0,041*
CRP (log)							0,011 ± 0,022		0,009 ± 0,022	
SF12 physisch									-0,002 ± 0,008	
HADS Angst									-0,030 ± 0,020	-0,032 ± 0,019
angepasstes R² //	0,015 //	0,019 //	0,018 //	0,016 //	0,020 //	0,031 //	0,035 //	0,042 //	0,047 //	0,026 //
p-Wert	0,019	0,007	0,036	0,009	0,008	0,001	0,002	0,000	0,035	0,002

*Signifikanz mit p < 0,05 **Signifikanz mit p < 0,01 ***Signifikanz mit p < 0,001

Den Ergebnissen der Berechnung war zu entnehmen, dass das Geschlecht, das Leben in einer Partnerschaft, die Medikation, das Vorliegen einer atopischen Erkrankung und die Höhe der Leukozyten einen Einfluss auf den IgE-Wert der Probanden hatten (**Tabelle 19**). Allerdings ließ sich ein signifikanter Einfluss dieser Parameter außer im Fall der Leukozytenzahl nicht durchgehend in allen gerechneten Modellen abbilden. Die psychische Verfassung, repräsentiert durch die Fragebögen-Scores, hatte in keinem der gerechneten Modelle einen relevanten Einfluss auf die IgE-Werte. Im Detail ließ sich den Ergebnissen nach schlussfolgern, dass bei einem Regressionskoeffizienten von $-0,2$ bis $-0,4 \pm 0,2$ in allen Modellen Frauen tendenziell einen niedrigeren IgE-Wert aufwiesen als Männer. Probanden in einer Partnerschaft hatten tendenziell einen niedrigeren IgE-Wert (Regressionskoeffizient $-0,3 \pm 0,17$) als alleinstehende Probanden. Mit einem Regressionskoeffizienten von $-0,4 \pm 0,19$ zeigte sich, dass bei Probanden, die dauerhaft Medikamente einnahmen, eher ein niedrigerer IgE-Wert messbar war. Die Probanden mit einer atopischen Erkrankung wiesen höhere IgE-Werte auf als die Probanden, die nicht an einer atopischen Erkrankung litten (Regressionskoeffizient $1,0 \pm 0,4$). Bei einem Regressionskoeffizienten von $0,1 \pm 0,04$ ließ sich ableiten, dass eine höhere Leukozytenzahl mit einem höheren IgE-Wert einherging.

Insgesamt konnte das angepasste Modell 4 mit den Variablen Partnerschaft, Medikation, Atopie und Leukozyten bei einem R^2 von $0,047$, was $4,7\%$ entspricht, die IgE-Werte am besten erklären. Alles in allem konnte jedoch keines der Modelle die IgE-Werte in ausreichendem Maß erklären. Im Modell 5, wo zusätzlich noch die Fragebögen-Scores der Skala für körperliche Gesundheit des SF12-Fragebogens und der Skala Angst des HADS-Fragebogens in die Berechnung hineingenommen wurden, waren die IgE-Werte nur zu $3,5\%$ erklärbar. In dem außerdem gerechneten Modell 6, wo Skalen des SF12-, des HADS und des PSQ-Fragebogens in die Betrachtungen einbezogen wurden, erklärte das die IgE-Werte nur zu $3,3\%$.

3.5 Änderung der IgE-Werte im zeitlichen Verlauf

Eine weitere Hypothese dieser Arbeit war, dass es einen Unterschied der IgE-Werte im Verlauf des Untersuchungszeitraumes gibt und somit eine mögliche Änderung der psychischen Belastung bei den Probanden am Verlauf der IgE-Werte abzulesen ist. Im Rahmen dessen sollte geklärt werden, ob Probanden mit zu Beginn der Untersuchung normwertigen IgE-Werten einen anderen Verlauf der IgE-Werte zeigten als Probanden, die zu Beginn einen erhöhten IgE-Wert aufwiesen. Zur Testung dieser Hypothese wurde zunächst der IgE-Verlauf graphisch dargestellt und anschließend eine ANOVA mit Messwiederholungen gerechnet.

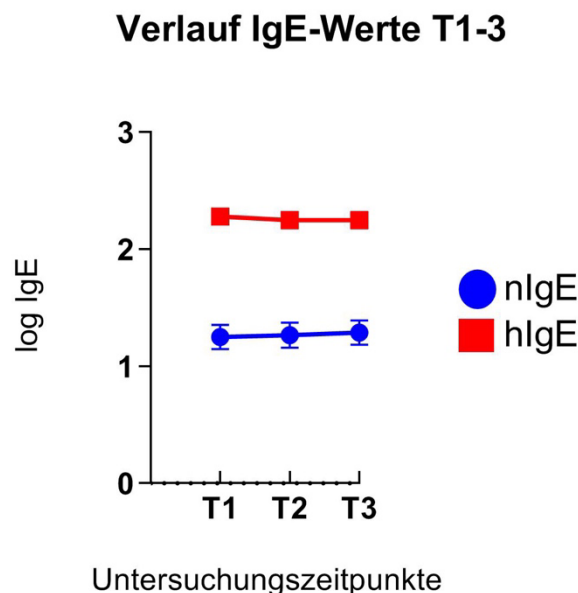


Abbildung 8 Verlauf der IgE-Werte über den gesamten Untersuchungszeitraum

Die Abbildung stellt den Verlauf der logarithmierten IgE-Werte dar. Es wird ein Zeitraum von drei Untersuchungsterminen, beginnend zum Zeitpunkt der stationären Aufnahme in der psychosomatischen Klinik (T1) über die Entlassung (T2) bis zum Nachsorgetermin 10 Wochen nach Beendigung der Therapie (T3), gezeigt. In Blau ist die Gruppe der Probanden mit normwertigem IgE-Wert (nIgE) und in Rot die Gruppe der Probanden mit hohem IgE-Wert (hIgE) abgebildet. Zu jedem Untersuchungstermin sind der Mittelwert, sowie die Standardabweichung dargestellt.

Zu Beginn erfolgte die graphische Darstellung des zeitlichen Verlaufes der logarithmierten IgE-Werte aller Probanden, die zu allen drei Untersuchungsterminen anwesend waren (**Abbildung 8**). Dabei stellte sich heraus, dass die IgE-Werte während der drei Untersuchungstermine relativ konstant blieben. Das war sowohl in der Gruppe der Probanden mit anfangs hohem IgE-Wert als auch bei der Gruppe mit initial niedrigem

IgE-Wert der Fall. Es ließ sich jedoch ein deutlicher Unterschied in der Höhe der IgE-Werte zwischen den beiden Gruppen darstellen.

Zur Verifizierung der Ergebnisse aus den Grafiken wurde eine ANOVA mit Messwiederholungen gerechnet und eine Post-Hoc-Analyse in Form des Sidak-Tests angeschlossen, um den Verlauf der IgE-Werte genauer zu überprüfen. Die Veränderungen über die Zeit wurden durch die Regressionskoeffizienten und die Standardabweichungen angegeben. Die Signifikanz zeigte die Wechselwirkungen zwischen den Gruppen „nIgE“ und „hIgE“ beziehungsweise zwischen den Untersuchungszeitpunkten auf. Die Berechnungen, deren Ergebnisse in **Tabelle 20** und **Tabelle 21** aufgeführt sind, bestätigten die Beobachtungen in den graphischen Darstellungen. Es bestand ein deutlicher Unterschied in der Höhe der IgE-Werte zwischen den beiden Gruppen „nIgE“ und „hIgE“ mit $p < 0,001$ (**Tabelle 20**). Im Verlauf des Untersuchungszeitraumes zeigte sich jedoch keine wesentliche Änderung der IgE-Werte (**Tabelle 21**).

Tabelle 20 Ergebnisse der ANOVA mit Messwiederholungen zur Darstellung des IgE-Verlaufes

In der Tabelle sind zum einen die Anstiege zwischen den Untersuchungszeiträumen durch die Regressionskoeffizienten und die Standardfehler dargestellt. Zum anderen werden die Wechselwirkungen zwischen den Gruppen „nIgE“ und „hIgE“ sowie zwischen den Untersuchungszeitpunkten durch die Signifikanz mit dem entsprechenden Symbol abgebildet. Die p-Werte sind nicht separat angegeben, sondern mit entsprechenden Symbolen dargestellt. T2 bezeichnet den Untersuchungstermin 2 am Ende des stationären Aufenthaltes und T3 ist der Nachsorgetermin 10 Wochen nach Entlassung aus der Klinik. Mit hIgE wird die Gruppe der Probanden mit hohen IgE-Werten bezeichnet.

	Regressionskoeffizient ± Standardfehler und Signifikanz
Absolutglied	2,88 ± 0,11 ***
T2	0,03 ± 0,04
T3	0,08 ± 0,04
hIgE	2,37 ± 0,23***
T2:hIgE	-0,10 ± 0,08
T3:hIgE	-0,15 ± 0,09

*Signifikanz mit $p < 0,05$ **Signifikanz mit $p < 0,01$ ***Signifikanz mit $p < 0,001$

Tabelle 21 Ergebnisse der Post-Hoc-Analyse berechnet mit dem Sidak-Test zur Darstellung des IgE-Verlaufes
 In der Tabelle sind die Änderungen der logarithmierten IgE-Werte zwischen den einzelnen Untersuchungszeiträumen durch den geschätzten Randmittelwert und den Standardfehler dargestellt. Relevante Änderungen wären durch die Signifikanz mit einem entsprechenden Symbol gekennzeichnet. Die Untersuchungszeitpunkte beziehen sich auf den Zeitpunkt der stationären Aufnahme in der psychosomatischen Klinik (T1), die Entlassung (T2) und den Nachsorgetermin 10 Wochen nach Beendigung der stationären Therapie (T3) Mit nIgE und hIgE sind die Gruppe der Probanden mit niedrigem und mit hohen IgE-Werten bezeichnet.

Untersuchungszeitpunkte	Geschätzte Randmittelwerte \pm Standardabweichung und Signifikanz	
	nIgE	hIgE
T1-T2	-0,03 \pm 0,04	0,07 \pm 0,07
T1-T3	-0,08 \pm 0,04	0,07 \pm 0,08
T2-T3	-0,05 \pm 0,04	0,00 \pm 0,07

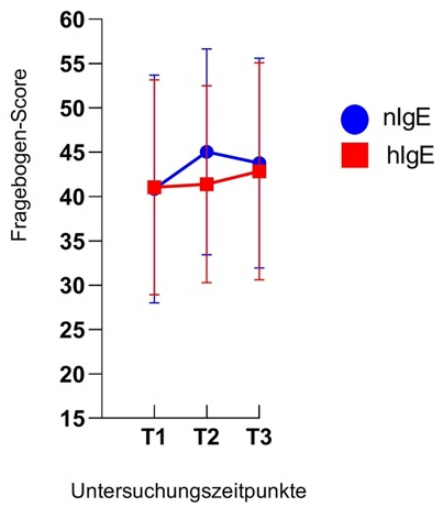
*Signifikanz mit $p < 0,05$ **Signifikanz mit $p < 0,01$ ***Signifikanz mit $p < 0,001$

3.6 Veränderung der psychischen Belastung im Rahmen der stationären psychosomatischen Therapie und darüber hinaus

Um zu prüfen, ob die stationäre psychosomatische Therapie überhaupt einen Einfluss auf die psychische Belastung der Patienten hatte, wurde im Folgenden der Verlauf der Fragebögen-Scores betrachtet. Am Ende sollte eine Aussage zum kurzfristigen und langfristigen Therapieerfolg getroffen werden können, gemessen daran, ob sich der psychische Zustand der Probanden im Laufe der Zeit verbesserte. Dafür wurden auch hier die Verläufe aller Fragebögen-Scores graphisch dargestellt und anschließend eine ANOVA mit Messwiederholungen und eine Post-Hoc-Analyse in Form des Sidak-Testes gerechnet, um den Verlauf entsprechend mit Zahlen zu belegen.

In der graphischen Darstellung des SF12-Fragebogens fiel bei der Betrachtung der körperlichen Gesundheit ein scheinbar unterschiedlicher Verlauf der beiden Gruppen „nIgE“ und „hIgE“ auf (**Abbildung 9A**). Der Score in der Gruppe „nIgE“ schien in der graphischen Darstellung zunächst deutlich stärker anzusteigen und nach Abschluss der stationären Therapie wieder leicht abzufallen, während der Score der Gruppe „hIgE“ kontinuierlich anzusteigen schien. Bei der Skala der mentalen Gesundheit zeigte sich graphisch kein Unterschied im Verlauf zwischen den beiden Gruppen „nIgE“ und „hIgE“ (**Abbildung 9B**). Alles in allem hatte sich über die Zeit der drei Untersuchungstermine der Score bei der mentalen und körperlichen Gesundheit für beide Gruppen erhöht, sodass von einer Besserung der körperlichen und seelischen Gesundheit über die Zeit ausgegangen werden konnte.

(A) Verlauf Fragebogen-Score T1-T3
- SF12 körperliche Gesundheit -



(B) Verlauf Fragebogen-Score T1-T3
- SF12 mentale Gesundheit -

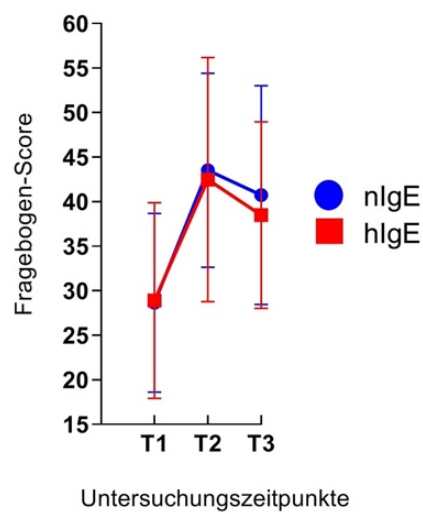
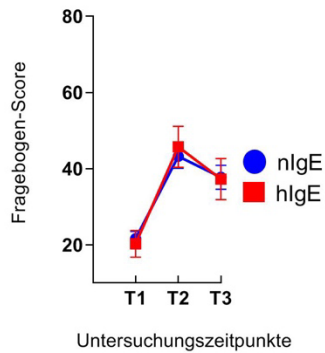


Abbildung 9 Verlauf SF12-Fragebogen mit den Skalen für körperliche Gesundheit (A) und mentale Gesundheit (B)

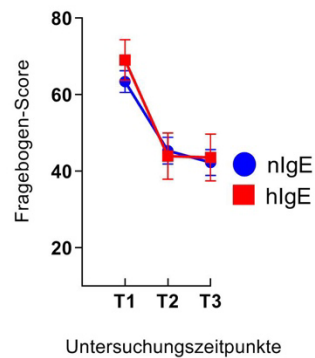
Die Abbildung stellt den Verlauf der Fragebögen-Scores des SF-12-Fragebogens dar, der aus der Skala „körperliche Gesundheit“ und „mentale Gesundheit“ besteht. Es wird ein Zeitraum von 3 Untersuchungsterminen, beginnend zum Zeitpunkt der stationären Aufnahme in der psychosomatischen Klinik (T1) über die Entlassung (T2) bis zum Nachsorgetermin 10 Wochen nach Beendigung der Therapie (T3), gezeigt. In Blau ist die Gruppe der Probanden mit normwertigem IgE-Wert (nIgE) und in Rot die Gruppe der Probanden mit hohem IgE-Wert (hIgE) abgebildet. Zu jedem Untersuchungstermin sind der Mittelwert, sowie die Standardabweichung dargestellt.

