

**Corticotropin-Releasing-Hormon induzierte psychoendokrine und
psychoimmunologische Reaktion bei Fibromyalgiepatienten und Gesunden**

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

vorgelegt von Stephanie Wiegand, geb. Leck

aus Kassel

Gießen 2005

Aus dem Fachbereich Innere Medizin, Abteilung Rheumatologie
ehem. Leiter: Prof. Dr. K. L. Schmidt
des Klinikums der Justus-Liebig-Universität Gießen

in Zusammenarbeit mit

dem Fachbereich Psychologie
Abteilung Differentielle Psychologie und Diagnostik
ehem. Leiterin: Prof. Dr. Dr. P. Netter
der Justus-Liebig-Universität

Gutachter: Prof. Dr. Dr. P. Netter

Gutachter: Frau PD Dr. U. Pauli-Pott

Tag der Disputation: 07.11.2005

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung

2. Theoretischer Teil

2.1 Theorie des Fibromyalgiesyndroms (FMS)

2.1.1 Medizinhistorischer Hintergrund

2.1.2 Epidemiologie

2.1.3 Klinisches Bild

2.1.4 Pathogenese

2.1.4.1 Veränderungen in der Schmerzverarbeitung

2.1.4.2 Störungen der Schlafarchitektur

2.1.4.3 Muskelabnormalitäten und Histopathologie

2.1.4.4 Genetische Faktoren

2.1.4.5 Psychosoziale Faktoren

2.1.4.6 Endokrine und immunologische Ursachen

2.2 Die HPA-Achse und ihr Bezug zu FM und Depressivität

2.2.1 Regelkreis und Tagesrhythmus der Hormone

2.2.2 Cortisol

2.2.3 ACTH

2.2.4 Veränderungen in der HPA-Achse

2.2.5 CRH und CRH-Test

2.2.6 CRH-Test und Depressivität

2.2.7 CRH, CRH-Test und Immunsystem

2.3 Prolaktin und sein Bezug zu FM und Depression

2.4 Zelluläre Immunparameter und Bezug zu FM und Depression

2.5 Fragestellung

3. Methoden

- 3.1 Patienten und Probanden
- 3.2 CRH-Test
- 3.3 Messung der biologischen Parameter
 - 3.3.1 Cortisol
 - 3.3.2 ACTH
 - 3.3.3 Prolaktin
 - 3.3.4 Immunparameter
 - 3.3.5 Blutbild und Differentialblutbild
- 3.4 Die Erfassung der habituellen Depressivität
- 3.5 Versuchsplan
- 3.6 Versuchsdurchführung
- 3.7 Statistische Auswertungsmethoden

4. Ergebnisse

- 4.1 Hormone bei Patientinnen und Kontrollen
 - 4.1.1 Cortisol
 - 4.1.2 ACTH
 - 4.1.3 Prolaktin
- 4.2 Der Einfluss der Depressivität auf die Hormonparameter
 - 4.2.1 Cortisol
 - 4.2.2 ACTH
 - 4.2.3 Prolaktin
- 4.3 Immunparameter bei Patientinnen und Kontrollen
 - 4.3.1 Leukozyten
 - 4.3.2 Prozentuale Lymphozytenfraktion
 - 4.3.3 CD4+ und CD8+ Zellen
 - 4.3.4 CD3+ und CD19+ Zellen
- 4.4 Der Einfluss der Depressivität auf die Immunparameter
 - 4.4.1 Leukozyten
 - 4.4.2 Prozentuale Lymphozytenfraktion
 - 4.4.3 CD4+ und CD8+ Zellen
 - 4.4.4 CD3+ und CD19+ Zellen

5. Diskussion

5.1 Hormone

5.2 Immunparameter

5.3 Depressivität

5.3.1 Hormonelle Veränderungen

5.3.2 Immunologische Veränderungen

5.4 Anschlussfragen

6. Zusammenfassung

6.1 deutsche Version

6.2 englische Version

7. Literaturverzeichnis

8. Anhang

9. Verzeichnis der Abkürzungen

1. Einleitung

Das Fibromyalgie Syndrom (FMS) ist ein bei Frauen häufig vorkommendes Schmerzsyndrom (Anderberg, Berglund, Lin, Nyberg, 1998). Es handelt sich um eine chronische, nicht entzündliche Form eines rheumatischen Krankheitsbildes, die ausschließlich die Körperweichteile betrifft, vor allem am Übergang vom Muskel zur Sehne. Die Knochen und Gelenke sind dagegen nicht betroffen. Es gibt einzelne Muskel-Sehnen-Übergänge, die besonders schmerzhaft sind. Diese werden als Schmerzdruckpunkte oder sogenannte „tender points“ bezeichnet. Neben diesen Schmerzen treten im Verlauf der Erkrankung zahlreiche vegetative Beschwerden auf (Wall & Melzack, 1994). Weiterhin treten bei solchen chronischen Schmerzsyndromen Schlafstörungen und depressive Verstimmungen bis hin zur ausgeprägten Depression auf. Untersuchungen bezüglich der Schnittstelle Major Depression und FMS mit Einflussnahme auf die Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-Achse (HPA-Achse) und die peripheren Hormone sind Gegenstand aktueller Forschung. Es ist bewiesen, dass Major Depression mit einer erhöhten Aktivität der HPA-Achse einhergeht (Maes, Lin, Bonaccorso, 1998). Auch Griep (Griep, Boersma, de-Kloet, 1993) und seine Arbeitsgruppe veröffentlichten 1993, dass Depression mit einem gestörten Hormonmuster in der HPA-Achse verbunden ist. Bei überlappenden Symptomen in der Krankheitsausprägung von Patienten mit Fibromyalgie (FM) und depressiven Menschen werden in vorherigen Untersuchungen nach weiteren Überschneidungen bzw. Unterschieden im klinischen Bild gesucht, zum Beispiel in der klinischen Ausprägung der tender points bei FM-Kranken und depressiven Patienten (Fassbender, Samborski, Kellner, Muller, Lautenbach, 1997). Es besteht ein hoher Grad an Komorbidität von FM und Major Depression, welche beide durch bestimmte Zeichen der Immunaktivität charakterisiert sind, wobei der Immunstatus bei Fibromyalgiepatienten noch nicht ausreichend untersucht wurde. In der Arbeit von Bonaccorso (Bonaccorso, Lin, Verkerk, 1998) wird FM und Major Depression bezüglich der Aktivität der zellvermittelten Immunität verglichen. Dies gibt Anlaß, in der vorliegenden Arbeit nicht nur den Unterschied der hormonbedingten Einflüsse,

sondern auch der immunologischen Achse zu untersuchen. Da CRH ein potentieller Mediator für das endokrine und das immunologische Geschehen ist, wird der CRH-Test hier als Funktionstest für beide Systeme verwandt (Timpl et al., 1998). Weitere Untersuchungen im Bereich der neuroendokrinen Immunologie wurden von der Arbeitsgruppe Torpy und Chrousos hinsichtlich der Wirkungen des Immunsystems auf die HPA-Achse und umgekehrt dargelegt (1996). Deshalb werden hier im Weiteren Zusammenhänge von FM, in Abhängigkeit des Depressionsgrades mit der humoralen und immunologischen Antwort untersucht. Diese komplexe Interaktion zwischen Depression, Schmerz, vegetativen Symptomen bis hin zu Veränderungen in der Immunantwort verdeutlichen, dass es kein pauschales Behandlungskonzept des FMS geben kann. Durch therapeutische Interventionen kann bisher nur eine symptomatische Besserung bei Patienten mit Fibromyalgie erfolgen. Diese Interventionen schließen Bewegungstherapien, trizyklische Antidepressiva und Serotonin-Wiederaufnahmehemmer mit ein, denen neben ihrer antidepressiven Wirkung auch ein direkter therapeutischer Wert über die Nociception zugeschrieben wird (Crofford, 1998). Die pathophysiologischen Ursachen sind jedoch noch weitestgehend ungeklärt. Veränderungen der Monoamine, Neuropeptide und der HPA-Achse, sowie Veränderungen im Immunsystem werden als Ursachen diskutiert (Anderberg et al., 1998). Die Untersuchung der Lymphozytensubpopulationen und ihrer Migration bezüglich der Cortisolwirkung ist aktueller Gegenstand der Stressforschung (Hennig, Netter, Voigt, 2001). Dabei stellt sich die Frage, inwieweit dieses möglicherweise auch Einfluss auf die Cortisolwirkung nach CRH-Gabe hat? Da eine gestörte Regulation der HPA-Achse auch ein Hauptsymptom der Depression und Depressivität ist und da das FMS sehr häufig mit Depression einhergeht, lag es nahe, mit Hilfe eines Funktionstestes die Hormonregulation bei Patienten im Vergleich zu Gesunden zu untersuchen und dabei in beiden Gruppen als zusätzlichen Einflussfaktor den Grad der Depressivität einzubeziehen. Es werden die Blutspiegel der während der Untersuchung wirksamen Hormone und der peripheren immunologisch relevanten Zellen gemessen, um so die Veränderungen in der Hypothalamus-Hypophysen-Achse und im Immunsystem bei Fibromyalgiepatienten im Vergleich zu Gesunden aufzuzeigen.

2. Theoretischer Teil

2.1 Theorie des Fibromyalgiesyndroms

2.1.1 Medizinhistorischer Hintergrund

Chronische großflächige Schmerzen im muskuloskelettalen System werden seit der Antike berichtet (Masi, 1998). Im Laufe des 18. Jahrhunderts unterschied man zum ersten Mal Gelenkrheuma von Muskelrheuma, zu Beginn des 19. Jahrhunderts wurden zum ersten Mal „tender points“ beschrieben. Später, Anfang des 20. Jahrhunderts, nahm man an, dass das Muskelrheuma Folge einer Muskelfaserentzündung (Fibrositis) sei. Im Jahr 1968 wurden die ersten Fälle von Fibromyalgie beschrieben. Erst Anfang der achtziger Jahre wurde klar, dass es sich bei dem neuen Krankheitsbild nicht um eine entzündliche Krankheit handelt. Der Begriff Fibromyalgie wurde 1977 vorgeschlagen und 1990 von der amerikanischen rheumatologischen Gesellschaft akzeptiert (Wall & Melzack, 1994).

2.1.2 Epidemiologie

Die Prävalenz der FM wird in der Bevölkerung mit 2% angegeben. In der rheumatologischen Praxis gehört jedoch diese Erkrankung zur dritthäufigsten Diagnose (Offenbaecher, Glatzeder, Ackenheil, 1998). Sie ist im wesentlichen eine Erkrankung von Frauen, die 80-90% der Betroffenen ausmachen. Im Allgemeinen beginnt die Erkrankung gegen Ende des 30. Lebensjahrs und ist mit etwa Mitte des 40. Lebensjahrs voll entwickelt. Nach dem 60. Lebensjahr geht die Beschwerdesymptomatik oft zurück. Die Fibromyalgie ist im allgemeinen eine chronische Erkrankung mit langjährigem Verlauf. Deformierungen oder Funktionsbeeinträchtigungen, wie sie bei der rheumatoiden Arthritis vorkommen, gibt es bei der FM nicht. In größeren Studien wurden meist Beschwerdezeiträume von 15 und mehr Jahren gefunden (Wall & Melzack, 1994).

2.1.3 Klinisches Bild der Fibromyalgie

Das Spektrum der Symptome reicht von Beschwerdefreiheit bzw. geringfügigen Beschwerden bis hin zu kaum erträglichen Schmerzen, wovon ca. 10% der Patienten betroffen sind (Wall & Melzack, 1994). Bei der Untersuchung findet man charakteristische Schmerzpunkte (tender points) an Muskeln, besonders an den Übergängen zu Sehnen oder Faszien oder deren knöchernen Ansätzen. Wenn sich von druckschmerzhaften Punkten auch Schmerzen und Parästhesien im zugehörigen Myotom und Dermatome auslösen lassen (Ketten-Tendomyose), so spricht man auch von trigger points. Der Begriff der FM rückt den Schmerz als führendes Symptom in den Mittelpunkt, er greift über die Sehnen hinaus und bezieht Faszien, Bänder, Kapseln, also alle an Haltung und Bewegung beteiligten bindegewebigen, kraftspeichernden oder -übertragenden Faserverbände ein. Er beschränkt sich auf die funktionellen Syndrome, bei denen sich an den beteiligten Geweben keine strukturellen oder organischen Veränderungen nachweisen lassen (sog. Tendomyopathie Typ II) (Wall & Melzack, 1994; Jacobsen, 1998; Gross, Schölmerich, Gerok, 1996). Funktionsstörungen sind bei dem Fibromyalgiesyndrom im Vergleich zu anderen rheumatischen Erkrankungen grundsätzlich rückbildungsfähig.

Der Erkrankungsbeginn ist häufig schleichend und unauffällig. Am Anfang stehen meistens unspezifische Beschwerden wie z.B. Abgeschlagenheit, Schlafstörungen und Leistungsminderung im Vordergrund. Später kommen Schmerzen im Bereich der Lenden- oder Halswirbelsäule hinzu. Danach entwickeln sich die typischen Schmerzen in Armen und Beinen sowie weitere begleitende Symptome und vegetative Beschwerden. Heftige Schmerzattacken werden von schmerzfreien Intervallen abgelöst. Kälte, Nässe oder andere äußere Belastungen können zur Verschlimmerung der Beschwerdesymptomatik führen. Bis sich das Vollbild der Erkrankung herausgebildet hat dauert es im Durchschnitt 7-8 Jahre. Beim Krankheitsbild der Fibromyalgie treten folgende Leitsymptome in Erscheinung:

1. Muskelschmerzen:

Im Vordergrund stehen die Dauerschmerzen und die Ruheschmerzen. Etwa 50% der Patienten beklagen, dass sie „überall“ Schmerzen haben (Wall & Melzack, 1994; Crofford, 1998; Gross et al., 1996). Besonders schmerzempfindlich sind bestimmte Muskel-Sehnen-Übergänge, die bereits erwähnten „tender points“. Oft sind Arme und Beine, seltener dagegen sind die Wirbelsäule und andere vereinzelte Muskelgruppen betroffen. Bei der FM beobachtet man unter anderem Haltungsveränderungen der Wirbelsäule, insbesondere treten Skoliosen in Erscheinung. Die Wirbelsäulenveränderungen befinden sich meist monolokulär in der Lumbal- und Cervicalregion (Müller, Kelemen, Stratz, 1998). Weiterhin lässt sich eine allgemeine Reizbarkeit der Nerven erfassen. Es werden Überempfindlichkeiten der Haut, des Geruchs und des Gehörs von den Patienten beschrieben.

2. Kopfschmerzen und Migräne:

Abgesehen von den Schmerzen, fühlen sich viele Patienten gedrückt, depressiv oder ängstlich. Mehr als die Hälfte leidet an ausgeprägten Spannungskopfschmerzen. Häufig ziehen sie vom Kopf nach vorne oder sind in Augen- und Schläfenpartie lokalisiert. Manche Patienten haben zusätzlich noch Migräne, welche sich mit einseitigen Kopfschmerzen, Übelkeit, Licht- und Lärmscheu bemerkbar macht.

3. Schwellung und Steifigkeit:

Morgens klagen die Patienten über ausgeprägte Steifheit der Gelenke und das Gefühl, diese seien angeschwollen, auch wenn eine Schwellung nicht immer sichtbar ist. Weiterhin treten Schwellungen im Bereich von Augen, Wangen und Fingern auf. Frauen leiden unter Spannungsgefühlen in der Brust und im Unterleib. Bei vielen Patientinnen nehmen diese Beschwerden vor und während der Menstruation deutlich zu (Wall & Melzack, 1994).

4. Erschöpfung und Mattigkeit:

Erschöpfung, Mattigkeit und Müdigkeit sind die wichtigsten Symptome der FM. Diese massive Abgeschlagenheit fehlt selten und quält die Patienten sehr. Sie ist oft derart ausgeprägt, dass eine regelmäßige Berufstätigkeit nicht mehr möglich ist (Wall & Melzack, 1994; Crofford, 1998). Häufig treten Konzentrationsstörungen und der Eindruck eines „benebelten Zustands“ (meist als „fibrofog“ bezeichnet) hinzu. Ebenso häufig sind Schlafstörungen vorhanden. Die Betroffenen haben einen leichten Schlaf, wachen oft auf, können nicht wieder einschlafen und fühlen sich vom Schlaf nicht erholt.

5. Magen-, Darm-Beschwerden, Allergien und Kreislaufstörungen:

Aufstoßen, Völlegefühl, Sodbrennen, vermehrte Darmgeräusche, Blähungen, Durchfall oder Verstopfung fehlen selten bei dem Krankheitsbild der Fibromyalgie. Allergien reichen vom leichten Heuschnupfen bis hin zum Asthma bronchiale. Fibromyalgiepatienten sind meist sehr kälteempfindlich und berichten über Zeichen einer gestörten Mikrozirkulation, die mit kalten Händen, kalten Füßen oder sogar als Raynaud-Syndrom hervortritt. Ebenfalls tritt häufig ein Karpaltunnelsyndrom auf. Oft zeigen sich auch unspezifische Schmerzen im Arm, die besonders nachts auftreten. Weiterhin werden Kreislaufstörungen mit Schwindelgefühlen beschrieben, die den Alltag vieler Patienten sehr beeinträchtigen (Wall & Melzack, 1994).

Zum weiteren Beschwerdebild treten sehr oft vegetative Begleitsymptome in den Vordergrund. Die Patienten berichten von vermehrter Schweißsekretion und einer sehr empfindlichen Haut mit überschießender Reaktion bei Berührung. Weiterhin können Atembeschwerden und unklare Schmerzen im Bereich der Brust mit subjektiver Atemnot und Herzrhythmusstörungen in Erscheinung treten. Taubheitsgefühle, nervöse Extremitäten im Sinne von „restless legs“, Krämpfe der Beinmuskulatur und Händezittern sind weitere Symptome der vegetativen Begleiterscheinungen. Ein weiterer großer Anteil stellt Menstruationsbeschwerden, Nachlassen der Libido, erhöhte Reizbarkeit und Stimmungsschwankungen dar.

Schmerzen der Kaumuskulatur, Heiserkeit, Schluckbeschwerden und Kloßgefühl im Hals, sowie Tinnitus werden von den Patienten ebenso so oft beschrieben (Wall & Melzack, 1994; Offenbaecher et al., 1998; Crofford, 1998, Jacobsen, 1998).

Im Kontrast zu dieser Fülle von Beschwerden steht das Fehlen von objektivierbaren Befunden. Die oft routinemäßig durchgeführten Laboruntersuchungen ergeben keine Auffälligkeiten. Hierzu zählen insbesondere Blutbild, Blutsenkungsgeschwindigkeit (BSG), Rheumafaktoren, C-reaktives Protein (CRP), Eiweißelektrophorese und Immunglobuline. Weiterhin unauffällig zeigen sich die bildgebenden Verfahren wie Röntgen- und Ultraschalluntersuchungen, Computertomogramme, Szintigramme oder Kernspintomographien (Wall & Melzack, 1994; Jacobsen, 1998). Der Krankheitsbegriff beinhaltet eigentlich das Hauptsymptom des spontanen muskuloskelettalen Schmerzes, wobei sehr oft begleitende funktionelle und vegetative Störungen bestehen. Diagnostische Kriterien der generalisierten Tendomyopathie (Müller & Lautenschläger, 1990) wurden zur Diagnosefindung entwickelt.

Zur standardisierten Erfassung wurden folgende Kriterien zugrunde gelegt:

- 1) Spontane Schmerzen in Muskulatur, Sehnen, Sehnenansätzen, **obligat**
mehr als 3 Monate in mehr als 3 verschiedenen Körperregionen.
- 2) Schmerzreaktion bei manueller Palpitation an zumindest 12 von 24 **obligat**
Punkten (12 auf jeder Körperhälfte).
- 3) Vegetative und funktionelle Symptome einschließlich Schlafstörungen **fakultativ**
 - a. Psychopathologische Störungen
(Neurosen, Depression, Angstzustände)
 - b. Regelrechte Laborbefunde

Weiterhin zeigen sich häufig vorkommende somatoforme Störungen in Form von:

- schneller Ermüdbarkeit
- polytopen Schmerzen
- Wetterfühligkeit
- allgemeiner Schwäche (Leistungsabfall)
- Schlafstörungen
- Kopf- und Nackenschmerzen
- mangelhafter Stresstoleranz
- unbestimmten Angstzuständen
- Kribbelparästhesien der Hände
- subjektiver Fingerschwellung
- Konzentrationsstörungen
- Colon irritabile
- Globusgefühl
- Orthostaseneigung
- Herzjagen / Herzstechen
- Dysmenorrhoe
- Akrenkälte
- Hyperhidrosis

Eine weitere Klassifizierung erfolgte 1990 durch das American College of Rheumatology. Nach dieser Norm liegt eine Fibromyalgie dann vor, wenn die folgenden 2 Kriterien erfüllt sind:

- 1) In der Vorgeschichte wird über weit verbreitete Schmerzen von mehr als 3 Monaten Dauer geklagt (Wirbelsäule, Arme und Beine).
- 2) Mindestens 11 von 18 tender points sind bei einer Druckintensität von vier Kilopond deutlich schmerzempfindlich.

Da eine Fibromyalgie, wie schon erwähnt, mit vielen verschiedenen Symptomen auftritt, kommen einige Differentialdiagnosen in Betracht. Eine Reihe von ihnen ist v.a. durch begleitende Entzündungsparameter bzw. typischen Laborveränderungen charakterisiert. Die folgenden aufgeführten Erkrankungen zählen zu den häufigsten Differentialdiagnosen:

1. Infektionen (z.B. mit Epstein-Barr-Virus, Hepatitisviren, Borrelien)
2. Polymyalgia rheumatica
3. Muskelentzündungen
4. Erkrankungen des Bindegewebes (Sjögren-Syndrom, Lupus erythematodes, Polymyositis, Dermatomyositis etc.)
5. Rheumatoide Arthritis
6. Hormonelle Erkrankungen wie Hyper-, und Hypothyreose und Hyper-, und Hypoparathyreoidismus

2.1.4 Pathogenese und Symptomatologie der Fibromyalgie

Die FM ist eine multifaktorielle Erkrankung, bei der nach wie vor die eigentliche Ursache der Krankheit noch unbekannt ist (Wall & Melzack, 1994). Das Fibromyalgie-Syndrom (FMS) ist keine Krankheit im herkömmlichen Sinne, sondern ist als eine funktionelle Störung anzusehen (Masi 1998; Neeck, Riedel und Layka, 1998). In der Literatur werden verschiedene Reaktionen des Hormonmusters bezüglich HPA-Achse nach CRH-Test kontrovers diskutiert. Zum einem wird kein Unterschied der humoralen Beeinflussung berichtet (Crofford et al., 1994), zum anderen werden Veränderungen im hormonellen Geschehen beschrieben (Neeck et al., 1998), auf die in einem eigenen Kapitel noch näher eingegangen wird. Der immunologische Schwerpunkt mit Bestimmung der Lymphozyten und deren Subpopulationen wird in der Literatur bei Fibromyalgiepatienten noch nicht eingehend behandelt. Aber gerade hier stellt sich die offene Frage, ob es signifikante Unterschiede auch im Immunsystem bei Fibromyalgie betroffenen Patienten gibt, wie es bei Erkrankungen aus dem rheumatischen

Formenkreis, zum Beispiel der aktiven rheumatoiden Arthritis, der Fall ist. Auch hier gibt es im Verlauf eigene Kapitel, wobei ausführlich auf die Pathogenese und die bisher durchgeführten Untersuchungen eingegangen wird. Weiterführend stellt sich die Frage, inwieweit gibt es Unterschiede in Abhängigkeit von dem Depressionsgrad bei Patienten mit Fibromyalgie im Vergleich zur gesunden Kontrollgruppe, wenn es Veränderungen bezüglich der Basiswerte und der Reaktionswerte auf CRH gibt? Die Antwort wird ebenfalls in späteren Kapiteln ausführlich diskutiert. Verschiedene typische Ausprägungen als auch disponierende Faktoren wurden bislang identifiziert, die in den folgenden Unterpunkten dargestellt werden.

2.1.4.1 Veränderungen in der Schmerzverarbeitung

Im Gegensatz zur Situation vor wenigen Jahren ist das heute international am weitesten anerkannte Modell in der Pathogenese des FMS eher das einer Störung der zentralvenösen Schmerzverarbeitung als das einer peripheren Muskelerkrankung. Diese Hypothese besagt unter anderem, dass die Symptomatologie des Fibromyalgiesyndroms eher einer „zentralnervösen Sollwertverstellung“ gleicht. Darunter versteht man, dass bei Patienten mit chronischen Schmerzen im Bereich des Bewegungsapparates eine erhöhte Schmerzempfindlichkeit als Ausdruck einer gestörten zentralen Schmerzverarbeitung besteht (Russel, 1998; Neeck et al., 1998). Ein pathophysiologischer Schwerpunkt beschreibt weiterhin die Hypothese, dass durch das chronische Schmerzsyndrom, als möglicher Stressor der Patienten, zentrale CRH Neurone aktiviert werden, dadurch eine vermehrte ACTH-Ausschüttung resultiert, jedoch die Cortisolantwort oft nicht entsprechend ist (Neeck et al., 1998).

Abnormalitäten des Serotoninspiegels im Sinne von erniedrigten Konzentrationen, die man in einigen Untersuchungen festgestellt hat, sowie auch erniedrigte Werte der Substanz P im Liquor deuten auf Mechanismen der Erniedrigung der Schmerzschwelle bei Fibromyalgiepatienten hin (Russel, 1998). Weiterhin hat man festgestellt, dass es bei der Fibromyalgie zu einer Vermehrung von Entzündungsindikatoren (Mastzellen, Substanz P) an den Nervenendigungen kommt, was wiederum als Stimulus zu einem

erhöhten Muskeltonus mit nachfolgender Verstärkung der Schmerzwahrnehmung führen kann (Wall & Melzack, 1994). Weitere Resultate zeigten, dass die Konzentration des Neuropeptids Nociceptin bei Patienten mit FM niedriger war als bei Kontrollpersonen. Signifikant erniedrigtes Nociceptin fand man besonders bei Patienten, die im Vergleich zur Kontrollgruppe in der lutealen Phase des Menstruationszyklus waren. Diese Beobachtungen wurden in der Arbeitsgruppe von Anderberg und seinen Mitarbeitern gemacht. Sie interpretierten dies dahingehend, dass diese gestörten Nociceptinspiegel bei Patienten mit FM insgesamt von ihrer Sexual- und Stresshormonregulation abhängig sind (Anderberg et al., 1998).

Bei weiteren eingehenden Untersuchungen stieß man auf eine erhöhte Empfindlichkeit der sensiblen Nervenfasern. Besonders Nerven, die Schmerz, Anspannung und andere Schädigungen übertragen, scheinen früher zu reagieren als bei nicht Betroffenen. Durch die über längere Zeit hinweg bestehende nervale Stimulation kommt es zu einer erhöhten Anspannung in der Muskulatur mit einer möglicherweise auch dadurch bedingten Verkürzung von Muskelfasern an den Sehnenansatzpunkten, jedoch ohne Ausbildung von Kontrakturen (Wall & Melzack, 1994).

Ein weiterer Schwerpunkt in der Literatur beschäftigt sich mit dem Einfluss und der Veränderung von Neurotransmittern und Neuropeptiden in der Genese des Fibromyalgiesyndroms. Einige Autoren haben versucht, den chronischen Schmerz und die Druckempfindlichkeit der tender-points bei Patienten mit Fibromyalgie als eine Störung der Schmerzbahn im Nervensystem zu erklären. Die Relevanz von einigen Neurotransmittern und ihre Bedeutung in der Schmerzübermittlung ist Gegenstand in neueren Studien. Serotonin, auch als 5-Hydroxytryptamin (5-HT) bekannt, ist ein zentraler Neurotransmitter im Nervensystem, welcher sich von der essentiellen Aminosäure Tryptophan ableitet, nachdem diese die Blut-Hirn-Schranke durchdrungen hat. Bei Patienten mit Fibromyalgie wurde eine umgekehrt proportionale Beziehung zwischen dem Serumspiegel von Tryptophan und den wahrgenommenen Schmerzen beobachtet (Moldofsky, 1978, zitiert nach Wall & Melzack, 1994). Russell und Mitarbeiter haben ebenfalls niedrige Konzentrationen von Tryptophan und anderen Aminosäuren im Serum der Patienten gefunden. Diese Daten werden durch klinische

Studien zur Depressionsbehandlung gestützt, welche zeigen, dass 5-HT Wiederaufnahmehemmer wie die SSRI oder Amitriptylin eine positive antidepressive Wirkung haben.

2.1.4.2 Störungen der Schlafarchitektur

Schlafstörungen mit morgendlicher Müdigkeit, mangelndem Erholungsgefühl und Schläfrigkeit scheinen extrem häufige Symptome bei FM Patienten zu sein (Wolfe, 1990, zitiert nach Wall & Melzack, 1994). Dieses Beschwerdebild bezeichnet das ineffiziente Schlafmuster der Patienten, das sog. „Nonrestorative sleep pattern“ (NRSP), das nicht zur Erholung führt. Moldofsky und seine Kollegen (Moldofsky et al., 1957; Moldofsky & Scarisbrick 1976; Moldofsky & Warsh 1978; Moldofsky & Lue 1980; Moldofsky 1986, zitiert nach Wall & Melzack, 1994; Moldofsky 1989a,1989b,1989c) haben als erste entdeckt, dass das physiologische Korrelat der NRSP eine Abnormalität im Schlafstadium IV des NON-REM-Schlafes ist. EEG Aufzeichnungen zeigen während des Stadiums IV bei gesunden Probanden langsame delta Wellen mit einer Frequenz von 0.5-2.0 HZ und bei Patienten mit Fibromyalgie schnelle alpha Wellen mit einer Frequenz von 7.5-11.0 HZ. Dieses Phänomen, bekannt als „alpha–delta“ Schlaf, wurde in einer Gruppe von Freiwilligen simuliert, welche manuell oder durch eine Sirene aus Schlafstadium IV geweckt wurden. Nach ein paar Tagen entwickelten die Probanden nicht nur alpha-Wellen im EEG, sondern auch Muskelschmerzen und eine erhöhte Empfindlichkeit über den tender-points. Dieses legt nahe, dass diese Schlafabnormalität in der Ätiologie der Fibromyalgie eine Rolle spielt. Eine bedeutende Entdeckung war auch, dass REM-Schlafentzug keine Assoziation mit dem Krankheitsgefühl und der Empfindlichkeit der tender-points hat. Es wurde weiterhin demonstriert, dass der alpha-Rhythmus bei FM Patienten in 60% des NREM-Schlafes eindringt, im Vergleich zu Kontrollen mit 25% (Saskin 1986, zitiert nach Wall & Melzack 1994). Die wichtige Frage ist, ob das Eindringen der alpha-Wellen der primäre Defekt bei FM ist und die Schmerzempfindlichkeit endogene Erregungsmechanismen verursacht, oder ob die beobachteten Abnormalitäten die Konsequenz von chronischen Schmerzzuständen sind (Wall & Melzack, 1994).

2.1.4.3 Muskelabnormalitäten und Histopathologie

Bei der FM finden sich morphologisch, insbesondere nach längeren Krankheitsstadien, mit konventionellen muskelbiptischen Methoden überwiegend unspezifische Befunde im Sinne einer Typ II Faser-Atrophie, wie sie auch bei Inaktivitätsatrophie, Affektionen der kortikospinalen Bahnen, steroidbedingter Atrophie und anderen neuromuskulären Störungen vorkommen. Weiterhin findet man eine Mikroangiopathie und eine leichte Neutralfett- sowie Mitochondrienvermehrung. Einige der akkumulierten Mitochondrien zeigen eine abnorme Struktur. In Untersuchungen ließen sich in einem Teil der Fälle einzelne, sogenannte „ragged red fibers“ nachweisen, die beim Untergang von mitochondrialer DNA aufzutreten scheinen (Pongratz & Späth, 1998). In den ersten Berichten von Muskelabnormalitäten bei FM wurde behauptet, dass in Biopsien aus schmerzhaften Muskeln entzündliche Veränderungen von Gewebeteilen zu finden seien. Brendstrup (1987, zitiert nach Wall & Melzack, 1994) fand in einem Teil der Biopsien aus schmerzhaften fibrositischen Knoten Ödeme und erhöhte Zahlen von Mastzellen. Mielke (1960, zitiert nach Wall & Melzack, 1994) und seine Arbeitsgruppe fanden wachsende interstitielle Flüssigkeitsansammlungen, einen hohen Fettgehalt und degenerative Muskelveränderungen. Fassbender (1985, zitiert nach Wall und Melzack, 1994) dagegen entdeckte bei chronischen und schweren Fällen ein Auftreten von „mottenzerfressenen“ Muskelfasern und geschwollene Mitochondrien. Diese Spur wurde zu jener Zeit verfolgt, um weitere Unterscheidungen zu anderen rheumatischen Erkrankungen zu erlangen. Besonders wurden die einzelnen Muskelfasern begutachtet. Zwei neue Laboratorien verwendeten genauere diagnostische Methoden und erlangten weiterführende Resultate. Zum einem entdeckten sie mottenzerfressene Typ I Fasern, Variationen im Faserumfang, zottige rote Fasern unter HE und Eosin-Färbung und zum anderen abnormale Mitochondrien und Glykogenablagerungen. Henriksson & Bengtsson (1982, zitiert nach Wall & Melzack, 1994).

Weiterhin hatte diese Arbeitsgruppe die Theorie, dass die Schmerzen in der Muskulatur bei Fibromyalgiepatienten ein Ergebnis der Hypoxie sein könnte. Bei weiteren Untersuchungen wurden abnormal niedrige intramuskulärer Spiegel von ATP, ADP und Phosphokreatin und ansteigende Spiegel von AMP und Kreatin bei FM Patienten demonstriert, die nicht in der Kontrollgruppe nachweisbar waren. Andere Autoren

haben ebenfalls eine abnehmende Oxygenierung im Trapezius-tender-point und im Brachioradialis-tender-point bei manchen Patienten nachweisen können. Sie erklärten dies auf der Basis des abnehmenden mikro-zirkulierenden Blutflusses. Die Beobachtung, dass die Kapillardichte im Fibromyalgiemuskel normal war, veranlassten Bennett et al (1989, zitiert nach Wall & Melzack, 1994) nach dem Regulationsmechanismus im lokalen Blutfluss zu schauen. Sie hatten früher beobachtet, dass Patienten mit Fibromyalgie, die sich bewegten, ein niedrigeres maximales Sauerstoff-Aufnahmevermögen zeigten als erwartet wurde. Es war eher unwahrscheinlich, dass es sich um eine Laktatazidose oder um einen enzymatischen Defekt im Mitochondriensystem handelte, denn als Beweis zeigte sich ein erniedrigter respiratorischer Quotient bei maximaler Bewegung und eine normale Ventilationsschwelle im Vergleich zur Kontrollgruppe. Yunus und Kalyan-Raman (1989, zitiert nach Wall & Melzack, 1994) spekulierten, dass die Ischämie bedingte Noxe die Folge eines klinischen, bisher unentdeckten Mikrospasmus in der Muskulatur sein könnte. Bengtsson et al (1986, zitiert nach Wall & Melzack, 1994) fanden Abnormalitäten im Elektromyogramm und keinen Unterschied zwischen tonischer und phasischer Muskelspannung im Vergleich zu gesunden Probanden. Jacobsen und Danneskiold-Samsøe (1987, zitiert nach Wall & Melzack, 1994) berichteten über eine generelle Muskelschwäche. In Untersuchungen mit dem Dyanometer beobachtete diese Arbeitsgruppe eine bis zu 60% reduzierte isometrische und isokinetische Muskelarbeit bei Fibromyalgiepatienten. In der Gegenwart gibt es keine beweiskräftigen Daten für die Abnormalitäten im Blutfluss des Muskels, der Gewebhypoxie und möglichen metabolischen Störungen. Spekulative Ansätze bezüglich der Pathogenese der FM hinsichtlich der untersuchten Muskelabnormalitäten wären zum einen, dass eine Schonung und Immobilität, aufgrund von chronischen Schmerzen und ein untrainierter Muskel mit den entsprechenden Veränderungen entsteht, und zum anderen, dass insgesamt die Kapazität der Muskelarbeit erschöpft ist (Wall & Melzack, 1994). Ob es sich dabei wirklich um histopathologische Befunde als primären Auslöser für das Fibromyalgiesyndrom handelt bleibt bis zum jetzigen Zeitpunkt noch unklar.

