

UNIVERSITÄTSKLINIKUM HAMBURG-EPPENDORF

Institut für Neuroimmunologie und klinische MS-Forschung (inims)

Komm. Direktor Prof. D. Kuhl

Neuroendokrine und immunologische Faktoren der Depression bei Multipler Sklerose

Dissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
an der Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg.

vorgelegt von:

Sunhild Schulamith Krüger

geb. in Mainz

Hamburg 2012

Angenommen von der medizinischen Fakultät am: 30.04.2013

Veröffentlicht mit Genehmigung der medizinischen Fakultät der Universität Hamburg

Prüfungsausschuss, der Vorsitzende: Prof. Dr. C. Heesen

Prüfungsausschuss, 2. Gutachter: PD Dr. C. Muhtz

Prüfungsausschuss, 3. Gutachter: Dr. M. Friese

1. Inhaltsverzeichnis

1. Inhaltsverzeichnis	2
2. Vorwort	5
3. Einleitung	6
3.1 Multiple Sklerose (MS).....	6
3.1.1 Epidemiologie und Verlaufsformen.....	6
3.1.2 Ätiologie und Pathogenese	8
3.1.3 Symptome	11
3.1.4 Diagnostik	15
3.1.5 Therapie	16
3.1.6 Prognose.....	18
3.2 Multiple Sklerose und Depression	20
3.2.1 Korrelationsfaktoren einer Depression bei MS	22
3.3 Stress-Aktivierungssysteme bei MS und Depression	23
3.3.1 Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-Achse (HHN-Achse)	23
3.4 Depression und Entzündungsvorgänge.....	29
3.5 HHN-Achse, Immunsystem und Depression	32
4. Zielsetzung der Arbeit und Hypothesen	35
5. Material und Methoden	37
5.1 Rekrutierung	37
5.2 Ethikantrag	38
5.3 Skalen und standardisierte Fragebögen	39
5.3.1 Krankheitsausprägung der Multiplen Sklerose	39
5.3.2 Gesundheitsverhalten	41
5.3.3 Depression	41

5.4	Neuroendokrine und immunologische Parameter.....	44
5.4.1	Kombinierter Dexamethason-Suppressions-CRH-Stimulationstest.....	44
5.4.2	Oraler Low-dose-Dexamethason-Suppressions-Test (Dex-Test).....	45
5.4.3	Lymphozyten-Subpopulationen und Stimulationstests.....	46
5.5	Auswertung, statistische Analysen.....	49
5.6	Pilotstudie: Etablierung der Speichel-Cortisolprofile.....	52
6.	Ergebnisse.....	59
6.1	Rekrutierung und Basisdemografie.....	59
6.2	Oraler Low-dose-Dexamethason-Suppressions-Test (Dex-Test).....	62
6.2.1	Gesunde Kontrollen.....	62
6.2.2	Patientinnen mit Multipler Sklerose.....	65
6.2.3	MS-Patientinnen vs. gesunde Kontrollprobandinnen.....	71
6.3	Lymphozyten-Subpopulationen und Stimulationstests.....	73
6.4	Subgruppenanalyse nach Schwere der Depression.....	76
6.5	Subgruppenanalyse anhand der immunmodulatorischen Therapie.....	79
6.6	Demografie und Moderatorvariablen.....	82
6.7	Depressions-Rating.....	88
6.8	Kasuistik.....	99
7.	Diskussion.....	101
7.1	Oraler Low-dose-Dexamethason-Suppressions-Test (Dex-Test).....	101
7.2	Lymphozyten-Subpopulationen und Stimulationstests.....	105
7.3	Moderatorvariablen.....	106
7.4	Depressions-Rating-Skalen und die Screening-Fragen.....	113
7.5	Einschränkungen der Studie.....	114
7.6	Stress und Entzündungsvorgänge bei MS und Depression.....	114
7.7	Schlussfolgerungen.....	119
8.	Zusammenfassung.....	122

9. Anhang	123
9.1 Abkürzungsverzeichnis	123
9.2 Deskriptive und analytische Statistik.....	125
9.2.1 Oraler Low-dose-Dexamethason-Suppressions-Test (Dex-Test).....	125
9.2.2 Lymphozyten-Subpopulationen und Stimulationstests	128
9.2.3 Subgruppenanalyse nach Schwere der Depression.....	131
9.2.4 Subgruppenanalyse anhand der immunmodulatorischen Therapie	134
9.2.5 Demografie, Anamnese und Erkrankungsausprägung.....	137
9.2.6 Depressions-Rating.....	140
9.3 Einverständniserklärung zu der Studie	145
9.4 Patientinnenerhebungsbogen	146
9.5 Anleitung zur Sammlung der Speichelproben.....	150
9.6 Becks Depression Inventory	154
9.7 HADS-D	155
9.8 WEIMuS	157
9.9 PSS	161
9.10 EDSS.....	162
9.11 SDMT	163
9.12 Tabellenverzeichnis.....	165
9.13 Abbildungsverzeichnis.....	167
9.14 Literaturverzeichnis	170
10. Danksagung.....	184
11. Lebenslauf	186
12. Eidesstattliche Erklärung	187

2. Vorwort

In unserem Gehirn trifft das Körperliche mit dem Psychischen und Geistigen und dem, was uns als Individuen ausmacht, zusammen. Keine Erkrankung vermag den Menschen in seinem Wesen so zu verändern wie eine Erkrankung des Gehirns. Das ist das Spannende an der Neurologie und für mich die grundlegende Motivation, mich diesem Fachgebiet zu widmen.

Depression und Multiple Sklerose sind beides chronische Erkrankungen des zentralen Nervensystems mit möglichem Einfluss auf vielerlei Aspekte des Lebens, wobei die Depression bisher als überwiegend psychische und die Multiple Sklerose als überwiegend körperliche Erkrankung angesehen wurde. Sie haben weitere Gemeinsamkeiten, wie einen charakteristischerweise schubförmigen Verlauf, eine multifaktorielle Ätiopathogenese sowie eine wahrscheinlich pathogenetische Heterogenität, und sie gehen beide mit Alterationen im Immunsystem sowie neuroendokriner Regelkreise einher. Nicht zuletzt gehört die Depression mit steigender Inzidenz zu den häufigsten Erkrankungen der Industrienationen. Wenngleich es diese Tatsachen erschweren mögen, einen Zusammenhang nachzuweisen, geben die Erkenntnisse der letzten Jahre dennoch Grund zu der Annahme, dass die Multiple Sklerose und die Depression hinsichtlich ihrer Krankheitsentstehung und Krankheitsförderung über bestimmte Mechanismen miteinander verknüpft sind. Die Idee dieser Arbeit war es, sich dieser komplexen Thematik anzunähern.

3. Einleitung

3.1 Multiple Sklerose (MS)

Die Multiple Sklerose (MS) wird auch als Encephalomyelitis disseminata (ED) bezeichnet und ist eine chronisch-entzündliche, neuro-degenerative Erkrankung des zentralen Nervensystems.

3.1.1 Epidemiologie und Verlaufsformen

Die MS ist die häufigste neurologische Erkrankung, die zu einer bleibenden Behinderung im jungen Erwachsenenalter führt (Wiendl 2006). Bei 33 % der Patienten führt die MS zu einer vorzeitigen Berentung (Flachenecker 2005). Nicht zuletzt aufgrund der langen Krankheitsdauer zieht sie eine erhebliche sozialmedizinische Bedeutung nach sich.

Die Prävalenz der MS ist je nach geographischer Lage unterschiedlich; so ist sie in Äquatornähe niedrig und nimmt polwärts zu, wobei vermutlich der Aufenthalt im Kindes- und Jugendalter entscheidend ist. Besonders hoch ist sie in Nordamerika, Nordeuropa und Australien. Weltweit sind etwa 2 - 2,5 Millionen Menschen an MS erkrankt. In Deutschland liegt die Prävalenz aktuellen Schätzungen zufolge bei 140-150:100.000 Einwohnern, was etwa 120.000 Einwohnern entspricht (Hein 2000). Innerhalb einer geographischen Zone differieren die Prävalenzraten zusätzlich interethnisch; so sind z. B. Schwarzafrikaner seltener als Weißafrikaner betroffen (Pierrot-Deseilligny 2009). Die verschiedenen Verlaufsformen der MS finden sich bezüglich ihrer relativen Häufigkeiten ebenfalls unterschiedlich verteilt. Patienten in Japan leiden z. B. häufiger an der optikospinalen Verlaufsform, welche in unseren Breiten relativ selten auftritt. Allerdings wurde in Japan in den Jahren zwischen 1972 und 2004 ein Anstieg der Prävalenz der MS um das 4-fache beobachtet, wobei der relative Anteil der optikospinalen Form im Vergleich zur „konventionellen“ MS abgenommen habe; dies wird u. a. auf den sich zunehmend durchsetzenden westlichen Lebensstil zurückgeführt. (Osoegawa 2009).

Der klinische Erkrankungsbeginn liegt in 20 % vor dem 20. und in 20 % nach dem 40. und somit in den meisten Fällen zwischen dem 20. und 40. Lebensjahr, mit einem Median von 28 Jahren. Bisher war man davon ausgegangen, dass Frauen etwa doppelt so häufig wie Männer von einer (schubförmig verlaufenden) MS betroffen seien (Noonan 2002). Aktuelle Erhebungen auf der Basis des Deutschen

MS-Registers ergaben jedoch einen Anstieg der Inzidenzrate bei Frauen, welche mit einem Anteil von 71 % etwa 2,4 - 2,5 mal häufiger als Männer betroffen sind (Stuke 2009). Diese fortschreitende Verschiebung der Geschlechterratio wurde u. a. auch in Kanada (Ramagopalan 2010) und in Finnland (Krokki 2011) beobachtet. Aufgrund der Gynäkotropie in Verbindung mit dem frühen Erkrankungsbeginn sind also bevorzugt Frauen im gebärfähigen Alter betroffen.

Nach dem klinischen Verlauf werden Schübe von einer progredienten Symptomatik unterschieden. Ein Schub ist definiert durch neu aufgetretene Symptome, die mindestens 24 Stunden anhalten, mit einem Zeitintervall von mindestens 30 Tagen zum Beginn vorausgegangener Schübe auftreten und nicht durch Änderungen der Körpertemperatur (Uhthoff-Phänomen) oder im Rahmen von Infektionen erklärbar sind. Nach einer Plateauphase von einigen Tagen bis Wochen bildet sich die Schubsymptomatik i. d. R. wieder langsam, über einige Wochen, mehr oder weniger vollständig zurück. Die Schübe treten in frühen Erkrankungsstadien ohne Therapie durchschnittlich 1,8 mal pro Jahr auf (Tremlett 2008a) und sind i. d. R. mit akuten, kernspintomographisch darstellbaren Entzündungsherden vergesellschaftet.

Die MS beginnt in etwa 90 % der Fälle mit einem schubförmig-remittierenden Verlauf (engl. Relaps-remitting-MS, RRMS); hier unterteilt man weiter in mit oder ohne Residuen sowie mit oder ohne Progredienz zwischen den Schüben. Nach Ablauf von Jahren - mit einem Median von etwa 18,9 Jahren - geht diese Form in etwa 58,2 % in eine sekundär progrediente MS (SPMS) über (Tremlett 2008b), welche überwiegend durch eine langsam schleichende Verschlechterung über mindestens sechs Monate gekennzeichnet ist, und die Schübe werden seltener bzw. hinterlassen Residuen. Etwa 5 - 10 % der Patienten sind von einem primär progredienten Verlauf der MS (PPMS) betroffen, welcher positiv mit dem männlichen Geschlecht und einem höheren Alter korreliert (Kantarci 1998). Häufig kommt es zu einer progredienten Paraspastik oder, etwas seltener, auch zu einem zerebellären Syndrom (Thompson 2000). Kernspintomographisch zeigen sich bei der PPMS deutlich weniger entzündliche Läsionen im ZNS.

Zusätzlich ist das klinisch isolierte Syndrom (CIS) (Achiron 2004) bei noch nicht bestätigter zeitlicher Dissemination beschrieben, welches im Zuge der Erkenntnis, dass ein früher Therapiebeginn langfristige Vorteile hat, eine frühzeitige Weichenstellung mit Therapieeinleitung im klinischen Alltag erleichtern soll. Das

Risiko, der späteren Diagnose einer MS zu erliegen, ist besonders hoch, wenn initial bereits Läsionen im MRT darstellbar sind. (Miller, J. R. 2004).

Stuke und Flachenecker beschreiben für Deutschland aktuelle relative Prävalenzen von 63,7 % für die RRMS, 27,8 % für die SPMS (15,1 % ohne und 12,7 % mit aufgelagerten Schüben), 5,8 % für die PPMS, 1,3 % für das CIS und 1,4 % für eine nicht sicher klassifizierbare, aber anzunehmende MS (Stuke 2009).

3.1.2 Ätiologie und Pathogenese

Die Ätiologie der MS ist unbekannt und wahrscheinlich multifaktoriell. Die Hinweise deuten auf einen u. a. durch Umweltfaktoren getriggerten Verlust der immunologischen Toleranz gegen körpereigenes Gewebe des zentralen Nervensystems auf der Basis einer genetischen Prädisposition.

Genetik

Die Beobachtung, dass etwa 5 - 10 % der MS-Erkrankungen familiär gehäuft auftreten, sowie die Abhängigkeit der Prävalenz auch von der ethnischen Zugehörigkeit sprechen für eine heterogen genetische Komponente (Group, T. M. S. G. 2002). Zwillingsstudien bekräftigen den Einfluss der Gene. In einer großen kanadischen Studie lagen die Konkordanzraten für monozygote Zwillinge bei 25,9 % und für dizygote Zwillinge bei 2,4 % und stiegen in einer Nachuntersuchung 7,5 Jahre später auf 30,8 % bzw. 4,7 % an. (Ebers 1986; Sadovnick 1993). Es besteht eine Konkordanz von Erkrankungsjahr und Verlaufsform zwischen betroffenen Geschwistern, nicht jedoch zwischen betroffenem Elternteil und Kind. Für beide familiären Konstellationen ist zu beobachten, dass innerhalb einer Familie oft ein ähnliches Erkrankungsalter vorliegt. Hinsichtlich der Erkrankungsschwere jedoch kann nicht von einem auf das andere Familienmitglied geschlossen werden. (Hensiek 2007).

Umweltfaktoren

Migrationsstudien deuten auf einen Umweltfaktor, welcher in der Kindheit relevant ist. Dabei spielt allem Vernehen nach der Aufenthalt in Hoch- bzw. Niedrigrisikogebieten vor dem 15. Lebensjahr eine dominierende Rolle.

Interessant sind kürzlich publizierte Untersuchungen der Arbeitsgruppe um Ramagopalan, welche zeigten, dass das HLA-DRB1*15-Allel, welches bei

Kaukasiern mit einem erhöhten Risiko, an einer MS zu erkranken, einhergeht (Svejgaard 2008), bei im April geborenen MS-Patienten relativ häufiger als bei im November geborenen MS-Patienten vorkommt und umgekehrt (Ramagopalan 2009a). Vitamin D scheint mit dieser Genregion interagieren und sie dadurch beeinflussen zu können (Ramagopalan 2009b).

Als weiterer Risikofaktor wurde das Zigarettenrauchen beschrieben (Hernan 2001).

Multiple Sklerose als autoimmunologische und neurodegenerative Erkrankung

Durch immunvermittelte Prozesse werden die von Oligodendrozyten gebildeten Myelinscheiden des zentralen Nervensystems (ZNS) angegriffen. Die entzündlichen Herde rufen fokale Demyelinisierungen hervor. Nach Abklingen der akuten Entzündungsphase kommt es zur partiellen Remyelinisierung in den Randgebieten der Herde (Prineas 1993), und eine Aktivierung von Astrozyten führt zur Narbenbildung. Eine zusätzlich und bereits im Frühstadium der MS auftretende axonale Degeneration ist vermutlich maßgeblich für die Progredienz und Irreversibilität der klinischen Ausfälle verantwortlich. (Kleinschnitz 2007).

Eine Initiatorrolle bei der Entwicklung einer MS wird autoreaktiven, Myelinbindenden, CD4-positiven T-Zellen zugeschrieben. Möglicherweise auf der Basis einer Kreuzreaktion (Benoist 2001) mit einhergehender Aktivierung in der Peripherie wandern die T-Zellen über die Blut-Hirn-Schranke in das ZNS. Der direkte Angriff zentralnervösen Gewebes wird jedoch vorwiegend durch andere Mediatoren bewirkt. Die freigesetzten Zytokine führen zu einer Aktivierung von Mikroglia und Makrophagen, wodurch es zur Ausschüttung weiterer gewebeschädigender Botenstoffe und vermehrter Phagozytose kommt. Insgesamt überwiegen bei der MS die Th1-wirksamen, pro-inflammatorischen Signalkaskaden (Hafler 2004). Es wurden bei nicht unter immunmodulierender Therapie stehenden MS-Patienten eine erhöhte Anzahl TNF- α - und eine erniedrigte Anzahl IL-10-produzierender mononukleärer Zellen gefunden (Ozenci 2000). Dennoch scheint die Inhibition von TNF- α kein zielführender therapeutischer Weg zu sein, da es unter der Gabe von Lenercept, einem rekombinanten, löslichen TNF- α -Rezeptor, zu häufigeren und schwerer verlaufenden Schüben kam (Group, T. L. M. S. 1999).

Eine die Inflammation und damit den Autoimmunprozess eindämmende Aufgabe haben vermutlich die regulatorischen T-Zellen. In frühen Stadien der MS ist deren

Anteil zumindest im Liquor in Relation zum peripheren Blut vermindert, und bei insgesamt geringer Läsionslast negativ mit der T2-gewichteten Läsionslast im MRT korreliert. (Elzer 2009). Auch im Tiermodell wurde gezeigt, dass eine Verschlechterung des Krankheitsverlaufes mit Erniedrigung der regulatorischen T-Zellen zugunsten von T-Effektor-Zellen einhergeht; dabei wurde dendritischen Zellen eine Schlüsselrolle zugeschrieben (Zozulya 2009). Kürzlich konnten Haas et al. den Interleukin-7-Rezeptor als ein in den Pathomechanismus involviertes Kettenglied identifizieren; so sei dieser auf CD4-T-Zellen von MS-Patienten vermindert, wodurch weniger regulatorische T-Zellen gebildet würden (Haas 2007).

Des Weiteren sind im Liquor von MS-Patienten bereits früh im Krankheitsverlauf typischerweise vermehrt oligoklonale Immunglobuline nachweisbar, als Hinweis auf eine Beteiligung auch von B-Zellen in den Autoimmunprozess, welche durch T-Zellen aktiviert zur Bildung spezifischer Antikörper motiviert werden und letztlich über Komplementaktivierung ebenfalls zur Zerstörung der Myelinscheiden führen können (Kleinschnitz 2007). Im April 2012 veröffentlichten Münchner Forscher ihre Entdeckung eines IgG-Auto-Antikörpers, welcher sich bei 47 % der untersuchten MS-Patienten fand und gegen den Kaliumkanal KIR4.1 richtet (Srivastava 2012).

Die in der Schwangerschaft bis zu einem Nadir im dritten Trimester abfallende Schubrate, welche während der ersten drei postpartalen Monate wiederum einen Rebound-Effekt zeigt (Confavreux 1998), wird auf Veränderungen im Immunsystem mit einem Th2-Shift zurückgeführt. Derweil werden Östrogene hinsichtlich einer Therapieoption bei MS getestet, und dem Anschein nach wirken sie tatsächlich in gewissem Maße protektiv (Gold, S. M. 2009).

Histopathologie

Biopsie- und Autopsiestudien fanden inter- aber nicht intraindividuell verschiedene histopathologische Präsentationen der MS-Läsionen. Es wurden vier unterscheidbare Muster beschrieben. Die Muster 1 und 2 zeigen überwiegend eine Immunaktivierung mit T-Zellen und aktivierten Makrophagen bzw. Antikörpern. Bei den Mustern 3 und 4 hingegen überwiegt die Neurodegeneration. Es konnte jedoch keine grundlegende Assoziation zu den einzelnen klinischen Verlaufsformen der MS nachgewiesen werden. Die Subtypen I bis III verteilen sich auf alle Verlaufsformen; lediglich der Subtyp IV wurde bisher ausschließlich bei Patienten mit PPMS

gefunden (Lucchinetti 2000). Allein von dem klinischen Verlauf lässt sich demnach nicht auf die Histopathologie schließen. Es wurde postuliert, dass möglicherweise das Krankheitsstadium eine größere Rolle spielen könnte (Breij 2008).

3.1.3 Symptome

Körperliche Symptome

Entsprechend der multiplen Lokalisationen der akut entzündlichen bzw. chronischen Läsionsherde kommt es zu meist nicht auf eine umschriebene Region im ZNS zurückführbaren neurologischen Defiziten.

Beinahe die Hälfte der MS-Patienten berichtet bei Erstmanifestation der Erkrankung über sensible Störungen in Form von Parästhesien, Dysästhesien oder Hypästhesien. Etwa ein Drittel beklagt mehr oder weniger ausgeprägte motorische Einschränkungen, eventuell nur als Schwächegefühl in den Gliedmaßen, oder auch als manifeste Paresen; dabei sind die Beine häufiger als die Arme betroffen. Im Verlauf entwickelt sich oft eine progrediente, meist asymmetrische, spastische Paraparese. Ähnlich häufig macht sich die MS erstmals durch eine überwiegend unilaterale Visusminderung bemerkbar, welcher meistens eine Opticusneuritis zugrunde liegt. Im Vergleich zu Patienten mit einem Erkrankungsbeginn nach dem 50. Lebensjahr kommt es bei Patienten mit einem Erkrankungsbeginn vor dem 20. Lebensjahr häufiger zu einer Visusminderung und sensiblen Störungen und seltener zu Paresen und motorischen Dysfunktionen. (Stuke 2009).

Doppelbilder entstehen meist aufgrund von auf Koordinationsstörungen beruhenden Augenmotilitätsstörungen. Zugrunde liegt häufig eine internukleäre Ophthalmoplegie als Folge der Läsion des Fasciculus longitudinalis medialis, bei welcher die ipsilaterale Bulbusabduktion bei kontralateraler Adduktion für eine harmonische horizontale Augenbewegung gestört ist und ein dissoziierter Nystagmus provoziert wird.

Im Verlauf kommt es häufig zu einer Beteiligung des Kleinhirns. Charakteristisch sind ein Intentionstremor, welcher das Alltagsleben stark einschränken kann, eine skandierende Sprache sowie eine die oft bestehende spastische Gangstörung begleitende ataktische Komponente. Initial können auch nur leichte Auffälligkeiten in der klinischen Untersuchung wie ein Blickrichtungsnystagmus oder eine Dysdiadochokinese auf eine Kleinhirnbeteiligung deuten.

Blasen- und Mastdarmstörungen können grundsätzlich alle Stadien und Verlaufsformen der Erkrankung betreffen, sie treten jedoch mit zunehmender Krankheitsdauer und bei chronisch-progredienten Verläufen häufiger auf (Stuke 2009).

Neuropsychologische Einschränkungen und psychische Symptome

Bereits J. M. Charcot (1825-1893), welcher nach J. Cruveilhier (1791-1871) und R. Carswell (1793-1857) als einer der Erstbeschreiber des Krankheitsbildes der Multiplen Sklerose gilt und es wohl erstmalig umfassend darstellte, beschrieb neben verschiedensten körperlichen Symptomen auch psychische Symptome. So erwähnte er u. a. pathologisches Weinen und Lachen, Euphorie, Manie, Halluzinationen und Depressionen. F. T. von Frerichs (1819-1885) berichtete über „psychische Störungen höheren Grades“, und E. V. von Leyden (1832-1910) beschrieb die Assoziation mit psychischen Störungen in der Form, dass psychische Momente von Bedeutung für die Auslösung der Krankheit seien. (Kesselring 2005, S. 15-17).

Heutzutage werden als am häufigsten im Verlauf einer MS auftretend i. W. drei nicht primär körperliche Symptomenkomplexe unterschieden, nämlich das Fatigue-Syndrom, kognitive Einschränkungen und eine Depression. Ihre Differenzierung ist mitunter nicht ganz einfach. In die Diagnosekriterien einer Depression ist sowohl nach DSM-IV als auch nach ICD-10 zum einen eine Antriebslosigkeit und Tagesmüdigkeit eingeschlossen, was die Abgrenzung zum Fatigue-Syndrom erschwert. Zum anderen sind es kognitive bzw. neuropsychologische Einschränkungen wie eine Abulie und verminderte Konzentration und Aufmerksamkeit. In früheren Jahren wurde davon ausgegangen, dass die kognitiven Störungen bei einer Depression durch Antriebsmangel und eine schlechtere Aufmerksamkeit erklärt werden könnten und dass sie sich nach Remission der Depression vollständig zurückbilden müssten, und es wurde der Begriff der Pseudodemenz geprägt (Kiloh 1961). Heute weiß man jedoch, dass die kognitiven Defizite offenbar - zumindest teilweise und in geringerer Ausprägung - auch nach Remission der depressiven Symptomatik persistieren (Weiland-Fiedler 2004). Die kognitiven Störungen bei Depressiven scheinen sich überwiegend erst bei höheren, komplexen Aufgaben in schlechteren Testergebnissen auszudrücken (Vasic 2007). Als weitgehend gesichert gilt eine Beeinträchtigung exekutiver Funktionen, insbesondere der kognitiven Flexibilität. Es sind Einschränkungen im episodischen

und semantischen Gedächtnis sowie im Arbeitsgedächtnis und eine psychomotorische Verlangsamung zu beobachten, wobei in dieser Metaanalyse keine Korrelation zu demographischen oder klinischen Variablen wie Geschlecht, Alter oder Therapie gefunden werden konnte (Zakzanis 1998). Andere Berichte beschreiben depressionsassoziierte neuropsychologische Defizite vorrangig bei älteren Patienten (Beblo 2000). Möglicherweise kann die Erfassung kognitiver Störungen prognostische Aussagen erlauben lassen. Stärkere Defizite exekutiver Funktionen, respektive der geteilten Aufmerksamkeit, zeigten sich in einer Studie assoziiert mit einem schlechteren Ansprechen auf Therapie und einem erhöhten Rezidivrisiko (Majer 2004).

Während der Depression bei MS ein eigenes Kapitel gewidmet ist, soll im Folgenden kurz auf kognitive Störungen und Fatigue bei MS eingegangen werden.

Kognitive Dysfunktionen bei Multipler Sklerose

Bei etwa 20 % der MS-Patienten sind in den ersten beiden Jahren nach Diagnosestellung kognitive Einschränkungen feststellbar, und im Verlauf sind über 40 % der MS-Patienten betroffen (Rao 1991a; Stuke 2009). Zuerst fallen häufig Defizite in der semantischen Sprachflüssigkeit, der Informationsverarbeitung und Aufmerksamkeit auf (Siepman 2008). Im Verlauf sind die Kategorien Gedächtnis, Aufmerksamkeit und exekutive Funktionen, welche für Handlungsplanung und problemlösendes Denken verantwortlich sind, am stärksten beeinträchtigt, wobei eine positive Korrelation mit einem höheren Grad der Behinderung (Rao 1991a), den chronisch-progredienten Verläufen (Bagert 2002) und kortikalen Läsionen sowie einer allgemeinen Hirnatrophie (Calabrese 2009) zu bestehen scheint. Eine aktuelle Studie konnte ergänzend zeigen, dass periventrikuläre Läsionen mit mnestischen und Aufmerksamkeitsdefiziten assoziiert sind (Tiemann 2009).

Eine Depression bei MS scheint vermehrt mit kognitiven Störungen einher zu gehen. Dieser Zusammenhang kann zum einen mit der unabhängig von der Erkrankung an der MS gefundenen Assoziation zwischen Depression und kognitiven Einschränkungen und zum anderen mit der verminderten Fähigkeit von MS-Patienten, Coping-Strategien zu entwickeln, erklärt werden (Arnett 1999; Gilchrist 1994).

Kognitive Störungen haben einen wesentlichen Einfluss auf die Lebensqualität von MS-Patienten. Sie gehen mit einer höheren Wahrscheinlichkeit einher, nicht zu arbeiten, Schwierigkeiten bei der Bewältigung des Alltags und weniger soziale Kontakte zu haben sowie unter stärkeren sexuellen Dysfunktionen zu leiden (Rao 1991b).

Fatigue-Syndrom bei Multipler Sklerose

Das bereits zu Erkrankungsbeginn etwa 41 - 64 % und im Verlauf etwa 68 - 90 % der MS-Patienten betreffende Fatigue-Syndrom (Fatigue) (Stuke 2009) beschreibt eine allgemeine Müdigkeit und Abgeschlagenheit, welche sich sowohl körperlich als auch geistig ausdrücken kann und über eine Tagesmüdigkeit z. B. im Rahmen von Ein- und Durchschlafstörungen aufgrund von Nykturie oder Schmerzen oder als Nebenwirkung von Medikamenten hinausgeht. Es wurde außer für MS-Patienten u. a. für Tumorpatienten beschrieben. Von dem Fatigue-Syndrom als Symptom wird das chronische Müdigkeitssyndrom (engl. „chronic fatigue syndrome“, CFS) abgegrenzt. Dieses stellt mit seinen 1988 erstmalig festgelegten Diagnosekriterien den Versuch dar, Patienten mit chronischer und schwerer Erschöpfung ungeklärter Ätiologie unter einer Krankheitsbezeichnung zusammenzufassen; dabei wird jedoch nicht von einer pathogenetisch einheitlichen Krankheitsentität ausgegangen. (Heyll 1997).

Zu dem Fatigue-Syndrom bei MS tragen möglicherweise die strukturellen zerebralen Läsionen bei. So könnte die durch die Demyelinisierung bedingte, verlangsamte Reizverarbeitung eine erhöhte Anstrengung und damit eine stärker ausgeprägte Erschöpfung hervorrufen (Sandroni 1992). Lokalisiert im Bereich der Medulla oblongata und des Hirnstamms könnten sie zu einem zentralen Schlaf-Apnoe-Syndrom oder einer Störung des Schlaf-Wach-Rhythmus mit konsekutiv vermehrter Tagesmüdigkeit führen (Steffen 2010).

Des Weiteren gibt es Hinweise auf eine assoziierte erhöhte Zytokinproduktion. So zeigten in einer Studie MS-Patienten mit Fatigue eine gesteigerte Produktion von TNF- α und IFN- γ im Vergleich zu MS-Patienten ohne Fatigue. Die Korrelation wurde durch eine zusätzlich vorhandene Depression verstärkt. (Heesen 2006a).

Für das chronische Müdigkeitssyndrom wurde eine Hyporeaktivität der Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-Achse (HHN-Achse) beschrieben.

Im Gegensatz dazu wurde für MS-Patienten mit Fatigue eine im Vergleich zu MS-Patienten ohne Fatigue höhere ACTH-Ausschüttung im Dex-CRH-Test und damit eine stärkere Aktivität der HHN-Achse gezeigt (Gottschalk 2005). Andere Studien wiederum fanden keine signifikanten HHN-Achsen-Veränderungen durch Fatigue bei MS (Heesen 2006a).

Aktuelle Berichte sehen die Schweregrade der Fatigue und der Depression miteinander assoziiert (Koch 2009; Schwartz 1996), nicht jedoch mit dem Schweregrad oder der Progression der Erkrankung (Koch 2009). Ford et al. spezifizierten, dass Depression mit geistiger Fatigue assoziiert sei (Ford 1998). Die Behandlung einer Depression, sei es mit Antidepressiva oder Psychotherapie, reduzierte in einer Studie bei MS-Patienten auch die Fatigue-Symptomatik, unabhängig von deren kognitiven Leistungen (Mohr 2003).

3.1.4 Diagnostik

Noch immer ist die Zeitspanne zwischen Auftreten der Erstsymptomatik und Stellung der Diagnose einer MS mit durchschnittlich 3,1 Jahren relativ lang (Stuke 2009). Eine zügige Diagnosestellung ist jedoch von Interesse, da sich u. a. für Interferon beta (Kappos 2006) und Glatirameracetat (Willoughby 2008) ein frühzeitiger Therapiebeginn hinsichtlich des Langzeiteffektes als vorteilhaft herausgestellt hat. In diesem Sinne wurden die 2001 erstmals erschienenen McDonald-Kriterien im Jahre 2010 zum zweiten Mal revidiert (Polman 2005, 2011). Zusätzlich wurden erstmals spezielle Empfehlungen für die Anwendbarkeit in der Pädiatrie sowie in asiatischen und lateinamerikanischen Ländern gemacht. Die entscheidende Neuerung liegt darin, dass die Diagnose einer MS bei Vorliegen eines klinisch isolierten Syndroms bereits durch ein einziges MRT gestellt werden kann. In T2-gewichteten Sequenzen erscheinen MS-Plaques meist homogen hyperintens. Die bei akut entzündlichen Herden entstehende Blut-Hirn-Schranken-Störung führt bei Gabe Gadolinium (Gd) haltigen Kontrastmittels zu dessen Anreicherung im betroffenen Areal mit einer hyperintensiven Signalgebung in der T1-Wichtung (Radue 2004). So kann die räumliche Dissemination durch T2-Läsionen in mindestens zwei von vier MS-typischen Regionen (periventrikulär, juxtakortikal, infratentoriell, spinal) oder alternativ durch einen weiteren klinischen Schub, welcher auf eine andere Lokalisation im ZNS zurückzuführen ist, nachgewiesen werden. Die zeitliche Dissemination wird durch gleichzeitige Gegenwart asymptomatischer Gd-

anreichernder und nicht Gd-anreichernder Läsionen oder durch eine neue Gd-anreichernde und/ oder T2-Läsion in einem Folge-MRT zu irgendeinem Zeitpunkt oder durch einen weiteren klinischen Schub bestätigt. Zu beachten ist, dass Hirnstamm- oder spinale Syndrome alle symptomatischen Läsionen aus den Kriterien ausschließen. Die Diagnose einer PPMS ist zu stellen, wenn eine kontinuierliche Krankheitsprogression über ein Jahr erfolgte und sich mindestens eine zerebrale oder zwei spinale T2-Läsionen darstellen oder ein positiver Liquorbefund erhoben wird. In der Liquoranalyse sprechen für das Vorliegen einer MS eine leichte, überwiegend lymphozytäre Pleozytose bis ca. 50 Zellen pro μl mit erhöhter CD4+/CD8+-T-Zell-Ratio, der Hinweis auf eine autochthone IgG-Produktion im Reiberschema und die Detektion oligoklonaler Banden (OKB). Bei über 95 % aller Patienten mit klinisch sicherer MS sind OKB im Liquor nachweisbar; dieser Befund ist jedoch nicht spezifisch und tritt auch bei anderen entzündlichen Erkrankungen des zentralen Nervensystems auf. Von höherer Spezifität ist dagegen die Beobachtung, dass bei MS die OKB auch unter Cortisontherapie stabil bleiben. Eine Störung der Blut-Liquor-Schranke tritt bei der MS i. d. R. nicht auf. (Reske 2004).

3.1.5 Therapie

Die Therapie der MS gliedert sich in 4 Säulen, wovon die ersten beiden Säulen die Therapie des akuten Schubes und die Dauertherapie zur Schubprophylaxe bzw. Reduktion der Progression darstellen. Die dritte Säule betrifft die symptomatische Therapie der Spastik, von Schmerzen anderer Ursache, Blasen- und Mastdarmstörungen, Sexualfunktionsstörungen, eines Intentionstremors, Fatigue, Depression oder kognitiver Störungen. Die vierte Säule wird durch die nicht-medikamentöse Therapie aufgebaut, wie Physio-, Logo- und Ergotherapie, psychologische Betreuung oder neuropsychologisches Training.

Im akuten Schub erfolgt möglichst rasch nach Symptombeginn i. A. die intravenöse Gabe von 0,5 bis 1 g Methylprednisolon pro Tag über 3 - 5 Tage, was im Falle einer ausbleibenden Besserung nach zwei Wochen in einer Dosis von bis zu 2 g pro Tag wiederholt werden kann. Bei steroidrefraktären MS-Schüben bietet sich die Plasmapherese (PE) an, welche sich i. d. R. über 5 - 6 Zyklen erstreckt und zu einer deutlichen funktionellen Besserung bei 80 % der MS-Patienten bis 4 Wochen nach der PE führt (Schröder 2009).

Die Basistherapie der RRMS stellen alternativ β -Interferone oder Glatirameracetat dar. Beide Substanzen sind immunmodulatorisch wirksam und führen in vergleichbarem Ausmaß zur Reduktion der Schubfrequenz und -schwere sowie der bildgeberisch nachweisbaren Krankheitsaktivität (Comi 2001; Wolinsky 2004). Während das Interferon beta-1a Axonex® einmal wöchentlich i. m. verabreicht wird, werden das Interferon beta-1a Rebif® und das Interferon beta-1b Betaferon® mehrmals wöchentlich s. c. injiziert. Rebif® und Betaferon® sind daneben auch zur Therapie der SPMS mit aufgesetzten Schüben zugelassen. Glatirameracetat (Copaxone®) ist ein synthetisch aus den 4 Aminosäuren L-Glutaminsäure, L-Lysin, L-Alanin und L-Tyrosin hergestelltes Oligopeptid zur täglichen s.c.-Injektion. Die Aminosäuresequenz und damit die Zusammensetzung der Peptide sind jeweils unterschiedlich. Die Idee war, das basische Myelinprotein nachzuahmen.

Es gibt zwar etliche Hinweise (Sorensen 2002), auch für einen frühzeitigen Beginn nach Diagnosestellung (Achiron 2004), jedoch keine ausreichende klinische Evidenz für eine signifikante Wirkung der intravenösen Immunglobuline (IVIg), weshalb in Deutschland bisher keines der IVIG-Präparate zugelassen ist. Dennoch sind IVIG eine Alternative zur Therapie der RRMS bei Unverträglichkeit bzw. Kontraindikationen für die zugelassenen Medikamente, da sie nebenwirkungsarm und auch in der Schwangerschaft und Stillzeit anwendbar sind. (Haas 2007).

Bei stark progredienten oder auch primär schweren Verläufen einer RRMS kommen in erster Linie Natalizumab oder Fingolimod zum Einsatz. Natalizumab (Tysabri®) ist ein einmal monatlich intravenös zu applizierender humanisierter Antikörper, welcher durch Blockade des Alpha-4-Integrins auf der Oberfläche der Leukozyten deren Transmigration aus dem Gefäßsystem in das Zielgewebe reduziert (von Andrian 2003). Eine zwar seltene, jedoch in einem von fünf Fällen tödlich verlaufende Nebenwirkung ist die Entwicklung einer durch das JC-Virus vermittelten progressiven multifokalen Leukenzephalopathie (PML). Seit März 2011 besteht mit Fingolimod (Gilenya®) eine neuartige Therapieoption, welches den Sphingosin-1-Rezeptor moduliert und letztlich die Auswanderung von Lymphozyten aus den Lymphknoten verhindert. Durch die orale Verabreichungsform ist es anwenderfreundlich. Es wurde jedoch im Gefolge der Zulassung verstärkt auf die Gefahr der Induktion meist bradykarder Herzrhythmusstörungen aufmerksam gemacht. Wichtig neben einem

EKG-Monitoring sind regelmäßige ophthalmologische Konsultationen zum Ausschluss eines Makulaödems.

Mitoxantron (Ralenova®) greift als synthetisches Anthracendion störend in die DNA- und RNA-Synthese insbesondere von Lymphozyten ein und führt zu einer Verminderung der Zytokin-Sekretion durch CD4-T-Zellen sowie der AK-Produktion durch B-Zellen und zu einer Abnahme der Myelin-Zerstörung durch Makrophagen (Chan 2005). Es ist zugelassen für die Behandlung einer SPMS oder als 2. Wahl in der Eskalationstherapie einer RRMS. Ein substanzspezifisches Risiko stellt die Entwicklung einer Kardiomyopathie dar, welche eine Begrenzung der erlaubten kumulativen Gesamtdosis auf 140 mg/m² Körperoberfläche sowie regelmäßige EKG- und Echokardiographie-Kontrollen erzwingt. (Group, K. F. f. M. S. u. N. 2006).

Als Reservepräparate gelten Azathioprin (z. B. Imurek®), Mycophenolatmofetil (Cell Cept®) und Cyclophosphamid (Endoxan®).

Die Studien zur Therapie der PPMS verliefen bisher überwiegend enttäuschend. Wie bei der SPMS kann ein Versuch mit repetitiven, vierteljährlichen Cortison-Stoßtherapien oder auch mit Mitoxantron gemacht werden.

3.1.6 Prognose

In späteren Krankheitsstadien bzw. bei schwereren Verläufen leiden die Patienten zunehmend unter der progredienten Spastik und den Folgen der Immobilität. Ein kachektischer Ernährungszustand wird zudem durch eine im Verlauf bis zu 12,7 % der MS-Patienten betreffende Dysphagie begünstigt. In etwa 3,7 % entwickelt sich eine symptomatische Epilepsie. (Stuke 2009).

Die durchschnittliche Lebenserwartung ist gegenüber der Allgemeinbevölkerung um etwa 10 Jahre verkürzt. Der größte Anteil der MS-Patienten stirbt an Folgen der Immobilität, z. B. an Infektionen oder kardiovaskulären Ereignissen. Des Weiteren besteht eine erhöhte Suizidrate. (Bronnum-Hansen 2006). Mit einer kürzeren Überlebensdauer einhergehend sind ein höheres Alter bei Diagnosestellung, eine zerebelläre Beteiligung, ein geringeres Intervall zwischen dem ersten und dem zweiten Schub sowie ein höherer Behinderungsgrad (Phadke 1987). Die Überlebensdauer bezieht sich jedoch auf den Ausbruch der Erkrankung und nicht auf das Geburtsjahr. Ein jüngeres Alter bei Erkrankungsausbruch ist einer aktuellen Studie an Patienten mit einer PPMS zufolge zwar mit einer längeren Zeitspanne bis

zum Erreichen eines EDSS-Wertes von 6.0 assoziiert, jedoch gilt es dabei zu bedenken, dass diese Patienten diesen Wert bereits in einem jüngeren Alter erreichen. Sowohl mit einer längeren Zeitspanne als auch mit einem höheren Alter bis zum Erreichen eines EDSS-Wertes von 6.0 war dagegen eine initial vordergründige sensible Symptomatik assoziiert. (Koch 2009).

Des Weiteren wurde gezeigt, dass die prognostische Wertigkeit der Schubrate bezüglich der Krankheitsprogression hauptsächlich für den Verlauf der ersten fünf Jahre nach Diagnosestellung und kaum noch im Langzeitverlauf anwendbar ist (Tremlett 2009).

3.2 Multiple Sklerose und Depression

Die Depression bei MS wurde in früheren Jahren hauptsächlich als psychopathologisch reaktiv eingestuft, hervorgehend aus der Konfrontation mit einer chronischen Erkrankung, für die bis zum heutigen Tage keine kurativen Therapieoptionen zur Verfügung stehen und über deren Verlauf die behandelnden Mediziner keine seriösen präzisen Prognosen formulieren können. Ängste vor sozialer Isolation mögen auftauchen. Jedoch selbst im Vergleich mit anderen chronischen Erkrankungen, welche zu ähnlichen psychosozialen Benachteiligungen führen, ist die Prävalenz einer Depression bei Patienten mit MS erhöht (Patten 2003a; Schubert 1993). Es gibt sogar Hinweise auf eine höhere Rate an Depressionen in der MS-Population bereits vor der Wahrnehmung körperlicher Symptome, sowohl im Vergleich mit der Allgemeinbevölkerung als auch mit anderen chronischen Erkrankungen (Sullivan 1995a).

Nach aktuellen Erhebungen sind in Deutschland 36,4 % der MS-Patienten von einer komorbiden Depression betroffen und 23,6 % bereits innerhalb der ersten beiden Jahre nach Diagnosestellung (Stuke 2009). Die Lebenszeitprävalenz einer Depression bei Patienten mit Multipler Sklerose wird auf etwa 40 - 50 % geschätzt (Joffe 1987; Minden 1987; Sadovnick 1996). Zwar wurden die meisten dieser Studien in Spezialkliniken durchgeführt, sodass es zu einem Selektionsbias gekommen sein mag, wie Chwastiak kritisierte und selbst eine groß angelegte Studie initiierte, in welcher per e-Mail auf der Basis von Selbsteinschätzung Mitglieder der Multiple Sclerosis Association of King County befragt wurden. Es offenbarte sich jedoch auch hier eine erstaunlich hohe Punktprävalenz, wobei 41,8 % klinisch signifikante depressive Symptome aufwiesen und 29,1 % die Kriterien für eine manifeste, moderate oder schwere Depression erfüllten (Chwastiak 2002). Eine weitere Studie berichtete über eine Prävalenz einer Major Depression im Einjahreszeitraum von 25,7 % bei MS-Patienten im Alter zwischen 18 und 45 Jahren (Patten 2003a).

Im Vergleich dazu erkranken in der Allgemeinbevölkerung in einem Zeitraum von einem Jahr zwischen 5 und 10 % an einer depressiven Episode (Andrews 2001; Kessler 2005; Wittchen 2005), für das altersgerechte Kontrollkollektiv in der Studie von Patten waren es 8,9 % (Patten 2003a). Die Lebenszeitprävalenz einer Depression beträgt für beide Geschlechter zusammengefasst 10 - 20 %, wobei für Frauen mit 10 - 25 % ein etwa doppelt so hohes Risiko wie für Männer ermittelt

wurde, welche zu 8 - 12 % betroffen sind (Gelenberg 2010; Kessler 2005). Diese scheinbar deutliche Geschlechtspräferenz wird möglicherweise durch eine höhere Dunkelziffer bei den Männern verfälscht; zum einen, da sie sich vielleicht seltener psychotherapeutische Hilfe suchen, zum anderen, da die diagnostischen Kriterien für eine Depression nach Einschätzung einiger Wissenschaftler mehr auf eine eher weibliche Symptomenkonstellation geschneidert seien und Männer eine andere Stressverarbeitung zeigten (Möller-Leimkühler 2008). Für das Kollektiv der MS-Patienten lässt sich eine derartig eklatante geschlechtsgebundene Risikorelation nicht nachweisen. Einige Studien fanden eine mäßig positive Korrelation der Eigenschaft „weibliches Geschlecht“ mit der Neigung, eine Depression zu entwickeln (Patten 2000), andere fanden keine (Beal 2007; Chwastiak 2002). Andere für die Allgemeinbevölkerung beschriebene Risikofaktoren, welche das Auftreten einer Depression begünstigen, gelten auch für MS-Patienten, nämlich eine positive Familienanamnese und Stress (Patten 2000) sowie ein niedrigerer Bildungsgrad und schlechtere soziale Unterstützung (Chwastiak 2002).

Depressionen bei MS führen zu einer signifikant verminderten Lebensqualität im Vergleich zu nicht depressiven MS-Patienten (Janardhan 2002; Wang 2000). Die erhöhte Rate an Depressionen bei MS-Patienten bringt eine ebenfalls erhöhte Suizidrate um den Faktor 2 bis 7,5 im Vergleich zu altersgerechten Kontrollen mit sich (Sadovnick 1991; Stenager 1992). Dabei sei der Studie von Stenager nach eine höhere Suizidrate mit jüngerem Alter, kürzerer Erkrankungsdauer und dem männlichen Geschlecht assoziiert. Vor dem Hintergrund der hohen Komorbidität einer Depression bei MS und den konsekutiv erhöhten Suizidraten erzielten Berichte, dass die Depression bei MS-Patienten oft unerkannt und in der Folge unbehandelt bleibt, eine alarmierende Wirkung (McGuigan 2006; Mohr 2006). Es ist folglich außer Frage notwendig, eine depressive Stimmungslage auch in der ärztlichen Praxis unter Zuhilfenahme eines praktikablen Testverfahrens zu erkennen und zu behandeln. Möglicherweise kommt einer gezielten antidepressiven Therapie jedoch größere Bedeutung zu, als bisher angenommen, denn es mehren sich die Hinweise auf eine bidirektionale Wirkung zwischen der Progression einer MS und einer Depression. Die Erforschung dieser pathophysiologischen Zusammenhänge steckt indes noch in den Kinderschuhen. Die Goldman Consensus Group konkludierte im Jahre 2005, dass

diese Thematik angesichts der bisherigen, dürftigen Studienlage einer intensiveren Zuwendung bedarf (The Goldman Consensus Group, G. C. 2005).

3.2.1 Korrelationsfaktoren einer Depression bei MS

Depressive Symptomatik scheint negativ mit der Erkrankungsdauer zu korrelieren, also besonders zu Beginn der Erkrankung aufzutreten (Chwastiak 2002; McGuigan 2006; Sullivan 1995a). Daneben wurde unabhängig von einer kürzeren Erkrankungsdauer ein jüngeres Alter als weiterer Risikofaktor identifiziert (Beal 2007; Chwastiak 2002; Patten 2000). Die Risikorelation unter den verschiedenen Verlaufsformen der MS, eine Depression zu erleiden, ist unklar. Einige Berichte deuten auf ein höheres Risiko für Patienten mit schubförmiger MS (Zabad 2005), andere jedoch für die chronisch progressiven Formen der MS (Beal 2007). Weniger eindeutig ist die Studienlage auch hinsichtlich des Einflusses der klinischen Krankheitsausprägung. So haben Moller et al. keine Korrelation mit den Faktoren Erkrankungsdauer und -schwere gefunden; wobei es sich um eine kleine Studie mit nur 25 Patienten handelte (Moller 1994). Diese Ergebnisse werden von einer niederländischen Studie, an der 412 MS-Patienten teilnahmen, unterstützt; hier hat sich ebenfalls keine Korrelation einer Depression mit der Krankheitsschwere und der Progression gezeigt (Koch 2009). Dagegen berichteten andere, dass ein höherer Grad der Behinderung sehr wohl mit depressiver Symptomatik assoziiert sei (Beal 2007; Chwastiak 2002; Millefiorini 1992).

Bereits in den 1980er Jahren gab es Hinweise darauf, dass eine höhere Läsionslast im Gehirn bei MS-Patienten im Vergleich mit Läsionen im Rückenmark mit depressiver Symptomatik korreliert (Rabins 1986). In den folgenden Jahren untersuchten einige Arbeiten, ob sich die Prädisposition für die Entwicklung einer Depression bei MS spezifischen Lokalisationen der zerebralen Läsionen zuschreiben ließe. So wurde diesbezüglich insbesondere die linke Hemisphäre hervorgehoben, genauer im Bereich des Fasciculus arcuatus (Pujol 1997) oder auch präfrontal, sowie eine links-temporal betonte Hirnatrophie (Feinstein 2004). Andere Berichte sprechen dagegen eher für eine Korrelation mit einer Läsionslast rechts frontal und einer rechts-temporal betonten Hirnatrophie (Zorzon 2001a). Eine aktuelle Studie fand für MS-Patienten ein vermindertes Hippocampusvolumen mit kognitiven Einschränkungen und Depression assoziiert (Kiy 2011).

3.3 Stress-Aktivierungssysteme bei MS und Depression

Psychosoziale Belastungen gehen häufig als Auslöser sowohl einer depressiven Episode (Kendler 1995) als auch einer MS bzw. deren Exazerbation voraus. Infolge stressender Lebensereignisse kommt es in einem Zeitraum von mehreren Wochen bis Monaten zu einer erhöhten Gd-anreichernden Läsionslast im MRT (Mohr 2000), welche sich klinisch in einer erhöhten Schubrate ausdrückt (Ackerman 2002).

An der Verarbeitung von Stress sind maßgeblich zwei Regulationssysteme beteiligt, nämlich das sympathoadrenomedulläre System (SAM) und die Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-Achse (HHN-Achse). Die Beurteilung einer Reizkonstellation als bedrohlich erfolgt in Assoziationsgebieten des Gehirns, insbesondere im präfrontalen Kortex. Von hier werden limbische Gebiete, v. a. die Amygdala, aktiviert. Diese übt über Stimulation noradrenerger Kerngebiete, welche sich überwiegend im Locus caeruleus befinden, eine Aktivierung des SAM aus, welches wiederum über aufsteigende Systeme den Kreislauf verstärkt. Wird dieser nicht rasch unterdrückt, kommt es zur Stimulation auch der HHN-Achse. Sich im Laufe der Evolution entwickelnd hat die Stressreaktion dem Organismus den Vorteil verschafft, im Rahmen einer sogenannten „Kampf oder Flucht“-Reaktion Energiereserven zu mobilisieren und dabei regenerative und reproduktive Prozesse zurückzustellen.

3.3.1 Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-Achse (HHN-Achse)

Akute psychische oder physische Stressoren fördern gewöhnlich die Freisetzung des Corticotropin Releasing Hormons (CRH) durch parvozelluläre neurosekretorische Zellen in paraventriculären Neuronen des Hypothalamus. Über den hypophysären Pfortaderkreislauf gerät CRH in die Adenohypophyse und provoziert dort innerhalb von Sekunden die Freisetzung des Adrenocorticotropen Hormons (ACTH, Corticotropin). ACTH erreicht über den systemischen Kreislauf die Nebennierenrinde und steigert hier innerhalb von Minuten die Bildung und Abgabe von Corticosteroiden, welche sich in Glukokortikoide und Mineralocorticoide einteilen lassen. Die Glukokortikoide mobilisieren Energiereserven des Körpers und wirken entzündungshemmend und immunsuppressiv. (Steinfelder 2009). Bei der Aktivierung der HHN-Achse handelt es sich zunächst um einen schnell wirksam werdenden, lebenswichtigen neuroendokrinen Prozess. Die vielfältigen Wirkungen der

Effektorhormone u. a. auf das endokrine System und das Immunsystem sind jedoch Folgeerscheinungen einer längeren Stimulation und treten verzögert auf.

Den größten Stellenwert nimmt bei den Glukokortikoiden das Cortisol ein. Seine Sekretion unterliegt einer zirkadianen Rhythmik. Früh morgens ab etwa 3 Uhr kommt es zu einem Anstieg der Serumkonzentration von Cortisol, die etwa um 10 Uhr einen Höhepunkt erreicht und fortan allmählich wieder abfällt, bis ein Tiefstand nachts zwischen 0 und 3 Uhr erreicht wird (Steinfelder 2009).

Neben seinen hormonellen Funktionen wirkt Cortisol auf den vorgeordneten Ebenen hauptsächlich im Sinne einer negativen Feedback-Kontrolle. Als lipophiles Molekül kann es die Blut-Hirn-Schranke leicht überwinden. Über hippocampale Rezeptoren hemmt es die Freisetzung von hypothalamischem CRH. Eine Dysfunktion in diesen Bereichen, wie sie z. B. infolge chronischen Stresses zu beobachten ist, könnte auf diesem Wege zu einer veränderten HHN-Achsen-Aktivität führen (Pittenger 2008).

Weiterhin üben eine Vielzahl von Neurotransmittern und Immunozeptiden hemmende oder stimulierende Einflüsse aus. Das atriale natriuretische Peptid (ANP) hemmt die HHN-Achse vorwiegend auf hypothalamischer Ebene (Perras 2004), respektive die CRH-Freisetzung, jedoch wird in geringerem Ausmaß auch eine direkte Hemmung der ACTH- und Cortisol-Ausschüttung angenommen (Kellner 1992; Strohle 1998). ANP wird durch kardiale, atriale Myozyten auf Dehnungsreiz, wie z. B. bei Volumenbelastung hin sezerniert und führt quasi als Gegenspieler der mineralocorticoiden Wirkung zu einer Natrium- und Wasserausscheidung.

CRH hat über die Aktivierung der HHN-Achse hinausreichende Einflüsse. Man unterscheidet die Rezeptor-Subtypen CRH₁- und CRH₂-Rezeptor. Der CRH₁-Rezeptor ist der dominierende Subtyp im Hypophysenvorderlappen; daneben wird er u. a. im frontalen Kortex und im Zerebellum stark exprimiert. Der CRH₂-Rezeptor findet sich vermehrt in subkortikalen Regionen wie dem lateralen septalen Kern, hypothalamischen Kernen, dem Bettkern der Stria terminalis und Kernen der Amygdala (Souza 2002). In der zentralen Amygdala steigert Cortisol die CRH-Freisetzung, führt über weitere Verbindungen über den Locus caeruleus zu einer vermehrten Noradrenalin-Ausschüttung u. a. im Frontalhirn (Curtis 2002) und erreicht eine gesteigerte Aufmerksamkeit. Bei länger anhaltender Aktivierung dieser Wege könnte sich eine Angsterkrankung entwickeln (Schulkin 2006). Über Projektionen

zum Hirnstamm und zum Rückenmark aktiviert CRH das vegetative Nervensystem und übt sympathomimetische Effekte z. B. in Form einer Steigerung der Herzfrequenz aus, welche sich durch die Gabe von ANP inhibieren lassen (Artl 2003).

Geschlechtsspezifische Variationen der Beeinflussbarkeit der HHN-Achsen-Aktivität sind nicht zuletzt aufgrund Estradiol-induzierter Veränderungen des Serumspiegels des Corticosteroid-bindenden Proteins anzunehmen. In einer Studie zeigte sich ein Einfluss der Phase des menstruellen Zyklus, sodass ein verstärkter Anteil des im Speichel messbaren, freien Cortisols infolge sozialen Stresses oder der Gabe von ACTH bei Männern sowie sich in der Lutealphase befindlichen Frauen im Vergleich zu Frauen in der Follikelphase bzw. unter oralen Antikonzeptiva zu beobachten war (Kirschbaum 1999).

Mit zunehmendem Lebensalter kommt es zu einem erhöhten und zeitlich verkürzten nächtlichen Nadir der Cortisol-Ausschüttung, was in einer insgesamt vermehrten Cortisol-Produktion resultieren kann (Van Cauter 1996).