Bei dem PSQ-Fragebogen verhielten sich die Gruppen „nIgE“ und „hIgE“ im Laufe des Untersuchungszeitraumes bei allen fünf erhobenen Skalen sehr ähnlich. Der Score für die Freude nahm im Verlauf zu (**Abbildung 10A**). Die Scores, die die Sorgen, Anspannung, Anforderungen und die subjektiv wahrgenommene Stressbelastung widerspiegeln (**Abbildung 10B-E**), nahmen hingegen deutlich ab. Somit ließ sich feststellen, dass sich die Probanden beider Gruppen sowohl direkt nach Beendigung der stationären Therapie als auch noch 10 Wochen später weniger sorgten, weniger angespannt waren, die Anforderungen als weniger belastend empfanden, mehr Freude erlebten und die subjektiv wahrgenommene Stressbelastung deutlich geringer war als zu Beginn der stationären Therapie.

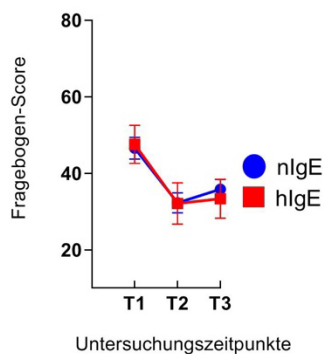
(A) Verlauf Fragebogen-Score T1-T3
- PSQ Freude -



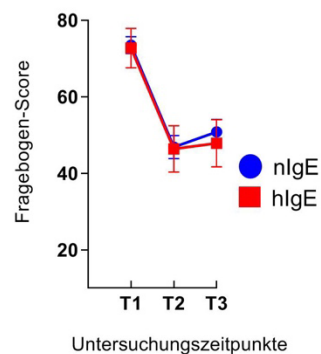
(B) Verlauf Fragebogen-Score T1-T3
- PSQ Sorgen -



(C) Verlauf Fragebogen-Score T1-T3
- PSQ Anforderung -



(D) Verlauf Fragebogen-Score T1-T3
- PSQ Anspannung -



(E) Verlauf Fragebogen-Score T1-T3
- PSQ Gesamtscore -

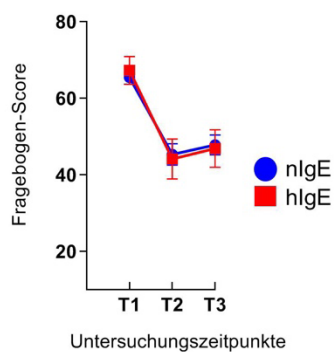


Abbildung 10 Verlauf PSQ-Fragebogen mit den Skalen für Freude (A), Sorgen (B), Anforderung (C), Anspannung (D) und Gesamtscore (E)

Die Abbildung stellt den Verlauf der Fragebögen-Scores des PSQ-Fragebogens dar, der sich aus den Skalen „Freude“, „Sorgen“, „Anforderung“, „Anspannung“ und einem „Gesamtscore“ zusammensetzt. Es werden die Mittelwerte und der Standardfehler der Mittelwerte von Untersuchungstermin 1 (Zeitpunkt der stationären Aufnahme in der psychosomatischen Klinik) über Zeitpunkt 2 (Entlassung nach der stationären Therapie) bis zum Zeitpunkt 3 (Nachsorgetermin 10 Wochen nach Beendigung der Therapie) dargestellt. In Blau ist die Gruppe der Probanden mit normwertigem IgE-Wert (nlgE) und in Rot die Gruppe der Probanden mit hohem IgE-Wert (hlgE) abgebildet. Zu jedem Untersuchungstermin sind der Mittelwert, sowie die Standardabweichung dargestellt.

Auch beim STAI-Fragebogen zeigten beide Gruppen einen sehr ähnlichen Verlauf über die Zeit. Sowohl der Score für die Zustandsangst (**Abbildung 11A**) als auch der für die Angst als Persönlichkeitsmerkmal (**Abbildung 11B**) fielen im Laufe der stationären Therapie deutlich ab und stiegen nach Beendigung dieser nur in geringem Ausmaß wieder an. Daraus ließ sich schlussfolgern, dass die Probanden nach der stationären Therapie wesentlich weniger ängstlich waren, sowohl in Bezug auf die Angst als aktuellen Zustand als auch bezüglich ihrer Persönlichkeit.

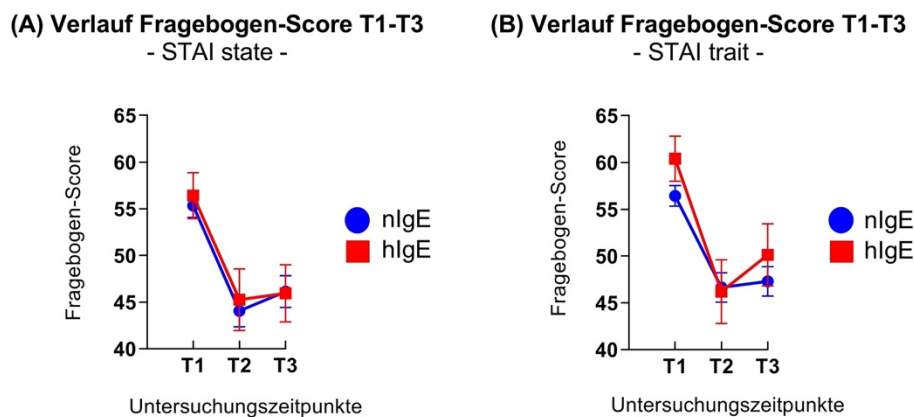
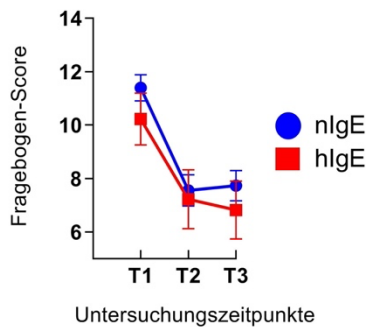


Abbildung 11 Verlauf des STAI-Fragebogens mit den Skalen für Angst als Zustand (A) und als Persönlichkeitsmerkmal (B)

In der Abbildung wird der Verlauf der Fragebögen-Scores des STAI-Fragebogens dargestellt. Dieser besteht aus zwei Skalen „state anxiety“ (Zustandsangst) und „trait anxiety“ (Merkmalsangst). Es werden die Mittelwerte, sowie die Standardabweichung zu den entsprechenden Untersuchungszeitpunkten abgebildet. Die Untersuchungszeitpunkte waren zum Zeitpunkt der stationären Aufnahme in der psychosomatischen Klinik (T1), zum Zeitpunkt der Entlassung nach der stationären Therapie (T2) und zum Nachsorgetermin 10 Wochen nach Beendigung der Therapie (T3). In Blau ist die Gruppe der Probanden mit normwertigem IgE-Wert (nIgE) und in Rot die Gruppe der Probanden mit hohem IgE-Wert (hIgE) abgebildet.

Auch der Verlauf der Scores des HADS-Fragebogens war für die Probanden mit hohen IgE-Werten ähnlich zu dem der Probanden mit normwertigen IgE-Werten (**Abbildung 12A und 13B**). Es zeigte sich für beide Gruppen im Laufe des Untersuchungszeitraumes eine deutliche Abnahme der Scores auf der Angstskala, wobei bei den Probanden mit normwertigen IgE-Werten der Score im Zeitraum nach der Therapie einen leichten Anstieg zeigte. Im Gegensatz dazu schien der Score in der Gruppe der Probanden mit hohem IgE noch weiter abzufallen nach dem Ende der stationären Therapie. Für die Skala für Depression kam es bei beiden Gruppen zunächst zu einem starken Abfall der Scores und im Zeitraum der Nachsorge zu einem leichten Anstieg. Dennoch ließ sich feststellen, dass die Probanden durch die stationäre psychosomatische Therapie weniger ängstlich und weniger depressiv waren.

(A) Verlauf Fragebogen-Score T1-T3
- HADS Angst -



(B) Verlauf Fragebogen-Score T1-T3
- HADS Depression -

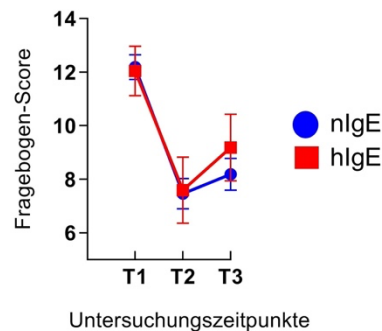


Abbildung 12 Verlauf des HADS-Fragebogens mit den Skalen für Angst (A) und Depression (B)

Die Abbildung stellt den Verlauf der Fragebogen-Scores des HADS-Fragebogens dar, der aus den Skalen „Angst“ und „Depression“ besteht. Über einen Zeitraum von 3 Untersuchungsterminen, beginnend zum Zeitpunkt der stationären Aufnahme in der psychosomatischen Klinik (T1) über die Entlassung (T2) bis zum Nachsorgetermin 10 Wochen nach Beendigung der Therapie (T3), sind die entsprechenden Mittelwerte, sowie die Standardabweichung abgebildet. In Blau ist die Gruppe der Probanden mit normwertigem IgE-Wert (nIgE) und in Rot die Gruppe der Probanden mit hohem IgE-Wert (hIgE) abgebildet.

Im Verlauf des PHQ-Summenwertes, der zur Diagnostik einer depressiven Störung und deren Ausmaß herangezogen werden kann, zeigte sich ebenfalls für beide Gruppen über die Zeit ein deutliches Abfallen des Scores nach der stationären psychosomatischen Therapie sowohl kurzfristig als auch langfristig (**Abbildung 13**). Dementsprechend spiegelte sich auch in dieser Grafik, wie bereits beim Verlauf des HADS-Fragebogen-Scores, über die Zeit eine Reduktion der Depressivität bei den Probanden mit normwertigen und bei Probanden mit hohen IgE-Werten wider.

Verlauf Fragebogen-Score T1-T3 - PHQ Summenwert -

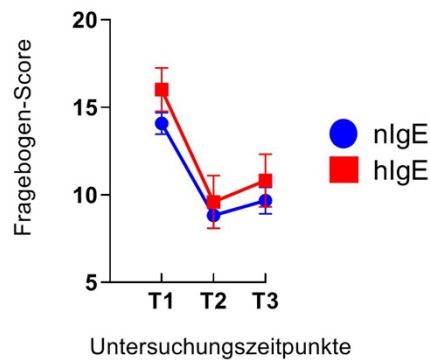


Abbildung 13 Verlauf der PHQ-Fragebogen-Scores - Summenwert Depressivität

Die Abbildung zeigt den Verlauf des Summenwertes für Depressivität des PHQ-Fragebogens, der in gewissem Maße eine Aussage über das Vorliegen einer depressiven Störung und deren Ausmaß zulässt. Über einen Zeitraum von 3 Untersuchungsterminen, beginnend zum Zeitpunkt der stationären Aufnahme in der psychosomatischen Klinik (T1) über die Entlassung (T2) bis zum Nachsorgetermin 10 Wochen nach Beendigung der Therapie (T3), sind die entsprechenden Mittelwerte, sowie die Standardabweichung abgebildet. In Blau ist die Gruppe der Probanden mit normwertigem IgE-Wert (nIgE) und in Rot die Gruppe der Probanden mit hohem IgE-Wert (hIgE) abgebildet.

Zusammenfassend konnte anhand der Grafiken festgestellt werden, dass die psychosomatische Therapie unter stationären Bedingungen zu einer deutlichen Reduktion der psychischen Belastung führte und damit sowohl kurzfristig, als auch langfristig ein Therapieerfolg zu verzeichnen war. Zur Bestätigung dieser Annahmen wurde zu jeder Fragebogen-Skala eine ANOVA mit Messwiederholungen gerechnet. Die Ergebnisse sind in **Tabelle 22** zusammengefasst. Die Veränderungen über die Zeit wurden durch die Regressionskoeffizienten und die Standardabweichungen angegeben. Die Signifikanz zeigte die Wechselwirkungen zwischen den Gruppen „nIgE“ und „hIgE“ bzw. zwischen den Untersuchungszeitpunkten auf.

Tabelle 22 Übersicht der Ergebnisse der ANOVA mit Messwiederholungen für alle in die Untersuchung einbezogenen Fragebögen

Dargestellt sind Änderungen zwischen den Untersuchungszeiträumen durch die Regressionskoeffizienten mit den Standardfehlern. Wechselwirkungen zwischen den Gruppen „nIgE“ und „hIgE“ sowie zwischen den Untersuchungszeitpunkten sind durch die Signifikanz abgebildet, wobei eine Signifikanz jeweils mit den entsprechenden Symbolen ausgedrückt wird und nicht die einzelnen p-Werte aufgeführt sind. T2 bezeichnet dabei den Untersuchungstermin 2 am Ende des stationären Aufenthaltes und T3 ist der Nachsorgetermin 10 Wochen nach Entlassung aus der Klinik. Mit hIgE wird die Gruppe der Probanden mit hohen IgE-Werten bezeichnet.

	Regressionskoeffizient ± Standardfehler und Signifikanz der ANOVA mit Messwiederholungen					
	Absolutglied	T2	T3	hIgE	T2:hIgE	T3:hIgE
SF12 physisch	40,70 ± 1,50 ***	3,90 ± 1,08***	3,21 ± 1,33*	0,36 ± 3,40	-3,55 ± 2,15	-1,42 ± 2,70
SF12 mental	28,72 ± 1,22***	14,32 ± 1,47***	12,07 ± 1,50***	0,17 ± 2,47	-0,72 ± 2,94	-2,47 ± 3,04
PSQ Sorgen	63,42 ± 3,01 ***	-18,05 ± 2,95***	-21,54 ± 3,26***	5,66 ± 6,16	-7,10 ± 6,03	-3,92 ± 6,65
PSQ Anspannung	73,52 ± 2,44***	-26,67 ± 2,75***	-23,10 ± 3,39***	-0,80 ± 4,98	0,30 ± 5,62	-1,75 ± 6,91
PSQ Freude	21,62 ± 2,17***	21,62 ± 2,88***	16,28 ± 3,28***	-1,32 ± 4,43	3,84 ± 5,89	0,69 ± 6,68
PSQ Anforderung	46,57 ± 2,72***	-14,29 ± 2,87***	-10,76 ± 2,93***	1,00 ± 5,55	-1,17 ± 5,86	-3,48 ± 5,97
PSQ Gesamt	65,48 ± 1,98***	-20,17 ± 2,38***	-17,94 ± 2,65***	1,80 ± 4,05	-2,94 ± 4,88	-2,44 ± 5,40
STAI state	55,33 ± 1,36***	-11,26 ± 1,62***	-9,20 ± 1,74***	1,08 ± 2,78	0,12 ± 3,31	-1,25 ± 3,55
STAI trait	56,44 ± 1,20***	-9,79 ± 1,46***	-9,13 ± 1,63***	3,97 ± 2,46	-4,42 ± 2,99	-1,14 ± 3,33
HADS Angst	11,40 ± 0,52***	-3,84 ± 0,48***	-3,59 ± 0,57***	-1,17 ± 1,07	0,84 ± 0,99	0,18 ± 1,15
HADS Depression	12,19 ± 0,50***	-4,73 ± 0,53***	-4,00 ± 0,55***	-0,14 ± 1,01	0,27 ± 1,08	1,14 ± 1,13
PHQ Summe	14,07 ± 0,65***	-5,32 ± 0,65***	-4,30 ± 0,77***	1,93 ± 1,34	-1,09 ± 1,33	-0,84 ± 1,58

*Signifikanz mit $p < 0,05$ **Signifikanz mit $p < 0,01$ ***Signifikanz mit $p < 0,001$

Die Daten bestätigten die zuvor durch die Grafiken postulierten Annahmen. Es zeigte sich durchweg bei allen Fragebögen eine deutliche Veränderung der Scores über die Zeit, wobei sich jeweils die beiden Gruppen „nIgE“ und „hIgE“ in ihrem Verlauf nicht wesentlich voneinander unterschieden. Auch bei der Skala „physische Gesundheit“ des SF12-Fragebogens, wo in der graphischen Darstellung scheinbar eine unterschiedliche Entwicklung zwischen den Probanden mit hohen und denen mit normwertigen IgE-Werten vorlag (**Abbildung 9A**) konnte zunächst durch die ANOVA kein Unterschied zwischen den beiden Gruppen in Höhe des Scores über die Zeit gezeigt werden.