2.1.4.4 Genetische Faktoren

Es gibt nur wenige genetische Untersuchungen auf dem Gebiet der Pathogenese des Fibromyalgiesyndroms. Einige wenige Studien haben über eine familiäre Häufung zusammen mit einer Assoziation zum HLA-System berichtet (HLA B58, DR8 und DR5)(Yunus, 1998).

2.1.4.5 Psychosoziale Faktoren

Psychosozialer Stress und psychische Auffälligkeiten werden bei Fibromyalgiepatienten vermehrt beobachtet. In klinischen und epidemiologischen Studien findet sich gehäuft ein Muster von niedrigem Bildungsgrad, erhöhter Scheidungsrate, Übergewicht und Nikotinabusus (Wolfe & Hawley, 1998). In gleicher Weise gehäuft finden sich Erfahrungen von physischer Gewalt und sexuellem Mißbrauch in der Anamnese. Ebenso werden manifeste Depression und auch erhöhte Werte auf Skalen für Depressivität, Ängstlichkeit und Somatisierungstendenz bei Patienten mit Fibromyalgie gefunden (Weiss, 1997).

2.1.4.6 Endokrine und immunologische Ursachen

Den beiden im Kontext der Arbeit hauptsächlich relevanten endokrinen und immunologischen Veränderungen sind eigene Kapitel gewidmet. Ebenso dem Zusammenhang von Fibromyalgie und Depressivität.

2.2 Die HPA-Achse und ihr Bezug zu FM und Depressivität

Hypothalamus und Hypophyse sind Schaltstellen für die Steuerung endokriner Systeme. Mit den Hormonen der peripheren Zielorgane, welche durch Rückkopplungsschleifen mit dem ZNS, dem Hypothalamus und der Hypophyse in Beziehung stehen, bilden sie ein Regulationssystem, über welches Umwelteinflüsse auf der Ebene der hypothalamischen Kernareale verarbeitet werden. Die Sekretion stimulierender und inhibierender hypothalamischer Hormone folgt einem distinkten zeitlichen Muster, welches für die normale Funktion des Regelkreises essentiell ist.

Der Hypothalamus liegt im anterioren und kaudalen Bereich vom Thalamus. Er ist der basale Anteil des Zwischenhirns. Die Hypophyse ist in der von der Dura mater ausgekleideten Sella turcica gelegen. Sie ist in den kleineren Hinterlappen (Neurohypophyse) und den größeren Vorderlappen (Adenohypophyse) gegliedert (Gross, et al., 1996).

Wie in der Einleitung und im Theorieteil schon erwähnt, spielt die HPA-Achse in der Pathogenese der Fibromyalgie eine zentrale Rolle. Eine Dysregulation der Hormonausschüttung und Hormonhemmung wird in vielen Untersuchungen beschrieben. In der Literatur zeigen sich diesbezüglich hauptsächlich die ACTH- und Cortisolkonzentrationen sehr unterschiedlich, was kontrovers diskutiert wird. Weiterhin geht man der Frage nach, ob es sich bei der FM um eine larvierte Depression handelt oder ob die Symptome der Depression und Ängstlichkeit eher als Folge der Schmerzen oder der vergeblichen Bewältigungsbemühungen anzusehen sind. Die in einer Reihe von Studien demonstrierte erhöhte Inzidenz depressiver Symptome bei Patienten mit FM wird bezüglich des zugrundeliegenden ätiologischen Zusammenhangs kontrovers diskutiert.

Von 100 FM-Patienten, die das Beck Depressioninventar ausfüllten, wiesen 27% erhöhte Werte auf, was auf eine klinisch relevante Depression hinweisen könnte (Offenbaecher et al., 1998). Klinisch psychiatrisch ordnet sich eine Untergruppe mit dieser Symptomkonstellation in natürlicher Weise dem Konzept der somatisierten

Depression unter. Es finden sich jedoch auch FM-Patienten ohne eine depressive Symptomatik. Positive Familienanamnesen bezüglich Erkrankungen des depressiven Spektrums, zirkadiane Störungen, Appetit-, Schlaf-, und Libidobeeinträchtigungen sowie chronisch psychosoziale Stressoren sind hier in der Anamnese typisch und lassen eine kombiniert psychiatrische Mitbehandlung ratsam erscheinen (Meyer-Lindenberg & Gallhofer, 1998).

Depressive Verstimmung ist eine wesentliche Komponente der Persönlichkeitseigenschaft Neurotizismus (=emotionale Labilität). Man beobachtete, dass Patienten mit Fibromyalgie viele Gemeinsamkeiten mit Neurotikern in Hinblick auf Depression, Angst und Belastungserleben haben und auf Neurotizismus-Skalen erhöhte Werte aufweisen. Auf endokriner Ebene sind die Reaktionen nach Provokationstests mit TRH oder CRH bei FM-Patienten höher als bei anderen neurotischen Personen ohne FM. Eine Gemeinsamkeit liegt vor allem in einer mangelnden Anpassungsfähigkeit bei Neurotikern und FM-Patienten, da sich bei Neurotikern in verschiedenen Studien gezeigt hat, dass diese durch eine geringere Fähigkeit zur Umschaltung im Verhalten (z.B. Schlafen/Wachen, Arbeit/Entspannung) gekennzeichnet sind, bei physiologischen und endokrinologischen Auslenkungen langsamer zum Ausgangswert zurückkehren und ihre endokrinen Rhythmen bei Schichtarbeit ebenfalls schlechter umstellen können. (Netter & Hennig, 1998).

Dieses Phänomen könnte auch die Aufrechterhaltung von Schmerz Wahrnehmung bei FM-Patienten erklären, die eine gewisse Unfähigkeit zeigen, schmerz erzeugende Schonhaltungen und Muskelverspannungen zu korrigieren.

Bei Patienten mit Fibromyalgie lassen sich nicht nur psychosomatische Symptome feststellen, sondern sie zeigen auch andere Charakteristika von Neurotizismus (Netter & Hennig, 1998). Erhöhte Cortisolspiegel zeigen sich bei Patienten mit FM und endogener Depression, aber nicht bei neurotischen Patienten.

Weitere Beobachtungen von chronisch depressiven Patienten mit Wirkungen auf die HPA-Achse zeigte die Arbeitsgruppe um Watson. Dabei wurden chronisch depressive Patienten zum einem mit dem Kombinationstest (=Kombination aus Dexamethason-

Hemmtest + CRH-Test) und zum anderen mit dem konventionellen Dexamethason-Hemmtest bezüglich der Cortisolkonzentration untersucht. Weder die Cortisolantwort bei dem DEX/CRH-Test noch bei dem DEX-Test zeigten signifikante Unterschiede der Patienten und der Kontrollgruppe. Die Autoren schlossen daraus, dass die Funktion der HPA-Achse nicht immer bei chronischer Depression verändert ist (Watson, Gallagher, Del-Estal, Hearn, Ferrier, Young, 2001). In der Literatur findet man viele Untersuchungen zu Patienten mit Major Depression und Veränderungen der HPA-Achse, wobei es immer wieder verschiedene Angaben bezüglich der Hormonmuster gibt. In einer Übersichtsarbeit von Varghese & Brown (2001) bestätigt sich die Angabe, dass bei Depression eine Aktivierung der HPA-Achse mit Erhöhung von Cortisol und CRH vorliegt. Die ACTH Spiegel zeigten eher ein abgeschwächtes Sekretionsprofil. Die Autoren halten es für möglich, dass die erhöhte Aktivität der HPA-Achse ein prognostisches Risiko für Depression und Suizid darstellen könnte. In einer Arbeit von Mc Cleery & Goodwin zeigten bei einem kombinierten DEX/CRH-Test, hoch und niedrig neurotische Patienten unterschiedliche Hormonmuster der HPA-Achse. Patienten mit niedrigen Neurotizismuswerten zeigten signifikant höhere Cortisolwerte als Patienten mit erhöhtem Neurotizismus. Der Mechanismus dieses Effektes bleibt noch unklar. Möglicherweise haben hoch-neurotische Patienten eine Downregulation der HPA-Achse, um eine Überreaktion zu verhindern (Mc Cleery & Goodwin, 2001). Da Neurotizismus und Depression, wie oben gezeigt eng korrelieren und wiederum Fibromyalgiepatienten neurotische Symptome aufweisen, liegt es nahe zu untersuchen, welchen zusätzlichen Einfluss die Depressivität auf die Effekte der FM hat.

Eine aktuelle Arbeit aus dem letzten Jahr untersuchte FM und CFS (chronic fatigue syndrome) hinsichtlich des Depressionsgrades mit Wirkungen auf die HPA-Achse. Es wurde kein Stimulationstest mittels CRH durchgeführt, sondern es wurden die basalen Hormonspiegel von 8:30-10:30 Uhr nach einer entsprechenden Nüchternzeit erhoben. Dabei zeigten sich bei den hoch depressiven FM-Patienten signifikant erniedrigte Cortisolwerte. Bei den Patienten ohne Depression lagen die Cortisolspiegel in der CFS-Gruppe signifikant niedriger als in der FM-Gruppe. Die Autoren interpretieren die Ergebnisse damit, dass Depression eine erniedrigte Cortisolantwort sowie eine reduzierte LH Antwort bedingen kann, oder dass alternativ ein erniedrigter

morgendlicher Cortisolspiegel ein biologischer Faktor sein kann, um depressive Symptome hervorzurufen (Gur, Remzi, Nas, Coplan, Sarac, 2004). Jedoch bleibt noch unklar, warum die CFS-Patienten ohne Depression ebenfalls erniedrigte Cortisolspiegel haben.

Eine weitere Forschungsgruppe untersuchte Patienten mit FM und Depression und Patienten mit FM ohne Depression im Vergleich zu gesunden Probanden mit einem Dexamethason-Hemmtest. Dabei zeigten sich signifikant erhöhte Cortisolspiegel bei depressiven FM-Patienten, jedoch nicht bei Fibromyalgiepatienten ohne Depression. Das FM Kollektiv ohne Depression zeigte keine Unterschiede bezüglich der Cortisolantwort zu gesunden Probanden (S.Ataoglu, Ozcetin, Yildiz und A.Ataoglu, 2003).

In einer Reihe von weiteren Untersuchungen wurde nicht nur die Nebennierenrinde der FM-Patienten untersucht, sondern auch die Steuerung der Hormonausschüttung der Gonaden und der Schilddrüse, weil viele Symptome wie Schwäche, Antriebsarmut und Libidoverlust eine Rolle spielen und auf eine Fehlsteuerung dieser Drüsen zurückzuführen sein könnten. Dies wird in der hier vorgelegten Arbeit allerdings nicht untersucht.

2.2.1 Regelkreis und Tagesrhythmus der Hormone

Zwischen Hormonproduktion, -ausschüttung und -wirkung bestehen vielseitige Wechselbeziehungen. Die Hormonsynthese und -ausschüttung endokriner Hormone werden ihrerseits durch Hormone reguliert. Solche Hormone, deren Funktion darin besteht die Hormonproduktion anderer endokriner Organe zu regulieren und zu kontrollieren, nennt man glandotrope Hormone. Dazu gehören ACTH (Adrenocorticotropes Hormon), TSH (Thyreoida-stimulierendes Hormon), LH (Luteinisierendes Hormon) und FSH (Follikel-stimulierendes Hormon). Außerdem gibt es hypothalamische Peptidhormone, die die Synthese und Sekretion dieser Hormone aus dem Hypophysenvorderlappen (HVL) regulieren.

Die peripheren Hormonspiegel wirken als Rückkopplungssystem auf die Produktionsorte. Der Rückkoppelungsmechanismus ist ein sich selbst steuernder Regelkreis. Die meisten glandotropen Hormone des HVL (Hypophysenvorderlappen) werden durch hypothalamische Freisetzungshormone oder Hemmhormone reguliert. Es handelt sich um Peptide, die über die Portalgefäße der Hypophyse direkt vom Hypothalamus in die Hypophyse gelangen.

Ein Schema der Kaskade vom Hypothalamus zum Zielorgan soll die Interaktion verdeutlichen (Abb.1).

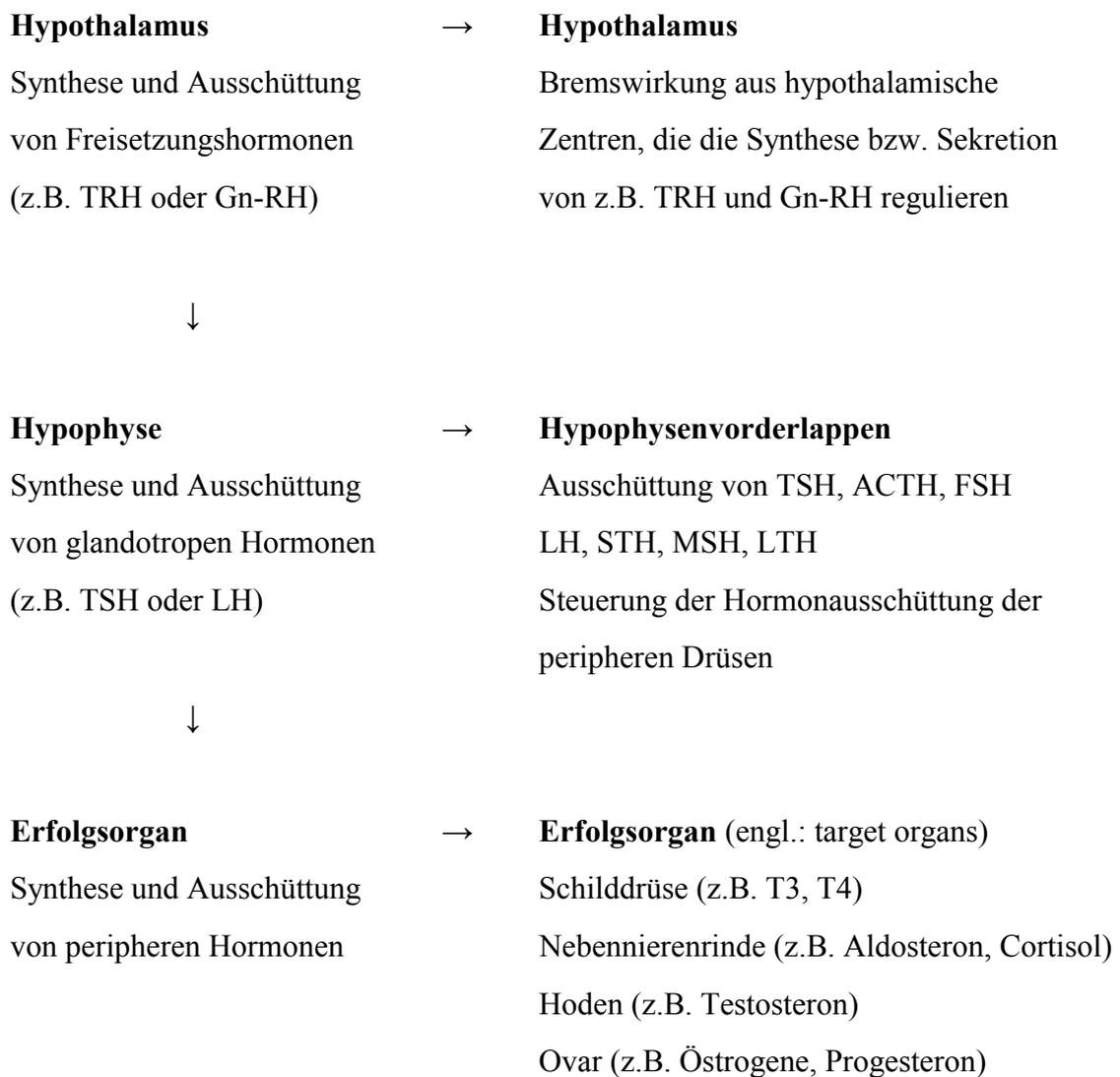


Abbildung 1: Die hypothalamisch hypophysäre Kaskade der Hormonproduktion (Forth, Henschler, Rummel, Starke, 1996).

2.2.2 Cortisol

1. Biochemie:

Alle Stoffe mit mineralocorticoider oder glucocorticoider Wirkung sind Derivate des Cholesterinmoleküls aus dem sich das Pregnans ableitet, welches aus 21-C-Atomen besteht. Die physiologisch wichtigsten Glucocorticoide sind Cortisol, Corticosteron und Cortison. Die glucocorticoide Wirkung ist abhängig von der Ketogruppe an C-3, der Doppelbindung zwischen C-4 u. C-5, der Ketolseitenkette an C-17 sowie der Hydroxylgruppe an C-11.

2. Biosynthese und Kinetik:

Die Biosynthese der Glucocorticoide nimmt, wie bei allen Steroiden, vom Cholesterin ihren Ausgang. Die Sekretionsrate beträgt von Cortisol 12-30mg/Tag (30 bis 80µmol); bei Gesunden schwanken die Cortisolkonzentrationen im Blut zwischen 5-25µg/100ml (138-690µmol/l). Die Cortisolsekretion erfolgt pulsatil in einem zirkadianen Rhythmus.

Zwischen 3 Uhr und 10 Uhr steigt die Cortisolkonzentration im Blut steil an und fällt im Laufe des Nachmittags allmählich wieder ab. Zwischen Mitternacht und 3 Uhr unterschreitet sie bei vielen Gesunden die Nachweisgrenze der üblicherweise in den klinischen Labors zur Bestimmung eingesetzten Radio-Immuno-Assays (RIA). Mehr als 90% des Cortisols sind im Blut an Proteine gebunden, davon etwa 75% an ein spezifisches Transportprotein (Transcortin, CBG), 15% sind an Albumin gebunden, nur etwa 10% zirkulieren frei. Diese Fraktion ist im Speichel nachweisbar. Die Bindungskapazität des Plasmas für Cortisol beträgt etwa 25µg/100ml (690µmol/l). Übersteigt die Cortisolkonzentration die Bindungskapazität, so wird das Cortisol an Albumin gebunden oder zirkuliert frei. Die Plasmahalbwertszeit von Cortisol beträgt ca. 90 Minuten und die Inaktivierung der Glucocorticoide erfolgt überwiegend in der Leber. Die Cortisolmetaboliten werden zu mehr als 99% als Glucuronide über die Nieren ausgeschieden, nur 0,5% erscheinen als freies Cortisol im Urin.

3. Regulation und Wirkmechanismus:

Die Synthese und Sekretion der Glucocorticoide wird durch ACTH stimuliert. Die ACTH Sekretion unterliegt der Regulation durch das hypothalamische Freisetzungshormon CRH, wobei die CRH-Sekretion von übergeordneten Zentren durch Neurotransmitter reguliert wird. Zu den Neurotransmittern gehören Noradrenalin (=Norepinephrin), Dopamin, Serotonin (=Hydroxytryptamin) sowie die gamma-Aminobuttersäure (GABA). Noradrenalin und Dopamin gehören zu den Katecholaminen. Die Synthese und Ausschüttung der hypothalamischen Freisetzungshormone wird durch adrenerge, dopaminerge und serotoninerge Mechanismen reguliert (Forth et al., 1996).

Die negative Rückkopplung der Glucocorticoide besteht aus zwei Phasen. Die schnelle Phase erfolgt beim Anfluten des Glucocorticoids und die verzögerte Phase wird nach Hemmung der Synthese von ACTH beobachtet. Auch nach einmaliger morgendlicher Gabe, z.B. bei Patienten die sich einer Cortisontherapie unterziehen müssen, kommt es sofort zur Suppression der endogenen Cortisolsekretion, vermutlich durch Hemmung der Sekretion von CRH und von ACTH. In Stresssituationen nehmen die Frequenz und Höhe der Sekretionsamplituden von ACTH und Corticoiden zu. Der zirkadiane Rhythmus ist unter physiologischen Bedingungen jedoch stabil. Anpassungen an Zeitverschiebungen erfordern einige Tage bis hin zu 2 Wochen. Entsprechend der zirkadianen Rhythmik ändert sich die Empfindlichkeit der übergeordneten Zentren des Rückkopplungssystems. Sie ist während des physiologischen Sekretionstiefs am höchsten. Schon sehr geringe Glucocorticoidkonzentrationen wirken in dieser Phase inhibierend. Wie für andere Steroidhormone, so ist auch für Glucocorticoide ein Wirkmechanismus über intrazelluläre Rezeptoren belegt. Die Wirkstärke der Glucocorticoide zeigt eine ausgeprägte Abhängigkeit von der Tageszeit ihrer Applikation. Dies ist auch für die endogene Regulation der HPA-Achse gut belegt.

4. Wirkungen der Glucocorticoide:

a. Wirkungen auf den Stoffwechsel:

Glucocorticoide fördern die Gluconeogenese aus Aminosäuren, folglich wird der Glucoseumsatz dadurch gesteigert, und die Glucosetoleranz sowie die Insulinempfindlichkeit nehmen ab. Weiterhin wirken sie katabol, d.h. sie fördern den Proteinabbau und führen zu einer negativen Stickstoffbilanz. Ein weiterer Ansatzpunkt ist der Eingriff in den Fettstoffwechsel, indem sie die lipolytische Wirkung von Katecholaminen und lipolytischen Peptiden des HVL fördern, ebenso erfolgt eine Umverteilung im Fettgewebe.

b. Wirkungen auf den Wasser-, und Elektrolythaushalt:

Die natürlichen Glucocorticoide und einige synthetische Analoga besitzen mineralocorticoide Wirkung. Durch Förderung der Natriumretention nimmt das extrazelluläre Volumen zu. Weiterhin kommt es durch eine vermehrte Kaliumausscheidung zur Hypokaliämie und metabolischer Alkalose. Glucocorticoide hemmen auch die Resorption von Calcium im Darm und erhöhen somit die Ausscheidung von Calcium über die Nieren. Diese Mechanismen sowie die erhöhte Phosphatclearance bewirken eine vermehrte Calcium- und Phosphatausscheidung und fördern die Entwicklung einer Osteoporose.

c. Antiinflammatorische und immunsuppressive Wirkungen:

Unabhängig von der auslösenden Noxe hemmen Glucocorticoide frühe (Ödem, Dilatation der Kapillaren, Fibrinablagerung, Migration von Leukozyten, etc.) und späte entzündliche Reaktionen (Kapillarproliferation, Fibroblastenproliferation, Kollagenablagerungen etc.). Glucocorticoide schützen die Integrität der Zell- und Plasmamembranen und stabilisieren die Membranen der Lysosomen, wodurch die Freisetzung lysosomaler Enzyme verhindert wird. Das lymphatische Gewebe wird durch Glucocorticoide gehemmt. Es erfolgt eine Umverteilung der Lymphozyten und

Monozyten in extravasale Kompartments (Milz, Lymphknoten und Knochenmark). Die Proliferation der Lymphozyten sowie die Freisetzung vieler Zytokine wird ebenfalls gehemmt. Auch die durch T-Lymphozyten vermittelte Zytotoxizität sowie die spontane Zytotoxizität werden supprimiert.

d. Wirkungen auf das kardiovaskuläre System:

Die Effekte (z.B. Blutdruckanstieg) beruhen zum Teil auf der mineralocorticoiden Wirkung. Glucocorticoide wirken positiv inotrop und sie erhöhen die Ansprechbarkeit der kleinen Gefäße für Adrenalin und β_2 -Agonisten, wodurch sie wiederum die Mikrozirkulation beim Schock verbessern.

e. Weitere Wirkungen bei Stressreaktionen:

Unter physiologischen Bedingungen sind die metabolischen Wirkungen der Glucocorticoide fein ausgewogen und dienen der raschen Bereitstellung von Energieträgern. Das ist wichtig, weil die hypothalamo-hypophysen-adrenale Achse in erster Linie unter akuten Stresssituationen aktiviert wird. Akutes Einwirken von Stressoren bewirkt eine rasche Erhöhung der Cortisolspiegel im Blut. Die wiederholte oder langanhaltende Applikation des gleichen Stressors bewirkt eine immer schwächere Antwort der HPA-Achse (Habituation). Eine weitere wichtige Funktion von Cortisol bei Stress ist der permissive Effekt auf die Wirkung von Katecholaminen an der glatten Gefäßmuskulatur. Unter Stress wird aus dem Nebennierenmark die Ausschüttung von Adrenalin und Noradrenalin stimuliert. Diese Katecholamine bewirken eine Kontraktion der glatten Muskulatur von Haut- und Darmgefäßen, während die Muskelfasern der Gefäße in der Skelettmuskulatur erschlaffen. Das dient der Umverteilung von sauerstoff- und nährstoffhaltigem Blut für eventuelle Muskelanstrengungen im Falle von Kampf und Flucht. Diese Wirkung der Katecholamine wird nur im Beisein von Cortisol ausgeübt. Cortisol hat also selber keine Wirkung auf die glatten Muskelfasern, seine Präsenz bewirkt jedoch, dass die Katecholamine wirken können. Diesen Effekt bezeichnet man als permissive Wirkung (Schmidt & Thews, 1995).

2.2.3 ACTH (Adrenocorticotropes Hormon)

ACTH ist ein glandotropes Hormon des HVL, das die Synthese von Nebennierenrindenhormonen stimuliert, vorwiegend zwar die Glucocorticoidsekretion, daneben aber auch die Mineralocorticoid- und Androgensekretion der Nebennierenrinde.

1. Chemie:

Das Vorläufermolekül für ACTH ist Proopiomelanocortin, POMC (Molekulargewicht 28500). ACTH besteht aus 39 Aminosäuren und hat ein Molekulargewicht von 4500. Aus dem Vorläufermolekül entstehen neben ACTH u.a. alpha- und beta-MSH (Melanozyten stimulierendes Hormon), beta-LPH (Lipotropin), beta-Endorphin und Metenkephalin. Pro Tag werden ca. 20mg ACTH sezerniert. Die Halbwertszeit beträgt ca. 15 Minuten.

2. Regulation:

Die Stimulation der ACTH-Sekretion erfolgt durch CRH. Stimuli der ACTH-Sekretion sind u.a. schwere Infektionen, Traumen, Operationen, Geburt, Kälte, schwere körperliche Arbeit und psychischer Stress. Dabei wird der normale Regelkreis durchbrochen. Innerhalb von Minuten kommt es zu einer vermehrten Sekretion von ACTH und Glucocorticoiden. Die ACTH-Sekretion erfolgt episodisch mit einem Tag-Nacht-Rhythmus. Beim Menschen findet man Maxima am Morgen und Tiefstwerte am Abend.

3. Physiologische Wirkungen:

Wichtigster Angriffspunkt des ACTH ist die oxydative Seitenkettenspaltung von Cholesterin und damit die Bereitstellung von Pregnenolon für die weitere Steroidsynthese. Die ACTH-Sekretion unterliegt einer negativen Rückkopplung. Sie wird durch Glucocorticoide gehemmt (Forth et al., 1996).

2.2.4 Veränderungen in der Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-Achse

Veränderungen in der Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-Achse (HPA) bei Fibromyalgie (FM), bei denen Stresseinflüsse eine große Rolle zu spielen scheinen, müssen in einem größeren klinischen Kontext gesehen werden (Jacobsen, 1998). Es ist wenig über die genauen Beziehungen zwischen den spezifischen Regulationsänderungen der HPA-Achse bei FM und den Hauptsymptomen, wie Schmerz, Schwäche, Schlafstörungen und psychologischen Stress bekannt. Da viele dieser somatischen und psychischen Symptome auch bei anderen Syndromen vorkommen, welche Störungen der HPA-Achse zeigen, scheint es folglich richtig zu sein, dass bei der klinischen Manifestation der Fibromyalgie auch Beziehungen zu den basalen und dynamischen Funktionen der HPA-Achse bestehen (Crofford, 1998).

Die Arbeitsgruppe Neeck, Riedel und Layka führte eine Simultaninjektion der hypothalamischen Releasing Hormone (CRH, GHRH, TRH und LHRH) bei 16 FM-Patienten und 17 gesunden Kontrollpersonen durch (Neeck et al., 1998). Dabei fand man bei dem Patientenkollektiv erhöhte Basalwerte von ACTH, FSH und Cortisol, hingegen erniedrigte Basalwerte von Insulin-like-growth-factor I, Trijodthyronin und Östrogen. Der zeitliche Verlauf zeigte ein erhöhtes Sekretionsmuster für ACTH und auch für Prolaktin. Man erklärte sich die für die Fibromyalgie dargestellten hormonalen Veränderungen als eine Aktivierung von hypothalamischen CRH-Neuronen, welche durch den chronischen Schmerz als möglichem Stressor hervorgerufen wurde. Die FM-Patienten zeigten somit keine adäquate Regulation der Hormone der HPA-Achse. Die ausbleibende Cortisolantwort auf die erhöhte Sekretion von ACTH in der Fibromyalgiegruppe erklärte man sich als mögliche relative Resistance für ACTH (Neeck et al., 1998). Griep und de-Kloet (1998) untersuchten ebenfalls Patienten mit Fibromyalgie durch Gabe von 100µg CRH und bestimmten an 9 Messzeitpunkten die ACTH und Cortisolkonzentration. Die basale Nebennierenrindenfunktion wurde durch Messung von freiem Cortisol im 24 Stundenurin bestimmt. Die Ergebnisse zeigten eine Parallele zur Arbeitsgruppe von Neeck, Riedel und Layka auf, dass nämlich, verglichen mit den Kontrollen, FM-Patienten eine eher hyperreaktive ACTH Freisetzung nach CRH Gabe zeigten. Die Cortisolantwort war in allen Gruppen gleich. Wenn man die

Literatur jedoch bezüglich der erwähnten untersuchten Hormone weiter verfolgt, auch unabhängig von dem zeitlichen Verlauf der Veröffentlichungen, findet man immer wieder gegensätzliche Beobachtungen und Messergebnisse. Die Arbeitsgruppe von Crofford (Crofford et al., 1994) untersuchte ebenfalls das Hormonsekretionsmuster bei Patienten mit FM, zum einen als basale Werte und zum anderen nach Stimulation der HPA-Achse nach CRH Gabe. Dabei hatten die Patienten eine erniedrigte Cortisolkonzentration im 24 Stundenurin, normale „peaks“, aber insgesamt höhere Cortisolplasmaspiegel als die Kontrollen. Die ACTH-Antwort nach CRH-Gabe war bei FM-Patienten nicht signifikant höher, aber es zeigte sich eine Tendenz zur erhöhten Antwort (Crofford et al., 1994).

Im Mai 1999 veröffentlichten Adler und seine Mitarbeiter (Adler, Kinsley, Hurwitz, Mossey, Goldenberg, 1999) eine Untersuchung zum Vergleich der HPA-Achse und des sympathoadrenalen Systems bei Fibromyalgie. Dabei zeigten sich bei den Patienten normale Cortisolspiegel, gemessen als freies Cortisol im 24 Stundenurin. Weiterhin wurde ein normales tägliches Sekretionsmuster von ACTH und Cortisol beobachtet. Bei induzierter Hypoglykämie zeigte sich bei FM-Patienten eine signifikante Reduktion von ACTH und Adrenalin im Vergleich zu den Kontrollen. Weitere Hormone wie Prolaktin, Noradrenalin, Cortisol und Dehydroepiandrosteron waren nach Hypoglykämieinduktion in beiden Gruppen gleich. Interpretiert wurden diese Ergebnisse dahin, dass Patienten mit Fibromyalgie eine abgeschwächte Fähigkeit haben bei endogenem Stress (hier Hypoglykämie) die HPA-Achse und das sympathische System adäquat zu aktivieren (Adler et al., 1999). In weiteren Untersuchung bezüglich biochemischer Veränderungen bei der Fibromyalgie wurden in einer Arbeit von Samborski (Samborski, Stratz, Schochat, Mennet und Muller, 1996) 60 Patienten untersucht, die die Kriterien nach der ACR Klassifikation erfüllten. Dabei wurden verschiedene Neurotransmitter und Hormone bestimmt (Serotonin, Somatomedin C, Calcitonin, Prostaglandin E2, Oxytocin, ACTH, Substanz P, TSH, Prolaktin). Im Vergleich zur gesunden Kontrollgruppe hatten Patienten mit FM signifikant erniedrigte Spiegel von Serotonin, Somatomedin C, Calcitonin, Prostaglandin E2 und signifikant erhöhte Spiegel von Prolaktin. Es zeigten sich keine Unterschiede bei ACTH, Substanz P und TSH.

2.2.5 CRH und CRH-Test

Die höchsten Konzentrationen an CRH (41 Aminosäuren) finden sich in den zentralen Neuronen, aber auch in anderen Hirnarealen ist CRH nachgewiesen worden, insbesondere im limbischen System, welches enge Verbindung zum Hypothalamus aufweist. Unter physischem und psychischem Stress wird vermehrt CRH freigesetzt. Zum Nachweis dafür werden in der Klinik verschiedene Tests für die Diagnostik angewandt, auf die im Weiteren noch eingegangen wird. Da CRH auch extrazerebral gefunden wird, ist seine Bestimmung aus dem peripheren Blut für die Abklärung einer paraneoplastischen Sekretion nur im Einzelfall sinnvoll. Die Besetzung spezifischer CRH-Rezeptoren der corticotropen Zellen der Hypophyse führt zu einer Aktivierung von zyklischem Adenosinmonophosphat (cAMP) und intrazellulärem Kalzium. Folglich kommt es zu einer gesteigerten Synthese und Sekretion der Peptide des Vorläuferhormons von ACTH in den sogenannten Proopiomelanocortinzellen. Das CRH erreicht über das portale Gefäßsystem den Hypophysenvorderlappen und löst dort die Sekretion von ACTH aus. Die dann durch ACTH stimulierte Cortisolsekretion wirkt negativ rückkoppelnd auf die hypophysäre ACTH-Freisetzung. Neuere Untersuchungen zeigen, dass auch hypothalamisch die Expression des CRH-Gens durch Glucocorticoide gehemmt werden kann (Gross et al., 1996).

In dieser Arbeit wird der CRH-Test als Einzel-Stimulationstest, d.h. nicht zusammen mit anderen Hypophysen-Stimulationstests (z.B. TRH-Test) verwendet. Die maximalen Anstiege von ACTH und Cortisol erfolgen nach etwa 60-90 Min. Bei einer normalen Regulation der HPA-Achse folgt ein Anstieg von ACTH >50% und ein Anstieg von Cortisol >5µg/dl (Kaiser & Kley, 1997).

Die klinische Indikation für den CRH-Stimulationstest ist die Differentialdiagnose des gesicherten Cushing-Syndroms. Beim zentralen (hypothalamisch-hypophysär bedingten) Cushing-Syndrom kommt es zu einem überschießenden ACTH- und Cortisolanstieg, während die Patienten mit einem Cortisol-produzierenden Nebennierenrindentumor (Adenom oder Karzinom) keinerlei Anstiege der nicht messbaren ACTH-Basalspiegel bei unveränderter Cortisolsekretion nach CRH aufweisen. Auch bei Patienten mit

ektoper (paraneoplastischer) ACTH-Sekretion werden die ACTH-Spiegel nicht oder nur geringgradig stimuliert, die Cortisolsekretion bleibt konstant (Forth et al., 1996).

Zu Forschungszwecken wird in neueren Untersuchungen der CRH-Test oft mit dem konventionellen Dexamethason-Hemmtest kombiniert, weil dadurch die Sensitivität erhöht ist. Besonders bei der Untersuchung von Depression, auch im Rahmen der Fibromyalgiadiagnostik wird er standardisiert angewandt, um Störungen bezüglich der Hormonausschüttung und Hormonhemmung der HPA-Achse darzustellen. Auf Wirkung und Nebenwirkung des CRH-Tests wird im Kapitel „Methoden“ noch ausführlich eingegangen.