HHN-Achse bei Multipler Sklerose

Etwa die Hälfte aller Patienten mit MS weisen Dysregulationen der HHN-Achse auf (Group, G. C. 2005). Während im Tiermodell der MS, der experimentellen allergischen Enzephalitis (EAE), eine HHN-Hyporeaktivität mit einem schlechteren klinischen Outcome assoziiert ist (Stefflerl 2001), wird bei Patienten mit Multipler Sklerose überwiegend über eine Hyperaktivität der HHN-Achse berichtet. Diese spiegelt sich u. a. in erhöhten basalen Plasmaspiegeln von Cortisol und ACTH wider (Ysraelit 2008). Passend dazu fand eine Autopsiestudie Nebennieren von verstorbenen MS-Patienten - vermutlich im Sinne einer funktionellen Hyperplasie - deutlich größer als die von Patienten, welche an einem Myokardinfarkt oder einer Amyotrophen Lateralsklerose verstorben waren (Reder 1994). Des Weiteren wurde bei MS-Patienten eine erhöhte Anzahl und Aktivität CRH-freisetzender Zellen im Hypothalamus gefunden (Erkut 1995; Purba 1995). Als Konsequenz der gesteigerten HHN-Achsen-Aktivität wurde für MS-Patienten wiederholt ein Suppressionsdefizit der körpereigenen Cortisol-Ausschüttung nach Dexamethason-Vorbehandlung beschrieben (Fassbender 1998; Reder 1987). Es wurde jedoch auch über niedrigere Cortisol-Spiegel bei MS-Patienten mit Gd-anreichernden Läsionen berichtet, welche

zuvor nach CRH-Gabe eine höhere ACTH-Ausschüttung gezeigt hatten; dabei sei der überwiegende Anteil der Patienten im Schub gewesen (Wei 1997). Einer post-mortem-Studie zufolge war bei jungen MS-Patienten eine hohe Entzündungsaktivität mit hoher HLA-Expression als Zeichen einer Makrophagen- und Mikroglia-Aktivierung im Hypothalamus mit niedrigerer CRH-mRNA-Expression und einem schwereren Krankheitsverlauf assoziiert (Huitinga 2004). Es wurde vermutet, dass die aktivierte Mikroglia oder die Makrophagen die Aktivität dieser Neurone unterdrücken. Analog der Vorstellung im Modell der EAE könnte man postulieren, die insuffiziente Aktivierung der HHN-Achse führe zu einem schwereren Krankheitsverlauf und deren Überaktivität sei im physiologischen Sinne ein Versuch des Körpers, exazerbierende Entzündungsreaktionen einzudämmen. Für Patienten mit einer schubförmig-remittierenden Form der MS, nicht jedoch für die chronisch progredienten Formen wurde unabhängig von der früheren Behandlung mit exogenen Corticoiden eine reduzierte Glucocorticoid-Sensitivität von Immunzellen nachgewiesen, sodass es zu vermehrter Lipopolysaccharid-induzierter TNF- α - (van Winsen 2005) bzw. IL-6-Produktion (DeRijk 2004) kam. Die verminderte Sensitivität könnte die Folge der vorangegangenen Überstimulation sein. Man würde nun eine HHN-Achsen-Hyperaktivität vor allem in der schubförmigen Erkrankungsphase insbesondere während akut entzündlicher Aktivität erwarten. Untersuchungen zeigen jedoch im Gegenteil eine HHN-Achsen-Hyperaktivität vermehrt für die progressiven Formen der MS und eine positive Korrelation mit dem Grad der Behinderung (Then Bergh 1999) sowie kognitiver Dysfunktion (Heesen 2002). Passend dazu fanden Schumann et al. 2002, dass die Cortisol-Freisetzung im Dex-CRH-Test negativ mit der Anzahl Gd-anreichernder Läsionen und positiv mit der Hirnatrophie assoziiert war (Schumann 2002).

Zusammenfassend sind bei MS offenbar unterschiedliche Regulationsstörungen auf den verschiedenen Ebenen der HHN-Achse zu beobachten, was einen nicht verwundern lässt angesichts zum einen der entzündlichen versus neurodegenerativen Krankheitsphase und der verschiedenen Verlaufsformen und zum anderen der vielfältigen Möglichkeiten der Lokalisation von Läsionen. Als Ursache der mehrheitlich gefundenen HHN-Achsen-Überaktivität kommt neben der primären Aktivierung der HHN-Achse auch ein gestörter negativer Glucocorticoid-Feedback-Mechanismus durch Läsionen im Hippocampus oder im Hypothalamus

infrage. Möglicherweise spielen die HHN-Achsen-Veränderungen eine prognostisch nutzbare Rolle. Eine Studie, welche über einen Beobachtungszeitraum von drei Jahren durchgeführt wurde, konnte belegen, dass die HHN-Achsen-Aktivität positiv mit der Krankheitsprogression und den kognitiven Einschränkungen drei Jahre später korrelierte (Gold, S. M. 2005a).

HHN-Achse bei Depression

Patienten mit Depression weisen häufiger als nicht depressive Menschen Alterationen auf verschiedenen Ebenen der HHN-Achse auf, wobei in den meisten Fällen eine erhöhte Aktivität nachgewiesen wurde. So wurde wiederholt eine erhöhte basale Cortisol-Sekretion beschrieben, welche mit einer verminderten ACTH-Ausschüttung nach Gabe von ovinem (Gold, P. W. 1986) bzw. humanem (Holsboer 1986) CRH korrelierte. Diese Beobachtung entspricht der Erwartung, dass die erhöhten Cortisol-Spiegel die ACTH-Sekretion in der Hypophyse im Sinne eines negativen Feedbacks hemmen. Zusätzlich ist eine verminderte Sensitivität der ACTH-sezernierenden Zellen auf CRH vorstellbar. Eine Pulsatilitätsanalyse ergab eine erhöhte Frequenz von ACTH-Pulsen mit daraufhin vermehrter Cortisol-Sekretion insbesondere in den Abendstunden (Deuschle 1997). Bei depressiven Patienten wurden erhöhte CRH-Spiegel sowohl im Liquor (Nemeroff 1984) als auch im Plasma (Galard 2002) gemessen, als Hinweis auf eine erhöhte hypothalamische CRH-Sekretion. CRH₁-Rezeptor-Antagonisten scheinen eine gute antidepressive Wirksamkeit zu besitzen, ohne die periphere CRH-induzierte ACTH- und Cortisol-Freisetzung zu beeinflussen (Holsboer 2008). Der Cortisol-Synthese-Inhibitor Metyrapon zeigte bei adjuvanter Gabe zu einem SSRI eine schnellere und nachhaltigere antidepressive Wirksamkeit im Vergleich zur SSRI-Monotherapie (Jahn 2004).

Die überaktivierte HHN-Achse lässt sich durch Gabe eines Cortison-Präparates nur vermindert supprimieren. So ist im kombinierten Dexamethason-Suppressions-CRH-Stimulationstest (Dex-CRH-Test) bei Depressiven und andersartig psychisch Erkrankten eine im Vergleich mit den gesunden Kontrollen erhöhte ACTH- und Cortisol-Sekretion zu beobachten (Heuser 1994; Kunugi 2006). Dies wird auch bei Anwendung des Dexamethason-Suppressionstestes erkenntlich. Wenn auch die Angaben über die Häufigkeit mit 25 - 81 % schwanken, wird dennoch deutlich, dass ein großer Anteil der depressiven Patienten hierbei eine unzureichende Suppression

der körpereigenen Cortisol-Sekretion zeigt (Carroll 1981; Jokinen 2009; Matsunaga 2000; Rush 1996). Dabei scheinen v. a. Patienten mit einer endogenen und weniger mit einer exogenen Depression betroffen zu sein (Rush 1996). Die Non-Suppression korrelierte sowohl im Dex- als auch im Dex-CRH-Test mit der Schwere der depressiven Symptomatik, dem weiblichen Geschlecht und einem Alter über 50 Jahre (Kunugi 2006; Matsunaga 2000). Sie zeigte sich bei jungen Patienten, die versucht haben, einen Selbstmord zu begehen, besonders ausgeprägt; diese Subgruppe wies im Vergleich auch erhöhte Cortisol-Spiegel um 23 Uhr am Tag nach der Dexamethasongabe auf (Jokinen 2009). Die erhöhte Sensitivität nachmittäglicher und abendlicher Cortisol-Werte im Gegensatz zu den morgendlichen Cortisol-Werten hinsichtlich der Detektion einer Non-Suppression wurde in der Literatur mehrfach beschrieben (Matsunaga 2000; Rush 1996). Eine groß angelegte niederländische Studie bestätigte erhöhte Cortisol-Werte um 22 Uhr für Patienten mit einer aktuellen depressiven Episode und erhöhte „Cortisol-Awakening“-Profile sowohl für Patienten mit aktueller als auch mit remittierter Depression im Vergleich mit gesunden Kontrollen, insbesondere bei komorbider Angsterkrankung (Vreeburg 2009).

Als weiterer mit einer Non-Suppression im Dex-Test einhergehender Korrelationsfaktor wurde ein schlechteres Ansprechen auf therapeutischen Schlafentzug identifiziert (Schule 2001).

Nach klinischer Remission der Depression ist eine Rückbildung der HHN-Achsen-Veränderungen zu beobachten (Gold, P. W. 1995; Holsboer 1996; Linkowski 1987). Diesbezüglich zeigte sich insbesondere die Kombination einer pharmakologischen mit einer elektrokonvulsiven Therapie wirksam (Kunugi 2006). Patienten mit einer trotz klinischer Remission persistierenden Überaktivität hingegen unterliegen einem höheren Risiko, während der folgenden sechs Monate eine erneute depressive Episode zu erleiden (Zobel 1999).

Der chronische oder zumindest phasenweise auftretende Hypercortisolismus hinterlässt seine Spuren. Zwar kommt es i. d. R. nicht zur Ausbildung eines klinisch ausgeprägten Cushing-Syndroms wie beim Morbus Cushing. Dennoch birgt eine Depression neben einer Insulinresistenz z. B. das erhöhte Risiko einer Osteoporose, wobei als hauptursächlich die neuroendokrinen Veränderungen angesehen und verminderte körperliche Aktivität oder die Nebenwirkung von Psychopharmaka nur als mögliche Begleitfaktoren gewertet werden (Cizza 2009). Kürzlich konnte gezeigt

werden, dass der Glucocorticoid-bedingten Osteoporose nicht etwa eine vermehrte Osteoklasten-Stimulation, sondern eine Hemmung der Osteoblasten zugrunde liegt (Rauch 2010).

Eine Downregulation hippocampaler Cortisol-Rezeptoren könnte für die kürzlich beschriebene negative Korrelation der Cortisol-Konzentration und der kognitiven Leistung bei Patienten mit einer Depression verantwortlich sein (Hinkelmann 2009).

Hypercortisolismus ist zwar die häufigste, jedoch nicht die einzige Form der HHN-Achsen-Dysregulation im Rahmen einer Depression. Bei der atypischen Depression, welche durch Heißhunger auf Kohlenhydrate, Hypersomnie und Fatigue gekennzeichnet ist, wurde eher eine Unterfunktion, eventuell infolge einer verminderten Aktivität hypothalamischer CRH-Neurone, beobachtet (Gold, P. W. 1995). Parallel dazu zeigte sich bei Patienten mit atypischer Depression ein abweichendes Zytokinprofil in Form einer vermehrten stimulierten Sekretion von IL-1-beta und IL-1-Rezeptor-Antagonist (Kaestner 2005).

3.4 Depression und Entzündungsvorgänge

Noch bevor eine Erkältungskrankheit zum Ausbruch kommt, können wir gelegentlich feststellen, dass wir erschöpft und antriebsgemindert sind und auf positive Reize der Umgebung weniger reagieren. Es scheint nach dem Eindringen von Krankheitserregern in unseren Körper Mechanismen zu geben, die uns vor der Wahrnehmung der physischen Krankheitszeichen dazu zu bringen vermögen, adäquat im Sinne einer zügigen Überwindung der Gefahr z. B. durch Abschirmung und körperliche Schonung zu reagieren. Es liegt nahe, dass diese Botschaften durch Signalkaskaden übermittelt werden, welche im Zusammenhang mit der Erkennung der Krankheitserreger stehen. Vermutlich spielen Zytokine als Botenstoffe des Immunsystems eine wegweisende Rolle. Werden Nagetieren Lipopolysaccharide, IL-1 β oder TNF- α verabreicht und dadurch eine periphere Immunaktivierung provoziert, zeigen diese neben der Entwicklung von Fieber Verhaltensänderungen in Form von Rückzug, reduzierter motorischer Aktivität, verminderter Nahrungsaufnahme, gekrümmter Körperhaltung und weniger Interesse an der sozialen Umwelt (Konsman 2002). Neben diesen eher unspezifischen Symptomen war es eine Herausforderung, mittels eines Tiermodells zu untersuchen, ob Zytokine auch ein zentrales Symptom der Depression, die Anhedonie, auslösen können. Man legte den Gedanken

zugrunde, dass sich diese in einer verminderten Motivation, für eine nicht lebensnotwendige Belohnung mit von Mal zu Mal höherem Energieaufwand zu arbeiten, ausdrücken könnte. Tatsächlich führte die Gabe von IL-1 β bei Ratten zu einer Abnahme der Motivation, sich eine Extraktion Saccharose zu verdienen (Anisman 1999).

Offenbar sind peripher ausgelöste Immunaktivierungen in der Lage, eine Signalkaskade auszulösen, welche über eine Wirkung im Gehirn zu Verhaltensänderungen führt. Um genauer zu untersuchen, in welcher Weise dies geschieht, wurde Ratten intraperitoneal Lipopolysaccharid (LPS) injiziert. In der Folge kam es zu einer vermehrten systemischen Produktion von IL-1 β sowie auch in den zirkumventrikulären Organen und dem Plexus choroideus. Die Gabe eines IL-1-Rezeptor-Antagonisten in den lateralen Hirnventrikel milderte die Verhaltensänderungen in Form reduzierter sozialer Interaktion ab (Konsman 2008). IL-1 β induziert vermutlich Prostaglandine im Bereich der Blut-Hirn-Schranke und macht diese so vermehrt durchlässig für andere Immunmediatoren (Konsman 2004).

Interessanterweise können nicht-steroidale Antirheumatika (NSAR), welche u. a. zu einer verminderten Prostaglandinsynthese führen, durch Verabreichung von LPS und IFN- α hervorgerufene Verhaltensänderungen sowie neurochemische Veränderungen teilweise rückgängig machen (Asnis 2006).

Bei depressiven Patienten wurden wiederholt höhere Serumspiegel proinflammatorischer Zytokine, von Akute Phase Proteinen, Chemokinen und zellulären Adhäsionsmolekülen nachgewiesen (Raison 2006). Beispielsweise war bei ihnen das Verhältnis von Interferon- γ (IFN- γ) zu Interleukin-4 (IL-4) sowie von IFN- γ zum Transforming growth factor beta-1 (TGF- β 1) erhöht und sank jeweils mit einer antidepressiven Therapie (Myint 2005). Eine Metaanalyse aus dem Jahre 2009 kommt zu dem Schluss, dass eine Depression insbesondere mit erhöhten Serumkonzentrationen von Tumornekrosefaktor- α (TNF- α) und Interleukin-6 (IL-6) assoziiert ist (Dowlati 2009). Etanercept, ein TNF- α -Antagonist, reduzierte bei Patienten mit Psoriasis depressive Symptomatik, unabhängig von der Verbesserung der dermatologischen Symptome (Tyring 2006). Ein Fallbericht beschreibt die Entwicklung einer therapieresistenten Depression, welche im Zusammenhang mit einer vermuteten Streptokokken-assoziierten Autoimmunerkrankung gestanden und

sich nach Penicillin-Therapie und Normalisierung der Streptokokken-Antikörpertiter gebessert habe (Bechter 2007).

Eine erhöhte Entzündungsaktivität wiederum bringt offenbar eine geringere Chance des Ansprechens auf eine antidepressive Therapie mit sich. Ein erhöhter IL-6 Spiegel z. B. war assoziiert mit einem schlechteren Ansprechen auf Schlafentzug (Benedetti 2002), ein erhöhter TNF- α -Spiegel mit einem schlechteren Ansprechen auf eine 12-wöchige Therapie mit Escitalopram (Eller 2008). In einer anderen Studie zeigten Nonresponder im Vergleich zu den Respondern auf eine 6-wöchige Gabe von Amitriptylin vor und nach der Therapie höhere IL-6-Konzentrationen sowie im Gegensatz zu den Respondern keinen Abfall der TNF- α -Konzentration im Verlauf (Lanquillon 2000).

Zu den wirksamsten der heutzutage eingesetzten Pharmaka zur Behandlung einer Depression gehören zentrale Serotonin-Wiederaufnahmehemmer, wobei Serotoninmangel als ein pathophysiologischer Aspekt der Depression angenommen wird. Serotonin ist außerdem u. a. Substanz für die Synthese von Melatonin, welches an Rezeptoren im Nucleus suprachiasmaticus des Hypothalamus bindet und hauptsächlich den Schlaf-Wach-Rhythmus reguliert. (Starke 2009). Ein Mangel an Serotonin könnte also über eine dadurch ebenfalls verminderte Melatonin-Synthese zu den für eine Depression charakteristischen Störungen im zirkadianen Rhythmus, insbesondere den Schlafstörungen, beitragen. Zytokine vermögen die Wiederaufnahme von Serotonin aus dem synaptischen Spalt zu fördern (Zhu 2006), womit weniger Serotonin für die Aktivierung postsynaptischer Rezeptoren zur Verfügung steht. Patienten mit Hepatitis C, welche IFN- α erhielten, wiesen korrelierend mit der IFN- α -Konzentration im Liquor höhere IL-6-Spiegel und niedrigere Spiegel eines Serotonin-Metaboliten im Liquor auf als Nicht-Therapierte (Raison 2009).

Alterationen wurden auch bei zellulären Komponenten beobachtet. Bei Erkrankungen wie der rheumatoiden Arthritis (RA) besteht z. B. eine höhere CD4-/CD8-T-Zell-Ratio, wobei diese bei RA-Patienten mit einer komorbiden Depression noch ausgeprägter ist (Zautra 2004). Es wurde des Weiteren über eine reduzierte Aktivität Natürlicher Killerzellen (NK-Zellen) (Pike 2006) bei depressiven Patienten sowie über eine erniedrigte NK-Zell-Anzahl (Park 2006) berichtet. Dies ließe eine geschwächte Abwehr insbesondere gegen intrazelluläre Erreger annehmen. Tatsächlich wird bei

depressiven Patienten eine erhöhte Inzidenz an Infektionserkrankungen gefunden. Z. B. konnte in einer Studie mit Frauen, die einer koronaren Bypass-Operation unterzogen worden waren, ein Zusammenhang zwischen depressiver Symptomatik, verminderter NK-Zell-Aktivität und Nicht-Wundinfektionen nachgewiesen werden (Doering 2008). Die Behandlung einer Depression wiederum führte bei HIV-Patienten zu einem Anstieg der NK-Zellzahl (Cruess 2005). Einer Metaanalyse zufolge ist eine Depression mit einer Leukozytose, einer erhöhten CD4-/CD8-T-Zell-Ratio, einer reduzierten Zytotoxizität von NK-Zellen sowie einer reduzierten Lymphozytenproliferation auf Mitogene assoziiert (Zorrilla 2001).

Die bisher durchgeführten Untersuchungen mit depressiven MS-Patienten deuten ebenfalls auf eine mit depressiver Symptomatik einhergehende erhöhte Entzündungsaktivität. Bereits 1998 konnten Fassbender et al. zeigen, dass bei sich im Schub befindlichen MS-Patienten eine stärker ausgeprägte depressive Symptomatik mit höheren Leukozytenzahlen im Liquor verbunden war (Fassbender 1998). Mit dem Becks Depression Inventory (BDI) korrelierten im akuten Schub erhöhte mRNA-Spiegel von TNF- α und IFN- γ , in der Remissionsphase jedoch lediglich noch erhöhte mRNA-Spiegel von TNF- α (Kahl 2002). Für Patienten mit RRMS und komorbider Depression wurde des Weiteren nachgewiesen, dass eine zuvor erhöhte IFN- γ -Produktion sich bei Verbesserung der depressiven Symptomatik ebenfalls rückläufig zeigte (Mohr 2001b).

3.5 HHN-Achse, Immunsystem und Depression

Eine vermehrte Entzündungsaktivität im Organismus scheint auf die HHN-Achse überwiegend aktivierende Einflüsse zu nehmen und hierbei mit depressiver Symptomatik zu korrelieren. So fördert die Aktivierung pro-inflammatorischer Zytokine die Freisetzung von CRH (Pace 2007). Die langzeitige Verabreichung von IFN- α an Menschen führte zu einer Abflachung der Cortisol-Kurve mit erhöhten abendlichen Cortisol-Werten, was mit Depression und Fatigue einher ging (Raison 2008). Eine akute Interferon beta-Gabe aktiviert offenbar die HHN-Achse, während die Langzeitgabe die Ansprache der HHN-Achse auf die Injektionen wieder reduziert (Goebel 2005). Diese HHN-Achsen-Veränderungen stehen damit in zeitlicher Korrelation zu der bei einer Interferon-Therapie während des ersten halben Jahres vermehrt auftretenden depressiven Symptomatik. Auch für die Verabreichung von TNF- α wurde an Rhesus-Affen gezeigt, dass es initial zu einer depressiven

Symptomatik kam, welche von einem Anstieg der Plasma-Konzentrationen von ACTH und Cortisol begleitet war und sich im Verlauf wie die HHN-Achsen-Alterationen zurückbildete (Felger 2007). Die Aktivierung der HHN-Achse durch pro-inflammatorische Signalkaskaden konnte durch die Gabe des strukturell trizyklischen und als Serotonin-Wiederaufnahme-Verstärker wirkenden Antidepressivums Tianeptin gebremst werden (Castanon 2003).

Umgekehrt kann ein Hypercortisolismus zu einer vermehrten Produktion von Entzündungsparametern führen. Infolge der Überstimulation kommt es vermutlich zu einer Downregulation der auf Glukokortikoide ansprechenden Interaktionsmechanismen. So wurde für Lymphozyten eine verminderte Sensitivität hinsichtlich der Hemmung ihrer mitogeninduzierten Proliferation beobachtet (Rupprecht 1991b). Weniger eine reduzierte Dichte an Glucocorticoid-Bindungsstellen, sondern eher eine verminderte Plastizität und gestörte Regulationsfähigkeit des Glucocorticoid-Rezeptors (GR) in Lymphozyten scheint hier eine Rolle zu spielen (Rupprecht 1991a, 1991c). Auf diese Weise könnte die Glucocorticoid-Resistenz zu einer erhöhten Aktivität der Lymphozyten mit vermehrter Zytokinfreisetzung führen. Es könnte sich um einen *Circulus vitiosus* handeln, da auch umgekehrt gezeigt wurde, dass die Aktivierung pro-inflammatorischer Zytokine den GR via Unterbrechung seines Transfers vom Zytoplasma zum Kern sowie über Hemmung der GR-DNA-Bindung hemmt (Pace 2007). Tatsächlich zeigten Probanden mit Hinweisen auf eine Glucocorticoid-Resistenz nach Dexamethason-Vorbehandlung und anschließender Provokation mit Lipopolysaccharid erhöhte Serumspiegel von IL-6 und TNF- α , unabhängig davon, ob sie depressiv waren oder nicht (Vedder 2007). In einer anderen Studie korrelierte eine reduzierte Hautsensitivität auf topische Glucocorticoid-Applikation bei auf Antidepressiva therapieresistenten depressiven Patienten mit einer erhöhten TNF- α -Serumkonzentration (Fitzgerald 2006).

Einen weiteren interessanten Verknüpfungspunkt zwischen HHN-Achse, erhöhter pro-inflammatorischer Aktivität und der Entwicklung und Förderung einer Depression stellen Alterationen im Stoffwechsel der essenziellen Aminosäure Tryptophan dar, aus welcher katalysiert durch die Tryptophan-5-Hydroxylase Serotonin (5-Hydroxytryptamin, 5-HT) gebildet wird. Die Tryptophan-5-Hydroxylase verstoffwechselt jedoch nur etwa 5 % des Substrates. Konkurrierend gibt es die

Indolamin-2,3-Dioxygenase (IDO) und die Tryptophan-2,3-Dioxygenase (TDO), welche beide aus Tryptophan Kynurenin entstehen lassen. Die IDO wird in bestimmten Zellen des Immunsystems wie Makrophagen, Dendritischen Zellen sowie in Mikroglia und Astrozyten exprimiert und durch pro-inflammatorische Zytokine induziert (Miller, A. H. 2009; O'Connor 2009a), am stärksten durch Interferone, vor allem durch Interferon- γ (Taylor 1991). Anti-inflammatorische Zytokine wie IL-4 und IL-10 hingegen sowie Indomethacin unterdrücken die stimulierende Wirkung von IFN- γ auf den Tryptophanabbau (MacKenzie 2003). Die Expression von TDO-mRNA in Hepatozyten wird v. a. durch Glukokortikoide (Nagao 1986) sowie das Substrat Tryptophan induziert, während 5-HT nicht kompetitiv und Melatonin kompetitiv die TDO-Aktivität vermindern (Walsh 1997). Bereits 1969 stellte Rubin die Hypothese auf, dass bei einer Depression die Aktivität der TDO durch vermehrt anfallendes Cortisol induziert werde und dadurch weniger Tryptophan für die Serotonin-Produktion zur Verfügung stehe (Rubin 1969). Oxenkrug ergänzte sie dahingehend, dass die bei einer Depression vermehrt produzierten pro-inflammatorischen Zytokine über Aktivierung der IDO diesen Mechanismus noch verstärken und aufgrund des verminderten Effektes von 5-HT-Neuronen auf Areale der Amygdala und konsekutiv gesteigerter Cortisol-Produktion ein Circulus vitiosus entstehe (Oxenkrug 2010a, 2010b). Eine andere Studiengruppe konnte kürzlich passend dazu zeigen, dass psychischer Stress eine erhöhte IDO-mRNA-Expression in mehreren Geweben wie dem Gehirn, der Lunge, der Milz und in Peyer'schen Plaques zur Folge hatte und dadurch zu einer Erhöhung der Kynurenin-Tryptophan bzw. -Serotonin-Ratio führte (Kiank 2010). Dieser Effekt konnte durch die Blockade von TNF- α und IFN- γ aufgehoben werden. Im Tiermodell führte Stress in Form eines natürlichen Feindes, dem nicht zu entkommen war, vor allem im präfrontalen Kortex und im Hippocampus zu einem Anstieg des Kynurenin-/ 5-HT-Verhältnisses (Miura 2011). Über Beschreibung genetischer Polymorphismen hinsichtlich der Produktion von IFN- γ und TNF- α mit jeweils höherer bzw. niedrigerer Aktivität beleuchtet Oxenkrug des Weiteren eine mögliche Verknüpfung zwischen genetischer Veranlagung und Umweltfaktoren (Oxenkrug 2010b). Nicht nur die verminderte Verfügbarkeit von Serotonin, sondern zusätzlich das vermehrte Anfallen von Kynurenin bzw. seiner Metaboliten scheinen also in dem Prozess der Entwicklung und Förderung einer Depression eine wesentliche Rolle zu spielen.

4. Zielsetzung der Arbeit und Hypothesen

Diese Arbeit hat es sich zur Aufgabe gemacht, nicht depressive MS-Patientinnen mit depressiven MS-Patientinnen anhand ausgewählter neuroendokriner und immunologischer Parameter zu vergleichen. Zum einen sollte die Aktivität der Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-Achse (HHN-Achse) beurteilt werden, wofür die Durchführung des oralen Low-dose-Dexamethason-Suppressionstests (Dex-Test) geplant war. Als Kontrolle für die Cortisol-Tagesprofile bot sich eine altersgematchte Gruppe freiwilliger, gesunder Probandinnen an. Zum anderen war für das Kollektiv der MS-Patientinnen die Bestimmung der Lymphozyten-Subpopulationen einschließlich der Produktion der proinflammatorischen Zytokine Interferon gamma (IFN- γ) und Tumornekrosefaktor alpha (TNF- α) durch T-Zellen geplant. Es sollten Moderatorvariablen wie z. B. die Ausprägung eines Fatigue-Syndroms, die Erkrankungsschwere und die immunmodulatorische Therapie zusätzlich erhoben und hinsichtlich ihrer möglichen Einflussnahme auf die untersuchten Parameter kritisch beurteilt werden. Ergänzend sollten zwei Screeningfragen zur Erfassung einer Depression (Whooley 1997) hinsichtlich ihrer Anwendbarkeit in der klinischen Routine überprüft werden.

Es wurden folgende Hypothesen aufgestellt:

1. Die durchschnittliche, im Speichel messbare Cortisol-Konzentration (Area under the curve) ist bei MS-Patientinnen nach der Einnahme von 0,25 mg Dexamethason im Vergleich zu den gesunden Kontrollprobandinnen erhöht.
2. Die durchschnittliche Suppression der im Speichel messbaren Cortisol-Sekretion nach der Einnahme von 0,25 mg Dexamethason in Relation zu den Cortisol-Werten ohne Suppression ist bei MS-Patientinnen im Vergleich zu den gesunden Kontrollprobandinnen geringer.
3. Die durchschnittliche, im Speichel messbare Cortisol-Konzentration ist bei MS-Patientinnen mit Depression nach der Einnahme von 0,25 mg Dexamethason im Vergleich zu MS-Patientinnen ohne Depression erhöht.
4. Die durchschnittliche Suppression der im Speichel messbaren Cortisol-Sekretion nach der Einnahme von 0,25 mg Dexamethason in Relation zu den Cortisol-Werten ohne Suppression ist bei MS-Patientinnen mit Depression im Vergleich zu MS-Patientinnen ohne Depression geringer.

5. Bei depressiven MS-Patientinnen sind flachere Cortisol-Tagesprofile mit erhöht liegenden 22-Uhr-Werten zu verzeichnen.
6. Die in den Hypothesen a) H3, b) H4 und c) H5 postulierten Tendenzen im Dex-Test sind in der Untergruppe schwer depressiver Patientinnen (MS+DD) stärker ausgeprägt als bei Patientinnen mit einer milden Depression (MS+d) bzw. als bei nicht depressiven Patientinnen (MS).
7. Depressive MS-Patientinnen neigen im Vergleich zu nicht depressiven MS-Patientinnen zu einer erhöhten Produktion der Zytokine TNF- α und IFN- γ durch T-Zellen in vivo bzw. unter Stimulationsbedingungen in vitro.

5. Material und Methoden

5.1 Rekrutierung

MS-Patientinnen

Der Rekrutierung der MS-Patientinnen diene das Patientenregister der MS-Ambulanz des Instituts für Neuroimmunologie und klinische MS-Forschung der Universitätsklinik Hamburg-Eppendorf (inims). So konnte anhand des Geschlechtes, des Alters, der klinischen Verlaufsform der MS und der oft auch dokumentierten Therapie eine Vorauswahl getroffen werden. Sofern eine Telefonnummer vorhanden oder ermittelbar war, wurden sie angerufen und hinsichtlich der Eignung zur Teilnahme interviewt. Mit den anhand der Studienkriterien geeigneten und sich bereit erklärenden Patientinnen wurden Termine für eine Vorstellung in der neurologischen Poliklinik vereinbart, welche jeweils etwa zwei Stunden in Anspruch nahmen.

Die Begutachtung der Patientinnen wurde durch ein Eingangsinterview eingeleitet, welches sich an einem speziell entwickelten Patientinnen-Erhebungsbogen orientierte. Neben biologischen Parametern wie dem Alter, Body Mass Index, eventuellen weiteren Erkrankungen, Medikamenteneinnahme, Essgewohnheiten, sportlicher Betätigung, Alkohol-, Kaffee- und Nikotingenuss wurden auch soziale Faktoren wie der Familienstand, Schulabschluss und Berufsausbildung erhoben. Der bisherige Krankheitsverlauf der Multiplen Sklerose inklusive des Zeitraumes der Diagnosestellung, Schubrate und der Immuntherapie wurde anamnestiziert. Zur Detektion einer eventuellen depressiven Stimmungslage wurden zwei Screeningfragen gestellt. Es folgte eine klinisch-neurologische Untersuchung mit Beurteilung der Krankheitsschwere anhand der EDSS. Die anschließende, ergänzende psychologische Begutachtung und Befragung anhand des Strukturierten klinischen Interviews zur Diagnosestellung der Depression nach DSM-IV wurde von einer psychologischen Doktorandin vorgenommen. Die Patientinnen erhielten jeweils am Ende ihres Termins eine Praxisanleitung zur Durchführung des Dex-Tests. Des Weiteren wurde ihnen ein Paket mit Selbstbeurteilungs-Fragebögen für die Beantwortung zu Hause inklusive frankiertem Rückumschlag ausgehändigt. Schließlich wurden Ihnen Blutproben für die weiterführende immunologische Diagnostik entnommen.

Gesunde Kontroll-Probandinnen

Der Dex-Test wurde mit gleicher Dexamethason-Dosis sowie gleicher Anzahl der Speichelprobenentnahmen und zu denselben Uhrzeiten wie bei den MS-Patientinnen an 8 gesunden Probandinnen durchgeführt. Für deren Rekrutierung wurden Annoncen im Bereich des Universitätsklinikums ausgehängt und befreundete Frauen gefragt. Nach Überprüfung der Ein- und Ausschlusskriterien wurde ein Termin zur Übergabe des Probenmaterials und Anleitung der Durchführung vereinbart.

Ein- und Ausschlusskriterien

Da sowohl an einer Depression als auch an einer MS bevorzugt Frauen erkranken, lautete das erste Einschlusskriterium, dass es sich um an MS erkrankte Frauen handeln sollte. Das Altersspektrum belief sich auf etwa 25 bis 45 Jahre, lag damit leicht höher als der Häufigkeitsgipfel der Erstdiagnose einer MS und ließ Einflüsse wie pubertäre bzw. postmenopausale Hormonschwankungen möglichst gering halten. Aufgrund der wiederholt beschriebenen variierenden Effekte auf das endokrinologische und immunologische System je nach Form der MS entschieden wir uns für eine Beschränkung auf Patientinnen mit primär schubförmigem Verlauf. Innerhalb der letzten 4 Wochen sollte kein Schub aufgetreten sein.

Für die Gruppe der gesunden Kontrollprobandinnen war ein Alter zwischen 25 und 45 Jahren gefordert.

Sowohl für die Kontroll- als auch für die Patientinnengruppe waren folgende Ausschlusskriterien definiert: Nicht hinreichend therapierte Erkrankung der Schilddrüse, Diabetes mellitus, Vorliegen einer Suchterkrankung (Alkohol, Kokain, Heroin), Anorexie, Bulimie, Schizophrenie, Schwangerschaft, sowie die regelmäßige Einnahme bzw. Einnahme innerhalb der letzten 4 Wochen von Antidepressiva, Neuroleptika, Anxiolytika, Cortison oder anderen Immunsuppressiva wie z. B. Azathioprin, Methotrexat oder Mitoxantron, Da durch eine immunmodulatorische Therapie mit Interferon-beta depressive Effekte sowie HHN-Alterationen zumindest in den ersten Wochen bis Monaten begünstigt werden können, sollte eine Interferon-Therapie nicht innerhalb der letzten sechs Monate begonnen worden sein.

5.2 Ethikantrag

Der Antrag zur Durchführung der Studie wurde der Ethikkommission vorgelegt und von dieser genehmigt.

5.3 Skalen und standardisierte Fragebögen

5.3.1 Krankheitsausprägung der Multiplen Sklerose

Expanded Disability Status Scale (EDSS)

Die Expanded Disability Status Scale (EDSS) wurde zur Graduierung der Ausprägung der Behinderung entwickelt (Kurtzke 1983). Sie erfasst das pyramidale und das zerebelläre System, den Hirnstamm, die Sensibilität, Blasen- und Mastdarmfunktion, das visuelle System und geistige Funktionen. Anhand der Punktevergabe für die einzelnen Funktionssysteme erfolgt die Einteilung auf der Leistungsskala in 0.5er-Intervallen von 0.0, entsprechend einer klinisch-neurologisch unauffälligen Untersuchung, bis 10.0, entsprechend dem Tod an MS. Trotz Erfassung der verschiedenen Funktionssysteme zielt die EDSS-Leistungsskala hauptsächlich auf die Gehfähigkeit bzw. Mobilität ab, während kognitive Einschränkungen oder psychische Störungen keinen relevanten Einfluss haben. Bis zu einem EDSS-Wert von 3.5 werden die Patienten als voll gehfähig eingestuft, die höheren Punktwerte werden auf der Basis der verbliebenen Gehstrecke graduiert, und ab einem Wert von 8.0 gilt die Gehstrecke als aufgehoben. Bis zu einem Wert von 4.5 wird die ganztägige Arbeitsfähigkeit angenommen.

MS Functional Composite Score (MSFC)

Der MSFC erfasst neben der Gehfähigkeit auch die Armfunktion und die kognitiven Fähigkeiten (Cutter 1999). Analysen zufolge korreliert er besser als die EDSS mit einer Hirnatrophie sowie der Lebensqualität der Patienten (Rudick 2002). Er beinhaltet die Messung der Zeit für eine Gehstrecke von 7,62 m (T25FW = „time to walk 25 feet“) und dafür, 9 Holzstäbchen mit der Hand umzustecken (9HPT = „9 hole peg test“), wobei Veränderungen über 20 % nicht mehr durch intraindividuelle Schwankungen erklärt, sondern als eine Einschränkung bzw. Besserung der Funktion gedeutet werden (Schwid 2002b). Der Beurteilung der Aufmerksamkeit und Prozessgeschwindigkeit dienen der Paced Auditory Serial Addition Test (PASAT) (Gronwall 1977) und der Symbol Digit Modalities Test (SDMT) (Smith 1968).

Symbol Digit Modalities Test (SDMT)

Der Symbol Digit Modalities Test (SDMT) (Smith 1968) ist ein sensitiver Screeningtest zur Messung der Aufmerksamkeit und Prozessgeschwindigkeit. Er ist einfach handhabbar und benötigt nur wenige Minuten Zeitaufwand. Der Patient erhält

einen DIN A4-Zettel, auf welchem 9 verschiedene Symbole in 8 Reihen à 15 Symbole zufällig verteilt angeordnet sind. Oben auf dem Zettel befindet sich der Schlüssel, nach welchem jedem Symbol eine der Zahlen von 1 bis 9 zugeordnet ist. Nachdem der Patient i. S. e. Übungsrunde den ersten 10 Symbolen Zahlen zugeordnet hat, beginnt die Zeitmessung; nach 90 Sekunden wird gestoppt. Die Anzahl der richtig zugeordneten Zahlen wird, separiert nach Alters- und Bildungsgruppen, als Standardabweichung von einer Normstichprobe angegeben. Alternativ kann bei eingeschränkter Schreibfunktion der Patient die Zahlen auch mündlich mitteilen, hierfür gelten andere Normwerte.

Krankheitsprogression

Angelehnt an den Cambridge Multiple Sclerosis Basic Score (CAMBS) (Mumford 1993) befragten wir die Patientinnen nach der Dynamik der MS-bezogenen Symptomatik innerhalb der vergangenen zwölf Monate. Der CAMBS gliedert sich in die vier Kategorien „disability“ (Behinderung: 1 = „völlig unabhängig“ bis 5 = „völlig abhängig“), „relapse“ (Schub: 1 = „kein Schub“ bis 5 = „schwerer Schub, der die stationäre Aufnahme erfordert“), „progression“ (Krankheitsprogression: 1 = „keine Änderung“ bis 5 = „maligner Verlauf“) und „handicap“ (Rollenbeeinträchtigung aus der subjektiven Sicht des Patienten: 1 = „normales Leben“ bis 5 = „maligner Verlauf“). Wir wandelten den CAMBS etwas ab und teilten in 5 Items von 1 = „deutliche Besserung“ über 3 = „keine Veränderung“ bis 5 = „deutliche Verschlechterung“ auf. Zusätzlich zu diesem subjektiv geprägten Parameter ermittelten wir einen Progressions-Index, welcher sich aus dem EDSS-Wert geteilt durch die Erkrankungsdauer in Jahren ergibt.

Würzburger Erschöpfungsinventar bei Multipler Sklerose (WEIMuS)

Der Würzburger Erschöpfungsinventar bei MS (WEIMuS) wurde von Flachenecker et al. nach Analysen der 4 Fatigue-Skalen Fatigue Severity Scale (FSS), Modified Fatigue Impact Scale (MFIS), MS-spezifische FSS (MFSS) und einer visuellen Analogskala konstruiert. Entstanden ist ein Fragebogen mit 17 Fragen, welcher sich in zwei Subskalen mit jeweils 9 der MFIS und 8 der FSS entnommenen Items gliedert. Während sich die FSS rein auf das körperliche Befinden bezieht, schließt die MFIS auch die körperliche Aktivität sowie die Konzentration und mentale Aktivität mit ein. Pro Item sind Punktwerte von 0 = „fast nie“ bis 4 = „fast immer“ erzielbar.

Maximal sind 68 Punkte bzw. in den Subskalen 32 Punkte für körperliche Symptome und 36 Punkte für kognitive Symptome erzielbar. Eine höhere Punktzahl entspricht einer stärker ausgeprägten Fatigue-Symptomatik. (Flachenecker 2006).

5.3.2 Gesundheitsverhalten

Perceived Stress Scale (PSS)

Die Perceived Stress Scale (PSS) (Cohen 1983) bezieht sich im Rahmen einer Selbstbeurteilung auf den während des letzten Monats empfundenen Stress. Er enthält 14 Items mit Punktwerten von jeweils 0 = „niemals“ bis 4 = „sehr oft“. Maximal sind also 56 Punkte erzielbar, wobei ein höherer Punktwert mit einer größeren wahrgenommenen Stressbelastung einhergeht.

Sport-Score

Die sportliche Betätigung wurde anhand eines Sportscores - skaliert von „1“ = „gar kein Sport“, über „2“ = „gelegentlich“, „3“ = „< 1x/ Woche“, „4“ = „1x/ Woche“ und „5“ = „> 1x/ Woche“ bis „6“ = „sehr viel Sport“ - festgehalten.

Kaffee-Konsum

Der Kaffeekonsum wurde in einer Skala von „0“ = gar keinen“ über „1“ = „gelegentlich“ und „2“ = „1-2 Tassen/ Tag“ bis „3“ = „> 2 Tassen/ Tag“ erfasst.

5.3.3 Depression

Die Einteilung der Patientinnen in depressiv vs. nicht depressiv stellte die Grundlage für alle weiteren Vergleiche dar und erfolgte anhand des Becks Depression Inventory (BDI), da es sich um das am weitesten etablierte Diagnostikum handelt, welches auch an MS-Patienten mehrfach überprüft wurde. Zum Vergleich und zur weiteren Etablierung auch an MS-Patienten wurden die deutsche Version der Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS-D) sowie das Strukturierte klinische Interview (SKID) herangezogen. Des Weiteren wurden im Rahmen des Eingangsgesprächs die beiden Screeningfragen gestellt (Whooley 1997).

Becks Depression Inventory (BDI)

Die Erstversion des Becks Depression Inventory (BDI) erschien bereits 1961 (Beck 1961). Es handelt sich um einen Selbstbeurteilungsfragebogen mit 21 auf verschiedene Aspekte der Depression gerichteten Items, für welche es jeweils 0 bis

3 Punkte zu vergeben gibt. Die Fragen sollen für den Zeitraum der vergangenen 7 Tage beantwortet werden. Summenwerte zwischen 0 und 63 sind möglich, dabei gelten Werte unter 11 i. A. als unauffällig, Werte zwischen 11 und 17 werden als milde Depression eingeschätzt und ab 18 Punkten ist von einer manifesten Depression auszugehen. Es waren jedoch Bedenken hinsichtlich der Anwendbarkeit bei MS-Patienten aufgekommen, da insbesondere 3 der 21 Items typischen Symptomen bzw. Problemen bei MS entsprechen, nämlich Schwierigkeiten auf der Arbeit, Ermüdbarkeit (Fatigue) und Sorge um die Gesundheit. Es wurde daher zunächst vorgeschlagen, diese 3 Items bei der Anwendung an MS-Patienten in Form eines BDI-18 auszuschließen (Mohr 1997a). Einige Jahre später berichtete jedoch derselbe Autor zusammen mit Moran, dass unter antidepressiver Therapie alle der 21 BDI-Items bei MS-Patienten signifikant gesunken seien, sodass ein Ausschluss der drei erwähnten Fragen nicht erforderlich sei (Moran 2005). Dennoch wurde ein Cut-Off-Wert von 13 speziell für MS-Patienten gefordert, wobei eine Sensitivität von 0,71 und eine Spezifität von 0,79 ermittelt wurden (Group, G. C. 2005; Sullivan 1995b).

Hospital Anxiety and Depression Scale, deutsche Version (HADS-D)

Die deutsche Version der Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS-D) (Zigmond 1983) ist ein aus 14 Items bestehender Selbstbeurteilungsfragebogen, welcher sich mit jeweils 7 Items in die Subskalen „Angst“ und „Depressivität“ aufgliedert. Für die Items werden jeweils Punktwerte zwischen 0 und 3 vergeben. Die Fragen beziehen sich auf den Zeitraum der vergangenen Woche. Die Depressionsskala zielt mit 5 von 7 Items auf den Aspekt der Anhedonie; nach körperlichen Symptomen der Depression (z. B. Schlaflosigkeit, Anorexie) wird hingegen nicht gefragt, sodass er sich speziell zur Anwendung bei körperlich Erkrankten eignet (Snaith 1986). Es wurden für die Depressions-Subskala verschiedene optimale Cut-Off-Werte ermittelt, z.B. lag der Cut-Off-Wert in einer norwegischen Studie für Patienten allgemeinmedizinischer Praxen bei 8 (Olsson 2005), in zwei weiteren Studien für Patienten mit Chorea Huntington bei 7 (Souza 2010) und für Patienten mit erlittenem Hirninfarkt bei 4 (Sagen 2009). Die Angstskala beinhaltet die Einstufung einer generalisierten Angstsymptomatik und die Neigung zu Panikattacken.

Strukturiertes klinisches Interview zur Erfassung einer Depression (SKID)

Das Strukturierte klinische Interview wurde in den 1980er Jahren durch das New York State Psychiatric Institute unter der Leitung von Robert Spitzer zur Erfassung psychischer Erkrankungen, u. a. affektiver Störungen, auf der Basis des 1980 eingeführten DSM-III in den USA entwickelt. 1996 erschien die an das DSM-IV angepasste Revision. Der Interviewer sollte ein psychiatrisch erfahrener Arzt oder ein Psychologe sein. Das SKID gliedert sich in einen ca. 10 Minuten dauernden exploratorischen Teil und ein ca. 60 Minuten in Anspruch nehmendes Interview, in dem systematisch nach spezifischen Symptomen gefragt wird. Dabei überprüft der Interviewer, ob die diagnostischen Kriterien erfüllt sind. Es wird zwischen aktuell vorliegender Erkrankung und einer Erkrankung im Laufe des bisherigen Lebens unterschieden. Zur Kodierung der Kriterien werden neben einem „?“ im Falle unzureichender Informationen die Punktwerte 1 bis 3 vergeben („1“ nicht vorhanden oder falsch; „2“ = unterschwellig vorhanden; „3“ = vorhanden oder richtig).

Screeningfragen (SF)

Die beiden Screeningfragen nach Whooley (Whooley 1997) beziehen sich auf den Zeitraum der vergangenen beiden Wochen und fragen konkret: „Haben Sie sich an den meisten Tagen und die meiste Zeit des Tages deprimiert oder bedrückt gefühlt?“, „Haben Sie kein Interesse gehabt, irgendetwas zu tun, oder haben Sie keine Freude an Dingen gehabt, die Ihnen sonst Spaß gemacht haben?“. Mohr et al. überprüften 2007 ihre Aussagekraft anhand eines Vergleichs mit dem Strukturierten klinischen Interview nach DSM-IV (Mohr 2007). Dabei ging die positive Beantwortung einer der beiden Fragen mit einer Sensitivität von 99 % und einer Spezifität von 87 % einher. Die höchste Spezifität von 98 % lag bei positiver Beantwortung beider Fragen vor. Die positive Beantwortung einer bestimmten Frage zeigte für die beiden Fragen jeweils die gleiche Sensitivität von 75 % und Spezifität von 94 %. In dieser Studie wurden die Antwortmöglichkeiten dichotom auf „ja“ und „nein“ beschränkt. Wir jedoch boten eine Spannbreite über 5 Werte von 1 = „trifft gar nicht zu“ bis 5 = „trifft sehr zu“ an, um es den Patientinnen zu erleichtern, sich festzulegen. Die Einschätzung als depressiv nahmen wir ab einem aus der Beantwortung beider Fragen gemittelten Wert von 2,5 an.

5.4 Neuroendokrine und immunologische Parameter

5.4.1 Kombiniertes Dexamethason-Suppressions-CRH-Stimulationstest

Im klinischen Alltag endokrinologischer Spezialambulanzen wird der einfache CRH-Stimulationstest zur Differentialdiagnose eines Cushing-Syndroms durchgeführt. Während es bei einem ACTH-produzierenden Hypophysenadenom nach Gabe von CRH zu einem überschießenden ACTH- und Cortisol-Anstieg kommt, lässt sich bei einem Cortisol-produzierenden Nebennierenrindentumor aufgrund der negativen Feedback-Regulation oder bei ektopter ACTH-Sekretion, welche CRH-unabhängig erfolgt, keinerlei Anstieg bewirken.

In dem bisher nur Studienzwecken dienenden und von uns im Rahmen einer Pilotstudie angewandten, kombinierten Dexamethason-Suppressions-CRH-Stimulationstest (Dex-CRH-Test) erfolgt nach abendlicher Einnahme von Dexamethason zur Unterdrückung der körpereigenen Cortisol-Produktion am darauffolgenden Tag mittels Injektion von CRH die im EDTA-Plasma quantifizierbare Stimulation der körpereigenen ACTH- und konsekutiven Cortisol-Sekretion. Die durch Dexamethason erzielte Suppression wirkt dabei einer (übermäßigen) Aktivierung der HHN-Achse entgegen.

Die Probandinnen wurden angewiesen, am Vorabend um 23 Uhr die Dexamethason-Tablette in einer Dosis von 1,5 mg (GALENpharma, Kiel) oral einzunehmen, und erschienen am Folgetag in der neurologischen Ambulanz für die CRH-Stimulation. Hierfür wurde um 14 Uhr zunächst eine intravenöse Verweilkanüle in eine Unterarm- oder Kubitalvene gelegt. Ab 14.30 Uhr erfolgten in halbstündlichen Abständen insgesamt 5 Blutentnahmen, bei denen jeweils eine 9 ml EDTA- und eine 9 ml Serummonovette gefüllt wurden. Die Monovetten waren vorgekühlt und wurden direkt nach der Entnahme wieder auf Eis gelagert. Direkt im Anschluss an die zweite Blutentnahme um 15 Uhr wurde 100 µg synthetisches Corticotropin Releasing Hormone (CRH-Ferring, Kiel) in 1 ml 0,9%iger NaCl-Lösung über die intravenöse Verweilkanüle als Bolus verabreicht. Um 16.30 Uhr war der Test für die Probandinnen beendet.

Die Blutproben wurden nun noch 20 Minuten, also bis 16.50 Uhr, im Eisbad stehen gelassen. Anschließend wurden sie 10 Minuten bei 4000 Upm und 4°C zentrifugiert und danach auf Eis abpipettiert. Von dem EDTA-Plasma wurden jeweils 500 µl für

die ACTH-Auswertung und 100 µl für die Cortisolauswertung in vorher beschriftete Eppendorf-Reaktionsgefäße gegeben. Das restliche EDTA-Plasma sowie das Serum wurden in gekennzeichnete RIA-Röhrchen überführt und dienten als Reservematerial. Die Proben wurden nun bei -80°C tiefgefroren, um später gesammelt durch das neurobiologische Labor des Universitätsklinikums ausgewertet zu werden. Die ACTH-Konzentration wurde mittels Chemolumineszenz in Form eines Sandwich-Immunoassays (Fa. Roche) und die Cortisol-Konzentration mittels Radioimmunoassays (Cortisol-Kit DRG, RIA-0189) bestimmt.

5.4.2 Oraler Low-dose-Dexamethason-Suppressions-Test (Dex-Test)

Anstatt sich auf wenige Probeentnahmen innerhalb eines kleinen Zeitrahmens zu beschränken interessierte uns nicht zuletzt aufgrund der zirkadianen Rhythmik vielmehr die Cortisol-Sekretion im Tagesverlauf. Für die Bestimmung der Cortisol-Konzentration aus dem Plasma wären folglich mehrfache Blutentnahmen erforderlich gewesen, was einerseits für unsere Probandinnen eine erhebliche zeitliche und körperliche Belastung bedeutet hätte und andererseits dabei durch Manipulation des natürlichen Tagesablaufes vermutlich verfälschte Werte geliefert hätte. Wir wählten daher als praktikablere Alternative für die Durchführung der eigentlichen Studie die Analyse der Cortisol-Konzentration aus dem Speichel, welche sich bereits als valide Methode erwiesen hatte (Galard 2002). Der große Vorteil lag insbesondere in der Durchführbarkeit zu Hause oder auch auf der Arbeit. Über 3 aufeinander folgende Tage konnten auf diese Weise Cortisol-Tagesprofile erstellt werden. Die Probandinnen wurden angewiesen, am zweiten Tag abends um 23 Uhr 0,25 mg Dexamethason oral einzunehmen. Dadurch erwarteten wir aufgrund der Unterdrückung der körpereigenen Cortisol-Sekretion am darauffolgenden dritten Tag deutlich geringere Cortisol-Konzentrationen. Die Plasma- und Speichel-Cortisol-Suppression nach Einnahme von 0,25 mg Dexamethason lag in bisherigen Studien bei etwa 30 - 33% (Reynolds 1998).

Für die praktische Durchführung dieses Testes, der die disziplinierte Mitarbeit der Probanden erfordert, erhielten unsere Probandinnen einen Plan mit genauen Anweisungen. Jeden Tag sollten über den Tag verteilt 9 (bzw. 8) Speichelproben entnommen werden. Hierzu dienten Salivetten (Sarstedt, Nümbrecht), die eine Watterolle enthielten, welche etwa eine Minute gekaut und dann in das sich im Zentrifugengefäß befindliche Einhängegefäß gelegt werden sollten. Ein Stopfen

verschloss die Salivette, welche dann im Kühlschrank aufzubewahren war. Die erste Speichelprobe sollte direkt nach dem Aufwachen, das für den Zeitraum zwischen 6 und 8 Uhr morgens vorgesehen war, und anschließend 4 weitere Speichelproben in viertelstündlichen Abständen entnommen werden, sodass die ersten 5 Speichelentnahmen innerhalb der ersten Stunde nach dem Aufwachen erfolgten. Die Probandinnen wurden gebeten, innerhalb der ersten halben Stunde nach dem Aufwachen im Bett liegen zu bleiben und innerhalb der ersten Stunde nüchtern zu bleiben und auch keine Zähne zu putzen. Für die restlichen Speichelentnahmen um 11, 15, 20 und 22 Uhr sollte ein Abstand von 30 Minuten zur letzten Mahlzeit nicht unterschritten werden. Des Weiteren war auf dem Anweisungsplan Platz für Notizen, z. B. über Unregelmäßigkeiten im Tagesablauf oder eine Medikamenteneinnahme, vorgesehen. Am 2. Tag sollte um 23 Uhr die Dexamethason-Tablette in einer Dosis von 0,25 mg oral eingenommen werden. Der über 3 Tage gesammelte, zwischenzeitlich im Kühlschrank gelagerte Speichel sollte am 4. Tag in einem vorbereiteten Rückumschlag an die neurologische Ambulanz per Post zurückgeschickt werden, sodass die Proben i. d. R. einen weiteren Tag später verarbeitet werden konnten.

Die Salivetten wurden 10 Minuten bei 4000 Upm und 4°C zentrifugiert, wodurch sich der Speichel im Zentrifugegefäß am Boden sammelte, während die Watterolle im Einhängegefäß blieb. Die Einhängegefäße wurden samt Watterolle verworfen, und die Zentrifugegefäße wieder verschlossen und bei -80 °C tiefgefroren, um später gesammelt ausgewertet zu werden. Hierzu wurde die Cortisol-Konzentration mittels Radioimmunoassays (Cortisol-Kit DRG, RIA-0189) bestimmt.

5.4.3 Lymphozyten-Subpopulationen und Stimulationstests

Die laborchemische Differenzierung der Lymphozyten-Subpopulationen sowie die Ermittlung der Zytokinproduktion erfolgten durch das Institut für Immunologie der Universitätsklinik Hamburg-Eppendorf.

Lymphozyten-Subpopulationen

Zur Differenzierung der Lymphozytensubklassen wurde die Durchfluss-Zytometrie angewandt. T-Helfer-Zellen, zytotoxische T-Zellen, NK-Zellen und B-Zellen wurden anhand vierer Farbmarkierungen in zwei Tubes mit den folgenden fluoreszierenden monoklonalen Antikörpern gemessen: Tube 1: Anti-CD3 FITC, -CD8 PE, -CD45

PerCP, -CD4 APC, Tube 2: Anti-CD3 FITC, -CD16+CD56 PE, -CD45 PerCP, -CD19 APC. Regulatorische T-Zellen wurden mittels der folgenden monoklonalen Antikörper bestimmt: Anti-CD4 PerCp-Cy5.5, -CD25-Fitc, -CD3-APC und -CD127 (BD Pharmigen, San Diego). Als Isotypen-Kontrollen wurden fluoreszierendes Maus-Immunglobulin-G-1 und -2A-Antikörper verwendet (BD Pharmingen). Anschließend wurden die Zellen per Durchfluss-Zytometrie analysiert. Der Anteil der regulatorischen T-Zellen war über Triple-positive (CD4+, CD25+, CD3+) und CD127-negative Zellen ermittelbar. Zur Bestimmung der NK-Zell-Aktivität wurden PBMCs in Gegenwart der Target-Tumor-Zelllinie K562 kultiviert. Die NK-Zell-Degranulation wurde mittels FACS-Analyse gemessen, wofür 3 bis 5 Stunden nach der Kokultur CD107-Antikörper und anschließend Brefeldin A hinzugegeben wurden, um die Sekretion zu stoppen. CD107 bewegt sich dabei zur äußeren Zellmembran von zytotoxischen T-Zellen und induziert die Degranulierung. Der Anteil der zytotoxischen NK-Zellen (CD107+) wurde aus CD16+-CD3--CD56^{dim}-Zellen berechnet. Als Kontrollen dienten PBMCs, die unter denselben Bedingungen in Abwesenheit der Tumorzelllinie kultiviert wurden.

Stimulations-Assays

Die Produktion inflammatorischer Zytokine (IFN- γ , TNF- α) in Lymphozyten-Subpopulationen wurde anhand intrazellulärer Anfärbungen und FACS-Analyse gemessen. Der Nachweis von Zytokinen in aktivierten CD4+- und CD8+ T-Zellen wurde mittels kommerziell erhältlicher Assaykits durchgeführt (Becton Dickinson Fastimmune Cytokine Systems). 500 μ l Vollblut wurden mit 0,2 μ l/ml Phytohaemagglutinin (PHA) und 5 μ l CD3 und 5 μ l co-stimulatorischen Antikörpern (CD28/Cd49d) in Gegenwart von 10 μ l des Lacton-Antibiotikums Brefeldin A (BFA) stimuliert. Der Sekretions-Inhibitor sorgt für eine intrazelluläre Akkumulation von neu synthetisiertem Protein (Zytokinen), während die Probe bei 37° C inkubiert wird. Nach einer Stimulationsperiode von 6 Stunden wurden 50 μ l EDTA zur Probe gegeben, um die Aktivierung zu hemmen und anhaftende Zellen vom Aktivierungs-Behälter abzulösen. Diesem Schritt folgte die simultane Lyse der Erythrozyten und Fixation der Leukozyten mittels 1 ml BD FACS Lysing-Lösung. Danach wurden die Zellen gewaschen und mit BD FACS Permeabilizing-Lösung gespült. Nach einer erneuten Waschung wurden oberflächliche und intrazellulär haftende Antikörper hinzugegeben. Schließlich wurden die Zellen gewaschen und für die Durchfluss-

Zytometrie-Analyse fixiert (FACS Calibur, Becton Dickinson). Die Methode benutzt ein dreifarbiges System, um CD4-T-Zell-Antworten zu identifizieren (Anti-cytokine-FITC, CD69-PE, CD4-PerCP-Cy5.5) und ein vierfarbiges System, um CD8-T-Zell-Antworten zu identifizieren (Anti-cytokine-FITC, CD69-PE, CD8-PerCp-Cy5.5, CD3-APC). CD69 ist als früh exprimierter Aktivierungsmarker bereits wenige Stunden nach Aktivierung einer T-Zelle auf der Zelloberfläche nachweisbar und wird daher als „early activation“-Antigen bezeichnet. Der CD69-Antikörper dient dazu, eine bessere Anhäufung von Zytokin-positiven Zellen zu ermöglichen und sicherzustellen, dass die als aktiviert definierten Zellen stimuliert worden sind, den Aktivierungsmarker zu exprimieren. Der Becton Dickinson Fastimmune CD8 Anti-HU-IFN- γ Erkennungskit beinhaltet CD3-APC, um das Ergebnis nicht durch NK-Zell-Antworten zu verfälschen. Die FACS-Analyse wurde mittels eines LSRII-Zytometers unter Verwendung der FACS-DiVa-Software durchgeführt.