Tabelle 23 Übersicht der Ergebnisse der Post-Hoc-Analyse berechnet mit dem Sidak-Test zur Darstellung der Fragebögen-Scores im Verlauf

Angegeben sind die Änderungen der Fragebögen-Scores zwischen den einzelnen Untersuchungszeiträumen durch die geschätzten Randmittelwerte und die Standardabweichung. Relevante Änderungen sind durch die Signifikanz mit einem entsprechenden Symbol gekennzeichnet. Die Untersuchungszeitpunkte beziehen sich auf den Zeitpunkt der stationären Aufnahme in der psychosomatischen Klinik (T1), die Entlassung (T2) und den Nachsorgetermin 10 Wochen nach Beendigung der stationären Therapie (T3). Mit nIgE und hIgE sind die Gruppe der Probanden mit niedrigem und mit hohen IgE-Werten bezeichnet.

Untersuchungszeitpunkte	Geschätzte Randmittelwerte ± Standardabweichung und Signifikanz											
	SF12 physisch	SF12 mental	PSQ Sorgen	PSQ Anspannung	PSQ Freude	PSQ Anforderung	PSQ Gesamt	HADS Angst	HADS Depression	STAI state	STAI trait	PHQ Summe
Gruppe nIgE												
T1-T2	-3,90 ± 1,08**	-14,32 ± 1,47***	18,05 ± 2,95***	26,67 ± 2,75***	-21,62 ± 2,88***	14,29 ± 2,87***	20,16 ± 2,38***	3,84 ± 0,48***	4,73 ± 0,53***	11,26 ± 1,62***	9,79 ± 1,46***	5,32 ± 0,65***
T1-T3	-3,21 ± 1,33*	-12,07 ± 1,50***	21,54 ± 3,26***	23,10 ± 3,39***	-16,28 ± 3,28***	10,76 ± 2,93**	17,94 ± 2,65***	3,59 ± 0,57***	4,00 ± 0,55***	9,20 ± 1,74***	9,13 ± 1,63***	4,30 ± 0,77***
T2-T3	0,69 ± 1,07	2,24 ± 1,47	3,49 ± 2,97	-3,57 ± 2,77	5,34 ± 2,90	-3,53 ± 2,88	-2,23 ± 2,40	-0,26 ± 0,49	-0,73 ± 0,53	-2,06 ± 1,62	-0,66 ± 1,46	-1,02 ± 0,66
Gruppe hIgE												
T1-T2	-0,35 ± 1,86	-13,59 ± 2,54***	25,15 ± 5,26***	26,36 ± 4,91***	-25,45 ± 5,14***	15,45 ± 5,11**	23,11 ± 4,25***	3,00 ± 0,86**	4,46 ± 0,94***	11,14 ± 2,89***	14,21 ± 2,61***	6,41 ± 1,15***
T1-T3	-1,79 ± 2,34	-9,60 ± 2,64**	25,45 ± 5,79***	24,85 ± 6,02***	-16,97 ± 5,82*	14,24 ± 5,20*	20,38 ± 4,70***	3,41 ± 1,01**	2,86 ± 0,98*	10,46 ± 3,10*	10,27 ± 2,90**	5,14 ± 1,38***
T2-T3	-1,44 ± 1,86	3,99 ± 2,54	0,30 ± 5,26	-1,51 ± 4,91	8,48 ± 5,14	-1,21 ± 5,11	-2,73 ± 4,25	0,41 ± 0,86	-1,59 ± 0,94	-0,68 ± 2,89	-3,93 ± 2,61	-1,27 ± 1,18

*Signifikanz mit $p < 0,05$ **Signifikanz mit $p < 0,01$ ***Signifikanz mit $p < 0,001$

Um zu verifizieren, wo genau sich im zeitlichen Verlauf deutliche Veränderungen der Scores bei den beiden Gruppen ergaben, wurde als Post-Hoc-Analyse ein Sidak-Test für alle Fragebögen-Scores gerechnet. Die Ergebnisse finden sich in **Tabelle 23**. Sie zeigen, dass im Verlauf nahezu aller Fragebögen-Scores ein relevanter Unterschied zwischen dem ersten und dem zweiten Untersuchungstermin und auch zwischen dem ersten und dem dritten Untersuchungstermin besteht. In dem Zeitraum zwischen der Entlassung aus der stationären Therapie und dem 10 Wochen später stattgehabten Nachsorgetermin ergaben sich keine wesentlichen Änderungen der Scores. Eine Ausnahme bildete die Skala „körperliche Gesundheit“ des SF12-Fragebogens. In der Gruppe „nIge“ kam es zu einem merklichen Anstieg des Scores im Zeitraum von Untersuchungstermin 1 zu Untersuchungstermin 2 sowie von Untersuchungstermin 1 zu Untersuchungstermin 3, sodass über die Zeit von einer Besserung der körperlichen Gesundheit ausgegangen werden konnte. Anders verhielt es sich in der Gruppe „hIge“. Dort ergab sich zwischen den einzelnen Untersuchungsterminen kein relevanter Unterschied. Tendenziell stieg der Score, wie auch in der graphischen Darstellung zu sehen war (**Abbildung 9A**), an. Dieser Anstieg war jedoch statistisch nicht signifikant. Demnach musste für die Gruppe „hIge“ postuliert werden, dass die psychosomatische Therapie keine relevanten Auswirkungen auf die körperliche Gesundheit bei den Probanden hatte.

4 DISKUSSION

In der hier vorliegenden naturalistischen Studie sollte die Relevanz von IgE als immunologischer Marker bei multimodalen stationären psychosomatischen Patienten untersucht werden. Der Fokus lag dabei auf einem möglichen Zusammenhang zwischen der psychischen Belastung der Probanden, als Ausdruck von chronischem Stress, und der Höhe der im Blutplasma gemessenen IgE-Werte (Hypothese 1). Zudem wurden die Veränderungen des IgE-Wertes im Laufe des Beobachtungszeitraumes untersucht, wobei die Probanden mit normwertigen IgE-Ausgangswerten und die Probanden mit erhöhten IgE-Werten vergleichend betrachtet wurden (Hypothese 2). Des Weiteren wurde untersucht, ob die psychosomatische Therapie einen langanhaltenden Effekt hat, der sich in der Höhe der IgE-Werte widerspiegelt (Hypothese 3).

Im Rahmen der vorliegenden Arbeit konnte kein Zusammenhang zwischen hohen IgE-Werten und der psychischen Belastung der Probanden nachgewiesen werden (Kapitel 3.4). Daher musste die erste Hypothese verworfen werden. Bei der Betrachtung der IgE-Verläufe unter der psychosomatischen Therapie und im Rahmen der Nachsorge zeigten sich keine wesentlichen Veränderungen in der Höhe der IgE-Werte (Kapitel 3.5). Somit musste auch die zweite Hypothese abgelehnt werden. Der psychische Zustand der Probanden, abgebildet durch die Scores der angewendeten Fragebögen, besserte sich hingegen merklich unter der multimodalen stationären psychosomatischen Therapie, und hatte einen langanhaltenden Effekt (Kapitel 3.6). Die dritte Hypothese konnte daher in Teilen angenommen werden. In der folgenden Diskussion werden die einzelnen Hypothesen der Arbeit nochmals ausführlich betrachtet und die entsprechenden Ergebnisse im Kontext der aktuellen wissenschaftlichen Forschung diskutiert.

4.1 Der Zusammenhang zwischen hohen IgE-Werten und der psychischen Belastung von multimodalen stationären psychosomatischen Patienten

Ein Zusammenhang zwischen hohen IgE-Werten und dem chronischen Stress der untersuchten Probanden, widergespiegelt durch die psychische Belastung, konnte mit Hilfe der durchgeführten Regressionsanalyse nicht nachgewiesen werden. In keinem der gerechneten Modelle waren die Fragebögen erklärend für die IgE-Werte (**Tabelle 19**). Die bisherigen wissenschaftlichen Erkenntnisse liefern unterschiedliche Resultate

bezüglich des Zusammenhangs zwischen Stress bzw. der psychischen Belastung und hohen IgE-Werten. In den entsprechenden Studien wurden zumeist Probanden mit Asthma bronchiale oder atopischer Dermatitis im Vergleich mit Probanden untersucht, bei denen keine atopische Erkrankung in der Vorgeschichte bekannt war. Die meisten dieser Studien konnten nachweisen, dass Personen, die an Asthma bronchiale oder einer atopischen Dermatitis leiden, höhere Scores in den Fragebögen zu Angst und Depressionen haben [32–37]. Bei der Betrachtung der IgE-Spiegel und Zytokine kamen die Studien jedoch zu unterschiedlichen Resultaten. Koh et al. [36] konnten weder einen Zusammenhang der IgE-Spiegel mit der aktuellen Stresswahrnehmung noch mit der Frequenz des Stressors belegen. Auch in den Untersuchungen von Hashiro et al. [33] korrelierten die Scores der psychologischen Tests nicht mit den gemessenen immunologischen Markern (IL-4 und IFN- γ). In anderen Studien wiederum fand sich eine positive Korrelation der IgE-Werte mit dem STAI-Score für trait anxiety [35]. Außerdem ergaben sich Hinweise darauf, dass Personen mit einem hohen Score bei der Skala trait anxiety zu einer T_H2-Immunantwort tendieren. Wright et al. [52] konnten bei der Untersuchung von Kleinkindern ebenfalls zeigen, dass mehr Stress der Bezugsperson mit höheren IgE-Spiegeln der Kleinkinder einhergeht, ebenso wie mit einer geringeren IFN- γ -Produktion und damit einer geringeren T_H1-Immunantwort.

Ein Grund für die divergierenden Ergebnisse könnten die verschiedenen Methoden der einzelnen Studien sein. Zum einen unterschied sich die Auswahl der Probanden (Kleinkinder, Studenten, Patienten mit atopischer Dermatitis oder Asthma bronchiale) stark voneinander zum anderen wurden zwar in nahezu allen Studien Fragebögen zur Erfassung von Stress genutzt, doch auch die Auswahl der Fragebögen variierte stark. Wie in der vorliegenden Arbeit wurden in fünf weiteren Studien Probanden untersucht, die an Asthma bronchiale oder atopische Dermatitis erkrankt waren. Jedoch bildeten diese Probanden wie bereits beschrieben zumeist eine separate Untersuchungsgruppe, der eine Gruppe von Individuen ohne eine atopische Erkrankung gegenübergestellt wurde. Dies limitiert die Vergleichbarkeit dahingehend, dass in der vorliegenden Arbeit die Gruppen entsprechend des gemessenen IgE-Wertes gegenübergestellt wurden und in beiden Gruppen Probanden mit einer oder mehreren atopischen Erkrankungen zu finden waren. In Bezug auf die Fragebögen gab es drei weitere Studien, die ebenfalls den STAI-Fragebogen zur Erfassung von Angst und dem damit einhergehenden Stress genutzt hatten [33–35]. Die in der vorliegenden Arbeit genutzten Fragebögen (SF-12, PSQ,

HADS, PHQ) wurden in keiner der anderen Studien verwendet. Stattdessen kamen folgende Fragebögen zur Anwendung: Perceived Stress Scale [52], Self-Rating Depression Scale [33], Cornell Medical Index [33], Global assessment of recent stress [36], Social adjustment rating scale [36].

Bei der multiplen Regression, die für die vorliegende Arbeit gerechnet wurde, ergab sich in Bezug auf die Fragebögen die Schwierigkeit, dass viele der Fragebögen eine hohe Korrelation untereinander aufwiesen. Damit bestand in den meisten Fällen eine Multikollinearität und es konnte jeweils nur ein Bruchteil der Fragebogen-Scores in den Modellen berücksichtigt werden. Dies schien in anderen Studien nicht relevant gewesen zu sein, da die meisten Studien nur ein bis drei verschiedene Fragebögen zur Erfassung von Stress verwendet hatten. Zudem wurde lediglich in einer weiteren Studie überhaupt eine multiple Regression zur Auswertung der Daten gerechnet [36]. Insgesamt bleibt als Problem bestehen, dass es derzeit kein Messinstrument in der Psychosomatik gibt, das als Goldstandard zur Erfassung von Stress genutzt wird [42]. Jedes Forschungsinstrument zur Stressmessung hat seine Limitierungen. So kann die Selbstaussage der Probanden bei der Beantwortung der Fragebögen je nach der Situation zum Zeitpunkt der Befragung variieren. Dementsprechend wird der chronische Stress der Patienten möglicherweise nicht gut genug durch die psychische Belastung, die durch die Fragebogen-Scores erfasst wurde, abgebildet. Dies könnte ein Grund dafür sein, weshalb der Zusammenhang zwischen dem vermeintlichen chronischen Stress der Probanden und den IgE-Werten in dieser Arbeit nicht nachweisbar war. Für zukünftige Untersuchungen wäre demnach zu überlegen, eine gezieltere Auswahl der Fragebögen zu treffen, die die Stresswahrnehmung der Probanden am besten abbildet.

Im Vergleich mit den bisherigen wissenschaftlichen Forschungsergebnissen sollte zudem berücksichtigt werden, dass nicht bei allen Untersuchungen der IgE-Wert bestimmt wurde und zum Abbilden der T_H1- und T_H2-Antwort ebenfalls verschiedene Zytokine (IL-4 [33,35], IFN- γ [33,35,52], Aktivität der NK-Zellen [33], IL-10 [52], TNF- α , IL-13) oder gar keine Zytokine gemessen wurden, was ebenfalls die Vergleichbarkeit der Studien untereinander einschränkt. Nichtsdestotrotz sprechen die Ergebnisse dieser Arbeit dafür, dass kein Zusammenhang zwischen hohen IgE-Werten und der psychischen Belastung der Patienten besteht.