2.2.6 CRH-Test und Depressivität

Initial werden vor der Gabe von 100µg CRH (i.v.), Basalwerte für ACTH und Cortisol abgenommen, danach werden an verschiedenen Zeitpunkten weitere Blutbestimmungen der Hormone vorgenommen, welche im Methodenteil noch ausführlich erläutert werden. Der Dexamethason-Hemmtest dient ebenso als Funktionstest und beruht auf dem stark hemmenden Einfluss von Dexamethason auf die hypophysäre Ausschüttung von ACTH und der sich daraus ergebenden verminderten Cortisolsekretion (Pschyrembel, 2002).

Angewendet wurde der kombinierte DEX/CRH-Test (Dexamethason/Corticotropin-Releasing-Hormon) zum Beispiel in einer Untersuchung bezüglich Depression mit bi- und unipolarer Störung von der Arbeitsgruppe Rybakowski & Twardowska 1999. Dabei zeigte sich, dass während akuter depressiver Episoden die Cortisolantwort nach dem Test bei bipolarer Störung signifikant höher war als bei den Patienten mit unipolarer Störung und der Kontrollgruppe. Bei dem Kollektiv mit multiplen Episoden von unipolarem Charakter lagen die Cortisolwerte insgesamt höher als in der Kontrollgruppe. Pathogenetisch verließ man schon lange den Weg, dass das Fibromyalgiesyndrom eine rein muskuläre Erkrankung aus dem rheumatischen Formenkreis sei. Aufgrund der Symptomverwandtschaft kam man dem Gedanken

immer näher, dass es sich eher um eine psychosomatische Erkrankung oder gar eine psychiatrische Erkrankung handelt. In der neueren Literatur findet man jetzt sehr häufig Untersuchungen zum Vergleich von depressiven Patienten und Fibromyalgiepatienten hinsichtlich der Veränderungen in der HPA-Achse. Bekannt ist, dass man bei Depression einen Hypercortisolismus findet, wobei im Gegensatz zur Situation bei Fibromyalgie oft von einer überschießenden ACTH Sekretion die Rede ist, während sich die Cortisolantwort nicht von der bei Kontrollgruppen unterscheidet (Griep et al., 1993). Das FMS wird hierbei als eine neuroendokrine Störung mit einer charakteristischen hyperreaktiven Hypophyse (vermehrte ACTH-Ausschüttung) und einer relativen Unterfunktion der Nebennierenrinde dargestellt. Deshalb ist es wichtig zur weiteren Unterscheidung der hormonalen Situation auch im direkten Vergleich zu affektiven Störungen den CRH-Test anzuwenden, um die Dynamik und den zeitlichen Verlauf der Hormone der HPA-Achse zu verfolgen. Weiterhin finden sich auch immer mehr komplexe Untersuchungen, die zusätzlich noch die Frage von Stress (akut/chronisch) und Schmerz, die Beziehung zum Immunsystem, den Grad der Depressivität bei FM und deren wechselseitige Beziehungen untersuchen. Deshalb macht es Sinn mit Hilfe des standardisierten CRH-Tests diesem Phänomen weiter nachzugehen.

2.2.7 CRH, CRH-Test und Immunsystem

Außer seiner Rolle in der Regulation der HPA-Achse und in der Stressantwort unterdrückt CRH auch indirekt durch die Glucocorticoide das Immunsystem (Webster, Torpy, Elenkov, Chrousos, 1998). Aufgrund von Entzündungsmediatoren werden hypothalamische CRH Neurone und/oder die Vasopressinsekretion stimuliert, um sozusagen eine Überreaktion der Inflammation zu vermeiden. Die Arbeitsgruppe von Webster untersuchte speziell die Wirkung am CRH-Rezeptor, mit der Möglichkeit den therapeutischen Nutzen bei manchen Formen der Inflammation zu erforschen (Webster et al., 1998). Weiterhin gilt als bewiesen, dass die Kommunikation zwischen dem ZNS und dem Immunsystem bidirektional ist, dass heißt das endokrine Faktoren die Funktion des Immunsystems beeinflussen können und dass die Immunantwort sowohl die

endokrine als auch die ZNS-Antwort beeinflussen kann. Die veränderte endokrine Antwort sowie die ZNS-Antwort auf eine akute Entzündung ist vergleichbar mit der auf eine akute Stresssituation. Im Gegensatz dazu hat sich aber gezeigt, dass bei chronischer Entzündung wie zum Beispiel der rheumatoiden Arthritis, die mit erhöhten Cortisolspiegeln einhergeht, die hypothalamische Regulation eine andere ist als bei akutem Stress. Im Krankheitsverlauf nämlich zeigte sich eine paradoxe Reduktion von CRH-mRNA (Shanks, Harbuz, Jessop, Perks, Moore, Lightman, 1998).

Die Rolle von CRH als „proinflammatorischen“ Mediator war schon Gegenstand früherer Untersuchungen. Eine wichtige Rolle spielt dabei die Mastzellendegranulation und möglicherweise die Triggerung und Exacerbation von Allergien, Ekzemen und Asthma bronchiale etc. (Webster et al., 1998). Untersuchungen mit dem standardisierten CRH-Test und der speziellen Fragestellung bezüglich der Wirkungen auf das Immunsystem bei Fibromyalgiepatienten gibt es in der Literatur bisher jedoch nicht. Dagegen finden sich in der aktuellen Forschung immer mehr Untersuchungen allein mit dem Schwerpunkt der Veränderungen in der Immunantwort bei Patienten mit Fibromyalgie.

2.3 Prolaktin und sein Bezug zu FM und Depression

Prolaktin hat im Laufe der Phylogenese zahlreiche Funktionen ausgeübt, die alle im Umfeld der Reproduktion anzusiedeln sind. Man kann fast alle Wirkungen des Prolaktins dahingehend zusammenfassen, dass sie Voraussetzungen für die Brutpflege, also für die Arterhaltung, schaffen. Das Zielorgan für das Prolaktin ist bei Säugern in erster Linie die Brustdrüse. Beim Menschen bewirkt das Hormon die Ingangsetzung und Aufrechterhaltung der Laktation (Galaktogenese und Galaktopoese) (Schmidt & Thews, 1995). Der Regelkreis des Prolaktins kann durch zahlreiche Umwelteinflüsse, insbesondere Stress, aber auch durch bestimmte Innenwelteinflüsse (z.B. zu hohe Östrogenspiegel) beeinflusst werden. Deshalb ist das Prolaktin oft Gegenstand neuerer Untersuchungen bezüglich Depression und auch des Fibromyalgiesyndroms.

In der Literatur findet man oft gegensätzliche Aussagen über den Prolaktinspiegel bei Patienten mit FM. In der Untersuchung von Adler und seinen Mitarbeitern im Mai 1999 wurden verschiedene Hormone der HPA-Achse und des sympathoadrenergen Systems bezüglich Hypoglykämie bei Patienten mit FM untersucht. Dabei zeigte sich kein Unterschied der Prolaktinkonzentration bei FM und bei Gesunden. Ein anderes Ergebnis wurde von der Arbeitsgruppe Neeck, Layka und Riedel bei der Untersuchung von FM-Patienten bezüglich der Hormone ACTH, Cortisol, FSH, LH, Prolaktin sowie von Wachstums- und Schilddrüsenhormonen nach systemischer Applikation der relevanten Releasing-Hormone vorgelegt (Neeck et al., 1998). Dabei zeigte sich nach der Simultaninjektion bei Fibromyalgiepatienten eine höhere Sekretion von ACTH und auch von Prolaktin. Bei einer weiteren Untersuchung von biochemischen Veränderungen bei der Fibromyalgie konnte bei dem Patientenkollektiv ebenfalls ein erhöhter Prolaktinspiegel gefunden werden (Samborski et al., 1996).

In Untersuchungen von der Arbeitsgruppe Neeck et al., und Crofford et al., (zitiert nach Netter & Henning, 1998) zeigten sich bei den Fibromyalgiepatienten und bei Schmerzpatienten nicht nur höhere Werte für Depression, Angst und Stresserlebnis, sondern auch höhere Prolaktinkonzentrationen nach TRH Gabe (Neeck et al., 1998) in der Fibromyalgiegruppe im Vergleich zur Kontrollgruppe. Jedoch lagen bei den

hochneurotischen Patienten tendenziell niedrige Prolaktinwerte vor. Da in den Untersuchungen, die bei FM erhöhte Prolaktinspiegel fanden, keine Trennung von Depression gemacht wurde, ist dies jetzt geplant.

Wirkung und Mechanismus:

Prolaktin ist ein reines Peptidhormon mit einem Molekulargewicht von 22500. Es besteht aus 198 Aminosäuren (Forth et al., 1996). Es wird von den mammotropen Zellen der Hypophyse sezerniert. Gesichert ist die Wirkung von Prolaktin auf die Laktation und seine modulierende Rolle in der Steuerung der Gonaden (Gross et al., 1996). Die Prolaktinsekretion unterliegt vorwiegend einer negativen hypothalamischen Kontrolle. Der Hemmfaktor für die Sekretion ist Dopamin, welches über spezifische, an G-Proteine gekoppelte D2-Rezeptoren, tonisch inhibitorisch wirkt. Dopamin ist nicht der einzige prolaktinhemmende Faktor. Eine Reihe anderer prolaktininhibitorischer Faktoren (PIF) wurde diskutiert. TRH, welches in pharmakologischen Dosen appliziert, zu einer deutlichen Stimulation von Prolaktin führt, ist physiologisch möglicherweise nicht der wichtigste Stimulator der Prolaktinfreisetzung. VIP (Vasoactive Intestinal Peptide) wird als weiterer wichtiger physiologischer Stimulator diskutiert. Weitere Stimuli der Prolaktinsekretion sind u.a. Saugreiz, Östrogene, Hypoglykämie und Stress (Forth et al., 1996). Opiate hemmen die zentrale Dopaminfreisetzung und stimulieren dadurch indirekt die Prolaktinfreisetzung, während zirkulierende Östrogene direkt die Prolaktinsynthese und -ausschüttung stimulieren. Ständig erhöhte Östrogenspiegel führen über diesen Mechanismus zur Hyperprolaktinämie. Welcher physiologische Stellenwert diesen prolaktinstimulierenden Peptiden zukommt, ist noch ungewiss (Schmidt & Thews, 1995).

An der Regulation des Prolaktin sind u.a. die sogenannten tubero-infundibulären-dopaminergen (TIDA)-Zellen beteiligt, die ständig Dopamin als Prolaktin-Inhibiting-Hormon ausschütten. Prolaktin koppelt autoregulatorisch zu den TIDA-Neuronen zurück. Dieser Regelkreis kann durch zahlreiche Umwelt- und, wie schon erwähnt, auch durch Innenwelteinflüsse, die zur Ausschüttung eines oder mehrerer Prolaktin-

Releasing-Hormone (PRH) führen, beeinflusst werden. Das übrige ZNS ist über limbische und mesenzephalische Einflüsse auf PRH-Neurone und dopaminerge Zellen mit an der Regulation der Prolaktinsekretion beteiligt (Schmidt & Thews, 1995). Die Sekretion unterliegt einem zirkadianen Rhythmus mit Höchstwerten während des Schlafes. Prolaktin ist weiterhin mitbeteiligt an der Laktogenese und wahrscheinlich auch an der Mammogenese. Die Gonadotropinsekretion ist bei Zuständen mit erhöhter Prolaktinsekretion herabgesetzt (Laktationsamenorrhö, sekundäre Amenorrhö und Infertilität bei Männern). Das Problem der sekundären Amenorrhö findet man sehr häufig in der Anamnese bei Patientinnen mit Fibromyalgie, weshalb es auch zunehmend mehr untersucht wird.

2.4 Zelluläre Immunparameter und Bezug zu FM und Depression

Als Immunparameter werden die Gesamtleukozyten, sowie der prozentuale Anteil der Lymphozyten mit verschiedenen Lymphozytensubpopulationen bestimmt. Unter dem Sammelbegriff Leukozyten werden drei Gruppen von kernhaltigen Blutzellen zusammengefasst, die wichtige Aufgaben bei der Abwehr von Krankheitserregern haben. Im Einzelnen sind dies Granulozyten, Monozyten und Lymphozyten. Blut eines gesunden Erwachsenen enthält 4000-10000 Leukozyten/ μl . Granulozyten und Monozyten entwickeln sich im Knochenmark. Lymphozyten wachsen in lymphatischen Organen heran. Alle Leukozyten sind amöboid beweglich und können die Blutbahn verlassen (Schmidt & Thews, 1995).

Die Immunantwort wird durch zwei Klassen von Lymphozyten vermittelt: Den im Knochenmark gebildeten und nach Aktivierung Antikörper-produzierenden B-Zellen und den aus dem Knochenmark stammenden, aber im Thymus gereiften T-Zellen, die für die zellvermittelte Immunität verantwortlich sind. Bei den T-Zellen werden die regulatorischen T-Helfer-Zellen und T-Suppressor-Zellen sowie die zytotoxischen T-Zellen unterschieden. Das Immunsystem kann sowohl durch Fremdanigene als auch durch Eigenantigene aktiviert werden. Antigene werden von phagozytierenden Zellen (z.B. Makrophagen, Monozyten) aufgenommen, verändert und in der veränderten Form

an der Zelloberfläche präsentiert (Forth et al., 1996). Anhand bestimmter Oberflächenkennzeichen kann man zwei T-Effektorsubpopulationen unterscheiden, T4- und T8-Zellen. Statt von T4- und T8-Zellen spricht man auch von CD4+ bzw. CD8+ T-Lymphozyten (CD für engl.: cluster of differentiation, womit das Vorkommen bestimmter Oberflächenrezeptoren gekennzeichnet wird). Überwiegend zum T4-Zelltyp (CD4+) gehören die T-Helferzellen, die Lymphokine freisetzen, hormonartige Stoffe, welche andere Körperzellen wie Makrophagen und hämatopoetische Stammzellen aktivieren. Vorwiegend zum T8-Zelltyp (CD8+) gehören die T-Killerzellen (die antigenträgenden Zellen zerstören) und die T-Suppressorzellen (die die Aktivitäten von B- und T-Lymphozyten hemmen und so überschießende Immunreaktionen verhindern).

T-Zellen können körperfremde Antigene nur binden, wenn diese mit bestimmten antigenen Strukturen assoziiert sind, die auf der Oberfläche körpereigener kernhaltiger Zellen vorhanden sind. Man nennt diese antigenen Strukturen Histokompatibilitätsantigene (syn. Transplantationsantigene oder HLA=human-leucocyte-antigens). Insgesamt unterscheidet man zwei Klassen (HLA Klasse I und HLA Klasse II). Die Rezeptoreinheit auf den T-Zellen besteht aus dem T-Zell-Antigenrezeptor, dem Korezeptor T4 (CD4+) und dem Signalübermittlungsprotein T3 (CD3+) (Schmidt & Thews, 1995). Ein weiterer Oberflächenrezeptor der Lymphozytensubpopulation der B-Lymphozyten (=CD19+) ist im Kontext zu nennen. Goldenberg spekulierte bereits 1986 über mögliche „Abnormalitäten“ im Immunsystem als einen Faktor der Pathogenese des FMS. Dabei wurden damals Hautbiopsien entnommen, und bei 11% der Fibromyalgiepatienten zeigten sich Veränderungen in der zellvermittelten Immunantwort, jedoch im follow-up (nach 30 Monaten) hatte kein Patient eine systemische Erkrankung entwickelt. Dieses bestätigte damals die Möglichkeit, dass es sich ggf. um eine Autoimmunerkrankung handeln könnte (Goldenberg (1986, zitiert nach Wall & Melzack, 1994).

In der heutigen Zeit hat man eher die Hypothese der Autoimmunerkrankung verlassen und richtet den Schwerpunkt auf mögliche inflammatorische Prozesse, die bei der Pathogenese der FM eine Rolle spielen könnten. Dazu gehören zelluläre Immunparameter wie Zytokine und auch Subpopulationen von Lymphozyten. Die

Arbeitsgruppe von Maes (Maes, Libbrecht, Van-Hunsel, 1999) untersuchte Interleukine und CD8+ Zellen bei FM-Patienten, die zusätzlich noch eine hohe Inzidenz von depressiven Symptomen aufwiesen. Die CD8+ Zellen waren in der FM-Gruppe signifikant niedriger als in der Kontrollgruppe, Interleukin-1 und Interleukin-6 waren signifikant höher bei den hoch-depressiven Patienten als in der Kontrollgruppe. Die Fibromyalgiegruppe zeigte eine deutliche Varianz der CD8+ Zellen mit 50,3%. Eine andere Arbeitsgruppe untersuchte mehrere Lymphozytensubpopulationen (CD3+ und CD19+, CD3+ und HLA-DR, CD4+ und CD8+, CD45RA und CD4+) bei Patienten mit primärer Fibromyalgie. Dabei konnten keine Unterschiede bezüglich der CD3+, CD19+, CD4+, CD8+, CD3+ und HLA-DR und CD4+ und CD45RA Zellen gefunden werden, jedoch wurde eine negative Korrelation zwischen CD4+ und CD8+, CD3DR und IgE sowie CD8+ und IgE festgestellt. Hingegen wurde eine positive Korrelation zwischen CD3+ und CD3DR, CD3DR und CD8+ beobachtet. Der inhibitorische Effekt der CD8+ Zellen auf die B-Zellen und somit auf die IgE-Produktion ist bei Allergien bekannt. Dabei wiesen 50% der FM-Patienten Symptome einer Allergie auf (Samborski, Lacki und Wiktorowicz, 1996).

Eine aktuelle Arbeit von 2002 zeigt zwischen FM-Patienten und Kontrollen die zunehmende Verknüpfung von Immunparametern, FM und Depression. Das Ziel der Studie war die inflammatorische Antwort, mit Bestimmung von IL-1, IL-2 Rezeptor, IL-6 und IL-8, und Depressivität mittels HDRS (Hamilton Depression Rating Scale) zu untersuchen. Dabei zeigten sich bei IL-1 und IL-6 keine signifikanten Unterschiede, aber IL-8, IL-2r und Depressivität waren in der Fibromyalgiegruppe signifikant erhöht. Zusätzlich hatte IL-8 bei den FM-Patienten eine signifikante positive Beziehung zur Schmerzintensität, so dass IL-8 möglicherweise eine wichtige Rolle im Auftreten des Schmerzes bei FM darstellt. (Gur, Karakoc, Nas, Remzi, Denli, Sarac, 2002). In einem Artikel von Connor und Leonard (1998) wird die Interaktion von Depression, Stress und Immunaktivität verdeutlicht. Traditionell werden nämlich sowohl Stress als auch Depression mit einer Beeinträchtigung des Immunsystems und einer erhöhten Anfälligkeit für Infektionen und Neoplasien in Zusammenhang gebracht. In den letzten Jahren zeigten einige Autoren, dass es einen Zusammenhang zwischen Depression und immunologischen Prozessen zu geben scheint. Es zeigte sich, dass eine Hypersekretion

von Cytokinen an der Entstehung von Depressionen beteiligt ist. In einigen Studien beobachtete man, dass sowohl Stress als auch Depressionen mit einer erhöhten Konzentration von IL-1-beta, IL-6, gamma-IFN (Tumornekrosefaktor) und Akutphasenproteinen in Zusammenhang gebracht werden müssen. Darüber hinaus zeigte sich eine vermehrte Aktivität der HPA-Achse. Es wurde berichtet, dass die immunologische Aktivität neurochemische Veränderungen sowie Verhaltensveränderungen in Labortieren verursachte. Es zeigt sich weiterhin, dass Stress ein prädisponierender Faktor für die Entstehung von Depressionen ist, wobei der genaue Pathomechanismus noch nicht verstanden wird. Die gesteigerte Cytokinsekretion könnte als ein Mechanismus verstanden werden, der die Entstehung von Depressionen durch Stress auslöst (Connor & Leonard, 1998).

2.5 Fragestellung

In der vorliegenden Arbeit soll untersucht werden, welche psychoendokrinen und psychoimmunologischen Reaktionen nach Stimulation durch einen standardisierten CRH-Test bei Fibromyalgiepatienten im Vergleich zu Gesunden auftreten. Untersucht werden die Einflüsse des CRH-Tests in definierten Zeitabschnitten, um den Verlauf der Hormon- und Immunparameter vor und nach dem Test zu erfassen.

Folgende Fragen sollen in dieser Untersuchung beantwortet werden:

- 1) Gibt es unterschiedliche Cortisol- und ACTH Antworten auf den CRH Test bei Patienten mit Fibromyalgie und Gesunden?
- 2) Ergeben sich auch Unterschiede der PRL Antwort?
- 3) Unterscheidet sich die immunologische Reaktivität in Form von Verschiebung der Subpopulationen der Immunzellen bei Patienten und Kontrollen als Reaktion auf den CRH Test?
- 4) Unterscheiden sich in beiden Gruppen Depressive von Nicht-Depressiven
 - a. in ihren Hormonantworten?
 - b. in ihrer immunologischen Reaktion?

3. Methoden

3.1 Patienten und Probanden

Insgesamt wurden 13 Patientinnen mit gesichertem primärem Fibromyalgiesyndrom untersucht, die den Klassifikationskriterien des American College of Rheumatology entsprechen. Um eventuelle hormonelle, immunologische und psychische Einflüsse auszuschließen, wurden alle Patientinnen, die mit Schilddrüsenhormonen und Corticoiden zum Zeitpunkt der Untersuchung behandelt wurden, oder sich derzeit in einer Psychotherapie befanden, ausgeschlossen. Bereits länger bestehende medikamentöse Therapien anderer Begleiterkrankungen mit z.B. Östrogen-, Gestagenpräparate oder Antihypertensiva wurden unverändert beibehalten. Patientinnen mit einer antidepressiven Therapie z.B. mit Amitriptylin setzten diese eine Woche vor dem Untersuchungstermin ab, um mögliche Einflüsse auf die erhobenen Parameter auszuschalten. Daneben wurden 13 gesunde Probandinnen als parallelisierte Kontrollen (matching pairs) untersucht. Nach folgenden Kriterien wurden die Untersuchungspaare individuell einander zugeordnet:

- Schulausbildung bzw. Bildungsstand
- Alter
- Raucherstatus (ja/nein)

Einen Überblick über die Patienten und Probanden und ihre demographischen Merkmale gibt Tabelle 1.

Tabelle 1: Individuelle Zuordnung von Patienten und Probanden nach demographischen Merkmalen

	Proband FMS	Alter	Rauchen	Schulbildung	Proband Gesund	Alter	Rauchen	Schulbildung
1	BrGo	51	ja	Hauptschule	UrRä	47	ja	Hauptschule
2	HeKo	47	ja	Realschule	RoSc	46	nein	Realschule
3	HaKn	58	nein	Hauptschule	UrUh	52	nein	Realschule
4	MaHa	54	nein	Hauptschule	HeFr	54	nein	Hauptschule
5	UISr	52	nein	Hauptschule	BrBe	46	nein	Hauptschule
6	PeWe	50	ja	Realschule	InBr	54	ja	Realschule
7	GuHo	57	nein	Hauptschule	InEn	61	nein	Realschule
8	BaHa	51	nein	Studium	UrKr	57	nein	Studium
9	BrGl	45	nein	Hauptschule	RoBö	48	nein	Hauptschule
10	InGr	42	nein	Studium o.A.	BiBa	43	nein	Gymn. o.A.
11	UlGr	39	nein	Realschule	SoVo	45	nein	Realschule
12	InHö	61	nein	Hauptschule	ElRe	62	nein	Realschule
13	WaHe	44	ja	Hauptschule	MoLe	41	nein	Realschule
Mittelwert		50,1				50,5		

3.2 CRH-Test

1. Bezeichnung des Arzneimittels:

Corticotropin human (hergestellt von der Firma Ferring) ist ein synthetisches Polypeptid (Releasing-Hormon), welches als Hypophysendiagnostikum eingesetzt wird. Eine Ampulle CRH Ferring mit 117 bis 134µg Trockensubstanz enthält 110 bis 121µg Corticotropin(human)-trifluoracetat, entsprechend 100µg Corticotropin (human).

Eine Ampulle mit 1ml Lösungsmittel (pH 2,75) enthält Wasser für Injektionszwecke, Natriumchlorid sowie Salzsäure zur pH-Einstellung.

2. Anwendungsgebiete:

Synthetisches CRH ist zur Überprüfung der corticotropen Partialfunktion des Hypophysenvorderlappens in allen Fällen indiziert, in denen eine organische Schädigung dieser Funktion vermittelt werden kann. Auch funktionelle Störungen wie z.B. nach längerer Glucocorticoidmedikation (systemisch oder lokal) werden mit CRH-Ferring überprüfbar.

3. Nebenwirkungen:

Gelegentlich können ein leichtes Wärmegefühl im Kopf-, Hals-, und Oberkörperbereich sowie leichte Geruchs-, und Geschmackssensationen auftreten, die rasch abklingen. Die Möglichkeit des Auftretens einer allergischen Reaktion kann nicht ausgeschlossen werden. CRH-Ferring sollte nicht gemeinsam mit anderen Parenteralia (z.B. in Mischspritzen oder Infusionslösungen) verabreicht werden.

4. Dosierung:

Der Inhalt einer Ampulle CRH Ferring (100µg Corticorelin human) gelöst in 1ml des beiliegenden Lösungsmittels gilt als Dosierung bei normalgewichtigen erwachsenen Patienten. Bei stark übergewichtigen Patienten kann nach der Gewichts-Dosis-Relation vorgegangen werden, d.h. es werden 2µg/kg Körpergewicht injiziert.

5. Anwendung:

Der Inhalt einer Ampulle CRH Ferring wird in 1ml des beiliegenden Lösungsmittels gelöst und als Bolusinjektion innerhalb von ca. 30 Sekunden intravenös verabreicht. Zur Bestimmung der basalen Corticotropin- (ACTH) und Cortisolspiegel im Serum oder Plasma wird dafür ca. 2ml Venenblut abgenommen. Die Abnahme einer weiteren Probe von Venenblut sollte 30 Minuten nach der i.v. Applikation erfolgen. Zur besseren Beurteilung des Anstieges der ACTH- und Cortisolspiegel können 15, 45, 60 und 90 Minuten nach i.v. Applikation zusätzliche Blutproben entnommen werden. Die

Anwendung ist als einmaliger Test vorgesehen. Eine Wiederholung des Tests sollte nur bei klinisch begründeten Fällen auf besondere Anordnung des Arztes erfolgen.

6. Notfallmaßnahmen, Symptome und Gegenmittel:

Sollte es zur allergischen Reaktion kommen, sind sofort Gegenmaßnahmen zu ergreifen: 0,5ml Epinephrin (Adrenalin) 1:1000 s.c., gegebenenfalls nach 5 Minuten Wiederholung der Gabe; in schweren Fällen ist die i.v. Gabe von 0,25-1ml Epinephrin 1: 10000 anzuwenden. Eine als unangenehm empfundene Blutdrucksenkung kann durch Hochlagern der Beine und i.v. Zufuhr von Flüssigkeit kompensiert werden.

7. Pharmakologische und toxikologische Eigenschaften, Pharmakokinetik und

Bioverfügbarkeit:

Corticotropin (human), das auch natürlich im menschlichen Organismus vorkommt, bewirkt physiologisch die Sekretion von adrenocorticotropem Hormon aus der Hypophyse, gefolgt von der Ausschüttung von Cortisol aus der Nebennierenrinde.

Bei Prüfung von Corticotropin (human) in der Form des Trifluoracetats auf akute Toxizität wurden nach i.v. Injektion der ca. 100fachen klinischen Dosis (143µg/kgKG) sowohl bei Ratten als auch bei Kaninchen weder lokale noch systemische Wirkungen beobachtet. Auch bei der wiederholten Anwendung der 100fachen klinischen Dosis i.v. über 5 Tage traten bei Mäusen weder lokale noch systemische Wirkungen und keine makroskopisch-pathologischen Befunde auf.

Nach intravenöser Applikation von 100µg Corticotropin (human) steigen beim Menschen die Konzentrationen im Plasma innerhalb von 5 Minuten auf Maximalwerte an und fallen anschließend wieder ab. Die Halbwertszeit für eine 100µg-Dosis hCRH beträgt 9 Minuten. Die maximalen ACTH und Cortisolanstiege finden sich nach ca. 30 min respektive 45 bis 60 min (Cortisol). Als normal gilt ein Anstieg von ACTH >50% und Cortisol >20%. (Ferring Arzneimittel GmbH, Fachinformation für CRH, 1993).

3.3 Messung der biologischen Parameter

Die Bestimmung der Hormone Cortisol, ACTH und Prolaktin wurden mit einem Titertek Multiskan Plus Photometer gemessen und mit der Software Sero Calc von der Firma DEMOS Computer GmbH (Köln) ausgewertet.

3.3.1 Cortisol:

Im Einzelnen wurden die Cortisolkonzentrationen mit dem Enzymimmunoassay (Mikrotiterplatte) des Testsystems SEROZYME-M der Firma BIOCHEM IMMUNOSYSTEMS GMBH quantitativ in humanem Serum bestimmt. Die Methode umfasst ohne Verdünnung einen Messbereich von 6,5-800µg/ml (17,9-2208nmol/l) Cortisol.

Testprinzip:

SEROZYME-M Cortisol ist ein kompetitiver Enzymimmunoassay mit einem hochaffinen, polyklonalen Antikörper mit Trennfähigkeit über eine Festphase (Mikrotiterplatte). Ein spezifisches Trennungsmittel löst das Cortisol aus seiner Bindung am Trägerprotein, so dass das gesamte zirkulierende Cortisol gemessen wird.

Das Cortisol der Proben oder Kalibratoren (20µl) konkurriert mit markiertem Cortisol (Meerrettichperoxidase) um die Bindung an eine begrenzte Antikörpermenge, fixiert in den Kavitäten der Mikrotiterplatte.

Die Menge des am Antikörper gebundenen markierten Cortisol ist umgekehrt proportional zur Menge des in der Probe vorhandenen Cortisols.

Testdurchführung:

Nach einer Inkubation von 60 Minuten bei Raumtemperatur werden die Zellen gewaschen. Der Inhalt aller Kavitäten wird mit einer Substratlösung inkubiert. Nach einer weiteren Inkubation von 15 Minuten bei Raumtemperatur wird die Reaktion durch Zugabe einer Stopplösung beendet und die entstandene Farbintensität photometrisch (Wellenlänge 450nm) bestimmt.

Die durch die Enzymreaktion entstandene Farbintensität ist umgekehrt proportional zur Konzentration vorhandenen Antigens. Mit den für die Kalibratoren gemessenen Extinktionswerten wird eine Standardkurve erstellt, aus der die Antigenkonzentration in der unbekanntem Patientenprobe ermittelt wird.

3.3.2 ACTH:

Im Weiteren wurden die ACTH Spiegel durch den ELISA-KIT der Firma DRG Instruments GmbH quantitativ im humanen Plasma bestimmt.

Sowohl das Testprinzip als auch die Testdurchführung entspricht dem der Cortisolmessung (s.o.), wobei hierbei allerdings 100µl der Standards, Kontrollen und Proben für die entsprechenden Kavitäten benötigt wird.

Die Absorptionsergebnisse von ACTH (photometrisch gemessen bei einer Wellenlänge von 450 und 620nm) sind direkt proportional zur Menge des in der Probe vorhandenen ACTH.

3.3.3 Prolaktin:

Die Bestimmung der Prolaktinkonzentration wurde im gleichen Testverfahren (s.o.) mit dem ELISA-Kit der Firma DRG Instruments GmbH durchgeführt. Pipettiert wurden hierbei je 25µl Serum in die entsprechenden Kavitäten der Mikrotiterplatten (Biochem Immunosystems, Arbeitsanleitung, 1994)

3.3.4 Immunparameter:

Die Lymphozyten-Subpopulationen wurden durch die Durchflußzytometrie identifiziert und quantitativ analysiert. Die Bestimmung der auf den Zellen lokalisierten Oberflächenmerkmale wurde mittels Markierung durch immunfluoreszenzmarkierte Antikörper und anschließende durchflußzytometrische Messung mit dem FACScan TM der Firma Becton Dickinson (Heidelberg) durchgeführt. Es handelt sich um ein Durchflußzytometer mit 488nm Argonlaser. Lymphozyten lassen sich durchflußzytometrisch mittels deren Lichtstreuungseigenschaften identifizieren. Die Lymphozyten können mittels eines GATES (Analysefensters) von anderen Zellpopulationen abgetrennt werden. Auf der Basis dieser Gate-Differenzierung können die Lymphozyten-Subpopulationen bestimmt werden, indem der Anteil von Lymphozyten ermittelt wird, der mit entsprechenden fluoreszenzkonjugierten, monoklonalen Antikörpern reagiert. Durchgeführt wurde die Methode der Differenzierung der Lymphozytensubpopulationen mittels direkter Zweifarbenfluoreszenz im lysierten Vollblut. Zur Bestimmung der auf den Lymphozyten lokalisierten Parametern wurde das Simultest IMK PLUS KIT (Becton Dickinson) mit fluoreszenzmarkierten Antikörpern gegen folgende Oberflächenantigene von Lymphozyten verwendet. Die Tabelle 2 gibt die von uns verwendeten Lymphozytensubpopulationen wieder.

Tabelle 2: Gemessene Lymphozytensubpopulationen

Produkt/Simultest	Reaktivität
CD4+ und CD8+ Zellen	T-Helferzellen und T-Suppressorzellen
CD3+ und CD19+ Zellen	T-Lymphozyten und B-Lymphozyten

Der Testkit enthält außerdem die Merkmalpaare CD45+ und CD14+ (Leuco-GATE; die automatisierte Analyse verwendet diese Merkmalkombination zur Identifikation der Lymphozyten) und als Negativkontrolle die Kombination IgG1/IgG2a. Die Auswertung erfolgte mit der SimulSET-Software, Version 2.3.2 (Becton Dickinson) an einem Hewlett-Packard HP 9000 Rechner. In einem Rechenprozess, der das sogenannte Back-Gating-Verfahren anwendet (Setzen eines Fluoreszenz GATES um die Lymphozyten zu identifizieren und Analyse der korrespondierenden Scatter Darstellung), führt die SimulSET Software eine Optimierung des Scatter GATES durch, wodurch damit nahezu alle Lymphozyten erfasst werden. Der Anteil der Nicht-Lymphozyten wird berechnet, um bei der Bewertung der spezifisch gefärbten Proben (z.B. CD3+ und CD19+ etc.), die aus derselben Blutprobe präpariert wurden, eine Korrekturrechnung (Quadrant Correction) durchführen zu können. Damit ist die Software in der Lage, die Analysen auf 100% Lymphozyten basierend auszuführen. Dieses Leuco-GATE Verfahren wird von der SimulSET Software automatisch durchgeführt.

Vorbereitung der Proben:

Jeweils 20µl Simultest Reagenz (Antikörperlösung) aus dem Testkit wurden in die entsprechenden Reagenzröhrchen pipettiert. Dann erfolgte die Zugabe von 100µl EDTA-Blut in die entsprechenden Reagenzröhrchen. Anschließend wurden die Proben im Schüttler gemischt und zum Färben der Lymphozyten 15 Minuten im Dunkeln bei Zimmertemperatur inkubiert. Die Lyse der Erythrozyten erfolgte durch Zugabe von 2ml FACS-Lysing Solution (1:10 verdünnter Lyse-Lösung, Becton Dickinson). Dann wurde wieder im Schüttler gemischt und anschließend 10 Minuten nochmals bei Raumtemperatur und im Dunkeln inkubiert. Als Nächstes erfolgte für 5 Minuten das

Zentrifugieren bei 250g; dann das Abpipettieren des Überstandes (50µl wurden belassen) und Waschen der Zellen durch Zugabe von 2ml Cellwash (Becton Dickinson) und erneutes Zentrifugieren für 5 Minuten bei 250g. Als vorletzter Arbeitsschritt erfolgte das Abpipettieren des Überstandes und Resuspendieren des Sedimentes in 0,5ml Cellwash. Dann konnten die gefärbten Zellen mit dem FACScan gemessen werden. Die Auswertung wurde mit der SimulSET-Software durchgeführt (Simultest TM IMK Plus, Kurzanleitung zur in vitro Diagnostik, Firma Becton Dickinson, 1996)

Der Reagenzkit Becton Dickinson Simultest IMK Plus ist ein direktes Zweifarben-Immunofluoreszenzreagenz zur Bestimmung des Prozentanteils reifer, menschlicher Lymphozytensubpopulationen in Vollblut nach Erythrozytenlyse.