5.5 Auswertung, statistische Analysen

Der Datensammlung und schließlich den statistischen Berechnungen diente die Statistik - und Analyse-Software SPSS, Version 15.0.

Die Normalverteilung der jeweils zu vergleichenden Gruppen wurde anhand des Kolmogorov-Smirnov-Anpassungs-Testes (KSA-Test) überprüft. Zum Vergleich von Mittelwertsdifferenzen wurden nach Überprüfung der Voraussetzungen inklusive der Normalverteilung und der Varianzenhomogenität mittels des Levene-Tests t-Teste durchgeführt, bzw. bei mehreren zu vergleichenden Gruppen eine Varianzanalyse (ANOVA). Im Falle von Varianzeninhomogenität wurde für die Anzahl der Freiheitsgrade angepasst. Nach Betrachtung der Ergebnisse der ANOVA wurden teilweise Post-Hoc-Analysen mittels des Scheffé-Tests gemacht und Kontraste gebildet. Sofern die Voraussetzungen für einen t-Test nicht erfüllt waren, wurden nicht-parametrische Tests wie der U-Test nach Wilcoxon, Mann und Whitney bzw. die Kruskal-Wallis-ANOVA durchgeführt. Als signifikant wurden jeweils p-Werte < 0,05 betrachtet. Die Beurteilung von Korrelationen erfolgte anhand des Pearson- bzw. Spearman- Korrelationskoeffizienten.

Fehlende Werte für die Speichel-Cortisol-Konzentration waren in den meisten Fällen auf ein zu geringes Speichelvolumen zurückzuführen. Vereinzelt war eine Probe nicht entnommen worden. Für einige Rechenvorgänge im Rahmen der statistischen Auswertung war es erforderlich, fehlende Werte soweit wie möglich zu ersetzen. Dafür wurden folgende Regeln definiert: Fehlte ein Wert im an- oder absteigenden Kurvenverlauf (n = 22 Werte), wurden der vorherige und folgende Wert gemittelt. Fehlte der erste (n = 15 Werte) oder der letzte (n = 3 Werte) Wert, wurde er mit dem zweiten bzw. dem vorletzten gleichgesetzt. In einem Fall fehlten die ersten beiden Werte und wurden mit Wert 3 gleichgesetzt, da es in der Folge noch einen Anstieg der Cortisol-Konzentration über drei Probeentnahmen gab. In zwei weiteren Fällen, in denen mehr als 2 Werte in Folge eines der ersten beiden Tage fehlten, wurden an dieser Stelle die entsprechenden Werte des anderen Tages eingesetzt.

Im Dex-CRH-Test unter der Nachweisgrenze liegende ACTH-Werte wurden auf 0,1 ng/l gesetzt. Im Dex-Test unter der Nachweisgrenze liegende Speichel-Cortisol-Werte wurden auf 0,1 µg/l gesetzt.

Beurteilung der Cortisol-Tagesprofile

Mittels der 9 bzw. 8 Speichelproben pro Tag konnte ein Überblick über die Cortisol-Konzentration im Tagesverlauf gewonnen werden. Die dabei nicht äquidistanten Zeitabstände wurden bewusst gewählt, da aufgrund der zirkadianen Rhythmik mit erhöhter morgendlicher Cortisol-Ausschüttung zur Erfassung dieser engere Zeitabstände erforderlich waren, während bei im Tagesverlauf deutlich niedriger zu erwartenden Werten hier größere Zeitabstände genügen sollten. Bei alleiniger Betrachtung der Ganztagesprofile würden diese jedoch durch die nur einen kurzen Zeitraum nach dem Erwachen repräsentierenden Werte dominiert werden, während Unterschiede im Verlauf des restlichen Tages nicht zur Geltung kämen. Es wurden daher die morgendliche Cortisol-Ausschüttung („Cortisol Awakening Response“, CAR) und die Cortisol-Ausschüttung im Tagesverlauf („Cortisol Diurnal Profile“, CDP) getrennt betrachtet. Die CAR beinhaltete die ersten 5 innerhalb der ersten Stunde nach dem Aufwachen entnommenen Speichelproben. Für das CDP wurden der erste Wert nach dem Erwachen sowie die Werte 6 - 9 (8) einbezogen. Für die Tage 1 und 2 wurde jeweils der Mittelwert berechnet.

Area under the curve (AUC)

Die „Area under the curve“ (AUC) stellt die Fläche unter der Konzentrations-Zeit-Kurve dar. Anwendung findet sie insbesondere in der Pharmakologie, da sie, eine konstante Clearance vorausgesetzt, unabhängig von der Applikationsart proportional der in das Blut geratenden, also bioverfügbaren Menge ist. Es kommt also nicht auf die Schnelligkeit des Konzentrationsanstieges, sondern auf die Spiegel im Verlauf der Zeit an. Für unsere Zwecke bedeutete dies, dass unabhängig vom Zeitpunkt z. B. des Maximums der „Cortisol Awakening Response“ ein Überblick über die Menge der Cortisol-Freisetzung in dem jeweiligen Zeitrahmen gewonnen werden konnte.

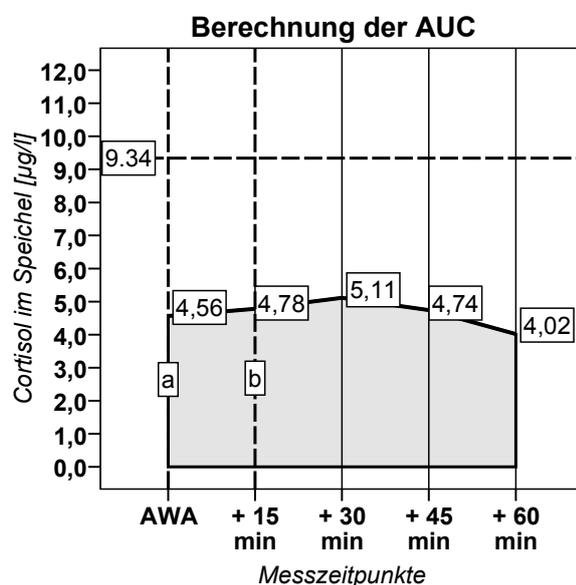


Abb. 5.5.a: Berechnung der Area under the curve (AUC).

Die Berechnung der AUC (s. Abb. 5.5.a) erfolgt unter der Vorstellung, dass die zu Beginn und am Ende eines definierten Zeitintervalls Δt gemessenen Konzentrationswerte die parallelen Seiten a und b eines Trapezes und das Zeitintervall dessen Basis bilden. Die Summe der errechneten Flächen der sich aus der Anzahl der gemessenen Konzentrationswerte bzw. aus den Zeitintervallen ergebenden Trapeze entspricht der AUC.

Bei äquidistanten Zeitintervallen, wie in unserem Fall bei der „Cortisol Awakening Response“ (CAR) von jeweils 15 Minuten, können diese mit „1“ gleichgesetzt werden, sodass sich zur Berechnung der AUC folgende Formel ergibt:

$$AUC_{CAR} = (SP_1 + SP_2 + SP_3 + SP_4 + SP_5) / 2$$

Die CDP jedoch wurden anhand nicht äquidistanter Messzeitpunkte erstellt, sodass es sich anbietet, die Zeitintervalle relativ zu gewichten. Als Zeitpunkt der ersten Speichelprobeentnahme wurde hierfür einheitlich 7 Uhr festgelegt, die übrigen Zeitpunkte standen für 11, 15, 20 und 22 Uhr fest. Somit ergaben sich folgende Zeitintervalle: $\Delta t_1 = 16$, $\Delta t_2 = 16$, $\Delta t_3 = 20$, $\Delta t_4 = 8$ Viertelstunden. Die resultierende Formel zur Berechnung der AUC lautet:

$$AUC_{CDP} = (SP_1 * 16 + SP_2 * 16 + SP_3 * 16 + SP_4 * 20 + SP_5 * 20 + SP_6 * 8 + SP_7 * 8) / 2$$

5.6 Pilotstudie: Etablierung der Speichel-Cortisolprofile

Zum Zeitpunkt der Studieninitiierung war die Anwendung des oralen Low-dose-Dexamethason-Suppressions-Tests (Dex-Test) noch nicht weit verbreitet, sodass in der damals vorliegenden Literatur z. B. noch keine allgemeine Einigkeit über die Höhe der Dexamethason-Dosis und die genauen Uhrzeiten der Speichelprobenentnahmen herrschte. Es erschien uns daher sinnvoll, im Rahmen einer Pilotstudie an einem kleinen Kollektiv gesunder Probandinnen sowohl den Dexamethason-Suppressions-CRH-Stimulationstest (Dex-CRH-Test) als auch den Dex-Test durchzuführen und die beiden Tests miteinander zu vergleichen sowie einen ersten Überblick über die aus dem Dex-Test resultierenden Cortisol-Tagesprofile zu erhalten und eine Orientierung über die Größe der interindividuellen Unterschiede im Verhalten der HHN-Achse zu gewinnen.

So wurde im Januar 2006 an 8 gesunden Kontroll-Probandinnen zunächst der Dex-CRH-Test durchgeführt, welchem nach einem Abstand von mindestens 2 bis höchstens 3 Wochen der Dex-Test folgte. Die Suppression im Dex-Test erfolgte an diesem Kollektiv mit einer Dexamethason-Dosis von 0,5 mg. Es wurden 8 Speichelproben pro Tag entnommen, wobei die 22 Uhr-Probe noch nicht enthalten war.

Rekrutierung und Ablauf

Für die Rekrutierung der gesunden Probandinnen wurden Annoncen im Bereich des Universitätsklinikums ausgehängt und befreundete Frauen gefragt. Nach Überprüfung der Ein- und Ausschlusskriterien wurden Termine zur Durchführung des Dex-CRH-Tests ausgemacht, für den die Probandinnen einen Nachmittag in der MS-Ambulanz der Universitätsklinik verbringen mussten. Nach der letzten Blutentnahme erhielten sie eine Praxisanleitung für den Dex-Test und bekamen das entsprechende Material ausgehändigt.

Ergebnisse der Pilotstudie

Die acht Probandinnen waren zwischen 28 und 39 und im Mittel 35,8 Jahre alt.

Dex-CRH-Test

Der Dex-CRH-Test wurde wie in Kap. 5.4.1 beschrieben durchgeführt, wobei es zu folgenden Abweichungen kam: Bei den Probandinnen 1 und 2 verzögerte sich die zweite Blutentnahme um 30 Minuten, sodass die CRH-Gabe auch direkt nach dieser, jedoch erst um 15.30 h erfolgte, die dritte Blutentnahme um 16.00 h, die vierte um 16.30 h und die fünfte um 17.00 h.

ACTH im Plasma

Die basalen ACTH-Plasmakonzentrationen um 14.30 h und 15.00 h lagen im Mittel bei 0,6 (0,1-2,0) ng/l bzw. 0,7 (0,1-3,0) ng/l. Nach der Verabreichung von 100 µg CRH kam es bei 7 von 8 Probandinnen zu einem mehr oder weniger deutlichen Anstieg der ACTH-Plasmakonzentration, sodass im Mittel um 15.30 h 8,3 (0,1-17,0) ng/l und um 16.00 h 11,1 (0,1-26,0) ng/l gemessen wurden. Bis 16.30 h war dann im Durchschnitt ein leichter Abstieg auf 8,8 (0,1-16,0) ng/l zu verzeichnen. (S. Tab. 5.6.a bzw. Abb. 5.6.a und Abb. 5.6.b.)

Tab. 5.6.a: Dex-CRH-Test: ACTH und Cortisol im Plasma.

Probe	ACTH im Plasma ¹ [ng/l]	Cortisol im Plasma ¹ [µg/l]
14.30 h	0,6 ± 0,3	20,2 ± 2,8
15:00 h	0,7 ± 0,4	18,1 ± 2,6
15.30 h	8,3 ± 2,3	52,2 ± 12,8
16.00 h	11,1 ± 3,0	78,3 ± 22,0
16.30 h	8,8 ± 2,1	99,9 ± 31,7

¹) [Mittelwert ± Standardfehler]

Cortisol im Plasma

Die basalen Cortisol-Plasmakonzentrationen um 14.30 h und 15.00 h lagen im Mittel bei 20,2 (12,3-36,9) µg/l bzw. 18,1 (11,5-34,6) µg/l. Parallel zu dem Anstieg der ACTH-Spiegel kam es ebenfalls zu einem Anstieg der mittleren Cortisol-Plasmakonzentration. Diese lag um 15.30 h bei 52,2 (13,6-110,2) µg/l, um 16.00 h bei 78,3 (14,0-189,2) µg/l und um 16.30 h bei 99,9 (16,6-272,7) µg/l. (S. Tab. 5.6.a bzw. Abb. 5.6.c und Abb. 5.6.d.)

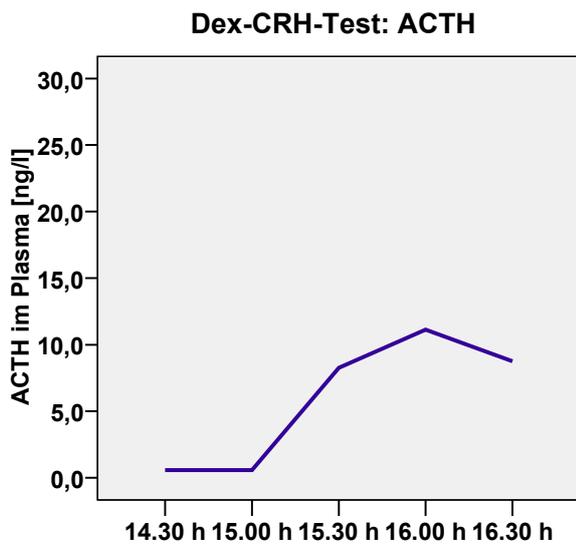


Abb. 5.6.a: Pilotstudie: Im Rahmen des Dex-CRH-Tests erhobene mittlere ACTH-Konzentration im Plasma.

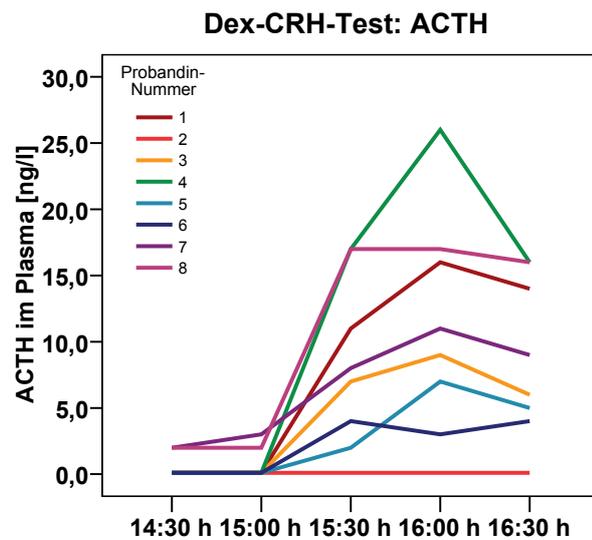


Abb. 5.6.b: Pilotstudie: Im Rahmen des Dex-CRH-Tests erhobene ACTH-Konzentrationen der einzelnen Probandinnen.

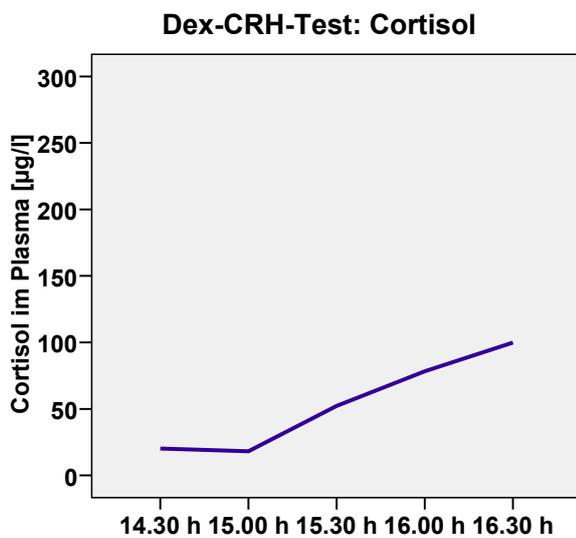


Abb. 5.6.c: Pilotstudie: Im Rahmen des Dex-CRH-Tests erhobene mittlere Cortisol-Konzentration im Plasma.

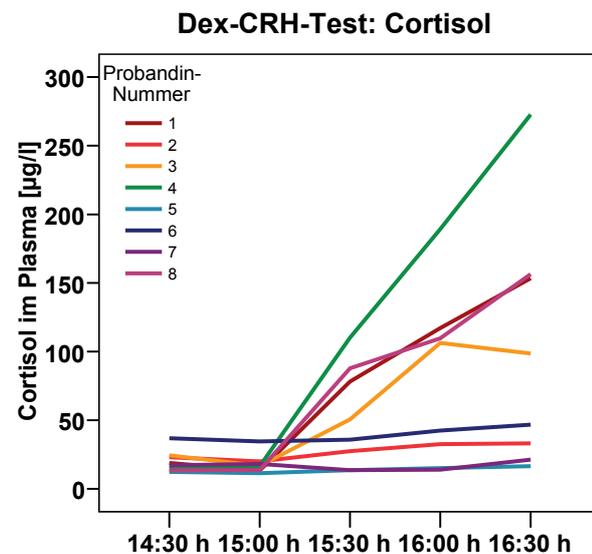


Abb. 5.6.d: Pilotstudie: Im Rahmen des Dex-CRH-Tests erhobene Cortisol-Konzentrationen der einzelnen Probandinnen.

Dex-Test: Cortisol im Speichel

Der Dex-Test verlief wie vorgegeben mit den oben genannten Abweichungen von der späteren Ausführung in der eigentlichen Studie. Jedoch konnten die Tagesprofile des 3. Tages zweier Probandinnen aufgrund zu vieler fehlender Werte durch mangelndes Speichelvolumen nicht verwertet werden. Somit standen für die Analysen ohne Suppression 8 und nach Suppression 6 Profile zur Verfügung.

Basale Tagesprofile

Im basalen Cortisol-Tagesprofil, welches jeweils den gemittelten Werten der Tage 1 und 2 entspricht, erkennt man im Durchschnittsprofil (s. Abb. 5.6.e) ausgehend von 4,6 µg/l direkt nach dem Erwachen die „Awakening Response“ in Form eines leichten Anstiegs der Cortisol-Kurve bis 5,1 µg/l 30 Minuten später und im Anschluss einen stetigen Abfall, bis um 20 Uhr nur noch 0,7 µg/l gemessen wurden. In Abb. 5.6.f sind die einzelnen Kurven übereinander dargestellt. Es ist eine recht große interindividuelle Spannbreite festzustellen.

Supprimierte Tagesprofile

Nach der Einnahme von 0,5 mg Dexamethason am Abend des 2. Tages wurde die körpereigene Cortisol-Produktion deutlich supprimiert, sodass am Morgen des 3. Tages im Mittel 0,3 µg/l und nach einem weitgehend flachen Verlauf abends um 20 Uhr 0,4 µg/l zu messen waren (s. Abb. 5.6.g und Abb. 5.6.h). Eine „Awakening Response“ ist nicht mehr erkennbar. Ausgehend von der AUC beläuft sich die Höhe der Suppression für die CAR auf 93,8 % und für das CDP auf 84,4 % (s. Tab. 5.6.b).

Tab. 5.6.b: Dex-Test: Mittlere AUC der CAR sowie des CDP.

	Wert¹
CAR basal [AUC]	18,9 ± 2,7
CAR supp [AUC]	1,2 ± 0,3
CAR supp/ basal [%]	6,2 ² ± 1,9
CDP basal [AUC]	125,0 ± 15,1
CDP supp [AUC]	22,9 ± 8,9
CDP supp/ basal [%]	15,6 ¹ ± 4,5

1) [Mittelwert ± Standardfehler]

2) Die Differenz zu der direkten Prozentrechnung anhand der Mittelwerte kommt durch die unterschiedlichen Anzahlen der zur Verfügung stehenden Auswertungen zustande (n = 6 bzw. n = 8).

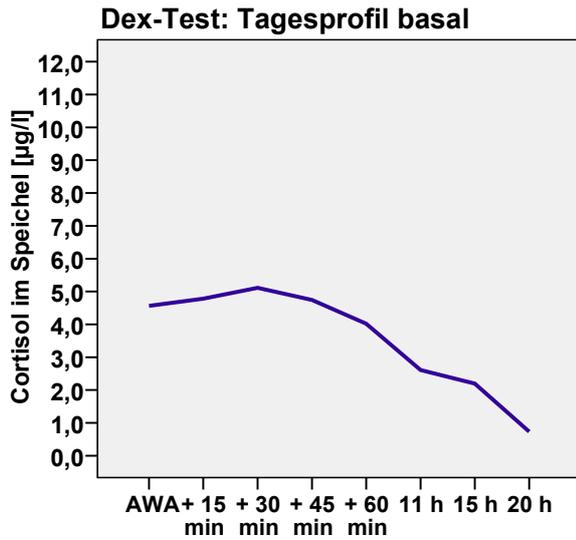


Abb. 5.6.e: Pilotstudie: Im Rahmen des Dex-Tests erhobene mittlere Cortisol-Konzentrationen im Speichel ohne Suppression durch Dexamethason.

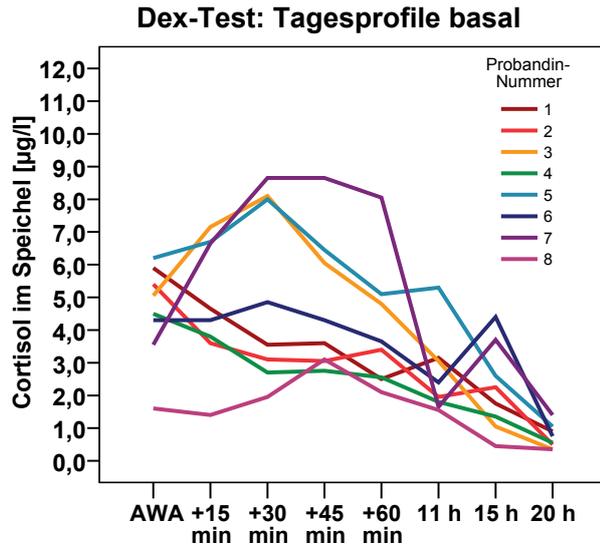


Abb. 5.6.f: Pilotstudie: Im Rahmen des Dex-Tests erhobene Cortisol-Konzentrationen im Speichel der einzelnen Probandinnen ohne Suppression durch Dexamethason.

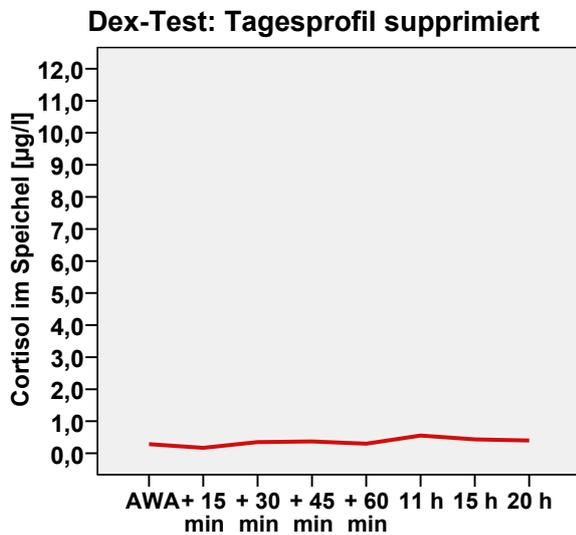


Abb. 5.6.g: Pilotstudie: Im Rahmen des Dex-Tests erhobene mittlere Cortisol-Konzentrationen im Speichel nach Suppression mit Dexamethason.

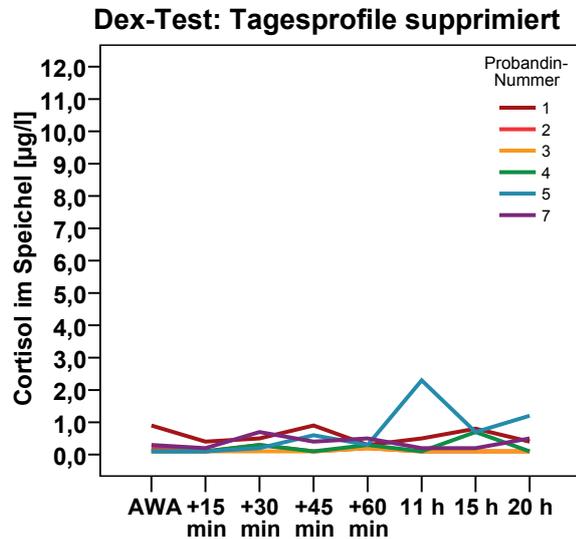


Abb. 5.6.h: Pilotstudie: Im Rahmen des Dex-Tests erhobene Cortisol-Konzentrationen der einzelnen Probandinnen im Speichel nach Suppression mit Dexamethason.

Diskussion der Pilotstudie

Dex-CRH-Test

Im Dex-CRH-Test hatten wir aufgrund der Suppression der HHN-Achse durch 1,5 mg Dexamethason am Vorabend eine nur mäßige Aktivierung durch die CRH-Gabe erwartet. Normwerte für das Ausmaß der Restaktivierung waren in der Literatur nicht beschrieben. Als Anhaltspunkt dienten uns Vergleichsstudien mit depressiven Patienten. In der Studie von Zobel et al. wurde bei depressiven Patienten jeweils zu Beginn und am Ende einer stationären Therapie der Dex-CRH-Test durchgeführt. Dabei war eine stärkere Non-Suppression zu beiden Zeitpunkten oder eine Zunahme der Non-Suppression im Verlauf mit einem höheren Rückfallrisiko in einem Zeitraum von 6 Monaten nach Entlassung verbunden. Die maximalen Cortisol-Spiegel bei den Patienten mit später erlittenem Rückfall lagen bei Entlassung im Mittel bis etwa 120 µg/l und bei denen ohne Rückfall im Mittel unter 50 µg/l (Zobel 1999). In der Studie von Kunugi et al. lagen bei depressiven Patienten im Dex-CRH-Test die basalen Plasma-Spiegel im Mittel für ACTH bei 8,7 ng/l und für Cortisol bei 32,0 µg/l und 60 Minuten nach CRH-Gabe im Mittel für ACTH bei 27,4 ng/l und für Cortisol bei 84,0 µg/l. Die gesunden Kontrollen zeigten mit 6,0 ng/l bzw. 15,0 µg/l bereits etwas niedrigere basale ACTH- und Cortisol-Spiegel, welche sich nach CRH-Gabe im Mittel bis 13,8 ng/l bzw. 39,0 µg/l steigern ließen. (Kunugi 2006).

Die ACTH-Werte unserer gesunden Probandinnen lagen im Mittel mit 0,6-0,7 ng/l basal bzw. 11,1 ng/l 60 min nach CRH-Gabe innerhalb der von Kunugi et al. für die Nicht-Depressiven ermittelten Grenzen. Es zeigten sich jedoch mit etwa 19 µg/l bereits leicht höher liegende basale und mit 78,3 µg/l deutlich höher liegende stimulierte gemittelte Cortisol-Werte, wenngleich die Werte unserer Probandinnen noch unterhalb derjenigen der Depressiven aus Kunugis Studie lagen.

Bei Betrachtung der einzelnen Kurven übereinander (s. Abb. 5.6.b und Abb. 5.6.d) fällt eine starke interindividuelle Variationsbreite der Stimulierbarkeit der ACTH- und Cortisol-Sekretion auf, obwohl von einem relativ einheitlichen Kollektiv ausgegangen wurde, nämlich nicht depressiven Frauen ähnlichen Alters, ohne weitere, uns relevant erscheinende Vorerkrankungen. Die Probandinnen mit dem deutlichsten ACTH-Anstieg (Nr. 1, 4, 8) zeigten konsistenterweise auch den deutlichsten Cortisol-Anstieg.

Dex-Test

Bei Betrachtung der einzelnen, im Rahmen des Dex-Tests ermittelten Basisprofile (s. Abb. 5.6.f) kann bei allen Probandinnen eine höhere Cortisol-Ausschüttung morgens und ein Absinken im Tagesverlauf, sowie bei 5 von 8 Probandinnen eine „Cortisol Awakening Response“ festgestellt werden. Diese fehlt bei den Probandinnen Nummer 1, 2 und 4. Dabei hatte Nummer 2 notiert, entgegen der Anordnung vor den ersten Proben jeweils Kaffee getrunken zu haben und Nr. 4 hatte die erste Probe des ersten Tages erst 50 Minuten nach dem Aufwachen entnommen. Die anderen Probandinnen waren nicht von der Versuchsanordnung abgewichen. Weitgehend einheitlich ist jedoch erkennbar (s. Abb. 5.6.h), dass mittels 0,5 mg Dexamethason allgemein eine sehr starke Suppression der Cortisol-Ausschüttung am Folgetag erreicht wurde. Normalerweise wäre zu erwarten gewesen, dass - wenngleich die Versuche zu unterschiedlichen Zeitpunkten stattfanden - eine starke Stimulierbarkeit der HHN-Achse durch CRH bei den jeweiligen Probandinnen mit einer verminderten Suppression auch im Dex-Test einherginge. Diese Korrelation ließ sich jedoch vor dem Hintergrund der eingeschränkten statistischen Aussagekraft aufgrund der mit nur 6 von 8 verwertbaren supprimierten Profilen des Dex-Tests geringen Fallzahl nicht belegen.

Zusammenfassend zeigte sich die Beeinflussbarkeit der HHN-Achse im Dex-CRH-Test interindividuell unterschiedlicher als im Dex-Test, zumal der Dex-CRH-Test nur einen kurzen Zeitraum am Nachmittag widerspiegelt, während im Dex-Test Tagesprofile erstellt werden. Der Dex-CRH-Test ist außerdem aufgrund der höheren Dexamethason-Dosis von 1,5 mg sowie der zusätzlichen Verabreichung von 100 µg CRH und der Erfordernis einer Venenverweilkanüle invasiver als der Dex-Test.

In der eigentlichen Studie sollte also nur der Dex-Test zur Anwendung kommen. Sensibilisiert dafür, dass durch eine Verzögerung offenbar die „Cortisol Awakening Response“ verpasst wird, sollten die MS-Patientinnen umso eindringlicher instruiert werden, die erste Probe direkt nach dem Erwachen zu entnehmen. Unter der Vorstellung einer verbesserten Diskrimination wurde eine niedrigere Dosis von 0,25 mg gewählt. Eine zusätzliche Probeentnahme um 22 Uhr wurde ergänzt, da sich in der Literatur die Hinweise darauf mehrten, dass depressive Patienten neben erhöhten und abgeflachten Profilen im Vergleich mit Nicht-Depressiven insbesondere erhöhte spätabendliche Cortisol-Werte aufweisen (Van den Bergh 2009).

6. Ergebnisse

6.1 Rekrutierung und Basisdemografie

Gesunde Kontrollen

Der Dex-Test wurde im Zeitraum von Mai bis August 2006 an 9 gesunden Probandinnen durchgeführt, wobei das Speichelprobenpaket einer Probandin auf dem Weg vom Briefkasten bis zur neurologischen Poliklinik verloren ging, sodass nur 8 Probandinnen in die Auswertung eingeschlossen werden konnten. Die Frauen waren zwischen 30 und 39 Jahre und im Mittel 32,6 Jahre alt.

Patientinnen mit Multipler Sklerose

Die Rekrutierung der MS-Patientinnen sowie die Durchführung der Studie an diesem Kollektiv erstreckten sich über einen Zeitrahmen von Juli 2006 bis August 2007. Anhand des Patientenregisters der MS-Ambulanz konnte zunächst eine Liste mit $n = 240$ Frauen erstellt werden, die sich laut der vorliegenden Daten möglicherweise für die Teilnahme an der Studie hätten eignen können. Diese Liste reduzierte sich um 97 (40,5 %), da sie telefonisch nicht erreicht wurden ($n = 58$; 24,2 %) bzw. die Telefonnummer nicht ermittelt ($n = 35$; 14,6 %) werden konnte oder sie waren verzogen ($n = 3$; 1,3 %) oder verstorben ($n = 1$; 0,4 %). Von den übrigen 143 Patientinnen (100 %), mit denen Telefonate geführt werden konnten, wurden $n = 57$ (39,9 %) in die Studie aufgenommen. Die Gründe gegen eine Teilnahme an der Studie waren seitens der Patientinnen mangelndes Interesse ($n = 30$; 21,0 %) oder keine Zeit ($n = 17$; 11,9 %). Bei 39 Patientinnen waren die Studienkriterien nicht erfüllt, z. B., da sie sich einer immunsuppressiven Therapie unterzogen ($n = 6$; 4,2 %), eine Interferontherapie vor weniger als 6 Monaten begonnen hatten ($n = 2$; 1,4 %), andere zum Ausschluss führende Medikamente einnahmen ($n = 12$; 8,4 %) oder keine schubförmig remittierende Verlaufsform der MS vorlag ($n = 10$; 4,2 %).

Neben der immunmodulatorischen Therapie nahmen einige Patientinnen zur Symptombehandlung weitere Medikamente regelmäßig ein, welche jedoch nicht zu einem Ausschluss aus der Studie führten. Es handelte sich um das Amphetamin Modafinil ($n = 3$), die Analgetika Ibuprofen ($n = 2$) und Gabapentin ($n = 1$), die Urospasmolytika Oxybutynin ($n = 1$) und Trosipiumchlorid ($n = 1$), Timolol-Augentropfen ($n = 1$), L-Thyroxin ($n = 3$) sowie homöopathische Substanzen ($n = 3$).

Es wurden also 57 Patientinnen mit schubförmig remittierend verlaufender Multipler Sklerose in das Studienprozedere integriert. Letztlich waren jedoch lediglich die Cortisol-Profile von 44 Patientinnen für die Auswertung brauchbar. Von den 13 Patientinnen, deren Cortisol-Werte nicht einbezogen wurden, gaben 8 Patientinnen gar keine oder zu wenig Speichelproben ab. Eine Patientin verzichtete auf die Dexamethason-Einnahme. In den übrigen 4 Fällen lagen derart unlogische Werte vor, dass eine fehlende Dexamethason-Einnahme oder eine Verwechslung der Proben anzunehmen war. So betrug in zwei Fällen die Cortisol-Werte nach Dexamethason-Vorbehandlung ein Vielfaches der Basisprofilwerte. In zwei weiteren Fällen lagen die abendlichen Werte in Höhe der morgendlichen Werte bzw. um ein Vielfaches höher als morgens. Zwar hätten teilweise einzelne Tage mit eingeschlossen werden können. Es erschien uns jedoch sauberer, nur diejenigen Patientinnen einzuschließen, von denen die Cortisol-Tagesprofile komplett waren.

Aus der Telefonliste erzielte Resultate

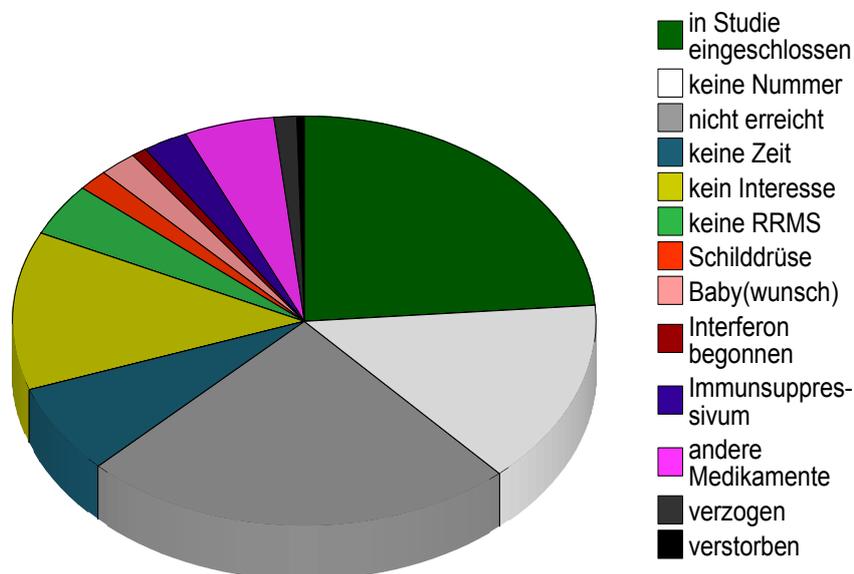


Abb. 6.1.a: Die ausgangs erstellte Liste enthielt die Daten von 240 Patientinnen, von denen mit 57 Patientinnen ein Termin zur Aufnahme in die Studie gemacht wurde. Die übrigen Patientinnen waren entweder telefonisch nicht erreichbar oder es gab Gründe gegen eine Teilnahme.

Die 44 letztlich in die Auswertung einbezogenen Patientinnen waren zwischen 20 und 49 Jahre alt. Anhand des Becks Depression Inventory (BDI) mit einem Cut-Off-Wert von 13 Punkten ergaben sich 2 Gruppen mit $n = 28$ nicht depressiven (MS) und $n = 16$ depressiven (MS+D) Patientinnen. Diese beiden Kollektive unterschieden sich weder hinsichtlich des Alters noch der Erkrankungsdauer wesentlich, so war die erste Symptomatik etwa 10 Jahre zuvor wahrgenommen worden und die Diagnosestellung an die 8 Jahre zuvor erfolgt. Die seit dem letzten Schub vergangene Zeit war jedoch im Durchschnitt in der nicht depressiven Gruppe mit 32,5 vs. 14,8 Monaten mehr als doppelt so lang wie in der depressiven Gruppe. In der letzteren war zudem eine signifikant stärkere Krankheitsausprägung anhand der EDSS zu verzeichnen. (S. Tab. 6.1.a.) Einer detaillierteren Beschreibung demografischer Daten sowie weiterer Moderatorvariablen ist der Abschnitt 6.6 gewidmet, und die Ergebnisse des Depressions-Ratings sind in Abschnitt 6.7 ausführlich dargestellt.

Tab. 6.1.a: Gruppenprofile auf Basis der Einteilung in $n = 28$ nicht depressive (MS) und $n = 16$ depressive (MS+D) Patientinnen mit Multipler Sklerose.

	MS ¹ (n = 28)	MS+D ¹ (n = 16)	p
Alter [Jahre]	35,4 ± 0,8	36,7 ± 1,8	0,455 ^t
letzter Schub [Monate]	32,5 ± 6,7	14,8 ± 6,0	0,084 ^t
Zeit seit Erstsymptomatik [Jahre]	10,2 ± 0,8	9,8 ± 1,5	0,798 ^t
Zeit seit Diagnose [Jahre]	7,8 ± 0,7	7,9 ± 1,2	0,960 ^t
EDSS [0,0-10,0]	2,0*	3,0*	0,006 ^U

¹) [Mittelwert ± Standardfehler] bzw. [Median]*; ^t) t-Test; ^U) U-Test

6.2 Oraler Low-dose-Dexamethason-Suppressions-Test (Dex-Test)

6.2.1 Gesunde Kontrollen

Es konnten die Speichel-Cortisol-Profile von acht gesunden Kontrollprobandinnen in die Auswertung eingeschlossen werden.

Die Abb. 6.2.a stellt das basale Tagesprofil dar, welches sich aus den Mittelwerten der Tage 1 und 2 aller gesunden Kontroll-Probandinnen zusammensetzt. Die Cortisol-Konzentration direkt nach dem Erwachen beträgt im Mittel 4,5 µg/l und steigt im Sinne der „Cortisol Awakening Response“ (CAR) bis eine Stunde nach dem Erwachen auf 7,8 µg/l, um dann bis abends um 22 Uhr auf 0,7 µg/l wieder zu sinken. Die Abb. 6.2.b der einzelnen Verläufe zeigt, dass zwar hinsichtlich der Höhe der CAR deutliche Unterschiede bestehen, jedoch der Trend mit dem morgendlichen Maximum und dem Abfallen über den Tagesverlauf in allen Fällen zu sehen ist. Lediglich eine von acht Probandinnen (Nr. 10) zeigt keine CAR, sondern startet mit relativ hohen Werten, welche dann kontinuierlich abfielen.

Das Cortisol-Tagesprofil des dritten Tages, also nach Einnahme von 0,25 mg Dexamethason, wird in Form der gemittelten Werte in Abb. 6.2.c präsentiert. Beginnend mit 0,6 µg/l direkt nach dem Erwachen kommt es zu einem leichten Anstieg 1,6 µg/l eine Stunde nach dem Erwachen und im Anschluss zu einem kontinuierlichen Absinken bis 0,4 µg/l um 22 Uhr. Insofern ist, wenngleich auf niedrigerem Niveau, auch hier eine CAR erkennbar. Bei Betrachtung der einzelnen Verläufe in Abb. 6.2.d springt jedoch ein Ausreißer (Nr. 9) ins Auge, welcher aufgrund der niedrigen Fallzahl hier stark ins Gewicht fällt.

Dex-Test: Tagesprofil basal

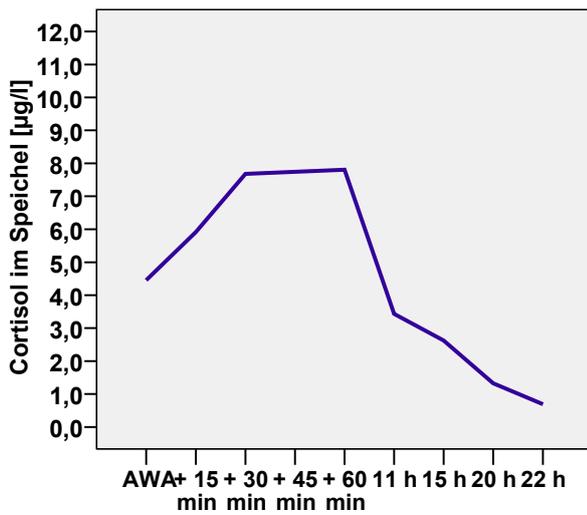


Abb. 6.2.a: Mittlere Cortisol-Konzentration im Speichel der gesunden Kontrollen im Tagesverlauf, ohne Suppression durch Dexamethason.

Dex-Test: Tagesprofile basal

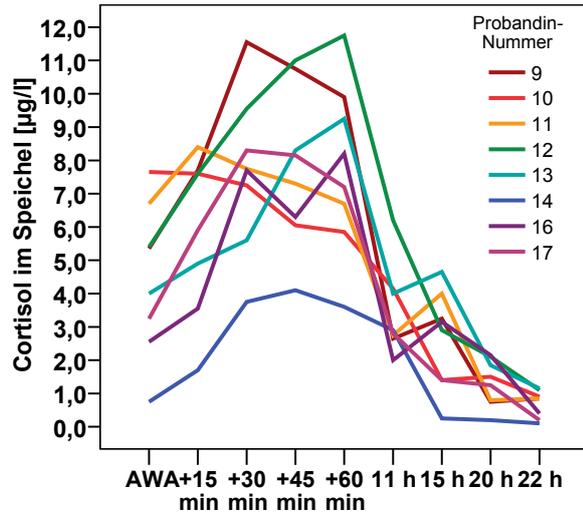


Abb. 6.2.b: Cortisol-Konzentrationen der einzelnen gesunden Kontrollprobandinnen im Tagesverlauf, ohne Suppression durch Dexamethason.

Dex-Test: Tagesprofil supprimiert

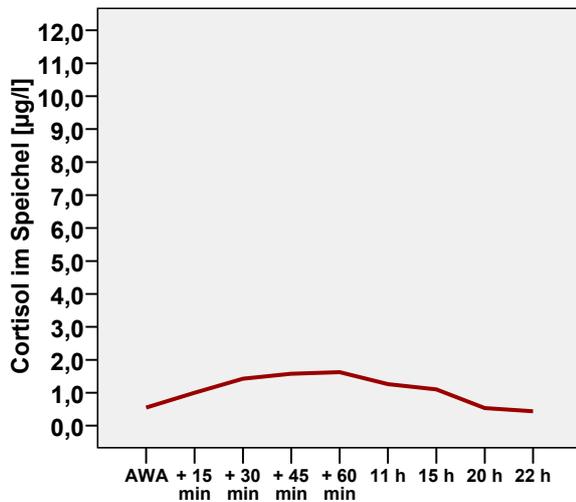


Abb. 6.2.c: Mittlere Cortisol-Konzentration im Speichel der gesunden Kontrollen im Tagesverlauf, nach Suppression mit Dexamethason.

Dex-Test: Tagesprofile supprimiert

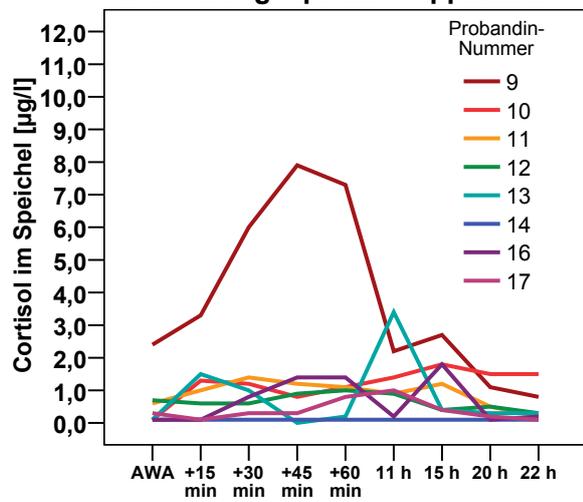


Abb. 6.2.d: Cortisol-Konzentrationen der einzelnen gesunden Kontrollprobandinnen im Tagesverlauf, nach Suppression mit Dexamethason.

In Tab. 6.2.a sind für den Vergleich der Cortisol-Ausschüttung gesunder Probandinnen nach 0,25 bzw. 0,5 mg Dexamethason die Ergebnisse der Pilotstudie hinzugezogen. Zu diesem Zweck musste der erst in der eigentlichen Studie enthaltene 22-Uhr-Wert herausgerechnet werden. Die in Klammern darüber gesetzten Werte schließen diesen ein.

Zu erkennen ist bei Augenmerk auf die AUC der supprimierten Profile, dass die niedrigere Dosis von 0,25 mg Dexamethason wie zu erwarten eine deutlich höhere restliche mittlere Cortisol-Ausschüttung zuließ. Zwar wurden in dieser Gruppe auch höhere basale Cortisol-Werte gemessen. Die prozentuale Suppression ist jedoch trotzdem mit 84,1 vs. 93,8 % für die CAR bzw. 68,2 vs. 84,4 % für das CDP geringer.

Tab. 6.2.a: Vergleich CAR + CDP unter 0,5 mg (Pilotstudie) bzw. 0,25 mg Dexamethason bei Gesunden.

	Wert¹ (n = 8) 0,5 mg Dexamethason (keine 22 Uhr-Probe entnommen)	Wert¹ (n = 8) 0,25 mg Dexamethason, (inklusive)/ exklusive 22 Uhr-Probe
CAR basal [AUC]	18,9 ± 2,7	27,5 ± 2,9
CAR supp [AUC]	1,2 ± 0,3	5,1 ± 2,5
CAR supp/ basal [%]	6,2 ± 1,9	15,9 ± 6,3
CDP basal [AUC]	125,0 ± 15,1	(159,1 ± 19,1) 151,1 ± 18,0
CDP supp [AUC]	22,9 ± 8,9	(53,7 ± 12,8) 49,8 ± 11,8
CDP supp/basal [%]	15,6 ± 4,5	(32,6 ± 7,4) 31,8 ± 7,2

1) [Mittelwert ± Standardfehler]

6.2.2 Patientinnen mit Multipler Sklerose

Die 44 Patientinnen mit Multipler Sklerose ließen sich in zwei Gruppen mit $n = 28$ nicht depressiven (MS) und $n = 16$ depressiven (MS+D) Patientinnen aufteilen. Die im Speichel gemessenen Cortisol-Werte werden im Folgenden anhand der auf der Basis dieser Gruppeneinteilung erzielten Mittelwerte verglichen. Es werden die „Cortisol Awakening Response“ (CAR) und das „Cortisol Diurnal Profile“ (CDP) gesondert betrachtet.

Hinsichtlich der Beurteilung der durch Dexamethason erzeugten Suppression der körpereigenen Cortisol-Sekretion können verschiedene Parameter herangezogen werden: Neben den absoluten Werten der Cortisol-Sekretion sind es zum einen der prozentuale Anteil des supprimierten vom basalen Profil und zum anderen die absolute Differenz zwischen beiden Profilen.

Ergänzend ist die Cortisol-Ausschüttung im Tagesverlauf unabhängig der Gruppenvergleiche auch einer isolierten Betrachtung wert. In welchen Verhältnissen stehen die Cortisol-Werte von CAR und CDP zueinander?

„Cortisol Awakening Response“ (CAR)

Alle fünf während der ersten Stunde nach dem Erwachen gemessenen mittleren Speichel-Cortisol-Spiegel liegen in der Gruppe der depressiven Patientinnen (MS+D) sowohl im basalen Profil, als auch nach Suppression mit 0,25 mg Dexamethason höher als in der Gruppe der nicht depressiven Patientinnen (MS). In der Gruppe „MS“ kommt es im basalen Profil ausgehend von 4,6 $\mu\text{g/l}$ direkt nach dem Erwachen zu einem maximalen Anstieg bis 7,9 $\mu\text{g/l}$, welcher nach 45 min erreicht wird, und im supprimierten Profil ausgehend von 1,0 $\mu\text{g/l}$ auf 3,0 $\mu\text{g/l}$ nach 60 min. In der Gruppe „MS+D“ beträgt der morgendliche Startwert im basalen Profil 4,8 $\mu\text{g/l}$, und bereits nach 30 min wird der Maximalwert von 8,4 $\mu\text{g/l}$ erreicht. Es ist hier also ein steilerer Anstieg der Cortisol-Sekretion zu verzeichnen, welcher sich im supprimierten Profil ebenfalls zeigt: ausgehend von 1,6 $\mu\text{g/l}$ früh morgens werden bereits nach 30 min 4,6 $\mu\text{g/l}$ und damit nahezu so viel wie nach 60 min (4,7 $\mu\text{g/l}$) erreicht. (S. Abb. 6.2.e und Abb. 6.2.f.)

Die „Area under the curve“ (AUC) errechnet sich jeweils für die Gruppen „MS“ bzw. „MS+D“ für die basale CAR mit 27,4 vs. 30,0 und für die supprimierte CAR mit 9,1 vs. 14,6. Der prozentuale Anteil der AUC des supprimierten Profils bezogen auf die AUC

des basalen Profils liegt bei 34,7 % vs. 42,7 %. Die morgendliche Cortisol-Ausschüttung nach der Einnahme von Dexamethason ist also in der depressiven Gruppe um den Faktor 1,6 stärker als in der nicht depressiven Gruppe ($p = 0,161$), und die relative, auf das basale Profil bezogene Suppression fällt geringer aus. Die absoluten Differenzen betragen 18,4 vs. 15,4. Die jeweiligen Unterschiede sind (bei $p = 0,05$) jedoch nicht signifikant.

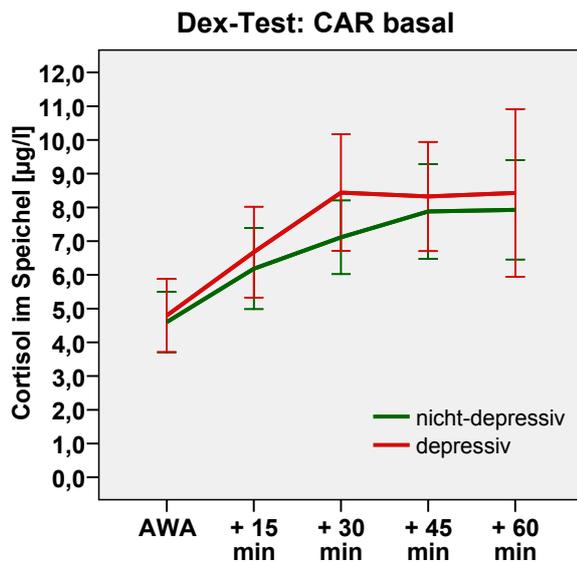


Abb. 6.2.e: Die depressiven Patientinnen (rote Kurven) zeigen eine höhere und steiler ansteigende morgendliche Cortisol-Ausschüttung als die nicht depressiven Patientinnen (grüne Kurven) sowohl in der basalen ...

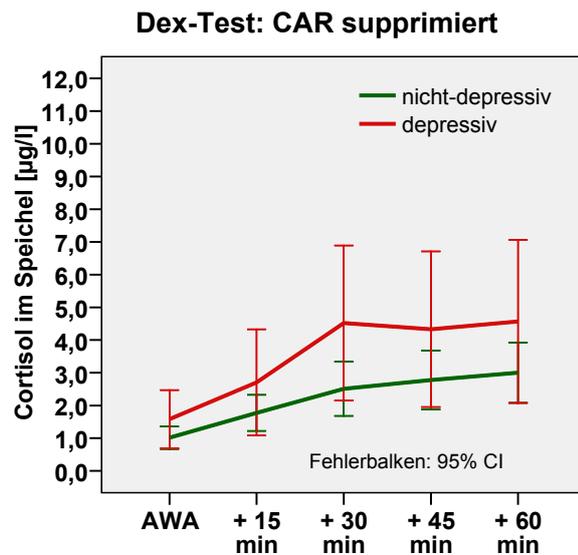


Abb. 6.2.f: ... als auch in der supprimierten CAR.

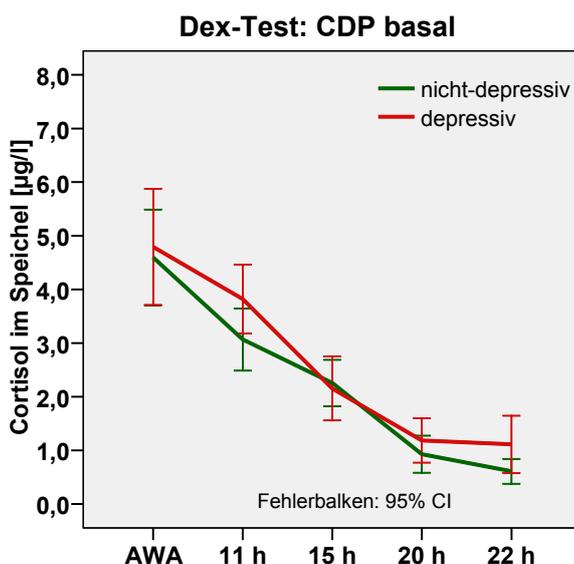


Abb. 6.2.g: Die depressiven Patientinnen (rote Kurven) zeigen höhere abendliche Cortisol-Werte als die nicht depressiven Patientinnen (grüne Kurven) sowohl in den basalen ...

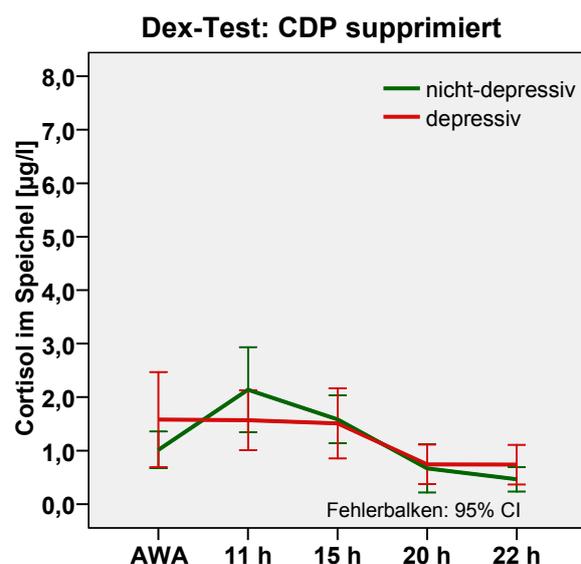


Abb. 6.2.h: ... als auch in den supprimierten Profilen. Das supprimierte Profil verläuft zusätzlich flacher.

„Cortisol Diurnal Profile“ (CDP)

Die Betrachtung der „Cortisol Diurnal Profiles“ (CDP) zeigt für die Gruppe der depressiven Patientinnen neben einem flacheren Kurvenverlauf im supprimierten Profil sowohl im basalen als auch im supprimierten Profil erhöhte abendliche Cortisol-Werte (s. Abb. 6.2.g und Abb. 6.2.h). Die 22 Uhr-Werte unterscheiden sich dabei im basalen Profil signifikant mit 0,6 vs. 1,1 µg/l ($p = 0,043$) und im supprimierten Profil nicht signifikant mit 0,5 vs. 0,7 µg/l ($p = 0,259$). Die Gesamt-Cortisol-Produktion im Rahmen des CDP jedoch, repräsentiert durch die AUC, differiert nicht wesentlich, weder im basalen (MS: 142,0; MS+D: 159,3), noch im supprimierten CDP (MS: 82,1; MS+D: 78,3). Die prozentualen Anteile der AUC des supprimierten CDP bezogen auf die AUC des basalen CDP liegen bei 59,5 % vs. 46,9 % ($p = 0,167$). Die absoluten Differenzen errechnen sich mit 59,8 vs. 81,0 ($p = 0,141$). Im Gegensatz zur CAR ist für das CDP also in der Gruppe der nicht depressiven Patientinnen eine weniger starke Suppression zu konstatieren. In beiden Gruppen fällt die Unterdrückung der Cortisol-Sekretion innerhalb des CDP geringer aus als in der CAR.

Zirkadianes Gefälle

Verhältnis der „Cortisol Awakening Response“ zum „Cortisol Diurnal Profile“

Im basalen Profil beträgt die AUC der CAR in beiden Gruppen etwa 20 % der AUC des CDP (MS: 20,1 % vs. MS+D: 19,9 %). Nach Suppression mit Dexamethason zeigt sich in der Gruppe „MS“ mit einer nun kleineren Relation von 12,8 % eine morgendlich betonte Unterdrückung der Cortisol-Werte, während das Verhältnis in der Gruppe „MS+D“ mit 18,3 % etwa gleich bleibt. Somit ist die CAR/CDP-Ratio nach Einnahme von Dexamethason in der Gruppe „MS+D“ etwa um den Faktor 1,4 stärker als in der Gruppe „MS“. Die Unterschiede sind jedoch nicht signifikant ($p = 0,210$).