4.2 Keine Veränderungen der IgE-Werte im Laufe der psychosomatischen Behandlung und darüber hinaus

Nachdem im Rahmen der ersten Hypothese kein Zusammenhang zwischen hohen IgE-Werten und einer hohen psychischen Belastung nachgewiesen werden konnte, wurde im weiteren Verlauf der Fokus auf die Änderungen der IgE-Werte während der stationären psychosomatischen Behandlung bis 10 Wochen nach Beendigung der stationären Therapie gelegt. Dabei wurde, nach Gruppen getrennt, das gesamte Kollektiv der Probanden betrachtet, die bei allen drei Untersuchungsterminen zugegen waren. Die Ergebnisse zeigten einen nahezu unveränderten IgE-Wert über die Zeit sowohl für die Gruppe „nIgE“ als auch für die Gruppe „hIgE“, wobei ein deutlicher Unterschied zwischen beiden Gruppen in der Höhe der IgE-Werte bestand (**Tabelle 20** und **Tabelle 21**). Es lässt sich daher aus den Beobachtungen schlussfolgern, dass die psychosomatische Therapie keinen Effekt auf die Höhe der IgE-Werte hat. Die zweite Hypothese musste somit ebenfalls abgelehnt werden.

Aktuelle wissenschaftliche Untersuchungen haben sich bisher kaum mit speziell dieser Thematik befasst. Es gibt jedoch Hinweise darauf, dass der IgE-Wert durch in der psychosomatischen Therapie genutzte Verfahren wie funktionelle Entspannung und geleitete Imagination beeinflusst werden kann [53]. Entsprechende Untersuchungen wurden bei Patienten mit Asthma bronchiale durchgeführt, wo IgE eine wichtige Rolle in der Pathogenese spielt. Nach der Anwendung der entsprechenden Therapieverfahren zeigte sich bei diesen Patienten eine deutliche Reduktion der IgE-Werte sowie eine relevante klinische Besserung [53]. Demnach wäre eine gezielte Selektion von Probanden mit einer Erkrankung des atopischen Formenkreises zusätzlich zu der psychosomatischen Erkrankung eine lohnenswerte Untersuchung. Bei dem vorliegenden Kollektiv wäre aufgrund der geringen Probandenzahl eine solche Untersuchung nicht möglich gewesen.

4.3 Die psychosomatische Therapie hat einen langanhaltenden Effekt bei multimodalen stationären psychosomatischen Patienten

Zuletzt sollte die Frage geklärt werden, ob die psychosomatische Therapie einen langanhaltenden Effekt auf die psychische Belastung der Probanden hat und ob sich dies in den IgE-Werten widerspiegelt. Dafür wurden die einzelnen Fragebögen-Scores im

Verlauf der drei Untersuchungszeitpunkte betrachtet. Als Resultat zeigte sich eine deutliche Änderung aller Fragebögen-Scores hin zu einer Besserung der psychischen Gesundheit. Dieser Effekt hielt bis zur Nachuntersuchung 10 Wochen nach Beendigung der stationären Therapie an (**Tabelle 22** und **Tabelle 23**). Den Ergebnissen zufolge kann somit von einem über mindestens 10 Wochen anhaltenden positiven Effekt der multimodalen stationären psychosomatischen Therapie auf die psychische Belastung der Patienten ausgegangen werden. Dieser Therapieeffekt spiegelte sich jedoch nicht in den IgE-Werten wider, da diese sich im Gegensatz zu den Fragebögen-Scores nicht wesentlich im Verlauf der Therapie veränderten (Kapitel 4.2). In der Literatur ist die Wirksamkeit einer stationären psychosomatischen Therapie bereits durch zahlreiche Studien belegt [54,55]. Die vorwiegend im deutschsprachigen Raum gebräuchliche stationäre Psychotherapie besteht in der Regel aus verschiedenen Komponenten wie Einzel- und Gruppenpsychotherapie sowie Musiktherapie und Sport [55]. Gruppentherapeutische Ansätze erhöhen dabei nachweislich den Behandlungserfolg [54]. Im Rahmen der vorliegenden Arbeit wurden die einzelnen Komponenten der multimodalen Therapie nicht gesondert betrachtet, sodass eine detaillierte Aussage zur Wirksamkeit der konkret bei den Probanden durchgeführten Maßnahmen nicht möglich ist.

Eine interessante Beobachtung fand sich im Zusammenhang mit der körperlichen Gesundheit und der damit einhergehenden Lebensqualität. Bei den Probanden mit normwertigen IgE-Werten konnte im Laufe der Therapie eine deutliche Besserung der körperlichen Gesundheit festgestellt werden, die auch über den Beobachtungszeitraum der 10 Wochen nach der stationären Behandlung anhielt. Die Probanden mit erhöhten IgE-Werten schienen jedoch in Bezug auf die körperliche Gesundheit nicht, von der psychosomatischen Therapie zu profitieren. In der aktuellen Literatur liegen kaum Untersuchungen zur Auswirkung der stationären psychosomatischen Therapie auf die körperliche Gesundheit bei psychosomatischen Patienten vor. Dennoch gibt es Studien, die einen positiven Effekt einer psychosomatischen Therapie auch auf die körperliche Gesundheit beschreiben [56,57]. So konnte beispielsweise bei Patientinnen, die aufgrund einer Essstörung in stationärer psychosomatischer Behandlung waren, ein positiver Effekt der stationären psychosomatischen Therapie auf die körperliche Gesundheit und eine verbesserte Lebensqualität beobachtet werden [56]. In Bezug auf Personen mit Asthma bronchiale beschrieb Wolpe [57], dass durch eine Form der Verhaltenstherapie, die

systematische Desensibilisierung, eine signifikante Besserung der somatischen Beschwerden und der mit dem Asthma verbundenen Angstgewohnheiten bei den Betroffenen erreicht werden konnte. Wolpe [57] wies darauf hin, dass bei Asthmatikern eine Unterteilung in Patienten mit einer hohen Prädisposition für die Erkrankung und denen ohne eine solche Prädisposition durchaus hilfreich sein kann. Bei Letzteren ist davon auszugehen, dass psychologische Faktoren eine wesentlich größere Rolle in der Krankheitsentstehung spielen [57]. In diesen Überlegungen liegt möglicherweise auch eine Begründung für die Beobachtungen der vorliegenden Arbeit. Patienten mit hohen IgE-Werten sind physisch eher für Symptome, insbesondere atopischer Erkrankungen und deren Komorbiditäten, prädestiniert. Demnach würden bei Probanden mit normwertigen IgE-Werten psychische Faktoren eine größere Rolle in der Krankheitsentstehung spielen, weshalb die psychosomatische Therapie in dieser Gruppe eine bessere Wirkung in Bezug auf die körperlichen Beschwerden zeigt. Diese Überlegungen würden jedoch der Annahme widersprechen, dass die hohen IgE-Werte vornehmlich durch chronischen Stress und damit eine entsprechende psychische Belastung bedingt sind. Um eine genaue Erklärung für die ausbleibende Besserung der körperlichen Gesundheit bei den Probanden mit erhöhten IgE-Werten zu finden, wäre eine detaillierte Analyse der einzelnen körperlichen Beschwerden und der durchgeführten Therapien sinnvoll. Auf diesen Aspekt wurde in der vorliegenden Arbeit nicht genauer eingegangen, da der Fokus mehr auf der psychischen Belastung lag. Dennoch könnte eine gezielte Betrachtung der körperlichen Gesundheit im Zusammenhang mit Stress und Stresserleben in zukünftigen Untersuchungen ein lohnenswerter Betrachtungsschwerpunkt sein.

4.4 Einschätzung der Stichprobe, der klinischen und laborchemischen Parameter sowie der genutzten Fragebögen

Im Folgenden soll die Relevanz und der Einfluss verschiedener Parameter auf die IgE-Werte diskutiert und einer genaueren Betrachtung unterzogen werden. In Bezug auf das Geschlecht, das Alter und den BMI waren die gebildeten Gruppen „nIgE“ und „hIgE“ gut vergleichbar, da keine wesentlichen Unterschiede zwischen beiden Gruppen bestanden (**Tabelle 4**). Ein relevanter Einfluss dieser Variablen auf die Höhe der IgE-Werte konnte damit bereits durch die deskriptive Statistik ausgeschlossen werden. Gleiches galt für die

Parameter Bildungsstand, die angegebene Hauptdiagnose und die eingenommenen Medikamente. Bei den soziodemographischen Parametern „Partnerschaft“ und „Familienstand“ zeigten sich hingegen deutliche Gruppenunterschiede (**Tabelle 5**). Die Ergebnisse ließen darauf schließen, dass Personen in einer Partnerschaft wesentlich häufiger normwertige IgE-Spiegel im Blut aufweisen. Durch wissenschaftliche Untersuchungen ist belegt, dass soziale Unterstützung einen positiven Einfluss auf das Stresserleben von Personen haben kann [58–60]. Dabei stehen besonders die durch den Empfänger der Unterstützung, den Rezipienten, wahrgenommene Unterstützungsabsicht sowie das vorliegende Bindungsverhalten und das Selbstwertgefühl des Rezipienten im Vordergrund [59,61]. Insbesondere Männer scheinen sich auf ihre Partnerinnen als Unterstützungsquelle zu fokussieren, während Frauen bei Bedarf auch auf andere, ihrem sozialen Netzwerk angehörige Personen als Unterstützungsquelle zurückgreifen [59]. In der Annahme, dass die Höhe des IgE-Wertes ein Ausdruck von chronischem Stress ist, würden die Ergebnisse der Arbeit die bereits vorliegenden wissenschaftlichen Erkenntnisse unterstützen. Personen, die in einer Partnerschaft leben, haben ein geringeres Stresserleben und können besser mit psychischen Belastungen umgehen, was in niedrigeren IgE-Werten resultiert.

Bei der Betrachtung der Atopie fanden sich in der Gruppe „hIgE“ prozentual deutlich mehr Probanden mit einer nebenbefundlich vorliegenden Erkrankung des atopischen Formenkreises (**Tabelle 12**). Diese Beobachtung war zu erwarten und deckt sich mit der aktuellen Literatur, in der eine Atopie, wie bereits in Abschnitt 1.2.2.1 beschrieben, als Prädisposition verstanden wird, auf Allergene mit einer entsprechenden immunologischen Reaktion des Körpers zu antworten, die mit einer Überproduktion von IgE einhergeht [62,63]. Die Ergebnisse der Substudiengruppe 3U konnten diesen Unterschied nicht mehr abbilden (**Tabelle 12**), was wahrscheinlich der Tatsache geschuldet war, dass in dieser Substudiengruppe nur noch bei einer sehr geringen Probandenzahl (insgesamt 3 von 92 Probanden) überhaupt eine atopische Erkrankung vorlag. Daher wurden die Ergebnisse im Vergleich zu den anderen beiden Substudiengruppen als nicht zuverlässig gewertet. Ähnlich verhielt es sich bei dem Vergleich der Gruppen in Bezug auf die Höhe der Leukozytenzahlen. Obwohl bei beiden Gruppen im Mittel die Leukozytenzahl nicht über der Norm von $11\,000\ \mu\text{L}^{-1}$ lag und so per definitionem nicht von einer Leukozytose gesprochen werden kann [64], zeigte sich dennoch ein relevanter Unterschied zwischen den Gruppen „nIgE“ und „hIgE“.

Probanden mit erhöhten IgE-Werten wiesen in den Substudiengruppen 1U und 2U eindeutig höhere Leukozytenzahlen auf als die Probanden mit normwertigen IgE-Werten (**Tabelle 13**). Nach wissenschaftlichen Erkenntnissen gibt es eine Vielzahl von Faktoren, die die Höhe der Leukozyten im Blut beeinflussen können. Eine höhere Leukozytenzahl kann unter anderem durch bakterielle oder autoimmune Entzündungen, durch sportliche Aktivität, Rauchen oder durch Medikamente wie Lithium oder Corticosteroide bedingt sein [64,65]. Außerdem kann chronischer Stress nachweislich zu einer Erhöhung der Leukozyten im Blut führen [65,66]. Eine Erhöhung der Leukozyten ist demnach eher eine unspezifische Beobachtung. In der Annahme, dass die Höhe der IgE-Werte Ausdruck von psychischer Belastung und damit auch von chronischem Stress ist, ist eine höhere Leukozytenzahl in der Gruppe der Probanden mit erhöhten IgE-Werten jedoch durchaus plausibel. Bei der Substudiengruppe 3U war erneut kein relevanter Unterschied zwischen den Gruppen zu verzeichnen (**Tabelle 13**). Doch auch in diesem Fall wurde davon ausgegangen, dass aufgrund einer deutlich geringeren Probandenzahl die Aussage dieser Substudiengruppe nicht repräsentativ ist im Vergleich zu den anderen beiden Substudiengruppen und die Höhe der Leukozyten durchaus einen Einfluss auf die Höhe der IgE-Werte haben könnte.

In Bezug auf die Fragebögen zeigte sich zumeist eine vergleichbare Ausgangslage beider Gruppen. Vereinzelt bestand eine Tendenz hin zu einem Gruppenunterschied wie bei der Skala „körperliche Gesundheit“ des SF12-Fragebogens (**Tabelle 14**) und der Skala „Gesamtscore“ des PSQ-Fragebogens (**Tabelle 15**). In Bezug auf die körperliche Gesundheit wurde bereits in Abschnitt 4.3 ausführlich diskutiert. Beim PSQ-Fragebogen hatten in der Substudiengruppe 1U wider Erwarten die Probanden mit normwertigen IgE-Werten tendenziell eine höhere wahrgenommene Stressbelastung mit mehr Sorgen, mehr Anspannung, weniger Freude und mehr Anforderungen. In den anderen beiden Substudiengruppen spiegelte sich dieses Phänomen nicht wider. Zu beachten gilt es in dem Fall, dass sich diese Aussagen auf die letzten 4 Wochen bezogen und daher eher die akute und nicht die chronische Stressbelastung erfasst wurde. Da anhand des Zytokinverschiebungsmodells eine chronische Stressbelastung mit einer Verschiebung der Immunreaktion in Richtung der T_H2-Antwort und damit einer Erhöhung der IgE-Produktion einhergeht, widersprechen die Beobachtungen und die sich abzeichnende Tendenz nicht den der Arbeit zugrunde liegenden Überlegungen und bisherigen wissenschaftlichen Erkenntnissen.