In Verbindung mit der Simultest IMK Plus-Software charakterisiert FACScan bis zu 50.000 Zellen einer Probe durch die gleichzeitige Analyse von Vorwärtsstreulicht (FSC), Seitwärtsstreulicht (SSC) und Mehrfarbenfluoreszenz.

Testprinzip:

Der Kit enthält sechs Paar monoklonale Simultest-Antikörper-Reagenzien der Maus, die mit Fluoreszeinisothiocyanat und Phycoerythrin konjugiert sind. Sie enthalten Leucogate™ (CD45+ und CD14+, Reagenz A) zur Bestimmung eines Lymphozytenakquisitionsfensters und Simultest Control (IgG1, FITC/IgG2a PE/Reagenz B) zum Setzen von Fluoreszenzmarkern um die negative Population und zum Nachweis von nicht-antigenspezifischer Antikörperbindung. Der Kit enthält außerdem ein Lösungsmittel (Lysing Solution; Reagenz G) zur Zellvorbereitung mit der LWB-Methode (lysed whole blood).

Durch Venenpunktion wird eine frische Probe von peripherem Blut entnommen und innerhalb von 6 Stunden mit jedem der sechs Antikörperreagenzien aus dem Simultest IMK Plus-Kit gefärbt. Wenn die monoklonalen AK-Reagenzien zu menschlichem

Vollblut gegeben werden, binden die mit Fluorochrom markierten Antikörper spezifisch an Antigene auf der Oberfläche der Leukozyten. Die gefärbten Proben werden dann mit dem Lösungsmittel (Lysing Solution) behandelt, um die Erythrozyten zu lysieren. Diese werden vor der durchflußzytometrischen Analyse gewaschen.

Ein Aliquot der gefärbten Patientenprobe wird dem Durchflußzytometer zugeführt und passiert den Laserstrahl in einem schmalen Strom. Beim Auftreffen des Laserstrahls fluoreszieren die gefärbten Zellen und das emittierte Licht wird vom Durchflußzytometer aufgenommen und ausgewertet. Die Verwendung von zwei Fluorochromen erlaubt die simultane Zweifarbenanalyse, da jedes Fluorochrom Licht unterschiedlicher Wellenlänge emittiert, wenn es mit einem Argon-Ionenlaser bei 488nm stimuliert wird. Die mit Fluoreszeinisothiocyanat (FITC) gefärbten Lymphozyten emittieren gelbgrünes Licht (maximale Emission bei 515nm), während die mit Phycoerythrin (PE) gefärbten Lymphozyten orangerotes Licht (maximale Emission bei ca. 580nm) emittieren. Darüber hinaus treten die Zellen mit dem Laserstrahl in Wechselwirkung, indem sie Licht streuen. Das Vorwärtsstreulicht korreliert mit der Zellgröße, während das Seitwärtslicht ein Maß für die Granularität der Zellen darstellt. In Verbindung mit der Simultest IMK Plus-Software misst das Durchflußzytometer FACScan von Becton Dickinson eine ausreichende Anzahl von Zellen, so dass mindestens 2000 Lymphozyten im Analysefenster enthalten sind.

Die Simultest IMK Plus-Software verwendet Leuco-GATE und Reagenz A zur automatischen Berechnung eines Lymphozytenanalysefensters, das 98% oder mehr der normalen (nichtblastischen) Lymphozyten in der Probe umfasst.

Auf der Basis von FSC, SSC und Fluoreszenzeigenschaften identifiziert und berechnet die Software die prozentualen Anteile kontaminierender Monozyten, Granulozyten und Zelltrümmer, die im Lymphozytenanalysefenster des Leuco-GATE-Reagenz eingeschlossen sind.

Ist die Option Quadrantenberichtigung gewählt, berechnet das Becton Dickinson FACScan-System in Verbindung mit der Software automatisch jede erfasste

Lymphozytensubpopulation als prozentualen Lymphozytenanteil im Akquisitionsfenster. Die Software subtrahiert zunächst Nicht-Lymphozyten von Quadrant 3 und gibt dann die Resultate als prozentualen Anteil der Lymphozyten im Analysefenster an, das mit dem Leuco-GATE-Röhrchen (A) gesetzt wurde.

3.3.5 Blutbild und Differentialblutbild

Weiterhin wurden konventionelle Blutbilder mit einem automatischen Blutzellzählgerät (Coulter T 840) und Differentialblutbilder nach Ausstrich und Färbung mit Giemsa visuell angefertigt. Es wurden jeweils 200 weiße Blutzellen ausgezählt. Aus den gewonnenen absoluten Zahlen der Leukozyten und Lymphozyten und den durchflußzytometrisch bestimmten Verhältnissen der Lymphozytensubpopulationen wurden Annäherungswerte für deren absolute Zahl im µl Blut errechnet.

3.4 Die Erfassung der habituellen Depressivität

Vor Beginn des aktuellen Tests (CRH-Test) füllten die Patienten Fragebögen aus, mit denen die Neigung zur Depressivität und anderen krankheitsrelevanten Konstrukten erfasst wurde:

1. Die Skala Depressivität, eine aus einer Skala von Zerssen (1973) und von Zung (1972b) zusammengesetzte Skala, die Depression sowohl im psychiatrischen wie im nicht psychiatrischen Bereich zu erfassen gestattet .
2. Der Aktivitätsbogen zur Erfassung der aktuellen Aktivität am Untersuchungstag, um mögliche zusätzliche Stressoren zu erfassen.

3.5 Versuchsplan

Tabelle 3 gibt einen Überblick über die Gruppenverteilung bezüglich der Depressivität. Dabei wurde der Depressionsskalenwert getrennt für FM-Patienten und Kontrollen mediandichotomiert, um eine Vergleichbarkeit der Zellfrequenzen zu gewährleisten (vgl. Tab.4)

Tabelle 3: Gruppen (FM/K) mit Anzahl von niedriger und hoher Depressivität (DEP)

Untersuchungsgruppe	DEP		Gesamt
	niedrig	hoch	
Gesund	6	7	13
FMS	6	7	13
Gesamt	12	14	26

Tabelle 4: Kritische Werte zur Gruppentrennung

Untersuchungsgruppe	Depressionswert	
	niedrig	hoch
Gesund	<40	≥40
FMS	<55	≥55

Die zeitliche Abfolge der erhobenen Parameter verdeutlicht die nachfolgende Tabelle 5. Abbildung 41 (siehe Anhang) stellt im Blockdiagramm die Depressionswerte bei Fibromyalgiepatienten und Kontrollen übersichtlich dar.

3.6 Versuchsdurchführung

Tabelle 5: Zeitlicher und inhaltlicher Versuchsablauf

Untersuchungs-gang (BE-Nr.)	Uhrzeit	Hormone	Diff.-BB und Lymphozyten	Bögen	Bemerkung
1.	10:00	Cortisol, Prolaktin	X	Aktivitätsbogen	10:00 Uhr: Legen der Braunüle
	10:40			Depressionsbogen Zung/Zerssen	
2.	10:55	Cortisol, Prolaktin, ACTH	X		RR-Messung
	11:00				CRH-Test: i.v. Injektion, RR+Pulsmessung in 2 Minutenabständen
3.	11:15	Cortisol, Prolaktin, ACTH			
4.	11:30	Cortisol, Prolaktin, ACTH	X		
5.	11:45	Cortisol, Prolaktin, ACTH			
6.	12:00	Cortisol, Prolaktin, ACTH	X		
7.	12:30	Cortisol, Prolaktin, ACTH	X		
8.	13:00	Cortisol, Prolaktin, ACTH			

Die Blutentnahmen erfolgten somit nach Applikation des Testes viermal im Abstand von 15 Minuten und danach zweimal im Abstand von je 30 Minuten. Die Gesamtdauer vom Beginn bis Ende der Blutentnahmen erreichte drei Stunden. Die Blutdruckmessungen erfolgten zur Kreislaufüberwachung während und nach der CRH-Injektion (siehe auch Anhang A, Abb. 38-40).

Die Ausschlusskriterien (Allergie, Medikamente, Vormedikation, zusätzliche Erkrankungen usw.) wurden vor Einbestellung der Patienten zum einen durch die Krankenakte zum anderen telefonisch oder auch bei ambulanten Besuchen erhoben.

Ferner mussten die Untersuchungsteilnehmerinnen vor Beginn der Untersuchung einen Gesundheitsbogen ausfüllen, der über Rauchgewohnheiten, Alkoholkonsum, Zyklustag, hormonale Kontrazeption usw. informierte.

Zusätzlich wurden sie an diesem Tag exakt über den Ablauf des Experimentes und die Bedingungen aufgeklärt. Dies erfolgte in schriftlicher Form (Probandenaufklärung und Einverständniserklärung, siehe Anhang B). Dort wurde der Ablauf des Versuches für die Patienten skizziert und die Wirkungen und Nebenwirkungen des CRH-Tests erläutert. Sie wurden darauf hingewiesen, dass sie jederzeit den Versuch abbrechen können, wenn sie Nebenwirkungen haben, bzw. auch noch den Versuch beenden können, wenn sie bei genauer Schilderung nicht mit der Versuchsdurchführung einverstanden sind.

Die Probanden wurden 30 Minuten vor dem eigentlichen Beginn der Untersuchung in die Ambulanz der Rheumaklinik in Bad Nauheim einbestellt und von der Versuchsleiterin abgeholt. Vor Beginn der Untersuchung wurden nochmals Einverständniserklärung und Gesundheitsbogen kontrolliert. Die Untersuchung begann um 10:00 Uhr mit dem Legen einer Braunüle und der ersten Blutentnahme. Anschließend wurde die Braunüle mit einem Mandrin verschlossen. Der Test wurde in einem separaten Raum durchgeführt, wobei die Probanden in einem bequemen Ruhestuhl (verstellbar) Platz nahmen. Ferner wurde ein Schreibbrett zum Ausfüllen der Fragebögen platziert. Die Blutabnahmen erfolgten für die Probanden unsichtbar hinter

einer spanischen Wand aus der liegenden Braunüle über einen längeren Schlauch, und die Proben wurden sogleich zentrifugiert und tiefgefroren.

Der CRH-Test erfolgte eine Stunde nach Legen der Braunüle, um die hormonelle Stressreaktion der Venenpunktion abklingen zu lassen.

3.7 Statistische Auswertungsmethoden

- 1.) Unterschiede im Verlauf der endokrinen und immunologischen Parameter bei Patienten und Kontrollen wurden mit Hilfe von 2-faktoriellen Varianzanalysen mit Messwiederholungen (Faktor 1=Gruppe, Faktor 2=Messwiederholungsfaktor mit 7 Zeitpunkten für ACTH, Cortisol, Prolaktin und mit 5 Messwiederholungszeitpunkten für die Immunparameter) getestet. Das gleiche Verfahren wurde zur Prüfung von Verlaufsunterschieden bei hoch und niedrig Depressiven mit dem Gruppenfaktor Depressivität angewendet.
- 2.) Zur Frage bezüglich der Unterschiede in den Ausgangswerten beider Gruppen wurden t-Tests für unverbundene Stichproben durchgeführt.
- 3.) Um die Frage des gleichzeitigen Einflusses von Depressivität und Erkrankung zu erfassen, wurden 3-faktorielle Varianzanalysen durchgeführt (Faktor 1=FM versus Kontrolle, Faktor2=Depressivität (hoch/niedrig), Faktor 3=Messwiederholungsfaktor mit 7 respektive 5 Zeitpunkten für Immunparameter).

Bei der Varianzanalyse kam für die Berechnung der Ergebnisse die herkömmliche, klassische Methode nach Fisher zur Anwendung.

4. Ergebnisse

4.1 Hormone bei Patientinnen und Kontrollen

4.1.1 Cortisol

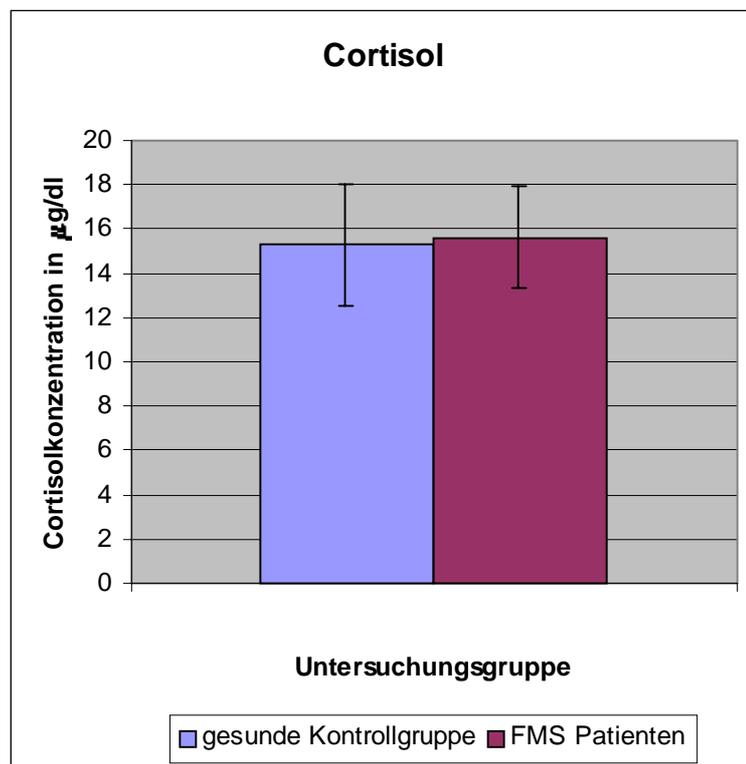


Abbildung 2: Mittelwerte und Standardfehler des Mittelwertes (SEM) der baseline Cortisolkonzentration in Abhängigkeit der Gruppeneinteilung.

Im baseline Vergleich zeigt sich bezüglich der Cortisolkonzentration kein signifikanter Unterschied zwischen der Kontrollgruppe und den FMS Patienten ($T=-0,085$; $p=0,933$). (vergleiche Abb.2)

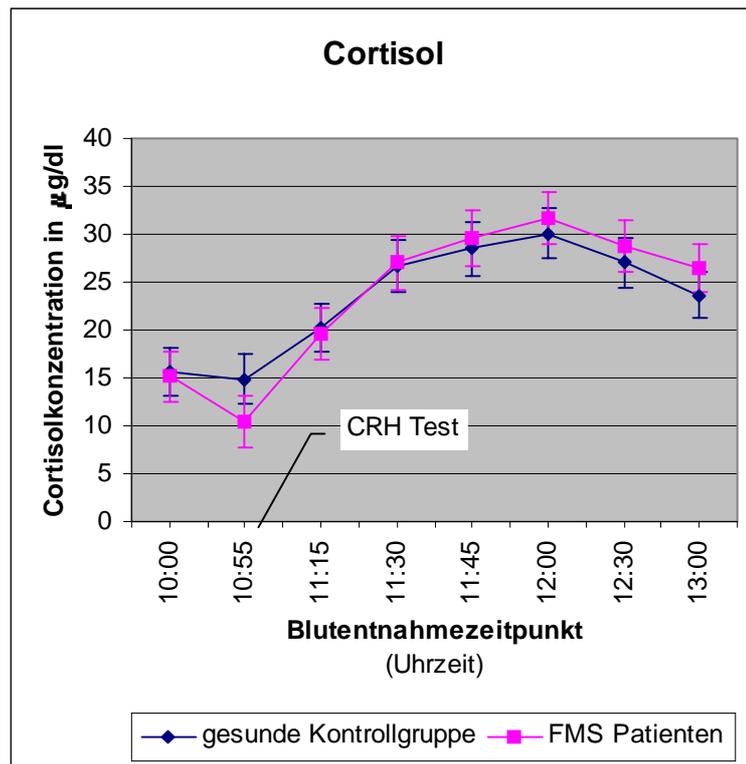


Abbildung 3: Mittelwerte und SEM der Cortisolkonzentration in Abhängigkeit der Gruppeneinteilung.

Bei der zweifaktoriellen Varianzanalyse mit Messwiederholungen zeigt sich bezüglich der Cortisolkonzentration eine signifikante Wechselwirkung zwischen den Faktoren Zeit und Gruppe ($F=2,12(7;147);p=0,045$), das heißt die beiden Gruppen zeigen unterschiedliche Verläufe. (vergleiche Abb. 3)

Rein deskriptiv zeigt die FM-Gruppe nach einem initialen Abfall der Cortisolkonzentration im Verlauf etwas höhere Werte als die Kontrollgruppe.

4.1.2 ACTH

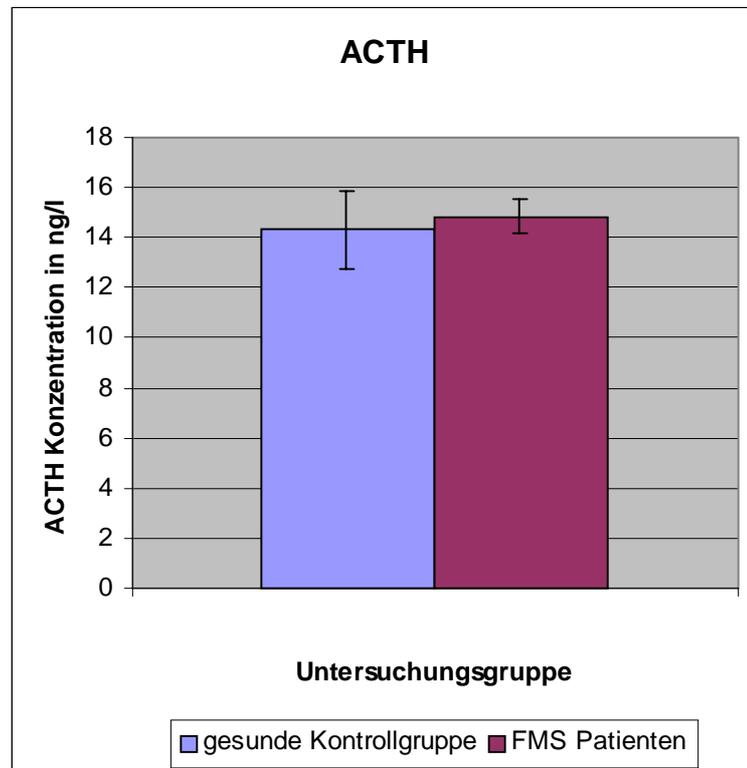


Abbildung 4: Mittelwerte und SEM der baseline ACTH-Konzentration in Abhängigkeit der Gruppeneinteilung.

Im ACTH baseline Vergleich zwischen der FM-Gruppe und der Kontrollgruppe zeigt sich ebenfalls kein signifikanter Unterschied ($T=-0,296$; $p=0,770$).

(vergleiche Abb. 4)

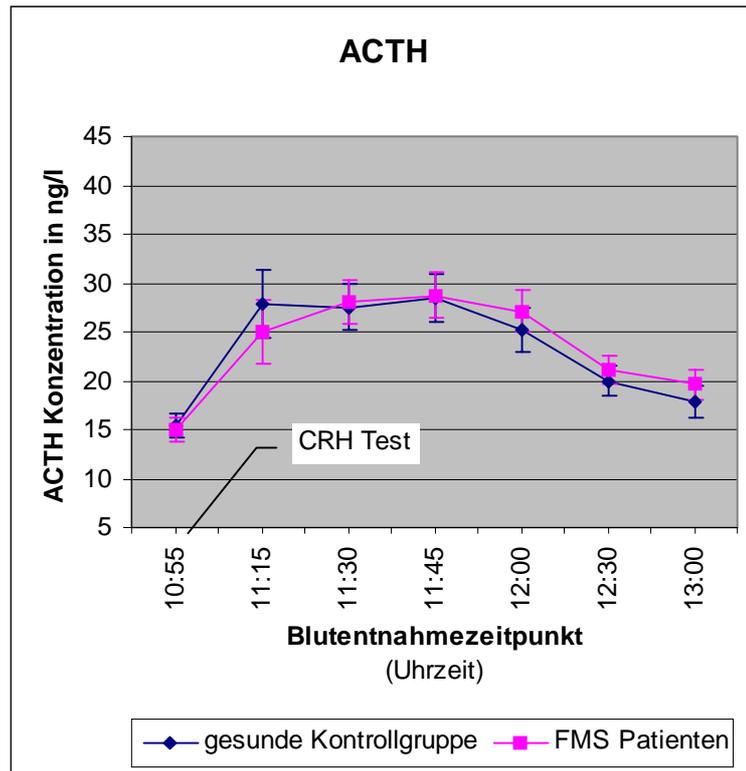


Abbildung 5: Mittelwerte und SEM der ACTH-Konzentration in Abhängigkeit der Gruppeneinteilung.

Abbildung 5 zeigt, dass auch die Wechselwirkung von Gruppe und Zeit hinsichtlich der ACTH-Konzentration nicht signifikant ist ($F=0,765(6;114);p=0,599$).

4.1.3 Prolaktin

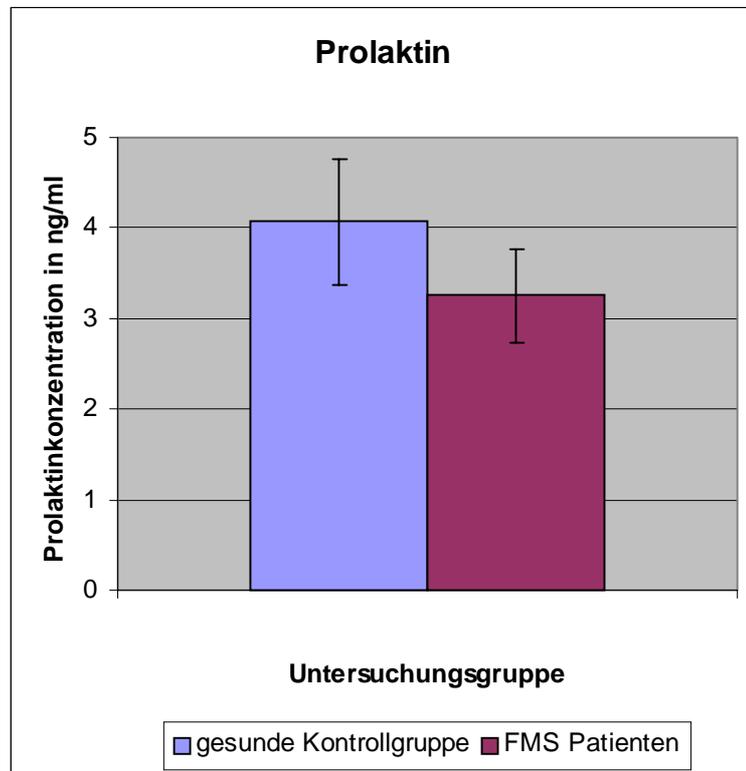


Abbildung 6: Mittelwerte und SEM der baseline Prolaktinkonzentration in Abhängigkeit der Gruppeneinteilung.

Wie bereits bei Cortisol und ACTH beobachtet, zeigt sich auch im baseline Vergleich bezüglich der Prolaktinkonzentration zwischen der gesunden Kontrollgruppe und der FM-Gruppe kein signifikanter Unterschied ($T=0,951$; $p=0,351$).
(vergleiche Abb.6)

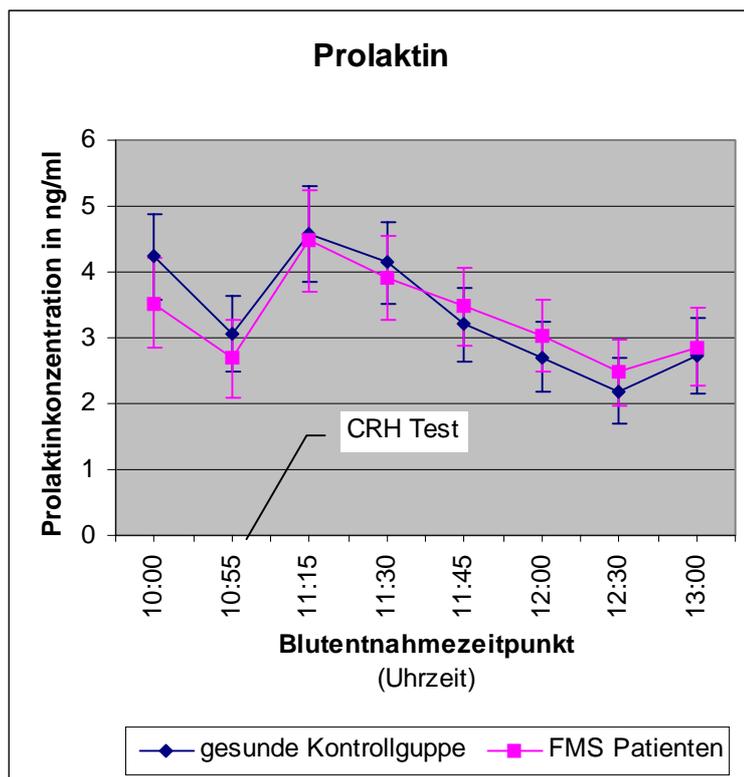


Abbildung 7: Mittelwerte und SEM der Prolaktinkonzentration in Abhängigkeit der Gruppeneinteilung.

Wie in Abbildung 7 dargestellt, zeigen sich bezüglich der Prolaktinkonzentration keine signifikanten Differenzen in den Verläufen, das heißt keine signifikante Wechselwirkung zwischen den Faktoren Zeit und Gruppe ($F=0,72(7;133);p=0,655$).

4.2 Der Einfluss der Depressivität auf die Hormonparameter

4.2.1 Cortisol

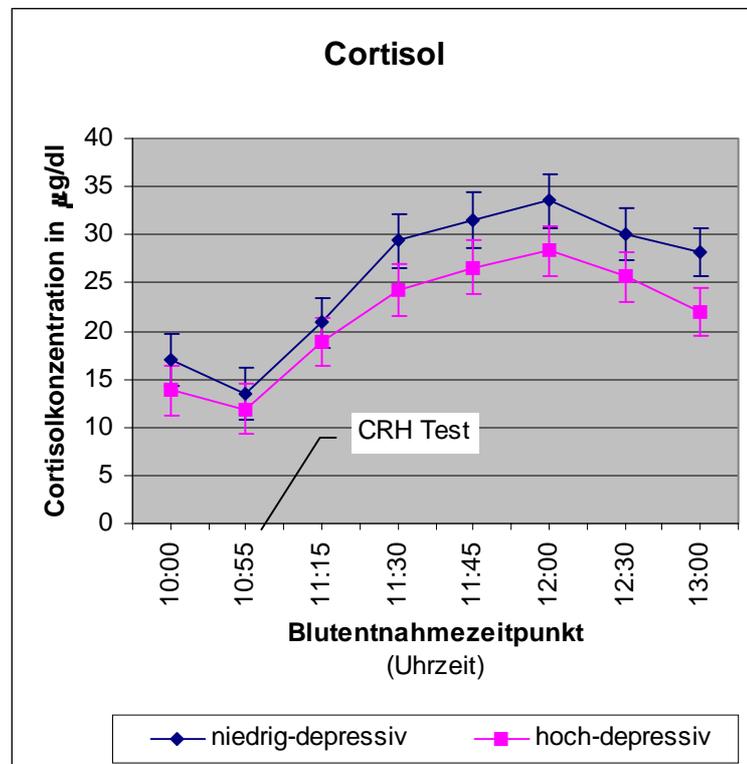


Abbildung 8: Mittelwerte und SEM der Cortisolkonzentration in Abhängigkeit der Depressivität.

Obwohl die Wechselwirkung zwischen Zeit und Depressivität bezüglich der Cortisolkonzentration nicht signifikant ist ($F=1,152(7;147);p=0,334$) weisen im zeitlichen Verlauf niedrig depressive Probanden tendenziell höhere Cortisolwerte auf als hoch depressive Probanden. (vgl. Abb. 8)

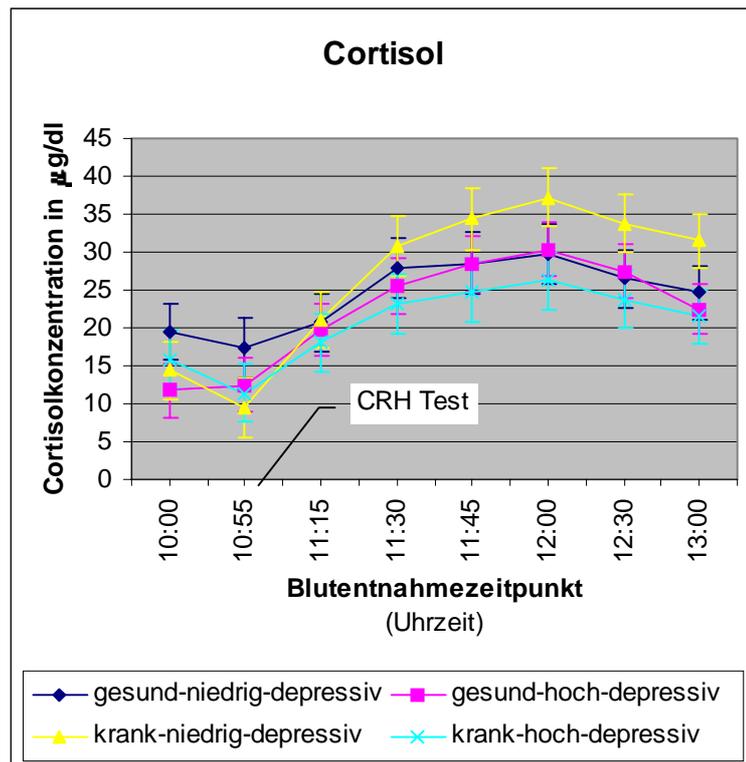


Abbildung 9: Mittelwerte und SEM der Cortisolkonzentration in Abhängigkeit der Gruppeneinteilung und der Depressivität.

Bei der dreifaktoriellen Varianzanalyse zeigt sich ein signifikanter Einfluss auf die Cortisolkonzentration in Form von der Wechselwirkung zwischen den Faktoren Zeit, Gruppe und Depressivität ($F=6,75(7;147);p<0,001$) (vgl. Abb. 9)

Die niedrig depressiven FM-Patienten zeigen im Verlauf die höchsten Cortisolwerte und die hoch depressiven Patienten die niedrigsten Cortisolwerte.

4.2.2 ACTH

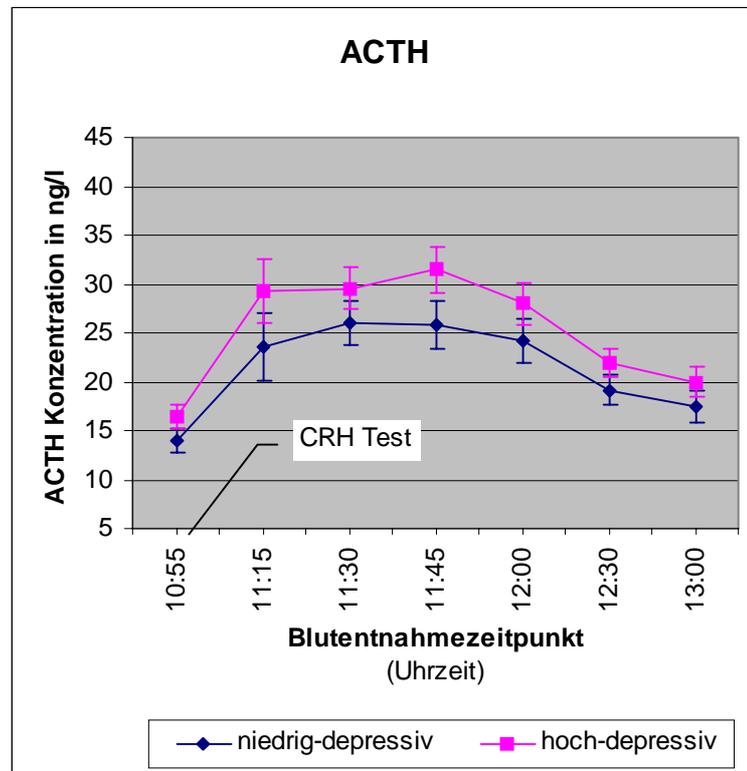


Abbildung 10: Mittelwerte und SEM der ACTH-Konzentration in Abhängigkeit der Depressivität.

Bei der Betrachtung der Wechselwirkung der Faktoren Zeit und Depressivität zeigt sich keine Signifikanz hinsichtlich der ACTH Konzentration, obwohl, wie Abbildung 10 zeigt, die depressiven Personen höhere ACTH-Werte aufweisen, was im Gegensatz zu den Cortisolergebnissen steht ($F=0,525(6;114);p=0,788$).

(vgl. Abb. 8)

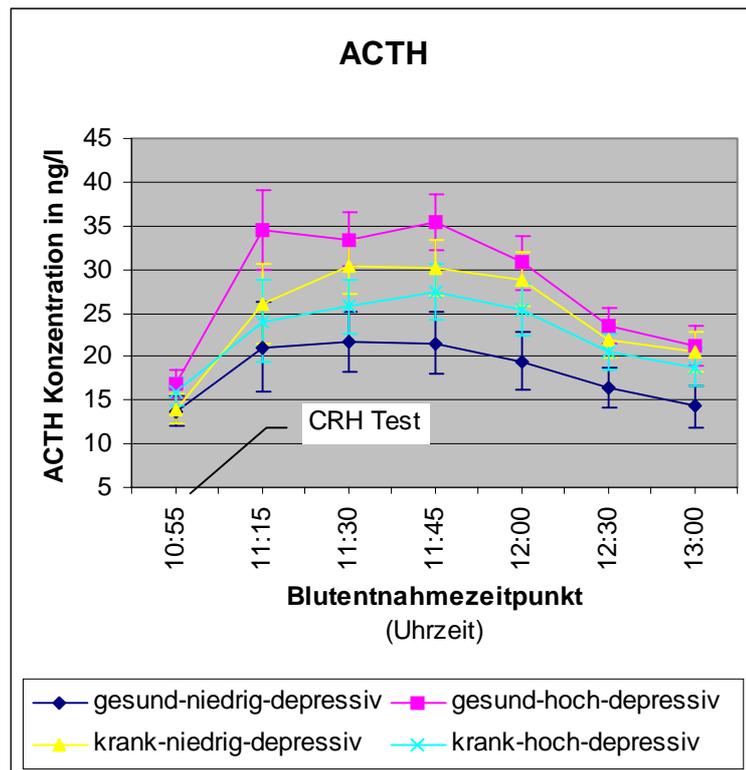


Abbildung 11: Mittelwerte und SEM der ACTH-Konzentration in Abhängigkeit der Gruppeneinteilung und der Depressivität.

In der dreifaktoriellen Varianzanalyse kommt in der obigen Grafik (Abb.11) durch die signifikante Wechselwirkung der Faktoren Zeit, Gruppe und Depressivität ein depressionsabhängiger Gruppenunterschied in der ACTH-Konzentration zum Ausdruck ($F=2,389(6;114);p=0,033$). Im zeitlichen Verlauf weisen in der gesunden Kontrollgruppe die niedrig depressiven Probanden niedrigere ACTH-Werte und einen flacheren Verlauf auf als die hoch depressiven Probanden. Im Kollektiv der FM-Patienten zeigt sich ein umgekehrter Effekt. Hier haben die niedrig depressiven Patienten die höheren Werte, wobei dieser Unterschied weniger ausgeprägt ist. Auch in der zeitunabhängigen Betrachtung der Wechselwirkung des Faktors Gruppe mit dem Faktor Depressivität zeigt sich ein signifikanter Gruppenunterschied in der ACTH-Konzentration ($F=5,314(1;19);p=0.033$), das heißt bei Gesunden haben hoch Depressive insgesamt höhere ACTH-Werte als niedrig Depressive. Bei FM-Patienten sind die Unterschiede umgekehrt, aber schwächer. Die Faktoren Gruppe bzw.