Delta der „Cortisol Awakening Response“

Die mittleren Differenzen der innerhalb der CAR erhobenen jeweiligen minimalen und maximalen Cortisol-Werte fallen in der Gruppe „MS+D“ höher aus als in der Gruppe „MS“. Sie errechnen sich für das basale Profil mit 5,3 µg/l (MS) vs. 5,9 µg/l (MS+D) und im supprimierten Profil mit 2,6 µg/l (MS) vs. 4,2 µg/l (MS+D). In der Gruppe der Depressiven ist also im Vergleich mit den Nicht-Depressiven nach Dexamethason-Gabe ein um den Faktor 1,6 stärkerer morgendlicher Anstieg der Cortisol-

Ausschüttung zu beobachten ($p = 0,161$), welcher erneut das Suppressionsdefizit widerspiegelt.

Delta des „Cortisol Diurnal Profile“

Die Betrachtung der Cortisol-Konzentrationen während des Tagesverlaufs unter Ausschluss der „Awakening Response“ liefert im basalen Profil nahezu identische Delta-Werte, welche bei $4,5 \mu\text{g/l}$ (MS) bzw. $4,6 \mu\text{g/l}$ (MS+D) liegen. Im supprimierten Profil hingegen liegen diese bei $2,5 \mu\text{g/l}$ (MS) bzw. $2,1 \mu\text{g/l}$ (MS+D); und wenngleich der Unterschied nicht signifikant ist, wird damit dennoch ein tendenziell flacherer Kurvenverlauf für die depressive Gruppe angezeigt, welcher hauptsächlich durch die höheren abendlichen Werte verursacht wird.

Delta des Cortisol-Ganztagesprofils (SP 1 - 9)

Unter Berücksichtigung aller 9 Speichelproben, also sowohl der CAR als auch des CDP, liegt das zirkadiane Gefälle im basalen Profil in den beiden Gruppen bei $8,9 \mu\text{g/l}$ (MS) vs. $9,5 \mu\text{g/l}$ (MS+D) und im supprimierten Profil bei $3,9 \mu\text{g/l}$ (MS) vs. $5,7 \mu\text{g/l}$ (MS+D). Die Gruppe „MS“ zeigt also trotz der erhöhten abendlichen Cortisol-Werte der Gruppe „MS+D“ tendenziell flachere Kurvenverläufe, was durch die niedriger verlaufende CAR bedingt ist. Aufgrund des morgendlich betonten Suppressionsdefizites der depressiven Patientinnen sind die Unterschiede im supprimierten Profil etwas stärker.

Korrelationen zwischen den Hauptindikatoren der Cortisol-Profile

Basale Cortisol-Ausschüttung

Eine höhere Cortisol-Produktion im Rahmen der basalen CAR ist mit einer ebenfalls höheren Cortisol-Produktion im restlichen Tagesverlauf (Pearson $0,404$, $p = 0,006$) sowie einer höheren Cortisol-Ausschüttung nach Dexamethason-Suppression (CAR: Pearson $0,546$, $p = < 0,001$ und CDP: Pearson $0,450$, $p = 0,002$) assoziiert. Sie geht des Weiteren mit einer größeren Differenz der minimalen und maximalen Cortisol-Spiegel jeweils im basalen und supprimierten Profil von CAR (Pearson $0,669$, $p = < 0,001$; Pearson $0,548$, $p = < 0,001$) und CDP (Pearson $0,608$, $p = < 0,001$; Pearson $0,413$, $p = 0,005$) einher.

Eine höhere Cortisol-Produktion im Rahmen des basalen CDP ist außerdem mit einer ebenfalls höheren Cortisol-Produktion im CDP nach Dexamethason-

Suppression (Pearson 0,0514, $p = < 0,001$) sowie einem größeren Delta-Wert im basalen und supprimierten CDP (Pearson 0,579, $p = < 0,001$; Pearson 0,465, $p = 0,001$) assoziiert.

Supprimierte Cortisol-Ausschüttung

Nach Dexamethason-Suppression höher liegende Cortisol-Werte im Rahmen der CAR sind mit ebenfalls höheren Cortisol-Werten im CDP (Pearson 0,499, $p = 0,001$) sowie einer größeren CAR/CDP-Ratio im basalen (Pearson 0,314, $p = < 0,038$) und supprimierten (Pearson 0,632, $p = < 0,001$) Profil assoziiert. Des Weiteren korrelieren sie sowohl in der CAR als auch im CDP positiv mit größeren Deltawerten der basalen und supprimierten CAR (Pearson 0,352, $p = 0,019$; Pearson 0,832, $p = < 0,001$) sowie des supprimierten CDP (Pearson 0,399, $p = 0,007$).

Parameter der Non-Suppression

Die anhand des Verhältnisses der supprimierten zur basalen Cortisol-Ausschüttung gemessene Non-Suppression korreliert positiv mit der supprimierten CAR (CAR: Pearson 0,865, $p < 0,001$; CDP: Pearson 0,425, $p = 0,004$). Im Rahmen der CAR korreliert sie negativ mit der absoluten Differenz der basalen und supprimierten Cortisol-Sekretion (CAR: Pearson -0,770, $p < 0,001$; CDP: Pearson -0,370, $p = 0,013$). Im Rahmen des CDP tut sie dieses ebenfalls tendenziell bzw. signifikant (CAR: Pearson -0,224, $p < 0,145$; CDP: Pearson -0,808, $< 0,001$). Es besteht also ein gleichsinniger Zusammenhang zwischen den beiden Parametern der Non-Suppression.

Weitere mit den Cortisol-Parametern korrelierende Faktoren

Depressions-Scores

Sowohl der BDI als auch die Subskala Depression der HADS-D korrelieren positiv mit dem direkt nach dem Erwachen gemessenen, ersten „Awakening“-Wert nach Dexamethason-Suppression (Pearson 0,365, $p = 0,016$; Pearson 0,318, $p = 0,037$).

Ein höherer BDI geht des Weiteren mit einem höheren minimalen Wert im basalen CDP einher (Pearson 0,305, $p = 0,047$), und ein höherer Score in der HADS-D Subskala Depression mit höher liegenden 22-Uhr-Werten sowohl im basalen als auch im supprimierten Profil (Pearson 0,353, $p = 0,020$; Pearson 0,307, $p = 0,045$).

Krankheitsschwere anhand der EDSS

Eine stärkere Krankheitsausprägung anhand der EDSS ist mit einer höheren basalen Cortisol-Produktion sowohl im Rahmen der CAR als auch des CDP (Spearman 0,362, $p = 0,016$; Spearman 0,339, $p = 0,024$) sowie einem größeren Delta-Wert im Ganztagesverlauf (Spearman 0,326, $p = 0,031$) und in der supprimierten CAR (Spearman 0,334, $p = 0,027$) assoziiert.

Fatigue-Symptomatik anhand des WEIMuS

Eine positive Korrelation besteht zwischen einem höheren WEIMuS-Gesamt-Score und der Cortisol-Produktion nach Dexamethason-Einnahme im Rahmen der CAR (Pearson 0,320, $p = 0,047$) und wird dabei hauptsächlich von der körperlichen Subskala geprägt (Pearson 0,320, $p = 0,047$).

Body Mass Index (BMI)

Ein höherer BMI korreliert negativ mit dem basalen Delta-Wert in der CAR und auch im Ganztagesprofil (Pearson -0,398, $p = 0,007$; Pearson -0,337, $p = 0,025$) und geht folglich mit einem flacheren Kurvenverlauf einher.

6.2.3 MS-Patientinnen vs. gesunde Kontrollprobandinnen

Da der Dex-Test in der gesunden Kontrollgruppe (K) in gleicher Weise inklusive derselben Dexamethason-Dosis von 0,25 mg wie mit den MS-Patientinnen (MS; MS+D) durchgeführt wurde, lassen sich die Kurven übereinander legen und die Werte vergleichen.

Abb. 6.2.i und Abb. 6.2.j zeigen die Cortisol-Ganztagesprofile vor und nach Dexamethason-Suppression. Zunächst fällt auf, dass die Kurven der depressiven Patientinnen (rot) im Bereich der CAR jeweils am höchsten verlaufen, diese also die höchste Cortisol-Ausschüttung zeigen. Das betrifft ebenso die 22-Uhr-Werte.

Nach Dexamethason-Suppression erscheinen die relativen Unterschiede am größten. Hier sieht man deutlich den geringsten Unterdrückungseffekt in der Gruppe der depressiven MS-Patientinnen und den höchsten in der Gruppe der gesunden Kontrollen.

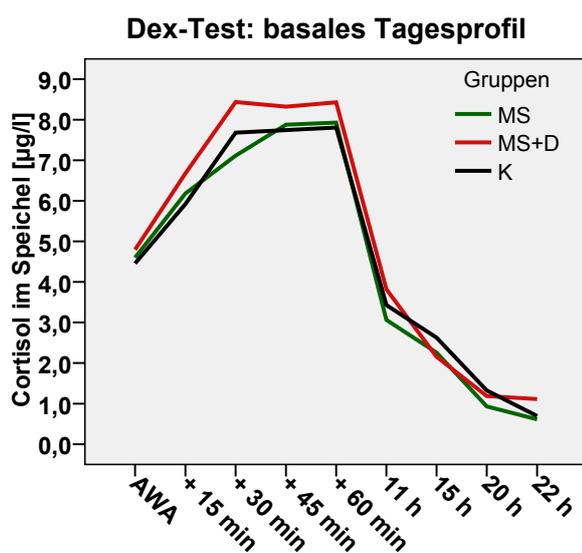


Abb. 6.2.i: Die depressiven MS-Patientinnen zeigen die höchste Cortisol-Sekretion, v. a. morgens und spät abends.

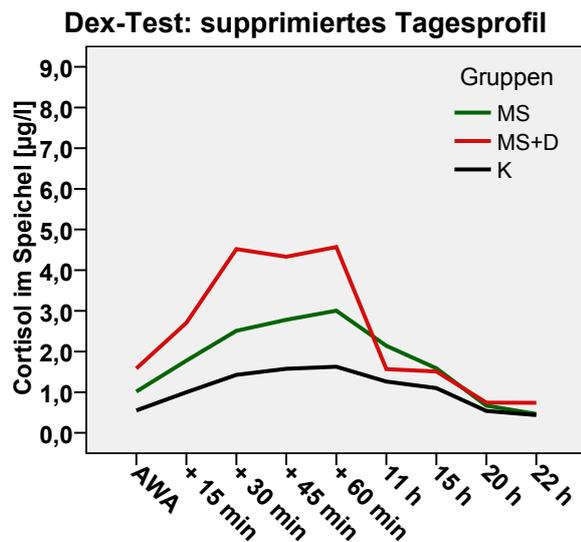


Abb. 6.2.j: Die Cortisol-Ausschüttung ließ sich bei den gesunden Kontrollen am stärksten durch Dexamethason unterdrücken.

Im Vergleich mit den (gesamten) MS-Patientinnen weisen die gesunden Kontrollen im Rahmen der CAR nach Dexamethason eine niedrigere Cortisol-Ausschüttung (p Kontrast 1 = 0,046; p Kontrast 2 = 0,060) sowie konsekutiv eine stärkere Suppression (p Kontrast 1 = 0,012; p Kontrast 2 = 0,013) auf.¹ Bereits die Varianzanalyse deutet für diese beiden Parameter Unterschiede an (p = 0,064 bzw. p

¹ Erläuterungen siehe Anhang, Tab. 9.2.c

= 0,094). Die Scheffé-Prozedur bestätigt die größten Unterschiede zwischen den gesunden Kontrollen und den depressiven MS-Patientinnen für die AUC der supprimierten CAR ($p = 0,090$) und das Ausmaß der Suppression ($p = 0,095$). Aus diesem Grunde führt die Faktorwichtung, welche die Gruppen „MS+D“ und „MS“ zu gleichen Anteilen berücksichtigt (Kontrast 1), hinsichtlich der Signifikanzanalyse in diesem Fall etwas günstiger aus.

Auch im CDP zeigen die gesunden Kontrollen nach Dexamethason-Gabe die geringste Cortisol-Ausschüttung und die stärkste Suppression. Die Varianzanalyse deutet auf signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen hinsichtlich des Suppressionsausmaßes (p ANOVA = 0,047), wobei hier laut der Scheffé-Prozedur die Unterschiede zu den nicht depressiven MS-Patientinnen am größten sind. Daher fällt für diese Parameter die Faktorwichtung, welche die Gruppengrößen berücksichtigt, hinsichtlich der Signifikanzanalyse günstiger aus (p Kontrast¹ = 0,129 bzw. 0,060; p Kontrast² = 0,119 bzw. 0,040).

Auffällig sind nicht zuletzt die 22 h-Werte, die für die Gruppe der depressiven Patientinnen sowohl ohne als auch nach Dexamethason-Gabe am höchsten liegen, wobei die Unterschiede im basalen Profil deutlicher sind (p ANOVA 0,093). Bei Kontrastbildung zu den nicht-depressiven MS-Patientinnen und den gesunden Kontrollen sind sie unter Berücksichtigung der jeweiligen Größe der Gruppen „MS“ und „K“ signifikant (p Kontrast³ = 0,054 bzw. 0,152; p Kontrast⁴ = 0,032 bzw. 0,137).¹

¹ Erläuterungen siehe Anhang, Tab. 9.2.c

6.3 Lymphozyten-Subpopulationen und Stimulationstests

Die immunologischen Analysen erfolgten für 41 von den 44 eingeschlossenen Patientinnen; darunter befanden sich 26 Patientinnen ohne und 15 mit komorbider Depression. Zum Zeitpunkt des Einschlusses der ersten drei Patientinnen waren die Details der immunologischen Auswertungen noch nicht hinreichend geklärt gewesen.

Lymphozyten-Subpopulationen

Die Betrachtung der mittleren Lymphozyten-Spiegel im peripheren Blut zeigt für die depressiven MS-Patientinnen tendenziell höhere Werte sowohl der T- als auch der B-Lymphozyten (s. Abb. 6.3.a). So liegen die Gesamtzahlen der Lymphozyten im Mittel bei 1688/ μ l (MS+D) vs. 1478/ μ l (MS) ($p = 0,166$). Dabei unterscheidet sich die Anzahl der B-Zellen signifikant, mit 244,2/ μ l (MS+D) vs. 173/ μ l (MS) ($p = 0,024$). Die höheren Lymphozyten-Spiegel resultieren also hauptsächlich aus einem höheren Anteil von B-Zellen, der bei 14,3 % vs. 12,1 % liegt ($p = 0,052$) (s. Abb. 6.3.b).

Das Verhältnis der CD4- zu den CD8-T-Zellen ist in der depressiven Gruppe mit 2,7 zu 2,4 zwar etwas größer, jedoch wird das Signifikanzniveau nicht erreicht ($p = 0,392$).

Die mittlere Anzahl der NK-Zellen sowie ihr prozentualer Anteil sind in beiden Gruppen etwa gleich hoch. Auch die Anzahl regulatorischer T-Zellen unterscheidet sich nicht wesentlich.

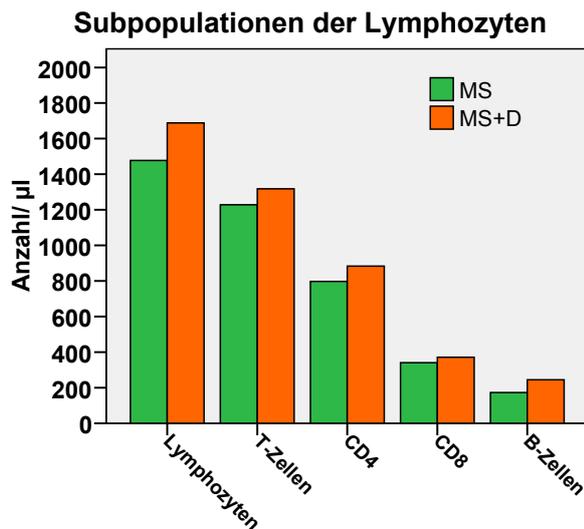


Abb. 6.3.a: Die depressiven MS-Patientinnen weisen höhere Gesamt-Lymphozyten-Anzahlen im peripheren Blut auf, wobei sowohl die T- als auch die B-Lymphozyten im Vergleich mit der nicht depressiven Gruppe erhöht sind.

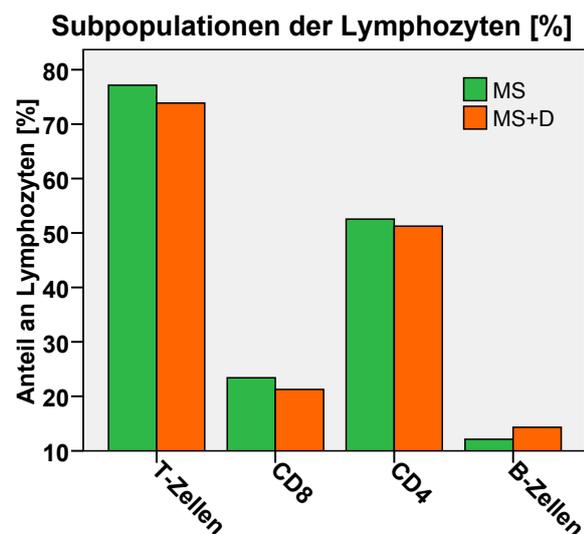


Abb. 6.3.b: Die höheren Lymphozyten-Spiegel im peripheren Blut bei den depressiven Patientinnen resultieren aus einem erhöhten Anteil von B-Zellen.

Zytokin-Produktion

Abb. 6.3.c und Abb. 6.3.d zeigen den Anteil Zytokin-produzierender T-Zellen vor bzw. nach Stimulation mit Phytohaemagglutinin, gemessen wurden jeweils TNF- α bzw. TNF- α und IFN- γ . Während hinsichtlich der TNF- α -Produktion in T-Helferzellen keine relevanten Unterschiede zu verzeichnen sind, fällt ein deutlich höherer Anteil TNF- α -produzierender zytotoxischer T-Zellen in der Gruppe der depressiven Patientinnen auf. Bei der Messung ohne Stimulation wird jedoch aufgrund von Varianzeninhomogenität das Signifikanzniveau gerade nicht mehr erreicht ($p = 0,063$); nach Stimulation ist es noch etwas weiter entfernt ($p = 0,159$).

Der nach Stimulation gemessene Anteil IFN- γ -produzierender T-Zellen ist in der depressiven Gruppe für beide T-Zell-Subpopulationen höher, wobei die Unterschiede für CD8-positive T-Zellen ($p = 0,049$) und nach Addition der IFN- γ -produzierenden CD4- und CD8-T-Zell-Anteile ($p = 0,022$) signifikant sind.

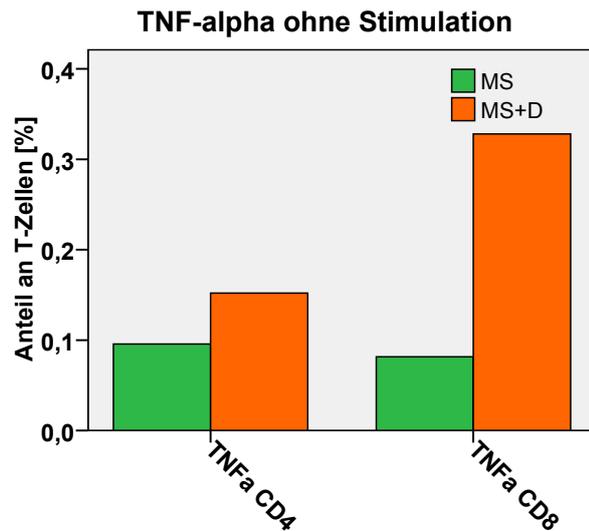


Abb. 6.3.c: Die Gruppe der depressiven MS-Patientinnen weist einen deutlich höheren Durchschnitt des Anteils TNF- α -produzierender CD8-T-Zellen auf, sowohl ohne Stimulation ...

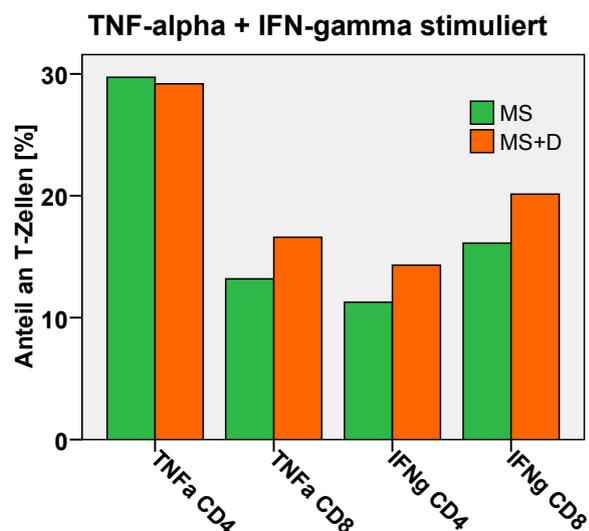


Abb. 6.3.d: ... als auch nach Stimulation mit Phytohaemagglutinin in vitro. Auch die IFN- γ -Produktion liegt für die beiden T-Zell-Subpopulationen in der depressiven Gruppe höher.

Korrelationen der Immunparameter mit Fatigue, EDSS und Depression

Die absolute B-Zell-Anzahl korreliert gering positiv mit der Subskala Angst der HADS-D (Pearson 0,415, $p = 0,008$).

Der Anteil TNF- α - sowie IFN- γ -produzierender zytotoxischer T-Zellen korreliert stärker mit der anhand des WEIMuS erfassten Fatigue-Symptomatik als mit den Depressionsskalen. Nach Pearson beträgt die Korrelation für den WEIMuS-gesamt-Score mit der TNF- α -Produktion 0,345 ($p = 0,039$) und mit der IFN- γ -Produktion 0,447 ($p = 0,006$).

Der Anteil IFN- γ -produzierender T-Helferzellen hingegen korreliert am stärksten mit der EDSS (Spearman 0,609, $p < 0,001$) und zusätzlich sowohl mit dem WEIMuS-gesamt-Score (Pearson 0,449, $p = 0,006$) als auch mit dem BDI (Pearson 0,430, $p = 0,006$), dem Mittelwert der Screeningfragen (Spearman 0,347, $p = 0,026$) sowie den beiden Subskalen der HADS-D: HADS-D-Depression (Pearson 0,484, $p = 0,002$) und HADS-D-Angst (Pearson 0,381, $p = 0,015$).

6.4 Subgruppenanalyse nach Schwere der Depression

Davon ausgehend, dass die Ergebnisse des Dex-Tests sowie die immunologischen Analysen ihre Tendenzen auf der Basis der Depressivität der MS-Patientinnen zeigen, postulierten wir, dass mit zunehmender Ausprägung der depressiven Symptomatik diese Tendenzen deutlicher nachweisbar seien. Wir untergliederten daher die Gruppe der depressiven MS-Patientinnen in Patientinnen mit milder und solche mit schwerer Depression. Zugrunde gelegt wurde wiederum die im BDI erzielte Punktzahl. Dabei entsprach eine Punktzahl bis 12 weiterhin der nicht depressiven Gruppe (MS: n = 28), eine Punktzahl zwischen 13 und 17 der mild (MS+d: n = 5) und ab 18 der schwer (MS+DD: n = 10) depressiven Gruppe. Die Patientin, deren BDI nicht erhoben worden war, wurde aufgrund der laut des SKID diagnostizierten Major Depression der letzteren Gruppe zugeteilt.

Oraler Low-dose-Dexamethason-Suppressions-Test (Dex-Test)

In Abb. 6.4.a und Abb. 6.4.b, welche die mittleren Cortisol-Werte der CAR vor bzw. nach Dexamethason-Suppression präsentieren, sticht die jeweils oben verlaufende, rote Kurve ins Auge, welche die Werte der schwer depressiven Gruppe umfasst. Für sie errechnet sich entsprechend die größte AUC, wobei die Unterschiede im supprimierten Profil stärker sind, während die mild depressive und die nicht depressive Gruppe nahe beieinander liegen. Der Anteil des supprimierten am basalen Profil ist folglich ebenfalls in der schwer depressiven Gruppe am größten, womit die geringste Supprimierbarkeit durch Dexamethason festgestellt werden kann. Dieses Verhältnis ist in der mild depressiven Gruppe hypothesenkonform auch etwas größer als in der nicht depressiven Gruppe.

Auch im basalen CDP (s. Abb. 6.4.c) verläuft die rote Kurve oben, wenngleich die Unterschiede gering sind. Im supprimierten CDP (s. Abb. 6.4.d) zeigt die Gruppe „MS+DD“ die höchste Cortisol-Ausschüttung, dicht gefolgt von der Gruppe „MS“, während die Gruppe „MS+d“ die geringste Cortisol-Ausschüttung zeigt. So kommt es, dass das Ausmaß der Suppression in der Gruppe „MS“ am geringsten und in der Gruppe „MS+d“ am stärksten ist. Die Gruppe „MS+d“ liefert auch die tendenziell flachsten CDP-Verläufe. Augenfällig sind hier die 22 Uhr-Werte, welche sowohl ohne als auch nach Suppression wieder für die schwer depressive Gruppe am höchsten und für die nicht depressive Gruppe am niedrigsten liegen. Führt man den t-Test

mittels einer Kontrastanalyse im Rahmen der ANOVA unter Berücksichtigung der jeweiligen Größe der Gruppen „MS“ und „MS+d“ in der Faktorrichtung durch, sind die Unterschiede zur Gruppe „MS+DD“ bezüglich des basalen Profils signifikant ($p = 0,025$). Alternativ kann man die beiden zusammengefassten Gruppen gleich schwer wichten; dann bekommt die kleine Gruppe „MS+d“ eine größere Bedeutung, und die Unterschiede werden etwas geringer ($p = 0,066$). Der direkte Vergleich nur der beiden Gruppen „MS+d“ und „MS+DD“ unter Ausschluss der Gruppe „MS“ zeigt keine nennenswerten Unterschiede.

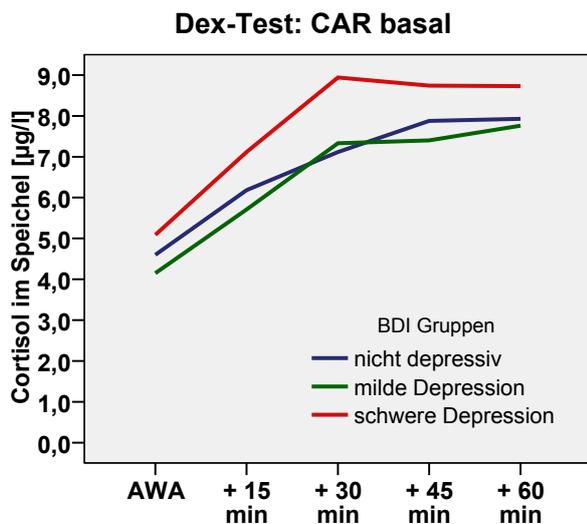


Abb. 6.4.a: Die schwer depressiven Patientinnen weisen die höchste Cortisol-Ausschüttung im Rahmen der CAR auf, sowohl ohne ...

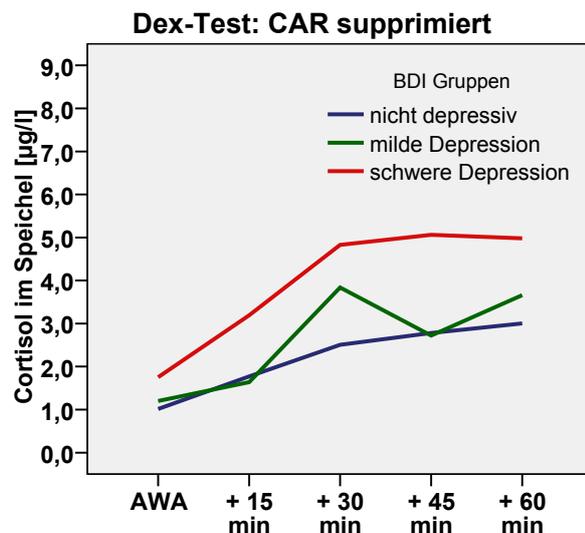


Abb. 6.4.b: als auch nach Suppression mit Dexamethason.

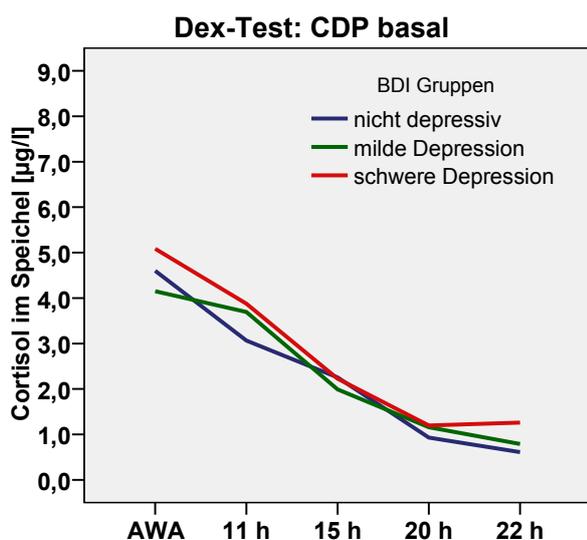


Abb. 6.4.c: Im CDP sind die Unterschiede nur diskret, jedoch weisen die schwer depressiven Patientinnen die höchste spätabendliche Cortisol-Sekretion auf, ...

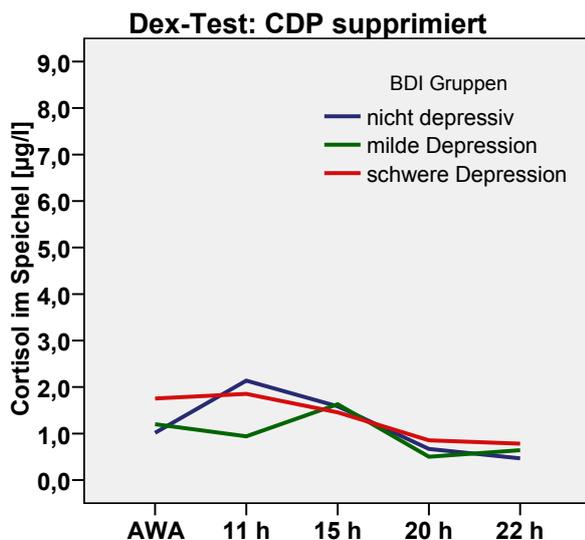


Abb. 6.4.d: ... was sich auch nach Suppression durch Dexamethason zeigt.

Lymphozyten-Subpopulationen und Stimulationstests

Unter den immunologischen Parametern lohnt es sich vor allem, die stimulierte Zytokin-Produktion der T-Zellen auch nach Graduierung der Depressivität zu betrachten (s. Abb. 6.4.e). Die roten Balken repräsentieren die schwer depressive Gruppe, und es ist gut zu erkennen, dass sie die stärkste TNF- α - und IFN- γ -Produktion zeigen. Dabei sind für den Anteil TNF- α -produzierender CD8-T-Zellen die Unterschiede nach Kontrastbildung signifikant ($p = 0,042$), und für den Anteil IFN- γ -produzierender CD8-T-Zellen beinahe signifikant ($p = 0,052$). Bezüglich der IFN- γ -Messungen ist eine Abstufung nach Ausprägung der Depressivität zu sehen.

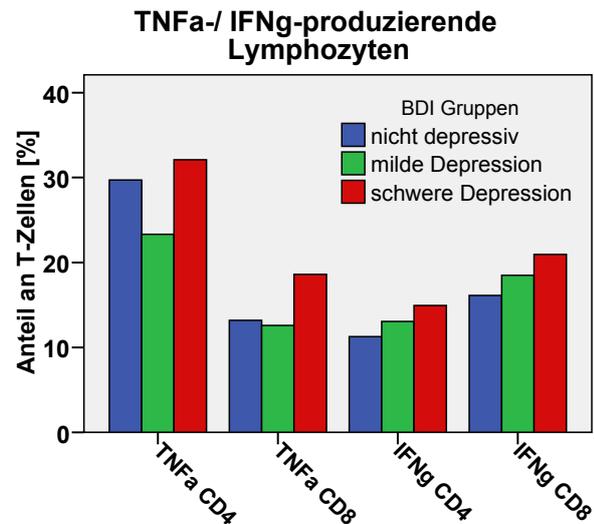


Abb. 6.4.e: Die schwer depressiven Patientinnen zeigten die stärkste Sekretion der Zytokine TNF- α und IFN- γ .

6.5 Subgruppenanalyse anhand der immunmodulatorischen Therapie

Von den 44 in die Studie eingeschlossenen Patientinnen unterzogen sich $n = 17$ keiner immunmodulatorischen Therapie, $n = 13$ wandten Glatiramacetat (GLA) an und $n = 14$ eines der Interferone (IF).

Oraler Low-dose-Dexamethason-Suppressions-Test (Dex-Test)

Bei Betrachtung der Cortisol-Tagesprofile (s. Abb. 6.5.a und Abb. 6.5.b) fällt zuerst auf, dass die Patientinnen ohne Immuntherapie morgens die stärkste mittlere Cortisol-Ausschüttung zeigen, sowohl im basalen als auch im supprimierten Profil.

Die Gruppe der unter Interferon-Therapie stehenden Patientinnen hingegen zeigt nach Dexamethason-Suppression signifikant niedrigere Cortisol-Werte im Rahmen der „Awakening-Response“ im Vergleich mit den anderen Therapiegruppen (p Kontrast 0,015), wobei der Unterschied zu den Patientinnen ohne Therapie am größten ist (Scheffé $p = 0,032$). Der Anteil der supprimierten an der basalen CAR ist signifikant niedriger (p Kontrast = 0,001); die Cortisol-Sekretion ließ sich offenbar stärker unterdrücken. Zugleich sind die 22 Uhr-Werte in der Interferon-Gruppe sowohl im basalen als auch im supprimierten Profil signifikant höher (p Kontrast = 0,006 bzw. 0,016). Dadurch entstehen flachere Cortisol-Tagesprofile mit entsprechend niedrigerem Delta-Wert nach Suppression (p Kontrast = 0,024).

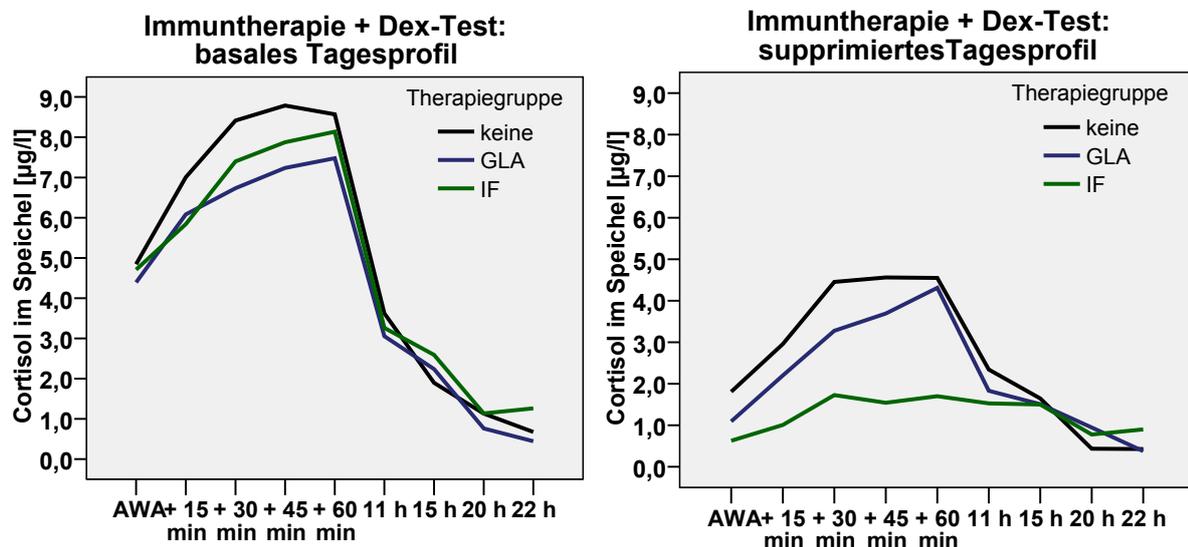


Abb. 6.5.a: Die Patientinnen ohne Immuntherapie zeigen morgens die stärkste mittlere Cortisol-Sekretion, sowohl im basalen ...

Abb. 6.5.b: ... als auch im supprimierten Profil.

Lymphozyten-Subpopulationen und Stimulationstests

Die Patientinnen unter Interferontherapie zeigen im Mittel signifikant niedrigere Anzahlen pro μl sowie Anteile in % an CD8-positiven T-Zellen im peripheren Blut (p Kontrast = 0,010 bzw. 0,024) (s. Abb. 6.5.c und Abb. 6.5.d). Auch die absoluten Zahlen CD4-positiver T-Zellen waren im Mittel niedriger, und der Anteil aller T-Zellen signifikant niedriger (p Kontrast = 0,038). Gleichzeitig lagen die B-Zell-Anzahlen am höchsten (p Kontrast = 0,152), und der Anteil der B-Zellen war signifikant höher als in den anderen beiden Therapiegruppen (p Kontrast < 0,001).

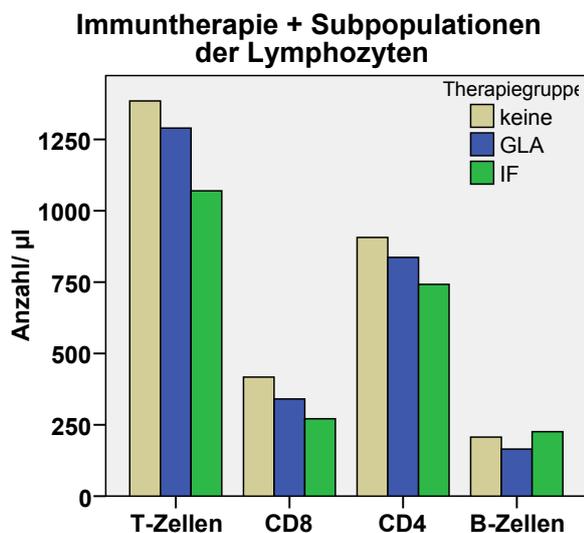


Abb. 6.5.c: Die Patientinnen unter IF-Therapie weisen die niedrigsten T-Zell-Anzahlen im peripheren Blut auf, geprägt v. a. durch einen signifikant geringeren CD8-T-Zell-Anteil.

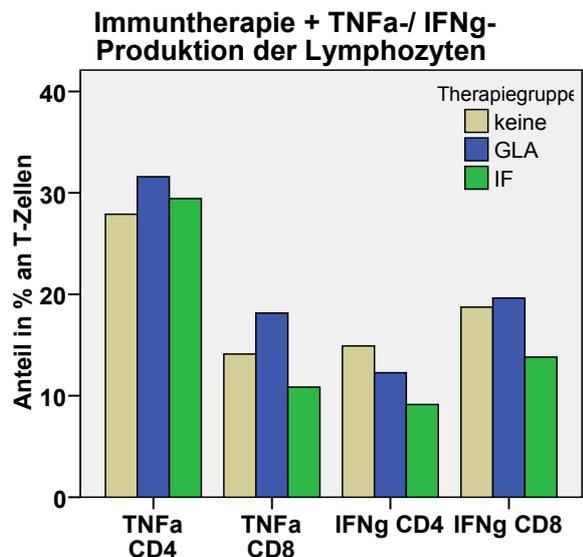


Abb. 6.5.d: Auch die Zytokinsekretion fällt in der IF-Gruppe insgesamt am geringsten aus.

Passend zu der verminderten Anzahl zytotoxischer T-Zellen ist in dieser Gruppe auch der Anteil TNF- α - und IFN- γ -produzierender zytotoxischer T-Zellen an den T-Zellen insgesamt geringer (p Kontrast = 0,035 bzw. 0,013). Auch der Anteil IFN- γ -produzierender T-Helferzellen ist signifikant geringer (p Kontrast = 0,021).

Immuntherapie im Gruppenvergleich „MS“ vs. „MS+D“

Die Berücksichtigung der Immuntherapie interessierte in erster Linie wegen des Interferon beta zugeschriebenen Potenzials der Induktion einer depressiven Symptomatik, wenngleich dieses überwiegend für das erste halbe Jahr nachgewiesen worden war und unsere Patientinnen ihr Interferon gemäß den Studienkriterien bereits länger anwandten. In Tab. 6.5.a sind die absoluten und prozentualen Verteilungen anhand der Immuntherapie innerhalb der beiden Gruppen „MS“ und „MS+D“ aufgeführt.

Tab. 6.5.a: Vergleich der Gruppen „MS“ und „MS+D“ bezüglich der angewandten Immuntherapie.

	MS (n = 28)	MS+D (n = 16)
Interferone	7 (25,0 %)	7 (43,8 %)
Glatirameracetat	12 (42,9 %)	1 (6,3 %)
keine Immuntherapie	9 (32,1 %)	8 (50,0 %)

Es fällt auf, dass ein deutlich größerer Anteil von Patientinnen in der depressiven als in der nicht depressiven Gruppe unter Interferon-Therapie stand (43,8 % vs. 25 %) oder keine immunmodulatorische Substanz anwendete (50 % vs. 32,1 %). Die Nicht-Depressiven dagegen hatten sich wesentlich häufiger für Glatirameracetat entschieden (42,9 % vs. 6,3 %). Entsprechend erzielten die Patientinnen, welche Interferone oder keine Substanz anwandten, im BDI und der HADS-D ähnlich höher liegende Punktwerte als die sich Glatirameracetat injizierenden Patientinnen. Nach einer Kontrastbildung zu Glatirameracetat sind diese Werte für die Subskala Angst der HADS-D signifikant ($p = 0,048$) und nahe am Signifikanzniveau liegend für die Subskala Depression der HADS-D ($p = 0,068$) und den BDI ($p = 0,057$).

Immuntherapie und Moderatorvariablen

Die anhand des WEIMuS eingeschätzte Fatigue-Symptomatik war in der Glatirameracetat-Gruppe ebenfalls am geringsten ausgeprägt ($p = 0,085$), während in der Gruppe ohne Therapie die höchste mittlere Punktzahl erzielt wurde. Des Weiteren wiesen die Patientinnen unter Interferon-Therapie die stärkste Krankheitsausprägung anhand der EDSS und den höchsten Progressions-Index auf und schnitten im SDMT am schlechtesten ab. Die Unterschiede sind jedoch nicht signifikant.

6.6 Demografie und Moderatorvariablen

Allgemeine biologische Faktoren und Gesundheitsverhalten

In Tab. 6.6.a sind allgemeine biologische Größen und Aspekte des Gesundheitsverhaltens der beiden Gruppen „MS“ und „MS+D“ gegenüber gestellt. Es zeigen sich keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich des Alters, des Body Mass Index (BMI), des Zyklustages zum Zeitpunkt der Aufnahmeuntersuchung, der Einnahme oraler Kontrazeptiva, des Kaffeekonsums sowie der subjektiv wahrgenommenen aktuellen Stressbelastung anhand der Perceived Stress Scale (PSS). Die nicht depressiven Patientinnen waren zwischen 25 und 41 Jahre alt (Mittelwert 35,4 Jahre), die depressiven boten ein etwas breiteres Altersspektrum zwischen 20 und 49 Jahren (Mittelwert 36,7 Jahre). Die mittleren Body Mass Indizes lagen mit 25,3 bzw. 24,7 kg/m² für die Gruppe nicht depressiver bzw. depressiver Patientinnen jeweils im oberen Normbereich. In beiden Gruppen befanden sich die Patientinnen leicht überwiegend in der Follikulärphase. Auch hinsichtlich des Rauchverhaltens sind keine signifikanten Unterschiede zu verzeichnen, mit einem durchschnittlichen aktuellen Nikotinkonsum von etwa 9 bis 10 Zigaretten pro Tag. Der anhand der Packyears (PY) ermittelte kumulative Zigarettenkonsum lag jedoch in der depressiven Gruppe mit 10,1 vs. 6,3 PY tendenziell höher ($p = 0,136$). Die Patientinnen der nicht depressiven Gruppe waren dagegen im Mittel signifikant stärker sportlich aktiv als diejenigen der depressiven Gruppe ($p = 0,001$).

Tab. 6.6.a: Allgemeine biologische Faktoren und Gesundheitsverhalten der Gruppen „MS“ + „MS+D“.

	MS ¹ (n = 28)	MS+D ¹ (n = 16)	p
Alter [Jahre]	35,4 ± 0,8	36,7 ± 1,8	0,455 ^t
Body Mass Index (BMI) [kg/m²]	25,3 ± 1,3	24,7 ± 1,4	0,787 ^t
Tag des Menstruationszyklus	12 ± 1,6	11,1 ± 2,6	0,747 ^t
Zigarettenrauchen aktuell [Anzahl/d]	9,1 ± 1,8	10,3 ± 2,0	0,685 ^t
Zigarettenrauchen kumulativ [Packyears]	6,3 ± 1,4	10,1 ± 2,3	0,136 ^t
PSS [0-56 P.] (n = 27/ 15)	30*	32*	0,385 ^U
Sport [1 = „gar nicht bis 6 = „sehr viel“]	5*	3*	0,001^U
Kaffee [„0“ = keinen“ bis „3“ = „> 2 T./ d“]	2*	2*	0,589 ^U
Einnahme oraler Kontrazeptiva [%]	17,9	18,8	1,000 ^F

¹) [Mittelwert ± Standardfehler] bzw. [Median]*; ^t) t-Test; ^U) U-Test; ^F) Test n. Fisher

Soziale Integration

Familienstand

Der Anteil getrennt bzw. geschieden lebender (6,3 % vs. 3,6 %) und lediger (18,8 vs. 14,3 %) Patientinnen fiel in der depressiven Gruppe etwas höher aus als in der nicht depressiven Gruppe (s. Tab. 6.6.b). Der Stand „verwitwet“ traf auf keine Patientin zu.

Tab. 6.6.b: Familienstand im Gruppenvergleich „MS“ vs. „MS+D“.

	MS (n = 28) [%]	MS+D (n = 16) [%]
ledig	14,3	18,8
verheiratet	53,6	50,0
feste Partnerschaft	28,6	25,0
geschieden/ getrennt lebend	3,6	6,3

Schulbildung

Die Patientinnen der nicht depressiven Gruppe hatten alle mindestens einen Realschulabschluss und 50 % sogar das Abitur gemacht, wohingegen eine Patientin der depressiven Gruppe gar keinen Schulabschluss und zwei lediglich einen Hauptschulabschluss hatten. Der Anteil an Abiturientinnen lag hier dementsprechend niedriger bei 25 % bzw. 4 Patientinnen. (S. Tab. 6.6.c.)

Tab. 6.6.c: Schulbildung im Gruppenvergleich „MS“ vs. „MS+D“.

	MS (n = 28) [%]	MS+D (n = 16) [%]
keinen Schulabschluss	0,0	6,3
Hauptschule	0,0	12,5
Realschule	42,9	50,0
Fachhochschulreife	7,1	6,3
Abitur	50,0	25,0

Berufsausbildung

Der niedrigere Schulbildungsgrad der depressiven Gruppe setzt sich im weiteren Bildungsweg fort (s. Tab. 6.6.d). Eine Patientin (6,3 %) hatte sich gar keiner Berufsausbildung unterzogen, und nur zwei (12,5 %) hatten ein Studium vollendet, während in der nicht depressiven Gruppe sich zwar zwei Patientinnen noch in der

Ausbildung befanden, die restlichen jedoch alle eine Berufsausbildung abgeschlossen hatten und davon 6 Patientinnen (21,4 %) die Universität.

Tab. 6.6.d: Berufsausbildung im Gruppenvergleich „MS“ vs. „MS+D“.

	MS (n = 28) [%]	MS+D (n = 16) [%]
keine Ausbildung	0,0	6,3
noch in Ausbildung	7,1	6,3
Lehre	67,9	75,0
Universität	21,4	12,5
sonstige Ausbildung	3,6	0,0

Aktuelle Erwerbstätigkeit

Bei dem Vergleich der aktuellen Erwerbstätigkeit fällt auf, dass anteilmäßig mehr Patientinnen der depressiven Gruppe vorzeitig berentet (31,3 % vs. 7,1 %) und weniger ganztags tätig waren (37,5 % vs. 57,1 %) als in der nicht depressiven Gruppe (s. Tab. 6.6.e).

Tab. 6.6.e: Aktuelle Erwerbstätigkeit im Gruppenvergleich „MS“ vs. „MS+D“.

	MS (n = 28) [%]	MS+D (n = 16) [%]
ganztags	57,1	37,5
halbtags oder weniger	7,1	18,8
Ausbildung	10,7*	6,3
arbeitssuchend	3,6	0,0
Erwerbsunfähigkeitsrente	7,1	31,3
anderes, z. B. Hausfrau	14,3	6,3

*Die Differenz der sich in Ausbildung befindlichen Patientinnen von +1 in der nicht depressiven Gruppe hinsichtlich der Berufsausbildung kommt dadurch zustande, dass diese eine Patientin bereits ein abgeschlossenes Studium hatte und sich jetzt anstelle einer Erwerbstätigkeit in einer zusätzlichen Ausbildung befand.

Aktuelle Psychotherapie

In beiden Gruppen befanden sich je 3 Patientinnen in regelmäßiger psychotherapeutischer Betreuung, was in der nicht depressiven Gruppe 10,7 % und in der depressiven Gruppe 18,8 % entspricht. Der exakte Test nach Fisher liefert ein p von 0,652, sodass der relative Unterschied nicht signifikant ist.

Anamnese und Erkrankungsausprägung

Tab. 6.6.f listet die Krankheitsdauer- und ausprägung der Multiplen Sklerose im Gruppenvergleich „MS“ vs. MS+D“ auf. Ergänzend liefert Tab. 6.6.g einen Überblick über die Ausprägung einer begleitenden Fatigue-Symptomatik sowie Einschränkungen in der Kognition.

Zeitraum zwischen dem letzten Schub und dem Einschluss in die Studie

Der Zeitraum zwischen dem letzten klinischen Schub und dem Einschluss in die Studie war in der Gruppe „MS+D“ im Mittel deutlich kürzer, mit 14,8 vs. 32,5 Monaten. Dieser Unterschied ist auf dem Niveau von $\alpha = 0,05$ jedoch noch nicht signifikant ($p = 0,084$). Es waren in der Gruppe „MS+D“ mindestens 2 und in der Gruppe „MS“ mindestens 3 Monate vergangen, sodass die geforderten 4 Wochen in keinem Fall unterschritten wurden.

Erkrankungsdauer

Die Dauer der Erkrankung wurde zum einen bezogen auf die anamnestisch im Nachhinein bereits der Erkrankung zuzuordnende Erstsymptomatik und zum anderen auf die Diagnosestellung betrachtet. Das Auftreten der ersten Symptomatik lag in beiden Gruppen etwa 10 Jahre ($p = 0,798$) und die Diagnosestellung fast 8 Jahre ($p = 0,960$) zurück. Somit nahm die Diagnosefindung bei unseren Patientinnen im Durchschnitt etwa 2 Jahre in Anspruch.

Expanded Disability Status Scale (EDSS)

In der Beurteilung der klinischen Ausprägung der Erkrankung anhand der EDSS lag der Median der Gruppe „MS+D“ mit 3,0 vs. 2,0 Punkten um 1 Punkt höher als in der Gruppe „MS“. Insgesamt waren demnach die depressiven Patientinnen im Durchschnitt klinisch signifikant stärker von der MS betroffen ($p = 0,006$).

Es besteht zwischen den Variablen EDSS und BDI ein geringer gleichgerichteter Zusammenhang, bei einem

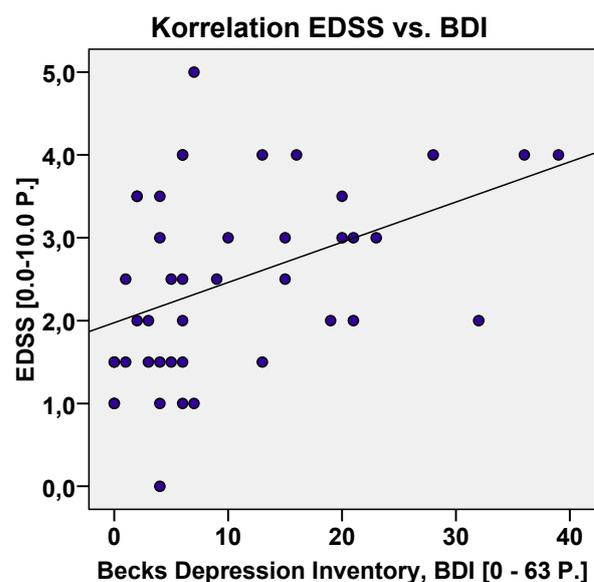


Abb. 6.6.a: EDSS und BDI korrelieren gering positiv miteinander.

Korrelationskoeffizienten nach Spearman von 0,483 ($p = 0,001$) (s. Abb. 6.6.a). Die lineare Regression von der EDSS auf den BDI lässt 16,7 % der Varianz im EDSS durch das Modell erklären, während 83,3 % auf andere Einflüsse zurückzuführen sind.

Dynamik und Progression der Erkrankung

Die subjektiv empfundene Progression der Erkrankung war in der Gruppe „MS+D“ signifikant stärker ($p = 0,014$), so gaben hier 56,3 % der Patientinnen an, dass die Symptomatik innerhalb des vergangenen Jahres insgesamt schlechter oder sogar deutlich schlechter geworden sei. In der Gruppe „MS“ hingegen berichteten lediglich 10,7 % über eine Verschlechterung und 85,7 % empfanden keine Veränderung.

Als objektiver Parameter diene der Progressions-Index, welcher sich aus dem EDSS-Wert geteilt durch die seit der Diagnosestellung vergangenen Jahre errechnet. Die Mediane für die Gruppen „MS“ bzw. „MS+D“ unterschieden sich mit 0,24 bzw. 0,40 auf dem geforderten Niveau von $\alpha = 0,05$ noch nicht signifikant ($p = 0,064$).

Tab. 6.6.f: Krankheitsdauer und -ausprägung im Gruppenvergleich „MS“ vs. „MS+D“.

	MS¹ (n = 28)	MS + D¹ (n = 16)	p
letzter Schub [Monate]	32,5 ± 6,7	14,8 ± 6,0	0,084 ^t
Zeit seit Erstsymptomatik [Jahre]	10,2 ± 0,8	9,8 ± 1,5	0,798 ^t
Zeit seit Diagnose [Jahre]	7,8 ± 0,7	7,9 ± 1,2	0,960 ^t
EDSS [0,0-10,0]	2,0*	3,0*	0,006 ^U
Dynamik	3,0*	4,0*	0,014 ^U
Progressions-Index	0,237*	0,395*	0,064 ^U

¹) [Mittelwert ± Standardfehler] bzw. [Median]*; ^t) t-Test; ^U) U-Test

Würzburger Erschöpfungsinventar bei Multipler Sklerose (WEIMuS)

Es wurden 39 von 44 der WEIMuS-Fragebögen zurückgesandt, wobei 2 Bögen aus der Gruppe „MS“ und 3 aus der Gruppe „MS+D“ fehlten. Der WEIMuS-Gesamtscore lag in der Gruppe „MS“ im Mittel bei 12,4 bzw. der Median bei 7,5 und in der Gruppe „MS+D“ mit 45,7 bzw. 47 und damit um ein Mehrfaches höher. Die Auswertung der beiden Subskalen zeigt, dass die depressiven Patientinnen im Durchschnitt sowohl hinsichtlich kognitiver als auch hinsichtlich körperlicher Symptome einer signifikant stärker ausgeprägten Fatigue-Symptomatik unterlagen ($p < 0,001$). Die beiden Subskalen wiederum korrelieren sehr hoch positiv untereinander (Pearson 0,917).

Die Variablen BDI und WEIMuS-Gesamtscore korrelieren mittelgradig positiv; nach Pearson 0,694 und nach Spearman 0,605 (p jeweils $< 0,001$). Somit können ca. 46,7 % der Variation im WEIMuS dem BDI zugeschrieben werden. Die Gleichung der Regressionsgerade beträgt (Y = Punkte im WEIMuS; X = Punkte im BDI): $Y = 1,358 * X + 9,418 (+Z^1)$. (S. Abb. 6.6.b.)

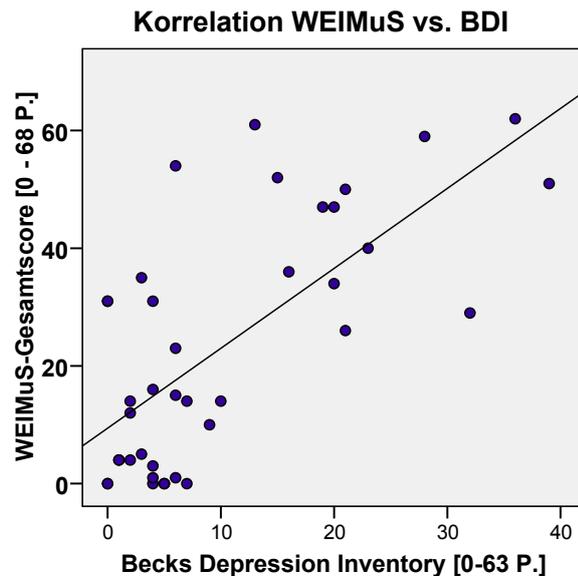


Abb. 6.6.b: Der WEIMuS-Gesamtscore korreliert mittelgradig mit dem BDI-Score.

Die Korrelationen des BDI mit den einzelnen Subskalen liegen eng

beieinander; sie ergeben für die Items körperlicher Symptome nach Pearson 0,656 und nach Spearman 0,608 und für die Items kognitiver Symptome nach Pearson 0,700 und nach Spearman 0,617 (p jeweils $< 0,001$).

Des Weiteren korreliert der WEIMuS mittelgradig positiv mit der EDSS (Spearman 0,617).

Symbol Digit Modalities Test (SDMT)

Die Beurteilung der Aufmerksamkeit und Prozessgeschwindigkeit anhand des SDMT ergab für das Kollektiv der Depressiven mit einem Median von -0,5 Standardabweichungen (SD) leichte kognitive Einschränkungen, während die Nicht-Depressiven mit einem Median von 0,5 SD leicht überdurchschnittlich gute Leistungen zeigten. Der Unterschied ist jedoch nicht signifikant ($p = 0,198$).

Tab. 6.6.g: *Fatigue-Symptomatik anhand des WEIMuS und Prozessgeschwindigkeit und Aufmerksamkeit anhand des SDMT im Gruppenvergleich „MS“ vs. „MS+D“.*

	MS [Median]	MS + D [Median]	p^U
WEIMuS gesamt (n = 26/ 13)	7,5	47	$< 0,001$
WEIMuS kognitiv (n = 26/ 13)	3	25	$< 0,001$
WEIMuS körperlich (n = 26/ 13)	4,5	24	$< 0,001$
SDMT (n = 27/ 16)	0,5	- 0,5	0,198

^U) U-Test

¹ „Z“ steht für „Residuen“ und damit für unabhängige störende Einflüsse

6.7 Depressions-Rating

Der Becks Depression Inventory (BDI) sowie die deutsche Version der Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS-D) konnten für 43 von 44 Patientinnen ausgewertet werden, wobei wir von einer Patientin beide Fragebögen nicht zurück erhalten hatten. Diese Patientin wurde im „Strukturierten klinischen Interview zur Erfassung einer Depression“ (SKID) als depressiv eingestuft. Da der BDI bezogen auf das SKID in unserem Kollektiv eine 100 %ige Sensitivität hinsichtlich der Detektion einer Depression besitzen sollte, ist die Wahrscheinlichkeit hoch, dass diese Patientin im BDI ebenfalls als depressiv eingestuft worden wäre, sodass wir sie der Gruppe der Depressiven zuordneten. Auf diese Weise ergaben sich für alle weiteren Vergleiche die beiden Gruppen mit $n = 28$ nicht depressiven (MS) und $n = 16$ depressiven (MS+D) Patientinnen. Im Folgenden ist die Evaluation der Depressions-Scores detailliert aufgeführt.