Außerdem fiel eine Diskrepanz zwischen den Ergebnissen der Fragebögen STAI und HADS auf. In Bezug auf den STAI-Fragebogen, mit dem die Angst der Probanden erfasst wird, wurde für beide Skalen von einer vergleichbaren Ausgangslage der beiden Gruppen ausgegangen (**Tabelle 16**). Dabei war in der Substudiengruppe 3U im Gegensatz zu den anderen beiden Subgruppen ein relevanter Unterschied zwischen Probanden mit normwertigem und Probanden mit hohem IgE-Wert bei der Skala für Angst als Persönlichkeitsmerkmal zu beobachten. Probanden der Gruppe „hIgE“ hatten demnach einen höheren Score und damit mehr Angst als Probanden der Gruppe „nIgE“. Durch die deutlich geringere Probandenanzahl dieser Substudiengruppe wurde das Ergebnis jedoch als weniger aussagekräftig im Vergleich mit den anderen beiden Subgruppen bewertet und eine Vergleichbarkeit der beiden Gruppen angenommen. Bei dem HADS-Fragebogen hingegen zeigte sich in der Substudiengruppe 1U ein relevanter Unterschied zwischen Probanden mit normwertigen und Probanden mit erhöhten IgE-Werten. Personen mit normwertigen IgE-Werten hatten dem Score zu Folge mehr Angst als Personen mit erhöhten IgE-Werten (**Tabelle 17**). Diese Erkenntnis stand nicht nur im Widerspruch zu den Ergebnissen des STAI-Fragebogens, die in den Substudiengruppen 1U und 2U keinen Unterschied zwischen den beiden Gruppen zeigen konnten bzw. in der Substudiengruppe 3U einen höheren Score in der Gruppe „hIgE“ aufwies (**Tabelle 16**), sondern ist auch konträr zu den bisherigen wissenschaftlichen Erkenntnissen. Untersuchungen bei Atopikern, bei denen in der Mehrzahl der Fälle per definitionem von erhöhten IgE-Werten im Blut ausgegangen werden kann [62], konnten eine erhöhte Ängstlichkeit im Vergleich zu Personen, die nicht an diesen Erkrankungen litten; nachweisen [34,35,67–69]. Allerdings muss bei der Übertragbarkeit dieser Annahme auf die vorliegenden Ergebnisse beachtet werden, dass nur bei 12% der Probanden in der Gruppe mit erhöhten IgE-Werten eine Erkrankung des atopischen Formenkreises vorlag (**Tabelle 12**). Die übrigen Probanden hatten lediglich erhöhte IgE-Werte. Wenn man die Ergebnisse durch das Zytokinverschiebungsmodell zu erklären versucht, wäre aufgrund der erhöhten IgE-Level in der Gruppe „hIgE“ von einer bereits stattgefundenen, stressbedingten Verschiebung in Richtung der T_H2-Antwort auszugehen und einer damit unter Umständen einhergehenden schlechteren Bewältigungsfähigkeit von Stress und Angst [67]. Allerdings wurde durch den in der Arbeit genutzten HADS-Fragebogen ausschließlich die Ängstlichkeit der vergangenen Woche abgefragt, sodass durch den Score die chronische Stressbelastung durch Angst möglicherweise nicht adäquat

wiedergegeben wird. In den Substudiengruppen 2U und 3U konnte dieser Gruppenunterschied beim HADS-Fragebogen nicht nachgewiesen werden (**Tabelle 17**), wobei auch in diesen beiden Gruppen der Score der Angst-Skala bei den Probanden der Gruppe „nIgE“ höher war als der der Probanden in der Gruppe „hIgE“. Ein signifikanter Gruppenunterschied bestand hier jedoch nicht.

Zusammengefasst bedeuten die Ergebnisse der deskriptiven Statistik, dass sowohl eine bei den Probanden vorliegende Partnerschaft als auch eine atopische Erkrankung und die Höhe der Leukozyten einen Einfluss auf die Höhe der IgE-Werte haben können, was den Erkenntnissen aus der bisher vorliegenden Literatur entspricht. Außerdem scheint Angst einen Einfluss auf die IgE-Werte im Blut zu haben (**Tabelle 17**). Die Erkenntnisse aus der vorliegenden Arbeit stehen dabei jedoch teilweise in einem gegensätzlichen Verhältnis zu den Angaben der aktuellen wissenschaftlichen Forschung.

Bei der anschließend durchgeführten Korrelationsanalyse zwischen IgE und den anderen erhobenen Parametern waren die einzelnen Korrelationskoeffizienten mit einem Wert von maximal 0,13 sehr niedrig (Tabelle A1 und Tabelle A2 im **Anhang**). Daher konnte generell nur von einem geringen linearen Zusammenhang zwischen den Einflussvariablen und den IgE-Werten ausgegangen werden. Neben den bereits ermittelten Einflussparametern zeigte sich beim Geschlecht einer der höheren Korrelationskoeffizienten (-0,1). Dementsprechend zeigten die Ergebnisse, dass Frauen tendenziell einen niedrigeren IgE-Wert aufweisen als Männer, was sich mit den bisheriger wissenschaftlichen Erkenntnissen deckt [70–72]. Der Grund für diese Beobachtung ist jedoch bisher noch nicht abschließend geklärt. Es gibt lediglich Vermutungen, dass möglicherweise eine berufliche Staub- und Gasexposition [71] oder der Raucherstatus eine Rolle spielen könnten [70]. In der Annahme, dass die Höhe des IgE-Wertes durch Stress beeinflusst wird, könnte auch die unterschiedliche Stresswahrnehmung und –bewältigung bei Männern und Frauen einen möglichen Erklärungsansatz bieten [73–75]. Nachweislich leiden Frauen häufiger unter affektiven Störungen, Angststörungen, posttraumatischen Belastungsstörungen und somatoformen Störungen als Männer [75–77]. Juster et al. beschrieben eine Variabilität im Ansprechen auf chronischen Stress je nach Geschlecht [73]. Gezielte Untersuchungen, ob Frauen weniger chronischem Stress ausgesetzt sind oder dieser so verarbeitet wird, dass es nicht zu einer vermehrten IgE-

Produktion entsprechend dem Zytokinverschiebungsmodell kommt, liegen bislang noch nicht vor. Ein solcher Ansatz könnte jedoch interessant für zukünftige Forschungen sein.

Auch bei der Medikation fand sich ein Korrelationskoeffizient von $-0,1$, was impliziert, dass Probanden, die Medikamente einnehmen, einen niedrigeren IgE-Wert haben als Probanden ohne Dauermedikation. Dabei ist zu beachten, dass es sich bei der eingenommenen Medikation um eine Vielzahl von verschiedensten Medikamenten handelt und durch die Berechnungen nicht herauszustellen ist, welche dieser Medikamente zu dieser Korrelation am meisten beiträgt. Probanden, die eine maßgeblich IgE-modifizierende Dauermedikation einnehmen, wurden vorab bereits ausgeschlossen. In der Literatur finden sich hauptsächlich Untersuchungen zum Einfluss von Psychopharmaka auf das Immunsystem [78–82]. Insgesamt sind die Daten jedoch sehr inhomogen und der Sachverhalt noch unzureichend untersucht. Eine immunmodulierende Wirkung von Psychopharmaka ist dahingehend denkbar, da Immunzellen Rezeptoren für Neurotransmitter wie Dopamin, Serotonin, Histamin etc. exprimieren und Psychopharmaka diese Rezeptoren antagonisieren [79], was eine veränderte Zytokinsekretion zur Folge hat. So konnte bereits nachgewiesen werden, dass durch Psychopharmaka die IL-2-Spiegel im Blut gesenkt und die IL-10-Spiegel erhöht werden [79]. Des Weiteren konnte durch mehrere Studien eine Reduktion von TNF α durch Phenothiazine nachgewiesen werden [78]. Andere Neuroleptika wie Clozapin führen wiederum zu einer Erhöhung der TNF α -Spiegel bei kurzer Therapiedauer [78,79]. Bei einer längeren Therapiedauer von 10 Wochen konnte eine Reduktion der TNF α -Spiegel beobachtet werden [79]. Durch eine Therapie mit Olanzapin hingegen konnten keine Veränderung der TNF α -Konzentration nachgewiesen werden [78]. Kim et al.[81] beobachten durch eine Therapie mit Psychopharmaka über einen Zeitraum von 8 Wochen eine Reduktion der IL-12-Spiegel. Alles in allem ist die Wirkung von Psychopharmaka auf das Immunsystem und damit auf die IgE-Produktion bisher unzureichend geklärt. Bereits in der Gruppe der Neuroleptika zeigen sich vielfältige Möglichkeiten der Immunmodulation je nach Präparat und Therapiedauer. Eine Reduktion von IgE durch die Medikamenteneinnahme lässt sich daher durch die bisherigen wissenschaftlichen Erkenntnisse nicht eindeutig erklären. Allerdings kann der Einfluss im Rahmen der vorliegenden Studie als gering eingeschätzt werden, da sich in der Deskription kein signifikanter Gruppenunterschied in Bezug auf die Medikation feststellen ließ (**Tabelle**

11) und auch ein Korrelationskoeffizient von -0,1 nur einen sehr geringen linearen Zusammenhang vermuten lässt (Tabelle A1 im **Anhang**).

In der anschließend durchgeführten Regressionsanalyse bestätigte sich, dass sich der IgE-Wert am besten durch die Variablen Partnerschaft, Medikation, Atopie und Leukozyten erklären ließ (**Tabelle 19**). Einige der Einflüsse, die sich bereits in der deskriptiven Statistik abzeichneten, konnten damit durch die Berechnungen erneut bestätigt werden. So stellte sich heraus, dass Personen in einer Partnerschaft niedrigere IgE-Werte aufweisen als Personen ohne einen Partner. Bei Menschen mit einer atopischen Erkrankung finden sich höhere IgE-Spiegel im Blut und eine höhere Leukozytenzahl geht ebenfalls mit höheren IgE-Werten einher. Zusätzlich bestätigte sich der Einfluss der Medikation, wobei sich erneut abzeichnete, dass Probanden, die Medikamente einnehmen, einen niedrigeren IgE-Wert aufweisen als Probanden ohne Medikamenteneinnahme. Alle diese Erkenntnisse wurden im Laufe des Kapitels bereits diskutiert. Insgesamt muss jedoch festgehalten werden, dass in der Regressionsanalyse selbst im angepassten Modell 4 bei einem R^2 von 0,047 nicht von einem nennenswerten Einfluss der Variablen auf den IgE-Wert ausgegangen werden kann.

4.5 Limitationen der Arbeit

Im Rahmen der Untersuchungen konnten alle, der vorliegenden Arbeit zu Grunde liegenden Forschungsfragen beantwortet werden. Eine Verbesserungsmöglichkeit, um die Untersuchungen zu optimieren, liegt bei der Anzahl der untersuchten Probanden. Für die Substudiengruppe 1U konnte bereits eine große Probandenzahl rekrutiert werden. Bedauerlicherweise nahm diese im Verlauf zu den weiteren Untersuchungsterminen immer weiter ab (**Abbildung 7**). Mit einer größeren Anzahl der Probanden in der Substudiengruppe 2U und 3U wären möglicherweise weniger diskrepante Beobachtungen zwischen den Substudiengruppen insbesondere im Rahmen der Deskription zu verzeichnen gewesen (Kapitel 3.1, 3.2 und 3.3). Der für die vorliegende Arbeit gewählte Nachbeobachtungszeitraum von 10 Wochen kann als adäquat eingestuft werden, um einen Langzeiteffekt zu beobachten. Viele andere Studien haben nur einmalige Messungen durchgeführt oder kürzere Zeiträume für erneute Messungen gewählt [34,35,37]. Ergänzend hätte noch miterfasst werden können, ob die Probanden

nach Beendigung der stationären Therapie eine ambulante Weiterbehandlung erhielten oder die Therapie im Rahmen einer Anschlussheilbehandlung fortgesetzt wurde. Eine weitere Limitierung der Arbeit liegt darin, dass die multimodale stationäre psychosomatische Therapie, die sich in der Regel aus verschiedenen Komponenten zusammensetzt, nicht nach den einzelnen Komponenten aufgeschlüsselt wurde. Zur genaueren Betrachtung der Therapiewirkung und einer besseren Vergleichbarkeit der Gruppen wäre es gut gewesen, nachzuvollziehen, welche Probanden welche Art der Therapie erhalten haben. In der vorliegenden Arbeit wurden bereits viele relevante Einflussfaktoren berücksichtigt (Kapitel 2.5). Es wäre jedoch möglich gewesen, noch weitere Faktoren in die Betrachtungen mit einfließen zu lassen. So ist unter anderem bekannt, dass Rauchen den IgE-Wert beeinflusst und auch eine berufliche Exposition gegenüber Staub oder Gasen wäre als weiterer Einflussfaktor auf die IgE-Werte denkbar [71]. Wie bereits in Kapitel 4.1 diskutiert, könnte die Auswahl der Fragebögen zur Erfassung von chronischem Stress möglicherweise noch optimiert werden. Beispielsweise wurde in der vorliegenden Arbeit die Akutversion des SF12-Fragebogens genutzt, die sich auf die vergangene Woche bezieht [38]. Die Standardversion mit Bezug auf vergangenen vier Wochen, wäre möglicherweise eine bessere Alternative. Zudem ergaben sich bei der Vielzahl der genutzten Fragebögen aufgrund der vorliegenden Multikollinearität Schwierigkeiten bei der Berechnung der multiplen Regression. In dem Fall wäre eine Dezimierung der Fragebogenanzahl auf zwei bis drei Fragebögen gegebenenfalls sinnvoll, wie es in anderen Studien gehandhabt wurde [33,34].

4.6 Ausblick und Empfehlungen für zukünftige Forschungen

Basierend auf den Ergebnissen der vorliegenden Arbeit gibt es einige Empfehlungen für zukünftige Untersuchungen, die in der Diskussion bereits angeklungen sind. In der aktuellen Literatur gibt es Hinweise darauf, dass der IgE-Wert bei Patienten mit Erkrankungen, bei denen IgE eine wichtige Rolle in der Pathogenese spielt, durch psychosomatische Therapieverfahren beeinflusst werden kann [53]. Daher würde eine separate Betrachtung von Personen mit atopischen Erkrankungen und Personen, bei denen eine solche Erkrankung nicht vorliegt, möglicherweise Aufschluss darüber geben, ob IgE doch als immunologischer Marker bei einem Teil der psychosomatischen Patienten genutzt werden kann. Außerdem wäre eine genauere Untersuchung der

einzelnen Therapiekomponenten innerhalb der stationären psychosomatischen Therapie und deren Einfluss auf die IgE-Werte der Patienten für zukünftige Forschungen interessant. Des Weiteren könnte es hilfreich sein, zur Beurteilung eines Langzeiteffektes zu erfassen, ob die Patienten nach der Beendigung der stationären Therapie eine ambulante Weiterbehandlung erhalten oder die Therapie im Rahmen einer Anschlussheilbehandlung fortgesetzt wird. Zudem wäre es sinnvoll, in weiteren Untersuchungen zunächst zu prüfen, welche der zahlreichen Fragebögen, die als Messinstrument zur Stresswahrnehmung in Frage kommen, den größten Einfluss auf den IgE-Wert haben und diese dann gezielt und in geringerer Anzahl in die Untersuchungen mit einzubeziehen. Obwohl der Fokus der vorliegenden Arbeit hauptsächlich auf dem psychischen Zustand der Probanden lag, so fiel doch ein Unterschied des Therapieeffektes bei der körperlichen Gesundheit auf. Für zukünftige Untersuchungen könnte demnach auch eine Betrachtung der körperlichen Gesundheit im Zusammenhang mit den IgE-Werten sowie mit dem Stresserleben der Probanden lohnenswert sein. Auch eine gezielte Betrachtung, welche Auswirkungen Sport bzw. eine Bewegungstherapie im Rahmen der multimodalen stationären Behandlung hat, wäre sicherlich in diesem Kontext interessant.