Depressivität einzeln weisen allerdings keinen signifikanten Haupteffekt auf die ACTH-Konzentration auf ($F=0,025(1;19);p=0,875$ bzw. $F=2,323(1;19);p=0,144$).

4.2.3 Prolaktin

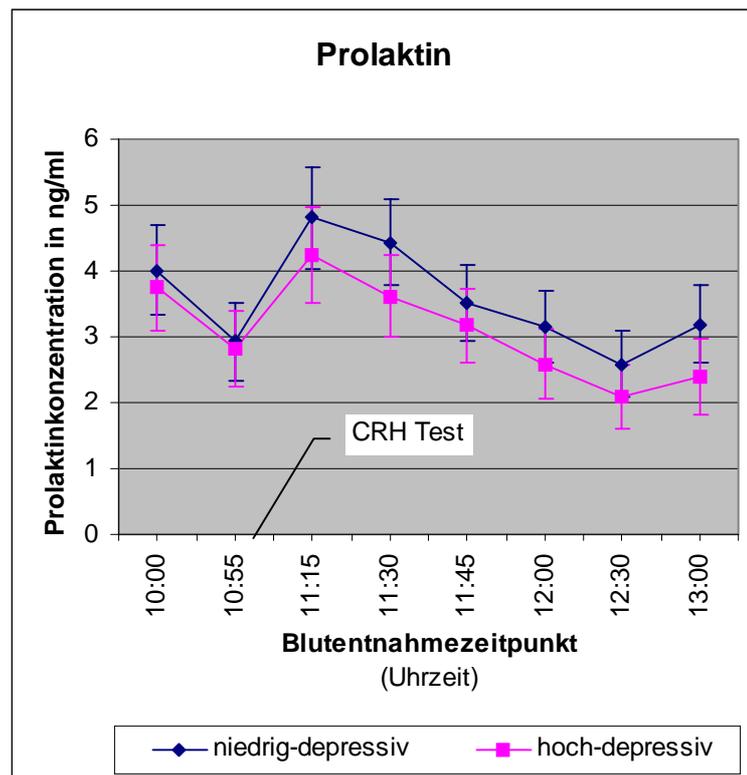


Abbildung 12: Mittelwerte und SEM der Prolaktinkonzentration in Abhängigkeit der Depressivität.

Tendenziell zeigen die niedrig depressiven Probanden höhere Prolaktinwerte als die hoch Depressiven. (vgl. Abb.12)

Allerdings ist die Wechselwirkung der Faktoren Zeit und Depressivität hinsichtlich der Beeinflussung der Prolaktinkonzentration nicht auf dem 5% Niveau signifikant ($F=0,321(7;133);p=0,943$).

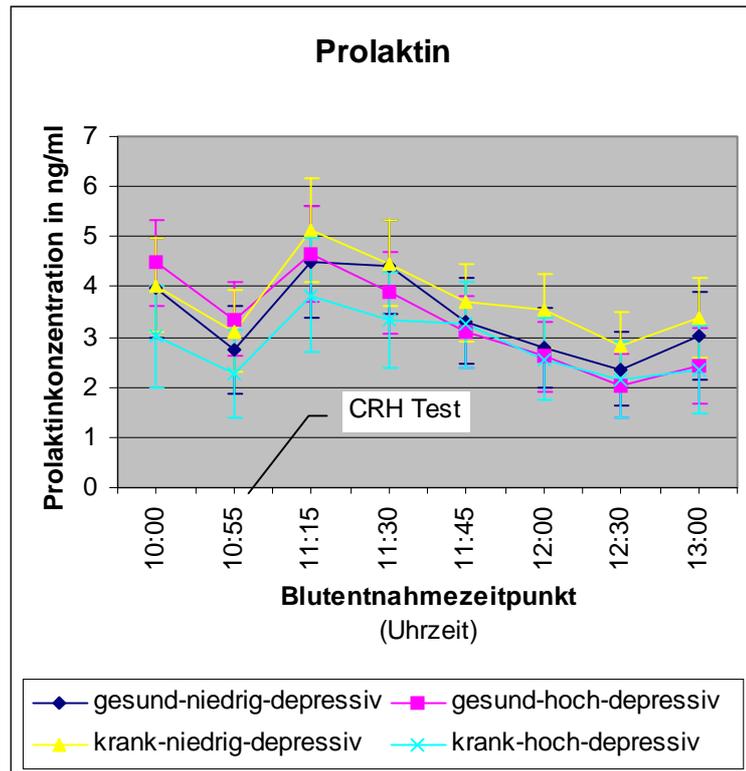


Abbildung 13: Mittelwerte und SEM der Prolaktinkonzentration in Abhängigkeit der Gruppeneinteilung und der Depressivität.

Wie auch schon bei der zweifaktoriellen Varianzanalyse, kommt es auch bei der dreifaktoriellen Varianzanalyse zu keinem signifikanten Effekt auf die Prolaktinkonzentration ($F=0,388(7;133);p=0,908$). Die Wechselwirkung der Faktoren Zeit, Gruppe und Depressivität hat dabei keinen Einfluss auf die Prolaktinkonzentration, das heißt die Prolaktinverläufe in Abbildung 13 unterscheiden sich nur zufällig zwischen den 4 Gruppen.

4.3 Immunparameter bei Patienten und Kontrollen

4.3.1 Leukozyten

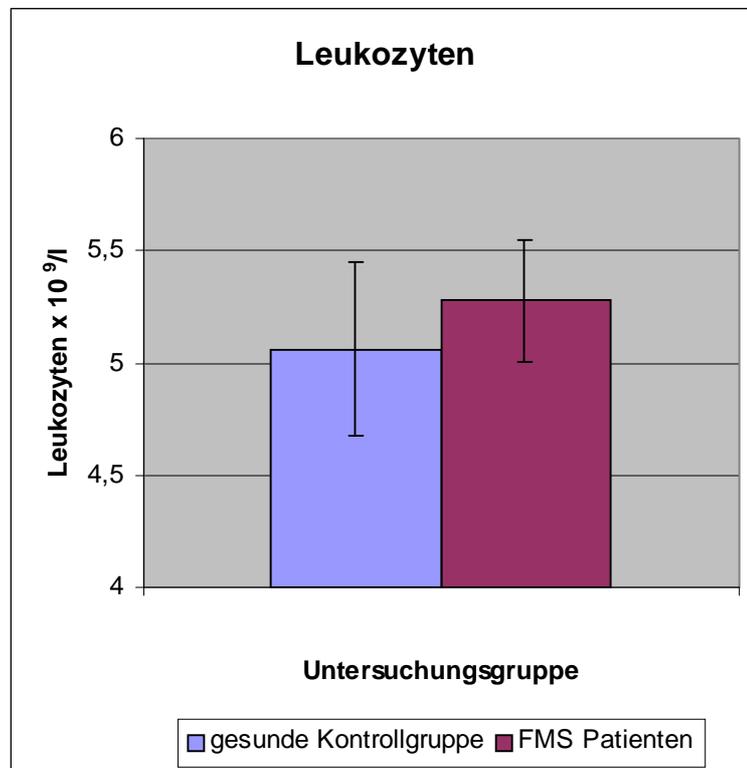


Abbildung 14: Mittelwerte und SEM der baseline Leukozytenkonzentration in Abhängigkeit der Gruppeneinteilung.

Im baseline Vergleich zeigt sich auch bei den Leukozyten kein signifikanter Unterschied zwischen Kranken und Gesunden ($T=-0,453;p=0,655$).

(vgl. Abb.14)

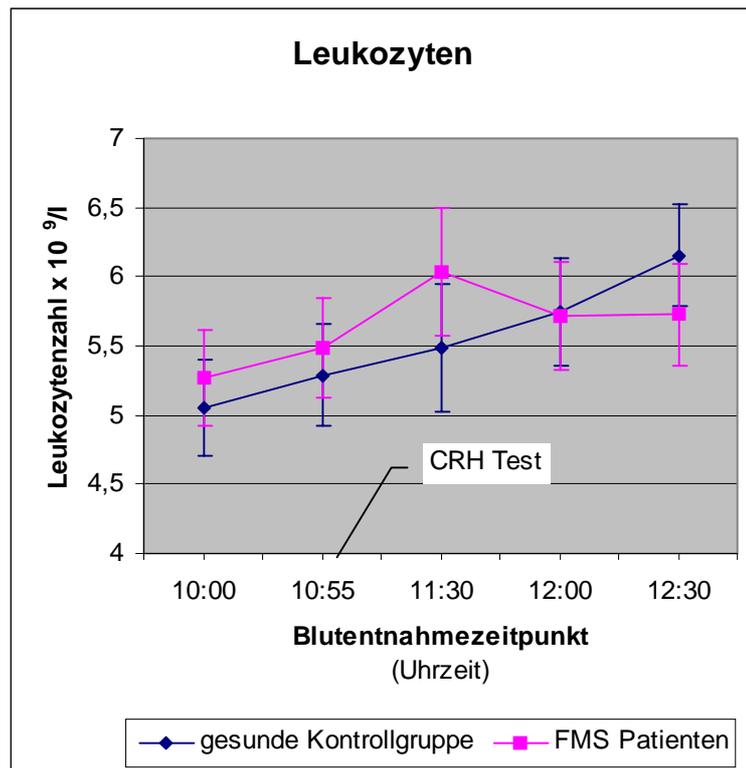


Abbildung 15: Mittelwerte und SEM der Leukozytenkonzentration in Abhängigkeit der Gruppeneinteilung.

Bei der Verlaufsbeobachtung der Leukozytenkonzentration lässt sich eine signifikante Wechselwirkung der Faktoren Zeit und Gruppe herausarbeiten ($F=4,332(4;88);p=0,003$).

Die gesunde Kontrollgruppe zeigt einen kontinuierlichen Anstieg der Leukozytenkonzentration, während die FM-Patienten nach einem zwischenzeitlichen Peak wieder einen Abfall der Leukozytenkonzentration aufweisen. (vgl. Abb.15)

4.3.2 Prozentuale Lymphozytenfraktion

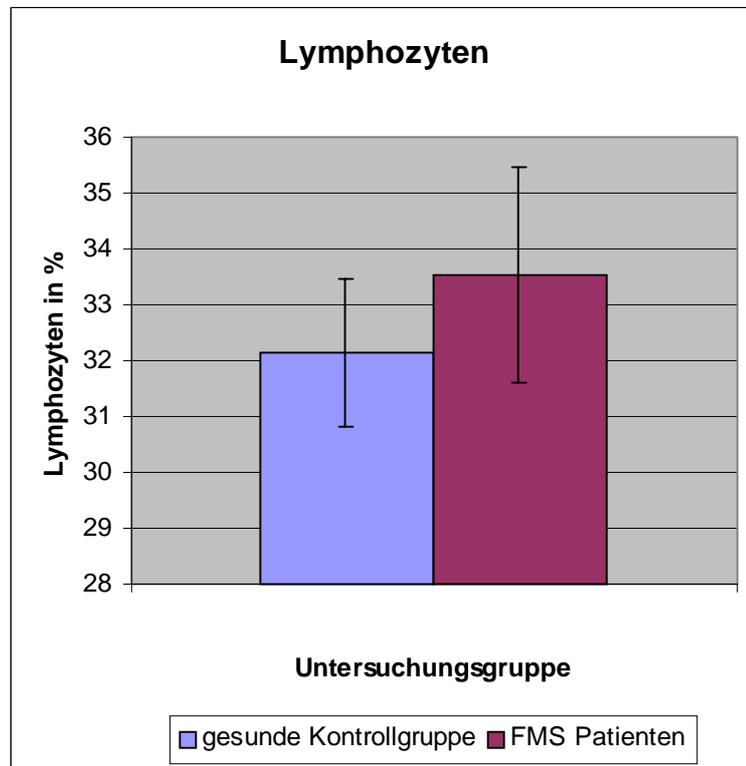


Abbildung 16: Mittelwerte und SEM der prozentualen baseline Lymphozytenfraktion in Abhängigkeit der Gruppeneinteilung.

Im baseline Vergleich zwischen der gesunden Kontrollgruppe und FM Kollektiv zeigt sich ebenfalls kein signifikanter Unterschied in dem prozentualen Anteil der Lymphozyten an den Gesamtleukozyten ($T=-0,592;p=0,559$).

(vgl. Abb.16)

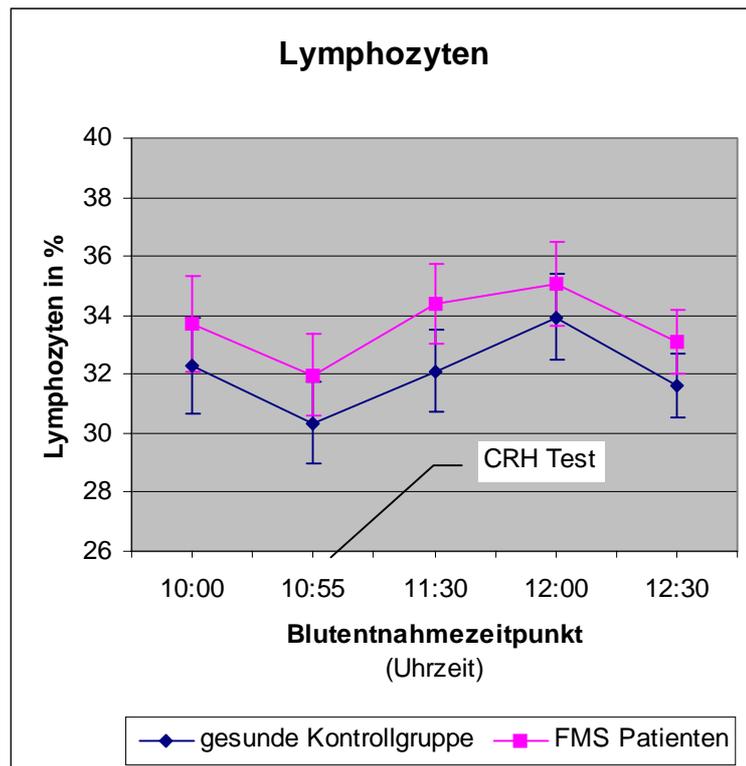


Abbildung 17: Mittelwerte und SEM der prozentualen Lymphozytenfraktion in Abhängigkeit der Gruppeneinteilung.

Der prozentuale Lymphozytenanteil zeigt bei der gesunden Kontrollgruppe und den FM-Patienten einen gleichsinnigen Verlauf, wenngleich das FM Kollektiv tendenziell höhere Werte aufweist. (vgl. Abb.17)

Statistisch jedoch zeigt sich bei der Wechselwirkung von Zeit und Gruppe kein signifikanter Effekt ($F=0,067(4;88);p=0,992$).

4.3.3 CD4+ und CD8+ Zellen

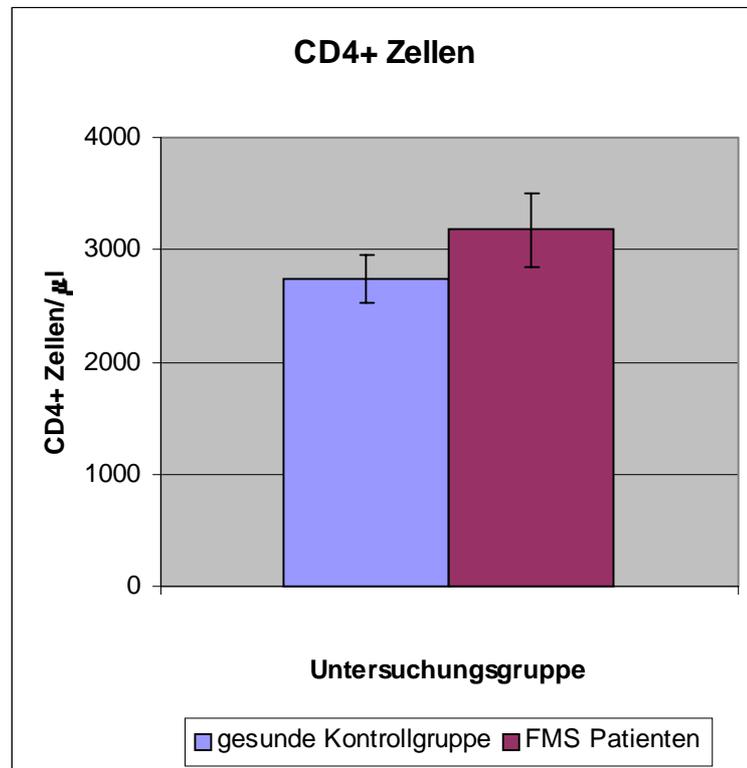


Abbildung 18: Mittelwerte und SEM der baseline CD4+ Zellkonzentration in Abhängigkeit der Gruppeneinteilung.

Im baseline Vergleich lässt sich auch bezüglich der CD4+ Zellen kein signifikanter Unterschied zwischen Patienten und Gesunden feststellen ($T=-1,09$; $p=0,286$). (vgl. Abb.18)

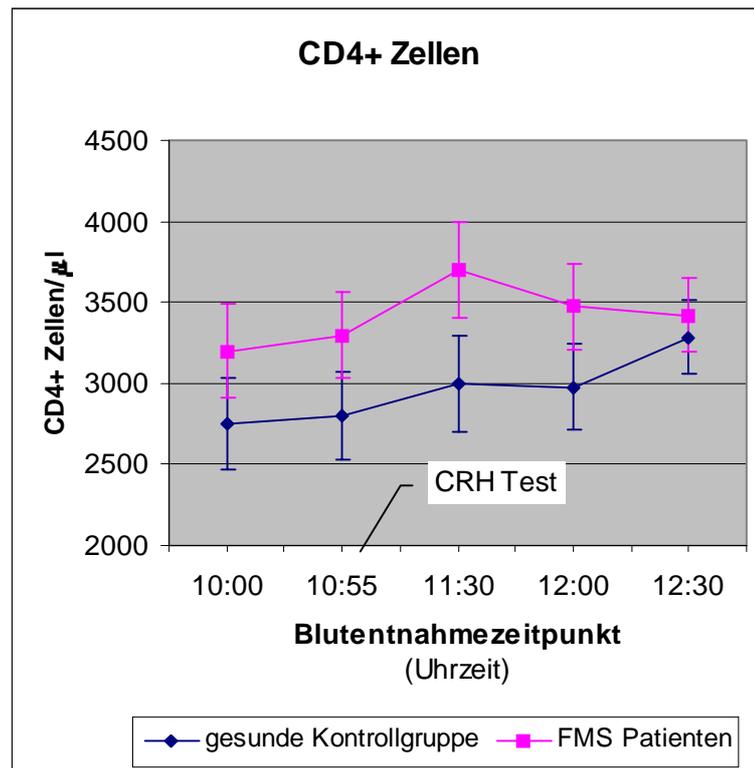


Abbildung 19: Mittelwerte und SEM der CD4+ Zellkonzentration in Abhängigkeit der Gruppeneinteilung.

Tendenziell zeigen sich bei den Fibromyalgiepatienten höhere CD4+ Konzentrationen als bei der gesunden Kontrollgruppe (vgl. Abb.19), jedoch ist die Wechselwirkung der Faktoren Zeit und Gruppe nicht signifikant, wobei das Signifikanzniveau nur knapp verfehlt wurde ($F=2,479(4;88);p=0,05$).

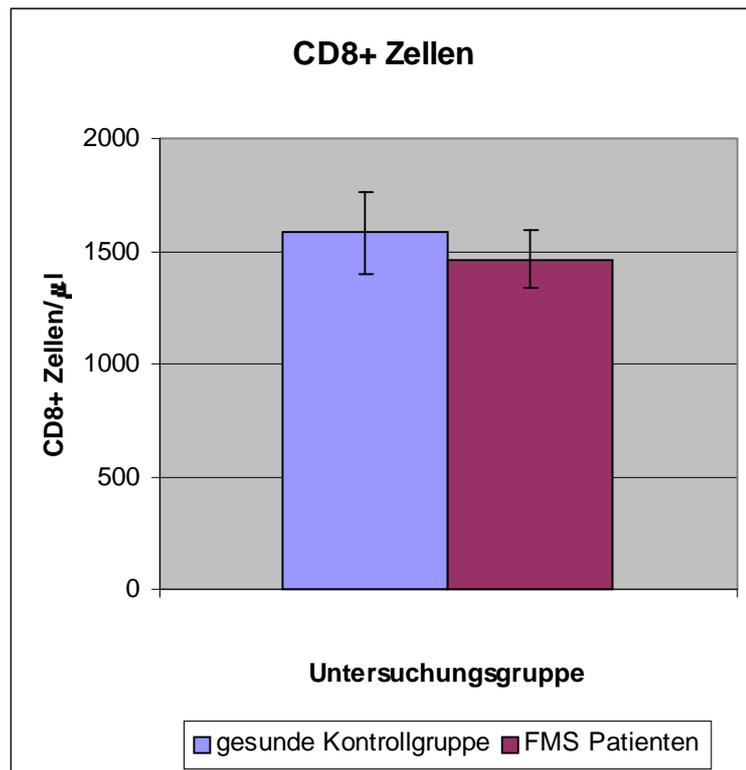


Abbildung 20: Mittelwerte und SEM der baseline CD8+ Zellkonzentration in Abhängigkeit der Gruppeneinteilung.

Im baseline Vergleich zeigt sich bei den CD8+ Zellen zwischen gesunder Kontrollgruppe und der FM-Gruppe kein signifikanter Unterschied ($T=0,533; p=0,599$). (vgl. Abb.20)

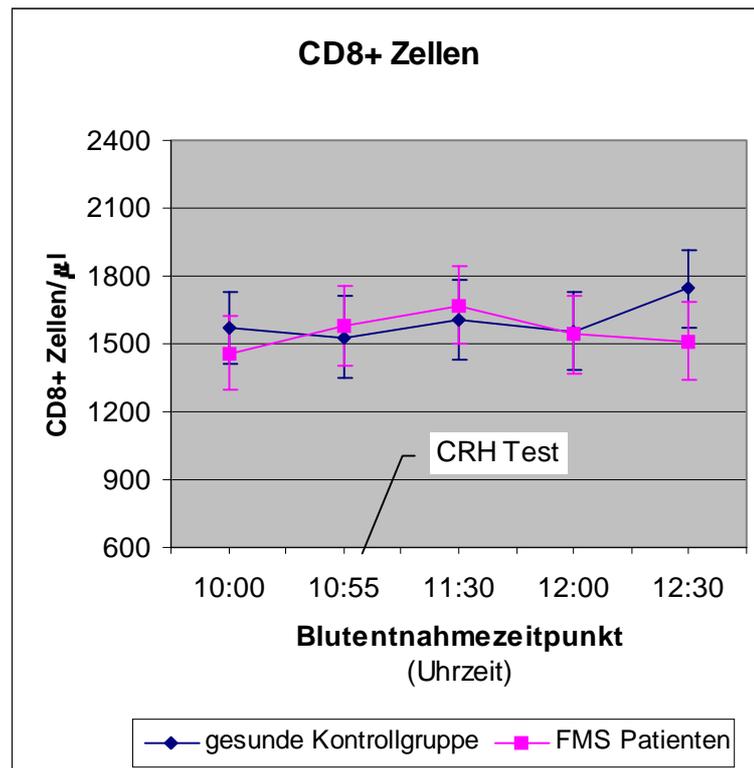


Abbildung 21: Mittelwerte und SEM der CD8+ Zellkonzentration in Abhängigkeit der Gruppeneinteilung.

Bezüglich der Beeinflussung der CD8+ Konzentration ergibt sich eine signifikante Wechselwirkung der Faktoren Zeit und Gruppe. ($F=2,813(4;88);p=0,03$)

Wie Abbildung 21 zeigt, besteht der Verlaufsunterschied hauptsächlich in dem Anstieg der Zellkonzentration bei Gesunden am Ende der Untersuchung, der bei den Kranken nicht auftritt.

4.3.4 CD3+ und CD19+ Zellen

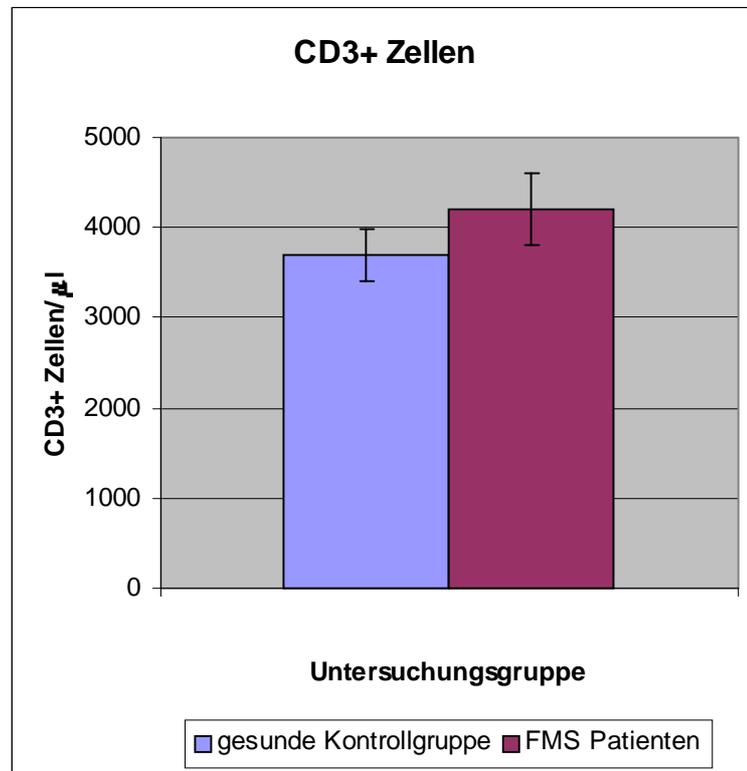


Abbildung 22: Mittelwerte und SEM der baseline CD3+ Zellkonzentration in Abhängigkeit der Gruppeneinteilung.

Im baseline Vergleich zeigt sich zwischen der gesunden Kontrollgruppe und der FM-Gruppe kein signifikanter Unterschied in der Konzentration der CD3+ Zellen ($T=-1,032$; $p=0,312$).
(vgl. Abb.22)

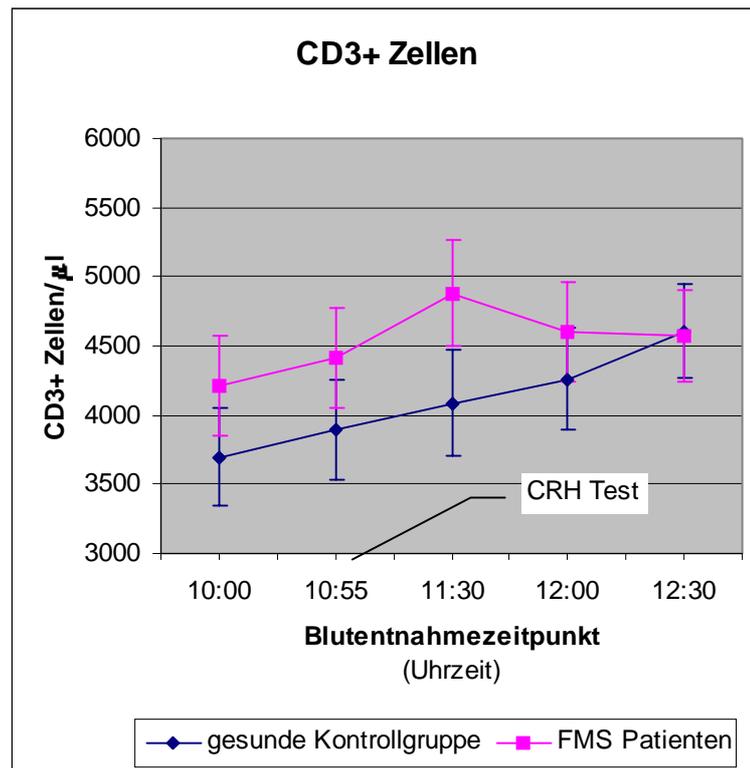


Abbildung 23: Mittelwerte und SEM der CD3+ Zellkonzentration in Abhängigkeit der Gruppeneinteilung.

In der zweifaktoriellen Varianzanalyse (Zeit x Gruppe) zeigt sich eine signifikante Wechselwirkung zwischen den Faktoren Zeit und Gruppe ($F=4,179(4;88);p=0,004$).

Im zeitlichen Verlauf zeigen die FM-Patienten gegenüber der gesunden Kontrollgruppe höhere Werte der CD3+ Zellen und einen Verlaufsgipfel beim 3. Messzeitpunkt statt des linearen Anstiegs der Kontrollgruppe. (vgl. Abb.23)

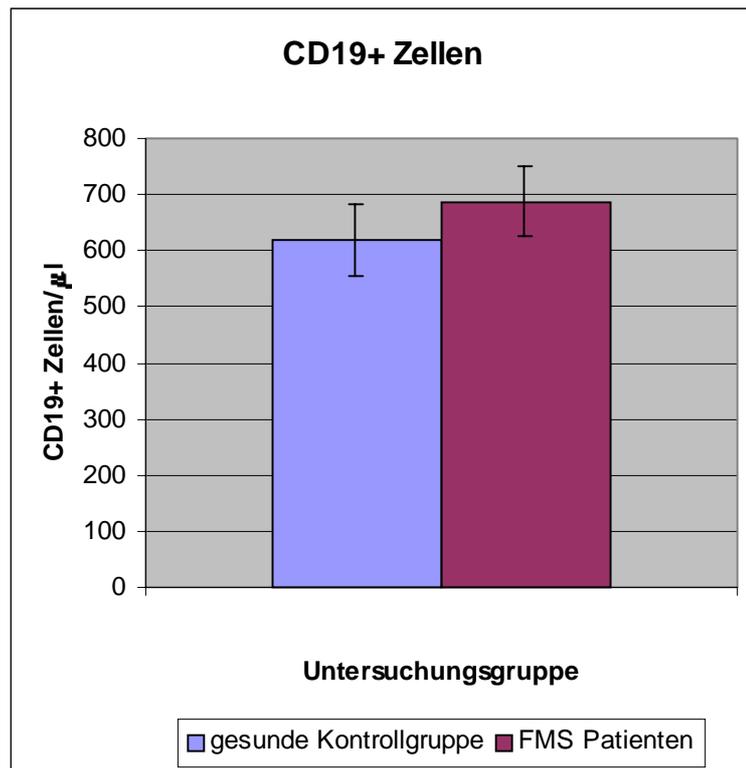


Abbildung 24: Mittelwerte und SEM der baseline CD19+ Zellkonzentration in Abhängigkeit der Gruppeneinteilung.

Im dargestellten Blockdiagramm (Abb.24) zeigt sich bezüglich des baseline Vergleichs der CD19+ Zellen kein signifikanten Unterschied zwischen der Experimental-Gruppe und der gesunden Kontrollgruppe ($T=-0,765$; $p=0,452$).

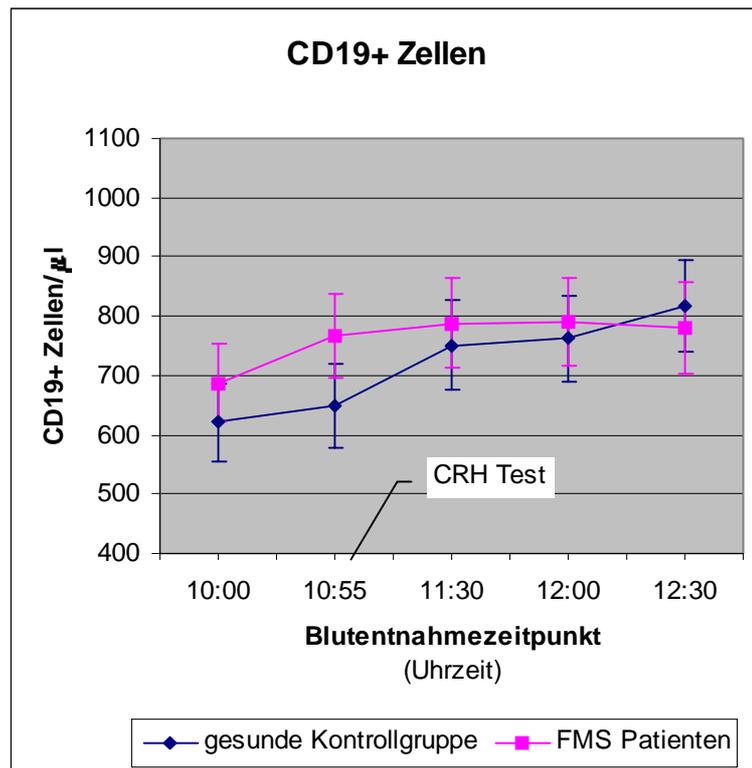


Abbildung 25: Mittelwerte und SEM der CD19+ Zellkonzentration in Abhängigkeit der Gruppeneinteilung.

In der zweifaktoriellen Varianzanalyse zeigt sich keine signifikante Beeinflussung der Konzentration der CD 19+ Zellen durch die Wechselwirkung der Faktoren Zeit und Gruppe ($F=2,073(4;88);p=0,091$), obwohl die FM-Patienten tendenziell höhere, aber flachere Verlaufskurven aufweisen. (vgl. Abb.25)

4.4 Der Einfluss der Depressivität auf die Immunparameter

4.4.1 Leukozyten

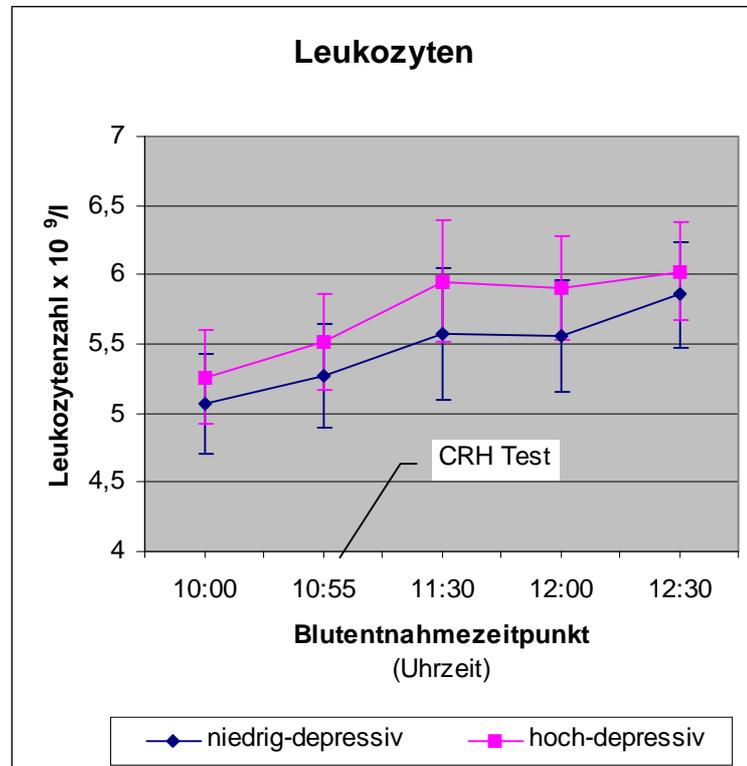


Abbildung 26: Mittelwerte und SEM der Leukozytenkonzentration in Abhängigkeit der Depressivität.

Tendenziell weisen die hoch depressiven Probanden zwar höhere Leukozytenkonzentrationen im Verlauf auf als die niedrig Depressiven, das Signifikanzniveau von $p \leq 0,05$ jedoch wird verfehlt ($F=0,254(1;22); p=0,619$).

(vgl. Abb.26)

Auch die Verlaufsunterschiede sind nicht signifikant, wie die Wechselwirkung zeigt ($F=0,295(4;88); p=0,88$).