Becks Depression Inventory (BDI)

Die Gesamtpunktzahlen lagen in allen Fällen zwischen 0 und 39 von maximal 63 erzielbaren Punkten, mit einem Median von 6 bzw. einem Mittelwert von 10,3 Punkten. Sie sind laut KSA-Test nicht normalverteilt ($p = 0,019$), sondern rechtschief (Schiefe 1,3) (s. Abb. 6.7.a).

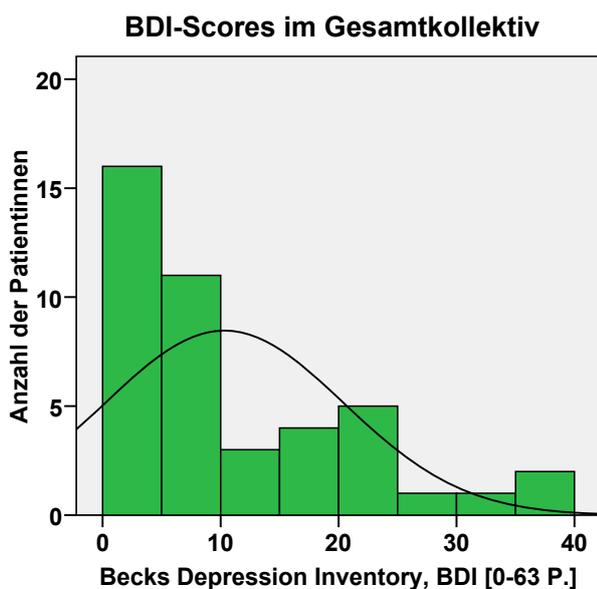


Abb. 6.7.a: Das Histogramm zeigt die Verteilung der BDI-Scores im Gesamtkollektiv der MS-Patientinnen, wobei der Schwerpunkt im unteren Punktespektrum liegt.

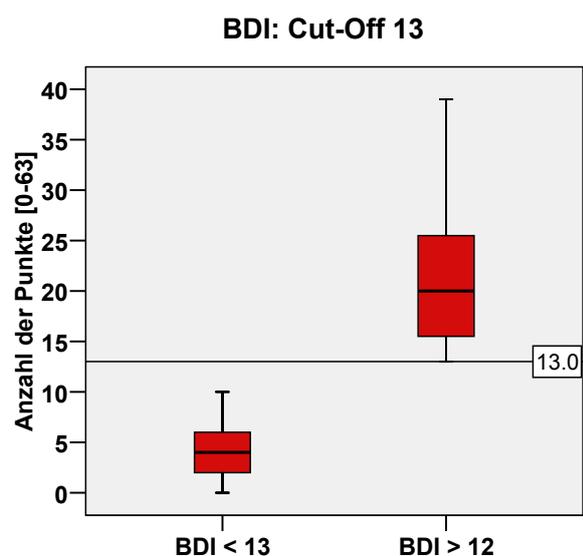


Abb. 6.7.b: Die Zuordnung der Patientinnen als depressiv erfolgte ab einem BDI-Score von 13 Punkten, sodass sich 2 dichotome Gruppen mit $n = 28$ nicht depressiven und $n = 15$ depressiven Patientinnen ergaben.

Die Einschätzung einer Patientin als depressiv ab 13 Punkten im BDI führte zu zwei Gruppen mit $n = 28$ nicht depressiven und $n = 15$ depressiven Patientinnen. Abb. 6.7.b veranschaulicht, dass sich die Werte der Nicht-Depressiven um einen Median von 4,0 (Mittelwert 4,0) zwischen 0 und 10 und die Werte der Depressiven um einen Median von 20,0 (Mittelwert 22,1) zwischen 13 und 39 Punkten erstrecken. Die beiden Gruppen unterscheiden sich signifikant in ihrem BDI-Score-Spektrum (p sowohl lt. t- als auch lt. U-Test $< 0,001$). Laut des KSA-Testes kann jeweils von einer Normalverteilung ausgegangen werden ($p = 0,804$ bzw. $p = 0,471$).

Hospital Anxiety and Depression Scale, deutsche Version (HADS-D)

Subskala Depression der HADS-D

Für die HADS-D-Subskala Depression lag das erzielte Punktespektrum des gesamten Kollektivs zwischen 0 und 19 von maximal 21 erreichbaren Punkten, mit einem Median von 2 (Mittelwert 4,6). Die Werte sind nicht normalverteilt (p KSA-Test 0,038), sondern rechts-schief (Schiefe 1,1) (s. Abb. 6.7.c). Insgesamt ähnelt das Verteilungsmuster sehr demjenigen des BDI-Punktespektrums.

Legt man die anhand des BDI bei einem Cut-Off von 13 Punkten zuvor ermittelte Gruppeneinteilung in Nicht-Depressive und Depressive zugrunde, zeigt Abb. 6.7.d anschaulich, dass die Nicht-Depressiven mit einem Median von 1,0 (Mittelwert 1,7) im Durchschnitt auch hier deutlich weniger Punkte erzielten als die Depressiven, deren Median bei 11,0 (Mittelwert 10,1) liegt. Die Unterschiede sind signifikant (p sowohl lt. t- als auch lt. U-Test $< 0,001$). Lt. des KSA-Testes kann für die Gruppe der Depressiven ($p = 0,787$) und der Nicht-Depressiven ($p = 0,097$) (grenzwertig) von einer Normalverteilung ausgegangen werden.

Die Korrelation zwischen dem BDI und der Subskala Depression der HADS-D ist in Abb. 6.7.g in Form eines Streudiagramms dargestellt. Die schmale Ellipse deutet bereits auf einen hohen linearen Zusammenhang hin. Der errechnete Korrelationskoeffizient beträgt nach Pearson 0,91 bzw. nach Spearman 0,82. Nach Regression der HADS-D-Subskala Depression auf den BDI lassen sich 82,3 % durch die Vorhersage erklären. Die Gleichung der Regressionsgerade lautet: $Y = 0,442 * X + 0,065 (+ Z^1)$.

¹ „Z“ steht für „Residuen“ und damit für unabhängige störende Einflüsse

HADS-D: Subskala Depression im Gesamtkollektiv

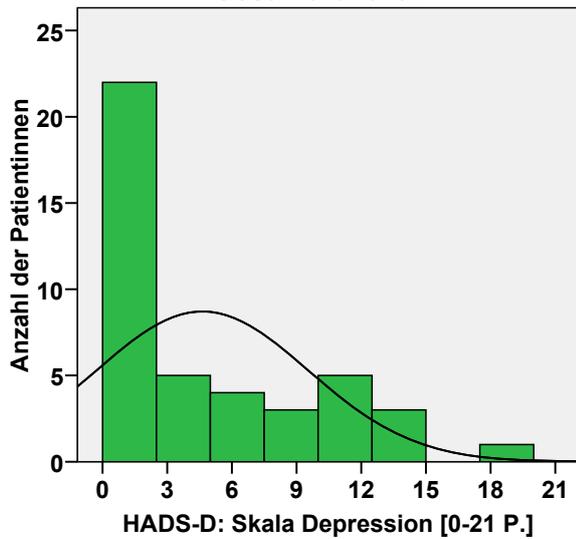


Abb. 6.7.c: Der Schwerpunkt der in der Subskala Depression der HADS-D erzielten Punkte lag im unteren Bereich.

HADS-D: Subskala Depression

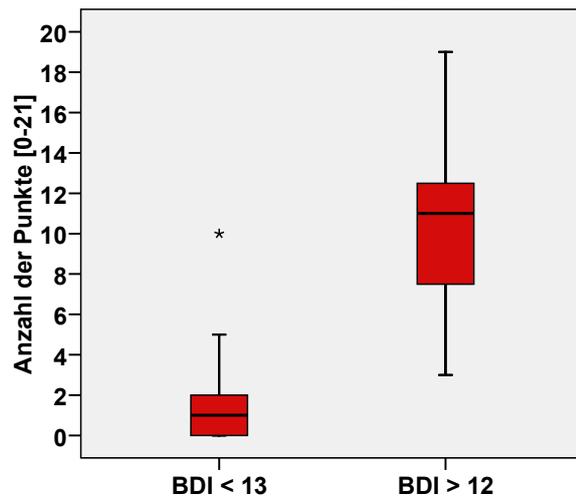


Abb. 6.7.d: Verteilung der in der Subskala Depression der HADS-D erzielten Punkte innerhalb der beiden anhand des BDI-Cut-Off-Wertes von 13 Punkten eingeteilten Gruppen.

HADS-D: Subskala Angst im Gesamtkollektiv

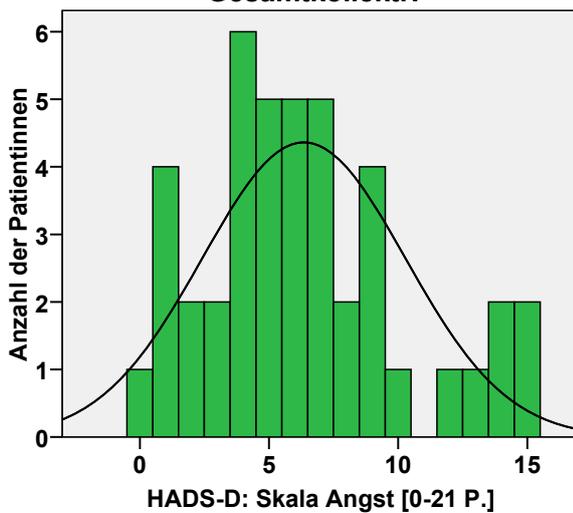


Abb. 6.7.e: In der Subskala Angst der HADS-D erzielten die meisten Patientinnen zwischen 0 und 10 von maximal 21 erreichbaren Punkten.

HADS-D: Subskala Angst

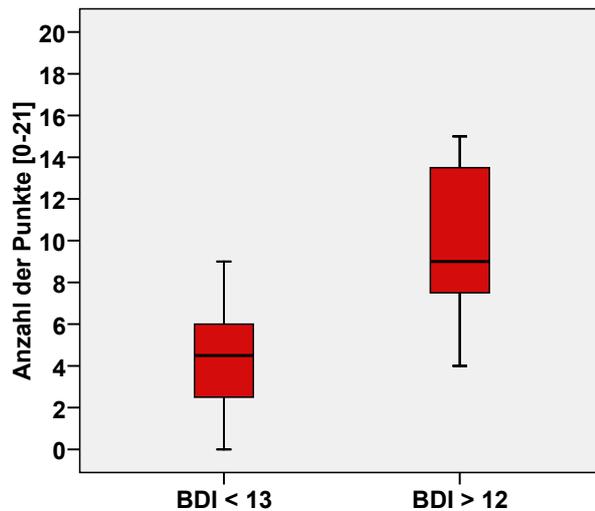


Abb. 6.7.f: Verteilung der in der Subskala Angst des HADS-D erzielten Punkte innerhalb der beiden anhand des BDI-Cut-Off-Wertes von 13 Punkten aufgeteilten Gruppen.

Tab. 6.7.a: Kreuztabelle „depressiv“ / „nicht depressiv“ laut BDI (Cut-Off 13) vs. HADS (Cut-Off 6).

	BDI >12	BDI <13	Summe
HADS-D-Dep. \geq 6 P.	14	1	15
HADS-D-Dep. < 6 P.	1	27	28
Summe	15	28	43

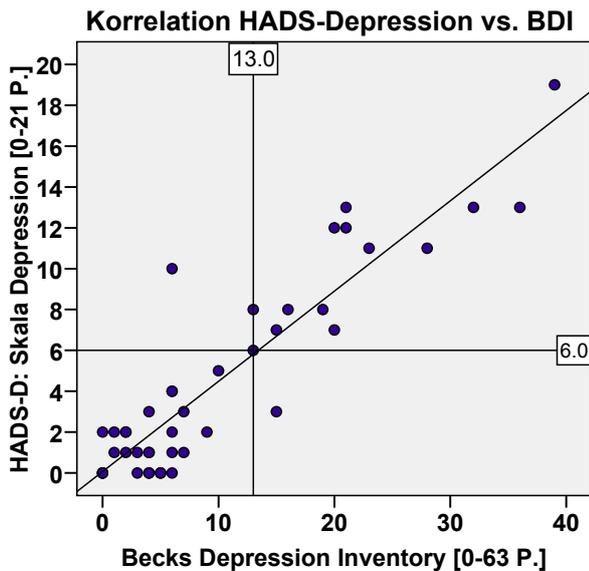


Abb. 6.7.g: Die Subskala Depression der HADS-D korreliert hoch positiv mit dem BDI.

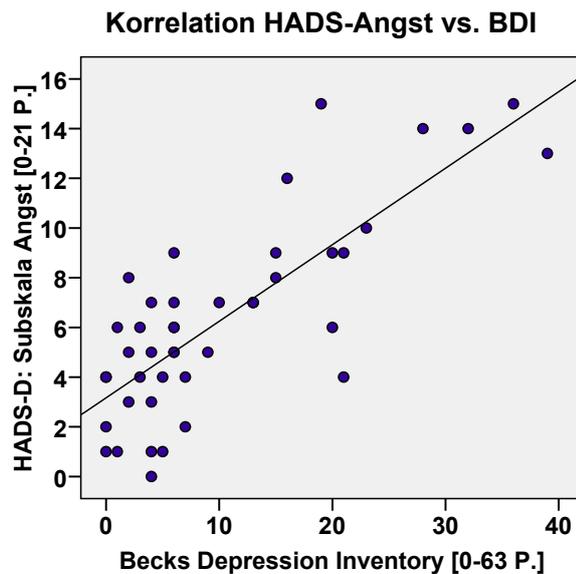


Abb. 6.7.h: Die Subskala Angst der HADS-D korreliert hoch positiv mit dem BDI.

Es zeigt sich des Weiteren, dass - bezogen auf unser Patientenkollektiv - ein Cut-Off von 6 in der HADS-D-Subskala Depression die größte Übereinstimmung mit dem BDI hinsichtlich der Einschätzung der Depressivität liefert, sodass eine Sensitivität von 93 % und eine Spezifität von 96 % erreicht werden (s. Tab. 6.7.a).

Subskala Angst der HADS-D

In der HADS-D-Subskala Angst erreichten unsere Patientinnen ein Spektrum von 0 bis 15 von maximal 21 erzielbaren Punkten, mit einem Median von 6,0 bzw. Mittelwert von 6,4. Das Histogramm in Abb. 6.7.e veranschaulicht diesen Schwerpunkt der Punkteverteilung im unteren bis mittleren Bereich, mit einer leichten Rechts-Schiefe (Schiefe 0,7). Laut KSA-Test kann von einer Normalverteilung ausgegangen werden (p KSA-Test 0,443).

Nach Aufteilung anhand des BDI betragen die Mediane bzw. Mittelwerte für die Gruppe mit einem BDI-Punktwert bis 12 4,5 bzw. 4,3 und für die Gruppe mit einem BDI-Punktwert von mindestens 13 9,0 bzw. 10,1 (s. Abb. 6.7.f). Die Unterschiede sind signifikant (p sowohl lt. t- als auch lt. U-Test $< 0,001$). Die depressiven Patientinnen unterlagen offensichtlich im Durchschnitt zusätzlich einem höheren generalisierten Angstniveau. Es kann jeweils von einer Normalverteilung ausgegangen werden (p lt. des KSA-Testes = 0,782 bzw. 0,836).

Auch die HADS-D-Subskala Angst korreliert in der Tat hoch positiv mit dem BDI (s. Abb. 6.7.h), bei Korrelationskoeffizienten von 0,79 nach Pearson bzw. 0,71 nach Spearman. Nach Regression der HADS-Subskala Angst auf den BDI lassen sich 62 % durch die Vorhersage erklären. Die Gleichung der Regressionsgerade lautet: $Y = 0,308 * X + 3,170 (+ Z^1)$.

Strukturiertes klinisches Interview zur Erfassung einer Depression (SKID)

Anhand des Strukturierten klinischen Interviews zur Erfassung einer Depression (SKID) konnte für 11 von 44 Patientinnen eine aktuell vorhandene Major Depression (MD) bzw. schwere depressive Episode diagnostiziert werden. Eine dieser 11 Patientinnen war diejenige, deren HADS-D- und BDI-Fragebögen abhandeln gekommen waren. Die übrigen 10 Patientinnen waren auch anhand des BDI der Gruppe der Depressiven zugeordnet worden. Hiernach waren weitere 5 Patientinnen als depressiv eingeschätzt worden, sodass - in unserem Patientinnenkollektiv - der BDI mit einem Cut-Off von 13 bezogen auf die Major Depression laut des SKID eine Sensitivität von 100 % bei einer Spezifität von 85 % besaß (s. Tab. 6.7.b und Abb. 6.7.i). Der exakte Test nach Fischer liefert das statistische Korrelat einer sehr hohen Abhängigkeit der beiden Variablen ($p < 0,001$). Die niedrigere Spezifität lässt sich dadurch erklären, dass der BDI bei einem Cut-Off von 13 auch eine milder ausgeprägte Depression mit einschließt. Siedelte man den Cut-Off bei 18 Punkten an (s. Abb. 6.7.j), betrüge die Sensitivität des BDI bezogen auf das SKID 90 % bei einer besseren Spezifität von 97 %. Der exakte Test nach Fischer liefert hier ebenfalls ein $p < 0,001$.

Tab. 6.7.b: Kreuztabelle SKID vs. BDI (Cut-Off 13 bzw. 18 Punkte).

	SKID MS+MD	SKID MS	Summe
BDI > 12	10	0	10
BDI < 13	5	28	33
Summe	15	28	43
BDI > 17	9	1	10
BDI < 18	1	32	33
Summe	10	33	43

¹ „Z“ steht für „Residuen“ und damit für unabhängige störende Einflüsse

SKID vs. BDI: Cut-Off 13

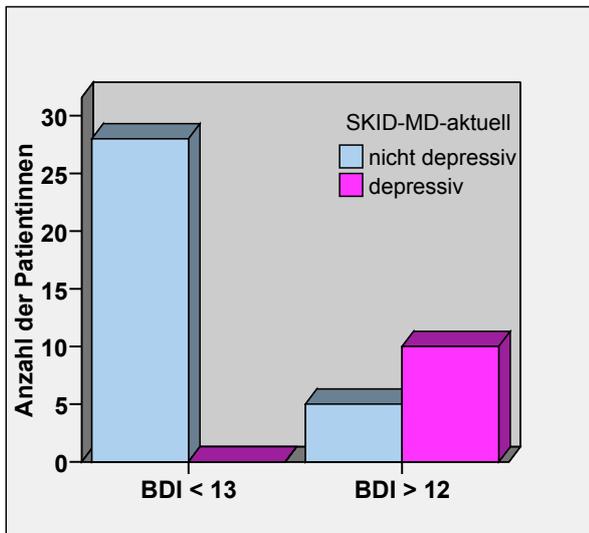


Abb. 6.7.i: Alle Patientinnen, die laut des SKID als schwer depressiv einzustufen waren (n = 11) und von denen ein BDI-Score zur Auswertung vorlag (n = 10), hatten in diesem auch mindestens 13 Punkte erzielt.

SKID vs. BDI: Cut-Off 18

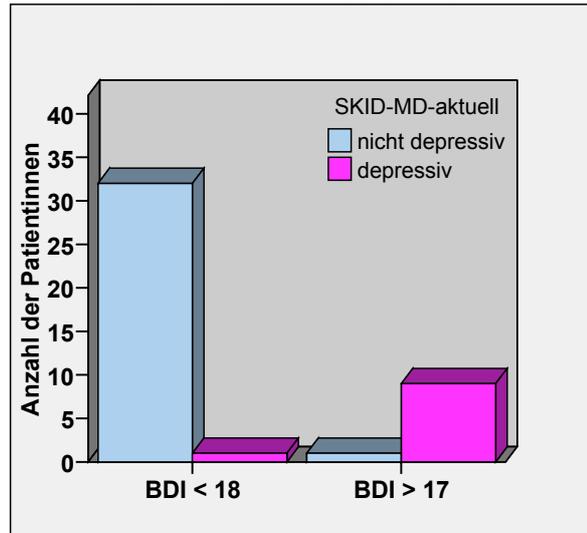


Abb. 6.7.j: 9 von 10 (11) der laut SKID schwer depressiven Patientinnen hatten sogar einen BDI-Score von mind. 18 Punkten erzielt.

Screeningfragen (SF)

Die beiden Screeningfragen (SF) wurden von allen 44 Patientinnen beantwortet. Zugrunde gelegt wurde der Mittelwert der in beiden Fragen erzielten Punkte, welcher sich für das Gesamtkollektiv über alle erreichbaren Ränge von 1,0 bis 5,0 mit einem Median von 1,5 erstreckt. Wie in den Auswertungen der BDI- und der HADS-D-Depressions-Scores besteht eine rechts-schiefe Verteilung (Schiefe 1,1) (s. Abb. 6.7.k). Für SF 1 liegt der Median bei 2,0 (Mittelwert 2,1) und für SF 2 bei 1,0 (Mittelwert 2,0).

Ab einem mittleren Wert von 2,5 Punkten gingen wir von einer depressiven Stimmungslage der Patientin aus. Bei diesem Cut-Off-Wert von 2,5 also ließen sich $n = 29$ Patientinnen als nicht depressiv und $n = 15$ Patientinnen als depressiv einordnen. Es zeigte sich eine gute Diskrimination der beiden Gruppen mit Medianen von 1,0 bzw. 3,0 (Mittelwerte 1,3 bzw. 3,6) (s. Abb. 6.7.l). Die Normalverteilung kann laut des KSA-Testes nur für die Gruppe der Depressiven ($p = 0,230$) angenommen werden. Es wurde daher als nicht-parametrischer Test der U-Test angewandt, welcher mit einem p von $< 0,001$ die Signifikanz der Unterschiede bestätigt.

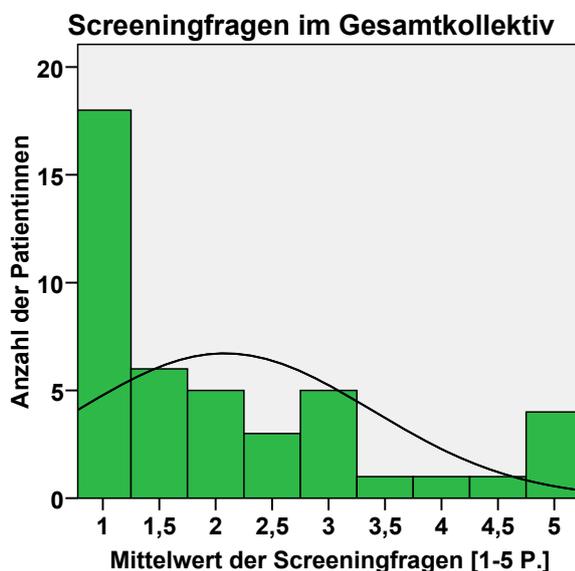


Abb. 6.7.k: 18 von 44 Patientinnen beantworteten beide SF mit „trifft gar nicht zu“, bzw. erzielten jeweils 1 Punkt, während nur 4 Patientinnen beide Fragen mit „trifft sehr zu“ beantworteten und demnach jeweils 5 Punkte erzielten.

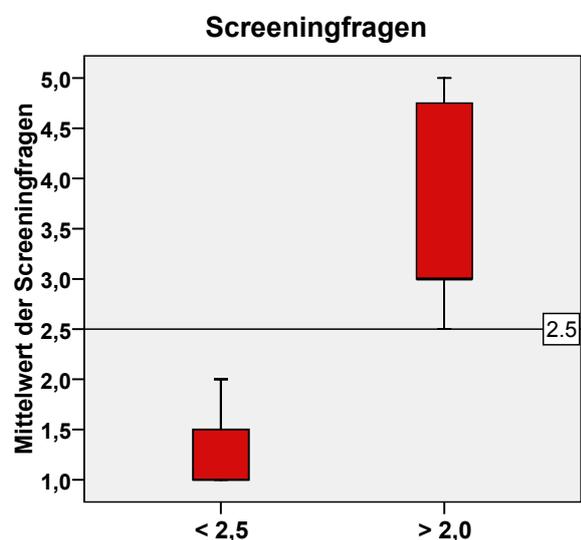


Abb. 6.7.l: Einschätzung anhand der SF als nicht depressiv ($< 2,5$ Punkte) bzw. depressiv (> 2 Punkte).

Vergleich der Screeningfragen mit dem BDI

Der Vergleich mit dem BDI konnte aus oben erläuterten Gründen nur für 43 von 44 Patientinnen erfolgen. Von diesen 43 Patientinnen gelten laut der Screeningfragen (SF) 28 als nicht depressiv und 15 als depressiv; die Gruppengrößen entsprechen damit denjenigen nach dem BDI. Auf der Basis der Gruppeneinteilung anhand des BDI bilden die gemittelten SF für die Gruppe der Nicht-Depressiven einen Median von 1,0 (Mittelwert 1,4) und für die Gruppe der Depressiven von 3,0 (Mittelwert 3,3) (s. Abb. 6.7.m). Auch hier kann die Normalverteilung laut des KSA-Testes nur für die Gruppe der Depressiven ($p = 0,731$), nicht jedoch für die der Nicht-Depressiven ($p = 0,004$) angenommen werden. Es wurde daher wiederum der U-Test angewandt, welcher die Signifikanz der Unterschiede bestätigt ($p < 0,001$).

Uns interessierte nun hauptsächlich, ob bzw. in welchem Ausmaß die SF sich eignen, eine vorliegende Depression bei Patienten im klinischen Alltag zu detektieren, also die Konvergenzvalidität bezogen auf den BDI. In Abb. 6.7.n ist die Korrelation zwischen dem Mittelwert der SF und dem BDI in Form eines Streudiagramms graphisch veranschaulicht, welche bei einem Korrelationskoeffizienten nach Spearman von 0,68 als mittelgradig einzustufen ist. Bezogen auf den BDI mit einem Cut-Off-Wert von 13 wurden anhand der SF mit einem Cut-Off-Wert von 2,5 24 von 28 Patientinnen als richtig nicht depressiv und 11 von 15 als richtig depressiv detektiert, sodass sie eine Sensitivität von 73 % und eine Spezifität von 86 % aufwiesen (s. Abb. 6.7.o und Tab. 6.7.c). Eine Sensitivität von 73 % vermag nicht gänzlich zufrieden zu stellen. Probatorisch soll daher mit niedriger gewählten Cut-Off-Werten von 2,0 und 1,5 für die SF verglichen werden. Dabei stiege die Sensitivität über 87 % auf 93 % bei fallender Spezifität über 79 % bis 61 %. Eine dem Cut-Off-Wert von 2,5 gleich hohe Spezifität von 86 % bei höherer Sensitivität von immerhin 80 % erzielte man durch die zugrunde gelegte Bedingung, dass mindestens eine der beiden Fragen mit mindestens 3 Punkten bewertet wurde (s. Abb. 6.7.p). Es ergibt sich hierfür ein positiver prädiktiver Wert von 75 %, welcher über denjenigen der hier aufgeführten anderen Einteilungen liegt.

Zusammenfassend lässt sich also - bezogen auf unser Patientinnenkollektiv - feststellen, dass bereits die Beantwortung einer der beiden Screeningfragen mit mindestens 3 Punkten als relativ starker Hinweis auf das Vorliegen einer Depression gelten kann.

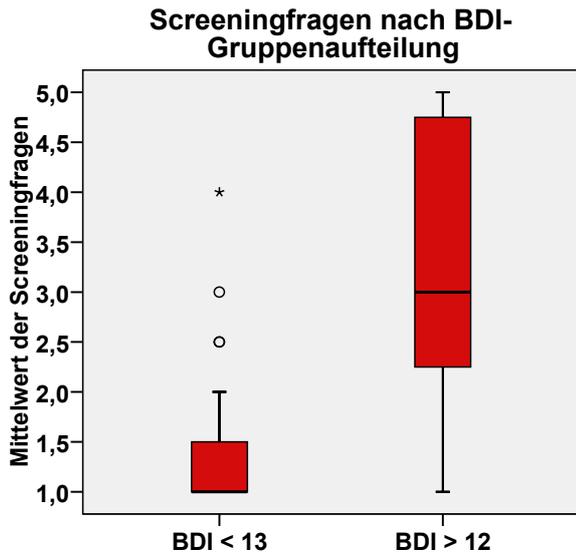


Abb. 6.7.m: Die meisten Patientinnen mit einem BDI-Score < 13 P. erzielten bei den SF ebenfalls einen niedrigen gemittelten Punktwert.

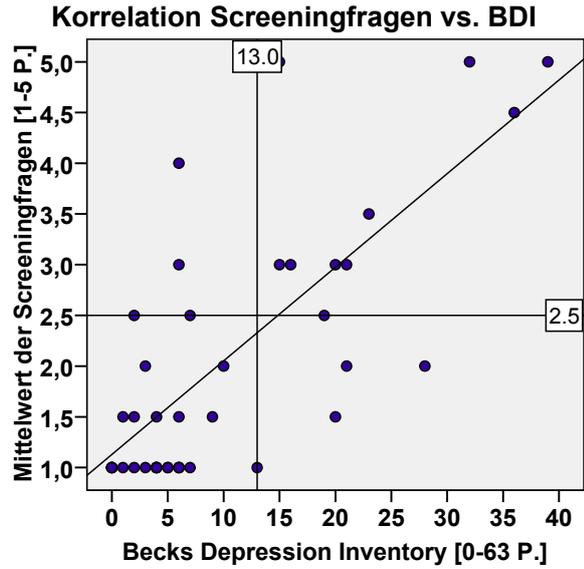


Abb. 6.7.n: Der BDI-Score und der SF-Score korrelieren mittelgradig miteinander.

BDI vs. Screeningfragen: Cut-Off 2,5

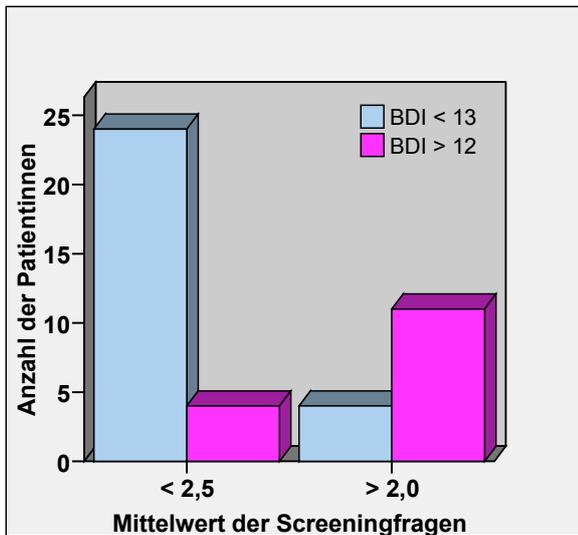


Abb. 6.7.o: Bei einem Cut-Off-Wert von 2,5 weisen die SF hinsichtlich der Gruppeneinteilung nach dem BDI eine Sensitivität von 73 % und eine Spezifität von 86 % auf.

BDI vs. Screeningfragen: mind. 1 x 3 P.

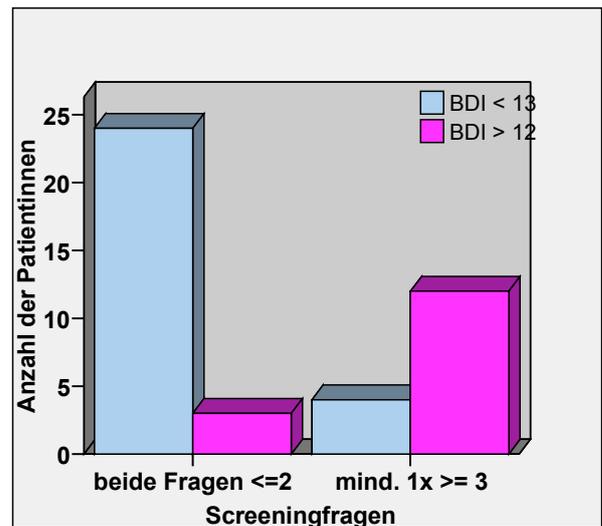


Abb. 6.7.p: Die Beantwortung mind. einer der beiden SF mit mind. 3 Punkten führt zu einer Sensitivität von 80 % und einer Spezifität von 86 %.

Tab. 6.7.c: Kreuztabelle „depressiv“ / „nicht depressiv“ laut BDI (Cut-Off 13) vs. Screeningfragen (SF).

		BDI >12	BDI <13	Summe
SF Cut-Off 2,5 P.	d	11	4	15
	nd	4	24	28
	Summe	15	28	43
SF Cut-Off 2,0 P.	d	13	6	19
	nd	2	22	24
	Summe	15	28	43
SF Cut-Off 1,5 P.	d	14	11	25
	nd	1	17	18
	Summe	15	28	43
SF $\geq 1x \geq 3,0$ P.	d	12	4	16
	nd	3	24	27
	Summe	15	28	43

Tab. 6.7.d: Kreuztabelle „depressiv“ / „nicht depressiv“ laut SKID vs. Screeningfragen (SF).

		SKID MS+MD	SKID MS	Summe
SF Cut-Off 2,5 P.	d	7	8	15
	nd	4	25	29
	Summe	11	33	44
SF Cut-Off 2,0 P.	d	10	10	20
	nd	1	23	24
	Summe	11	33	44
SF Cut-Off 1,5 P.	d	11	15	26
	nd	0	18	18
	Summe	11	33	44
SF $\geq 1x \geq 3,0$ P.	d	9	8	17
	nd	2	25	27
	Summe	11	33	44

Vergleich der Screeningfragen mit dem SKID

Eignen sich die Screeningfragen (SF) auch zur Selektion speziell von Patientinnen, die sich in einer schweren depressiven Episode bzw. Major Depression (MD) befinden, z.B., indem ein höherer Cut-Off-Wert zugrunde gelegt würde? Abb. 6.7.q zeigt die Verteilungen der SF-Scores auf der Basis der SKID-Diagnose.

Die Mediane liegen für die Patientinnen ohne bzw. mit aktueller MD bei 1,0 (Mittelwert 1,7) bzw. 3,0 (Mittelwert 3,3). Der U-Test spricht für einen signifikanten Unterschied ($p < 0,001$). Es ist jedoch ebenfalls zu sehen, dass die 11 laut SKID schwer depressiven Patientinnen bei den SF mit Punkten von 1,5 bis 5,0 fast das gesamte Stufenspektrum abdecken. Lediglich die Patientinnen, welche beide Fragen ganz klar mit nein beantwortet und daher nur einen Punkt erzielt haben, gelten auch laut des SKID als nicht depressiv. Der Cut-Off-Wert der SF von 2,5 liefert daher mit 7 von 11 richtig als (schwer) depressiv erkannten Patientinnen eine relativ geringe Sensitivität von 64 %, bei einer Spezifität von 76 % (s. Tab. 6.7.d). Ein höherer Cut-Off-Wert würde zu einer noch geringeren und damit inakzeptablen Sensitivität führen. Ein Cut-Off-Wert von 2 würde bei einer Spezifität von 70 % die Sensitivität auf 91 % erhöhen. Eine Sensitivität von 100 % bei einem Cut-Off von 1,5 würde durch eine sehr niedrige Spezifität von 55 % erkauft. Legten wir wieder die Bedingung zugrunde, dass mindestens eine der beiden Fragen mit mindestens 3 Punkten beantwortet wurde, ergäben sich eine Sensitivität von 82 % und eine Spezifität von 76 % (s. Abb. 6.7.r). Es bleibt anzumerken, dass die Statistik anhand der kleinen Gruppen insbesondere in diesem Fall mit nur 11 Patientinnen mit aktueller MD eine relativ eingeschränkte Aussagekraft hat.

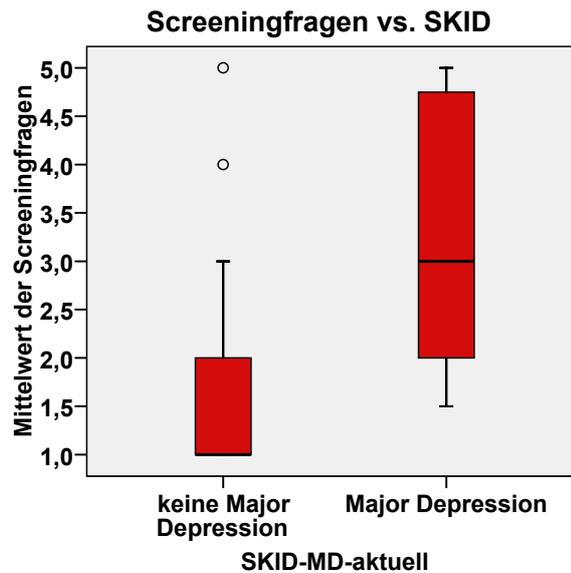


Abb. 6.7.q: Die Patientinnen, die sich laut des SKID aktuell in einer schweren depressiven Episode befanden, wiesen im Schnitt auch einen höheren Mittelwert der SF auf.

SKID vs. Screeningfragen: mind. 1 x 3 P.

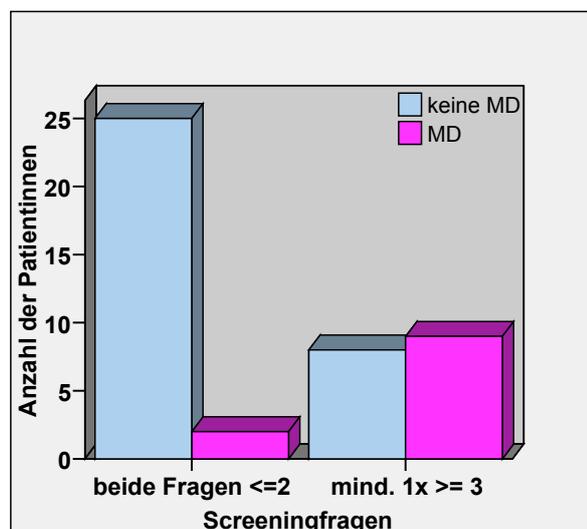


Abb. 6.7.r: Die Beantwortung mind. einer der beiden SF mit mind. 3 Punkten lässt 9 von 11 Patientinnen richtig als (schwer) depressiv erkennen (Sensitivität 82 %, Spezifität 76 %).

6.8 Kasuistik

Anhand einer Falldarstellung soll die auf dem Ausprägungsgrad der Depressivität basierende, auch intraindividuelle Variabilität der Cortisol-Tagesprofile veranschaulicht werden. Die zweifache Durchführung des Dex-Testes zum ersten Mal im November 2006 und zum zweiten Mal im Mai 2007 erfolgte ausschließlich bei dieser Patientin.

Es handelte sich um eine 39-jährige Patientin mit schubförmig-remittierender Multipler Sklerose, eine verheiratete ehemalige Bürokauffrau, welche bereits eine Erwerbsunfähigkeitsrente erhielt. Die Wahrnehmung der ersten Symptome sowie die Diagnosestellung waren im Jahr 2005 erfolgt. In den vergangenen 12 Monaten wäre die Symptomatik eher schlechter geworden. Sie wendete keine immunmodulatorische Therapie an und nahm auch sonst keine Medikamente ein.

Im November 2006 war die Patientin anhand der EDSS mit 2,5 Punkten einzustufen gewesen, und der Mittelwert der Screeningfragen hatte 3,5 betragen. Im Mai 2007 hatte sich der EDSS-Wert auf 3,0 Punkte verschlechtert, und der Mittelwert der Screeningfragen lag nun bei 5,0; im BDI erzielte die Patientin 15 Punkte. (Der BDI-Fragebogen war beim ersten Mal leider nicht zurückgesandt worden.) Die Patientin hatte bis zum Zeitpunkt 2 also eine Zunahme der Erkrankungsschwere erfahren und eine stärker ausgeprägte depressive Symptomatik entwickelt.

In den Abbildungen Abb. 6.8.a und Abb. 6.8.b ist zu erkennen, dass zum Zeitpunkt 2 (rote Kurve) jeweils deutlich höhere Cortisol-Werte vor und nach Dexamethason-Suppression gemessen wurden als zum 1. Zeitpunkt (blaue Kurve). Die AUC im Rahmen der CAR ist im basalen Profil 1,7-fach und im supprimierten Profil sogar 2,7-fach größer, im Rahmen des CDP ist sie 1,7-fach bzw. 2,0-fach größer. Auch das Verhältnis der supprimierten zu den basalen Profilen ist zum Zeitpunkt 2 deutlich größer, sodass eine wesentlich geringere Suppression durch Dexamethason zu konstatieren ist (s. Tab. 6.8.a).

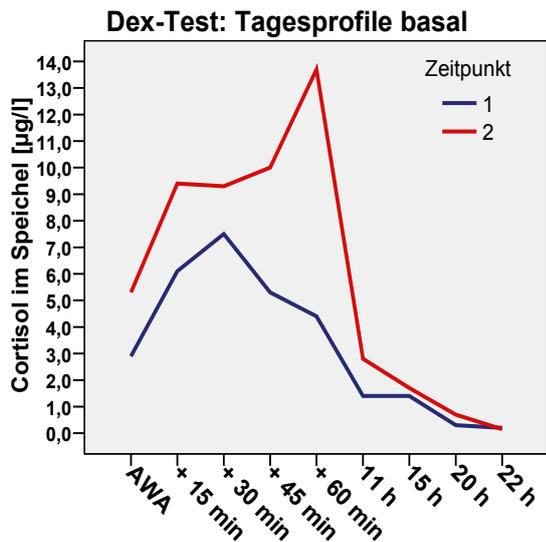


Abb. 6.8.a: Die Patientin zeigte zum Zeitpunkt 2 (rote Kurve) eine deutlich stärkere Cortisol-Sekretion im Tagesverlauf als zum Zeitpunkt 1 (blaue Kurve), sowohl ohne ...

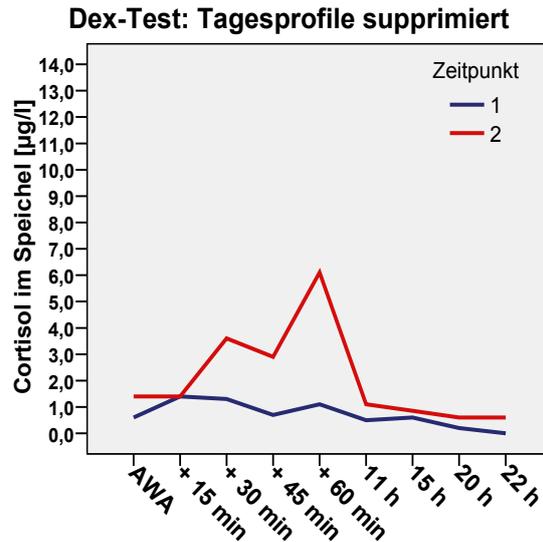


Abb. 6.8.b: ... als auch nach Suppression mit Dexamethason.

Tab. 6.8.a: Cortisol-Parameter zu den Zeitpunkten 1 = November 2006 und 2 = Mai 2007.

	Zeitpunkt	Wert
CAR basal [AUC]	1	22,6
	2	38,2
CAR supp [AUC]	1	4,3
	2	11,7
CAR supp/ basal %	1	18,8
	2	30,5
CDP basal [AUC]	1	75,8
	2	128,2
CDP supp [AUC]	1	26,4
	2	54,9
CDP supp/ basal %	1	34,8
	2	42,8

7. Diskussion

In unserer Studie wurden 44 Patientinnen mit einer schubförmig-remittierend verlaufenden Multiplen Sklerose im Alter zwischen 20 und 49 Jahren in 2 Gruppen mit $n = 28$ nicht depressiven (MS) und $n = 16$ depressiven (MS+D) Patientinnen aufgeteilt. Zugrunde gelegt wurde hierfür der Becks Depression Inventory (BDI) mit einem Cut-Off-Wert von 13 Punkten. Zur Abgrenzung einer schweren depressiven Episode wurde ein zweiter Cut-Off-Wert von 18 Punkten hinzugezogen, sodass $n = 5$ Patientinnen als mittelgradig depressiv (MS+d) und $n = 11$ als schwer depressiv (MS+DD) einzuschätzen waren. Auf dieser Basis sollte der Einfluss einer komorbiden Depression bei MS hinsichtlich Alterationen im Verhalten der HHN-Achse sowie der Produktion bestimmter Zytokine untersucht werden.

7.1 Orale Low-dose-Dexamethason-Suppressions-Test (Dex-Test)

Der Dex-Test wurde neben den 44 MS-Patientinnen (MS, MS+D) mit 8 gesunden Kontroll-Probantinnen (K) durchgeführt. Ziel war es, die aus über einen Zeitraum von 8 Uhr morgens bis 22 Uhr abends entnommenen Speichelproben ermittelten Cortisol-Tagesprofile einerseits zwischen den MS-Patientinnen und den Kontrollen und andererseits zwischen depressiven und nicht depressiven MS-Patientinnen vor sowie nach Suppression mit 0,25 mg Dexamethason zu vergleichen. Dabei wurden die „Cortisol Awakening Response“ (CAR) und das „Cortisol Diurnal Profile“ (CDP) jeweils gesondert betrachtet. Im Rahmen der Ergebnispräsentation und -diskussion werden unterdessen die Hypothesen H1 bis H6 überprüft. Mit der Hypothese 1 (H1) hatten wir angenommen, die durchschnittliche „Area under the curve“ (AUC) sowohl der CAR als auch des CDP nach Dexamethason-Suppression fiele bei den MS-Patientinnen (MS, MS+D) im Vergleich zu den gesunden Kontrollen (K) größer aus. Dieses ließ sich tatsächlich tendenziell für die CAR stärker noch als für das CDP bestätigt finden. Das Signifikanzniveau wird allerdings nur für die CAR und nur dann erreicht, wenn die Faktorwichtung unabhängig von den Größen der zusammengefassten Gruppen (MS, MS+D) erfolgt, da in diesem Fall die kleinere Gruppe „MS+D“ stärker gewichtet wird, zu welcher die größeren Unterschiede bestehen. Anders ausgedrückt zeigten die depressiven MS-Patientinnen die stärkste und die Kontrollen die geringste Cortisolausschüttung, während die nicht depressiven MS-Patientinnen dazwischen lagen.

Die zweite Hypothese (H2) lautete dahingehend, dass auch die Suppressierbarkeit der körpereigenen Cortisol-Sekretion durch Dexamethason, welche durch die Relation zur basalen Cortisol-Ausschüttung ermittelt wurde, für die Gruppe „MS, MS+D“ geringer als für die Gruppe „K“ ausfiele. Dieses konnte unter Erreichen des Signifikanzniveaus gezeigt werden. Im Vergleich zu den Gruppen „MS, MS+D“ zeigte die Gruppe „K“ nach der Einnahme von 0,25 mg Dexamethason eine stärkere Suppression der Cortisol-Ausschüttung sowohl im Rahmen der CAR als auch des CDP.

Die MS-Patientinnen neigten also im Vergleich mit den gesunden Kontrollen nach Dexamethason-Suppression zum einen zu einer stärkeren Cortisol-Ausschüttung als solche und zum anderen konnte für sie eine signifikant stärker ausgeprägte Non-Suppression nachgewiesen werden.

Im Weiteren wurden die MS-Patientinnen auf der Basis einer komorbiden Depression untereinander verglichen. Es war mit der Hypothese 3 (H3) postuliert worden, die durchschnittliche Cortisol-Ausschüttung nach Dexamethason-Suppression sei für die Gruppe der depressiven MS-Patientinnen (MS+D) im Vergleich mit der Gruppe der nicht depressiven MS-Patientinnen (MS) stärker. Bezüglich der supprimierten CAR zeigten sich hypothesenkonforme Tendenzen; so war diese in der Gruppe „MS+D“ um den Faktor 1,6 größer als in der Gruppe „MS“ ($p = 0,161$). Die Cortisol-Sekretion im supprimierten CDP fiel für beide Gruppen jedoch etwa gleich hoch aus. Für die basalen Profile zeigte sich in der Gruppe „MS+D“ v. a. im Rahmen der CAR eine stärkere Cortisol-Sekretion. Sowohl die basale als auch die supprimierte CAR waren hier zusätzlich durch einen steileren morgendlichen Anstieg geprägt.

Mit der 4. Hypothese (H4) war eine stärkere Non-Suppression für die Gruppe „MS+D“ als für die Gruppe „MS“ angenommen worden. Das Verhältnis der supprimierten CAR zur basalen CAR lag in der Gruppe „MS+D“ tatsächlich tendenziell höher ($p = 0,385$), und auch die absoluten Differenzen fielen geringer aus ($p = 0,343$). Im Gegensatz zur CAR war für das CDP jedoch für die Gruppe „MS“ eine stärkere Non-Suppression zu konstatieren ($p = 0,167$). In beiden Gruppen fiel die Unterdrückung der Cortisol-Sekretion im Rahmen der CAR stärker aus als im Rahmen des CDP, wobei die Gruppe „MS“ eine deutlich morgendlich betonte Unterdrückung der Cortisol-Sekretion zeigte, während die Unterschiede in der Gruppe „MS+D“ nur gering waren. Diese Beobachtung ist vermutlich zumindest

teilweise auf den im Tagesverlauf abnehmenden Einfluss der vorabendlichen Cortison-Einnahme zurückzuführen. Die geringere Non-Suppression im CDP in der Gruppe „MS+D“ gründet sich auf einer etwas höheren Cortisol-Produktion im basalen CDP bei etwa gleich starker Cortisol-Produktion im supprimierten CDP. Eine höhere Cortisol-Ausschüttung innerhalb der CAR korrelierte positiv mit einer stärker ausgeprägten Non-Suppression sowohl in der CAR als auch im CDP. Die in der Literatur hinsichtlich der Detektion einer Non-Suppression teils beschriebene erhöhte Sensitivität nachmittäglicher und (früh) abendlicher Cortisol-Werte im Gegensatz zu morgendlichen Cortisol-Werten (Matsunaga 2000; Rush 1996) fanden wir also in der Form nicht bestätigt. Die Arbeitsgruppe um Matsunaga hatte jedoch eine Dexamethason-Dosis von 0,5 mg und die um Rush von 1,0 mg verabreicht. Man könnte annehmen, dass durch die höhere Dosis morgens in allen miteinander verglichenen Kollektiven noch eine starke Suppression vorlag und die Unterschiede möglicherweise daher erst abends zur Geltung kommen konnten.

Interessanter als die Betrachtung des CDP in toto erschien die Fokussierung auf die um 22 Uhr abends ermittelten Cortisol-Konzentrationen, da bereits von anderen Arbeitsgruppen für depressive Patienten neben einer erhöhten CAR insbesondere spät abends erhöhte Cortisol-Werte beschrieben worden waren (Vreeburg 2009). So hatten wir mit der Hypothese 5 (H5) angenommen, dass in der Gruppe „MS+D“ flachere CDP mit erhöht liegenden 22-Uhr-Werten im Vergleich zur Gruppe „MS“ zu verzeichnen seien. In den basalen CDP wurden für die beiden Gruppen „MS“ (4,5 µg/l) und „MS+D“ (4,6 µg/l) nahezu identische Delta-Werte erhoben. In den supprimierten CDP lagen die Delta-Werte bei 2,5 bzw. 2,1 µg/l, womit tendenziell ein (nicht signifikant) flacherer Kurvenverlauf für die Gruppe „MS+D“ angezeigt wurde. Dabei ist wieder zu berücksichtigen, dass die depressiven Patientinnen im Durchschnitt bereits morgens mit einem höheren Cortisol-Wert starteten. Schaut man sich die 22-Uhr-Werte nun separat an, unterschieden sich diese im basalen Profil signifikant mit 0,6 µg/l (MS) vs. 1,1 µg/l (MS+D) ($p = 0,043$) und im supprimierten Profil nicht signifikant mit 0,46 µg/l (MS) vs. 0,74 µg/l (MS+D) ($p = 0,259$). Auch in unserer Studie neigten die depressiven Patientinnen im Vergleich zu den nicht depressiven Patientinnen also zu erhöhten spätabendlichen Cortisol-Werten.

Des Weiteren lag es uns daran, mittels einer Subgruppenanalyse zu überprüfen, ob die in den Hypothesen H3, H4 und H5 postulierten Tendenzen für die Untergruppe

schwer depressiver MS-Patientinnen (MS+DD) stufenweise stärker ausgeprägt seien als jeweils für die Patientinnen mit einer milden Depression (MS+d) bzw. den nicht depressiven MS-Patientinnen (MS). Tatsächlich zeigte die Gruppe „MS+DD“ sowohl in den basalen als auch in den supprimierten Profilen der CAR und des CDP jeweils die höchste Cortisol-Ausschüttung. Sie zeigte zusätzlich die geringste Supprimierbarkeit durch Dexamethason in der CAR. Die stärkste Suppression der CAR war hypothesenkonform in der Gruppe „MS“ zu verzeichnen. Die Suppression des CDP war jedoch in der Gruppe „MS“ am geringsten und in der Gruppe „MS+d“ am stärksten ausgeprägt. Die 22-Uhr-Werte wiederum lagen in der Gruppe „MS+DD“ im basalen und im supprimierten Profil höher im Vergleich mit den anderen beiden Gruppen ($p = 0,025$).

Die Gruppenunterschiede spiegeln sich in der Korrelationsanalyse mit den Depressions-Scores. Eine stärker ausgeprägte depressive Symptomatik anhand des BDI bzw. der HADS-D korrelierte positiv mit einer höheren Cortisol-Konzentration der ersten „Awakening-Probe“ nach Dexamethason-Suppression und die HADS-D zusätzlich mit höher liegenden 22-Uhr-Werten sowohl im basalen als auch im supprimierten Profil.

Mittels der exemplarischen Betrachtung einer Kasuistik anhand einer zweizeitigen Visitation einer MS-Patientin konnte eine intraindividuelle Assoziation der Krankheitsprogression anhand der EDSS sowie stärker ausgeprägter depressiver Symptomatik mit einer stärkeren Aktivierung und verminderter Supprimierbarkeit der HHN-Achse nachgewiesen werden. Es zeigte sich zum zweiten Zeitpunkt eine höhere Cortisol-Ausschüttung während des ganzen Tages sowohl im basalen als auch im supprimierten Profil, wobei die Unterschiede in der CAR und hier wiederum nach Gabe von Dexamethason am stärksten ausgeprägt waren.

Zusammenfassend scheint eine stärker ausgeprägte depressive Symptomatik bei MS-Patientinnen mit einer stärkeren HHN-Achsen-Aktivität zu korrelieren, welche sich in einer höheren Cortisol-Ausschüttung insbesondere in der ersten Stunde nach dem Erwachen sowie spätabends und einer geringeren Supprimierbarkeit durch exogene Glukokortikoide ausdrückt.

7.2 Lymphozyten-Subpopulationen und Stimulationstests

Für die immunologischen Analysen stand EDTA-Plasma von 26 nicht depressiven (MS) und 15 depressiven (MS+D) Patientinnen zur Verfügung. Die Gruppe „MS+D“ zeigte im Vergleich mit der Gruppe „MS“ erhöhte Lymphozyten-Gesamtzahlen im peripheren Blut ($p = 0,166$); es waren sowohl die T- als auch die B-Zell-Anzahlen erhöht, wobei das Signifikanzniveau nur für die Subpopulation der B-Zellen erreicht wurde ($p = 0,024$). Eine erhöhte Leukozytenzahl im Liquor bei depressiven MS-Patienten (Fassbender 1998) sowie im peripheren Blut depressiver Patienten (Zorrilla 2001) im Vergleich mit nicht depressiven Personen ist bereits häufiger beschrieben worden. Eine erhöhte Anzahl speziell der B-Lymphozyten wurde mit dem Vorliegen einer Depression, hauptsächlich der melancholischen Verlaufsform, assoziiert (Maes 1992). In einer aktuelleren Studie wurden Patienten mit einem Chronischen Fatigue-Syndrom, einer Multiplen Sklerose oder einer Depression sowie gesunde Kontrollen anhand der Lymphozyten-Subpopulationen miteinander verglichen. Dabei zeigten die depressiven Patienten im Durchschnitt ebenfalls eine erhöhte Anzahl von B-Zellen. (Robertson 2005).

Das Verhältnis der CD4- zu den CD8-T-Zellen war in unserer Gruppe „MS+D“ mit 2,7 zu 2,4 nicht signifikant größer als in der Gruppe „MS“. Es zeigte sich jedoch immerhin eine Tendenz, welche mit den bisherigen Beobachtungen einer bei depressiven Menschen überwiegend als erhöht gefundenen CD4-/ CD8-Ratio (Zorrilla 2001) in Einklang steht.

Die mittlere Anzahl der Natürlichen Killerzellen (NK-Zellen) sowie ihr prozentualer Anteil waren in beiden Gruppen etwa gleich hoch. Da sowohl für MS-Patienten (Munschauer 1995) als auch für depressive Patienten (Park 2006; Pike 2006) eine reduzierte Anzahl und Aktivität von NK-Zellen beschrieben worden waren, hätten wir durch additive Effekte eher eine verminderte Anzahl und Aktivität von NK-Zellen für depressive MS-Patientinnen angenommen, welche sich jedoch nicht bestätigt fand. Möglicherweise war in beiden Gruppen die Verminderung bereits zu stark. Ein Vergleich mit gesunden Kontrollen wäre interessant gewesen. Robertson et al. fanden in ihrer bereits erwähnten Studie jedoch keine relevanten Unterschiede der NK-Zell-Gesamtzahlen bei Depressiven, MS-Patienten und gesunden Kontrollen; Patienten mit einem Chronischen Fatigue-Syndrom hingegen wiesen höhere NK-

Zell-Anzahlen als die anderen Gruppen auf, was durch eine erhöhte Anzahl von CD16+/CD3--NK-Zellen bedingt war. (Robertson 2005).

Mit der 7. Hypothese (H7) war für depressive MS-Patientinnen im Vergleich mit nicht depressiven MS-Patientinnen eine stärkere Produktion der Zytokine TNF- α und IFN- γ durch T-Zellen postuliert worden. Der Anteil TNF- α produzierender zytotoxischer T-Zellen war in der Gruppe „MS+D“ deutlich größer, wobei für die nicht stimulierte Fraktion aufgrund von Varianzeninhomogenität das Signifikanzniveau gerade verpasst wurde ($p = 0,063$); nach Stimulation war es noch etwas weiter entfernt ($p = 0,159$). Der nach Stimulation gemessene Anteil IFN- γ -produzierender T-Zellen war in der depressiven Gruppe für beide T-Zell-Subpopulationen höher, wobei die Unterschiede für CD8-positive T-Zellen ($p = 0,049$) sowie nach Addition der IFN- γ -produzierenden CD4- und CD8-T-Zell-Populationen ($p = 0,022$) signifikant sind. In der Subgruppe der schwer depressiven Patientinnen (MS+DD) wurden die höchsten Anteile TNF- α - ($p = 0,042$) und IFN- γ - ($p = 0,052$) produzierender CD8-T-Zellen analysiert sowie insgesamt die höchsten Konzentrationen dieser durch CD4- und CD8-T-Zellen sezernierten Zytokine.