4.7 Schlussfolgerung

Zusammenfassend lässt sich feststellen, dass der IgE-Wert als immunologischer Marker nicht geeignet scheint, um den chronischen Stress von Patienten widerzuspiegeln. In der vorliegenden Arbeit ergab sich kein relevanter Zusammenhang zwischen der Höhe der IgE-Werte und dem chronischen Stress der untersuchten Probanden. Vielmehr zeichnete sich durch die Untersuchungsergebnisse ab, dass das Leben in einer Partnerschaft, die Einnahme von Medikamenten, das Vorliegen einer atopischen Erkrankung und die Höhe der Leukozytenzahl im Blut am ehesten einen Einfluss auf den IgE-Wert von psychosomatischen Patienten zu haben scheinen. Diese Ergebnisse werden durch die bisherigen Erkenntnisse der Forschung unterstützt. Personen, die in einer Partnerschaft leben, weisen tendenziell einen niedrigeren IgE-Spiegel auf im Vergleich zu Personen ohne einen Partner [58,60,61]. Bei Menschen, die an einer atopischen Erkrankung leiden, sind höhere IgE-Spiegel im Blut messbar [62,63]. Eine erhöhte Zahl von Leukozyten im Blut geht tendenziell auch mit höheren IgE-Spiegeln einher [65,66]. Auch das Geschlecht und die Medikation kristallisierten sich in der Korrelations- und Regressionsanalyse als Variablen heraus, die zur Erklärung des IgE-Wertes beitragen. So weisen Frauen eher einen niedrigeren IgE-Wert als Männer auf, was die Ergebnisse bisheriger wissenschaftlicher Untersuchungen bestätigt [70–72]. Probanden die eine Dauermedikation einnahmen, hatten tendenziell einen niedrigeren IgE-Wert als die ohne Dauermedikation, wobei sich dieser Zusammenhang nicht abschließend durch die bisherigen wissenschaftlichen Erkenntnisse erklären lässt. Da sich die beiden Untersuchungsgruppen im Rahmen der Deskription weder beim Geschlecht noch bei der Medikation relevant voneinander unterschieden, ist bei diesen beiden Variablen nicht von einem nennenswerten Einfluss auf den IgE-Wert auszugehen.

Die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit unterstützen die bisherigen wissenschaftlichen Erkenntnisse, dass die stationäre psychosomatische Therapie wirksam ist und zu einer Besserung des psychischen Zustandes der Patienten führt. Dieser positive Effekt ließ sich auch noch 10 Wochen nach Beendigung der stationären Therapie nachweisen. An dem Verlauf der IgE-Werte der Probanden waren diese Veränderungen jedoch nicht ablesbar. Damit wurde erneut bestätigt, dass der IgE-Wert keine adäquate Aussage über die chronische Stressbelastung der Probanden zulässt und somit als immunologischer Marker zum Monitoring von Erfolg oder Misserfolg einer stationären psychosomatischen

Therapie nicht tauglich ist. Es gibt allerdings bereits Hinweise darauf, dass der IgE-Wert bei Patienten mit Erkrankungen, bei denen IgE eine wichtige Rolle in der Pathogenese spielt, durch psychosomatische Therapieverfahren beeinflusst werden kann [53]. Daher kann für zukünftige Untersuchungen eine getrennte Betrachtung von Personen mit mindestens einer atopischen Erkrankung und Personen, bei denen eine solche Erkrankung nicht vorliegt, lohnenswert sein. Neben den Erkenntnissen zur Auswirkung der psychosomatischen Therapie auf die psychische Gesundheit wurde auch der Effekt auf die körperliche Gesundheit und Lebensqualität betrachtet. Dabei fiel eine ausbleibende Besserung der körperlichen Gesundheit über den gesamten Beobachtungszeitraum bei den Probanden mit erhöhten IgE-Werten auf, wohingegen sich bei den Probanden mit normwertigen IgE-Werten eine deutliche Besserung der körperlichen Beschwerden zeigte. In bisherigen Studien sind die Auswirkungen der stationären psychosomatischen Therapie auf die körperliche Gesundheit bei psychosomatischen Patienten selten im Fokus der Untersuchungen gewesen. Es liegen jedoch bereits Studien vor, die einen positiven Effekt der psychosomatischen Therapie auf die körperliche Gesundheit beschreiben [56,57]. Die Beobachtungen der vorliegenden Arbeit können daher Anstoß zu weiteren Untersuchungen sein, die die körperliche Gesundheit im Zusammenhang mit Stress und der Höhe der IgE-Werte näher beleuchten.

5 ZUSAMMENFASSUNG

Das Erleben von Stress kann, je nach Art, Dauer und Intensität eines Stressors und je nach Bewertung dieser Stressoren durch die betroffene Person, zu einem prädisponierenden Faktor für die Entstehung von Krankheiten werden. Dabei beeinflusst Stress nachweislich das Immunsystem [5,27–29]. Ein Modell zur Erklärung der komplexen Zusammenhänge zwischen Stress und dessen Einfluss auf das Immunsystem ist das Zytokinverschiebungsmodell. Dieses Modell beschreibt eine stressbedingte Veränderung des Immunsystems im Sinne einer Dysbalance zwischen T_H1 - und T_H2 -Lymphozyten, woraus eine durch chronischen Stress gesteigerte T_H2 -induzierte Produktion von Immunglobulin E (IgE) resultiert [6,28]. In der vorliegenden Arbeit sollte daher untersucht werden, ob ein Zusammenhang zwischen der psychischen Belastung und damit bestehendem chronischen Stress und den im Blut gemessenen IgE-Werten bei stationären psychosomatischen Patienten besteht und sich der IgE-Wert als immunologischer Marker für diese Patienten eignet. Die Grundlage der von 2011 bis 2016 erhobenen Daten bildeten die zu drei Untersuchungszeitpunkten durchgeführte standardisierte Blutentnahmen und die von den Patienten ausgefüllten, in der Psychosomatik etablierten Fragebögen. Somit ergab sich eine Studienpopulation von 664 Probanden beiderlei Geschlechts im Alter zwischen 18 und 74 Jahren. Die Bestimmung der IgE-Konzentration erfolgte durch ein Immunoassay-Verfahren im Zentrallabor des UKGM Gießen. In der Auswertung wurden die Probanden mit normwertigen IgE-Werten den Probanden mit erhöhten IgE-Werten gegenübergestellt. Als relevanteste Einflussfaktoren für den IgE-Wert wurden das Vorliegen einer Partnerschaft, die Einnahme von Medikamenten, das Vorliegen einer atopischen Erkrankung und die Höhe der Leukozytenanzahl herausgearbeitet. Weitere Analysen zeigten, dass der IgE-Wert als immunologischer Marker nicht geeignet scheint, um die psychische Belastung von stationären psychosomatischen Patienten widerzuspiegeln. Die Ergebnisse unterstützen die bisherigen wissenschaftlichen Erkenntnisse zur Wirksamkeit einer stationären psychosomatischen Therapie. Deren positiver Effekt auf die psychische Gesundheit der Patienten ließ sich auch noch 10 Wochen nach Beendigung der Therapie nachweisen. In Bezug auf die körperliche Gesundheit zeigte die Therapie unterschiedliche Effekte in den Untersuchungsgruppen. Dementsprechend könnte für zukünftige Untersuchungen eine genauere Betrachtung der körperlichen Gesundheit im Zusammenhang mit Stress und der Höhe der IgE-Werte lohnenswert sein.

6 SUMMARY

The experience of stress can become a predisposing factor for the development of illnesses depending on the type, duration, and intensity of a stressor and the evaluation of this stressor by the person affected. It has been shown that stress has an impact on the immune system [5,27–29]. One model to explain the complex relationship between stress and its effects on the immune system is the cytokine shift model. This model hypothesizes that chronic stress causes a dysbalance of T_{H1} and T_{H2} lymphocytes and their cytokine production, which leads to a stress induced production of immunoglobulin E (IgE) [6,28]. The aim of the present dissertation was to investigate the connection between the psychological stress and the IgE levels measured in the blood of patients in a multimodal psychosomatic inpatient treatment. Furthermore, the role of IgE as an immunological marker for those patients was investigated. The foundation of the data, compiled from 2011 to 2016, were blood samples taken on three different dates and psychosomatic questionnaires filled in by the patients. Thus, a study population of 664 individuals of both sexes aged between 18 and 74 was generated. The IgE concentration was determined by the laboratory of the UKGM Gießen using an immunoassay. For evaluation of the data the patients having normal IgE levels and patients having elevated IgE levels were compared to each other. The variables with the highest influence on the IgE level were the living in a partnership, the intake of medication, having an atopic disease and the levels of leucocytes. It was furthermore shown that the IgE level cannot be used as a valid marker to mirror or monitor the psychological status or the amount of psychological stress of psychosomatic patients. The present results confirm the previous knowledge about the efficiency of the multimodal psychosomatic inpatient treatment. Its positive effect on the mental health of the patients lasted until 10 weeks upon completion of the inpatient treatment. Relating to the physical health, the psychosomatic therapy had contradicting effects on the two subject groups. Thus, for future research it could be worthwhile to investigate physical health in connection with stress and IgE levels.

7 Abkürzungs-, Abbildungs-, Tabellenverzeichnis

7.1 Abkürzungsverzeichnis

AH	Antihistaminika
ANOVA	Analysis of variance = Varianzanalyse
APC	Antigen präsentierenden Zelle
BMI	Body-Mass-Index
CRH	Corticotropin-releasing Hormon
CRP	C-reaktives Protein
DNA	Deoxyribonucleic acid = Desoxyribonukleinsäure
EDTA	Ethylendiamintetraessigsäure
Fab	Fragment antigen-binding
Fc	Fragment crystalline
F32.1	Mittelgradige depressive Episode
F33.1	Rezidivierend depressive Störung, mittelgradige Episode
F33.2	Rezidivierend depressive Störung, schwere Episode oder psychotische Symptome
F41.0	Panikstörung
F41.1	Generalisierte Angststörung
F41.2	Angst und depressive Störung, gemischt
F43.1	Posttraumatische Belastungsstörung
F43.2	Anpassungsstörung
F45.40	Anhaltende somatoforme Schmerzstörung
F45.41	Chronische Schmerzstörung mit somatischen und psychischen Faktoren
GC	Glucocorticoide
HHNA	Hypothalamus-Hypophysen-Nebennieren-Achse
hIgE	hohes Immunglobulin E

IFN-γ	Interferon γ
IgA	Immunglobulin A
IgD	Immunglobulin D
IgE	Immunglobulin E
IgG	Immunglobulin G
IgM	Immunglobulin M
IL-1β	Interleukin 1 β
IL-4	Interleukin 4
IL-5	Interleukin 5
IL-10	Interleukin 10
IL-13	Interleukin 13
IU	International Unit = internationale Einheit
Md	Median
MHC	Major histocompatibility complex = Haupthistokompatibilitätskomplex
MW	Mittelwert
nIgE	niedriges Immunglobulin E
NK-Zellen	Natürliche Killerzellen
NSAR	Nicht-steroidale Antirheumatika
OR	Odds Ratio = Chancenverhältnis
SA	Standardabweichung
T_C-Lymphozyt	Zytotoxische T-Zelle
TGF β	Transforming growth factor β
T_H-Lymphozyt	T-Helfer-Zelle
TNF-α	Tumornekrosefaktor α
UKGM	Universitätsklinikum Gießen Marburg

7.2 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1 Unterteilung des adaptiven Immunsystems	7
Abbildung 2 Schematische Darstellung des Aufbaus eines Antikörpers.....	9
Abbildung 3 Differenzierung einer naiven CD4 ⁺ T-Zelle.....	14
Abbildung 4 Selektionsvorgang der infrage kommenden Probanden aus dem Zeitraum vom 30.11.2011 bis 28.12.2016	18
Abbildung 5 Studienablauf von der stationären Aufnahme über die psychosomatische Behandlung im UKGM Gießen bis zum Nachsorgetermin 10 Wochen nach Beendigung der stationären Therapie	21
Abbildung 6 Selektionsvorgang nach vollständiger Datenerhebung	22
Abbildung 7 Unterteilung der Probanden in drei Studiengruppen und Exklusion der Probanden mit IgE-modifizierender Dauermedikation (Glucocorticoide (GC) oder Antihistaminika (AH))	24
Abbildung 8 Verlauf der IgE-Werte über den gesamten Untersuchungszeitraum.....	59
Abbildung 9 Verlauf SF12-Fragebogen mit den Skalen für körperliche Gesundheit (A) und mentale Gesundheit (B).....	62
Abbildung 10 Verlauf PSQ-Fragebogen mit den Skalen für Freude (A), Sorgen (B), Anforderung (C), Anspannung (D) und Gesamtscore (E)	63
Abbildung 11 Verlauf des STAI-Fragebogens mit den Skalen für Angst als Zustand (A) und als Persönlichkeitsmerkmal (B)	64
Abbildung 12 Verlauf des HADS-Fragebogens mit den Skalen für Angst (A) und Depression (B).....	65
Abbildung 13 Verlauf der PHQ-Fragebogen-Scores - Summenwert Depressivität	66

7.3 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1 Liste der verwendeten Materialien bei der Blutentnahme	19
Tabelle 2 Liste der verwendeten Materialien im Zentrallabor zur Bestimmung des Gesamt-IgE.....	25
Tabelle 3 Kriterien zur Bestimmung des Vorliegens eines Major Depressiven Syndroms und anderer depressiver Syndrome	29
Tabelle 4 Deskriptive Statistik, soziodemografischen Daten Geschlecht, Alter und BMI, aller Substudiengruppen.....	34
Tabelle 5 Deskriptive Statistik, soziodemografische Daten Familienstand und Partnerschaft für alle Substudiengruppen	35
Tabelle 6 Residuen des Chi-Quadrat-Testes für den Familienstand getrennt nach hIgE und nIgE für die Substudiengruppe 1U und 3U.....	36
Tabelle 7 Paarweise Fisher-Test als Post-Hoc-Analyse des Familienstandes in der Substudiengruppe 1U	36
Tabelle 8 Paarweise Fisher-Test als Post-Hoc-Analyse des Familienstandes in der Substudiengruppe 3U	37
Tabelle 9 Deskriptive Statistik, soziodemografische Daten - Bildungsstand für alle Substudiengruppen.....	39
Tabelle 10 Deskriptive Statistik, klinische Parameter - psychosomatische Diagnosen für alle Substudiengruppen	41
Tabelle 11 Deskriptive Statistik, klinische Parameter - Medikation der Probanden aller Substudiengruppen.....	43
Tabelle 12 Deskriptive Statistik, klinische Parameter - Vorliegen einer Atopie mit Betrachtung aller Substudiengruppen	44
Tabelle 13 Betrachtung des CRP-Wertes und der Leukozyten über alle drei Substudiengruppen hinweg	46
Tabelle 14 Auswertung des SF12-Fargebogens für körperliche und seelische Gesundheit für alle 3 Substudiengruppen.....	48
Tabelle 15 Auswertung des PSQ-Fragebogens zur subjektiv wahrgenommenen Stressbelastung für alle 3 Substudiengruppen.....	49
Tabelle 16 Auswertung des STAI-Fragebogens zur Erfassung der Angst als Zustand und als Persönlichkeitsmerkmal für alle 3 Substudiengruppen	51

Tabelle 17 Auswertung des HADS-Fragebogens zur Erfassung von Angst und Depression für alle 3 Substudiengruppen.....	52
Tabelle 18 Auswertung des PHQ-Fragebogens zur Erfassung von depressiven Störungen, dem Vorliegen einer Panikstörung und der psychosozialen Funktionsfähigkeit für alle 3 Substudiengruppen	54
Tabelle 19 Multiple Regression gerechnet in fünf Modellen für das gesamte Probandenkollektiv.....	57
Tabelle 20 Ergebnisse der ANOVA mit Messwiederholungen zur Darstellung des IgE-Verlaufes	60
Tabelle 21 Ergebnisse der Post-Hoc-Analyse berechnet mit dem Sidak-Test zur Darstellung des IgE-Verlaufes	61
Tabelle 22 Übersicht der Ergebnisse der ANOVA mit Messwiederholungen für alle in die Untersuchung einbezogenen Fragebögen.....	67
Tabelle 23 Übersicht der Ergebnisse der Post-Hoc-Analyse berechnet mit dem Sidak-Test zur Darstellung der Fragebögen-Scores im Verlauf.....	68
Tabelle A1 Zusammenfassung der Ergebnisse nach der Korrelation der einzelnen Variablen miteinander.....	XCIX
Tabelle A2 Zusammenfassung der Ergebnisse nach der Korrelation der einzelnen Variablen miteinander.....	C
Tabelle A3 Multiple Regression ergänzendes Modell 6 für das gesamte Probandenkollektiv.....	CI