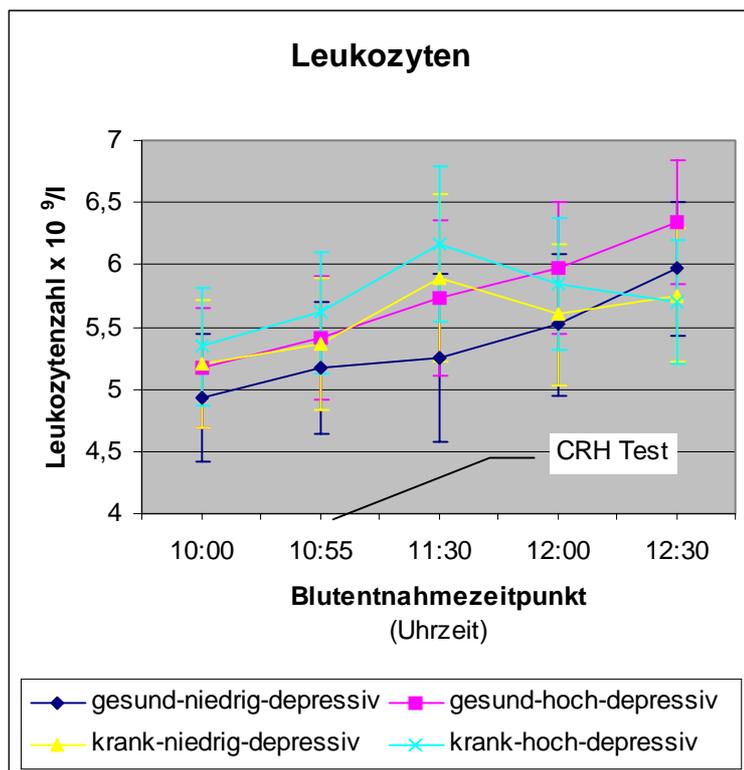


Abbildung 27: Mittelwerte und SEM der Leukozytenkonzentration in Abhängigkeit der Gruppeneinteilung und der Depressivität.

Auch in der dreifaktoriellen Varianzanalyse lassen sich die Verlaufsunterschiede der Abbildung 27 nicht durch eine signifikante Wechselwirkung zwischen den Faktoren Zeit, Gruppe und Depressivität bestätigen ($F=0,212(4;88);p=0,931$).

4.4.2 Prozentuale Lymphozytenfraktion

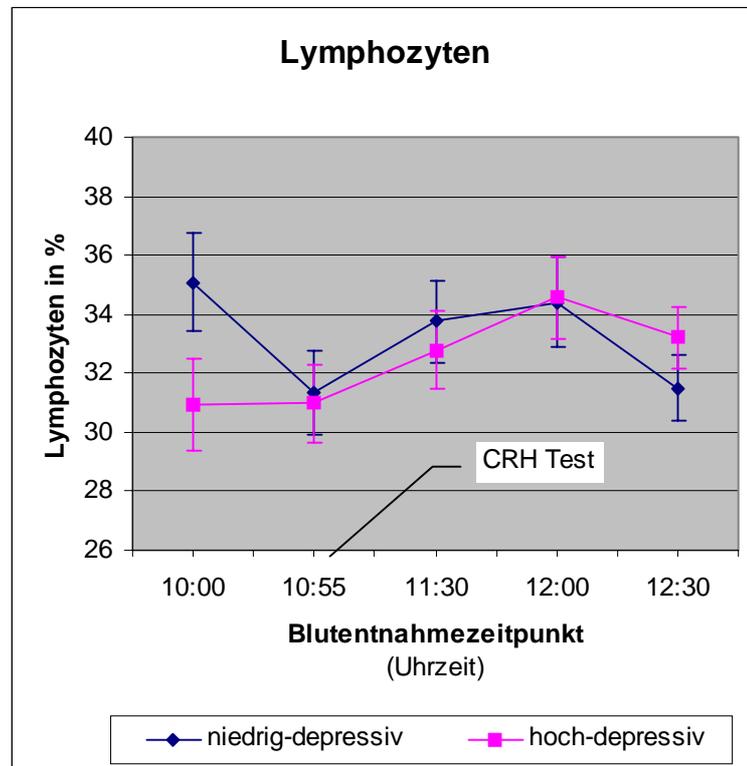


Abbildung 28: Mittelwerte und SEM der prozentualen Lymphozytenfraktion in Abhängigkeit der Depressivität.

Bei der zweifaktoriellen Varianzanalyse der Lymphozyten zeigt sich zwischen Zeit und Depressivität ebenfalls keine signifikante Wechselwirkung ($F=1,644(4;88);p=0,170$). (vgl. Abb.28)

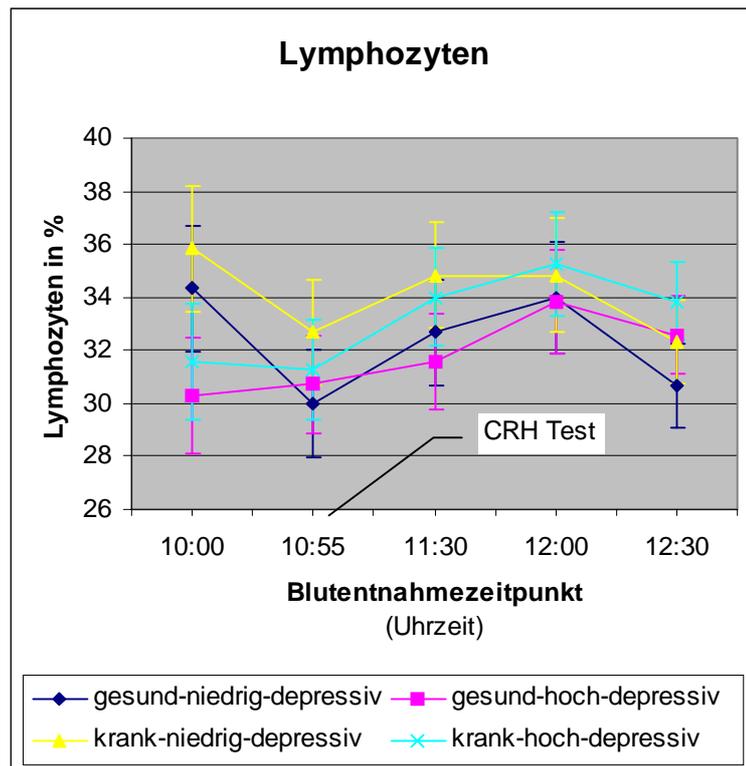


Abbildung 29: Mittelwerte und SEM der prozentualen Lymphozyten-Fraktion in Abhängigkeit der Gruppeneinteilung und der Depressivität.

Ebenfalls keinen signifikanten Einfluss auf den prozentualen Lymphozytenanteil ergibt die Wechselwirkung zwischen den Faktoren Zeit, Gruppe und Depressivität bei der Auswertung durch die dreifaktorielle Varianzanalyse ($F=0,095(4;88);p=0,984$). (vgl. Abb.29)

4.4.3 CD4+ und CD8+ Zellen

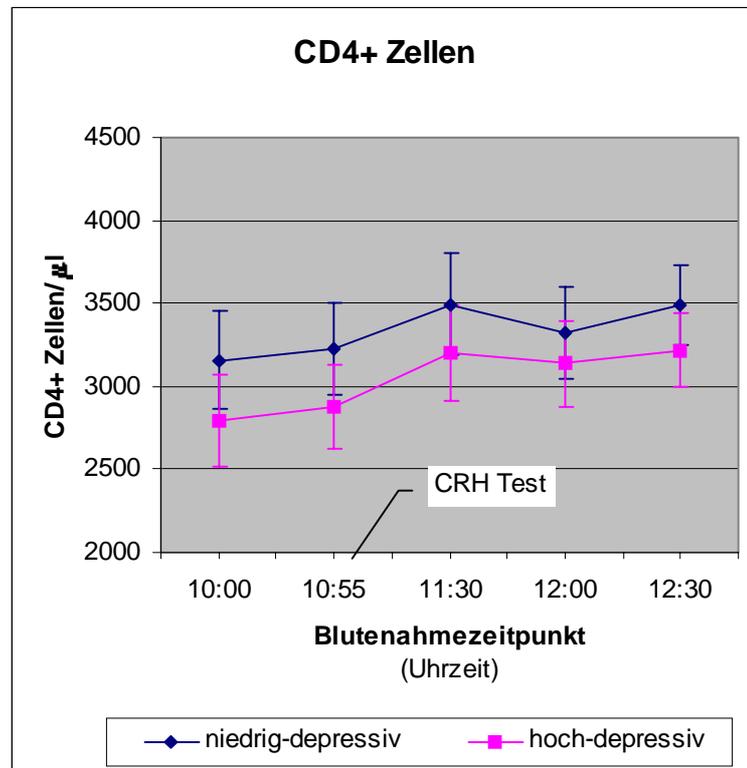


Abbildung 30: Mittelwerte und SEM der CD4+ Zellkonzentration in Abhängigkeit der Depressivität.

Die Konzentration der CD4+ Zellen zeigt keine signifikante Wechselwirkung zwischen den beiden Faktoren Zeit und Depressivität ($F=0,312(4;88);p=0,869$).

Wie in der Grafik (Abb.30) dargestellt, zeigen sich für beide Gruppen gleichsinnige Verläufe der CD4+ Zellen, jedoch auf einem unterschiedlichen Niveau. Niedrig Depressive zeigen dabei im Vergleich zu hochdepressiven Probanden höhere Konzentrationen von CD4+ Zellen.

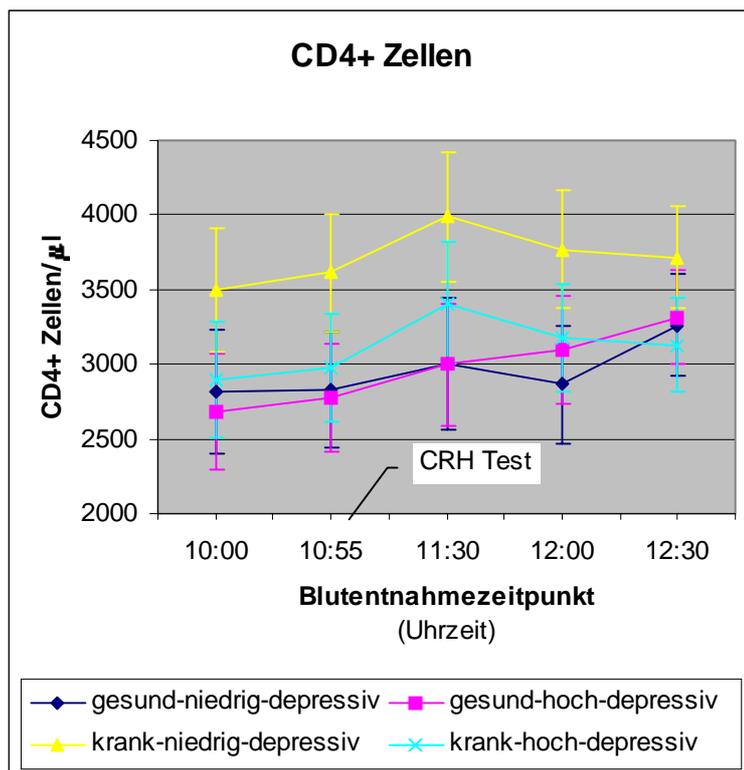


Abbildung 31: Mittelwerte und SEM der CD4+ Zellkonzentration in Abhängigkeit der Gruppeneinteilung und der Depressivität.

Bei der Krankheitsgruppen bezogenen Analyse des Depressivitätseinflusses auf die Konzentration der CD4+ Zellen fällt auf, dass die FM-Patienten höhere Werte haben als die gesunden Probanden, wobei die niedrig depressiven FM-Patienten die höchsten Werte aufweisen. (vgl. Abb.31)

Statistisch jedoch zeigt sich bei der dreifaktoriellen Varianzanalyse keine signifikante Beeinflussung der CD4+ Konzentration durch die Wechselwirkung zwischen den Faktoren Zeit, Gruppe und Depressivität ($F=0,25(4;88);p=0,909$).

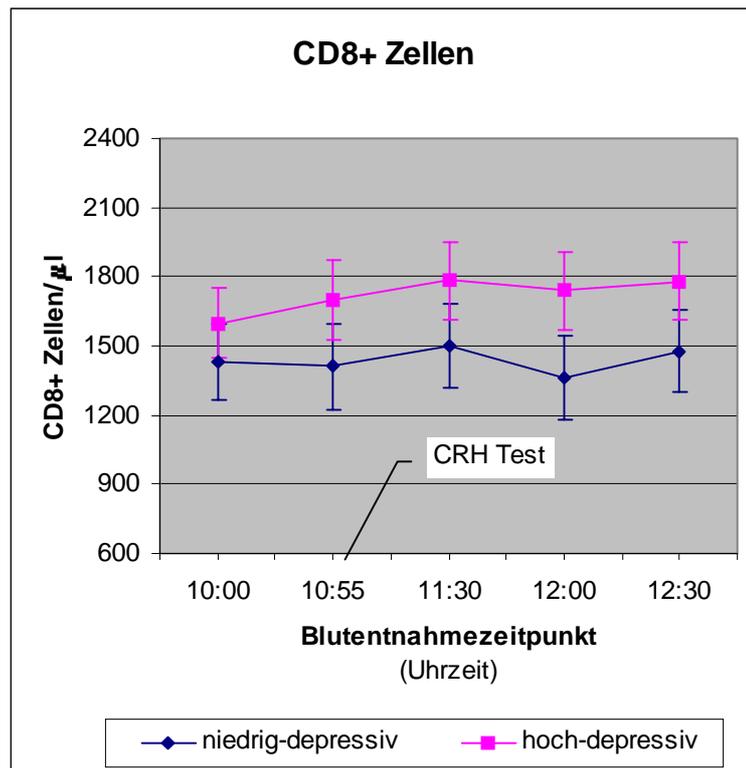


Abbildung 32: Mittelwerte und SEM der CD8+Zellkonzentration in Abhängigkeit der Depressivität.

In der Grafik (Abb.32) zeigen sich zwar tendenziell bei den hoch Depressiven höhere Werte der Konzentration von CD8+ Zellen als bei den niedrig Depressiven, statistisch jedoch zeigt sich kein signifikanter Haupteffekt ($F=1,466(1;22);p=0,239$) und keine signifikante Wechselwirkung von Zeit und Depressivität in Bezug auf die Konzentration der CD8+ Zellen ($F=1,098(4;88);p=0,363$).

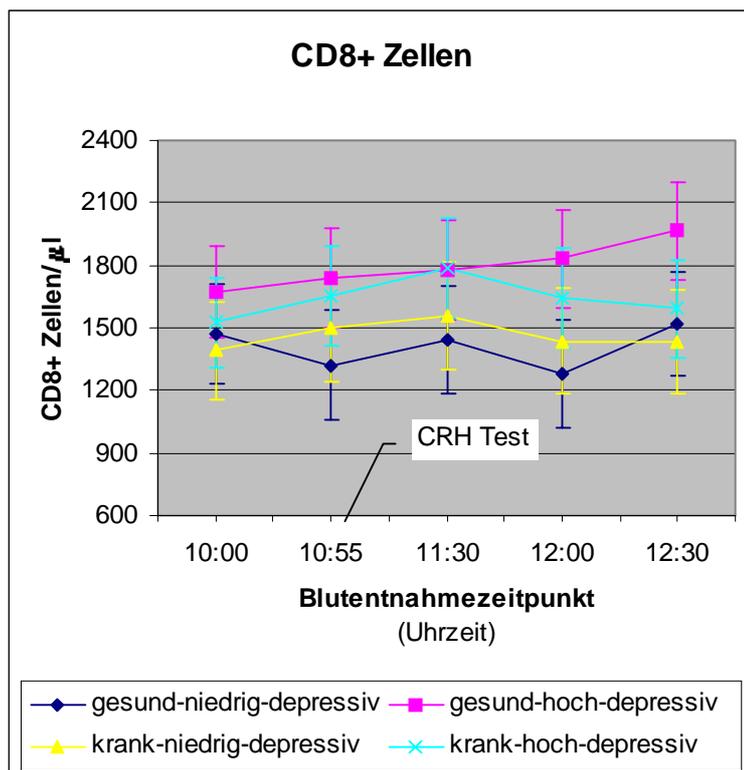


Abbildung 33: Mittelwerte und SEM der CD8+ Zellkonzentration in Abhängigkeit der Gruppeneinteilung und der Depressivität.

Auch die kombinierte Wirkung der Faktoren Zeit, Gruppe und Depressivität bringt bei der dreifaktoriellen Varianzanalyse keine signifikante Wechselwirkung für die Konzentration der CD8+ Zellen ($F=0,638(4;88);p=0,637$).

(vgl. Abb.33)

4.4.4 CD3+ und CD19+ Zellen

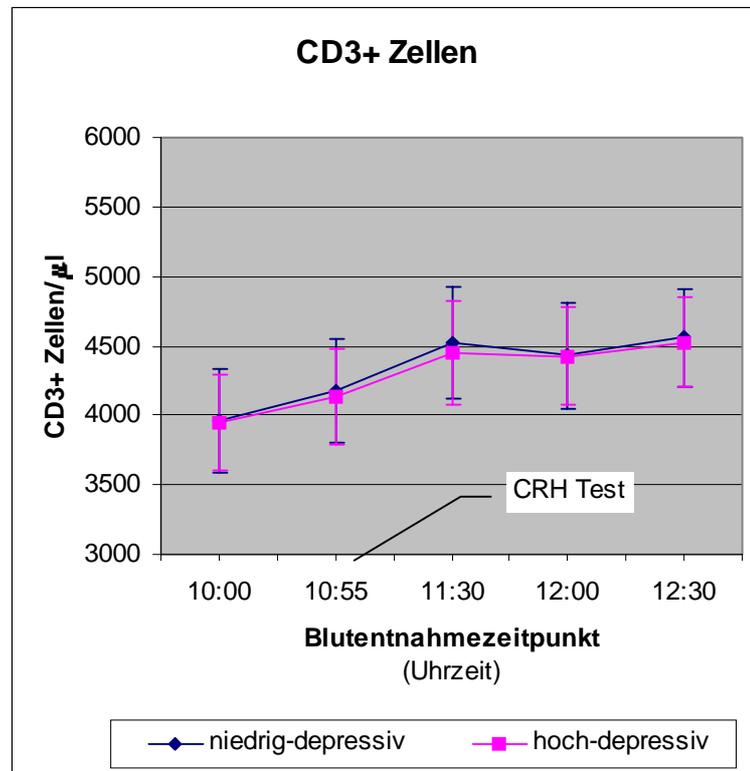


Abbildung 34: Mittelwerte und SEM der CD3+ Zellkonzentration in Abhängigkeit der Depressivität.

In der Grafik zeigt die Konzentration der CD3+ Zellen im zeitlichen Verlauf keinen Unterschied bei hoch und niedrig Depressiven. Die Wechselwirkung der Faktoren Zeit und Depressivität ist nicht signifikant ($F=0,101(4;88);p=0,982$).

(vgl. Abb.34)

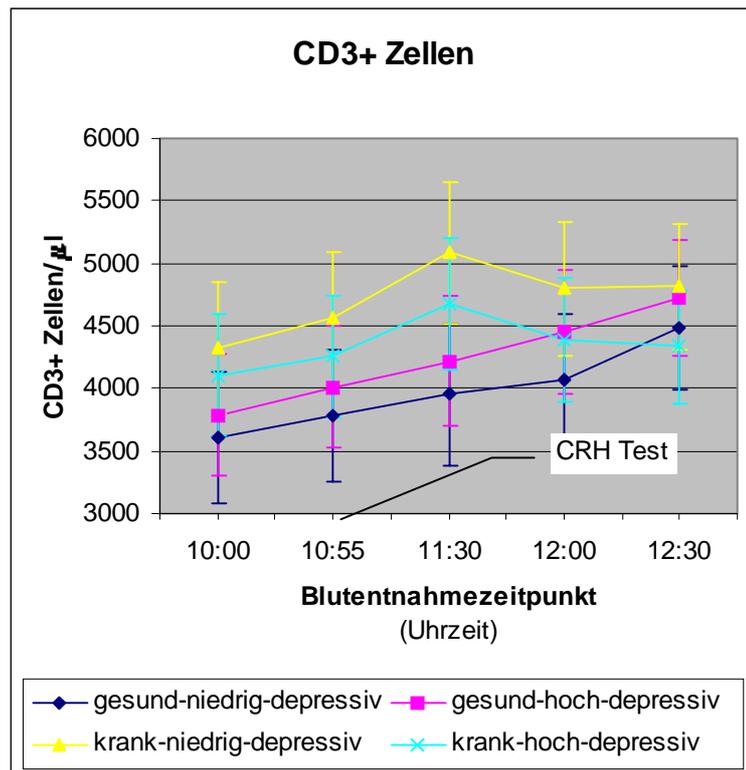


Abbildung 35: Mittelwerte und SEM der CD3+ Zellkonzentration in Abhängigkeit der Gruppeneinteilung und der Depressivität.

Auch in der dreifaktoriellen Varianzanalyse mit den Faktoren Zeit, Gruppe und Depressivität lässt sich keine signifikante Wechselwirkung bezüglich der CD3+ Konzentration feststellen ($F=0,31(4;88);p=0,871$), obwohl sich auch hier wie bei den CD4+ Zellen (vgl. Abb.31) besonders deutliche Unterschiede zwischen den niedrig depressiven Kranken und Gesunden abzeichnen. (vgl. Abb.35)

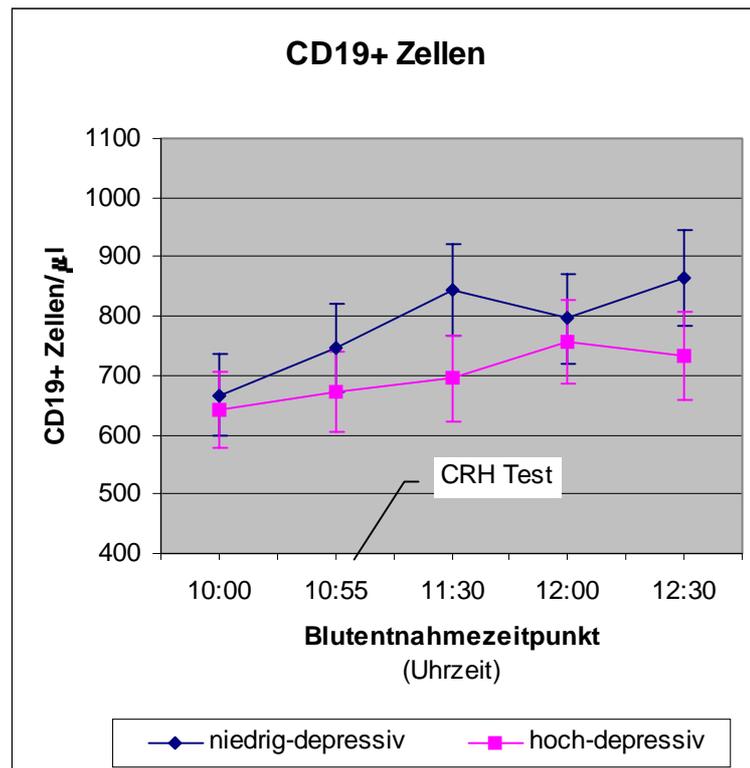


Abbildung 36: Mittelwerte und SEM der CD19+ Zellkonzentration in Abhängigkeit der Depressivität.

In der zweifaktoriellen Varianzanalyse zeigt sich keine signifikante Wechselwirkung zwischen den Faktoren Zeit und Depressivität ($F=1,968(4;88);p=0,106$), das heißt, die Konzentrationsverläufe der CD19+ Zellen unterscheiden sich bei hoch und niedrig depressiven Personen nur zufällig, obwohl die hoch depressiven Probanden im zeitlichen Verlauf insgesamt niedrigere CD19+ Konzentrationen zeigen als die niedrig Depressiven. (vgl. Abb.36)

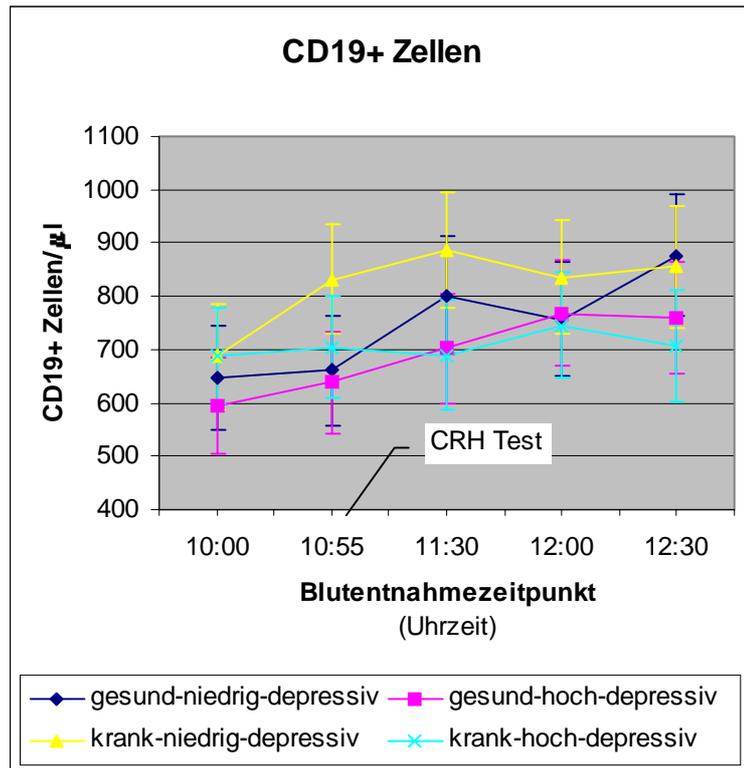


Abbildung 37: Mittelwerte und SEM der CD19+ Zellkonzentration in Abhängigkeit der Gruppeneinteilung und der Depressivität.

In der dreifaktoriellen Varianzanalyse wird die Wechselwirkung zwischen den Faktoren Zeit, Gruppe und Depressivität bezüglich der CD19+ Konzentration auch nicht signifikant ($F=0,765(4;88);p=0,551$), obwohl, wie Abbildung 37 zeigt, die niedrig depressiven Patienten deutlich steilere Anstiege der CD19+ Werte haben als die übrigen Gruppen.

5. Diskussion

5.1 Hormone (Cortisol, ACTH, Prolaktin)

Als pathophysiologische Ursache der nicht adäquaten HPA-Achsen Regulation bei FM wird in der Literatur eine überschießende ACTH Ausschüttung mit einer nicht entsprechenden Cortisolantwort nach CRH-Gabe angenommen (Neeck et al., 1998; Griep & de-Kloet, 1998). Jedoch findet man bei den Veröffentlichungen, unabhängig vom Publikationszeitpunkt, immer wieder gegensätzliche Beobachtungen und Messergebnisse der Cortisol- und ACTH Konzentrationen bei FM-Erkrankten. Die Arbeitsgruppe von Crofford (Crofford et al., 1994) fand insgesamt höhere Cortisolplasmaspiegel bei FM gegenüber der gesunden Kontrollgruppe. Dieser Effekt zeigte sich auch nach CRH-Gabe. Dabei war allerdings die ACTH-Antwort nur tendenziell, nicht aber signifikant höher. Einige Jahre später veröffentlichten Adler und seine Mitarbeiter (Adler et al., 1999) eine weitere Untersuchung zum Vergleich der HPA-Achse bei FM und gesunden Probanden. Dabei zeigten sich normale Cortisolspiegel und auch normale Sekretionsmuster von ACTH und Cortisol im Tagesverlauf. Zusätzlich wurde ein endogener Stress induziert, in dessen Folge eine signifikante Reduktion von ACTH bei unveränderter Cortisolantwort zu beobachten war. Aufgrund der bisherigen klinischen Untersuchungen von ACTH und Cortisol nach Stimulation durch den standardisierten CRH-Test bei Fibromyalgiepatienten lassen sich die Ergebnisse sowie die Methodik dieser Arbeit in die vorhandenen Untersuchungen bezüglich der Pathogenese der HPA-Achse gut einfügen. Im baseline Vergleich gibt es bei **Cortisol, ACTH** und **Prolaktin** keine signifikanten Unterschiede zwischen FM und Kontrollen. Die zweifaktorielle Varianzanalyse ergab jedoch signifikante Verlaufsunterschiede der **Cortisol**konzentration ($p=0,045$), wobei nach einem initialen Abfall der Cortisolkonzentration diese dann im Verlauf bei den FM-Patienten höher ist als in der gesunden Kontrollgruppe. Dieses Ergebnis stellt sich übereinstimmend mit den Beobachtungen der Arbeitsgruppe von Crofford (Crofford et al., 1994) dar. Im

Gruppenvergleich bezüglich der **ACTH**-Konzentrationsverläufe zeigt sich kein signifikanter Gruppenunterschied, was Crofford ebenso dokumentierte.

Die Ergebnisse mit der fehlenden gegensätzlichen Beeinflussung der ACTH- und der Cortisolkonzentration in Abhängigkeit von der Gruppe und den Messzeitpunkten belegt, dass das FMS nicht unbedingt als eine neuroendokrine Störung mit einer charakteristischen hyperreaktiven Hypophyse (vermehrte ACTH-Ausschüttung) und einer relativen Unterfunktion der NNR anzusehen ist. Diese Hypothese wurde bisher aber von mehreren Arbeitsgruppen immer wieder vertreten (u.a. Griep et al., 1993). Der **Prolaktin**-Regelkreis kann, wie schon erwähnt, durch zahlreiche Umwelteinflüsse, insbesondere auch durch bestimmte Innenwelteinflüsse beeinflusst werden. Deshalb ist Prolaktin, wie auch in dieser Arbeit, oft Gegenstand neuerer Untersuchungen bei FM. In der Literatur findet man, wie auch bei den Hormonen der HPA-Achse, gegensätzliche Aussagen über den Prolaktinspiegel bei Patienten mit Fibromyalgie. Adler und seine Mitarbeiter (Adler et al., 1999) untersuchten FM-Patienten und fanden keinen Unterschied der Prolaktinkonzentration in der FM-Gruppe im Vergleich zu der gesunden Kontrollgruppe. Dieses zeigt sich übereinstimmend mit den Ergebnissen der hier vorgelegten Arbeit. Sowohl im baseline Vergleich, als auch im Verlaufsvergleich zeigt sich kein signifikanter Unterschied der Prolaktinkonzentration. Die Arbeitsgruppe Neeck, Layka und Riedel (Neeck et al., 1998) fand nach der Simultaninjektion von verschiedenen relevanten Releasing-Hormonen eine höhere Sekretion von Prolaktin. Dieses kann jedoch damit erklärt werden, dass der Mix-Cocktail, der auch TRH beinhaltete, eine erhöhte Prolaktinfreisetzung zur Folge hatte (Schmidt & Thews, 1995). Bestätigt wurden die erhöhten Prolaktinspiegel jedoch auch in einer vorherigen Arbeit von Samborski (Samborski et al., 1996), bei der sich eine signifikant erhöhte Basalkonzentration von Prolaktin fand. Da an der Regulation des Prolaktins u.a. die schon erwähnten tuberoinfundibulären Zellen (TIDA-Zellen) beteiligt sind, die ständig Dopamin als Inhibitionsfaktor ausschütten und somit im Regelkreis der Umwelt- und Innenwelteinflüssen beteiligt sind, bleibt die Frage bestehen, welchen Einfluss die Depressivität bei FM auf den Prolaktinspiegel hat, da Depressivität auch mit einer verminderten Dopaminaktivität einhergeht (Pitchot, Anseau, Gonzalez Moreno, Hansenne, von Frenckell, 1992). Dieses wurde in einem eigenen Kapitel diskutiert (vgl. Kapitel 5.3.1).

5.2 Immunparameter (Leukozyten, prozentuale Lymphozytenfraktion, CD4+ und CD8+ Zellen, CD3+ und CD19+ Zellen)

Als weitere Untersuchungsparameter werden in dieser Arbeit mögliche Veränderungen im immunologischen Bereich mit Bestimmung der Gesamtleukozyten, des prozentualen Lymphozytenanteils und der Lymphozytensubpopulationen untersucht. Der immunologische Aspekt wird in der Literatur zu FM-Patienten noch wenig behandelt. Da aber CRH auch indirekt durch die vermehrte Glucocorticoidfreisetzung das Immunsystem unterdrückt und man weiß, dass die Kommunikation zwischen dem ZNS und dem Immunsystem bidirektional ist, wurde die Untersuchung der Immunparameter in diese Arbeit mit aufgenommen. Im baseline Vergleich zeigten sich keine Unterschiede bezüglich der untersuchten immunologischen Parameter. Statistisch jedoch erwiesen sich die Verläufe der Leukozytenkonzentration im Gruppenvergleich als signifikant unterschiedlich (Wechselwirkung der Faktoren Zeit und Gruppe, $p=0,03$). Dabei zeigt die gesunde Kontrollgruppe einen kontinuierlichen Anstieg der Leukozytenzahl nach CRH-Stimulation und die FM-Gruppe nach einem initialen Peak einen Abfall der Leukozytenkonzentration. Erwartungsgemäß zeigen die gesunden Probanden die bekannte Corticoidreaktion mit Anstieg der neutrophilen Granulozyten im Blut, die FM-Patienten jedoch nicht, wobei der Pathomechanismus bisher noch unklar bleibt. Der Anstieg der Leukozyten geschieht über eine verminderte Migration von Granulozyten aus dem Blut ins Gewebe (Kaiser & Kley, 1997). Hinsichtlich der prozentualen Lymphozytenfraktion zeigt sich im baseline Vergleich kein signifikanter Unterschied zwischen der FM-Gruppe und der gesunden Kontrollgruppe. Auch lassen sich für den prozentualen Lymphozytenanteil keine signifikant unterschiedlichen Verläufe bei den beiden Gruppen feststellen. FM-Patienten haben jedoch tendenziell höhere Werte als die Kontrollgruppe. Klassischerweise würde man durch Corticoide einen Abfall der zirkulierenden Lymphozyten (bis zu 75%) erwarten (Kaiser & Kley, 1997). Bezüglich der Lymphozytensubpopulationen (CD4+, CD8+, CD3+ und CD19+ Zellen) zeigt sich in allen baseline Vergleichen kein signifikanter Unterschied. In der zweifaktoriellen Varianzanalyse zeigt sich bezüglich der CD4+ Zellen auch kein signifikant unterschiedlicher Verlauf, aber FM-Patienten haben tendenziell höhere Werte als die gesunde Kontrollgruppe. Bei den CD3+ Zellen allerdings zeigt sich im

Gruppenvergleich ein signifikanter Verlaufsunterschied ($p=0,004$) mit höheren Werten in der Fibromyalgiegruppe, während bei den CD19+ Zellen kein signifikanter Verlaufsunterschied im Gruppenvergleich erkennbar ist. Der Grund für diese Veränderung bleibt zum jetzigen Zeitpunkt noch ungeklärt. Die Literatur lässt diesbezüglich ebenfalls keine hinreichenden Erklärungsansätze zu. Für die CD8+ Zellen kann ebenfalls ein signifikant unterschiedlicher Verlauf zwischen gesunden Probanden und FM-Patienten gezeigt werden ($p=0,03$). Diese Ergebnisse stimmen für die CD4+ und CD19+ Zellen mit den Untersuchungsergebnissen der Arbeitsgruppe von Samborski (Samborski et al., 1996) überein. Diese fanden bei Patienten mit primärer Fibromyalgie ebenfalls keinen signifikanten Unterschied bezüglich der CD4+ und CD19+ Zellen. Eine gewisse Parallelität zeigt sich hinsichtlich der erhöhten CD8+ Zellen bei den Fibromyalgiepatienten im Vergleich mit einer Untersuchung von der Arbeitsgruppe Hennig, Netter, Voigt (2001). Es handelte sich um eine Doppel-Blind-Studie (induzierter Stress bei public speaking), wobei eine Untersuchungsgruppe durch eine vorabendliche Dexamethasongabe supprimiert war. Es zeigte sich, dass die Cortisolausschüttung durch die Dexamethasongabe unterdrückt blieb, aber dass die CD8+ Zellen bis zum Ende der Beobachtung erhöht waren. In der Placebogruppe hingegen fielen die Zellzahlen auf die Ausgangswerte zurück. Da die Fibromyalgiepatienten im Gruppenvergleich signifikant erhöhte Cortisolwerte haben, demonstrieren die Daten, dass Cortisol möglicherweise eine wichtige Rolle in der Stress induzierten Neu-, und/oder Umverteilung der CD8+ Zellen spielt. Vorstellbar wären verschiedene Migrationsprozesse der Zellen durch verschiedene Glucocorticoideinflüsse (Hennig et al., 2001).