Es zeigte sich also für die depressiven und stärker noch für die Subgruppe schwer depressiver Patientinnen im Vergleich mit den nicht depressiven MS-Patientinnen wie erwartet eine erhöhte Sekretion der beiden Zytokine TNF- α und IFN- γ , welche in der Literatur bereits mit einer bei MS-Patienten komorbiden Depression assoziiert worden war (Kahl 2002; Mohr 2001b).

7.3 Moderatorvariablen

Da sowohl die HHN-Achsen-Aktivität als auch das Immunsystem vielfältigen weiteren Einflüssen unterliegen, sollen die Vergleiche zwischen nicht depressiven und depressiven MS-Patientinnen nicht ohne Berücksichtigung möglicher Moderatorvariablen abschließend bewertet werden.

Es ergaben sich keine signifikanten Unterschiede bezüglich des Alters, des Body Mass Index (BMI), des Tages im Menstruationszyklus, der Einnahme oraler Kontrazeptiva, des aktuellen Nikotin- und Kaffeekonsums sowie der Inanspruchnahme einer Psychotherapie oder der aktuellen Stressbelastung laut der Perceived Stress Scale (PSS). Erwähnenswert erscheint innerhalb dieser Parameter jedoch, dass ein höherer BMI mit einem signifikant flacheren Kurvenverlauf im

basalen Ganztages-Profil (CAR + CDP) einherging (Pearson = -0,337), welcher durch eine flachere CAR geprägt war.

Die nicht depressiven Patientinnen erfreuten sich insgesamt einer regeren, aktiveren Teilhabe am sozialen Leben. Zum einen trieben sie im Durchschnitt mehr Sport, zum anderen lebten sie öfter in einer Partnerschaft, hatten eine höhere Schul- und Hochschulbildung absolviert und standen öfter in einem aktuellen Arbeitsverhältnis.

Erkrankungsdauer und Erkrankungsschwere

Es wurden keine relevanten Unterschiede hinsichtlich der Erkrankungsdauer seit Auftreten der Erstsymptomatik bzw. seit der Diagnosestellung erhoben. Nicht zuletzt aufgrund der Einbeziehung ausschließlich von Patientinnen mit einer RRMS innerhalb eines begrenzten Altersspektrums lässt sich unsererseits der Diskussion über eine mögliche Korrelation von Erkrankungsdauer und Alter der Patienten mit einer depressiven Symptomatik keine richtungsweisende Abhandlung beisteuern. Bisher wurde überwiegend eine negative Korrelation zwischen depressiver Symptomatik und der Erkrankungsdauer sowie unabhängig davon dem Erkrankungsalter beschrieben (Chwastiak 2002; McGuigan 2006). Das Auftreten einer Depression vorwiegend bei jüngeren Patienten und eher zu Erkrankungsbeginn gibt Anlass zu Spekulationen. Eventuell sind Patienten, bei denen die Erkrankung erst in späteren Lebensjahren auftritt, zum Zeitpunkt der Diagnosestellung besser in das soziale Umfeld integriert, erfahren Unterstützung und Ablenkung durch die Ehefrau, den Ehemann, die Kinder. In jungen Jahren könnten hingegen durch eine solche Diagnose die Lebenspläne, auf die noch zugearbeitet wird, zerstört werden. Im Verlauf der Erkrankung wird es vermutlich zu einer psychischen Adaptation kommen; die Patienten lernen, mit der Erkrankung umzugehen. Andererseits wäre doch anzunehmen, dass mit zunehmender Krankheitsprogression und einhergehendem höherem Behinderungsgrad eine depressive Symptomatik vermehrt begünstigt werden müsste.

In unserem Kollektiv waren die depressiven Patientinnen tatsächlich im Durchschnitt stärker von der Erkrankungsschwere der MS betroffen. So lag der mediane EDSS-Wert bei ihnen mit 3 vs. 2 Punkten um einen Punkt höher ($p = 0,006$). Der EDSS-Wert korrelierte dabei gering positiv mit dem BDI (Spearman = 0,483). Zudem berichteten sie häufiger über eine Verschlechterung der Symptomatik insgesamt

innerhalb des letzten Jahres, und der Progressionsindex (EDSS/ Erkrankungsjahre) lag bei ihnen mit 0,4 vs. 0,24 tendenziell höher ($p = 0,064$). Diese Beobachtungen gehen konform mit der Literaturrecherche, welche überwiegend eine positive Korrelation zwischen dem Grad der Behinderung und depressiver Symptomatik beschrieben sehen ließ (Beal 2007; Chwastiak 2002; Millefiorini 1992). Zu bedenken ist, dass bei Anwendung lediglich der Expanded Disability Status Scale (EDSS) (Kurtzke 1983) zur Beurteilung der Krankheitsausprägung, welche die Mobilität bzw. die Gehstrecke überproportional berücksichtigt, andersartige, das Alltagsleben einschränkende Symptome wie z. B. ein Intentionstremor, gestörte Blasen- und Mastdarmfunktion sowie neuropsychologische Defizite und affektive Symptomatik nur gering gewichtet werden. Umgekehrt kann eine komorbide Depression auch zur Überschätzung der klinischen Krankheitsausprägung führen, da sie in Form der larvierten Depression somatische und kognitive Symptome hervorzurufen vermag. Letztendlich stufen sich depressive Menschen bei Studien, welche auf Selbsteinschätzung beruhen, möglicherweise körperlich schlechter ein als nicht depressive.

Eine stärkere Krankheitsausprägung anhand der EDSS korrelierte des Weiteren positiv mit einer höheren basalen Cortisol-Produktion sowohl im Rahmen der CAR (Spearman 0,362) als auch des CDP (Spearman 0,339). Auch in der Studie von Then Bergh et al. war eine positive Korrelation einer HHN-Achsen-Hyperaktivität mit dem Grad der Behinderung gefunden worden (Then Bergh 1999).

Der Anteil IFN- γ -produzierender CD4-T-Zellen korrelierte am stärksten positiv mit der Erkrankungsschwere anhand der EDSS (Spearman 0,609), in geringerem Ausmaß auch mit der anhand des WEIMuS erhobenen Fatigue-Symptomatik und den Depressionsskalen.

Zusammenfassend fanden wir in unserem Patientinnen-Kollektiv eine gleichgerichtete Assoziation zwischen den Parametern Depressivität, Erkrankungsschwere, vermehrter HHN-Achsen-Aktivität und IFN- γ -Produktion.

Es stellt sich die Frage, ob dies mit der Beobachtung einer negativen Korrelation zwischen Depressivität und Erkrankungsdauer und -alter in Einklang gebracht werden kann. Einen Erklärungsansatz könnte der neuropathologische Verlauf der Erkrankung mit sich bringen. So ist in früheren Krankheitsjahren oft eine höhere

Entzündungsaktivität im ZNS nachweisbar, während diese in späteren Jahren zugunsten einer vermehrten Neurodegeneration weicht. Man könnte nun vorschnell postulieren, dass im Zuge der Annahme, eine erhöhte Entzündungsaktivität im ZNS begünstige eine Depression, eine höhere Prävalenz für die schubförmigen Verläufe zu beobachten sein müsste. Dabei ist jedoch zu bedenken, dass insbesondere diese die milden Verläufe der MS einschließen und dass in frühen Erkrankungsstadien im Intervall nicht unbedingt eine hohe Entzündungsaktivität vorhanden sein muss, während bei den progressiven Formen starke Entzündungsaktivität nachweisbar sein kann.

Eine zumindest intraindividuell erhöhte Entzündungsaktivität wäre dennoch z. B. dann anzunehmen, wenn der letzte Schub weniger lange zurückliegt. Tatsächlich war die seit dem letzten Schub vergangene Zeit in der Gruppe „MS+D“ mit durchschnittlich 14,8 vs. 32,5 Monaten weniger als halb so lang ($p = 0,084$) wie in der Gruppe „MS“. Neben der erhöhten Entzündungsaktivität könnte jedoch auch die psychische Belastung durch die Konfrontation mit vermehrten klinischen Ereignissen zu der depressiven Symptomatik beitragen.

Nicht nur die körperlichen Symptome waren in der depressiven Gruppe stärker ausgeprägt, sondern es zeigten sich auch schlechtere kognitive Leistungen. So schnitten die depressiven Patientinnen im Symbol Digit Modalities Test (SDMT) tendenziell (nicht signifikant) schlechter ab.

Des Weiteren unterlagen sie laut Auswertung des Würzburger Erschöpfungsinventars bei Multipler Sklerose (WEIMuS) einer signifikant stärker ausgeprägten Fatigue-Symptomatik ($p < 0,001$), was sich sowohl für die körperliche als auch für die geistige Subskala zeigte. Dabei korrelierte der WEIMuS-Gesamt-Score jeweils mittel- bis hochgradig positiv mit den Depressions-Skalen BDI (Pearson 0,694) und der Subskala Depression der HADS-D (Pearson 0,722) sowie dem Mittelwert der Screeningfragen (Pearson = 0,702) und zusätzlich mit der anhand der EDSS attestierten Erkrankungsschwere (Spearman 0,617). Die Schweregrade des Fatigue-Syndroms und der Depression waren auch in der Literatur überwiegend als miteinander gleichgerichtet assoziiert beschrieben worden (Koch 2009; Mohr 2003; Schwartz 1996).

Eine positive Korrelation fand sich zwischen einem höheren WEIMuS-Gesamt-Score und der Cortisol-Produktion im Rahmen der supprimierten CAR (Pearson 0,320) und wird dabei hauptsächlich von der körperlichen Subskala geprägt (Pearson 0,320). Für MS-Patienten mit Fatigue-Syndrom war bereits eine erhöhte HHN-Achsen-Aktivität beschrieben worden (Gottschalk 2005), wenngleich in einer anderen Studie keine signifikanten HHN-Achsenveränderungen durch Fatigue bei MS gefunden worden waren (Heesen 2006a).

Der Anteil TNF- α - sowie IFN- γ -produzierender CD8-T-Zellen korrelierte stärker mit der anhand des WEIMuS erfassten Fatigue-Symptomatik als mit den Depressionsskalen. Die Assoziation einer erhöhten Produktion von TNF- α und IFN- γ mit Fatigue-Symptomatik bei MS-Patienten war bereits in früheren Studien beobachtet worden, wobei eine zusätzlich vorhandene Depression diese noch verstärkt hatte (Heesen 2006a).

Immunmodulatorische Therapie

Nicht zuletzt sind mögliche Einflüsse der immunmodulatorischen Therapie zu diskutieren, wobei insbesondere Interferone ins Augenmerk gezogen werden müssen. Rekombinantes Interferon alpha (IFN- α) wird vor allem zur Therapie der chronischen Hepatitis C sowie in der Hämatookologie eingesetzt. Es ist lange dafür bekannt, als eine der Nebenwirkungen eine depressive Symptomatik hervorrufen zu können (Vignau 2005). Dabei sind etwa 45 % der mit IFN- α behandelten Hepatitis-C-Patienten betroffen (Asnis 2006). Ein depressionsähnliches Verhalten, welches sich u. a. durch mangelndes Interesse an der Umwelt bemerkbar macht, ist durch IFN- α -Gabe auch bei Rhesus-Affen bewirkbar (Felger 2007). Etliche Studien wurden durchgeführt, um der möglichen Rolle von Interferon beta in Bezug auf die Auslösung einer Depression auf die Spur zu kommen. Nach einer im Jahre 2000 veröffentlichten Studie von Jacobs et al. wäre die intramuskuläre Gabe von Interferon beta-1a bei MS einmal wöchentlich (Avonex®) im Vergleich zu Placebo mit einer erhöhten Rate an Depressionen assoziiert (Jacobs 2000). Auch über Interferon beta-1a dreimal wöchentlich s. c. (Rebif®) (Pandya 2002) und Interferon beta-1b (Betaferon®) (Mohr 1997b) gab es ähnliche Berichte. Andere Studien konnten diesen Zusammenhang jedoch nicht belegen (Baldauf 2005; Patten 2001; Zephir 2003). Relativ einig jedoch ist man sich über den Risikofaktor einer anamnestisch vor Beginn der Interferon-Therapie vorhandenen depressiven Symptomatik (Feinstein 2002; Goeb 2006; Mohr

1999; Porcel 2006). Vermutlich hat Interferon beta eine die Depression unter bestimmten Bedingungen begünstigende Komponente. Patten fasste 2005 zusammen, dass eine depressive Symptomatik zu Beginn einer Interferon beta (-1a)-Therapie vermehrt auftreten könnte, wobei dieser Effekt nach etwa sechs Monaten nachlasse. Er betonte außerdem, dass keine Assoziation mit einer erhöhten Suizidrate nachweisbar gewesen sei (Patten 2005). Vor diesem Hintergrund hatten wir in unserer Studie den Beginn einer Interferontherapie innerhalb der vergangenen sechs Monate zum Ausschlusskriterium deklariert.

Von unseren 44 MS-Patientinnen injizierten sich 13 regelmäßig Glatirameracetat (GLA) und 14 eines der Interferone (IF), während sich 17 Patientinnen keiner immunmodulatorischen Therapie unterzogen. Dabei hatten sich von den nicht depressiven Patientinnen 42,9 % für GLA und 25 % für IF entschieden, während 43 % der depressiven Patientinnen unter IF- und nur 6,3 % unter GLA-Therapie standen, womit diese Gruppe am häufigsten (50 %) gar keine Substanz anwandte. Die Patientinnen, welche GLA anwandten, hatten signifikant niedrigere Punkt-Werte in der HADS-D-Angst ($p = 0,049$) sowie beinahe signifikant niedrigere Punkt-Werte auch in der Subskala Depression ($p = 0,068$) und dem BDI ($p = 0,057$) und im WEIMuS-Gesamt-Score ($p = 0,085$) im Vergleich mit den Patientinnen, welche unter IF-Therapie standen oder keine Immuntherapeutika einnahmen. Wir fanden also wie die oben erwähnten Arbeitsgruppen um Jacobs, Mohr und Pandya eine Assoziation zwischen stärkerer Depressivität und der Einnahme von Interferon beta - hier im Vergleich zu Glatirameracetat - wobei zu betonen ist, dass diesbezüglich zwischen den Patientinnen unter IF-Therapie und den nicht therapierten MS-Patientinnen kein wesentlicher Unterschied bestand. Möglicherweise kommt diese Assoziation aber auch deshalb zustande, weil die Patientinnen, welche bereits stärker von einer MS betroffen waren, sich öfter für ein Interferon entschieden hatten. So wiesen die Patientinnen unter IF-Therapie im Durchschnitt die stärkste anhand der EDSS beurteilte Krankheitsausprägung und den höchsten Progressionsindex auf. Ob eine Progression der MS unter Interferon-Therapie für die Entwicklung einer Depression eine Rolle spielt, bleibt auf Basis der bisherigen Literatur ungeklärt; einige Ergebnisse sprechen dafür (Porcel 2006), andere dagegen (Zephir 2003).

Bezüglich möglicher Einflüsse auf die HHN-Achse war Interferon beta eine initial aktivierende Komponente zugeschrieben worden, welche unter Langzeittherapie

nach einem Jahr keine Rolle mehr gespielt hätte (Goebel 2005). Unsere unter IF-Therapie stehenden Patientinnen, welche dieses ja mindestens 6 Monate anwandten, zeigten im supprimierten Profil die niedrigsten Cortisol-Werte ($p = 0,015$) und die stärkste durch Dexamethason bewirkbare Suppression ($p = 0,001$) im Vergleich mit den anderen beiden Therapiegruppen und damit sogar die geringste HHN-Achsen-Aktivität. Man könnte postulieren, dass die IF-Therapie bereits zu einer Abschwächung der durch die MS bedingten HHN-Achsen-Hyperaktivität geführt hatte. Zugleich waren die 22 Uhr-Werte in der IF-Gruppe sowohl im basalen als auch im supprimierten Profil signifikant höher ($p = 0,006$ bzw. $0,016$). Im supprimierten Profil kam es dadurch zu einem signifikant flacheren Cortisol-Tagesprofil (p Kontrast = $0,024$). Diese Beobachtungen wiederum passen zu der bereits beschriebenen Abflachung der Cortisol-Kurve mit erhöhten abendlichen Werten durch die Gabe von IFN- α (Raison 2008).

Die stärkste Cortisol-Ausschüttung sowohl ohne als auch nach Suppression mit Dexamethason, hauptsächlich bedingt durch erhöhte Werte im Rahmen der CAR, zeigten die nicht therapierten MS-Patientinnen.

Die Patientinnen unter IF-Therapie wiesen signifikant niedrigere relative T-Zell-Konzentrationen ($p = 0,038$), geprägt hauptsächlich durch verminderte relative und absolute CD8-T-Zell-Konzentrationen ($p = 0,010$ bzw. $0,024$) bei höheren B-Zell-Anteilen ($p < 0,001$) im peripheren Blut auf. Auch die Anteile TNF- α - und IFN- γ -produzierender zytotoxischer T-Zellen ($p = 0,035$ bzw. $0,013$) sowie IFN- γ -produzierender T-Helferzellen ($p = 0,021$) waren signifikant geringer. Möglicherweise hat die IF-Therapie also einen größeren Einfluss auf die T-Zell-vermittelten Reaktionen inklusive der Zytokinproduktion als auf die Antikörper-vermittelten Reaktionen. Der Einfluss von Interferon beta vor allem auf die T-Zellen wurde tatsächlich auch andererseits beschrieben, z. B. eine Verminderung der Anzahl der Vorläuferzellen von autoreaktiven T-Zellen (Zang 2000) und eine verminderte T-Zell-Aktivierung und IFN- γ -Produktion (Noronha 1993). Nach derzeitiger Auffassung führt die Gabe von Interferon beta zu einer Verschiebung der Zytokinprofile in Richtung anti-inflammatorischer Aktivität mit u. a. verminderter TNF- α -Sekretion (Dressel 2009). Dressel berichtete ebenfalls über einen bei CD8-T-Zellen dominierenden Effekt. Cepok hatte zwar keinen signifikanten Einfluss von Interferon beta auf das T-Zell-Repertoire gefunden, jedoch in zeitlicher Korrelation zu MS-Schüben ein

vermehrtes Auftreten von CD8-T-Zell-Klonen sowohl im Liquor als auch im peripheren Blut beobachtet und daher die Bedeutung der CD8-T-Zellen im Krankheitsverlauf der MS noch einmal herausgehoben (Cepok 2009).

7.4 Depressions-Rating-Skalen und die Screening-Fragen

Es zeigte sich jeweils eine hohe Korrelation des BDI mit den beiden Subskalen der Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS-D). Die bekannte Assoziation von Depressivität und erhöhtem generalisiertem Angstniveau konnte also auch in unserem Patientinnenkollektiv bestätigt gefunden werden. In der Literatur waren für die Subskala Depression der HADS-D für verschiedene Patientengruppen optimale Cut-Off-Werte zwischen 4 und 8 Punkten beschrieben; für unsere Patientinnen lieferte dieser bei 6 Punkten angesiedelt die größte Übereinstimmung mit dem BDI, sodass eine Sensitivität von 93 % und eine Spezifität von 96 % erreicht wurden. Bezogen auf das Strukturierte Klinische Interview zur Erfassung einer (aktuell vorhandenen) Depression (SKID) besaß der BDI mit einem Cut-Off-Wert von 13 Punkten eine Sensitivität von 100 % bei einer Spezifität von 85 % und mit 18 Punkten eine Sensitivität von 90 % bei einer Spezifität von 97 %. Ab einem Wert von 18 Punkten im BDI kann also diesen Analysen zufolge von einer schweren depressiven Episode bzw. einer Major Depression nach DSM-IV ausgegangen werden.

Es lag in unserem besonderen Interesse, die beiden von Whooley vorgeschlagenen Screening-Fragen zur Erfassung einer depressiven Symptomatik (Whooley 1997) hinsichtlich ihrer Eignung für die klinische Routine zu überprüfen, da eine Depression gerade auch bei MS-Patienten bisher viel zu selten erkannt wird. Die Korrelation der Screening-Fragen mit dem BDI konnte als mittelgradig eingestuft werden. Dabei erbrachte die Beantwortung mindestens einer der beiden Fragen mit mindestens 3 Punkten das günstigste relative Verhältnis von Sensitivität (80 %) und Spezifität (86 %). Dies lässt sich ebenfalls für die Major Depression anhand des SKID feststellen, mit einer Sensitivität von 82 % und einer Spezifität von 76 %. Anhand dieser Ergebnisse ließe sich demnach im Falle der positiven Beantwortung mindestens einer Frage davon ausgehen, dass zwar nur etwas mehr als die Hälfte dieser Patientinnen tatsächlich depressiv ist, man jedoch immerhin 8 von 10 Depressive als solche erkennen würde. In der Studie von Mohr et al. waren für die positive Beantwortung einer der beiden Fragen bei dichotomer Antwortmöglichkeit eine

wesentlich bessere Sensitivität von 99 % und eine Spezifität von 87 % ermittelt worden. Mit 260 Teilnehmern hatte es sich um ein deutlich größeres Patientenkollektiv gehandelt, sodass die statistische Aussagekraft hier sicherlich stärker ist (Mohr 2007). Zusammenfassend ist die Anwendbarkeit der Screening-Fragen als für die klinische Routine geeignet einzustufen, wenngleich der BDI natürlich genauere Ergebnisse liefert. Man sollte sich als behandelnder Arzt jedoch die Mühe machen, im Sinne der Konsequenz zumindest bei positiver Beantwortung der Screening-Fragen den Patienten direkt auf depressive Symptomatik hin zu befragen und weitere Diagnostik-Instrumente wie den BDI anzuwenden.

7.5 Einschränkungen der Studie

Die mit 44 letztlich in die Auswertung einbezogenen Patientinnen und 8 gesunden Kontrollen relativ geringe Anzahl von Probandinnen schränkt die Aussagekraft der statistischen Analysen ein. Dieses wird umso deutlicher, als es sich sowohl bei der Depression als auch bei der MS wahrscheinlich um ätiologisch und phänotypisch heterogene Krankheitsbilder handelt. So haben wir nicht die Art der Depression berücksichtigt, z. B. atypisch vs. melancholisch.

Ein möglicher Einfluss der immunmodulatorischen Therapie wurde diskutiert. Die Therapieform (Interferon, Glatirameracetat oder keine Therapie) war in den beiden Gruppen „MS“ und „MS+D“ unterschiedlich verteilt. Optimaler wäre eine einheitliche Therapieform gewesen, wobei in diesem Fall die Subgruppen zu klein für eine statistische Aussagefähigkeit ausgefallen wären.

Die neurobiologischen Marker und insbesondere das Cortisol sind selbst bei Gesunden intraindividuellen Schwankungen aufgrund verschiedenster Einflüsse unterworfen, und zum Teil sind diese durch objektive Parameter schwer erfassbar, wie z. B. die subjektive Bedeutung, die Stressoren beigemessen wird. Letztlich wird man nicht von Cortisol-Werten alleine auf eine Erkrankung schließen können, sondern es handelt sich zunächst um Auffälligkeiten unspezifischer Natur.

7.6 Stress und Entzündungsvorgänge bei MS und Depression

Sowohl die Multiple Sklerose als auch die Depression entwickeln sich auf der Basis einer multifaktoriellen Ätiopathogenese, wobei jeweils triggernde Umweltfaktoren auf genetische Prädispositionen treffen. Beide Krankheitsbilder lassen sich vermutlich in Zukunft noch präziser in einzelne Subgruppen unterteilen. Dennoch sind Hinweise

auf eine bidirektionale Wirkung einer MS und einer Depression nicht von der Hand zu weisen. Es liegen inzwischen mehrfach bestätigte Beobachtungen vor, welche für beide Erkrankungen zum einen eine vermehrte Produktion und Sekretion pro-inflammatorischer Zytokine und zum anderen eine gesteigerte Aktivierung der beiden Stressregulationssysteme SAM und HHN-Achse zeigen. Dabei scheinen sich die immunologischen und neuroendokrinen Veränderungen hauptsächlich im Sinne einer gegenseitigen Förderung zu beeinflussen.

Beide Erkrankungen verlaufen überwiegend schubförmig, und eine erneute Episode bzw. ein erneuter Schub scheinen jeweils durch psychosoziale Belastungen begünstigt werden zu können (Ackerman 2002; Kendler 1995). Ältere Studien, welche eine niedrigere Schubfrequenz im Krieg beobachteten (Nisipeanu 1993), stehen dem nicht zwangsläufig entgegen, da anzunehmen ist, dass verschiedene Arten des Stresses auch verschiedene Auswirkungen haben. Während es sich bei Kriegserlebnissen um eine akute, extreme Stressbelastung handelt, welcher eine ganze Bevölkerung ausgesetzt ist, wirken die alltäglichen psychosozialen Belastungen in Friedenszeiten auf das Individuum zwar auf niedrigerem Level, jedoch chronisch, und sie geben das Gefühl, dass man selber stärker als andere betroffen ist. Eine aktuellere israelische Studie konnte jedoch für das Jahr 2006, in dem die Zivilbevölkerung durch den 33 Tage andauernden so genannten Libanonkrieg z. T. heftigen Auseinandersetzungen zwischen der israelischen Armee und der Hisbollah ausgesetzt war, eine erhöhte Schubfrequenz bei MS-Patienten nachweisen (Golan 2008). Die Auswertung prospektiv über einen Zeitraum bis zu 30 Jahre gewonnener Daten an 240.000 Frauen durch Wissenschaftler der Universität Bergen wiederum wurde kürzlich publiziert und vermag die Stresshypothese nicht zu unterstützen (Riise 2011). Es habe weder eine Assoziation mit aktueller Stressbelastung noch mit Traumata in der Kindheit und der Entwicklung einer MS gegeben. Es wird argumentiert, in den bisherigen, meist retrospektiv angelegten Befragungen hätten die MS-Patienten im Nachhinein, also nach der Diagnosestellung, das bisherige Leben wahrscheinlich ebenfalls negativer eingestuft und die Stressbelastung überbewertet. Zum einen widersprechen diese Ergebnisse nicht den oben aufgeführten Beobachtungen einer erhöhten Schubrate und vermehrten Progression einer bereits klinisch ausgebrochenen MS durch Stressbelastung. Zum anderen sind auch in prospektiven Studien derartige

Selbstbeurteilungen von dem jeweiligen aktuellen Befinden der Befragten geprägt, und möglicherweise wird eine Stresssituation nicht als solche wahrgenommen. Möge es keine schweren Traumata wie körperlichen oder sexuellen Missbrauch in der Kindheit gegeben haben, so könnten trotzdem Stress der Mutter in der Schwangerschaft oder andere negative Erlebnisse der frühesten Kindheit, welche nicht mehr bewusst sind, das Immunsystem derart beeinflussen, dass - bei weiteren prädisponierenden Faktoren - das Auftreten einer MS begünstigt wird. So stellt auch die von uns angewandte Perceived Stress Scale (PSS), anhand derer wir keinen Zusammenhang zwischen der aktuell wahrgenommenen Stressbelastung und einer komorbiden Depression bei MS nachweisen konnten, nur eine Momentaufnahme aus dem Leben dar. Insgesamt ist es sicherlich eine schwierige Aufgabe, solche Zusammenhänge anhand von Studien zu belegen, zumal sie überwiegend auf Selbstbeurteilung seitens der Patienten beruhen. Beachtenswert sind jedoch die im Blut bzw. Speichel messbaren Alterationen der Stress-Regulationssysteme bei einer MS und bei einer Depression. Die Ergebnisse unserer Studie deuten zusätzlich darauf hin, dass die immunologischen und neuroendokrinen Dysregulationen bei MS-Patienten mit einer komorbiden Depression verstärkt auftreten im Vergleich mit MS-Patienten ohne komorbide Depression. Es erscheint plausibel, dass solche Faktoren, welche zu einer Dysregulation dieser Systeme beizutragen vermögen, wie z. B. frühkindlich erfahrener oder chronischer Stress, einen pathophysiologischen Beitrag in der Entwicklung dieser Erkrankungen liefern können. Möglicherweise ist dessen Ausmaß abhängig von der genetischen Ausstattung und weiteren, synergistisch wirkenden Einflüssen.

Interessant sind insbesondere die Wechselwirkungen zwischen den beiden Systemen der Stress- und Immunregulation. So wurde beobachtet, dass chronischer Stress, wie z. B. die Pflege von Angehörigen oder Ehekonflikte, mit einem Anstieg des C-reaktiven Proteins (CRP) sowie IL-6 und anderen pro-inflammatorischen Mediatoren assoziiert ist (Kiecolt-Glaser 2005; Miller, G. E. 2008). Vor dem Hintergrund eines sozialen Stressors verabreichte Zytokine bewirken einen verstärkten Einfluss auf Verhaltens- und neurochemische Prozesse, und frühere Stressor- oder Zytokin-Erhöhen können die Antworten auf spätere Stressor- oder Zytokin-Verabreichungen im Sinne einer Sensibilisierung steigern. Auf diese Weise könnten stressvolle Lebensereignisse die Vulnerabilität für eine Depression erhöhen

(Anisman 2009) und vermutlich auch für eine MS. Ein Hypercortisolismus kann wahrscheinlich z. B. über eine Glukokortikoid-Resistenz zu einer vermehrten Zytokinfreisetzung führen, und eine vermehrte Entzündungsaktivität wiederum übt auf die HHN-Achse überwiegend aktivierende Einflüsse mit Steigerung der CRH-Sekretion aus. Eine vermehrte pro-inflammatorische Aktivität und erhöhte Glukokortikoidspiegel wirken synergistisch, indem sie den Abbau von Tryptophan in Kynurenin begünstigen und damit zum einen zu einer verminderten Verfügbarkeit von Serotonin führen und zum anderen mit Kynurenin ein möglicherweise depressions- und angstförderndes Produkt vermehrt entstehen lassen (Oxenkrug 2010a, 2010b).

Neben der HHN-Achse ist offenbar auch das sympathoadrenomedulläre System (SAM) pathogenetisch in die Entwicklung einer Depression involviert. Chronischer Stress und auch eine Depression können zu einer dauerhaften Dominanz sympathomimetischer Aktivität führen. So waren bei Depressiven eine Abnahme der Barorezeptorsensitivität und ein Anstieg der sympathisch modulierten QT-Variabilität festzustellen (Koschke 2009). In einer Studie mit Ratten wurde beobachtet, dass die Stimulation von alpha- und beta-adrenergen Rezeptoren sowohl im Gehirn als auch peripher pro-inflammatorische Signalkaskaden aktivierte. Die Gabe von entsprechenden Antagonisten wirkte diesen Effekten entgegen. Die spezifische Zerstörung neuraler Projektionen aus dem Locus caeruleus mittels eines Neurotoxins milderte ebenfalls die Stress-induzierte Sekretion von IL-1 β aus dem Hippocampus, welcher stark durch den Locus caeruleus innerviert ist, ab (Johnson 2005). Die Gabe von alpha-adrenergen Antagonisten verminderte bei Menschen einen IL-6-Anstieg im Plasma nach Höhenstress (Mazzeo 2001). Dennoch ist der Locus caeruleus in seiner Funktion differenzierter zu betrachten. Zentrale Noradrenalin-Reuptake-Hemmer haben antidepressive Wirksamkeit. Außerdem übernimmt Noradrenalin eine wichtige Rolle dabei, Immunreaktionen im ZNS zu unterdrücken und die Blut-Hirn-Schranke zu stabilisieren. Polak und Feinstein berichteten in ihrer kürzlich publizierten Studie über verminderte Noradrenalin-Spiegel im Locus caeruleus von MS-Patienten im Vergleich mit gesunden Kontrollen (Polak 2011). Sie schlussfolgerten eine mögliche Therapieoption durch Anheben der zentralen Noradrenalin-Spiegel.

Mit einer Depression sind spezifische neuroplastische Veränderungen assoziiert. Es kann daher hinsichtlich der Entwicklung und Förderung einer Depression bei MS auch die Lokalisation der MS-bedingten Läsionen in Betracht gezogen werden. Die Studien, welche sich mit der Lokalisation der Läsionslast bei depressiven MS-Patienten beschäftigten, fanden überwiegend Veränderungen in temporalen und präfrontalen Regionen (Feinstein 2004; Kiy 2011). Diese Regionen scheinen auch bei depressiven Patienten ohne MS ätiopathogenetisch involviert zu sein. Aktuelle Studien zufolge ist davon auszugehen, dass es bei der Depression zu einer Dysregulation innerhalb eines komplexen kortikal-subkortikal-limbischen Netzwerkes kommt (Mayberg 2003), wobei v. a. Hirnregionen betroffen sind, die für die Stressverarbeitung und die Emotionskontrolle zuständig sind, und dass es neben einer Unterfunktion auch zu kompensatorischen Mehraktivierungen der involvierten Hirnareale kommen kann. Insbesondere der Hippocampus, welcher bei Lernen und Gedächtnis sowie bei der Stressverarbeitung eine wichtige Rolle spielt, scheint bei einer Depression morphologischen Veränderungen zu unterliegen. So wurde eine Volumenreduktion von im Durchschnitt 5-8 % bei depressiven Patienten im Vergleich zu gesunden Kontrollen beschrieben. Die Volumenreduktion sei assoziiert mit der Schwere der Depression, dem Erkrankungsalter, einer Therapieresistenz, der Ausprägung einer begleitenden Angstsymptomatik und genetischen Polymorphismen (MacQueen 2009). Des Weiteren zeigen sich Veränderungen in Hirnregionen, die u. a. an der Emotionsregulation, der Handlungsplanung, der Selbstregulation und Anpassung an äußere Reize beteiligt sind, wie dem präfrontalen Kortex, dem subgenualen Cingulum, der Amygdala und dem Nucleus accumbens. Besonders augenfällig waren hierbei Beobachtungen, die eine Volumenreduktion bis zu 50 % für das subgenuale Cingulum bei depressiven Patienten beschrieben, wobei im Verhältnis zum (Rest-) Volumen eher eine Aktivitätssteigerung zu beobachten gewesen sei (Mayberg 2003). Eine medikamentöse antidepressive Therapie und auch eine Elektrokonvulsionstherapie verbesserten die neuronale Plastizität sowie kognitive Funktionen (Pittenger 2008).

Neben der spezifischen Lokalisation der akut entzündlichen oder bereits neurodegenerativ veränderten MS-Herde könnte das Ausmaß der Läsionslast als solcher eine entscheidende Rolle spielen, indem vermehrt freigesetzte pro-inflammatorische Stimuli wirksam werden. Die mit einer Depression korrelierenden

neuroplastischen Veränderungen werden möglicherweise durch eine Immunaktivierung gebahnt (Hayley 2005). So führte die chronische Gabe von IFN- α zu einer verminderten hippocampalen Neurogenese, was durch einen IL-1-Antagonisten abgemildert werden konnte (Kaneko 2006). Die Gabe von IL-1 β führte über die Aktivierung hippocampaler IL-1 β -Rezeptoren zu einer verminderten Neurogenese im Hippocampus erwachsener Mäuse und vermochte ein Depressions-ähnliches Verhalten auszulösen. Umgekehrt konnte sowohl den antineurogenetischen als auch den anhedonischen Effekten durch eine Blockade des hippocampalen IL-1 β -Rezeptors entgegen gewirkt werden (Koo 2008).

Auch chronischer Stress hat einen negativen Einfluss auf die Neurogenese, was seine Bedeutung in der Entwicklung einer Depression abermals unterstreicht. Es konnte gezeigt werden, dass chronischer Stress sowie andauernd erhöhte Glukokortikoidspiegel zu einer verminderten Proliferation von Glia- und Endothelzellen im medialen präfrontalen Kortex führen und das Neuropil im Hippocampus reduzieren können (Pittenger 2008). Der Verlust von Gliazellen, in diesem Fall von Astrozyten durch ein Astrozyten-spezifisches Toxin, L-Alpha-Aminoadipinsäure (L-AAA), im präfrontalen Kortex vermag in Ratten Verhaltensänderungen auszulösen, welche auch durch chronischen Stress hervorgerufen werden und dem Verhaltensmuster bei einer Depression zugeschrieben werden (Banasr 2008)

7.7 Schlussfolgerungen

Bisher bleibt die Depression bei MS-Patienten oft unerkannt und in der Folge unbehandelt (McGuigan 2006; Mohr 2006). Macht es einen Sinn, die Depression als solche in der ärztlichen Praxis gezielt zu entlarven? Wie ist der Stellenwert der antidepressiven Therapie einzuschätzen? Mit der klinischen Remission der depressiven Symptomatik war eine Rückbildung der HHN-Achsen-Veränderungen zu beobachten (Gold, P. W. 1995; Holsboer 1996; Linkowski 1987). Auch der Provokation der HHN-Achse mittels Stimulation durch Entzündungsreaktionen konnte durch Gabe eines Antidepressivums entgegen gewirkt werden (Castanon 2003). Für Patienten mit RRMS und komorbider Depression wurde nachgewiesen, dass eine zuvor erhöhte IFN- γ -Produktion sich bei Verbesserung der depressiven Symptomatik ebenfalls rückläufig zeigte (Mohr 2001b). In einer Studie war die antidepressive Therapie sogar mit einer Abnahme der T1-gewichteten, also akut

entzündlichen Läsionslast bei MS-Patienten, assoziiert (Puri 2001). Man sollte sich zusätzlich vor Augen halten, dass eine komorbide Depression bei MS nicht nur die Lebensqualität von MS-Patienten entscheidend verringert (Janardhan 2002; Wang 2000), sondern auch erhöhte Suizidraten zur Folge hat (Sadovnick 1991; Stenager 1992). Diese Hinweise sollten uns in der klinischen Praxis zu einer vermehrten Sensibilität hinsichtlich depressiver Symptomatik bei MS-Patienten motivieren. Auch in der alltäglichen Routine ist dieses möglich, z. B. mittels Anwendung der beiden Screeningfragen nach Whooley, welche Patienten z. B. im Rahmen eines Fragebogens im Wartezimmer beantworten könnten. Die als depressiv gescreenten Patienten sollten dann weiterer Diagnostik wie z. B. dem BDI unterzogen werden. Wenn eine Depression festzustellen ist, sollte der Patient hinsichtlich einer antidepressiven Therapie beraten und zu einer solchen motiviert werden. Es muss dem Patienten verdeutlicht werden, dass mit der Behandlung der Depression wahrscheinlich auch der Progression der MS entgegen gewirkt werden kann.

Des Weiteren besitzen die Alterationen der HHN-Achse prognostischen Wert. Depressive Patienten mit einer trotz klinischer Remission persistierenden Überaktivität unterliegen einem größeren Risiko, während der folgenden sechs Monate eine erneute depressive Episode zu erleiden (Zobel 1999). Eine Studie mit MS-Patienten konnte zeigen, dass die HHN-Achsen-Aktivität positiv mit der Krankheitsprogression und den kognitiven Einschränkungen drei Jahre später korrelierte (Gold, S. M. 2005a).

Das Endophänotypenkonzept wurde bereits für neuropsychiatrische Störungen formuliert und geht davon aus, dass diese genetisch komplex und heterogen seien, und dass die Einteilung psychischer Krankheitsbilder lediglich anhand ihrer klinischen Phänotypologie zur Zusammenfassung heterogener genetischer Besonderheiten führe. Dies erschwere die Erkennung genetischer Zusammenhänge psychischer Störungen, welche vermutlich nicht nur neurobiologische Korrelate aufwiesen, sondern teilweise neurobiologisch bedingt seien (Zobel 2004). In diesem Sinne wird die Erfassung neurobiologischer Marker im Zusammenhang mit psychischen Störungen in Zukunft eine zunehmend wichtigere Rolle spielen. Möglicherweise kann die Detektion neuroendokriner und immunologischer Besonderheiten auch bei der Multiplen Sklerose in Zukunft zu einer besseren Subgruppenanalyse und damit zu effektiveren Therapieprinzipien führen. Der orale

Low-dose-Dexamethason-Suppressionstest (Dex-Test) könnte z. B. in MS-Zentren als Messinstrument der HHN-Achse weiterhin etabliert werden. Die Höhe der einzunehmenden Dexamethason-Dosis von 0,25 mg ist offensichtlich geeignet, ein Suppressionsdefizit aufzudecken, während eine höhere Dosis aufgrund einer zu starken Suppression Unterschiede eher verschleiert. In Kombination mit der Anwendung ausschließlich von Speichelproben handelt es sich bei dem Dex-Test um ein wenig invasives, gut anzuwendendes Diagnostikum.

8. Zusammenfassung

In unserer Studie wurden 44 Patientinnen mit einer schubförmig-remittierend verlaufenden Multiplen Sklerose im Alter zwischen 20 und 49 Jahren auf der Basis der Ausprägung einer komorbiden Depression hinsichtlich Alterationen der HHN-Achse sowie immunologischer Parameter untersucht. Dabei waren 28 Patientinnen als nicht depressiv, 5 als mild depressiv und 11 als schwer depressiv einzuschätzen.

Zur Reflexion der HHN-Achse wurde der orale Low-dose-Dexamethason-Suppressions-Test (Dex-Test) zunächst im Rahmen einer Pilotstudie etabliert, um dann in der Hauptstudie mit einer sich als sinnvoll erwiesenen Dosis von 0,25 mg angewandt zu werden. Als Kontrollen dienten 8 gesunde Probandinnen ohne MS. Dabei zeigten die MS-Patientinnen im Vergleich mit den gesunden Kontrollen nach Dexamethason-Gabe eine tendenziell vermehrte Cortisol-Ausschüttung insbesondere während der ersten Stunde nach dem Erwachen sowie eine signifikant geringere Supprimierbarkeit der körpereigenen Cortisol-Produktion. Der Vergleich der MS-Patientinnen untereinander legte eine mit depressiver Symptomatik korrelierende HHN-Achsen-Hyperaktivität offen. So neigten depressive MS-Patientinnen zu einer morgendlich und spät abends um 22 h betonten, vermehrten Cortisol-Sekretion, welche sich durch Dexamethason-Gabe geringer supprimieren ließ. Des Weiteren waren bei den depressiven MS-Patientinnen höhere Lymphozyten-Spiegel im peripheren Blut, geprägt v. a. durch signifikant höhere B-Zell-Anzahlen, messbar. Sie wiesen sich zudem durch eine tendenziell verstärkte Freisetzung von TNF- α und eine signifikant stärkere IFN- γ -Produktion durch T-Zellen aus, wobei die Effekte deutlicher bei den CD-8-positiven T-Zellen zu sehen waren.

Eine Subgruppenanalyse konnte demonstrieren, dass je nach Schweregrad der Depressivität sowohl die HHN-Achsen-Alterationen als auch die immunologischen Veränderungen einer Abstufung unterlagen.

Die Anwendung etablierter Depressionsskalen erlaubte, unterdessen die Aussagekraft der beiden von Whooley (Whooley 1997) vorgeschlagenen Screeningfragen zu überprüfen. Resümierend ist ihr Einsatz zu empfehlen, und es sollte spätestens bei positiver Beantwortung einer der beiden Fragen einer möglichen komorbiden Depression auf den Grund gegangen werden.

9. Anhang

9.1 Abkürzungsverzeichnis

Kürzel	Bedeutung
ACTH	Adrenocorticotropes Hormon
ANOVA	Analysis of Variance, Varianzanalyse
ANP	Atriales natriuretisches Peptid
AUC	Area under the curve
BDI	Becks Depression Inventory (Beck 1961)
BMI	Body Mass Index
CAMBS	Cambridge Multiple Sclerosis Basic Score (Mumford 1993)
CAR	Cortisol Awakening Response
CD	Cluster of Differentiation
CDP	Cortisol Diurnal Profile
CRH	Corticotropin Releasing Hormone
CT	Computertomographie, -tomogramm
Dex-CRH-Test	kombinierter Dexamethason-Suppressions-CRH-Stimulationstest
Dex-Test	Oraler Low-dose-Dexamethason-Suppressions-Test
EDSS	Expanded Disability Status Scale (Kurtzke 1983)
EP	Evozierte Potentiale: VEP : visuell evozierte Potentiale; MEP : motorisch evozierte Potentiale; SSEP : sensorisch evozierte Potentiale; AEHP : akustisch evozierte Hirnstamm-Potentiale
FACS	Fluorescence Activated Cell Sorting, Durchflusszytometrie
Gd	Gadolinium
GLA	Glatirameractetat
HADS-D	Hospital Anxiety and Depression Scale, deutsche Version (Zigmond 1983)
HHN-Achse	Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-Achse
HLA	Human Leucocyte Antigen System A
IF	Interferon
IFN-α	Interferon alpha
IFN-β	Interferon beta
IFN-γ	Interferon gamma
IL	Interleukin
KS-/ KSA-Test	Kolmogorov-Smirnov-Anpassungs-Test auf Normalverteilung
LPS	Lipopolysaccharid(e)
MD	Major Depression nach DSM-IV
MRT	Magnet-Resonanz-Tomographie/ -tomogramm

MS	Multiple Sklerose
„MS“	Gruppe der nicht depressiven MS-Patientinnen (BDI < 13)
„MS+D“	Gruppe der depressiven MS-Patientinnen (BDI > 12)
„MS+d“	Subgruppe der mild depressiven MS-Patientinnen (BDI 13-17)
„MS+DD“	Subgruppe der schwer depressiven MS-Patientinnen (BDI > 17)
MSFC	MS Functional Composite Score (Cutter 1999)
NK-Zellen	Natürliche Killerzellen
PHA	Phytohaemagglutinin
PSS	Perceived Stress Scale (Cohen 1983)
SAM	Sympathoadrenomedulläres System
SDMT	Symbol Digit Modalities Test
SF	Screeningfragen (Whooley 1997)
SKID	Strukturiertes Klinisches Interview zur Erfassung einer Depression
supp	supprimiert
TGF-β1	Transforming growth factor beta-1
TNF-α	Tumornekrosefaktor alpha
WEIMuS	Würzburger Erschöpfungsinventar bei Multipler Sklerose (Flachenecker 2006)
ZNS	Zentrales Nervensystem

9.2 Deskriptive und analytische Statistik

9.2.1 Oraler Low-dose-Dexamethason-Suppressions-Test (Dex-Test)

Tab. 9.2.a: Parameter der Cortisol-Sekretion im Dex-Test, Vergleich der beiden Gruppen nicht depressive MS-Patientinnen (MS) vs. depressive MS-Patientinnen (MS+D):KS-Test, Levene-Test und t-Test.

	Gruppe	Mittelwerte ¹	p KS-Test	p Levene-Test	p t-Test
CAR AUC basal	MS (n = 28)	27,4 ± 2,0	0,730	0,740	0,419
	MS+D (n = 16)	30,0 ± 2,4	0,775		
CAR AUC supp	MS (n = 28)	9,1 ± 1,3	0,622	0,000 ^L	0,161 ^L
	MS+D (n = 16)	14,6 ± 3,6	0,224		
CAR AUC supp/basal [%]	MS (n = 28)	34,7 ± 4,7	0,885	0,116	0,385
	MS+D (n = 16)	42,7 ± 9,0	0,659		
CAR AUC Diff basal - supp	MS (n = 28)	18,4 ± 1,9	0,989	0,917	0,343
	MS+D (n = 16)	15,4 ± 2,4	0,814		
CDP AUC basal	MS (n = 28)	142,0 ± 9,8	0,911	0,215	0,249
	MS+D (n = 16)	159,3 ± 9,7	0,688		
CDP AUC supp	MS (n = 28)	82,1 ± 8,9	0,964	0,667	0,791
	MS+D (n = 16)	78,3 ± 10,7	0,991		
CDP AUC supp/basal [%]	MS (n = 28)	59,5 ± 6,2	0,956	0,165	0,167
	MS+D (n = 16)	46,9 ± 4,9	0,888		
CDP AUC Diff basal - supp	MS (n = 28)	59,8 ± 9,7	0,894	0,136	0,141
	MS+D (n = 16)	81,0 ± 7,6	0,833		
CAR supp/ CDP supp [%]	MS (n = 28)	12,8 ± 1,8	0,895	0,020 ^L	0,210 ^L
	MS+D (n = 16)	18,3 ± 3,9	0,821		

	Gruppe	Mittelwerte ¹	p KS-Test	p Levene-Test	p t-Test
Delta CAR basal	MS (n = 28)	5,3 ± 0,7	0,627	0,944	0,587
[µg/l]	MS+D (n = 16)	5,9 ± 0,9	0,560		
Delta CAR supp	MS (n = 28)	2,6 ± 0,4	0,735	0,002 ^L	0,151 ^L
[µg/l]	MS+D (n = 16)	4,2 ± 1,0	0,452		
Delta CDP basal	MS (n = 28)	4,5 ± 0,4	0,895	0,540	0,956
[µg/l]	MS+D (n = 16)	4,6 ± 0,4	0,626		
Delta CDP supp	MS (n = 28)	2,5 ± 0,4	0,253	0,498	0,497
[µg/l]	MS+D (n = 16)	2,1 ± 0,3	0,679		
Delta Cortisol basal	MS (n = 28)	8,9 ± 0,7	0,503	0,509	0,684
[µg/l]	MS+D (n = 16)	9,5 ± 1,1	0,371		
Delta Cortisol supp	MS (n = 28)	3,9 ± 0,4	0,602	0,001 ^L	0,172 ^L
[µg/l]	MS+D (n = 16)	5,7 ± 1,2	0,682		
Cortisol 22 h basal	MS (n = 28)	0,6 ± 0,1	0,114	0,137	0,043
[µg/l]	MS+D (n = 16)	1,1 ± 0,3	0,620		
Cortisol 22 h supp	MS (n = 28)	0,5 ± 0,1	0,033 ^U	0,155	0,277
[µg/l]	MS+D (n = 16)	0,7 ± 0,2	0,671		

¹) ± Standardfehler; ^L) da Varianzeninhomogenität laut des Levene-Tests, p nach Anpassung der Freiheitsgrade

^U) Da laut KS-Test keine Normalverteilung, siehe U-Test in Tab. 9.2.b.

Tab. 9.2.b: Parameter der Cortisol-Sekretion im Dex-Test, Vergleich der beiden Gruppen „MS“ vs. „MS+D“: U-Test nach Wilcoxon, Mann und Whitney.

	Gruppe	Mittlerer Rang	Rangsumme T	U _{min}	Z	p U-Test
Cortisol 22 h supp	MS (n = 28)	20,9	584,5	178,5	-1,128	0,259
[µg/l]	MS+D (n = 16)	25,3	405,5			

Tab. 9.2.c: Parameter der Cortisol-Sekretion im Dex-Test, Vergleich der MS-Patientinnen (M; MS+D) mit gesunden Kontrollen (K): Varianzanalyse mit Kontrastbildung.

	Gruppe	Mittelwert	p ONEWAY ANOVA	p Kontrast K ¹	p Kontrast K ²	p Kontrast MS+D ³	p Kontrast MS+D ⁴
AUC CAR basal	MS (n = 28)	27,4	0,686	0,743	0,814	0,420	0,388
	MS+D (n = 16)	30,0					
	K (n = 8)	27,5					
AUC CAR supp	MS (n = 28)	9,1	0,064 ^L	0,046^L	0,060*	0,064*	0,104*
	MS+D (n = 16)	14,6					
	K (n = 8)	5,1					
CAR supp/ basal [%]	MS (n = 28)	34,7	0,094 ^L	0,012^L	0,013*	0,089*	0,152*
	MS+D (n = 16)	42,7					
	K (n = 8)	15,9					
AUC CDP basal	MS (n = 28)	141,9	0,443	0,651	0,559	0,575	0,355
	MS+D (n = 16)	159,3					
	K (n = 8)	159,1					
AUC CDP supp	MS (n = 28)	82,1	0,283	0,129	0,119	0,468	0,855
	MS+D (n = 16)	78,3					
	K (n = 8)	53,7					
CDP supp/ basal [%]	MS (n = 28)	59,5	0,047	0,060	0,040	0,924	0,425
	MS+D (n = 16)	46,9					
	K (n = 8)	32,6					
Cortisol 22 h basal [µg/l]	MS (n = 28)	0,6	0,093	0,553	0,728	0,054	0,032
	MS+D (n = 16)	1,1					
	K (n = 8)	0,7					
Cortisol 22 h supp [µg/l]	MS (n = 28)	0,5	0,326	0,495	0,599	0,152	0,137
	MS+D (n = 16)	0,7					
	K (n = 8)	0,4					

^L) da Varianzeninhomogenität laut des Levene-Tests, p nach Anpassung der Freiheitsgrade

¹) Kontrast K (Faktor -1) vs. MS (Faktor 0.5) und MS+D (Faktor 0.5)

²) Kontrast K (Faktor -1) vs. MS (Faktor 0.64) und MS+D (Faktor 0.36)

³) Kontrast MS+D (Faktor -1) vs. K (Faktor 0.5) und MS (Faktor 0.5)

⁴) Kontrast MS+D (Faktor -1) vs. K (Faktor 0.22) und MS (Faktor 0.78)

9.2.2 Lymphozyten-Subpopulationen und Stimulationstests

Tab. 9.2.d: Lymphozyten-Subpopulationen und Zytokinproduktion, Vergleich der beiden Gruppen nicht depressive MS-Patientinnen (MS) vs. depressive MS-Patientinnen (MS+D): KS-Test, Levene-Test und t-Test.

	Gruppe	Mittelwerte ¹	p KS-Test	p Levene-Test	p t-Test
Lymphozyten	MS (n = 26)	1477,8 ± 92,7	0,421	0,423	0,166
[Anzahl/μl]	MS+D (n = 15)	1688,2 ± 112,6	0,364		
T-Zellen	MS (n = 26)	1228,0 ± 82,6	0,708	0,626	0,495
[Anzahl/μl]	MS+D (n = 15)	1317,7 ± 96,4	0,780		
T-Zellen	MS (n = 26)	77,2 ± 1,1	0,982	0,515	0,099
[%]	MS+D (n = 15)	73,9 ± 1,8	0,801		
B-Zellen	MS (n = 26)	173,0 ± 10,3	1,000	0,028*	0,024*
[Anzahl/μl]	MS+D (n = 15)	244,2 ± 27,0	0,326		
B-Zellen	MS (n = 26)	12,12 ± 0,6	0,525	0,417	0,052
[%]	MS+D (n = 15)	14,32 ± 1,0	0,739		
CD4	MS (n = 26)	797,4 ± 62,6	0,921	0,826	0,371
[Anzahl/μl]	MS+D (n = 15)	883,7 ± 62,7	0,950		
CD4 [%]	MS (n = 26)	52,54 ± 1,4	0,838	0,034^L	0,484 ^L
	MS+D (n = 15)	51,27 ± 1,1	0,996		
CD8	MS (n = 26)	340,3 ± 21,8	0,965	0,105	0,474
[Anzahl/μl]	MS+D (n = 15)	370,6 ± 40,4	0,857		
CD8	MS (n = 26)	23,4 ± 1,1	0,718	0,552	0,247
[%]	MS+D (n = 15)	21,3 ± 1,4	0,928		
CD4-CD8-Ratio	MS (n = 26)	2,4 ± 0,2	0,810	0,770	0,392
	MS+D (n = 15)	2,7 ± 0,2	0,736		

	Gruppe	Mittelwerte ¹	p KS-Test	p Levene-Test	p t-Test
NK-Zellen	MS (n = 26)	140,0 ± 13,0	0,408	0,233	0,410
[Anzahl/μl]	MS+D (n = 15)	159,9 ± 21,9	0,663		
NK-Zellen [%]	MS (n = 26)	9,8 ± 0,8	0,280	0,187	0,757
	MS+D (n = 15)	10,3 ± 1,6	0,287		
regulatorische T-Zellen	MS (n = 26)	7,3 ± 0,8	0,157	0,032 ^L	0,269 ^L
	MS+D (n = 15)	6,3 ± 0,4	0,913		
TNF-α CD4-Zellen	MS (n = 26)	0,1 ± 0,0	0,007 ^U	0,307	0,362
[%]	MS+D (n = 15)	0,2 ± 0,1	0,070		
TNF-α CD8-Zellen	MS (n = 26)	0,1 ± 0,0	0,083	0,001 ^L	0,063 ^L (0,013)
[%]	MS+D (n = 15)	0,3 ± 0,1	0,346		
TNF-α CD4- + CD8-Zellen	MS (n = 26)	0,2 ± 0,0	0,071	0,022 ^L	0,099 ^L (0,038)
[%]	MS+D (n = 15)	0,5 ± 0,2	0,150		
TNF-α CD4-Zellen stim	MS (n = 26)	29,7 ± 2,1	0,559	0,332	0,888
[%]	MS+D (n = 15)	29,2 ± 3,5	0,882		
TNF-α CD8-Zellen stim	MS (n = 26)	13,2 ± 1,3	0,576	0,268	0,159
[%]	MS+D (n = 15)	16,6 ± 2,2	0,959		
TNF-α CD4- + CD8-Zellen stim [%]	MS (n = 26)	42,9 ± 3,1	0,587	0,251	0,621
	MS+D (n = 15)	45,8 ± 5,3	0,897		
IFN-γ CD4-Zellen stim	MS (n = 26)	11,3 ± 0,8	0,584	0,167	0,104
[%]	MS+D (n = 15)	14,3 ± 2,0	0,448		
IFN-γ CD8-Zellen stim	MS (n = 26)	16,1 ± 1,2	0,943	0,773	0,049
[%]	MS+D (n = 15)	20,1 ± 1,7	0,991		

	Gruppe	Mittelwerte ¹	p KS-Test	p Levene-Test	p t-Test
IFN-γ CD4- + CD8-Zellen	MS (n = 26)	27,4 \pm 0,0	0,851	0,445	0,022
stim [%]	MS+D (n = 15)	34,4 \pm 0,2	0,981		

¹) \pm Standardfehler

^L) da Varianzeninhomogenität laut des Levene-Tests, p nach Anpassung der Freiheitsgrade

^U) Da laut KS-Test keine Normalverteilung, siehe U-Test in Tab. 9.2.e.

Tab. 9.2.e: Lymphozyten-Subpopulationen und Zytokinproduktion, Vergleich der beiden Gruppen nicht depressive MS-Patientinnen (MS) vs. depressive MS-Patientinnen (MS+D): U-Test nach Wilcoxon, Mann und Whitney.

	Gruppe	Mittlerer Rang	Rangsumme T	U _{min}	Z	p U-Test
TNF-α CD4-Zellen	MS (n = 26)	19,13	497,5	146,5	-1,318	0,188
[%]	MS+D (n = 15)	24,23	363,5			

9.2.3 Subgruppenanalyse nach Schwere der Depression

Dex-Test

Tab. 9.2.f: Parameter der Cortisol-Sekretion im Dex-Test, Subgruppenanalyse auf der Basis der Ausprägung der Depressivität (MS = nicht depressiv; MS+D = leicht depressiv; MS+DD = schwer depressiv): KS-Test, Levene-Test und Varianzanalyse.