8 LITERATURVERZEICHNIS

- [1] Arck PC, Slominski A, Theoharides TC, et al. Neuroimmunology of stress: skin takes center stage. *J Invest Dermatol* 2006; 126: 1697–1704. doi:10.1038/sj.jid.5700104
- [2] Kusnecov AW, Anisman H, Hrsg. *The Wiley-Blackwell handbook of psychoneuroimmunology*. Oxford: Wiley-Blackwell; 2014
- [3] McEwen BS. Stress, adaptation, and disease. Allostasis and allostatic load. *Ann N Y Acad Sci* 1998; 840: 33–44. doi:10.1111/j.1749-6632.1998.tb09546.x
- [4] McEwen BS. Protective and damaging effects of stress mediators: central role of the brain. *Dialogues Clin Neurosci* 2006; 8: 367–381
- [5] McEwen BS. Protection and damage from acute and chronic stress: allostasis and allostatic overload and relevance to the pathophysiology of psychiatric disorders. *Ann N Y Acad Sci* 2004; 1032: 1–7. doi:10.1196/annals.1314.001
- [6] Murphy K, Travers P, Walport M. *Janeway Immunologie*. 7. Aufl. Spektrum Akademischer Verlag Heidelberg; 2009
- [7] Lu S, Wei F, Li G. The evolution of the concept of stress and the framework of the stress system. *Cell Stress* 2021; 5: 76–85. doi:10.15698/cst2021.06.250
- [8] Marin M-F, Lord C, Andrews J, et al. Chronic stress, cognitive functioning and mental health. *Neurobiol Learn Mem* 2011; 96: 583–595. doi:10.1016/j.nlm.2011.02.016
- [9] Del Giudice M, Buck CL, Chaby LE, et al. What Is Stress? A Systems Perspective. *Integr Comp Biol* 2018; doi:10.1093/icb/icy114
- [10] Fink G. *Stress Handbook of Stress Series Volume 1*. 2016
- [11] Holmes FL. Claude Bernard, the milieu intérieur, and regulatory physiology. *Hist Philos Life Sci* 1986; 8: 3–25
- [12] Modell H, Cliff W, Michael J, et al. A physiologist’s view of homeostasis. *Adv Physiol Educ* 2015; 39: 259–266. doi:10.1152/advan.00107.2015
- [13] Cannon WB. The emergency function of the adrenal medulla in pain and the major emotions. *Am J Physiol-Leg Content* 332 1914: 356–372
- [14] Schneiderman N, Ironson G, Siegel SD. Stress and health: psychological, behavioral, and biological determinants. *Annu Rev Clin Psychol* 2005; 1: 607–628. doi:10.1146/annurev.clinpsy.1.102803.144141
- [15] Mason JW. A historical view of the stress field. *J Human Stress* 1975; 1: 6-12 contd. doi:10.1080/0097840X.1975.9940399
- [16] Carpenter R. A Review of Instruments on Cognitive Appraisal of Stress. *Arch Psychiatr Nurs* 2016; 30: 271–279. doi:10.1016/j.apnu.2015.07.002

- [17] Øygarden A-MU, Berg RC, Abudayya A, et al. Measurement instruments for parental stress in the postpartum period: A scoping review. *PloS One* 2022; 17: e0265616. doi:10.1371/journal.pone.0265616
- [18] Wippert P-M, Beckmann J, Borgetto B, Hrsg. *Stress- und Schmerzursachen verstehen: Gesundheitspsychologie und -soziologie in Prävention und Rehabilitation*. Stuttgart: Thieme; 2009
- [19] Peters EMJ, Liezmann C, Klapp BF, et al. The neuroimmune connection interferes with tissue regeneration and chronic inflammatory disease in the skin: Stress and neuroimmune plasticity. *Ann N Y Acad Sci* 2012; 1262: 118–126. doi:10.1111/j.1749-6632.2012.06647.x
- [20] Schedlowski M, Schmidt RE. [Stress and the immune system]. *Naturwissenschaften* 1996; 83: 214–220
- [21] McEwen BS. Physiology and neurobiology of stress and adaptation: central role of the brain. *Physiol Rev* 2007; 87: 873–904. doi:10.1152/physrev.00041.2006
- [22] Martin MU, Resch K. *Immunologie: 101 Abbildungen, 26 Tabellen*. Stuttgart: Ulmer; 2009
- [23] Abbas AK, Lichtman AH, Pillai S, et al. *Basic immunology: functions and disorders of the immune system*. Fourth edition. Philadelphia, Pa: Elsevier, Saunders; 2014
- [24] Mak TW, Saunders ME. *The Immune Response: Basic and Clinical Principles*. 1. Auflage. Copyright © 2006 Elsevier Inc. All rights reserved
- [25] Schubert C, Kächele H, Dimsdale JE, et al., Hrsg. *Psychoneuroimmunologie und Psychotherapie*. 2. Auflage. Stuttgart: Schattauer; 2015
- [26] Amarasekera M. Immunoglobulin E in health and disease. *Asia Pac Allergy* 2011; 1: 12–15. doi:10.5415/apallergy.2011.1.1.12
- [27] Poumeaud F, Mircher C, Smith PJ, et al. Deciphering the links between psychological stress, depression, and neurocognitive decline in patients with Down syndrome. *Neurobiol Stress* 2021; 14: 100305. doi:10.1016/j.ynstr.2021.100305
- [28] Segerstrom SC, Miller GE. Psychological stress and the human immune system: a meta-analytic study of 30 years of inquiry. *Psychol Bull* 2004; 130: 601–630. doi:10.1037/0033-2909.130.4.601
- [29] Williams SE, Quinton ML, Veldhuijzen van Zanten JJCS, et al. Mastery Imagery Ability Is Associated With Positive Anxiety and Performance During Psychological Stress. *Front Psychol* 2021; 12: 568580. doi:10.3389/fpsyg.2021.568580
- [30] Dhabhar FS, McEwen BS. Acute stress enhances while chronic stress suppresses cell-mediated immunity in vivo: a potential role for leukocyte trafficking. *Brain Behav Immun* 1997; 11: 286–306. doi:10.1006/brbi.1997.0508

- [31] Dragoş D, Tănăsescu MD. The effect of stress on the defense systems. *J Med Life* 2010; 3: 10–18
- [32] Bell IR, Jasnoski ML, Kagan J, et al. Depression and allergies: survey of a nonclinical population. *Psychother Psychosom* 1991; 55: 24–31. doi:10.1159/000288404
- [33] Hashiro M, Okumura M. The relationship between the psychological and immunological state in patients with atopic dermatitis. *J Dermatol Sci* 1998; 16: 231–235. doi:10.1016/s0923-1811(97)00074-1
- [34] Centanni S, Di Marco F, Castagna F, et al. Psychological issues in the treatment of asthmatic patients. *Respir Med* 2000; 94: 742–749. doi:10.1053/rmed.1999.0766
- [35] Hashizume H, Horibe T, Ohshima A, et al. Anxiety accelerates T-helper 2-tilted immune responses in patients with atopic dermatitis. *Br J Dermatol* 2005; 152: 1161–1164. doi:10.1111/j.1365-2133.2005.06449.x
- [36] Koh KB, Hong CS. The relationship of stress with serum IgE level in patients with bronchial asthma. *Yonsei Med J* 1993; 34: 166–174. doi:10.3349/ymj.1993.34.2.166
- [37] Li Y, Chen L, Du Y, et al. Fluoxetine Ameliorates Atopic Dermatitis-Like Skin Lesions in BALB/c Mice through Reducing Psychological Stress and Inflammatory Response. *Front Pharmacol* 2016; 7: 318. doi:10.3389/fphar.2016.00318
- [38] Morfeld M, Kirchberger I, Bullinger M. SF-36 - Fragebogen zum Gesundheitszustand – Hogrefe Verlag. 2.,ergänzte und überarbeitete Auflage 2011. Hogrefe Verlag
- [39] Ware JE Jr P. A 12-Item Short-Form Health Survey: Construction of Scales and Preliminary Tests of Reliability and Validity. *Med Care* 1996; 34: 220–233
- [40] Fliege H, Rose M, Arck P, et al. PSQ - Perceived Stress Questionnaire. 2009; doi:10.23668/PSYCHARCHIVES.351
- [41] Fliege H, Rose M, Arck P, et al. Validierung des “Perceived Stress Questionnaire“ (PSQ) an einer deutschen Stichprobe. *Diagnostica* 2001;
- [42] Levenstein S, Prantera C, Varvo V, et al. Development of the perceived stress questionnaire: A new tool for psychosomatic research. *J Psychosom Res* 1993; 37: 19–32. doi:10.1016/0022-3999(93)90120-5
- [43] Laux L, Glanzmann P, Schaffner P, et al. STAI - Das State-Trait-Angstinventar. 1. Auflage 1981. Beltztest
- [44] Julian LJ. Measures of anxiety: State-Trait Anxiety Inventory (STAI), Beck Anxiety Inventory (BAI), and Hospital Anxiety and Depression Scale-Anxiety (HADS-A). *Arthritis Care Res* 2011; 63: S467–S472. doi:10.1002/acr.20561
- [45] Herrmann-Lingen C, Buss U, Snaith RP. HADS-D - Hospital Anxiety and Depression Scale - Deutsche Version. Hogrefe Verlag; 2011

- [46] Geue K, Strauß B, Brähler E, Hrsg. Diagnostische Verfahren in der Psychotherapie. 3., überarbeitete und erweiterte Auflage. Göttingen: Hogrefe; 2016
- [47] Löwe B, Spitzer RL, Zipfel S, et al. PHQ-D. Gesundheitsfragebogen für Patienten. 2. Auflage. Pfizer GmbH; 2002
- [48] Kroenke K, Spitzer RL, Williams JBW. The PHQ-15: Validity of a New Measure for Evaluating the Severity of Somatic Symptoms: *Psychosom Med* 2002; 64: 258–266. doi:10.1097/00006842-200203000-00008
- [49] Kocalevent R-D, Hinz A, Brähler E. Standardization of the depression screener patient health questionnaire (PHQ-9) in the general population. *Gen Hosp Psychiatry* 2013; 35: 551–555. doi:10.1016/j.genhosppsy.2013.04.006
- [50] Löwe B, Spitzer RL, Zipfel S, et al. Gesundheitsfragebogen für Patienten (PHQ-D). Manual Komplettversion und Kurzform. 2002;
- [51] Cohen J. Statistical power analysis for the behavioral sciences. 2nd ed. Hillsdale, N.J: L. Erlbaum Associates; 1988
- [52] Wright RJ, Finn P, Contreras JP, et al. Chronic caregiver stress and IgE expression, allergen-induced proliferation, and cytokine profiles in a birth cohort predisposed to atopy. *J Allergy Clin Immunol* 2004; 113: 1051–1057. doi:10.1016/j.jaci.2004.03.032
- [53] Lahmann C, Henningsen P, Schulz C, et al. Effects of Functional Relaxation and Guided Imagery on IgE in Dust-Mite Allergic Adult Asthmatics: A Randomized, Controlled Clinical Trial. *J Nerv Ment Dis* 2010; 198: 125–130. doi:10.1097/NMD.0b013e3181cc419e
- [54] Spitzer C, Rullkötter N, Dally A. [Inpatient psychotherapy]. *Nervenarzt* 2016; 87: 99–108; quiz 109–110. doi:10.1007/s00115-015-0025-5
- [55] Liebherz S, Rabung S. Wirksamkeit psychotherapeutischer Krankenhausbehandlung im deutschsprachigen Raum: Eine Meta-Analyse. *PPmP - Psychother · Psychosom · Med Psychol* 2013; 63: 355–364. doi:10.1055/s-0033-1337909
- [56] Tagay S, Düllmann S, Schlegl S, et al. [Effects of inpatient treatment on eating disorder symptoms, health-related quality of life and personal resources in anorexia and bulimia nervosa]. *Psychother Psychosom Med Psychol* 2011; 61: 319–327. doi:10.1055/s-0031-1275669
- [57] Wolpe J. Behavior therapy for psychosomatic disorders. *Psychosomatics* 1980; 21: 379–385. doi:10.1016/S0033-3182(80)73667-8
- [58] Frese M, Semmer N. Stressfolgen in Abhängigkeit von Moderatorvariablen: der Einfluss von Kontrolle und sozialer Unterstützung. In: *Psychischer Stress am Arbeitsplatz*. 1991: 135–153
- [59] Bengel J, Jerusalem M. Handbuch der Gesundheitspsychologie und medizinischen Psychologie. Göttingen: Hogrefe; 2009

- [60] Kienle R, Knoll N, Renneberg B. Soziale Ressourcen und Gesundheit: soziale Unterstützung und dyadisches Bewältigen. In: Renneberg B, Hammelstein P, Hrsg. Gesundheitspsychologie. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 2006: 107–122
- [61] Calderon C, Gomez D, Carmona-Bayonas A, et al. Social support, coping strategies and sociodemographic factors in women with breast cancer. *Clin Transl Oncol* 2021; 23: 1955–1960. doi:10.1007/s12094-021-02592-y
- [62] Justiz Vaillant AA, Modi P, Jan A. Atopy. In: StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022
- [63] Ho J, Alvarado R, Rimmer J, et al. Atopy in chronic rhinosinusitis: impact on quality of life outcomes. *Int Forum Allergy Rhinol* 2019; 9: 501–507. doi:10.1002/alr.22272
- [64] Was steckt hinter der Leukozytose. *ÄrzteZeitung* 2019;
- [65] Abramson N, Melton B. Leukocytosis: basics of clinical assessment. *Am Fam Physician* 2000; 62: 2053–2060
- [66] Heidt T, Sager HB, Courties G, et al. Chronic variable stress activates hematopoietic stem cells. *Nat Med* 2014; 20: 754–758. doi:10.1038/nm.3589
- [67] Hashizume H, Takigawa M. Anxiety in allergy and atopic dermatitis. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2006; 6: 335–339. doi:10.1097/01.all.0000244793.03239.40
- [68] Shaker MS, Schwartz J, Ferguson M. An update on the impact of food allergy on anxiety and quality of life. *Curr Opin Pediatr* 2017; 29: 497–502. doi:10.1097/MOP.0000000000000509
- [69] Silverberg JI. Comorbidities and the impact of atopic dermatitis. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2019; 123: 144–151. doi:10.1016/j.anai.2019.04.020
- [70] Jarvis D, Luczynska C, Chinn S, et al. The association of age, gender and smoking with total IgE and specific IgE. *Clin Exp Allergy J Br Soc Allergy Clin Immunol* 1995; 25: 1083–1091. doi:10.1111/j.1365-2222.1995.tb03255.x
- [71] Omenaas E, Bakke P, Elsayed S, et al. Total and specific serum IgE levels in adults: relationship to sex, age and environmental factors. *Clin Exp Allergy J Br Soc Allergy Clin Immunol* 1994; 24: 530–539. doi:10.1111/j.1365-2222.1994.tb00950.x
- [72] Paula Couto TAP de, Falsarella N, Mattos C de CB de, et al. Total IgE plasma levels vary according to gender and age in Brazilian patients with allergic rhinitis. *Clin Sao Paulo Braz* 2014; 69: 740–744. doi:10.6061/clinics/2014(11)06
- [73] Juster R-P, de Torre MB, Kerr P, et al. Sex Differences and Gender Diversity in Stress Responses and Allostatic Load Among Workers and LGBT People. *Curr Psychiatry Rep* 2019; 21: 110. doi:10.1007/s11920-019-1104-2