5.3 Depressivität

5.3.1 Hormonelle Veränderungen

In vorausgehenden Untersuchungen zur Fibromyalgie wurden Persönlichkeitskonstrukte, wie z.B. die Depressivität nur selten in Verbindung mit der hormonellen Regulation der HPA-Achse und der Ausschüttung peripherer Hormone gebracht, obwohl Störungen der HPA-Achse bei Depressiven diese Untersuchung nahe legt, da Fibromyalgiepatienten ja vermehrt depressiv sind. Deshalb wurde dieser Aspekt in die hier vorgelegte Arbeit mit aufgenommen. Bekannt ist, dass durch akuten Stress die Hypothalamus-Hypophysen-Achse stimuliert wird, mit der Folge der Steigerung der ACTH- und der Cortisolsekretion und anschließender Subsensitivität des Feed-back-Systems. Durch Einbeziehung der Depressivität ergaben sich unterschiedliche Sekretionsmuster. In der dreifaktoriellen Varianzanalyse wurde die Wechselwirkung von Zeit, Gruppe und Depressivität für die Cortisolkonzentrationsverläufe signifikant.

Dabei wiesen die niedrig depressiven FM-Patienten die höchsten Cortisolwerte und die hoch depressiven Patienten die niedrigsten Cortisolwerte auf. Eine tendenzielle Übereinstimmung dieser Ergebnisse zeigt sich mit denen einer Untersuchung von McCleery und Goodwin (2001). Dabei zeigte sich im kombinierten DEX/CRH-Test, dass hoch und niedrig neurotische Patienten unterschiedliche Hormonmuster bezüglich der HPA-Achse aufwiesen. Patienten mit niedrigen Neurotizismuswerten zeigten signifikant höhere Cortisolwerte als Patienten mit erhöhtem Neurotizismus, wobei der Mechanismus dieses Effektes noch unklar ist. Eine Herabregulation der Corticoidrezeptoren durch ständige stressbedingt erhöhte Cortisolwerte ist denkbar.

Watson und seine Arbeitsgruppe (Watson et al., 2001) machten bei chronisch depressiven Patienten andere Beobachtungen. Dort zeigten sich keine signifikanten Veränderungen bezüglich der Cortisolkonzentration nach Anwendung des CRH-Tests bei FM-Patienten und der Kontrollgruppe. Die Autoren schlussfolgerten daraus, dass die Funktion der HPA-Achse nicht immer bei chronischer Depression verändert sein muss.

Auch bei der dreifaktoriellen Varianzanalyse mit der Wechselwirkung von Zeit, Gruppe und Depressivität zeigt sich eine signifikante Abhängigkeit der ACTH-Konzentration

von dem Grad der Depressivität und der Gruppe ($p=0,033$). Dabei zeigen die gesunden hoch-depressiven Probanden erwartungsgemäß erhöhte ACTH-Konzentrationen im Vergleich zu den gesunden niedrig Depressiven. Ein umgekehrtes Verhältnis zeigt sich bei der FM-Gruppe, bei der die niedrig depressiven Patienten die höheren ACTH-Werte aufweisen als die hoch Depressiven.

Im baseline Vergleich der hormonellen Parameter (Cortisol, ACTH und Prolaktin) zeigt sich kein signifikanter Unterschied. Andere Beobachtungen wurden von der Arbeitsgruppe Gur und Mitarbeiter im Jahr 2004 gemacht. Dort zeigten sich hinsichtlich der basalen Hormonspiegel und des Grades der Depressivität unterschiedliche Cortisolwerte. Dabei wiesen hoch depressive FM-Patienten signifikant erniedrigte Cortisolwerte auf, wobei Letzteres im Einklang mit den hier gezeigten Ergebnissen steht. Die Autoren dieser Arbeitsgruppe interpretierten ihre Ergebnisse dahingehend, dass Depression womöglich eine erniedrigte Cortisolantwort hervorruft (s.o.) oder aber, dass durch niedrige Cortisolspiegel als biologischem Faktor, depressive Symptome hervorgerufen werden (Gur et al., 2004). Möglicherweise ist aber eher an eine Desensibilisierung des Cortisolsystems zu denken.

Man weiß, dass ein akutes Einwirken von Stressoren eine rasche Erhöhung der Cortisolspiegel im Blut bewirkt. Die wiederholte oder langanhaltende Applikation des gleichen Stressors bewirkt eine immer schwächere Antwort der HPA-Achse im Sinne einer Habituation (Schmidt & Thews, 1995). Wenn man davon ausgeht, dass Fibromyalgiepatienten dem Schmerz im Sinne eines chronischen Stressors ausgesetzt sind und man dann folglich annehmen müsste, dass sie eine schwächere HPA-Antwort hätten, stellt sich dies aber nicht übereinstimmend mit den hier dargelegten Ergebnissen dar. Das heißt ein weiterer Faktor, zum Beispiel der Depressionsgrad beeinflusst möglicherweise dieses komplexe System. Die Mediane im Depressionsscore liegen bei FM-Patienten höher als bei der Kontrollgruppe, so dass man auch von einer schweren Depression ausgehen kann. Diese Interaktion zwischen chronischen Stress und Depression (s.o.) führt bei Patienten mit Fibromyalgie zu einer unterschiedlichen Hormonregulation, weil es vielleicht Unterschiede in der Glucocorticoidrezeptoren-

dichte gibt, mit der Möglichkeit der unterschiedlichen up und down Regulation, wobei auch eine Zunahme der Rezeptorsensitivität denkbar wäre. Möglicherweise liegt auch eine rezeptorunabhängige Funktionsstörung vor. Zu denken ist dabei an eine erschöpfte Ausschüttung von Cortisol bei Patienten mit chronischem Stress und erhöhter Depressivität. Durch die unterschiedlichen Mediane der Depression bei FM und gesunden Probanden ist auch eine unterschiedliche Wechselwirkung denkbar. Bei der FM-Gruppe kristallisiert sich in Abhängigkeit des Depressivitätsgrades ein umgekehrtes Sekretionsmuster bezüglich der Cortisol und ACTH-Konzentration im Vergleich zur gesunden Kontrollgruppe heraus (s.o.). Ein weiterer Erklärungsansatz für diese abnorme Regulation beinhaltet auch die Möglichkeit der Adaptation an chronische Stresssituationen durch ständige Schmerzen, welche dann mit Störungen der humoralen Rückkoppelung, im Sinne einer down-Regulation der HPA-Achse, zur Vermeidung einer Überreaktion oder Überstimulation einhergeht.

Die Prolaktinkonzentration zeigt nur eine tendenzielle Beeinflussung durch die Depressivität in der zweifaktoriellen Varianzanalyse. Dabei hatten die niedrig depressiven Probanden höhere Prolaktinanstiege. Erwartungsgemäß jedoch ist bei Depression Dopamin vermindert, dieses müsste allerdings dann bei Depressiven zu höheren Prolaktinwerten führen. In der dreifaktoriellen Varianzanalyse ließ sich aber keine signifikante Wechselwirkung von Zeit, Gruppe und Depressivität für die Prolaktinkonzentration zeigen.

Letztendlich stellt sich die Frage, ob die Depressivität als Folge des chronischen Schmerzes anzusehen ist, oder ob sie möglicherweise als eine wichtige Voraussetzung zum Erwerb des FMS zu verstehen ist. In der Literatur wird dies kontrovers diskutiert. Zum einen besteht bei FM-Patienten das Phänomen der veränderten Schmerzwahrnehmung, zum anderen scheint es, dass sie im psychosozialen Verhalten eine geringere Anpassung haben und dadurch einem chronischen Stress ausgesetzt sind. Weiterhin weiß man, dass psychosozialer Stress und psychische Auffälligkeiten bei FM vermehrt zu beobachten sind und auch eine manifeste Depression, Ängstlichkeit- und Somatisierungstendenzen üblicherweise gefunden werden (Wolfe & Hawley, 1998).

5.3.2 Immunologische Veränderungen

Untersuchungen mit dem standardisierten CRH-Test und der speziellen Fragestellung der möglichen inflammatorischen Wirkung bei Patienten mit FM und Depression gibt es in der Literatur sehr selten. Meistens werden verschiedene Cytokinwirkungen und Immunaktivierungen untersucht, jedoch kaum in Abhängigkeit der Depressivität. Bezüglich der Lymphozytensubpopulation lässt sich in der Literatur ebenfalls sehr wenig finden. Deshalb wurde diese Fragestellung in die Arbeit mit aufgenommen. Bei der Leukozytenkonzentration lässt sich in der zweifaktoriellen Varianzanalyse durch die Wechselwirkung der Faktoren Zeit und Depressivität nur ein tendenzieller, nicht aber signifikanter Verlaufsunterschied zeigen. Dabei zeigen die hoch depressiven Probanden tendenziell höhere Leukozytenwerte als die niedrig Depressiven. Der genaue Pathomechanismus bleibt bisher noch unklar. Möglicherweise haben hoch Depressive auch einen vermehrten Stress mit vermehrter Cortisolsekretion und somit durch die Glucocorticoidwirkung (wie schon erwähnt) eine passagere Leukozytenanhebung im Blut. Bezüglich der prozentualen Lymphozytenfraktion zeigt sich weder durch die Wechselwirkung von Zeit und Depressivität noch durch die Wechselwirkung von Zeit, Gruppe und Depressivität ein signifikanter Gruppen- oder depressionsabhängiger Verlaufsunterschied. Bei der Betrachtung der Lymphozytensubpopulation jedoch lassen sich für die CD4+ Zellen tendenziell bei FM-Patienten höhere Werte als in der Kontrollgruppe feststellen, wobei die niedrig depressiven Patienten die höchsten Werte aufweisen, was jedoch statistisch nicht signifikant ist. Bei den CD8+ Zellen zeigt sich durch die Wechselwirkung von Zeit und Depressivität ebenfalls nur ein tendenzieller Verlaufsunterschied mit erhöhten Werten bei den hoch depressiven Probanden. Die CD3+ Zellen zeigen zwar weder in Form der Wechselwirkung der Faktoren Zeit und Depressivität, noch in der Wechselwirkung von Zeit, Gruppe und Depressivität signifikante Gruppenunterschiede, tendenziell aber haben niedrig-depressive FM-Patienten höhere CD3+ Konzentrationen als hoch-depressive FM-Patienten, während es in der Kontrollgruppe genau umgekehrt ist. Dort weisen die niedrig-depressiven Probanden niedrigere CD3+ Konzentrationen auf als die hoch-depressiven Probanden. Für die CD19+ Zellen lässt sich durch die Wechselwirkung von Zeit und Depressivität kein signifikanter Verlaufsunterschied zeigen. Insgesamt weisen niedrig Depressive

höhere Werte auf als hoch Depressive. Durch die Wechselwirkung von Zeit, Gruppe und Depressivität ergeben sich für die Konzentration der CD19+ Zellen ebenso keine differenten Verläufe, tendenziell aber zeigen auch hier die niedrig depressiven Probanden der jeweiligen Gruppe höhere Werte als die hoch-depressiven Probanden der entsprechenden Gruppe.

Diese Ergebnisse zeigen teilweise Parallelen zu den bisherigen Untersuchungen, wobei es in der Literatur bezüglich der Veränderungen der Lymphozytensubpopulationen und der speziellen Fragestellung hinsichtlich des Depressionsgrades bei Fibromyalgiepatienten kaum Untersuchungen gibt. Die Arbeitsgruppe von Maes (Maes et al., 1999) untersuchte Interleukine und CD8+ Zellen bei Patienten mit FM, die zusätzlich noch eine hohe Inzidenz von depressiven Symptomen aufwiesen. Dabei waren die CD8+ Zellen in der FM-Gruppe signifikant niedriger als in der Kontrollgruppe. Eine weitere aktuelle Arbeit zeigt ebenfalls die Verknüpfung von Immunparametern, FM und Depression. Dabei wurden allerdings nur Interleukine bestimmt. Das Ziel der Studie war jedoch das gleiche wie in dieser Arbeit, nämlich die Untersuchung der Immunaktivierung bzw. der inflammatorischen Antwort bei Fibromyalgie und Depressivität. Man stellte fest, dass gewisse Interleukinkonzentrationen im baseline Vergleich (IL-8, IL-2) in der FM-Gruppe signifikant höher waren (Gur et al., 2002). Um allerdings die mögliche Interaktion und pathognomonische Bedeutung von Interleukinen und Lymphozyten bei Fibromyalgie zu erklären bedarf es weiterer Untersuchungen, weil zum Teil auch Interleukine von CD8+ und CD4+ Zellen etc. gebildet werden (Pschyrembel, 2002).

Insgesamt liegen die Konzentrationen der CD4+, CD8+ und CD3+ Zellen in der hier durchgeführten Arbeit bei den Fibromyalgiepatienten höher als in der gesunden Kontrollgruppe, wobei man spekulativ eine mögliche zelluläre Aktivierung ähnlich der Inflammation bei rheumatoider Arthritis (RA) annehmen könnte. In einem Artikel von Connor und Leonard (1998) wird die Interaktion von Depression, Stress und Immunreaktivität verdeutlicht. Dabei zeigte sich, dass eine Hypersekretion von Cytokinen an der Entstehung von Depressionen beteiligt ist. Weiterhin wurde berichtet, dass die immunologische Aktivität neurochemische Veränderungen, sowie

Verhaltensänderungen in Labortieren verursachte (Connor & Leonard, 1998). Vieles davon bleibt bis zum jetzigen Zeitpunkt noch unklar. Aber vielleicht kann auch eine gesteigerte immunologische Aktivität bei FM-Patienten als ein weiterer Mechanismus verstanden werden, der durch die verminderte Cortisolreaktion hervorgerufen wird und somit möglicherweise sekundär die Depression verstärkt.

Eine weitere aktuelle Arbeit aus dem Jahr 2004 zeigt zum Teil übereinstimmende Ergebnisse bezüglich der CD4+ Zellen. Dabei wurden hinsichtlich der Immunaktivierung und Depression Frauen mit RA untersucht. Depressive Symptome wurden durch klinische Skalen und durch baseline-Werte zu Beginn sowie nach einer Woche Stress erfasst. Es zeigte sich ein Anstieg von CD4+ Zellen, sowie ein Abfall der CD8+ Zellen in der Gruppe der RA-Patienten. Weiterhin zeigte sich in der Untergruppe der RA-Patienten mit erhöhter Depressivität eine größere CD4+ Aktivierung. Dieses zeigt sich übereinstimmend im Gruppenvergleich (FM versus Kontrolle), mit ebenfalls tendenzieller Erhöhung der CD4+ Konzentrationen in der FM-Gruppe. Dies bestätigt, dass psychische Faktoren bei der FM und auch bei der RA, bezogen auf den autoimmunen Prozess, eine signifikante Rolle spielen (Zautra et al., 2004).

5.4 Anschlussfragen

Für diese Arbeit wäre es besser gewesen, wenn die Fallzahl der Fibromyalgiepatienten und der zugehörigen Kontrollen höher gewesen wäre. Diese geringe Fallzahl hatte mehrere Gründe: Zum einen hatten viele FM-Patienten zum Untersuchungszeitpunkt eine medikamentös-antidepressive Therapie oder eine Psychotherapie, die sie nicht beenden wollten, wodurch letztendlich zwei Ausschlusskriterien erfüllt waren. Zum anderen sagten manche Probanden kurzfristig den vereinbarten Untersuchungstermin ab, weil sie sich an diesem Tag nicht in der Lage fühlten die Untersuchung durchführen zu lassen. Andere hatten sich gegen eine i.v. Gabe (hier CRH) ausgesprochen, so dass die Rekrutierung geeigneter Patienten unendlich mühsam war. Darüber hinaus hätte man bezüglich des direkten Vergleiches von RA und FM gerne das Kollektiv der RA Patienten in die Untersuchung mit aufgenommen. Dies war initial auch geplant, jedoch wurden seinerzeit in der rheumatologischen Klinik der Justus-Liebig- Universität noch zeitgleich weitere Studien bezüglich der RA durchgeführt, und die Patienten waren nicht motiviert an mehreren Untersuchungen zeitgleich teilzunehmen.

Um die FM endgültig aus dem rheumatischen Formenkreis zu streichen, fehlen aber noch Studien im direkten Vergleich von FM und RA. Gerade bezüglich der Depressivität und anderer Persönlichkeitskonstrukte fehlen noch stichhaltige Daten. Die Schwierigkeit bei solchen Untersuchungen besteht darin, dass die Patienten im akuten Schub der RA massive Schmerzen haben (bes. der Fingergrundgelenke) und nur ein sehr kleines Zeitfenster besteht, um die Erhebungen mit Fragebögen bzgl. Persönlichkeit, Depression, Befindlichkeit etc. ohne eine zeitgleiche Cortisontherapie durchzuführen. Das zeitgerechte Untersuchen dieser Patienten zusammen mit den Fibromyalgiepatienten ist im klinischen Alltag und organisatorisch sehr schwierig.

Bezüglich der Zukunftsaussichten muss man sich fragen, wohin die Forschung bei der Fibromyalgie tendiert, und welche „evidence based medicine“ sich daraus entwickelt.

Laut aktueller Veröffentlichungen wird die FM immer noch belächelt und nicht im Kontext mit den Symptomen aus anderen Fachgebieten gesehen. Im Vergleich zur RA gibt es bisher keine objektiv messbaren Parameter wie Entzündungszeichen oder Interleukin Freisetzung. Weiterhin findet man in der Literatur über die FM Ansichten,

dass dieses Syndrom als „nicht real“ dargestellt wird (Ehrlich, 2003). Da heißt es, dass zunächst niemand eine Fibromyalgie hat. Das bedeutet: FM ist eine reine Ausschlussdiagnose, die erst dann gestellt werden darf, wenn kein anderer Grund für die Schmerzen gefunden werden konnte. Der entsprechende Autor äußerte sich dahingehend, dass keine objektiven Entdeckungen gemacht wurden und dass auch keine akzeptablen Definitionen gefunden wurden. Man sehe insgesamt gehäuft, dass chronische Schmerzen in einen sogenannten „Lifestyle-Mix“ involviert sind. FM wird in diesem Artikel als ein iatrogenes Syndrom bezeichnet (Ehrlich, 2003).

Es ergibt sich die Frage wie sich die Immunparameter im Vergleich zu anderen rheumatischen Erkrankungen verhalten, wie zum Beispiel im Vergleich zur aktiven rheumatoiden Arthritis.

Eine weitere mögliche Untersuchung betrifft die Unterschiede der Fibromyalgie zur rheumatoiden Arthritis bezüglich der Beeinflussung der Depressivität. Zeigen sich dort ebenso signifikante Unterschiede wie in der Fibromyalgiegruppe und wenn ja, welche spezifischen Veränderungen lassen sich bei der humoralen und immunologischen Antwort aufzeigen? Jene beiden Patientengruppen aus dem rheumatischen Formenkreis sollten in weiteren Untersuchungen im direkten Vergleich untersucht werden, um weitere Charakteristika der Pathogenese und der Diagnosefindung bei Fibromyalgiepatienten aufzuzeigen. Letztendlich wird dies in der Literatur noch ziemlich kontrovers diskutiert. Gehört die Fibromyalgie überhaupt zum rheumatischen Formenkreis oder handelt es sich eher um eine psychosomatische oder sogar psychiatrische Erkrankung, bei der die Depression in ihrer manifesten Form mit den symptomatischen Begleiterkrankungen eine entscheidende Rolle spielt? Ein weiterer wichtiger Aspekt scheint die Diagnosefindung in Abhängigkeit der verschiedenen Fachdisziplinen zu sein. Das heißt, stehen zum Beispiel die „rein körperlichen“ Symptome mit Myalgien und vegetativen Begleitsymptomen im Vordergrund, so konsultieren die Patienten eher einen Orthopäden, Rheumatologen oder Internisten. Wenn aber Depression, Antriebsarmut und Inaktivität im Vordergrund stehen werden von den Patienten Psychiater und Psychotherapeuten aufgesucht, was zu verschiedenen Arbeitshypothesen und Therapien führt.

Laut der Literatur und der Eigenanamnese haben Fibromyalgiepatienten eine sehr lange Patientenkarriere, und sehr oft werden die wechselnden Beschwerden vom Arzt nicht ernst genommen, wobei sich die Patienten nicht selten als Simulanten fühlen, was wiederum eine weitere psychosoziale Belastungssituation bedingt und zum Schluss einen regelrechten Circulus vitiosus entstehen lässt. Auch wenn sich verschiedene Arbeitsgruppen zum Nachweis intrazellulärer Veränderungen und einzelner Muskelveränderungen und deren Pathophysiologie beschäftigen darf man die psychologischen Veränderungen bei Fibromyalgiepatienten nicht vernachlässigen.

Wie diese Arbeit zeigt, müssen vielmehr die Persönlichkeitskonstrukte (z.B. Depressivität) mit objektiven Parametern korreliert werden, um ggf. neue Aspekte in diesem Bereich hervorzubringen.

In der Summe der Langzeitbeobachtungen passt das Fibromyalgiesyndrom mit all seinen Beobachtungen eher zum psychosomatischen Formenkreis als zur strukturellen rheumatischen Erkrankung.

6. Zusammenfassung

6.1 deutsche Version

Die vorliegende Arbeit untersucht psychoendokrine und psychoimmunologische Reaktionen unter einer standardisierten hormonellen Stimulation mit Corticotropin-Releasing-Hormon bei 13 Patienten mit Fibromyalgie im Vergleich zu 13 gesunden, streng parallelisierten Probanden und berücksichtigt dabei den Einfluss der Depressivität auf die Hormonparameter. Gemessen werden hierzu zum einen verschiedene Hormone der HPA-Achse (ACTH, Cortisol) und Prolaktin in einem Untersuchungszeitraum von drei Stunden mit zeitlich definierten Blutentnahmen und zum anderen Immunparameter, wozu die Gesamtleukozyten und Subpopulationen von T- und B-Lymphozyten, mit Bestimmung von CD4+, CD8+, CD3+ und CD19+ Zellen, zählen. Ferner wurden die Patienten und gesunden Probanden hinsichtlich ihrer habituellen Depressivität untersucht und in hoch bzw. niedrig depressiv unterteilt. Zu einem definierten Zeitpunkt wurde ein standardisierter, klinisch verwendbarer CRH-Test als Simultaninjektion in die Vene gegeben. Danach erfolgte im zeitlichen Verlauf von 10:00 Uhr bis 13:00 Uhr eine regelmäßige Blutentnahme mit anschließender Verarbeitung und Bestimmung der zu untersuchenden Parameter. Die Hormone wurden im Serum mit einem ELISA-Test bestimmt. Die Lymphozytensubpopulationen (CD4+ und CD8+ Zellen sowie CD3+ und CD19+ Zellen) wurden durchflußzytometrisch (FACScan™) untersucht. Die habituelle Depressivität wurde mit dem Depressivitätsinventar (Zung/von Zerssen) erfasst. Dabei zeigen sich im baseline-Vergleich beider Gruppen keine signifikanten Unterschiede bezüglich Cortisol, ACTH und Prolaktin. In der zweifaktoriellen Varianzanalyse zeigt sich für die Cortisolkonzentration eine signifikante Wechselwirkung von Zeit und Gruppe ($p=0,045$). Dabei hatten FM-Patienten nach einem initialen Abfall höhere Werte als die gesunde Kontrollgruppe. Insgesamt jedoch zeigt sich dabei kein Hinweis auf eine gestörte HPA-Achse. Durch die Gruppierung des Kollektivs in hoch und niedrig Depressive zeigen sich im zeitlichen Verlauf und der gleichzeitigen Berücksichtigung

der Faktoren Gruppe und Depressivität zum Teil signifikante Unterschiede der ACTH und Cortisolkonzentration. Dabei weisen die niedrig depressiven FM-Patienten die höchsten Cortisolwerte auf und die hoch Depressiven die niedrigsten Cortisolwerte ($p=0,041$). Bezüglich der ACTH-Konzentration haben ebenfalls die niedrig depressiven FM-Patienten etwas höhere ACTH-Werte als die hoch depressiven FM Patienten, während es sich im Kollektiv der gesunden Kontrollgruppe umgekehrt verhält (siehe Tab.9 und 10 im Anhang). Dieser Effekt könnte durch eine Veränderung auf Rezeptorebene sowie durch eine mögliche Erschöpfung der Cortisolreserve bei chronischer Stresssituation hervorgerufen sein. Möglicherweise sind die hoch depressiven Patienten mit erniedrigten Cortisolwerten einer Desensibilisierung der Cortisolrezeptoren unterworfen und können in einer akuten Stresssituation nicht mehr mit einem adäquaten Anstieg reagieren. Die Gesamtleukozyten und die Lymphozytensubpopulationen werden durch die Gabe von Corticotropin-Releasing-Hormon zum Teil tendenziell, zum Teil jedoch auch signifikant beeinflusst. Dabei zeigt sich eine signifikante Abhängigkeit der Gesamtleukozyten ($p=0,03$) von den Faktoren Zeit und Gruppe, wobei die gesunde Kontrollgruppe einen kontinuierlichen Anstieg und die Patientengruppe, nach einem zwischenzeitlichen Peak, eine abnehmende Leukozytenzahl aufweist. Bei den CD4+ Zellen waren keine signifikanten Ergebnisse zu verzeichnen, jedoch weist die FM-Gruppe tendenziell höhere Konzentrationen auf als die gesunde Kontrollgruppe. Die niedrig depressiven FM-Patienten hatten dabei die höchsten CD4+ Konzentrationen. Bezüglich der CD8+ Zellen zeigt sich eine Signifikanz der Konzentrationsbeeinflussung mit $p=0,03$ durch die Wechselwirkung von Zeit und Gruppe, wobei die FM-Gruppe höhere Anstiege hatten (siehe auch Anhang Tab.9 u. 10). Auch die CD3+ Zellen zeigen in ihrer Konzentration signifikant unterschiedliche Verläufe bei den Gruppen, mit höheren Werten in der Patientengruppe. Die CD19+ Zellen zeigen in der zweifaktoriellen Varianzanalyse durch die Wechselwirkung von Zeit und Depressivität keine signifikanten Differenzen, jedoch hatten die hoch depressiven Probanden tendenziell niedrigere CD19+ Konzentrationen als die niedrig-depressiven Probanden. Insgesamt kann man von einer Aktivierung der Immunparameter in der Fibromyalgiegruppe sprechen, wobei der genaue Mechanismus letztendlich noch unklar bleibt.

6.2 englische Version

Corticotropin-releasing hormone induced psychoendocrine and psychoimmunological reaction in fibromyalgia patients and healthy individuals

Our target is to examine psychoendocrine and psychoimmunological reactions under a standardised hormonal stimulation with corticotropin-releasing hormone in 13 patients with fibromyalgia as compared to 13 healthy strictly parallelised volunteers, while considering the influence of depression on the hormone parameters. We measured various hormones of the HPA axis (ACTH, cortisol) and prolactin during an examination period of 3 hours with scheduled blood takings on one hand, and other immune parameters, including total leucocyte count and subpopulations of T- and B-lymphocytes with determination of CD4+, CD8+ cells and CD3+ and CD19+ cells on the other hand.

We furthermore examined patients and healthy volunteers regarding their habitual depression and classified them as high or low depressive, respectively. At a scheduled time, a standardised clinically applicable CRH test was applied to the vein as simultaneous injection. In the following, blood samples were taken according to the schedule from 10.00 a.m. to 1.00 p.m., with immediate processing and determination of the parameters in question. The hormones were determined in the serum by means of an ELISA test. The lymphocyte subpopulations (CD4+, CD8+ cells and CD3+, CD19+ cells) were examined by means of flow cytometry (FACScan TM). The habitual depression was assessed using the depression inventory (Zung/von Zerssen). Baseline comparison of the two groups did not show any significant differences regarding cortisol, ACTH and prolactin. In the bifactorial variance analysis, there was a significant interaction of time and group ($p=0,045$) for the cortisol concentration. After an initial decrease, FM patients showed higher values than the healthy control group. However, in total there was no incident of a disturbed HPA axis.

Classifying the collective as high and low depressive, respectively, leads to some significant differences as regards the ACTH and cortisol concentrations that are found

in the course of time and when the factors group and depression are both considered. The low depressive patients show the highest cortisol levels and the high depressive patients have the lowest cortisol levels ($p=0,041$). The ACTH concentrations are also slightly higher in low depressive FM patients than in high depressive patients which is found to be vice versa in the healthy control collective (see appendix, tab.9 and 10). This effect might be due to a change at the receptor level and by a possible exhaustion of the cortisol reserve due to chronic stress situations. Possibly, the high depressive patients with decreased cortisol levels are subject to a desensitisation of the cortisol receptors and therefore cannot react with an adequate increase in acute stress situations. The total leucocytes and the lymphocyte subpopulations are influenced by application of corticotropin-releasing hormone, which is partly a tendency, but partly even significant. Here, a significant dependency of the total leucocytes ($p=0,03$) of the factors time and group can be observed, while the healthy control group shows a continuous increase and the patient group, after an intermediate peak, a decrease in leucocyte numbers. With the CD4+ cells, there were no significant results to be recorded, however, the FM group shows a tendency to have higher concentrations than the healthy control group. CD4+ concentrations were highest in low depressive FM patients. Concentrations of the CD8+ cells were significantly influenced ($p=0,03$) due to the interaction of time and group, while increases in the FM group were higher (see appendix, tab.9 and 10). The development of the CD3+ cells was also significantly different among the groups, the values being higher in the patient group. In the bifactorial variance analysis, the CD19+ cells showed no significant differences due to the interaction of time and depression, however, the high depressive participants showed a tendency to have lower CD19+ concentrations than the low depressive patients. In summary one can say, an activation of the immune parameter in fibromyalgia group may be assumed, while the precise mechanism still remains unclear.

7. Literaturverzeichnis

Adler, G.K., Kinsley, B.T., Hurwitz, S., Mossey, C.J., Goldenberg, D.L. (1999).
Reduced hypothalamic-pituitary and sympathoadrenal response to hypoglycaemia in
woman with fibromyalgia.

Am-J-Med; 106 (5): 534-43.

Anderberg, U.M., Berglund, L., Lin, Z., Nyberg, F. (1998).

Plasma levels an nociceptin in female fibromyalgia syndrome patients.

Z Rheumatol 57: Suppl 2, 77-80.

Ataoglu, S., Ozcetin, A., Yildiz, O., Ataoglu, A. (2003).

Evaluation of dexamethasone suppression test in fibromyalgia patients with or without
depression.

Swiss Med Wkly.; 133 (15-16): 241-4.

Biochem Immunosystems. (1994), Arbeitsanleitung. Serozyme-M Cortisol.

Bonaccorso, S., Lin, A.H., Verkerk, P. (1998).

Immune markers in fibromyalgia: Comparison with major depressed patients an normal
volunteers.

J Affect Discord; 48: 75-82.

Concor, T.J., Leonard, B.E. (1998).

Depression, stress and immunological activation: The role of Cytokines in depressive
disorders.

Life Sci; 62 (7): 583-606.

Crofford, L.J. (1998).

The hypothalamic-pituitary-adrenal stress axis in fibromyalgia and chronic fatigue syndrome.

Z Rheumatol 57: Suppl 2, 67-71.

Crofford, L.J., Pillemar, S.R., Kalogeras, K.T., Cash, J.M., Michelson, D., Kling, M.A., Sternberg, E.M., Gold, P.W., Chronosos, G.P., Wilder, R.L. (1994).

Hypothalamic-pituitary-adrenal axis perturbations in patients with fibromyalgia.

Arthritis Rheumatol; 37 (11): 1583-92.

Ehrlich, G.E. (2003).

Fibromyalgia: when it shouldn't be diagnosed.

Clin Rheumatol; 22(3):259.

Fassbender, K., Samborski, W., Kellner, M., Muller, W., Lautenbach, S. (1997).

Tender points, depressive and functional symptoms: comparison between fibromyalgia and major depression.

Clin Rheumatol ; 16 (1): 76-9.

Ferring Arzneimittel GmbH (1993).

Fachinformation für CRH, Kiel.

Forth, W., Henschler, D., Rummel, W., Starke, K. (1996).

Pharmakologie und Toxikologie, Heidelberg, Berlin, Oxford: 7.Auflage,

Spektrum Akademischer Verlag.

Griep, E.N., Boersma, J.W., de-Kloet, E.R. (1993).

Altered reactivity of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis in the primary fibromyalgia syndrome.

J Rheumatol; 20 (3): 469-74.

Griep, E.N. & de-Kloet, E.R. (1998).

Function of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis in patients with fibromyalgia and low back pain.

J Rheumatol ; 25 (7): 1374-81.

Gross, R., Schölmerich, P. & Gerok, W. (1996).

Die Innere Medizin, Stuttgart, New York: 9.Auflage, Schattauer Verlag.

Gur, A., Karakoc, M., Nas, K., Remzi, C., Denli, A., Sarac, J. (2002).

Cytokines and depression in cases with fibromyalgia.

J Rheumatol; 29 (2): 358-61.

Gur, A., Remzi, C., Nas, K., Colpan, L., Sarac, S. (2004).

Cortisol and hypothalamic-pituitary-gonadal axis hormones in follicular-phase woman with fibromyalgia and chronic fatigue syndrome and effect of depressive symptoms on these hormones.

Arthritis Res Ther; 6 (3): R 232-R 238.

Hennig, J., Netter, P., Voigt, K.-H. (2001).

Cortisol mediates redistribution of CD8⁺ but not of CD56⁺ cells after the psychological stress of public speaking.

Psychoneuroendocrinology; 26:673-687.

Jacobsen, S. (1998).

Physical biodynamics and performance capacities of muscle in patients with fibromyalgia syndrome.

Z Rheumatol 57: Suppl 2, 43-46.

Kaiser, H. & Kley, H. (1997).

Cortisontherapie, Stuttgart, New York: Georg Thieme Verlag, 10. Auflage.

Maes, M., Libbrecht, I., Van-Hunsel, F. (1999).

The immune-inflammatory pathophysiology of fibromyalgia: increased serum soluble gp 130, the common signal transducer protein of various neutrophic cytokines.

Psychoneuroendocrinology; 24: 371-383.

Maes, M., Lin, A., Bonaccorso, S. (1998).

Increased 24-hour urinary cortisol excretion in patients with post-traumatic stress disorder and patients with major depression, but not in patients with fibromyalgia.

Acta-Psychiatr.-Scand; 98 (4): 328-35.

Masi, A.T. (1998).

Concepts of illness in populations as applied to fibromyalgia syndromes: a biopsychosocial perspective.

Z Rheumatol 57: Suppl 2, 31-35.

Mc Cleery, J.M., Goodwin, G.M. (2001).

High and low neuroticism predict different cortisol responses to the combined dexamethasone-CRH test.

Biol Psychiatr.; 49 (5): 410-5.

Meyer-Lindenberg, A., Gallhofer, B. (1998).

Somatized depression as a subgroup of fibromyalgia syndrome.

Z Rheumatol 57: Suppl 2, 92-93.

Moldofsky, H. (1989).

Nonrestorative sleep and symptoms after a febrile illness in patients with fibrositis and chronic fatigue syndrome.

J Rheumatol 16: Suppl 19, 180-153.

Müller, W., Kelemen, J., Stratz, TH. (1998).

Spinal factors in the generation of fibromyalgia syndrome.

Z Rheumatol 57: Suppl 2, 36-42.

Müller, W., Lautenschläger, J. (1990).

Die generalisierte Tendomyopathie (GTM), Klinik, Verlauf und Differentialdiagnose.

Z Rheumatol 49:11-21.

Neeck, G., Riedel, W., Layka, H. (1998).