	Gruppe	Mittelwert ¹	p KS-Test	p Levene-Test	p ANOVA	p Kontrast MS+DD ²	p Kontrast MS+DD ³	p Subgruppe ⁴
CAR AUC basal	MS (n = 28)	27,4 ± 2,0	0,730	0,951	0,457	0,232	0,220	-
	MS+D (n = 5)	26,4 ± 4,2	0,978					0,331
	MS+DD (n = 11)	31,7 ± 3,0	0,654					
CAR AUC supp	MS (n = 28)	9,1 ± 1,3	0,622	0,000^t	0,137^{K1}	0,240^t	0,177^t	-
	MS+D (n = 5)	10,6 ± 4,7	0,884					0,471
	MS+DD (n = 11)	16,5 ± 4,8	0,509					
CAR AUC supp/basal	MS (n = 28)	34,7 ± 4,7	0,885	0,354	0,620	0,445	0,343	-
	MS+D (n = 5)	37,7 ± 17,1	0,483					0,720
	MS+DD (n = 11)	45,0 ± 11,0	0,959					
CDP AUC basal	MS (n = 28)	141,9 ± 9,8	0,911	0,187	0,417	0,288	0,196	-
	MS+D (n = 5)	147,5 ± 22,4	0,982					0,433
	MS+DD (n = 11)	164,6 ± 10,2	0,521					
CDP AUC supp	MS (n = 28)	82,1 ± 8,9	0,964	0,687	0,664	0,496	0,723	-
	MS+D (n = 5)	63,5 ± 21,8	0,755					0,370
	MS+DD (n = 11)	85,0 ± 12,1	0,949					
CDP AUC supp/basal	MS (n = 28)	59,5 ± 6,2	0,956	0,284	0,315	0,975	0,521	-
	MS+D (n = 5)	39,9 ± 8,2	0,942					0,354
	MS+DD (n = 11)	50,1 ± 6,1	0,997					

	Gruppe	Mittelwert ¹	p KS-Test	p Levene-Test	p ANOVA	p Kontrast MDD ²	p Kontrast MDD ³	p Subgruppe ⁴
Cortisol 22 h	MS (n = 28)	0,6 ± 0,1	0,114	0,267	0,070	0,066	0,025	-
basal	MS+D (n = 5)	0,8 ± 0,3	0,957					0,405
[µg/l]	MS+DD (n = 11)	1,3 ± 0,3	0,409					
Cortisol 22 h	MS (n = 28)	0,5 ± 0,1	0,033	0,182	0,373 ^{KW2}	0,360 ^{KW2}	0,199 ^{KW2}	-
supp	MS+D (n = 5)	0,6 ± 0,2	0,999					0,721
[µg/l]	MS+DD (n = 11)	0,8 ± 0,2	0,652					
CDP delta	MS (n = 28)	4,5 ± 0,4	0,895	0,747	0,876	0,626	0,712	0,573
basal	MS+D (n = 5)	4,2 ± 0,6	0,884					
[µg/l]	MS+DD (n = 11)	4,7 ± 0,6	0,857					
CDP delta	MS (n = 28)	2,5 ± 2,0	0,253	0,569	0,545	0,603	0,968	0,263
supp	MS+D (n = 5)	1,5 ± 1,6	0,533					
[µg/l]	MS+DD (n = 11)	2,4 ± 1,3	0,467					

¹ ± Standardfehler

²) Kontrast MDD (Faktor -1) vs. MD (Faktor 0.5) und MS (Faktor 0.5)

³) Kontrast MDD (Faktor -1) vs. MD (Faktor 0.15) und MS (Faktor 0.85)

⁴) Subgruppenbildung: t-Test für Vergleich MS+D vs. MS+DD unter Ausschluss MS

^L) da Varianzeninhomogenität laut des Levene-Tests, p nach Anpassung der Freiheitsgrade

^{KW}) Kruskal-Wallis

^{KW 1}) Kruskal-Wallis: p = 0,617

^{KW 2}) Kruskal-Wallis: p = 0,497

Zytokinproduktion

Tab. 9.2.g: Sekretion der Zytokine TNF- α und IFN- γ durch T-Zellen: Subgruppenanalyse auf der Basis der Ausprägung der Depressivität (MS = nicht depressiv; MS+D = leicht depressiv; MS+DD = schwer depressiv): KS-Test, Levene-Test und Varianzanalyse.

	Gruppe	Mittelwert ¹	p KS-Test	p Levene-Test	p univar. ANOVA	p Kontrast MS+DD ²	p Kontrast MS+DD ³	p Subgruppe ⁴
TNFα CD4 stim	MS (n = 28)	29,7 \pm 2,1	0,559	0,851	0,398	0,438	0,241	-
	MS+D (n = 5)	23,3 \pm 6,8	0,895					0,255
	MS+DD (n = 11)	32,1 \pm 4,0	0,789					
TNFα CD8 stim	MS (n = 28)	13,2 \pm 1,3	0,576	0,371	0,122	0,042	0,054	-
	MS+D (n = 5)	12,6 \pm 4,1	0,811					0,213
	MS+DD (n = 11)	18,6 \pm 2,5	1,0					
IFNγ CD4 stim	MS (n = 28)	11,3 \pm 0,8	0,584	0,412	0,227	0,109	0,231	-
	MS+D (n = 5)	13,1 \pm 3,6	0,790					0,670
	MS+DD (n = 11)	14,9 \pm 2,5	0,449					
IFNγ CD8 stim	MS (n = 28)	16,1 \pm 1,2	0,943	0,683	0,114	0,052	0,146	-
	MS+D (n = 5)	18,5 \pm 2,3	0,962					0,509
	MS+DD (n = 11)	20,9 \pm 2,3	1,0					

¹) \pm Standardfehler

²) Kontrast MDD (Faktor -1) vs. MD (Faktor 0.15) und MS (Faktor 0.85)

³) Kontrast MDD (Faktor -1) vs. MD (Faktor 0.5) und MS (Faktor 0.5)

⁴) Subgruppenbildung: t-Test für Vergleich MS+D vs. MS+DD unter Ausschluss MS

9.2.4 Subgruppenanalyse anhand der immunmodulatorischen Therapie

Dex-Test

Tab. 9.2.h: Parameter der Cortisol-Sekretion im Dex-Test, Subgruppenanalyse auf der Basis der angewandten Immuntherapie (keine; GLA = Glatirameracetat; IF = Interferon beta): Varianzanalyse.

	keine (n = 17)	GLA (n = 13)	IF (n = 14)	p ONEWAY ANOVA	p Kontrast keine/ GLA - IF
AUC CAR basal	30,9 ± 2,5	26,0 ± 3,2	27,5 ± 2,3	0,400	0,783
AUC CAR supp	15,1 ± 3,3	11,9 ± 1,8	5,4 ± 1,6	0,030	0,015
CAR supp/ basal [%]	46,5 ± 8,6	47,5 ± 5,7	17,6 ± 4,0	0,005	0,001
AUC CDP basal	149,4 ± 10,0	136,7 ± 14,2	157,4 ± 14,1	0,535	0,363
AUC CDP supp	89,3 ± 11,6	79,9 ± 12,5	71,0 ± 11,4	0,540	0,361
CDP supp/ basal	58,5 ± 6,3	61,1 ± 10,4	44,9 ± 5,9	0,290	0,119
CAR delta basal [µg/l]	6,4 ± 1,0	4,6 ± 0,6	5,2 ± 1,0	0,345	0,806
CAR delta supp [µg/l]	3,8 ± 0,9	3,6 ± 0,6	2,1 ± 0,6	0,243	0,100
Cortisol delta basal [µg/l]	10,2 ± 1,2	8,3 ± 0,8	8,7 ± 1,1	0,392	0,672
Cortisol delta supp [µg/l]	6,1 ± 4,5	4,4 ± 2,0	2,8 ± 2,2	0,027	0,024
Cortisol basal 22 h [µg/l]	0,7 ± 0,1	0,4 ± 0,1	1,3 ± 0,3	0,018	0,006
Cortisol supp 22 h [µg/l]	0,4 ± 0,1	0,4 ± 0,1	0,9 ± 0,2	0,054	0,016

Lymphozyten-Subpopulationen und Zytokinproduktion

Tab. 9.2.i Lymphozyten-Subpopulationen und Zytokinproduktion, Subgruppenanalyse auf der Basis der angewandten Immuntherapie (keine; GLA = Glatirameracetat; IF = Interferon beta): Varianzanalyse mit Kontrastbildung.

	keine (n = 17)	GLA (n = 13)	IF (n = 14)	p	p Kontrast keine/ GLA - IF
T-Zellen/ μ l	1384,4 \pm 112,9	1289,7 \pm 65,5	1069,8 \pm 116,8	0,109	0,051
T-Zellen [%]	76,8 \pm 1,4	77,9 \pm 1,7	72,7 \pm 1,8	0,075	0,038
CD4-T-Zellen/ μ l	906,7 \pm 87,8	813,1 \pm 53,0	742,5 \pm 85,5	0,341	0,251
CD4-T-Zellen [%]	51,1 \pm 1,6	53,2 \pm 2,1	52,1 \pm 1,4	0,684	0,966
CD8-T-Zellen/ μ l	417,6 \pm 32,2	343,7 \pm 26,6	271,5 \pm 34,1	0,008	0,010
CD8-T-Zellen [%]	24,4 \pm 1,5	23,3 \pm 5,4	19,5 \pm 1,4	0,062	0,024
B-Zellen/ μ l	206,9 \pm 17,4	164,4 \pm 10,6	226,0 \pm 34,2	0,154	0,152
B-Zellen [%]	11,9 \pm 0,6	11,2 \pm 0,6	16,2 \pm 1,2	<0,001	<0,001
NK-Zellen	157,4 \pm 17,7	151,7 \pm 23,1	128,9 \pm 19,6	0,587	0,321
NK-Zellen [%]	9,5 \pm 1,1	10,2 \pm 1,3	10,3 \pm 1,8	0,894	0,769
TNF α CD4 stim	27,9 \pm 2,9	31,6 \pm 3,4	29,4 \pm 3,5	0,710	0,940
TNF α CD8 stim	14,1 \pm 1,6	18,2 \pm 2,2	10,9 \pm 2,0	0,044	0,035
IFN γ CD4 stim	14,9 \pm 1,8	12,3 \pm 1,0	9,1 \pm 1,0	0,028	0,021
IFN γ CD8 stim	18,7 \pm 1,0	19,6 \pm 1,8	13,8 \pm 2,1	0,042	0,013

Erkrankungsausprägung

Tab. 9.2.j: Krankheitsausprägung der MS: Subgruppenanalyse auf der Basis der angewandten Immuntherapie (keine; GLA = Glatirameracetat; IF = Interferon beta): Rang-Varianzanalyse.

	Kruskal-Wallis-Test: Mittlere Ränge			p Chi ²
	keine (n = 17)	GLA (n = 13)	IF (n = 14)	
EDSS	20,7	19,3	27,6	0,183
SDMT	22,5	25,2	18,2	0,352
Progressions-Index	17,2	23,7	27,9	0,061
Dynamik	21,0	21,0	25,7	0,400

Tab. 9.2.k: Fatigue-Symptomatik anhand des WEIMuS: Subgruppenanalyse auf der Basis der angewandten Immuntherapie (keine; GLA = Glatirameracetat; IF = Interferon beta): Varianzanalyse mit Kontrastbildung.

	keine (n = 17)	GLA (n = 13)	IF (n = 14)	p	p Kontrast keine/ IF - GLA
WEIMuS ges.	29,7 ± 5,8	14,7 ± 4,8	24, 5 ± 5,8	0,169	0,085

Depressions-Rating

Tab. 9.2.l: Depressions-Scores: Subgruppenanalyse auf der Basis der angewandten Immuntherapie (keine; GLA = Glatirameracetat; IF = Interferon beta): Varianzanalyse mit Kontrastbildung.

	keine (n = 17)	GLA (n = 13)	IF (n = 14)	p	p Kontrast keine/ IF - GLA
BDI	11,8 ± 2,8	5,8 ± 1,4	12,9 ± 3,1	0,156	0,057
HADS-Dep	5,3 ± 1,3	2,5 ± 1,1	5,9 ± 1,3	0,178	0,068
HADS-Angst	7,1 ± 1,0	4,5 ± 0,7	7,2 ± 1,2	0,138	0,048

9.2.5 Demografie, Anamnese und Erkrankungsausprägung

Allgemeine biologische Faktoren und Gesundheitsverhalten

Tab 9.2.m: Allgemeine Faktoren: KS-Test, Levene-Test und t-Test.

	Gruppe	Mittelwerte ¹	p KS-Test	p Levene-Test	p t-Test
Alter [Jahre]	MS (n = 28)	35,4 ± 0,8	0,380	0,070	0,455
	MS+D (n = 16)	36,7 ± 1,8	0,960		
BMI [kg/m ²]	MS (n = 28)	25,3 ± 1,3	0,102	0,789	0,787
	MS+D (n = 16)	24,7 ± 1,4	0,721		
Zyklustag	MS (n = 28)	12 ± 1,6	0,411	0,153	0,747
	MS+D (n = 16)	11,1 ± 2,6	0,692		
Nikotin aktuell	MS (n = 28)	9,1 ± 1,8	0,035^U	0,117	0,685
	[Anzahl/d] MS+D (n = 16)	10,3 ± 2,0	0,700		
Nikotin kumuliert	MS (n = 28)	6,3 ± 1,4	0,075	0,289	0,136
	[Packyears] MS+D (n = 16)	10,1 ± 2,3	0,826		

¹) ± Standardfehler; ^U) Da laut KS-Test keine Normalverteilung, siehe U-Test in Tab. 9.2.n.

Tab. 9.2.n: Allgemeine Faktoren: U-Test nach Wilcoxon, Mann und Whitney.

	Gruppe	Mittlerer Rang	Rangsumme T	U _{min} ¹	Z ²	p U-Test
Nikotin aktuell	MS (n = 28)	21,8	610,5	204,5	-0,489	0,625
	[Anzahl/d] MS+D (n = 16)	23,7	379,5			
Sport-Score	MS (n = 28)	27,2	761	93	-3,347	0,001
	MS+D (n = 16)	14,3	229			
Kaffee- Konsum	MS (n = 28)	21,8	609,5	203,5	-0,541	0,589
	MS+D (n = 16)	23,8	380,5			
PSS	MS (n = 27)	20,3	547,5	169,5	-0,869	0,385
	MS+D (n = 15)	23,7	355,5			

Anamnese und Erkrankungsausprägung

Körperliche Symptome

Tab. 9.2.o: Anamnese und Erkrankungsausprägung: KS-Test, Levene-Test und T-Test.

	Gruppe	Mittelwerte ¹	p KS-Test	p Levene-Test	p t-Test
Zeit seit Erstsymptomatik [Jahre]	MS (n = 28)	10,2 ± 0,8	0,910	0,035	0,778; korr. 0,798
	MS+D (n = 16)	9,8 ± 1,5	0,533		
Zeit seit Diagnose [Jahre]	MS (n = 28)	7,8 ± 0,7	0,974	0,135	0,960
	MS+D (n = 16)	7,9 ± 1,2	0,917		
Zeit seit letztem Schub [Monate]	MS (n = 28)	32,5 ± 6,7	0,173	0,056	0,084
	MS+D (n = 16)	14,8 ± 6,0	0,061		

¹) ± Standardfehler

Tab. 9.2.p: Anamnese und Erkrankungsausprägung: U-Test nach Wilcoxon, Mann und Whitney.

	Gruppe	Mittlerer Rang	Rangsumme T	U _{min}	Z	p U-Test
EDSS	MS (n = 28)	18,5	518,0			
	MS+D (n = 16)	29,5	472,0	112	-2,758	0,006
Dynamik	MS (n = 28)	19,5	546,0			
	MS+D (n = 16)	27,75	444,0	140	-2,446	0,014
Progressions-Index	MS (n = 28)	19,8	554,0			
	MS+D (n = 16)	27,3	436,0	148	-1,854	0,064

Fatigue und Kognition

Tab. 9.2.q: *Fatigue und Kognition: KS-Test, Levene-Test und t-Test.*

	Gruppe	Mittelwerte ¹	p KS-Test	p Levene-Test	p t-Test
WEIMuS körperlich	MS (n = 26)	7,1 ± 1,5	0,199	0,097	< 0,001
	MS+D (n = 13)	22,6 ± 1,3	0,914		
WEIMuS kognitiv	MS (n = 26)	5,3 ± 1,4	0,150	0,478	< 0,001
	MS+D (n = 13)	23,1 ± 2,1	0,964		
WEIMuS gesamt	MS (n = 26)	12,4 ± 2,8	0,250	0,674	< 0,001
	MS+D (n = 13)	45,7 ± 3,3	0,897		

¹) ± Standardfehler

Tab. 9.2.r: *Fatigue und Kognition: U-Test nach Wilcoxon, Mann und Whitney.*

	Gruppe	Mittlerer Rang	Rang-summe T	U _{min} ¹	Z ²	p U-Test
WEIMuS körperlich	MS (n = 26)	14,4	374,0			
	MS+D (n = 13)	31,2	406,0	23	-4,362	< 0,001
WEIMuS kognitiv	MS (n = 26)	14,3	370,5			
	MS+D (n = 13)	31,5	409,5	19,5	-4,506	< 0,001
WEIMuS gesamt	MS (n = 26)	14,2	370,0			
	MS+D (n = 13)	31,5	410,0	19	-4,480	< 0,001
SDMT [SD]	MS (n = 27)	23,9	645,0	165	-1,287	0,198
	MS+D (n = 16)	18,8	301,0			

9.2.6 Depressions-Rating

Tab. 9.2.s: Verteilungsmaße und KSA-Test für den BDI, die HADS-D und die Screeningfragen (SF): Überblick über das Gesamtkollektiv.

	BDI	HADS-D- Dep.	HADS-D- Angst	SF Mittelwert	SF 1	SF 2
Anzahl	43	43	43	44	44	44
Mittelwert	10,3	4,6	6,4	2,1	2,1	2,0
Standard- fehler	1,5	0,8	0,6	0,2	0,2	0,2
Standard- abweichung	10,1	4,9	3,9	1,3	1,4	1,4
Median	6,0	2,0	6,0	1,5	2,0	1,0
Minimum	0	0	0	1,0	1	1
Maximum	39	19	15	5,0	5	5
Kurtosis	0,94	0,21	-0,07	0,18	-0,09	-0,16
Schiefe	1,27	1,05	0,66	1,14	1,03	1,09
p KSA-Test	0,019	0,038	0,443	0,032	0,007	< 0,001

BDI und HADS-D

Tab. 9.2.t: Verteilungsmaße und statistische Analysen für den BDI und die HADS-D, bezogen auf die Gruppeneinteilung anhand des BDI mit einem Cut-Off-Wert von 13 Punkten.

	BDI		HADS-D-Dep.		HADS-D-Angst	
	MS (n = 28)	MS+D (n = 15)	MS (n = 28)	MS+D (n = 15)	MS (n = 28)	MS+D (n = 15)
Mittelwert	4,0	22,1	1,7	10,1	4,3	10,1
Standardfehler	0,5	2,1	0,4	1,0	0,4	0,9
Standardabweichung	2,1	8,2	2,1	3,9	2,3	3,5
Median	4,0	20,0	1,0	11,0	4,5	9,0
Minimum	0	13	0	3	0	4
Maximum	10	39	10	19	9	15
Kurtosis	-0,52	-0,07	7,59	0,80	-0,68	-1,16
Schiefe	0,17	0,95	2,38	0,42	-0,1	-0,0
p KSA-Test	0,804	0,471	0,097	0,787	0,782	0,836
Mittlerer Rang	14,5	36,0	14,9	35,3	15,7	33,8
Rangsumme T	406,0	540,0	417,0	529,0	439,5	506,5
U_{min}	0,0		11,0		33,5	
Z	-5,367		-5,115		-4,518	
p U-Test	< 0,001		< 0,001		< 0,001	
p Levene-Test	< 0,001 ^L		0,006 ^L		0,028 ^L	
p t-Test	< 0,001 ^L		< 0,001 ^L		< 0,001 ^L	

^L) da Varianzeninhomogenität laut des Levene-Tests, p nach Anpassung der Freiheitsgrade

Screeningfragen

Tab. 9.2.u: Verteilungsmaße und statistische Analysen für die Screeningfragen (SF), bezogen auf die Gruppeneinteilung anhand des BDI mit einem Cut-Off-Wert von 13 Punkten.

	SF Mittelwert		SF 1		SF 2	
	MS (n = 28)	MS+D (n = 15)	MS (n = 28)	MS+D (n = 15)	MS (n = 28)	MS+D (n = 15)
Mittelwert	1,4	3,2	1,5	3,2	1,4	3,3
Standardfehler	0,1	0,4	0,2	0,4	0,1	0,3
Standardabweichung	0,7	1,4	0,8	1,6	0,8	1,3
Median	1,0	3,0	1,0	3,0	1,0	3,0
Minimum	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0
Maximum	4,0	5,0	4,0	5,0	4,0	5,0
Kurtosis	4,21	-1,21	2,24	-1,45	4,66	-1,30
Schiefe	2,04	0,3	1,56	-0,12	2,28	-0,10
p KSA-Test	0,004	0,731	0,002	0,536	0,000	0,763
Mittlerer Rang	16,2	32,8	17,4	30,6	16,0	33,2
Rangsumme T	454,0	492,0	487,0	459,0	448,5	497,5
U_{min}	48,0		81,0		42,5	
Z	-4,302		-3,498		-4,657	
p U-Test	< 0,001		< 0,001		< 0,001	
p Levene-Test	0,004 ^L		0,001 ^L		0,002 ^L	
p t-Test	< 0,001 ^L		0,001 ^L		< 0,001 ^L	

^L) da Varianzeninhomogenität laut des Levene-Tests, p nach Anpassung der Freiheitsgrade

Tab. 9.2.v: Verteilungsmaße und statistische Analysen für die Screeningfragen (SF), bezogen auf die Gruppeneinteilung anhand ihres Mittelwertes mit einem Cut-Off-Wert von 2,5.

	SF Mittelwert		SF 1		SF 2	
	MS (n = 29)	MS+D (n = 15)	MS (n = 29)	MS+D (n = 15)	MS (n = 29)	MS+D (n = 15)
Mittelwert	1,3	3,6	1,3	3,7	1,2	3,6
Standard- fehler	0,1	0,3	0,1	0,3	0,9	0,3
Standard- abweichung	0,4	1,0	0,6	1,1	0,5	1,1
Median	1,0	3,0	1,0	3,0	1,0	4,0
Minimum	1,0	2,5	1,0	2,0	1,0	2,0
Maximum	2,0	5,0	3	5,0	3	5,0
Kurtosis	-0,54	-1,61	1,04	-1,44	5,74	-1,29
Schiefe	1,02	0,42	1,36	0,05	2,44	-0,11
p KSA-Test	< 0,001	0,230	< 0,001	0,268	< 0,001	0,762
Mittlerer Rang	15,0	37,0	15,45	36,13	15,38	36,27
Rang-summe T	435,0	555,0	448,0	542,0	446,0	544,0
U_{min}	0,0		13,0		11,0	
Z	-5,598		-5,369		-5,608	
p U-Test	< 0,001		< 0,001		< 0,001	

Tab. 9.2.w: Verteilungsmaße und statistische Analysen für die Screeningfragen (SF), bezogen auf das Vorhandensein einer Major Depression (MD) laut des SKID.

	SF Mittelwert		SF 1		SF 2	
	MS (n = 33)	MS+MD (n = 11)	MS (n = 33)	MS+MD (n = 11)	MS (n = 33)	MS+MD (n = 11)
Mittelwert	1,7	3,3	1,8	3,2	1,6	3,5
Standard- fehler	0,2	0,4	0,2	0,5	0,2	0,4
Standard- abweichung	1,0	1,4	1,1	1,6	1,0	1,4
Median	1,0	3,0	1,0	3,0	1,0	4,0
Minimum	1,0	1,5	1,0	1,0	1,0	1,0
Maximum	5,0	5,0	5,0	5,0	5,0	5,0
Kurtosis	2,89	-1,74	1,36	-1,57	3,94	-0,89
Schiefe	1,75	0,14	1,39	-0,00	2,05	-0,46
p KSA-Test	0,007	0,789	0,003	0,575	< 0,001	0,769
Mittlerer Rang	18,6	34,4	19,6	31,1	18,5	34,5
Rang-summe T	612,0	378,0	648,0	342,0	610,0	379,5
U_{min}	51,0		87,0		49,5	
Z	-3,677		-2,716		-3,924	
p U-Test	< 0,001		0,007		< 0,001	

9.3 Einverständniserklärung zu der Studie

Einverständniserklärung zu der Studie:

Immunologische und neuroendokrinologische Parameter bei MS-Patientinnen mit komorbider Depression

Proband:

Name, Vorname: _____

Geburtsdatum: _____

Straße, Hausnummer: _____

PLZ, Ort: _____

Die von Ihnen erhobenen Daten werden ausschließlich zum Zweck der Durchführung der Studie gespeichert und anonymisiert ausgewertet.

Herr / Frau hat mit mir heute ein ausführliches abschließendes Aufklärungsgespräch durchgeführt. Ich konnte dabei alle mich interessierenden Fragen stellen. Ferner hatte ich Gelegenheit, die Probandeninformation genau durchzulesen und auch Fragen dazu zu stellen. Ein Exemplar der PatientInnen-Information ist mir zum Verbleib ausgehändigt worden.

Ich bin damit einverstanden,
 damit nicht einverstanden,

dass ich in das Forschungsvorhaben als Versuchsperson einbezogen werde. Ich bin darüber informiert, dass ich meine Einwilligung und Teilnahme an dem Forschungsprojekt jederzeit und ohne Angabe von Gründen widerrufen kann.

Hamburg, _____

Unterschrift des Probanden

Unterschrift des wissenschaftlichen Mitarbeiters

9.4 Patientinnenerhebungsbogen

Probanden-Nr.:

Code:

Datum:

Patientenerhebungsbogen

Vor- und Nachname	
Geschlecht	(1) w (2) m
Geburtsdatum	
Alter (Jahre)	
Straße	
PLZ und Ort	
Telefonnummer	

In welchem Jahr traten die ersten MS-Symptome auf?	
In welchem Jahr wurde die Diagnose gestellt?	
Wie ist der Verlauf?	(1) schubförmig remittierend (2) Erstmanifestation (3) sonstiger:
Wie hat sich die Symptomatik in den letzten 12 Monaten verändert?	(1) deutlich gebessert (2) gebessert (3) unverändert (4) schlechter (5) deutlich schlechter
Wann war der letzte Schub?	
Wie viele Schübe innerhalb der letzten 12 Monate?	
Immuntherapie:	Medikament (von ... bis) (1) keine (2) Avonex (3) Rebif (22) (4) Rebif (44) (5) Betaferon (6) Copaxone (7) Andere:
EDSS	
CAMBS	D: R: P: H:
SMDT	

Körpergewicht? (kg)	
Körpergröße? (cm)	
Allergien:	
bekannte Erkrankungen außer MS:	

<i>Leiden Sie an einer der folgenden Krankheiten:</i>		<i>Kommentare:</i>
Schizophrenie	(1) ja (2) nein	
Erkrankung der Schilddrüse	(1) ja (2) nein	
Diabetes mellitus	(1) ja (2) nein	

<i>Nehmen Sie zur Zeit bzw. nahmen sie jemals (wenn ja bis wann) Medikamente aus den folgenden Gruppen ein:</i>		<i>Kommentare:</i>
Antidepressiva	(1) ja (2) nein	
Neuroleptika	(1) ja (2) nein	
Anxiolytika	(1) ja (2) nein	
Cortison	(1) ja (2) nein	

<i>Welche anderen Medikamente nehmen Sie z. Zt oder nahmen Sie während der letzten 3 Monate ein, welche Menge und wie oft?</i>		
<i>Medikament</i>	<i>Dosierung</i>	<i>wie oft?</i>

<i>Für Frauen:</i>					
Wie lange ist der Zyklus der Menstruation i.d.R.?	< 4 Wochen	genau 4 Wochen	4-6 Wochen	> 6 Wochen	sehr unregelmäßig
Welcher Zyklustag ist heute?					
Nehmen Sie die Pille?	(1) ja		(2) nein		
Sind Sie schwanger?	(1) ja		(2) nein		

<i>Gesundheitsverhalten:</i>								
Wie viel Kaffee trinken Sie?	keinen		bis 3 mal / Woche		bis täglich 1-2 Tassen		täglich mehr als 2 Tassen	
Wie viel Alkohol trinken Sie?	nie	gelegentlich		Männer bis zu 4 Gläser Bier (2 Gläser Wein)/ Woche, Frauen die Hälfte	> <	täglich Männer ab 4 Gläser Bier (2 Gläser Wein) täglich, Frauen die Hälfte		Z. Zt. trinke ich keinen Alkohol mehr, aber ich habe früher zu viel getrunken
Nehmen oder nahmen Sie jemals illegale Drogen zu sich, wenn ja welche und in welchem Ausmaß?	nein			<i>ja, und zwar:</i>				
Sportscore:	(1) gar nicht (2) gelegentlich, manchmal Spazierengehen (3) < 1x/Woche, regelm. Spazierengehen (4) 1x/Woche (5) mind. 1x/Woche (6) sehr viel							
Rauchen Sie?	(1) ja (2) nein							
Wieviele Jahre haben Sie geraucht?(A)								
Wie viele Zigaretten haben Sie durchschnittlich geraucht? (B)								
Packyears = $\frac{AxB}{20}$								

<i>Essverhalten:</i>		
Gibt es Zeiten, in denen Sie gar nichts essen?	(1) ja	(2) nein
Bringen Sie sich gelegentlich selbst zum Erbrechen?	(1) ja	(2) nein
Haben Sie mind. 1 mal / Woche eine Essattacke?	(1) ja	(2) nein

<i>Depressions-Score:</i>	gar nicht	ein wenig	mäßig	ziemlich	sehr
1. Haben Sie sich in den letzten 2 Wochen an den meisten Tagen und die meiste Zeit des Tages deprimiert oder bedrückt gefühlt?	1	2	3	4	5
2. Haben Sie in den letzten 2 Wochen kein Interesse gehabt, irgendetwas zu tun, oder haben Sie keine Freude an Dingen gehabt, die Ihnen sonst Spaß gemacht haben?	1	2	3	4	5

Familienstand:	(1) ledig (2) verheiratet (3) in fester Partnerschaft lebend (4) geschieden/getrennt lebend (5) verwitwet
Wie viele Kinder haben Sie?	
Was ist Ihr höchster Schulabschluss?	(1) keinen Schulabschluss (2) Hauptschule (3) Realschule/mittlere Reife (4) Gymnasium/Abitur (5) Fachhochschulreife (6) Anderer Schulabschluss
Welche abgeschlossene Berufsausbildung haben Sie?	(1) keine Berufsausbildung (2) Lehre (3) Universität (4) Andere Berufsausbildung (5) Befinde mich noch in der Ausbildung <u>Welche:</u>
Sind Sie zurzeit erwerbstätig?	(1) Ja, ganztags, als..... (2) Ja, halbtags, als..... (3) Ja, weniger als halbtags, als..... (4) Nein, Hausfrau/Hausmann (5) Nein, Ausbildung (6) Nein, erwerbslos (7) Nein, Rentenantrag läuft (8) Nein, Erwerbsunfähigkeitsrente (9) Nein, Altersrente (10) Nein, Anderes (z.B. Mutterschutz)

<i>Psychotherapie:</i>			
Sind Sie z. Zt. oder waren Sie jemals in einer Psychotherapie?	nein, noch nie	z. Zt. nicht, aber früher (> 3 Monate her)	ja bzw. innerhalb der letzten 3 Monate
Wenn nein, denken Sie gelegentlich daran, eine Psychotherapie zu machen?	nein	ja	

Positive Ereignisse:

9.5 Anleitung zur Sammlung der Speichelproben

Sammlung der Speichelproben - Übersicht

Tag 1 _____	9 Speichelproben lt. Anweisung sammeln
Tag 2 _____	9 Speichelproben lt. Anweisung sammeln 23 Uhr Einnahme von 0,25 mg Dexamethason
Tag 3 _____	9 Speichelproben lt. Anweisung sammeln
Tag 4 _____	Abschicken der Speichelproben

Oraler Dexamethason-Suppressionstest**Speichelproben (SP)**

Code:	H-Studie
Probanden-Nr:	_____
Name, Vorname:	_____ Tag 1 / Datum: _____

Zyklustag:**Medikamente:**

	1. Tag	Uhrzeit	To do	Notizen
1	Aufwachen		Bitte noch im Bett liegen bleiben und nichts essen oder trinken und keine Zähne putzen! SP*	
2	15 min nach dem Aufwachen		SP	
3	30 min nach dem Aufwachen		SP <u>Aufstehen!</u>	
4	45 min nach dem Aufwachen		SP	
5	60 min nach dem Aufwachen		SP Ab jetzt ist Essen und Trinken + Zähne putzen erlaubt, aber bitte nur bis 30 min vor einer Speichelprobe!	
6	11.00 Uhr		SP	
7	15.00 Uhr		SP	
8	20.00 Uhr		SP	
9	22.00 Uhr		SP	

- ca. 1-2 min gründlich kauen
- Proben bitte im Kühlschrank aufbewahren

*SP = Speichelprobe

Oraler Dexamethason-Suppressionstest**Speichelproben (SP)**

Code:	H-Studie
Probanden-Nr:	_____
Name, Vorname:	_____ Tag 2 / Datum: _____

Medikamente:

	2. Tag	Uhrzeit	To do	Notizen
1	Aufwachen		Bitte noch im Bett liegen bleiben und nichts essen oder trinken und keine Zähne putzen! SP	
2	15 min nach dem Aufwachen		SP	
3	30 min nach dem Aufwachen		SP <u>Aufstehen!</u>	
4	45 min nach dem Aufwachen		SP	
5	60 min nach dem Aufwachen		SP Ab jetzt ist Essen und Trinken + Zähne putzen erlaubt, aber bitte nur bis 30 min vor einer Speichelprobe!	
6	11.00 Uhr		SP	
7	15.00 Uhr		SP	
8	20.00 Uhr		SP	
9	22.00 Uhr		SP	
	23.00 Uhr		Einnahme von 0,25 mg Dexamethason	

- ca. 1-2 min kauen
- Proben bitte im Kühlschrank aufbewahren

Oraler Dexamethason-Suppressionstest**Speichelproben (SP)**

Code:	H-Studie
Probanden-Nr:	_____
Name, Vorname:	_____ Tag 3 / Datum: _____

Medikamente:

	3. Tag	Uhrzeit	To do	Notizen
1	Aufwachen		Bitte noch im Bett liegen bleiben und nichts essen oder trinken und keine Zähne putzen! SP	
2	15 min nach dem Aufwachen		SP	
3	30 min nach dem Aufwachen		SP <u>Aufstehen!</u>	
4	45 min nach dem Aufwachen		SP	
5	60 min nach dem Aufwachen		SP Ab jetzt ist Essen und Trinken + Zähne putzen erlaubt, aber bitte nur bis 30 min vor einer Speichelprobe!	
6	11.00 Uhr		SP	
7	15.00 Uhr		SP	
8	20.00 Uhr		SP	
9	22.00 Uhr		SP	

- ca. 1-2 min kauen
- Proben bitte im Kühlschrank aufbewahren

9.6 Becks Depression Inventory

BDI

Name: _____

Geschlecht: _____

Geburtsdatum: _____

Ausfülldatum: _____

Dieser Fragebogen enthält 21 Gruppen von Aussagen. Bitte lesen Sie jede Gruppe sorgfältig durch. Suchen Sie dann die eine Aussage in jeder Gruppe heraus, die am besten beschreibt, wie Sie sich in dieser Woche einschließlich heute gefühlt haben und kreuzen Sie die dazugehörige Ziffer (0, 1, 2 oder 3) an. Falls mehrere Aussagen einer Gruppe gleichermaßen zutreffen, können Sie auch mehrere Ziffern markieren. Lesen Sie auf jeden Fall alle Aussagen in jeder Gruppe, bevor Sie Ihre Wahl treffen.

- | | |
|---|---|
| <p>A</p> <p>0 Ich bin nicht traurig.
1 Ich bin traurig.
2 Ich bin die ganze Zeit traurig und komme nicht davon los.
3 Ich bin so traurig oder unglücklich, daß ich es kaum noch ertrage.</p> <p>B</p> <p>0 Ich sehe nicht besonders mutlos in die Zukunft.
1 Ich sehe mutlos in die Zukunft.
2 Ich habe nichts, worauf ich mich freuen kann.
3 Ich habe das Gefühl, daß die Zukunft hoffnungslos ist, und daß die Situation nicht besser werden kann.</p> <p>C</p> <p>0 Ich fühle mich nicht als Versager.
1 Ich habe das Gefühl, öfter versagt zu haben als der Durchschnitt.
2 Wenn ich auf mein Leben zurückblicke, sehe ich bloß eine Menge Fehlschläge.
3 Ich habe das Gefühl, als Mensch ein völliger Versager zu sein.</p> <p>D</p> <p>0 Ich kann die Dinge genauso genießen wie früher.
1 Ich kann die Dinge nicht mehr so genießen wie früher.
2 Ich kann aus nichts mehr eine echte Befriedigung ziehen.
3 Ich bin mit allem unzufrieden oder gelangweilt.</p> <p>E</p> <p>0 Ich habe keine Schuldgefühle.
1 Ich habe häufig Schuldgefühle.
2 Ich habe fast immer Schuldgefühle.
3 Ich habe immer Schuldgefühle.</p> | <p>F</p> <p>0 Ich habe nicht das Gefühl, gestraft zu sein.
1 Ich habe das Gefühl, vielleicht bestraft zu werden.
2 Ich erwarte, bestraft zu werden.
3 Ich habe das Gefühl, bestraft zu sein.</p> <p>G</p> <p>0 Ich bin nicht von mir enttäuscht.
1 Ich bin von mir enttäuscht.
2 Ich finde mich fürchterlich.
3 Ich hasse mich.</p> <p>H</p> <p>0 Ich habe nicht das Gefühl, schlechter zu sein als alle anderen.
1 Ich kritisiere mich wegen meiner Fehler und Schwächen.
2 Ich mache mir die ganze Zeit Vorwürfe wegen meiner Mängel.
3 Ich gebe mir für alles die Schuld, was schiefgeht.</p> <p>I</p> <p>0 Ich denke nicht daran, mir etwas anzutun.
1 Ich denke manchmal an Selbstmord, aber ich würde es nicht tun.
2 Ich möchte mich am liebsten umbringen.
3 Ich würde mich umbringen, wenn ich die Gelegenheit hätte.</p> <p>J</p> <p>0 Ich weine nicht öfter als früher.
1 Ich weine jetzt mehr als früher.
2 Ich weine jetzt die ganze Zeit.
3 Früher konnte ich weinen, aber jetzt kann ich es nicht mehr, obwohl ich es möchte.</p> |
|---|---|

K

- 0 Ich bin nicht reizbarer als sonst.
 1 Ich bin jetzt leichter verärgert oder gereizt als früher.
 2 Ich fühle mich dauernd gereizt.
 3 Die Dinge, die mich früher geärgert haben, berühren mich nicht mehr.

L

- 0 Ich habe nicht das Interesse an Menschen verloren.
 1 Ich interessiere mich jetzt weniger für Menschen als früher.
 2 Ich habe mein Interesse an anderen Menschen zum größten Teil verloren.
 3 Ich habe mein ganzes Interesse an anderen Menschen verloren.

M

- 0 Ich bin so entschlußfreudig wie immer.
 1 Ich schiebe Entscheidungen jetzt öfter als früher auf.
 2 Es fällt mir jetzt schwerer als früher, Entscheidungen zu treffen.
 3 Ich kann überhaupt keine Entscheidungen mehr treffen.

N

- 0 Ich habe nicht das Gefühl, schlechter auszusehen als früher.
 1 Ich mache mir Sorgen, daß ich alt oder unattraktiv aussehe.
 2 Ich habe das Gefühl, daß Veränderungen in meinem Aussehen eintreten, die mich häßlich machen.
 3 Ich finde mich häßlich.

O

- 0 Ich kann so gut arbeiten wie früher.
 1 Ich muß mir einen Ruck geben, bevor ich eine Tätigkeit in Angriff nehme.
 2 Ich muß mich zu jeder Tätigkeit zwingen.
 3 Ich bin unfähig zu arbeiten.

P

- 0 Ich schlafe so gut wie sonst.
 1 Ich schlafe nicht mehr so gut wie früher.
 2 Ich wache 1 bis 2 Stunden früher auf als sonst, und es fällt mir schwer, wieder einzuschlafen.
 3 Ich wache mehrere Stunden früher auf als sonst und kann nicht mehr einschlafen.

Q

- 0 Ich ermüde nicht stärker als sonst.
 1 Ich ermüde schneller als früher.
 2 Fast alles ermüdet mich.
 3 Ich bin zu müde, um etwas zu tun.

R

- 0 Mein Appetit ist nicht schlechter als sonst.
 1 Mein Appetit ist nicht mehr so gut wie früher.
 2 Mein Appetit hat sehr stark nachgelassen.
 3 Ich habe überhaupt keinen Appetit mehr.

S

- 0 Ich habe in letzter Zeit kaum abgenommen.
 1 Ich habe mehr als 2 Kilo abgenommen.
 2 Ich habe mehr als 5 Kilo abgenommen.
 3 Ich habe mehr als 8 Kilo abgenommen.

Ich esse absichtlich weniger, um abzunehmen:

JA NEIN

T

- 0 Ich mache mir keine größeren Sorgen um meine Gesundheit als sonst.
 1 Ich mache mir Sorgen über körperliche Probleme, wie Schmerzen, Magenbeschwerden oder Verstopfung.
 2 Ich mache mir so große Sorgen über gesundheitliche Probleme, daß es mir schwerfällt, an etwas anderes zu denken.
 3 Ich mache mir so große Sorgen über gesundheitliche Probleme, daß ich an nichts anderes mehr denken kann.

U

- 0 Ich habe in letzter Zeit keine Veränderung meines Interesses an Sex bemerkt.
 1 Ich interessiere mich weniger für Sex als früher.
 2 Ich interessiere mich jetzt viel weniger für Sex.
 3 Ich habe das Interesse an Sex völlig verloren.

_____ Subtotal Seite 2

_____ Subtotal Seite 1

_____ Summenwert

9.7 HADS-D

HADS-D

Code:	H-Studie	
Probanden-Nr:	_____	
Name, Vorname:	_____	Datum: _____

- | | |
|---|--|
| 1. Ich fühle mich angespannt oder überreizt. | <input type="checkbox"/> meistens
<input type="checkbox"/> oft
<input type="checkbox"/> gelegentlich
<input type="checkbox"/> überhaupt nicht |
| 2. Ich kann mich noch so freuen wie früher. | <input type="checkbox"/> ganz genau so
<input type="checkbox"/> nicht ganz so sehr
<input type="checkbox"/> nur noch ein wenig
<input type="checkbox"/> kaum oder gar nicht |
| 3. Mich überkommt eine ängstliche Vorahnung, dass etwas Schreckliches passieren könnte. | <input type="checkbox"/> ja, sehr stark
<input type="checkbox"/> ja, aber nicht allzu sehr
<input type="checkbox"/> etwas, aber es macht mir keine Sorgen
<input type="checkbox"/> überhaupt nicht |
| 4. Ich kann lachen und die lustige Seite der Dinge sehen. | <input type="checkbox"/> ja, so viel wie immer
<input type="checkbox"/> nicht mehr ganz so viel
<input type="checkbox"/> inzwischen viel weniger
<input type="checkbox"/> überhaupt nicht |
| 5. Mir gehen beunruhigende Dinge durch den Kopf. | <input type="checkbox"/> einen Großteil der Zeit
<input type="checkbox"/> verhältnismäßig oft
<input type="checkbox"/> von Zeit zu Zeit, aber nicht allzu oft
<input type="checkbox"/> nur gelegentlich / nie |
| 6. Ich fühle mich glücklich. | <input type="checkbox"/> überhaupt nicht
<input type="checkbox"/> selten
<input type="checkbox"/> manchmal
<input type="checkbox"/> meistens |
| 7. Ich kann behaglich dasitzen und mich entspannen. | <input type="checkbox"/> ja, natürlich
<input type="checkbox"/> gewöhnlich schon |

8. Ich fühle mich in meinen Aktivitäten gebremst.
- nicht oft
 - überhaupt nicht
 - fast immer
 - sehr oft
 - manchmal
 - überhaupt nicht
9. Ich habe manchmal ein ängstliches Gefühl in der Magengrube.
- überhaupt nicht
 - gelegentlich
 - ziemlich oft
 - sehr oft
10. Ich habe das Interesse an meiner äußeren Erscheinung verloren.
- ja, stimmt genau
 - ich kümmere mich nicht so sehr darum, wie ich sollte
 - möglicherweise kümmere ich mich zu wenig darum
 - ich kümmere mich soviel darum wie immer
11. Ich fühle mich rastlos, muss immer in Bewegung sein.
- ja, tatsächlich sehr
 - ziemlich
 - nicht sehr
 - überhaupt nicht
12. Ich blicke mit Freude in die Zukunft.
- ja, sehr
 - eher weniger als früher
 - viel weniger als früher
 - kaum bis gar nicht
13. Mich überkommt plötzlich ein panikartiger Zustand.
- ja, tatsächlich sehr oft
 - ziemlich oft
 - nicht sehr oft
 - überhaupt nicht
14. Ich kann mich an einem guten Buch, einer Radio- oder Fernsehsendung freuen.
- oft
 - manchmal
 - eher selten
 - sehr selten

9.8 WEIMuS

„Fatigue“ Fragebogen

Code: _____

Datum: _____

Sehr geehrte, liebe Patientin,

sehr geehrter, lieber Patient,

die erhöhte Erschöpfbarkeit („Fatigue“) ist ein häufiges Symptom bei vielen neurologischen Krankheiten, die sich in einer erhöhten Tagesmüdigkeit und mangelnder Ausdauerleistung äußern kann. Die Erfassung dieses oftmals beeinträchtigenden Symptoms ist schwierig und beruht überwiegend auf Fragebogen, die allerdings bisher wenig aussagekräftig sind. Daher haben wir einen neuen Fragebogen entwickelt, der auch an einer Gruppe mit nicht-neurologischen Patienten überprüft werden muss. Sollten Sie als „Kontrollgruppe“ an dieser Untersuchung mitwirken wollen, bitten wir Sie, die beiliegenden Fragebogen auszufüllen und auf Station abzugeben. Wenn nicht anders angegeben, beziehen sich diese Fragen auf die durchschnittliche Befindlichkeit während der letzten Woche.

Die Daten werden den Datenschutzbestimmungen gemäß anonymisiert gesammelt und verarbeitet. Selbstverständlich ist Ihre Teilnahme freiwillig und hat keine Auswirkungen auf Ihre weitere Behandlung, insbesondere ergeben sich hieraus für Sie keine weiteren Verpflichtungen.

Vielen Dank für Ihre Mitarbeit!

WEIMuS-Fragebogen

Der folgende Fragebogen enthält Feststellungen, die Sie bitte darauf hin beurteilen, wie häufig diese in der letzten Woche für Sie zutreffend waren. Bitte geben Sie zu jeder Feststellung eine Antwort. Antworten Sie bitte ohne langes Grübeln. Es gibt dabei kein „Richtig“ oder „Falsch“! Entscheidend ist, wie Sie die Situation erleben, bzw. erlebt haben.

Während der letzten Woche ...	fast nie	selten	manch- mal	häufig	fast immer
... gehörte die Erschöpfung zu den drei, mich am meisten behindernden Beschwerden	<input type="checkbox"/>				
... war ich aufgrund meiner Erschöpfung nicht in der Lage, klar zu denken	<input type="checkbox"/>				
... hatte ich aufgrund meiner Erschöpfung Schwierigkeiten, meine Gedanken zu Hause oder bei der Arbeit zusammenzuhalten	<input type="checkbox"/>				
... behinderte die Erschöpfung körperliche Betätigung	<input type="checkbox"/>				
... hatte ich aufgrund meiner Erschöpfung Schwierigkeiten, mich zu konzentrieren	<input type="checkbox"/>				
... führte körperliche Betätigung zu vermehrter Erschöpfung	<input type="checkbox"/>				
... war ich aufgrund meiner Erschöpfung vergesslich	<input type="checkbox"/>				
... hinderte mich die Erschöpfung bei der Ausführung bestimmter Aufgaben und Pflichten	<input type="checkbox"/>				
... hatte ich aufgrund meiner Erschöpfung Schwierigkeiten, Sachen zu beenden, bei denen ich mich konzentrieren musste	<input type="checkbox"/>				
... war ich aufgrund meiner Erschöpfung wenig motiviert, Sachen zu tun, bei denen ich mich konzentrieren musste	<input type="checkbox"/>				

Während der letzten Woche ...	fast nie	selten	manch- mal	häufig	fast immer
... hatte die Erschöpfung Einfluss auf meine Arbeit oder meine Familie oder mein soziales Leben	<input type="checkbox"/>				
... verursachte die Erschöpfung häufig Probleme für mich	<input type="checkbox"/>				
... war ich aufgrund meiner Erschöpfung weniger aufmerksam	<input type="checkbox"/>				
... war aufgrund meiner Erschöpfung mein Denken verlangsamt	<input type="checkbox"/>				
... hatte ich aufgrund meiner Erschöpfung Schwierigkeiten, über längere Zeit Dinge zu verfolgen	<input type="checkbox"/>				
... beeinflusste die Erschöpfung meine körperliche Belastbarkeit	<input type="checkbox"/>				
... war ich schnell erschöpft	<input type="checkbox"/>				

9.9 PSS

Code:	H-Studie		
Probanden-Nr:	_____		
Name, Vorname:	_____	Datum:	_____

Die folgenden Fragen beziehen sich auf Ihre Gefühle und Gedanken während des **letzten Monats**. Bei jeder Frage werden Sie gebeten anzugeben, wie häufig Sie in eine bestimmte Richtung dachten oder fühlten. Am besten beantworten Sie alle Fragen zügig und spontan. Versuchen Sie also nicht zu zählen, wie häufig Sie ein bestimmtes Gefühl hatten, sondern schätzen Sie einfach, welche Antwort am ehesten zutrifft!

	Niemals	Fast nie	Manchmal	Öfter	Sehr oft
1. Wie häufig waren Sie im letzten Monat bestürzt über etwas, das unerwartet passierte?	0	1	2	3	4
2. Wie oft hatten Sie im letzten Monat das Gefühl, wichtige Dinge im Leben nicht kontrollieren zu können?	0	1	2	3	4
3. Wie oft fühlten Sie sich im letzten Monat nervös und gestresst?	0	1	2	3	4
4. Wie oft kam es im letzten Monat vor, dass Sie mit verwirrenden kleinen Ärgernissen zufrieden stellend fertig wurden?	0	1	2	3	4
5. Wie oft kam es im letzten Monat vor, dass Sie wichtige Veränderungen, die sich in Ihrem Leben ereignet haben, gut bewältigt / verarbeitet haben?	0	1	2	3	4
6. Wie oft waren Sie im letzten Monat zufrieden darüber, wie Sie Ihre Probleme gelöst haben?	0	1	2	3	4
7. Wie oft hatten Sie im letzten Monat das Gefühl, dass die Dinge so laufen, wie Sie es gerne hätten?	0	1	2	3	4
8. Wie oft hatten Sie im letzten Monat das Gefühl, dass Sie mit dem, was Sie zu bewältigen hatten, nicht zurecht kamen?	0	1	2	3	4
9. Wie oft hatten Sie im letzten Monat das Gefühl, dass Sie Ärger in Ihrem Leben kontrollieren können?	0	1	2	3	4
10. Wie oft hatten Sie im letzten Monat das Gefühl, dass Sie die Dinge in der Hand haben?	0	1	2	3	4
11. Wie oft haben Sie sich im letzten Monat über Dinge geärgert, die außerhalb Ihrer Kontrolle lagen?	0	1	2	3	4
12. Wie oft haben Sie im letzten Monat bemerkt, dass Sie über Ihre Ziele nachdachten, die Sie noch zu erreichen haben?	0	1	2	3	4
13. Wie oft konnten Sie im letzten Monat kontrollieren, wie Sie Ihre Zeit verbringen?	0	1	2	3	4
14. Wie oft hatten Sie im letzten Monat das Gefühl, dass sich Schwierigkeiten so häufen, dass Sie sie nicht mehr bewältigen können?	0	1	2	3	4

9.10 EDSS

Version: 24-10-04

EDSS - NEUROSTATUS (nach Kurztest/Kappos)

FUNKTIONELLE SYSTEME

- 1. MOTORISCHE FUNKTIONEN**
 - 0 = normal
 - 1 = abnorme Befunde ohne Behinderung
 - 2 = minimale Behinderung, Patient klärt über Ermüdbarkeit oder KG 4 in 1-2 Muskelgruppen
 - 3 = leichte oder mittelschwere Paraparesis oder Hemiparesis mit voller Beweglichkeit gegen Schwerkraft (KG 5-3). Oder: schwere Monoparesis (KG 2) oder weniger
 - 4 = ausgeprägte Paraparesis oder Hemiparesis (KG 3-1), mittelschwere Tetraparesis (KG 3) oder Monoplegie
 - 5 = Paraplegie (KG 0 oder 1), Hemiplegie oder ausgeprägte Tetraplegie (KG 2-1)
 - 6 = Tetraplegie
- Hüpfen auf einem Fuß:
 - 0 = normal, 1 = 6-10ml, 2 = 1-5ml, 3 = nicht möglich
 - RE:
- 2. ZEREBELLÄRE FUNKTIONEN**
 - 0 = normal
 - 1 = abnorme Befunde ohne Behinderung
 - 2 = leichte Ataxie (keine Konzeptionsataxie), Seitengang unsicher, erkennbarer Tremor
 - 3 = mäßige Rump- oder Extremitätenataxie mit Funktionsstörung, normales Gehen unsicher
 - 4 = schwere Extremitätenataxie (geht alleine nur einige Schritte, sitzt nicht ohne Stütze, Funktion konstant erschwert)
 - 5 = Unfähigkeit zu koordinierten Bewegungen infolge Ataxie
 - X = Schwäche Interferiert mit Test, Reine schwere Gangataxie = Grad 3
- 3. HIRNSTAMMFUNKTIONEN**
 - 0 = normal
 - 1 = abnorme Untersuchungsbefunde
 - 2 = mäßiger Nyktismus (nicht primär, aber BRN) oder anderweitig leichte Behinderung
 - 3 = ausgeprägter Nyktismus, deutliche Paresen von äußeren Augenmuskeln, mäßige Funktionsstörung anderer Hirnnerven
 - 4 = deutliche Dysarthrie oder andere ausgeprägte Funktionsstörungen
 - 5 = Unfähigkeit zu sprechen oder zu schlucken
- 4. SENSORIUM**
 - 0 = normal
 - 1 = Abschwächung von Vibrations- (5-6/8) oder Zahlen-Erkennen an einer oder 2 Extremitäten
 - 2 = leichte Verminderung von Berührung-, Schmerz- oder Lageempfinden; und/oder mäßige (1-4/8) Abschwächung des Vibrations- in 1 oder 2 Extremitäten; oder Verminderung entweder des Vibrations- oder des Zahlenerkennens allein an 3 oder 4 Extremitäten
 - 3 = mäßige Verminderung v. Berührungs-, Schmerz- o. Lageempfinden sowie/oder Verlust des Vibrations- in 1 od. 2 Extremitäten; od. leichte Verminderung von Berührungs- od. Schmerzempfinden sowie/od. mäßige Verminderung in allen propriozeptiven Tests in 3 od. 4 Extremitäten
 - 4 = deutliche Verminderung von Berührung-, Schmerzempfinden und Propriozeption einer oder kombiniert an 1 od. 2 Extremitäten; oder mäßige Verminderung von Berührungs- od. Schmerzempfinden sowie/oder schwere Einschränkung der Propriozeption in mehr als 2 Extremitäten; oder Verlust der Propriozeption in 1 Extremität
 - 5 = weitgehender Sensibilitätsverlust in 1 oder 2 Extremitäten; oder mäßige Verminderung der Berührungs- oder Schmerzempfindung und/oder Verlust der Propriozeption am größten Teil des Körpers
 - 6 = weitgehender Sensibilitätsverlust unterhalb des Kopfes
- 5. BLASEN-MASTDARMFUNKTIONEN**
 - 0 = normal
 - 1 = leichter Hamnverhalt, leichter Hamndrang
 - 2 = mäßig ausgeprägter Hamn- und/oder Stuhlverhalt. Mäßig ausgeprägter imperativer Hamn-, bzw. Stuhldrang. Seltene Hamnkontinenz (<1Woche), Vorigen nötig
 - 3 = häufige Urinkontinenz. (mehrfach/Woche bis 1/Tag), Intermitt. Selbstkatheterisierung 1-2/die, manuelle Blasen- bzw. Darmentleerung
 - 4 = beinahe konstante Katheterisierung oder intermitt. >2mal/die und konstante Verwendung von Hilfsmitteln zur Stuhlentleerung
 - 5 = Verlust der Blasenfunktionen
 - 6 = Verlust von Blasen- und Darmfunktionen
- 6. SEHFUNKTIONEN (VISUS KORRIGIERT)**
 - 0 = normal
 - 1 = Skotom, schlechtes Auge <1,0, besseres >0,67
 - 2 = schwächeres Auge mit Skotom und/oder Visus 0,67-0,34
 - 3 = schwächeres Auge mit ausgedehntem Skotom oder mäßige Gesichtsfeld Einschränkung, oder mit maximalem Visus 0,35-0,2
 - 4 = schwächeres Auge mit deutlicher Gesichtsfeld Einschränkung und/oder maximalem Visus von 0,1-0,2; Grad 3 plus maximaler Visus des besseren Auges 0,3 oder weniger
 - 5 = schwächeres Auge mit maximalem Visus unter 0,1, Grad 4 plus maximaler Visus des besseren Auges von 0,3 oder weniger
 - 6 = Grad 5 plus maximaler Visus des besseren Auges 0,3 oder weniger
- 7. GEISTIGE FUNKTIONEN**
 - 0 = normal
 - 1 = Stimmungsschwankungen, dem Patienten nicht bewusst
 - 2 = leichte organische Wesensänderung, Patient oder Umfeld bewusst, insbesondere unter Stress deutlich oder Fatigue
 - 3 = mäßiggradige organische Wesensänderung
 - 4 = ausgeprägte organische Wesensänderung, in 1-2 von Zell/Ort/Person nicht orientiert
 - 5 = schwere Demenz, komplettes Desorientieren

EDSS - Wert:

LEISTUNGSSKALA

- 0,0 = normale neurol. Untersuchung.
- 1,0 = keine Behinderung, minimale Abnormitäten in einem funkt. System (FS) (d.h. Grad 1).
- 1,5 = keine Behinderung, minimale Abnormitäten in mehr als einem FS (mehr als einmal Grad 1).
- 2,0 = minimale Behinderung in einem FS (ein FS Grad 2, andere 0 oder 1).
- 2,5 = minimale Behinderung in 2 FS (zwei FS Grad 2, andere 0 oder 1).
- 3,0 = mäßiggradige Behinderung in einem FS (ein FS Grad 3, andere 0 oder 1) oder leichte Behinderung in 3 oder 4 FS (3 oder 4 FS Grad 2, andere 0 oder 1), aber voll gefählig.
- 3,5 = voll gefählig, aber mit mäßiger Behinderung in einem FS (Grad 3) und ein oder 2 FS Grad 2; oder 2 FS Grad 3; oder 5 FS Grad 2 (andere 0 oder 1).
- 4,0 = gefählig ohne Hilfe und Rast für mindestens 500 m. Aktiv während ca. 12 h pro Tag trotz relativ schwere Behinderung (ein FS Grad 4, übrige 0 oder 1).
- 4,5 = gefählig ohne Hilfe und Rast für mindestens 300 m. Genztäglig arbeitsfähig. Gewisse Einschränkung der Aktivität, benötigt minimale Hilfe, relativ schwere Behinderung (ein FS Grad 4, übrige 0 oder 1).
- 5,0 = gefählig ohne Hilfe und Rast für etwa 200 m. Behinderung schwer genug, um tägl. Aktivität zu beeinträchtigen (z.B. ganztäglig zu arbeiten ohne besondere Vorkehrungen). (Ein FS Grad 5, übrige 0 oder 1; oder Kombination niedrigerer Grade, die aber über die für Stufe 4,0 geltenden Angaben hinausgehen).
- 5,5 = gefählig ohne Hilfe und Rast für etwa 100 m. Behinderung schwer genug, um normale tägl. Aktivität unmöglich zu machen (FS Äquivalente wie Stufe 5,0).
- 6,0 = bedarf Intermitterend oder auf einer Seite konstant der Unterstützung (Krücke, Stock, Schiene) um etwa 100 m ohne Rast zu gehen. (FS-Äquivalente wie 6,0)
- 6,5 = benötigt konstant beidseits Hilfsmittel (Krücke, Stock, Schiene), um etwa 20 m ohne Rast zu gehen. (FS-Äquivalente; Kombination von mehr als zwei FS Grad 3 plus). Wer signifikant mehr als 100m mit beidseitiger Unterstützung geht wird dennoch bei 6,0 eingestuft.
- 7,0 = unfähig, selbst mit Hilfe mehr als 5 m zu gehen. Weilgehend an den Rollstuhl gebunden. Bewegt den Rollstuhl selbst und transferiert ohne Hilfe (FS-Äquivalente Kombinationen von mehr als 2 FS Grad 4 plus, selten, Pyramidenbahn Grad 5 allein).
- 7,5 = unfähig, mehr als ein paar Schritte zu tun. An den Rollstuhl gebunden. Benötigt Hilfe für Transfer. Bewegt Rollstuhl selbst, aber vermag nicht den ganzen Tag im Rollstuhl zu verbringen. Benötigt evtl. motoris. Rollstuhl (FS-Äquivalente wie 7,0).
- 8,0 = weitgehend an Bett oder Rollstuhl gebunden; pflegt sich weitgehend selbständig. Meist guter Gebrauch der Arme (FS-Äquivalente Kombinationen meist von Grad 4 plus in mehreren Systemen).
- 8,5 = weitgehend ans Bett gebunden, auch während des Tages. Eigener nützlicher Gebrauch der Arme, eigene Selbstpflege möglich (FS-Äquivalente wie 8,0).
- 9,0 = hilfloser Pat. im Bett. Kann essen und kommunizieren (FS-Äquivalente sind Kombinationen, meist Grad 4 plus).
- 9,5 = gänzlich hilfloser Pat. Unfähig zu essen, zu schlucken oder zu kommunizieren (FS-Äquivalente sind Kombinationen von Grad 4 und schlechter).
- 10 = Tod infolge MS.