- [74] Jezová D, Juránková E, Mosnárová A, et al. Neuroendocrine response during stress with relation to gender differences. *Acta Neurobiol Exp (Warsz)* 1996; 56: 779–785
- [75] Gold KJ, Kuznia AL, Laurie AR, et al. Gender Differences in Stress and Burnout: Department Survey of Academic Family Physicians. *J Gen Intern Med* 2021; 36: 1811–1813. doi:10.1007/s11606-020-06287-y
- [76] Jacobi F, Höfler M, Strehle J, et al. Psychische Störungen in der Allgemeinbevölkerung: Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland und ihr Zusatzmodul Psychische Gesundheit (DEGS1-MH). *Nervenarzt* 2014; 85: 77–87. doi:10.1007/s00115-013-3961-y
- [77] Altemus M, Sarvaiya N, Neill Epperson C. Sex differences in anxiety and depression clinical perspectives. *Front Neuroendocrinol* 2014; 35: 320–330. doi:10.1016/j.yfrne.2014.05.004
- [78] Pollmächer T, Haack M, Schuld A, et al. Effects of antipsychotic drugs on cytokine networks. *J Psychiatr Res* 2000; 34: 369–382. doi:10.1016/S0022-3956(00)00032-7
- [79] Drzyzga Ł, Obuchowicz E, Marcinowska A, et al. Cytokines in schizophrenia and the effects of antipsychotic drugs. *Brain Behav Immun* 2006; 20: 532–545. doi:10.1016/j.bbi.2006.02.002
- [80] Romanova Z, Hlavacova N, Jezova D. Psychotropic Drug Effects on Steroid Stress Hormone Release and Possible Mechanisms Involved. *Int J Mol Sci* 2022; 23: 908. doi:10.3390/ijms23020908
- [81] Kim Y-K, Suh I-B, Kim H, et al. The plasma levels of interleukin-12 in schizophrenia, major depression, and bipolar mania: effects of psychotropic drugs. *Mol Psychiatry* 2002; 7: 1107–1114. doi:10.1038/sj.mp.4001084
- [82] Borges S, Gayer-Anderson C, Mondelli V. A systematic review of the activity of the hypothalamic–pituitary–adrenal axis in first episode psychosis. *Psychoneuroendocrinology* 2013; 38: 603–611. doi:10.1016/j.psyneuen.2012.12.025

Anhang

Tabelle A1 Zusammenfassung der Ergebnisse nach der Korrelation der einzelnen Variablen miteinander

Dargestellt sind die Korrelationskoeffizienten, berechnet nach Spearman. Die Intensität des Rottones zeigt die Stärke des linearen Zusammenhangs an, je stärker der lineare Zusammenhang, desto intensiver die Farbe. BMI – Body-Mass-Index, CRP - C-reaktives Protein, SF12_mental – SF12-Fragebogen seelische Gesundheit, SF12_physisch – SF12-Fragebogen körperliche Gesundheit

	IgE	Geschlecht	Alter	BMI	Familienstand	Partnerschaft	Bildung	Medikation	Atopie	CRP	Leukozyten	SF12_mental	SF12_physisch
IgE	1,000	-0,104	-0,097	-0,026	-0,113	-0,101	0,000	-0,121	0,132	0,041	0,132	0,025	0,088
Geschlecht	-0,104	1,000	0,024	-0,143	0,101	0,081	-0,084	0,157	0,003	0,068	-0,088	-0,043	-0,102
Alter	-0,097	0,024	1,000	0,299	0,651	0,206	0,003	0,363	-0,033	0,145	0,094	0,206	-0,381
BMI	-0,026	-0,143	0,299	1,000	0,306	0,043	-0,004	0,276	0,030	0,444	0,236	0,060	-0,205
Familienstand	-0,113	0,101	0,651	0,306	1,000	0,223	-0,041	0,301	-0,106	0,172	0,071	0,154	-0,297
Partnerschaft	-0,101	0,081	0,206	0,043	0,223	1,000	-0,012	0,106	-0,016	-0,001	0,034	0,120	-0,132
Bildung	0,000	-0,084	0,003	-0,004	-0,041	-0,012	1,000	-0,056	0,029	-0,105	-0,105	-0,111	0,170
Medikation	-0,121	0,157	0,363	0,276	0,301	0,106	-0,056	1,000	0,017	0,097	0,071	0,100	-0,284
Atopie	0,132	0,003	-0,033	0,030	-0,106	-0,016	0,029	0,017	1,000	0,071	0,028	-0,051	0,001
CRP	0,041	0,068	0,145	0,444	0,172	-0,001	-0,105	0,097	0,071	1,000	0,321	0,085	-0,169
Leukozyten	0,132	-0,088	0,094	0,236	0,071	0,034	-0,105	0,071	0,028	0,321	1,000	0,053	-0,067
SF12_mental	0,025	-0,043	0,206	0,060	0,154	0,120	-0,111	0,100	-0,051	0,085	0,053	1,000	-0,324
SF12_physisch	0,088	-0,102	-0,381	-0,205	-0,297	-0,132	0,170	-0,284	0,001	-0,169	-0,067	-0,324	1,000
PSQ_Sorgen	-0,071	0,062	-0,082	0,044	-0,019	-0,135	0,047	-0,031	0,002	0,042	-0,071	-0,458	-0,040
PSQ_Anspannung	-0,069	0,079	0,054	0,037	0,069	0,082	0,111	0,021	0,042	0,028	-0,031	-0,446	-0,088
PSQ_Freude	0,065	0,005	-0,008	0,043	-0,041	0,068	-0,070	0,012	-0,023	0,028	-0,035	0,465	-0,021
PSQ_Anforderung	-0,058	0,144	0,084	0,119	0,128	0,094	0,004	-0,003	0,023	0,090	-0,067	-0,220	-0,117
PSQ_Gesamt	-0,081	0,107	0,010	0,053	0,061	-0,008	0,069	-0,017	0,020	0,053	-0,048	-0,494	-0,073
HADS_Depression	-0,042	-0,056	0,006	0,075	0,041	-0,126	0,083	-0,008	0,063	0,004	0,067	-0,474	-0,114
HADS_Angst	-0,098	0,102	-0,003	-0,074	0,035	0,017	0,029	-0,050	-0,010	-0,022	-0,037	-0,356	-0,081
STAI_state	-0,058	0,104	0,041	-0,019	0,075	-0,019	0,055	0,035	0,000	-0,033	0,034	-0,396	-0,100
STAI_trait	-0,029	0,175	-0,082	0,006	0,004	-0,130	-0,008	0,008	0,040	0,032	-0,068	-0,481	-0,011
PHQ_Summe	0,008	0,085	-0,073	-0,011	-0,025	-0,116	0,080	0,004	0,029	-0,014	0,041	-0,487	-0,107

Tabelle A2 Zusammenfassung der Ergebnisse nach der Korrelation der einzelnen Variablen miteinander

Dargestellt sind die Korrelationskoeffizienten, berechnet nach Spearman. Die Intensität des Rottönen zeigt die Stärke des linearen Zusammenhangs an, je stärker der lineare Zusammenhang, desto intensiver die Farbe, BMI – Body-Mass-Index, CRP - C-reaktives Protein, SF12_mental – SF12-Fragebogen seelische Gesundheit, SF12_physisch – SF12-Fragebogen körperliche Gesundheit

	PSQ_Sorgen	PSQ_Anspannung	PSQ_Freude	PSQ_Anforderung	PSQ_Gesamt	HADS_Depression	HADS_Angst	STAI_state	STAI_trait	PHQ_Summe
IgE	-0,071	-0,069	0,065	-0,058	-0,081	-0,042	-0,098	-0,058	-0,029	0,008
Geschlecht	0,062	0,079	0,005	0,144	0,107	-0,056	0,102	0,104	0,175	0,085
Alter	-0,082	0,054	-0,008	0,084	0,010	0,006	-0,003	0,041	-0,082	-0,073
BMI	0,044	0,037	0,043	0,119	0,053	0,075	-0,074	-0,019	0,006	-0,011
Familienstand	-0,019	0,069	-0,041	0,128	0,061	0,041	0,035	0,075	0,004	-0,025
Partnerschaft	-0,135	0,082	0,068	0,094	-0,008	-0,126	0,017	-0,019	-0,130	-0,116
Bildung	0,047	0,111	-0,070	0,004	0,069	0,083	0,029	0,055	-0,008	0,080
Medikation	-0,031	0,021	0,012	-0,003	-0,017	-0,008	-0,050	0,035	0,008	0,004
Atopie	0,002	0,042	-0,023	0,023	0,020	0,063	-0,010	0,000	0,040	0,029
CRP	0,042	0,028	0,028	0,090	0,053	0,004	-0,022	-0,033	0,032	-0,014
Leukozyten	-0,071	-0,031	-0,035	-0,067	-0,048	0,067	-0,037	0,034	-0,068	0,041
SF12_mental	-0,458	-0,446	0,465	-0,220	-0,494	-0,474	-0,356	-0,396	-0,481	-0,487
SF12_physisch	-0,040	-0,088	-0,021	-0,117	-0,073	-0,114	-0,081	-0,100	-0,011	-0,107
PSQ_Sorgen	1,000	0,550	-0,453	0,461	0,801	0,533	0,537	0,524	0,712	0,607
PSQ_Anspannung	0,550	1,000	-0,498	0,498	0,803	0,539	0,603	0,565	0,588	0,571
PSQ_Freude	-0,453	-0,498	1,000	-0,300	-0,682	-0,633	-0,380	-0,507	-0,550	-0,510
PSQ_Anforderung	0,461	0,498	-0,300	1,000	0,757	0,300	0,421	0,350	0,484	0,350
PSQ_Gesamt	0,801	0,803	-0,682	0,757	1,000	0,616	0,627	0,617	0,755	0,643
HADS_Depression	0,533	0,539	-0,633	0,300	0,616	1,000	0,448	0,512	0,585	0,657
HADS_Angst	0,537	0,603	-0,380	0,421	0,627	0,448	1,000	0,603	0,636	0,526
STAI_state	0,524	0,565	-0,507	0,350	0,617	0,512	0,603	1,000	0,690	0,576
STAI_trait	0,712	0,588	-0,550	0,484	0,755	0,585	0,636	0,690	1,000	0,679
PHQ_Summe	0,607	0,571	-0,510	0,350	0,643	0,657	0,526	0,576	0,679	1,000

Tabelle A3 Multiple Regression ergänzendes Modell 6 für das gesamte Probandenkollektiv

Dargestellt ist der Einfluss der einzelnen Variablen auf die IgE-Werte mit Selektion der einflussreichsten Variablen im angepassten Modell. Berücksichtigt sind die Fragebögen-Scores des SF12-Fragebogens sowie die Scores der Skalen PSQ Freude, PSQ Gesamt und HADS Angst.

Variablen	Regressionskoeffizienten ± Standardfehler und Signifikanz der multiplen Regression	
	Modell 6	Modell 6 angepasst
Absolutglied	5,089 ± 0,998***	3,782 ± 0,406***
Geschlecht	-0,264 ± 0,180	
Alter	-0,006 ± 0,007	
BMI	-0,015 ± 0,017	
Partnerschaft	-0,309 ± 0,182	-0,374 ± 0,176*
Bildung	-0,017 ± 0,058	
Medikation	-0,291 ± 0,217	-0,425 ± 0,193*
Atopie	0,335 ± 0,446	
Leukozyten	0,075 ± 0,046	0,082 ± 0,043
CRP	0,010 ± 0,023	
SF12 physisch	-0,002 ± 0,008	
PSQ Freude	-0,004 ± 0,007	
PSQ Gesamt	-0,003 ± 0,009	
HADS Angst	-0,029 ± 0,028	-0,030 ± 0,020
angepasstes R² // p-Wert	0,021 // 0,086	0,033 // 0,003

*Signifikanz mit $p < 0,05$ **Signifikanz mit $p < 0,01$ ***Signifikanz mit $p < 0,001$

Eidesstaatliche Erklärung

„Hiermit erkläre ich, 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 sowie ethische, datenschutzrechtliche und tierschutzrechtliche Grundsätze befolgt. 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, oder habe diese nachstehend spezifiziert. Die vorgelegte Arbeit wurde weder im Inland noch im Ausland in gleicher oder ähnlicher Form einer anderen Prüfungsbehörde zum Zweck einer Promotion oder eines anderen Prüfungsverfahrens vorgelegt. 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 und indirekt an der Entstehung der vorliegenden Arbeit beteiligt waren. Mit der Überprüfung meiner Arbeit durch eine Plagiatserkennungssoftware bzw. ein internetbasiertes Softwareprogramm erkläre ich mich einverstanden.“

Ort, Datum

Unterschrift

Danksagung

Als erstes möchte ich Frau Prof. Dr. Eva Peters danken für die Überlassung des Themas und die Betreuung während der gesamten Dauer meiner Doktorarbeit. Des Weiteren danke ich der Arbeitsgruppe des Psychoneuroimmunologie Labors, insbesondere Susanne Tumala, für deren Unterstützung während der Arbeit im Labor. Danken möchte ich außerdem Frau Dr. biol. hom. Anita Windhorst für ihre engagierte und geduldige Unterstützung bei der statistischen Auswertung meiner Daten.

Einen großen Dank möchte ich an meine Familie und Christian Hartwig aussprechen für die kontinuierliche Begleitung und vor allem die mentale Unterstützung während der gesamten Zeit bis zur Fertigstellung der Arbeit. Ein besonderer Dank geht in diesem Zusammenhang auch an Frank Behrendt für die Hilfe im Rahmen der Dateneingabe und – korrektur mit dem Programm Microsoft Excel.

Weiterhin möchte ich meinen Freunden Samuel Kähler, Andrea Züger und Christin Selke für das Gegenlesen meiner Arbeit danken. Ein weiterer Dank geht an Verena Paul, ebenfalls für das Gegenlesen der Arbeit.

Ganz herzlich danken möchte ich Tabea Selzer für die Begleitung und Hilfe während des Schreibens der Arbeit, für die hilfreichen Ratschläge und das Gegenlesen sowie für die mentale Unterstützung und Motivation.

Ein weiterer Dank geht an meine Kollegen der Abteilung Allgemein-, Viszeral-, Gefäß- und endokrine Chirurgie des Evangelischen Krankenhauses Gießen für das zeitweise Freistellen von der Arbeit in der Klinik und das Mittragen der dadurch entstandenen zusätzlichen Arbeit.

Ein letzter Dank geht an die Teilnehmer meines Hauskreises der FeG Gießen sowie Freunde und Bekannte aus der Gemeinde und Christian Hartwig und dessen Familie für die ständige Begleitung im Gebet.