Secretory pattern of GH, TSH, thyroid hormones, ACTH, Cortisol, FSH and LH in patients with fibromyalgia syndrome following systemic injection of the relevant hypothalamic-releasing hormones.

Z Rheumatol 57: Suppl 2, 81-87.

Netter, P., Hennig, J. (1998).

The fibromyalgia syndrome as a manifestation of neuroticism?

Z Rheumatol 57: Suppl 2, 105-108.

Offenbaecher, M., Glatzeder, K., Ackenheil, M. (1998).

Self-reported depression, familial history of depression and fibromyalgia and psychological distress in patients with FM.

Z Rheumatol 57: Suppl 2, 94-96.

Pitchot, W., Ansseau, M., Gonzalez Moreno, A., Hansenne, M., von Frenckell, R. (1992).

Dopaminergic function in panic disorder: comparison with major and minor depression.

Biol Psychiatr.; 32(11):1004-11.

Pongratz, D.E., Späth, M. (1998).

Morphologic aspects of fibromyalgia.

Z Rheumatol 57: Suppl 2, 47-51.

Pschyrembel, W. (2002).

Klinisches Wörterbuch, 259. Auflage, Berlin, New York: Walter de Gruyter.

Russel, I.J. (1998).

Neurochemical pathogenesis of fibromyalgia.

Z Rheumatol 57: Supple 2, 63-66.

Rybakowski, J.K., Twardowska, K. (1999).

The dexamethasone/corticotropin-releasing hormone test in depression in bipolar and unipolar affective illness.

J Psychiatr. Res; 33(5): 363-70.

Samborski, Lacki, Wiktorowicz (1996).

The lymphocyte phenotype in patients with primary fibromyalgia.

Ups-J-Med Sci; 103 (3): 251-6.

Samborski, W., Stratz, T., Schochat, T., Mennet, P., Muller, W. (1996).

Biochemical changes in fibromyalgia.

Z Rheumatol; 55(3): 168-73.

Schmidt, F. & Thews, G. (1995).

Physiologie des Menschen, 26. Auflage, Berlin: Springer -Verlag.

Shanks, N., Harbuz, M.S., Jessop, D.S., Perks, P., Moore, P.M., Lightman S.L. (1998).

Inflammatory disease as chronic stress.

Ann NY Acad Sci; 840: 599-607.

Simultest TM IMK Plus (1996).

Kurzanleitung zur in vitro Diagnostik, Firma Becton Dickinson.

Timpl, P., Spanagel, R., Sillaber, I., Kresse, A., Renl, J.M., Stalla, G.K., Blanquet, U., Steckler, T., Holsboer, F., Wurst, W. (1998).

Impaired stress response and reduced anxiety in mice lacking a functional corticotropin-releasing hormone receptor 1 110 ee comments.

Nat-Genet; 19(2). 162-6.

Torpy, D.J., Chrousos, G.P.(1996).

The three-way interactions between the hypothalamic-pituitary-adrenal and gonadal axes and the immune system.

Baillieres Clin Rheumatol; 10 (2): 181-98.

Varghese, F.P., Brown, E.S. (2001).

The hypothalamic-pituitary-adrenal axis in major depressive disorder: A brief primer for primary care physicians.

J Clin Psychiatr.; 3 (4): 151-155.

Wall, D. & Melzack, R. (1994).

Fibromyalgia and myofascial pain syndromes.

Textbook of Pain, Third edition, pp 475-483, London: Churchill Livingstone.

Watson, S., Gallagher, P., Del-Estal, D., Hearn, A., Ferrier, I.N., Young, A.H. (2001).

Hypothalamic-pituitary-adrenal axis function in patients with chronic depression.

Psychol Med; 32 (6): 1021-8.

Webster, E.L., Torpy, D.J., Elenkov, I.J., Chrousos, G-P. (1998).

Corticotropin-releasing hormone and inflammation.

Ann NY Acad Sci; 840: 21-32.

Weiss, T. (1997).

Schmerzen überall- Fibromyalgie, 2.Auflage, München: Südwest.

Wolfe, F., Hawley, D.J. (1998).

Psychosocial factors and the fibromyalgia syndrome.

Z Rheumatol 57: Suppl 2, 88-91.

Yunus, M.B. (1998).

Genetic factors in fibromyalgia syndrome.

Z Rheumatol 57: Suppl 2, 61-62.

Zautra, A.J., Yocum, D.C., Villanueva, I., Smith, B., Davis, M.C., Attrep, J., Irwin, M. (2004).

Immune activation and depression in woman with rheumatoid arthritis.

J Rheumatol; 31(3): 457-63.

Zerssen, D.v. (1973).

Self-rating scales for evaluation of patients subjective state in cross-sectional and longitudinal studies of psychopathology (author`s transl).

Arch Psychiatr Nervenkr.; 217(3): 299-314.

Zung, W.W.K. (1972b).

The Depression Status Inventory: An Adjunct to the Self-Rating Depression Scale.

J Clin Psychol; 28 (4): 539-543.

8. Anhang A

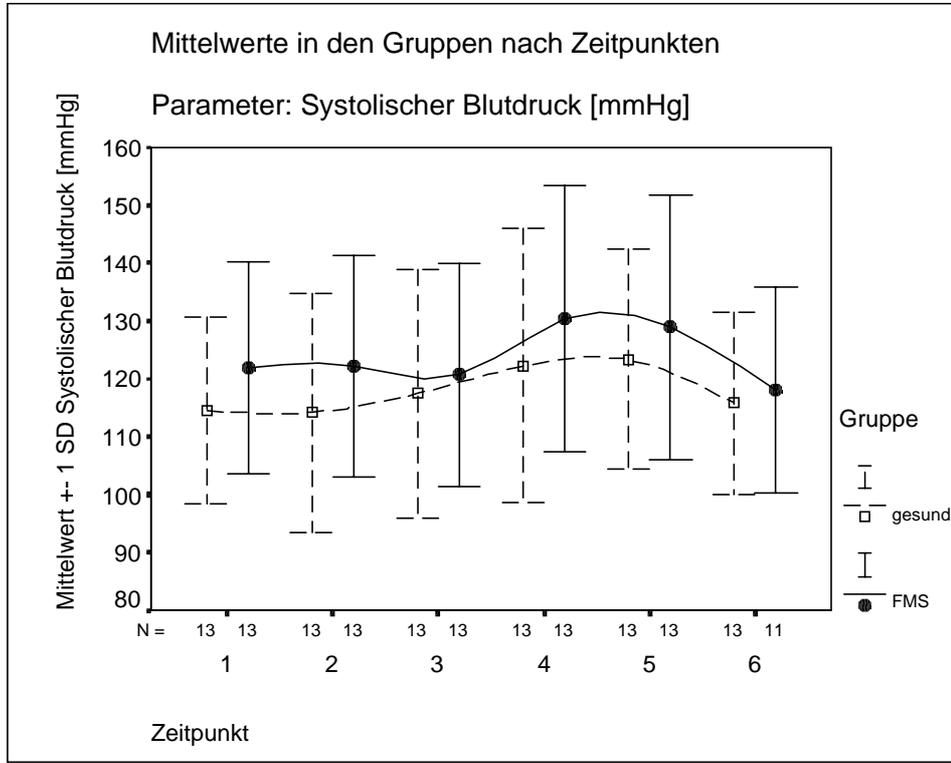


Abbildung 38: Systolischer Blutdruck bei FM und Kontrollen

Tabelle 6: Mittelwerte und Standardabweichung des Systolischen Blutdrucks bei FM-Patienten und Gesunden

[mmHg]	Kontrollgruppe		Gruppe FMS	
Zeitpunkt	MW	± SD	MW	± SD
1	114,54	± 16,16	121,92	± 18,45
2	114,15	± 20,69	122,15	± 19,21
3	117,46	± 21,53	120,69	± 19,21
4	122,23	± 23,70	130,38	± 22,93
5	123,38	± 18,98	128,92	± 22,82
6	115,77	± 15,80	118,18	± 17,82

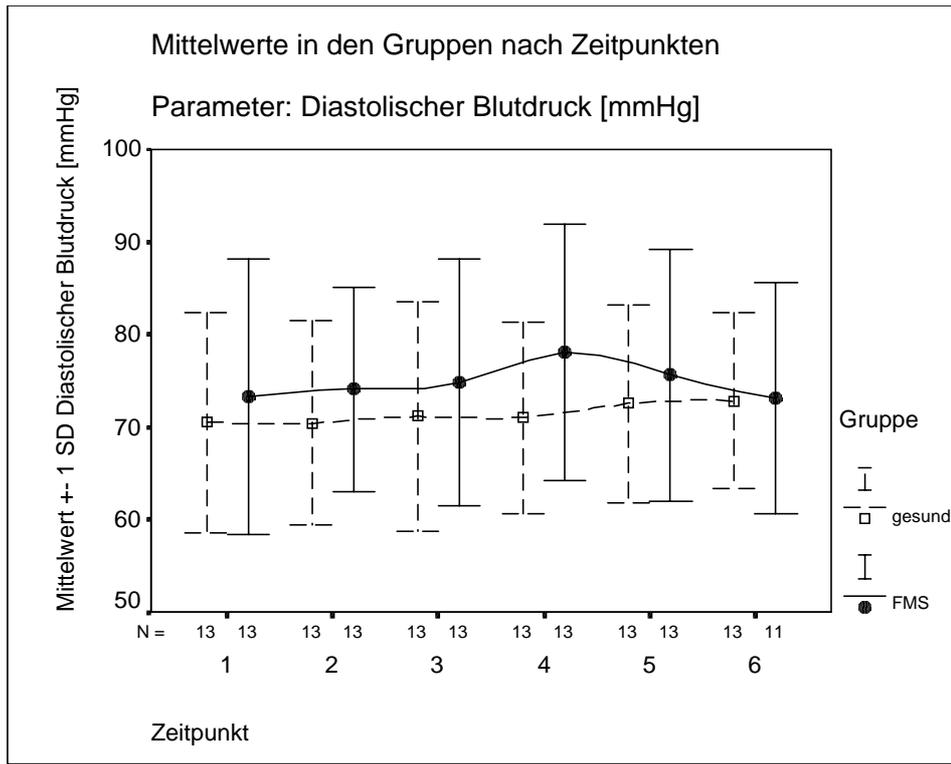


Abbildung 39: Diastolischer Blutdruck bei FM-Patienten und Kontrollen

Tabelle 7: Mittelwerte und Standardabweichung bei FM und Gesunden

[mmHg]	Kontrollgruppe		Gruppe FMS	
Zeitpunkt	MW	± SD	MW	± SD
1	70,54	± 11,89	73,31	± 14,84
2	70,46	± 11,01	74,08	± 10,98
3	71,15	± 12,44	74,77	± 13,36
4	71,00	± 10,36	78,08	± 13,92
5	72,54	± 10,72	75,62	± 13,57
6	72,85	± 9,56	73,09	± 12,45

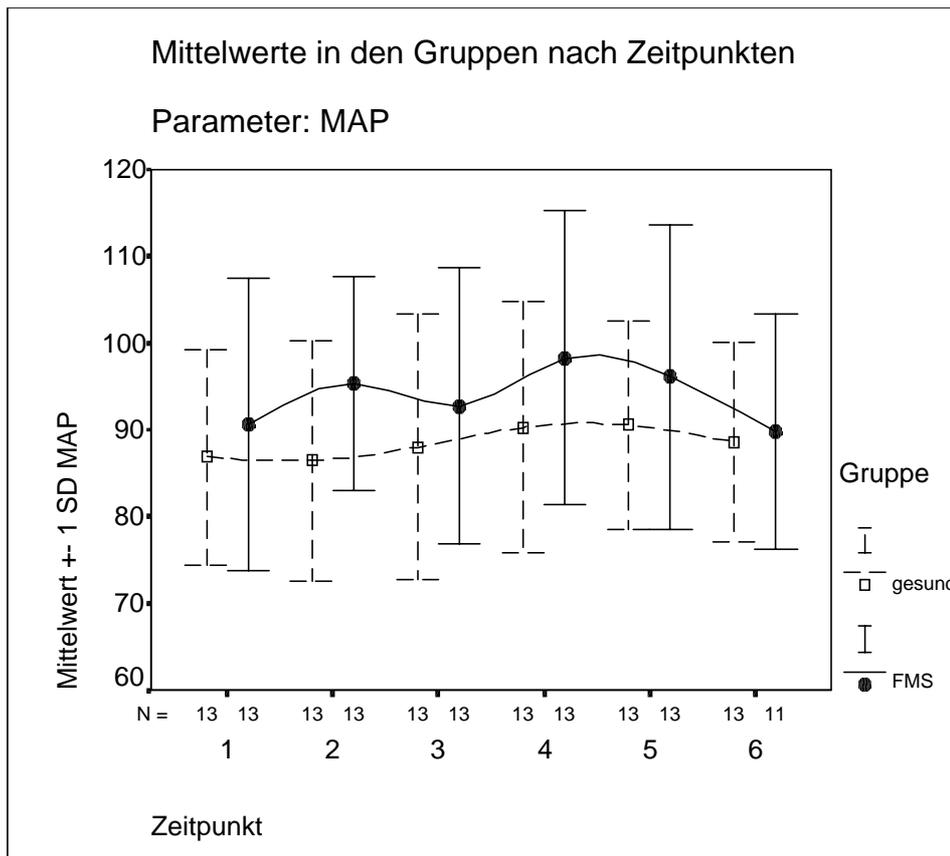


Abbildung 40: Arterieller Mitteldruck bei FM-Patienten und Kontrollen

Tabelle 8: Mittelwerte und Standardabweichung bei FM und Gesunden

Zeitpunkt	Kontrollgruppe			Gruppe FMS		
	MW	±	SD	MW	±	SD
1	86,85	±	12,49	90,54	±	16,85
2	86,46	±	13,88	95,38	±	12,29
3	88,00	±	15,31	92,77	±	15,94
4	90,31	±	14,47	98,31	±	16,95
5	90,54	±	12,00	96,08	±	17,58
6	88,62	±	11,47	89,82	±	13,50

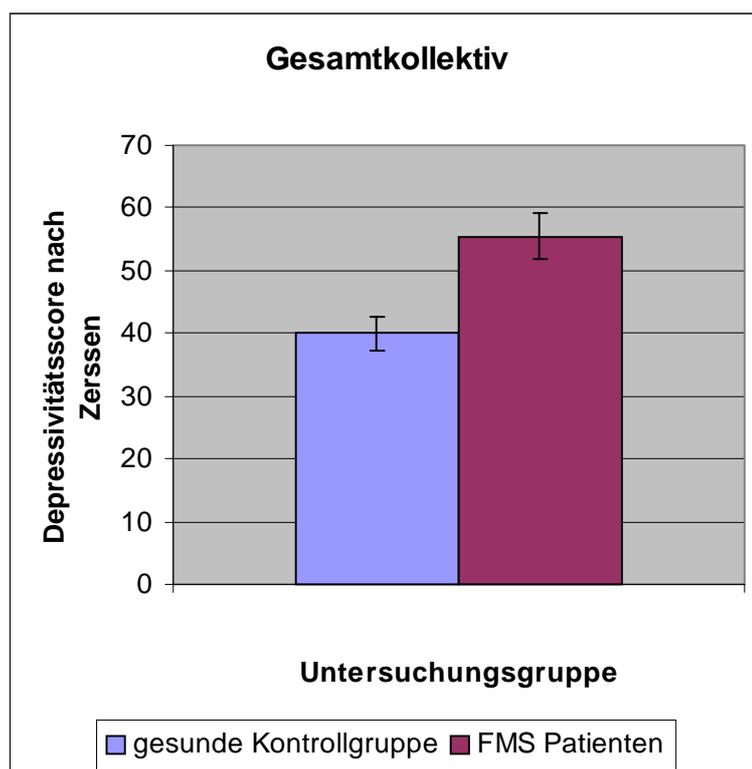


Abbildung 41: Depressivitätswerte bei FM-Patienten und gesunden Probanden

Tabelle 9: Ergebnisse der erhobenen Parameter bei FM-Patienten und Kontrollen in Abhängigkeit der Faktoren Zeit x Gruppe, Zeit x Depressivität und Zeit x Gruppe x Depressivität

	Zeit x Gruppe	Zeit x Depressivität	Zeit x Gruppe x Depressivität
Cortisol	F=2,12(7;147);p=0,045	F=1,152(7;147);p=0,334	F=6,75(7;147);p<0,001
ACTH	F=0,765(6;114);p=0,599	F=0,525(6;114);p=0,788	F=2,389(6;114);p=0,033
Prolaktin	F=0,72(7;133);p=0,655	F=0,321(7;133);p=0,943	F=0,388(7;133);p=0,908
Leukozyten	F=4,332(4;88);p=0,003	F=0,295(4;88);p=0,88	F=0,212(4;88);p=0,931
Lymphozyten	F=0,067(4;88);p=0,992	F=1,644(4;88);p=0,170	F=0,095(4;88);p=0,984
CD4+ Zellen	F=2,479(4;88);p=0,05	F=0,312(4;88);p=0,869	F=0,25(4;88);p=0,909
CD8+ Zellen	F=2,813(4;88);p=0,03	F=1,098(4;88);p=0,363	F=0,638(4;88);p=0,637
CD3+ Zellen	F=4,179(4;88);p=0,004	F=0,101(4;88);p=0,982	F=0,31(4;88);p=0,871
CD19+ Zellen	F=2,073(4;88);p=0,091	F=1,968(4;88);p=0,106	F=0,765(4;88);p=0,551

Tabelle 10: Ergebnisse der erhobenen Parameter bei FM-Patienten und Kontrollen
in Abhängigkeit der Faktoren Gruppe, Depressivität und Gruppe x
Depressivität

	Gruppe	Depressivität	Gruppe x Depressivität
Cortisol	F=0,006(1;21);p=0,938	F=1,376(1;21);p=0,254	F=0,318(1;21);p=0,579
ACTH	F=0,025(1;19);p=0,875	F=2,323(1;19);p=0,144	F=5,314(1;19);p=0,033
Prolaktin	F=0,004(1;19);p=0,951	F=0,433(1;19);p=0,518	F=0,321(1;19);p=0,578
Leukozyten	F=0,038(1;22);p=0,847	F=0,254(1;22);p=0,619	F=0,032(1;22);p=0,860
Lymphozyten	F=1,612(1;22);p=0,217	F=0,330(1;22);p=0,571	F=0,022(1;22);p=0,884
CD4+ Zellen	F=1,548(1;22);p=0,227	F=0,628(1;22);p=0,436	F=0,720(1;22);p=0,405
CD8+ Zellen	F=0,046(1;22);p=0,833	F=1,466(1;22);p=0,239	F=0,210(1;22);p=0,652
CD3+ Zellen	F=0,745(1;22);p=0,397	F=0,011(1;22);p=0,917	F=0,396(1;22);p=0,536
CD19+ Zellen	F=0,195(1;22);p=0,663	F=0,761(1;22);p=0,393	F=0,083(1;22);p=0,776

Anhang B

Probandenaufklärung und Einverständniserklärung

Name:.....Vorname:.....Geburtsdatum:.....

Sie leiden an einer entzündlichen-rheumatischen Erkrankung (rheumatoiden Arthritis). Im Rahmen eines Forschungsvorhabens zur Beteiligung des Hormon- und Immunsystems am rheumatischen Entzündungsgeschehen bzw. an der Schmerzsymptomatik der Fibromyalgie werden Sie an zwei Tagen (jeweils ca. drei Stunden) untersucht.

Um die hormonelle Beteiligung zu untersuchen, soll die sog. ACTH- und Cortisolreserve* bestimmt werden. Das Cortisol, das Ihnen vielleicht als Medikament unter dem Namen Cortison bekannt ist, wird von Ihrem Körper in einer Drüse, der Nebenniere, gebildet, und unterliegt der Steuerung durch ein anderes Hormon(ACTH)* aus der Hirnanhangsdrüse. Die Mengen des ACTH und des Cortisol, die in Ihrer Hirnanhangsdrüse und Nebenniere gespeichert sind, werden im Blut durch intravenöse Gabe von CRH*, welches als diagnostisches Medikament zur Verfügung steht, messbar. Dieses Untersuchungsverfahren wird seit vielen Jahren zur Untersuchung der Funktion der Nebenniere bei Kranken eingesetzt (sog. CRH-Test). In der praktischen Durchführung wird Ihnen CRH intravenös gespritzt und über einen Zeitraum von zwei Stunden in fünfzehnminütigem Abstand durch eine liegende Verweilkanüle Blut (insgesamt ca. xxx ml) abgenommen.

Die Risiken sind als prinzipiell sehr gering einzustufen. Sie beziehen sich vor allem auf mögliche allergische Reaktionen durch das zu injizierende Medikament CRH. Häufig verspüren Patienten nach Gabe dieses Medikamentes ein gewisses Wärmegefühl, was jedoch harmlos ist. Allergische Nebenwirkungen treten dabei nicht häufiger auf als bei vielen anderen Medikamenten, welche täglich verordnet werden. Sollte es dennoch bei Ihnen zu einer allergischen Reaktion kommen, stehen entsprechende Medikamente bereit, um diese Reaktion zu unterdrücken.

An einem weiteren Untersuchungstag sollen die Reaktionen des Hormon- und Immunsystems mittels einer ca. fünfzehnminütigen milden psychischen Belastung festgestellt werden. Hierzu ist das Legen einer Verweilkanüle notwendig, über die ebenfalls in einem Zeitraum von zwei Stunden Blut (insgesamt ca. xxx ml) abgenommen wird.

An beiden Untersuchungstagen werden Sie über Fragebögen mehrfach nach Ihrem körperlichen und seelischen Befinden befragt. Zu verschiedenen Zeitpunkten wird eine Speichelprobe genommen. Ihr Blutdruck wird während der gesamten Untersuchungsdauer kontrolliert und aufgezeichnet.

Hiermit erkläre ich mich damit einverstanden, an der Untersuchung teilzunehmen. Ich bin aufgeklärt worden über ihr Ziel, die praktische Durchführung, die möglichen Risiken und die mit ihr verbundenen Belastungen. Mir ist bekannt, dass ich die Untersuchung jederzeit abbrechen kann. Über den Versicherungsschutz bin ich in verständlicher Weise informiert worden. Ich bin darüber informiert worden, dass die erhaltenen Daten den Bestimmungen des Datenschutzgesetzes unterliegen, ich stimme ihrer Veröffentlichung unter der Voraussetzung zu, dass jeder Bezug zu meiner Person unkenntlich gemacht ist.

Ich habe keine weiteren fragen mehr.

Ort, Datum.....

Unterschrift der Patientin.....

Unterschrift des Arztes.....

*mündliche Erläuterung

Name: _____ Datum: _____

-1-

Gesundheitsbogen

Bitte beantworten Sie die folgenden Fragen wahrheitsgemäß und so genau wie möglich. Bitte geben Sie an, ob und in welchem Alter Sie die folgenden Krankheiten hatten bzw. haben. Wenn Sie nicht genau wissen, wann Sie eine der Krankheiten hatten, geben Sie bitte eine Schätzung an.

	zur Zeit		früher		falls ja, in welchem Alter? _____Jahre
	ja	nein	ja	nein	
allergische Reaktion auf Medikamente oder etwas anderes: Wenn ja, welches Medikament bzw. welche Stoffe? _____	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	_____Jahre
Asthma	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	_____Jahre
Bluthochdruck	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	_____Jahre
Herzkrankheiten oder Herzfehler	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	_____Jahre
Kreislaufstörungen	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	_____Jahre
chronische Kopfschmerzen oder Migräne	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	_____Jahre
Leberkrankheiten	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	_____Jahre
Nierenkrankheiten	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	_____Jahre
Harnwegserkrankungen	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	_____Jahre
Erkrankungen der Verdauungsorgane	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	_____Jahre
Diabetes mellitus (Zuckerkrankheit)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	_____Jahre
Schilddrüsenunterfunktion	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	_____Jahre
Schilddrüsenüberfunktion	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	_____Jahre
sonstige hormonelle Störungen wenn ja, welche? _____	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	_____Jahre
neurologische Erkrankungen	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	_____Jahre
Anfallsleiden	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	_____Jahre
Tumorerkrankungen	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	_____Jahre
Einschlafstörungen	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	_____Jahre
Durchschlafstörungen	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	_____Jahre
sonstige Erkrankungen wenn ja, welche? _____	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	_____Jahre

Waren Sie innerhalb des letzten Jahres in ärztliche Behandlung oder im Krankenhaus?

ja

nein

Falls ja, warum? _____

Sind Sie oder waren Sie in psychiatrischer/nervenärztlicher Behandlung?

ja

nein

Sind oder waren Sie in psychotherapeutischer Behandlung?

ja

nein

Haben Sie innerhalb der letzten drei Monate Blut gespendet?

ja

nein

Welche Medikamente nehmen Sie zur Zeit (innerhalb der letzten vier Wochen) ein?

Bitte ankreuzen und Präparatenamen eintragen.

Medikamentengruppe	regel- mäßig	manch- mal	gar nicht	Präparatname
Herz-/Kreislaufmittel	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	_____
a) zur Kreislaufstabilisierung	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	_____
b) gegen Bluthochdruck	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	_____
Schilddrüsenpräparat	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	_____
Mittel gegen Magenbeschwerden	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	_____
Mittel gegen Übelkeit	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	_____
Schmerzmittel	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	_____
Cortisonpräparat	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	_____
Mittel gegen Husten, Schnupfen, Grippe (z.B. Aspirin)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	_____
Appetitzügler oder appetitanregende Mittel	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	_____
Allergiemittel	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	_____
Ausschwemmungsmittel (Diuretika)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	_____
Beruhigungsmittel	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	_____
Schlafmittel	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	_____
Stimmungsaufheller	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	_____
Antibabypille	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	_____
Wechseljahrspräparate (Hormonersatz)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	_____
sonstige Medikamente	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	_____

Haben die Wechseljahre bei ihnen schon begonnen?

Falls ja in welchem Jahr war Ihre letzte Regel? _____

Falls nein bitte weitere Fragen beantworten.

Wann war der Tag Ihrer letzten Regelblutung (Datum)? _____

Wie lange dauert Ihre Regelblutung im Allgemeinen? _____ Tage

In welchen Abständen tritt Ihre Regel normalerweise ein?

- regelmäßig im Abstand von _____ Tagen

- unregelmäßig im Abstand von _____ bis _____ Tagen

Sind Sie schwanger?

ja

nein

Nehmen Sie alkoholische Getränke zu sich?

	nie	selten	häufig	regelmäßig
Bier	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Wein/Sekt	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
hochprozentige Getränke (z.B. Whisky, Gin,...)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Rauchen Sie?

ja

nein

Falls ja, wie viele Zigaretten rauchen Sie pro Tag?

weniger als 5

5-9

10-14

15-19

20-24

25-29

30 und mehr

Bogen zum Tagesablauf

Vp.-Nr.:

Datum:

Wie viele Stunden haben Sie in der letzten Nacht geschlafen?

- 0 – 3 Stunden
- 4 – 6 Stunden
- 7 – 10 Stunden
- mehr als 10 Stunden

Haben Sie am Vorabend Schlafmittel genommen oder Alkohol getrunken?

- ja
- nein

Wenn ja, was und wie viel? _____

Wann sind Sie heute aufgestanden?

- vor 6 Uhr
- zwischen 6 und 7 Uhr
- zwischen 7 und 8 Uhr
- zwischen 8 und 9 Uhr
- später als 9 Uhr

Haben Sie heute etwas zum Frühstück gegessen?

- nein
- eine Kleinigkeit (weniger als ein Stück Brot oder ein Brötchen)
- ja, mindestens ein Stück Brot oder ein Brötchen

Haben Sie heute Kaffee oder Tee getrunken?

- nein
- ja, eine Tasse mehr als eine Tasse

Falls ja, um wie viel Uhr haben Sie den letzten Kaffee oder Tee getrunken? _____

Haben Sie heute geraucht?

- nein
- ja, und zwar zuletzt um ca. _____ Uhr

Wie sind Sie heute in die Klinik gekommen?

- zu Fuß
- Fahrrad
- Auto
- Bahn
- Bus
- sonstiges _____

Fragebogen zu Verhaltensweisen (Depressionsfragebogen)

	trifft ausgesprochen zu	trifft überwiegend zu	trifft etwas zu	trifft gar nicht zu
1. Ich habe Freude an den verschiedensten Spielen und Freizeitbeschäftigungen	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2. Ich weine leicht	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3. Ich fühle mich niedergeschlagen und schwermütig	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
4. Morgens fühle ich mich besonders schlecht	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
5. Ich fühle, dass ich nahe daran bin, zusammenzubrechen	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
6. Ich habe ständig Angst, dass ich etwas falsches tun oder sagen könnte	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
7. Oft fühle ich mich einfach miserabel	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
8. Ich komme beim besten Willen nicht mit kleinsten Gedankenschritten voran	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
9. Ich muss mich sehr dazu antreiben, etwas zu tun	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
10. Ich habe im allgemeinen wenig Appetit	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
11. Ich kann manchmal vor lauter Unruhe keine Minute stillsitzen	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
12. Ich kann nachts schlecht schlafen	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
13. Ich fühle mich innerlich leer	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
14. Ich sehe voller Hoffnung in die Zukunft	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
15. Ich bin häufig nervös und unruhig	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
16. Ich fühle mich einsam, sogar wenn ich mit Menschen zusammen bin	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

	trifft ausgesprochen zu	trifft überwiegend zu	trifft etwas zu	trifft gar nicht zu
17. Ich bin manchmal traurig und niedergeschlagen	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
18. Ich werde leicht müde	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
19. Ich habe das Gefühl, alltägliche Verrichtungen gehen mir schwer von der Hand	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
20. Ich fühle mich manchmal verwirrt und habe Schwierigkeiten klar zu denken	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
21. Es fällt mir leicht, Entscheidungen zu treffen	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
22. Ich bin leicht reizbar	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
23. Ich kann mich auch an den kleinen Dingen des Lebens erfreuen	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
24. Ich komme mir manchmal nutzlos und unerwünscht vor	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
25. Ich bringe andere häufig ungewollt in Schwierigkeiten	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
26. Ich mache mir häufig Vorwürfe	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
27. Wenn ich mich mit einer Person verabredet habe, diese aber nicht kommt, denke ich, dass ich etwas falsch gemacht habe	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

9. Verzeichnis der Abkürzungen

ACR	American College of Rheumatology
ACTH	adrenocorticotropes Hormon
ADP	Adenosin-5`-diphosphat
AMP	Adenosin-5`-monophosphat
ATP	Adenosin-5`-triphosphat
CD	Clusters of differentiation
CRF	Corticotropin releasing factor
CRH	Corticotropin-Releasing Hormon
EDTA	Ethylendiaminoteraacetat
ELISA	Enzyme linked immunosorbent assay
FACS	Fluorescent activated cell sorter
FM	Fibromyalgie
FMS	Fibromyalgie-Syndrom
FSH	follikelstimulierendes-Hormon
GnRH	Gonadotropin-releasing-Hormon
HLA	Human leucocyte antigen
HPA	Hypothalamic-Pituary-Axis
IGF	insulin-like growth factor
i.v.	intravenös
LH	luteinisierendes Hormon
LTH	laktotropes Hormon
MSH	Melanozyten-stimulierendes Hormon
NADPH	Nicotinamid-Adenin-Dinucleotid-Hydrogenphosphat
PRL	Prolactin
RA	rheumatoide Arthritis
SCID	Severe combined immunodeficiency
SD	Standardabweichung

SEM	Standardfehler des Mittelwertes
STH	somatotropes Hormon
TCR	T cell receptor
TRH	thyrotropin releasing Hormon
TSH	thyroideastimulierendes Hormon
T3	Trijodthyronin
T4	Thyroxin

Erklärung

„Ich erkläre: Ich habe die vorgelegte Dissertation selbständig, ohne unerlaubte fremde Hilfe und nur mit den Hilfen angefertigt, die ich in der Dissertation angegeben habe. Alle Textstellen, die wörtlich oder sinngemäß aus veröffentlichten oder nicht veröffentlichten 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 wissenschaftlicher Praxis“ niedergelegt sind, eingehalten.“

Danksagung

Bedanken möchte ich mich bei Prof. Dr. Dr. Netter, Prof. Dr. Hennig und Prof. Dr. Neeck, die mir geholfen haben ein Thema zu finden und mir bei der Entwicklung und in der Interpretation der Arbeit sehr behilflich waren. Dank möchte ich Herrn Prof. Dr. Schmidt, als dem damaligen Leiter der Klinik für Rheumatologie in Bad Nauheim, sagen sowie den Angestellten der Ambulanz, die mich im organisatorischen Bereich sehr unterstützten. Besonders möchte ich den Mitarbeiterinnen des Labors der Rheumaklinik für ihre Geduld und tatkräftige Unterstützung danken. In der Zeit der Übernahme in die Kerckhoff-Klinik waren es zum einen organisatorische Gegebenheiten, zum anderen auch personelle Veränderungen, die die Mitarbeit im Labor erschwerte. Nur mit besonderer Hilfe von den Angestellten des Labors konnte die Arbeit ungehindert durchgeführt werden. Bei Herrn Prof. Dr. Riedel und seinen Mitarbeitern im Max-Planck-Institut für Physiologie und Klinische Forschung in Bad Nauheim möchte ich mich ebenfalls für die Durchführung einiger ELISA Tests bedanken. Besonderen Dank gewährt natürlich den Probanden und besonders den Patienten, die an dieser Untersuchung teilgenommen haben und ohne deren Hilfe und Bereitschaft diese Arbeit nicht zu Stande gekommen wäre. Leider gibt es noch heute viele Unentdecktheiten im Krankheitsbild der Fibromyalgie. Ich hoffe durch diese Arbeit neue Aspekte und Beobachtungen gefunden zu haben, wodurch sich neue Perspektiven ergeben könnten.

Lebenslauf

Persönliche Daten:

Name:	Wiegand
Vorname:	Stephanie
Geburtsname:	Leck
Geburtsdatum:	4.10.1968
Geburtsort:	Kassel
Staatsangehörigkeit:	deutsch
Konfession:	evangelisch
Familienstand:	verheiratet mit Thorsten Wiegand

Schulbildung:

1975-1979	Grundschule Nieste
1979-1985	integrierte Gesamtschule Kaufungen
1985-1988	Oberstufengymnasium Herderschule Kassel

Berufsausbildung:

1988-1991	Krankenpflegeschule des Burgfeld- Krankenhauses in Kassel Abschluss: Krankenschwester
-----------	---

Berufstätigkeit:

1991-1994

Krankenschwester im Burgfeldkrankenhaus Kassel

Hochschulausbildung:

1994-2000

Justus-Liebig-Universität Gießen,
Studiengang: Humanmedizin

2000-2001

Philipps-Universität Marburg,
Studiengang: Humanmedizin**Praktisches Jahr:**

2000-2001

Klinikum Kassel
Anästhesiologie und Intensivmedizin,
Leiter: Prof. Dr. TrybaMarienkrankenhaus Kassel
Innere Medizin
Leiter: Prof. Dr. KonermannMarienkrankenhaus Kassel
Allgemein- und Unfallchirurgie
Leiter: PD Dr. Heimbucher / Dr. Meschede

Nebentätigkeit:

1994-1999	Aushilfstätigkeit als Krankenschwester im Burgfeld-Krankenhaus Kassel auf der interdisziplinären Intensivstation
1999-2000	Erziehungsurlaubsvertretung auf der operativen Intensivstation des Klinikums der Justus-Liebig-Universität als 25% teilzeitbeschäftigte Krankenschwester
2000-2001	Aushilfstätigkeit als Krankenschwester im Klinikum Kassel auf der operativen Intensivstation

Ärztliche Tätigkeit:

2001-2002	ÄiP im Klinikum Kassel, Medizinische Klinik II Direktor: Prof. Dr. Neuzner
2002-2004	Assistenzärztin im Klinikum Kassel, Medizinische Klinik II Direktor: Prof. Dr. Neuzner
seit Juli 2004	allgemeinmedizinische Weiterbildungsassistentin Praxis Dr. D. Froelich