MCAMBS (VERSION AB 01.01.2003)

D (Disability): R (Rezidiv): P (Progression): H (Handicap):

- D1 = keine Symptome
- D2 = leichte Symptome
- D3 = mäßige Symptome (Gehstrecke begrenzt, Fatigue o. andere Beschwerden, die mit Arbeit interferiert)
- D4 = schwere Symptome (Kontinenzhilfen/lesen unmöglich/1-2 Arme nicht benutzbar/ods. Unterstützung beim Gehen o. Gehstrecke unter 60m, Schmerz ++, Kognition deutlich schlecht)
- D5 = Gehstrecke 0m, ganz auf Rollstuhl angewiesen
- D6 = bettlägerig o.ä.
- R1 = stabil
- R2 = schlechter aber nicht sicherer Schub oder Besserung nach Schub
- R3 = sicherer leichter Schub
- R4 = sicherer mäßig schwerer Schub
- R5 = sicherer schwerer Schub, welcher Aufnahme erfordert
- P1 = keine Veränderungen
- P2 = geringe Verschlechterung im letzten Jahr
- P3 = mäßige Verschlechterung im letzten Jahr
- P4 = deutliche Verschlechterung im letzten Jahr
- P5 = massive Verschlechterung

9.11 SDMT

KEY

(-	+	Γ	⊥	>	+)	÷
1	2	3	4	5	6	7	8	9

(⊥	-	(+	>	-	Γ	(>	-	(>	(-

Γ	>	(-	⊥	>	+	Γ	(-	>	÷	Γ	+)

Γ	⊥	+)	(+	Γ)	⊥	-	÷	+	Γ	+

-	Γ	⊥	(>	Γ	(⊥	>	+	÷)	+	>	Γ

÷	⊥)	+	>	+	Γ	⊥	-	+	÷	-)	(

>	÷	+	-	+	>	Γ	÷	(+	-	⊥	>)	Γ

-)	+	÷	+	+)	⊥	(÷	-	(Γ	+	>

⊥	-	(>	Γ	-	(>	÷	+	+	⊥	Γ)	÷

Table 3
Adult Norms for Mean Written and Oral (Retest) SDMT Scores by Age Group and Level of Education

Standard Deviation Units ^a	Age Range											
	18-24		25-34		35-44		45-54		55-64		65 or More	
	Written	Oral	Written	Oral	Written	Oral	Written	Oral	Written	Oral	Written	Oral
12 Years or Less of Education ^b												
0 SD	29	27	29	33	27	28	19	23	19	22	6	8
.5 SD	34	33	33	38	31	34	23	28	23	26	11	14
1.0 SD	38	39	37	42	35	39	28	33	27	31	15	20
1.5 SD	42	44	41	47	39	44	33	38	31	35	20	25
2.0 SD	46	50	45	51	43	49	38	44	35	40	24	31
2.5 SD	50	56	49	56	47	55	42	49	39	45	29	36
3.0 SD	54	61	53	61	52	60	47	54	43	49	33	42
3.5 SD	59	67	57	65	56	65	52	59	47	54	38	48
4.0 SD	63	73	61	70	60	70	57	64	51	58	42	53
4.5 SD	67	78	65	74	64	76	62	70	55	63	47	59
5.0 SD	71	84	69	79	68	81	66	75	59	67	51	65
5.5 SD	75	90	73	83	72	86	71	80	63	72	56	70
6.0 SD	79	95	77	88	76	91	76	85	67	76	60	76
13 Years or More of Education ^c												
3.0 SD	31	32	30	31	21	27	27	32	23	28	10	12
2.5 SD	37	38	35	37	26	33	31	37	27	32	15	19
2.0 SD	42	45	40	42	32	38	35	41	31	37	21	26
1.5 SD	47	51	44	48	37	44	40	45	35	41	27	33
1.0 SD	52	57	49	54	43	50	44	50	39	46	32	39
0.5 SD	57	64	53	60	49	55	48	54	43	50	38	46
0.0 SD	62	70	58	66	54	61	52	58	48	54	44	53
-0.5 SD	67	76	62	72	60	67	57	63	52	59	49	60
+1.0 SD	72	83	67	77	65	72	61	67	56	63	55	66
+1.5 SD	77	89	71	83	71	78	65	71	60	68	60	73
+2.0 SD	82	95	76	89	77	84	69	76	64	72	66	80
+2.5 SD	87	102	80	95	82	89	73	80	68	77	72	87
+3.0 SD	92	108	85	101	88	95	78	84	73	81	77	94

^aSD = standard deviation from the mean.

^bn = 477.

^cn = 830.

9.12 Tabellenverzeichnis

Tab. 5.6.a: Dex-CRH-Test: ACTH und Cortisol im Plasma.....	53
Tab. 5.6.b: Dex-Test: Mittlere AUC der CAR sowie des CDP.....	55
Tab. 6.1.a: Gruppenprofile auf Basis der Einteilung in n = 28 nicht depressive (MS) und n = 16 depressive (MS+D) Patientinnen mit Multipler Sklerose.....	61
Tab. 6.2.a: Vergleich CAR + CDP unter 0,5 mg (Pilotstudie) bzw. 0,25 mg Dexamethason bei Gesunden.....	64
Tab. 6.5.a: Vergleich der Gruppen „MS“ und „MS+D“ bezüglich der angewandten Immuntherapie. ...	81
Tab. 6.6.a: Allgemeine biologische Faktoren und Gesundheitsverhalten der Gruppen „MS“ + „MS+D“.....	82
Tab. 6.6.b: Familienstand im Gruppenvergleich „MS“ vs. „MS+D“.....	83
Tab. 6.6.c: Schulbildung im Gruppenvergleich „MS“ vs. „MS+D“.....	83
Tab. 6.6.d: Berufsausbildung im Gruppenvergleich „MS“ vs. „MS+D“.....	84
Tab. 6.6.e: Aktuelle Erwerbstätigkeit im Gruppenvergleich „MS“ vs. „MS+D“.....	84
Tab. 6.6.f: Krankheitsdauer und -ausprägung im Gruppenvergleich „MS“ vs. „MS+D“.....	86
Tab. 6.6.g: Fatigue-Symptomatik anhand des WEIMuS und Prozessgeschwindigkeit und Aufmerksamkeit anhand des SDMT im Gruppenvergleich „MS“ vs. „MS+D“.....	87
Tab. 6.7.a: Kreuztabelle „depressiv“ / „nicht depressiv“ laut BDI (Cut-Off 13) vs. HADS (Cut-Off 6). ..	90
Tab. 6.7.b: Kreuztabelle SKID vs. BDI (Cut-Off 13 bzw. 18 Punkte).....	92
Tab. 6.7.c: Kreuztabelle „depressiv“ / „nicht depressiv“ laut BDI (Cut-Off 13) vs. Screeningfragen (SF).....	97
Tab. 6.7.d: Kreuztabelle „depressiv“ / „nicht depressiv“ laut SKID vs. Screeningfragen (SF).....	97
Tab. 6.8.a: Cortisol-Parameter zu den Zeitpunkten 1 = November 2006 und 2 = Mai 2007.....	100
Tab. 9.2.a: Parameter der Cortisol-Sekretion im Dex-Test, Vergleich der beiden Gruppen nicht depressive MS-Patientinnen (MS) vs. depressive MS-Patientinnen (MS+D):KS-Test, Levene-Test und t-Test.....	125
Tab. 9.2.b: Parameter der Cortisol-Sekretion im Dex-Test, Vergleich der beiden Gruppen „MS“ vs. „MS+D“: U-Test nach Wilcoxon, Mann und Whitney.....	126
Tab. 9.2.c: Parameter der Cortisol-Sekretion im Dex-Test, Vergleich der MS-Patientinnen (M; MS+D) mit gesunden Kontrollen (K): Varianzanalyse mit Kontrastbildung.....	127
Tab. 9.2.d: Lymphozyten-Subpopulationen und Zytokinproduktion, Vergleich der beiden Gruppen nicht depressive MS-Patientinnen (MS) vs. depressive MS-Patientinnen (MS+D): KS-Test, Levene-Test und t-Test.....	128
Tab. 9.2.e: Lymphozyten-Subpopulationen und Zytokinproduktion, Vergleich der beiden Gruppen nicht depressive MS-Patientinnen (MS) vs. depressive MS-Patientinnen (MS+D): U-Test nach Wilcoxon, Mann und Whitney.....	130
Tab. 9.2.f: Parameter der Cortisol-Sekretion im Dex-Test, Subgruppenanalyse auf der Basis der Ausprägung der Depressivität (MS = nicht depressiv; MS+D = leicht depressiv; MS+DD = schwer depressiv): KS-Test, Levene-Test und Varianzanalyse.....	131

Tab. 9.2.g: Sekretion der Zytokine TNF- α und IFN- γ durch T-Zellen: Subgruppenanalyse auf der Basis der Ausprägung der Depressivität (MS = nicht depressiv; MS+D = leicht depressiv; MS+DD = schwer depressiv): KS-Test, Levene-Test und Varianzanalyse.	133
Tab. 9.2.h: Parameter der Cortisol-Sekretion im Dex-Test, Subgruppenanalyse auf der Basis der angewandten Immuntherapie (keine; GLA = Glatirameracetat; IF = Interferon beta): Varianzanalyse.	134
Tab. 9.2.i Lymphozyten-Subpopulationen und Zytokinproduktion, Subgruppenanalyse auf der Basis der angewandten Immuntherapie (keine; GLA = Glatirameracetat; IF = Interferon beta): Varianzanalyse mit Kontrastbildung.	135
Tab. 9.2.j: Krankheitsausprägung der MS: Subgruppenanalyse auf der Basis der angewandten Immuntherapie (keine; GLA = Glatirameracetat; IF = Interferon beta): Rang-Varianzanalyse.	136
Tab. 9.2.k: <i>Fatigue-Symptomatik anhand des WEIMuS: Subgruppenanalyse auf der Basis der angewandten Immuntherapie</i> (keine; GLA = Glatirameracetat; IF = Interferon beta): <i>Varianzanalyse mit Kontrastbildung</i>	136
Tab. 9.2.l: Depressions-Scores: Subgruppenanalyse auf der Basis der angewandten Immuntherapie (keine; GLA = Glatirameracetat; IF = Interferon beta): Varianzanalyse mit Kontrastbildung.	136
Tab 9.2.m: Allgemeine Faktoren: KS-Test, Levene-Test und t-Test.	137
Tab. 9.2.n: Allgemeine Faktoren: U-Test nach Wilcoxon, Mann und Whitney.	137
Tab. 9.2.o: Anamnese und Erkrankungsausprägung: KS-Test, Levene-Test und T-Test.	138
Tab. 9.2.p: Anamnese und Erkrankungsausprägung: U-Test nach Wilcoxon, Mann und Whitney. ...	138
Tab. 9.2.q: Fatigue und Kognition: KS-Test, Levene-Test und t-Test.	139
Tab. 9.2.r: Fatigue und Kognition: U-Test nach Wilcoxon, Mann und Whitney.	139
Tab. 9.2.s: Verteilungsmaße und KSA-Test für den BDI, die HADS-D und die Screeningfragen (SF): Überblick über das Gesamtkollektiv.	140
Tab. 9.2.t: Verteilungsmaße und statistische Analysen für den BDI und die HADS-D, bezogen auf die Gruppeneinteilung anhand des BDI mit einem Cut-Off-Wert von 13 Punkten.	141
Tab. 9.2.u: Verteilungsmaße und statistische Analysen für die Screeningfragen (SF), bezogen auf die Gruppeneinteilung anhand des BDI mit einem Cut-Off-Wert von 13 Punkten.	142
Tab. 9.2.v: Verteilungsmaße und statistische Analysen für die Screeningfragen (SF), bezogen auf die Gruppeneinteilung anhand ihres Mittelwertes mit einem Cut-Off-Wert von 2,5.	143
Tab. 9.2.w: Verteilungsmaße und statistische Analysen für die Screeningfragen (SF), bezogen auf das Vorhandensein einer Major Depression (MD) laut des SKID.	144

9.13 Abbildungsverzeichnis

Abb. 5.5.a: Berechnung der Area under the curve (AUC).....	50
Abb. 5.6.a: Pilotstudie: Im Rahmen des Dex-CRH-Tests erhobene mittlere ACTH-Konzentration im Plasma.....	54
Abb. 5.6.b: Pilotstudie: Im Rahmen des Dex-CRH-Tests erhobene ACTH- Konzentrationen der einzelnen Probandinnen.....	54
Abb. 5.6.c: Pilotstudie: Im Rahmen des Dex-CRH-Tests erhobene mittlere Cortisol-Konzentration im Plasma.....	54
Abb. 5.6.d: Pilotstudie: Im Rahmen des Dex-CRH-Tests erhobene Cortisol-Konzentrationen der einzelnen Probandinnen.....	54
Abb. 5.6.e: Pilotstudie: Im Rahmen des Dex-Tests erhobene mittlere Cortisol-Konzentrationen im Speichel ohne Suppression durch Dexamethason.....	56
Abb. 5.6.f: Pilotstudie: Im Rahmen des Dex-Tests erhobene Cortisol-Konzentrationen im Speichel der einzelnen Probandinnen ohne Suppression durch Dexamethason.....	56
Abb. 5.6.g: Pilotstudie: Im Rahmen des Dex-Tests erhobene mittlere Cortisol-Konzentrationen im Speichel nach Suppression mit Dexamethason.....	56
Abb. 5.6.h: Pilotstudie: Im Rahmen des Dex-Tests erhobene Cortisol-Konzentrationen der einzelnen Probandinnen im Speichel nach Suppression mit Dexamethason.....	56
Abb. 6.1.a: Die ausgangs erstellte Liste enthielt die Daten von 240 Patientinnen, von denen mit 57 Patientinnen ein Termin zur Aufnahme in die Studie gemacht wurde. Die übrigen Patientinnen waren entweder telefonisch nicht erreichbar oder es gab Gründe gegen eine Teilnahme.....	60
Abb. 6.2.a: Mittlere Cortisol-Konzentration im Speichel der gesunden Kontrollen im Tagesverlauf, ohne Suppression durch Dexamethason.....	63
Abb. 6.2.b: Cortisol-Konzentrationen der einzelnen gesunden Kontrollprobandinnen im Tagesverlauf, ohne Suppression durch Dexamethason.....	63
Abb. 6.2.c: Mittlere Cortisol-Konzentration im Speichel der gesunden Kontrollen im Tagesverlauf, nach Suppression mit Dexamethason.....	63
Abb. 6.2.d: Cortisol-Konzentrationen der einzelnen gesunden Kontrollprobandinnen im Tagesverlauf, nach Suppression mit Dexamethason.....	63
Abb. 6.2.e: Die depressiven Patientinnen (rote Kurven) zeigen eine höhere und steiler ansteigende morgendliche Cortisol-Ausschüttung als die nicht depressiven Patientinnen (grüne Kurven) sowohl in der basalen ...	66
Abb. 6.2.f: ... als auch in der supprimierten CAR.....	66
Abb. 6.2.g: Die depressiven Patientinnen (rote Kurven) zeigen erhöhte abendliche Cortisol-Werte als die nicht depressiven Patientinnen (grüne Kurven) sowohl in den basalen ...	66
Abb. 6.2.h: ... als auch in den supprimierten Profilen. Das supprimierte Profil verläuft zusätzlich flacher.....	66
Abb. 6.2.i: Die depressiven MS-Patientinnen zeigen die höchste Cortisol-Sekretion, v. a. morgens und spät abends.....	71

Abb. 6.2.j: Die Cortisol-Ausschüttung ließ sich bei den gesunden Kontrollen am stärksten durch Dexamethason unterdrücken.	71
Abb. 6.3.a: Die depressiven MS-Patientinnen weisen höhere Gesamt-Lymphozyten-Anzahlen im peripheren Blut auf, wobei sowohl die T- als auch die B-Lymphozyten im Vergleich mit der nicht depressiven Gruppe erhöht sind.	73
Abb. 6.3.b: Die höheren Lymphozyten-Spiegel im peripheren Blut bei den depressiven Patientinnen resultieren aus einem erhöhten Anteil von B-Zellen.....	73
Abb. 6.3.c: Die Gruppe der depressiven MS-Patientinnen weist einen deutlich höheren Durchschnitt des Anteils TNF- α -produzierender CD8-T-Zellen auf, sowohl ohne Stimulation	74
Abb. 6.3.d: ... als auch nach Stimulation mit Phytohaemagglutinin in vitro. Auch die IFN- γ -Produktion liegt für die beiden T-Zell-Subpopulationen in der depressiven Gruppe höher.....	74
Abb. 6.4.a: Die schwer depressiven Patientinnen weisen die höchste Cortisol-Ausschüttung im Rahmen der CAR auf, sowohl ohne	77
Abb. 6.4.b: als auch nach Suppression mit Dexamethason.....	77
Abb. 6.4.c: Im CDP sind die Unterschiede nur diskret, jedoch weisen die schwer depressiven Patientinnen die höchste spätabendliche Cortisol-Sekretion auf,	77
Abb. 6.4.d: ... was sich auch nach Suppression durch Dexamethason zeigt.	77
Abb. 6.4.e: Die schwer depressiven Patientinnen zeigten die stärkste Sekretion der Zytokine TNF- α und IFN- γ	78
Abb. 6.5.a: Die Patientinnen ohne Immuntherapie zeigen morgens die stärkste mittlere Cortisol-Sekretion, sowohl im basalen	79
Abb. 6.5.b: ... als auch im supprimierten Profil.	79
Abb. 6.5.c: Die Patientinnen unter IF-Therapie weisen die niedrigsten T-Zell-Anzahlen im peripheren Blut auf, geprägt v. a. durch einen signifikant geringeren CD8-T-Zell-Anteil.	80
Abb. 6.5.d: Auch die Zytokinsekretion fällt in der IF-Gruppe insgesamt am geringsten aus.	80
Abb. 6.6.a: EDSS und BDI korrelieren gering positiv miteinander.	85
Abb. 6.6.b: Der WEIMuS-Gesamtscore korreliert mittelgradig mit dem BDI-Score.	87
Abb. 6.7.a: Das Histogramm zeigt die Verteilung der BDI-Scores im Gesamtkollektiv der MS-Patientinnen, wobei der Schwerpunkt im unteren Punktespektrum liegt.	88
Abb. 6.7.b: Die Zuordnung der Patientinnen als depressiv erfolgte ab einem BDI-Score von 13 Punkten, sodass sich 2 dichotome Gruppen mit n = 28 nicht depressiven und n = 15 depressiven Patientinnen ergaben.....	88
Abb. 6.7.c: Der Schwerpunkt der in der Subskala Depression der HADS-D erzielten Punkte lag im unteren Bereich.	90
Abb. 6.7.d: Verteilung der in der Subskala Depression der HADS-D erzielten Punkte innerhalb der beiden anhand des BDI-Cut-Off-Wertes von 13 Punkten eingeteilten Gruppen.....	90
Abb. 6.7.e: In der Subskala Angst der HADS-D erzielten die meisten Patientinnen zwischen 0 und 10 von maximal 21 erreichbaren Punkten.	90
Abb. 6.7.f: Verteilung der in der Subskala Angst des HADS-D erzielten Punkte innerhalb der beiden anhand des BDI-Cut-Off-Wertes von 13 Punkten aufgeteilten Gruppen.	90

Abb. 6.7.g: Die Subskala Depression der HADS-D korreliert hoch positiv mit dem BDI.	91
Abb. 6.7.h: Die Subskala Angst der HADS-D korreliert hoch positiv mit dem BDI.	91
Abb. 6.7.i: Alle Patientinnen, die laut des SKID als schwer depressiv einzustufen waren (n = 11) und von denen ein BDI-Score zur Auswertung vorlag (n = 10), hatten in diesem auch mindestens 13 Punkte erzielt.	93
Abb. 6.7.j: 9 von 10 (11) der laut SKID schwer depressiven Patientinnen hatten sogar einen BDI-Score von mind. 18 Punkten erzielt.	93
Abb. 6.7.k: 18 von 44 Patientinnen beantworteten beide SF mit „trifft gar nicht zu“, bzw. erzielten jeweils 1 Punkt, während nur 4 Patientinnen beide Fragen mit „trifft sehr zu“ beantworteten und demnach jeweils 5 Punkte erzielten.	94
Abb. 6.7.l: Einschätzung anhand der SF als nicht depressiv (<2,5 Punkte) bzw. depressiv (>2 Punkte).	94
Abb. 6.7.m: Die meisten Patientinnen mit einem BDI-Score < 13 P. erzielten bei den SF ebenfalls einen niedrigen gemittelten Punktwert.	96
Abb. 6.7.n: Der BDI-Score und der SF-Score korrelieren mittelgradig miteinander.	96
Abb. 6.7.o: Bei einem Cut-Off-Wert von 2,5 weisen die SF hinsichtlich der Gruppeneinteilung nach dem BDI eine Sensitivität von 73 % und eine Spezifität von 86 % auf.	96
Abb. 6.7.p: Die Beantwortung mind. einer der beiden SF mit mind. 3 Punkten führt zu einer Sensitivität von 80 % und einer Spezifität von 86 %.	96
Abb. 6.7.q: Die Patientinnen, die sich laut des SKID aktuell in einer schweren depressiven Episode befanden, wiesen im Schnitt auch einen höheren Mittelwert der SF auf.	98
Abb. 6.7.r: Die Beantwortung mind. einer der beiden SF mit mind. 3 Punkten lässt 9 von 11 Patientinnen richtig als (schwer) depressiv erkennen (Sensitivität 82 %, Spezifität 76 %).	98
Abb. 6.8.a: Die Patientin zeigte zum Zeitpunkt 2 (rote Kurve) eine deutlich stärkere Cortisol-Sekretion im Tagesverlauf als zum Zeitpunkt 1 (blaue Kurve, sowohl ohne	100
Abb. 6.8.b: ... als auch nach Suppression mit Dexamethason.	100

9.14 Literaturverzeichnis

Literaturverzeichnis

- Achiron, A., I. Kishner, et al. (2004). "Intravenous immunoglobulin treatment following the first demyelinating event suggestive of multiple sclerosis: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial." Arch Neurol **61**(10): 1515-20.
- Ackerman, K. D., R. Heyman, et al. (2002). "Stressful life events precede exacerbations of multiple sclerosis." Psychosom Med **64**(6): 916-20.
- Andrews, G., S. Henderson, et al. (2001). "Prevalence, comorbidity, disability and service utilisation: Overview of the Australian National Mental Health Survey." The British Journal of Psychiatry **178**: 145-53.
- Anisman, H. (2009). "Cascading effects of stressors and inflammatory immune system activation: implications for major depressive disorder." J Psychiatry Neurosci **34**(1): 4-20.
- Anisman, H. und Z. Merali (1999). "Anhedonic and anxiogenic effects of cytokine exposure." Adv Exp Med Biol **461**: 199-233.
- Arlt, J., H. Jahn, et al. (2003). "Modulation of sympathetic activity by corticotropin-releasing hormone and atrial natriuretic peptide." Neuropeptides **37**(6): 362-8.
- Arnett, P. A., C. I. Higginson, et al. (1999). "Depressed mood in multiple sclerosis: relationship to capacity-demanding memory and attentional functioning." Neuropsychology **13**(3): 434-46.
- Asnis, G. M. und R. De La Garza, 2nd (2006). "Interferon-induced depression in chronic hepatitis C: a review of its prevalence, risk factors, biology, and treatment approaches." J Clin Gastroenterol **40**(4): 322-35.
- Bagert, B., P. Camplair, et al. (2002). "Cognitive dysfunction in multiple sclerosis: natural history, pathophysiology and management." CNS Drugs **16**(7): 445-55.
- Baldauf, E., M. Gross, et al. (2005). "Interferon beta1-a IM once weekly does not modify general psychological function in the first months after therapy in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis." Rev Neurol (Paris) **161**(12 Pt 1): 1197-204.
- Banasr, M. und R. S. Duman (2008). "Glial loss in the prefrontal cortex is sufficient to induce depressive-like behaviors." Biol Psychiatry **64**(10): 863-70.
- Beal, C. C., A. K. Stuifbergen, et al. (2007). "Depression in multiple sclerosis: a longitudinal analysis." Arch Psychiatr Nurs **21**(4): 181-91.
- Beblo, T. und M. Herrmann (2000). "Neuropsychological deficits in depressive disorders." Fortschr Neurol Psychiatr **68**(1): 1-11.
- Bechter, K., A. Bindl, et al. (2007). "Therapieresistente Depression mit Fatigue - Fall einer vermutlichen streptokokkenassoziierten Autoimmunkrankheit." Nervenarzt **78**: 338-341.
- Beck, A. T., C. H. Ward, et al. (1961). "An inventory for measuring depression." Arch Gen Psychiatry **4**: 561-71.
- Benedetti, F., A. Lucca, et al. (2002). "Interleukine-6 serum levels correlate with response to antidepressant sleep deprivation and sleep phase advance." Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry **26**(6): 1167-70.
- Benoist, C. und D. Mathis (2001). "Autoimmunity provoked by infection: how good is the case for T cell epitope mimicry?" Nat Immunol **2**(9): 797-801.

- Breij, E. C., B. P. Brink, et al. (2008). "Homogeneity of active demyelinating lesions in established multiple sclerosis." Ann Neurol **63**(1): 16-25.
- Bronnum-Hansen, H., E. Stenager, et al. (2006). "Survival and mortality rates among Danes with MS." Int MS J **13**(2): 66-71.
- Calabrese, M., F. Agosta, et al. (2009). "Cortical lesions and atrophy associated with cognitive impairment in relapsing-remitting multiple sclerosis." Arch Neurol **66**(9): 1144-50.
- Carroll, B. J., M. Feinberg, et al. (1981). "A specific laboratory test for the diagnosis of melancholia. Standardization, validation, and clinical utility." Arch Gen Psychiatry **38**(1): 15-22.
- Castanon, N., J. P. Konsman, et al. (2003). "Chronic treatment with the antidepressant tianeptine attenuates lipopolysaccharide-induced Fos expression in the rat paraventricular nucleus and HPA axis activation." Psychoneuroendocrinology **28**(1): 19-34.
- Cepok, S., D. Zhou, et al. (2009). "Einfluss von IFN β auf das T-Zell-Repertoire bei früher schubförmig-remittierender MS." Nervenarzt **80**: 27.
- Chan, A., F. X. Weilbach, et al. (2005). "Mitoxantrone induces cell death in peripheral blood leucocytes of multiple sclerosis patients." Clin Exp Immunol **139**(1): 152-8.
- Chwastiak, L., D. M. Ehde, et al. (2002). "Depressive symptoms and severity of illness in multiple sclerosis: epidemiologic study of a large community sample." Am J Psychiatry **159**(11): 1862-8.
- Cizza, G., S. Primma, et al. (2009). "Depression as a risk factor for osteoporosis." Trends Endocrinol Metab **20**(8): 367-73.
- Cohen, S., T. Kamarck, et al. (1983). "A global measure of perceived stress." J Health Soc Behav **24**(4): 385-96.
- Comi, G., M. Filippi, et al. (2001). "European/Canadian multicenter, double-blind, randomized, placebo-controlled study of the effects of glatiramer acetate on magnetic resonance imaging--measured disease activity and burden in patients with relapsing multiple sclerosis. European/Canadian Glatiramer Acetate Study Group." Ann Neurol **49**(3): 290-7.
- Confavreux, C., M. Hutchinson, et al. (1998). "Rate of pregnancy-related relapse in multiple sclerosis. Pregnancy in Multiple Sclerosis Group." N Engl J Med **339**(5): 285-91.
- Cruess, D. G., S. D. Douglas, et al. (2005). "Association of resolution of major depression with increased natural killer cell activity among HIV-seropositive women." Am J Psychiatry **162**(11): 2125-30.
- Curtis, A. L., N. T. Bello, et al. (2002). "Corticotropin-releasing factor neurones of the central nucleus of the amygdala mediate locus coeruleus activation by cardiovascular stress." J Neuroendocrinol **14**(8): 667-82.
- Cutter, G. R., M. L. Baier, et al. (1999). "Development of a multiple sclerosis functional composite as a clinical trial outcome measure." Brain **122** (Pt 5): 871-82.
- DeRijk, R. H., F. Eskandari, et al. (2004). "Corticosteroid resistance in a subpopulation of MS patients as measured by ex vivo dexamethasone inhibition of LPS induced IL-6 production." J Neuroimmunol **151**(1-2): 180-8.
- Deuschle, M., U. Schweiger, et al. (1997). "Diurnal activity and pulsatility of the hypothalamus-pituitary-adrenal system in male depressed patients and healthy controls." J Clin Endocrinol Metab **82**(1): 234-8.

- Doering, L. V., O. Martinez-Maza, et al. (2008). "Relation of depression, natural killer cell function, and infections after coronary artery bypass in women." Eur J Cardiovasc Nurs **7**(1): 52-8.
- Dowlati, Y., N. Herrmann, et al. (2009). "A Meta-Analysis of Cytokines in Major Depression." Biol Psychiatry.
- Dressel, A., S. Skrzipek, et al. (2009). "Patienten mit schubförmiger und primär progredienter MS
Vergleich der In-vitro-Effekte von IFN β -1b auf CD4+- und CD8+-T-Zellen." Nervenarzt **80**: 28-29.
- Ebers, G. C., D. E. Bulman, et al. (1986). "A population-based study of multiple sclerosis in twins." N Engl J Med **315**(26): 1638-42.
- Eller, T., V. Vasar, et al. (2008). "Pro-inflammatory cytokines and treatment response to escitalopram in major depressive disorder." Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry **32**(2): 445-50.
- Elzer, J., C. Eienbröker, et al. (2009). "Dysregulation CD4+CD25+ T-Zellen (Treg) im Liquor korreliert mit T2-Läsionsvolumen beim frühen klinisch isolierten Syndrom verdächtig auf Multiple Sklerose " Akt Neurol **36**(P485): 119.
- Erkut, Z. A., M. A. Hofman, et al. (1995). "Increased activity of hypothalamic corticotropin-releasing hormone neurons in multiple sclerosis." J Neuroimmunol **62**(1): 27-33.
- Fassbender, K., R. Schmidt, et al. (1998). "Mood disorders and dysfunction of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis in multiple sclerosis: association with cerebral inflammation." Arch Neurol **55**(1): 66-72.
- Feinstein, A., P. O'Connor, et al. (2002). "Multiple sclerosis, interferon beta-1b and depression A prospective investigation." J Neurol **249**(7): 815-20.
- Feinstein, A., P. Roy, et al. (2004). "Structural brain abnormalities in multiple sclerosis patients with major depression." Neurology **62**(4): 586-90.
- Felger, J. C., O. Alagbe, et al. (2007). "Effects of interferon-alpha on rhesus monkeys: a nonhuman primate model of cytokine-induced depression." Biol Psychiatry **62**(11): 1324-33.
- Fitzgerald, P., S. M. O'Brien, et al. (2006). "Cutaneous glucocorticoid receptor sensitivity and pro-inflammatory cytokine levels in antidepressant-resistant depression." Psychol Med **36**(1): 37-43.
- Flachenecker, P., G. Müller, et al. (2006). ""Fatigue" bei Multipler Sklerose - Entwicklung und Validierung des "Würzburger Erschöpfungsinventars"." Nervenarzt **77**: 165-174.
- Flachenecker, P., U. K. Zettl, et al. (2005). "MS-Register in Deutschland - Design und erste Ergebnisse der Pilotphase." Nervenarzt **76**: 967-975.
- Ford, H., P. Trigwell, et al. (1998). "The nature of fatigue in multiple sclerosis." J Psychosom Res **45**(1 Spec No): 33-8.
- Galard, R., R. Catalan, et al. (2002). "Plasma corticotropin-releasing factor in depressed patients before and after the dexamethasone suppression test." Biol Psychiatry **51**(6): 463-8.
- Gelenberg, A. J. (2010). "The prevalence and impact of depression." J Clin Psychiatry **71**(3): e06.
- Gilchrist, A. C. und F. H. Creed (1994). "Depression, cognitive impairment and social stress in multiple sclerosis." J Psychosom Res **38**(3): 193-201.
- Goeb, J. L., C. Even, et al. (2006). "Psychiatric side effects of interferon-beta in multiple sclerosis." European Psychiatry **21**(3): 186-93.

- Goebel, M. U., F. Czolbe, et al. (2005). "Effects of interferon-beta 1a on the hypothalamic-pituitary-adrenal axis, leukocyte distribution and mood states in multiple sclerosis patients: results of a 1-year follow-up study." Eur Neurol **53**(4): 182-7.
- Golan, D., E. Somer, et al. (2008). "Impact of exposure to war stress on exacerbations of multiple sclerosis." Ann Neurol **64**(2): 143-8.
- Gold, P. W., J. Licinio, et al. (1995). "Corticotropin releasing hormone in the pathophysiology of melancholic and atypical depression and in the mechanism of action of antidepressant drugs." Ann N Y Acad Sci **771**: 716-29.
- Gold, P. W. und D. L. Loriaux (1986). "Responses to corticotropin-releasing hormone in the hypercortisolism of depression and Cushing's disease. Pathophysiologic and diagnostic implications." N Engl J Med **314**(21): 1329-35.
- Gold, S. M., A. Raji, et al. (2005a). "HPA axis activity predicts disease progression in multiple sclerosis." J Neuroimmunol **165**(1-2): 186-91.
- Gold, S. M. und R. R. Voskuhl (2009). "Estrogen treatment in multiple sclerosis." J Neurol Sci **286**(1-2): 99-103.
- Gottschalk, M., T. Kumpfel, et al. (2005). "Fatigue and regulation of the hypothalamo-pituitary-adrenal axis in multiple sclerosis." Arch Neurol **62**(2): 277-80.
- Gronwall, D. M. (1977). "Paced auditory serial-addition task: a measure of recovery from concussion." Percept Mot Skills **44**(2): 367-73.
- Group, G. C. (2005). "The Goldman Consensus statement on depression in multiple sclerosis." Mult Scler **11**: 328-337.
- Group, K. F. f. M. S. u. N. und C. Bassetti (2006). "Immunomodulatorische Stufentherapie der Multiplen Sklerose." Nervenarzt **77**: 1506-1518.
- Group, T. L. M. S. (1999). "TNF neutralization in MS: results of a randomized, placebo-controlled multicenter study. The Lenercept Multiple Sclerosis Study Group and The University of British Columbia MS/MRI Analysis Group." Neurology **53**(3): 457-65.
- Group, T. M. S. G., S. Sawcer, et al. (2002). "A whole genome screen for linkage disequilibrium in multiple sclerosis confirms disease associations with regions previously linked to susceptibility." Brain **125**(Pt 6): 1337-47.
- Haas, J. und O. R. Hommes (2007). "A dose comparison study of IVIG in postpartum relapsing-remitting multiple sclerosis." Mult Scler **13**(7): 900-8.
- Hafler, D. A. (2004). "Multiple sclerosis." J Clin Invest **113**(6): 788-94.
- Hayley, S., M. O. Poulter, et al. (2005). "The pathogenesis of clinical depression: stressor- and cytokine-induced alterations of neuroplasticity." Neuroscience **135**(3): 659-78.
- Heesen, C., S. M. Gold, et al. (2002). "Cognitive impairment correlates with HPA axis dysregulation in multiple sclerosis." Psychoneuroendocrinology **27**(4): 505-17.
- Heesen, C., L. Nawrath, et al. (2006a). "Fatigue in multiple sclerosis: an example of cytokine mediated sickness behaviour?" J Neurol Neurosurg Psychiatry **77**(1): 34-9.
- Hein, T. und W. Hopfenmuller (2000). "Hochrechnung der Zahl an Multipler Sklerose erkrankten Patienten in Deutschland." Nervenarzt **71**(4): 288-94.
- Hensiek, A. E., S. R. Seaman, et al. (2007). "Familial effects on the clinical course of multiple sclerosis." Neurology **68**(5): 376-83.
- Hernan, M. A., M. J. Olek, et al. (2001). "Cigarette smoking and incidence of multiple sclerosis." Am J Epidemiol **154**(1): 69-74.

- Heuser, I., A. Yassouridis, et al. (1994). "The combined dexamethasone/CRH test: a refined laboratory test for psychiatric disorders." J Psychiatr Res **28**(4): 341-56.
- Heyll, U., P. Wachaul, et al. (1997). "Definitionen des „Chronic Fatigue Syndrome" (CFS)." Med. Klin. **92**: 221-227.
- Hinkelmann, K., S. Moritz, et al. (2009). "Cognitive impairment in major depression: association with salivary cortisol." Biol Psychiatry **66**(9): 879-85.
- Holsboer, F. und N. Barden (1996). "Antidepressants and hypothalamic-pituitary-adrenocortical regulation." Endocr Rev **17**(2): 187-205.
- Holsboer, F., A. Gerken, et al. (1986). "Human corticotropin-releasing hormone in depression--correlation with thyrotropin secretion following thyrotropin-releasing hormone." Biol Psychiatry **21**(7): 601-11.
- Holsboer, F. und M. Ising (2008). "Central CRH system in depression and anxiety--evidence from clinical studies with CRH1 receptor antagonists." Eur J Pharmacol **583**(2-3): 350-7.
- Huitinga, I., Z. A. Erkut, et al. (2004). "Impaired HPA axis activity and more severe multiple sclerosis with hypothalamic lesions." Ann Neurol **55**(1): 37-45.
- Jacobs, L. D., R. W. Beck, et al. (2000). "Intramuscular interferon beta-1a therapy initiated during a first demyelinating event in multiple sclerosis. CHAMPS Study Group." N Engl J Med **343**(13): 898-904.
- Jahn, H., M. Schick, et al. (2004). "Metyrapone as additive treatment in major depression: a double-blind and placebo-controlled trial." Arch Gen Psychiatry **61**(12): 1235-44.
- Janardhan, V. und R. Bakshi (2002). "Quality of life in patients with multiple sclerosis: the impact of fatigue and depression." Journal of the neurological sciences **205**(1): 51-8.
- Joffe, R. T., G. P. Lippert, et al. (1987). "Mood disorder and multiple sclerosis." Archives of neurology **44**(4): 376-8.
- Johnson, J. D., J. Campisi, et al. (2005). "Catecholamines mediate stress-induced increases in peripheral and central inflammatory cytokines." Neuroscience **135**(4): 1295-307.
- Jokinen, J. und P. Nordstrom (2009). "HPA axis hyperactivity and attempted suicide in young adult mood disorder inpatients." J Affect Disord **116**(1-2): 117-20.
- Kaestner, F., M. Hettich, et al. (2005). "Different activation patterns of proinflammatory cytokines in melancholic and non-melancholic major depression are associated with HPA axis activity." J Affect Disord **87**(2-3): 305-11.
- Kahl, K. G., N. Kruse, et al. (2002). "Expression of tumor necrosis factor-alpha and interferon-gamma mRNA in blood cells correlates with depression scores during an acute attack in patients with multiple sclerosis." Psychoneuroendocrinology **27**(6): 671-81.
- Kaneko, N., K. Kudo, et al. (2006). "Suppression of cell proliferation by interferon-alpha through interleukin-1 production in adult rat dentate gyrus." Neuropsychopharmacology **31**(12): 2619-26.
- Kantarci, O., A. Siva, et al. (1998). "Survival and predictors of disability in Turkish MS patients. Turkish Multiple Sclerosis Study Group (TUMSSG)." Neurology **51**(3): 765-72.
- Kappos, L., A. Traboulsee, et al. (2006). "Long-term subcutaneous interferon beta-1a therapy in patients with relapsing-remitting MS." Neurology **67**(6): 944-53.

- Kellner, M., K. Wiedemann, et al. (1992). "Atrial natriuretic factor inhibits the CRH-stimulated secretion of ACTH and cortisol in man." Life Sci **50**(24): 1835-42.
- Kendler, K. S., R. C. Kessler, et al. (1995). "Stressful life events, genetic liability, and onset of an episode of major depression in women." Am J Psychiatry **152**(6): 833-42.
- Kesselring, J. (2005). Multiple Sklerose. Stuttgart, Kohlhammer.
- Kessler, R. C., P. Berglund, et al. (2005). "Lifetime prevalence and age-of-onset distributions of DSM-IV disorders in the National Comorbidity Survey Replication." Arch Gen Psychiatry **62**(6): 593-602.
- Kiank, C., J. P. Zeden, et al. (2010). "Psychological stress-induced, IDO1-dependent tryptophan catabolism: implications on immunosuppression in mice and humans." PLoS One **5**(7): e11825.
- Kiecolt-Glaser, J. K., T. J. Loving, et al. (2005). "Hostile marital interactions, proinflammatory cytokine production, and wound healing." Arch Gen Psychiatry **62**(12): 1377-84.
- Kiloh, L. G. (1961). "Pseudo-dementia." Acta Psychiatr Scand **37**: 336-51.
- Kirschbaum, C., B. M. Kudielka, et al. (1999). "Impact of gender, menstrual cycle phase, and oral contraceptives on the activity of the hypothalamus-pituitary-adrenal axis." Psychosom Med **61**(2): 154-62.
- Kiy, G., P. Lehmann, et al. (2011). "Decreased hippocampal volume, indirectly measured, is associated with depressive symptoms and consolidation deficits in multiple sclerosis." Mult Scler.
- Kleinschnitz, C., S. G. Meuth, et al. (2007). "Multiple-Sklerose-Update zur Pathophysiologie und zu neuen immuntherapeutischen Ansätzen." Nervenarzt **78**: 883-911.
- Koch, M., E. Kingwell, et al. (2009). "The natural history of primary progressive multiple sclerosis." Neurology **73**(23): 1996-2002.
- Koch, M., J. Mostert, et al. (2009). "Fatigue, depression and disability accumulation in multiple sclerosis: a cross-sectional study." Eur J Neurol **16**(3): 348-52.
- Konsman, J. P., P. Parnet, et al. (2002). "Cytokine-induced sickness behaviour: mechanisms and implications." Trends Neurosci **25**(3): 154-9.
- Konsman, J. P., J. Veeneman, et al. (2008). "Central nervous action of interleukin-1 mediates activation of limbic structures and behavioural depression in response to peripheral administration of bacterial lipopolysaccharide." Eur J Neurosci **28**(12): 2499-510.
- Konsman, J. P., S. Vignes, et al. (2004). "Rat brain vascular distribution of interleukin-1 type-1 receptor immunoreactivity: relationship to patterns of inducible cyclooxygenase expression by peripheral inflammatory stimuli." J Comp Neurol **472**(1): 113-29.
- Koo, J. W. und R. S. Duman (2008). "IL-1beta is an essential mediator of the antineurogenic and anhedonic effects of stress." Proc Natl Acad Sci U S A **105**(2): 751-6.
- Koschke, M., M. K. Boettger, et al. (2009). "Autonomy of autonomic dysfunction in major depression." Psychosom Med **71**(8): 852-60.
- Krokki, O., R. Bloigu, et al. (2011). "Increasing incidence of multiple sclerosis in women in Northern Finland." Mult Scler **17**(2): 133-8.
- Kunugi, H., I. Ida, et al. (2006). "Assessment of the dexamethasone/CRH test as a state-dependent marker for hypothalamic-pituitary-adrenal (HPA) axis abnormalities in major depressive episode: a Multicenter Study." Neuropsychopharmacology **31**(1): 212-20.

- Kurtzke, J. F. (1983). "Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: an expanded disability status scale (EDSS)." Neurology **33**(11): 1444-52.
- Lanquillon, S., J. C. Krieg, et al. (2000). "Cytokine production and treatment response in major depressive disorder." Neuropsychopharmacology **22**(4): 370-9.
- Linkowski, P., J. Mendlewicz, et al. (1987). "24-hour profiles of adrenocorticotropin, cortisol, and growth hormone in major depressive illness: effect of antidepressant treatment." J Clin Endocrinol Metab **65**(1): 141-52.
- Lucchinetti, C., W. Bruck, et al. (2000). "Heterogeneity of multiple sclerosis lesions: implications for the pathogenesis of demyelination." Ann Neurol **47**(6): 707-17.
- MacKenzie, C. R., D. Worku, et al. (2003). "Regulation of IDO-mediated bacteriostasis in macrophages: role of antibiotics and anti-inflammatory agents." Adv Exp Med Biol **527**: 67-76.
- MacQueen, G. M. (2009). "Magnetic resonance imaging and prediction of outcome in patients with major depressive disorder." J Psychiatry Neurosci **34**(5): 343-9.
- Maes, M., W. J. Stevens, et al. (1992). "A significantly increased number and percentage of B cells in depressed subjects: results of flow cytometric measurements." J Affect Disord **24**(3): 127-34.
- Majer, M., M. Ising, et al. (2004). "Impaired divided attention predicts delayed response and risk to relapse in subjects with depressive disorders." Psychol Med **34**(8): 1453-63.
- Matsunaga, H. und M. Sarai (2000). "Low-dose (0.5 mg) DST in manic and major depressive episodes: in relation to the severity of symptoms." Seishin Shinkeigaku Zasshi **102**(4): 367-98.
- Mayberg, H. S. (2003). "Modulating dysfunctional limbic-cortical circuits in depression: towards development of brain-based algorithms for diagnosis and optimised treatment." Br Med Bull **65**: 193-207.
- Mazzeo, R. S., D. Donovan, et al. (2001). "Interleukin-6 response to exercise and high-altitude exposure: influence of alpha-adrenergic blockade." J Appl Physiol **91**(5): 2143-9.
- McGuigan, C. und M. Hutchinson (2006). "Unrecognised symptoms of depression in a community-based population with multiple sclerosis." J Neurol **253**(2): 219-23.
- Millefiorini, E., A. Padovani, et al. (1992). "Depression in the early phase of MS: influence of functional disability, cognitive impairment and brain abnormalities." Acta Neurol Scand **86**(4): 354-8.
- Miller, A. H., V. Maletic, et al. (2009). "Inflammation and its discontents: the role of cytokines in the pathophysiology of major depression." Biol Psychiatry **65**(9): 732-41.
- Miller, G. E., E. Chen, et al. (2008). "A functional genomic fingerprint of chronic stress in humans: blunted glucocorticoid and increased NF-kappaB signaling." Biol Psychiatry **64**(4): 266-72.
- Miller, J. R. (2004). "The importance of early diagnosis of multiple sclerosis." J Manag Care Pharm **10**(3 Suppl B): S4-11.
- Minden, S. L., J. Orav, et al. (1987). "Depression in multiple sclerosis." General hospital psychiatry **9**(6): 426-34.
- Miura, H., Y. Ando, et al. (2011). "Long-lasting effects of inescapable-predator stress on brain tryptophan metabolism and the behavior of juvenile mice." Stress **14**(3): 262-72.
- Mohr, D. C., D. E. Goodkin, et al. (2000). "Psychological stress and the subsequent appearance of new brain MRI lesions in MS." Neurology **55**(1): 55-61.

- Mohr, D. C., D. E. Goodkin, et al. (2001b). "Treatment of depression is associated with suppression of nonspecific and antigen-specific T(H)1 responses in multiple sclerosis." Arch Neurol **58**(7): 1081-6.
- Mohr, D. C., D. E. Goodkin, et al. (1997a). "Identification of Beck Depression Inventory items related to multiple sclerosis." J Behav Med **20**(4): 407-14.
- Mohr, D. C., D. E. Goodkin, et al. (1997b). "Treatment of depression improves adherence to interferon beta-1b therapy for multiple sclerosis." Arch Neurol **54**(5): 531-3.
- Mohr, D. C., S. L. Hart, et al. (2003). "Effects of treatment for depression on fatigue in multiple sclerosis." Psychosom Med **65**(4): 542-7.
- Mohr, D. C., S. L. Hart, et al. (2007). "Screening for depression among patients with multiple sclerosis: two questions may be enough." Mult Scler **13**(2): 215-9.
- Mohr, D. C., S. L. Hart, et al. (2006). "Treatment of depression for patients with multiple sclerosis in neurology clinics." Mult Scler **12**(2): 204-8.
- Mohr, D. C., W. Likosky, et al. (1999). "Course of depression during the initiation of interferon beta-1a treatment for multiple sclerosis." Arch Neurol **56**(10): 1263-5.
- Möller-Leimkühler (2008). "Depression - überdiagnostiziert bei Frauen, unterdiagnostiziert bei Männern?" Gynäkologe **41**: 381-388.
- Moller, A., G. Wiedemann, et al. (1994). "Correlates of cognitive impairment and depressive mood disorder in multiple sclerosis." Acta Psychiatr Scand **89**(2): 117-21.
- Moran, P. J. und D. C. Mohr (2005). "The validity of Beck Depression Inventory and Hamilton Rating Scale for Depression items in the assessment of depression among patients with multiple sclerosis." J Behav Med **28**(1): 35-41.
- Mumford, C. J. und A. Compston (1993). "Problems with rating scales for multiple sclerosis: a novel approach--the CAMBS score." J Neurol **240**(4): 209-15.
- Munschauer, F. E., L. A. Hartrich, et al. (1995). "Circulating natural killer cells but not cytotoxic T lymphocytes are reduced in patients with active relapsing multiple sclerosis and little clinical disability as compared to controls." J Neuroimmunol **62**(2): 177-81.
- Myint, A. M., B. E. Leonard, et al. (2005). "Th1, Th2, and Th3 cytokine alterations in major depression." J Affect Disord **88**(2): 167-73.
- Nagao, M., T. Nakamura, et al. (1986). "Developmental control of gene expression of tryptophan 2,3-dioxygenase in neonatal rat liver." Biochim Biophys Acta **867**(4): 179-86.
- Nemeroff, C. B., E. Widerlov, et al. (1984). "Elevated concentrations of CSF corticotropin-releasing factor-like immunoreactivity in depressed patients." Science **226**(4680): 1342-4.
- Nisipeanu, P. und A. D. Korczyn (1993). "Psychological stress as risk factor for exacerbations in multiple sclerosis." Neurology **43**(7): 1311-2.
- Noonan, C. W., S. J. Kathman, et al. (2002). "Prevalence estimates for MS in the United States and evidence of an increasing trend for women." Neurology **58**(1): 136-8.
- Noronha, A., A. Toscas, et al. (1993). "Interferon beta decreases T cell activation and interferon gamma production in multiple sclerosis." J Neuroimmunol **46**(1-2): 145-53.
- O'Connor, J. C., C. Andre, et al. (2009a). "Interferon-gamma and tumor necrosis factor-alpha mediate the upregulation of indoleamine 2,3-dioxygenase and the

- induction of depressive-like behavior in mice in response to bacillus Calmette-Guerin." J Neurosci **29**(13): 4200-9.
- Osoegawa, M., J. Kira, et al. (2009). "Temporal changes and geographical differences in multiple sclerosis phenotypes in Japanese: nationwide survey results over 30 years." Mult Scler **15**(2): 159-73.
- Oxenkrug, G. F. (2010a). "Tryptophan kynurenine metabolism as a common mediator of genetic and environmental impacts in major depressive disorder: the serotonin hypothesis revisited 40 years later." Isr J Psychiatry Relat Sci **47**(1): 56-63.
- Oxenkrug, G. F. (2010b). "Metabolic syndrome, age-associated neuroendocrine disorders, and dysregulation of tryptophan-kynurenine metabolism." Ann N Y Acad Sci **1199**: 1-14.
- Ozenci, V., M. Kouwenhoven, et al. (2000). "Multiple sclerosis is associated with an imbalance between tumour necrosis factor-alpha (TNF-alpha)- and IL-10-secreting blood cells that is corrected by interferon-beta (IFN-beta) treatment." Clin Exp Immunol **120**(1): 147-53.
- Pace, T. W. und A. H. Miller (2007). "Cytokine-effects on glucocorticoid receptor function: relevance to glucocorticoid resistance and the pathophysiology and treatment of major depression." Brain Behav Immun **21**(1): 9-19.
- Pandya, R. und S. Patten (2002). "Depression in multiple sclerosis associated with interferon beta-1a (Rebif)." Can J Psychiatry **47**(7): 686.
- Park, E. J., J. H. Lee, et al. (2006). "Natural Killer T cells in patients with major depressive disorder." Psychiatry Res **144**(2-3): 237-9.
- Patten, S. B., C. A. Beck, et al. (2003a). "Major depression in multiple sclerosis: a population-based perspective." Neurology **61**(11): 1524-7.
- Patten, S. B., G. Francis, et al. (2005). "The relationship between depression and interferon beta-1a therapy in patients with multiple sclerosis." Mult Scler **11**(2): 175-81.
- Patten, S. B. und L. M. Metz (2001). "Interferon beta-1 a and depression in relapsing-remitting multiple sclerosis: an analysis of depression data from the PRISMS clinical trial." Mult Scler **7**(4): 243-8.
- Patten, S. B., L. M. Metz, et al. (2000). "Biopsychosocial correlates of lifetime major depression in a multiple sclerosis population." Mult Scler **6**(2): 115-20.
- Perras, B., B. Schultes, et al. (2004). "Intranasal atrial natriuretic peptide acts as central nervous inhibitor of the hypothalamo-pituitary-adrenal stress system in humans." J Clin Endocrinol Metab **89**(9): 4642-8.
- Phadke, J. G. (1987). "Survival pattern and cause of death in patients with multiple sclerosis: results from an epidemiological survey in north east Scotland." J Neurol Neurosurg Psychiatry **50**(5): 523-31.
- Pierrot-Deseilligny, C. (2009). "Clinical implications of a possible role of vitamin D in multiple sclerosis." J Neurol **256**(9): 1468-79.
- Pike, J. L. und M. R. Irwin (2006). "Dissociation of inflammatory markers and natural killer cell activity in major depressive disorder." Brain Behav Immun **20**(2): 169-74.
- Pittenger, C. und R. S. Duman (2008). "Stress, depression, and neuroplasticity: a convergence of mechanisms." Neuropsychopharmacology **33**(1): 88-109.
- Polak, P. E., S. Kalinin, et al. (2011). "Locus coeruleus damage and noradrenaline reductions in multiple sclerosis and experimental autoimmune encephalomyelitis." Brain **134**(Pt 3): 665-77.

- Polman, C. H., S. C. Reingold, et al. (2005). "Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2005 revisions to the "McDonald Criteria"." Ann Neurol **58**(6): 840-6.
- Polman, C. H., S. C. Reingold, et al. (2011). "Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2010 revisions to the McDonald criteria." Ann Neurol **69**(2): 292-302.
- Porcel, J., J. Rio, et al. (2006). "Long-term emotional state of multiple sclerosis patients treated with interferon beta." Mult Scler **12**(6): 802-7.
- Prineas, J. W., R. O. Barnard, et al. (1993). "Multiple sclerosis: remyelination of nascent lesions." Ann Neurol **33**(2): 137-51.
- Pujol, J., J. Bello, et al. (1997). "Lesions in the left arcuate fasciculus region and depressive symptoms in multiple sclerosis." Neurology **49**(4): 1105-10.
- Purba, J. S., F. C. Raadsheer, et al. (1995). "Increased number of CRH expressing neurons in the hypothalamic paraventricular nucleus of patients with multiple sclerosis." Neuroendocrinology **62**(1): 62-70.
- Puri, B. K., G. M. Bydder, et al. (2001). "MRI changes in multiple sclerosis following treatment with lofepramine and L-phenylalanine." Neuroreport **12**(9): 1821-4.
- Rabins, P. V., B. B. R., et al. (1986). "Structural brain correlates of emotional disorder in multiple sclerosis." Brain **109**(4): 585-97.
- Radue, E.-W., A. De Vera, et al. (2004). "Differenzierte MRT-Befundung zur Diagnosestellung der Multiplen Sklerose" Klin Neuroradiol **4**(14): 233-243.
- Raison, C. L., A. S. Borisov, et al. (2008). "Interferon-alpha effects on diurnal hypothalamic-pituitary-adrenal axis activity: relationship with proinflammatory cytokines and behavior." Mol Psychiatry.
- Raison, C. L., A. S. Borisov, et al. (2009). "Activation of central nervous system inflammatory pathways by interferon-alpha: relationship to monoamines and depression." Biol Psychiatry **65**(4): 296-303.
- Raison, C. L., L. Capuron, et al. (2006). "Cytokines sing the blues: inflammation and the pathogenesis of depression." Trends Immunol **27**(1): 24-31.
- Ramagopalan, S. V., J. K. Byrnes, et al. (2010). "Sex ratio of multiple sclerosis and clinical phenotype." Eur J Neurol **17**(4): 634-7.
- Ramagopalan, S. V., J. Link, et al. (2009a). "HLA-DRB1 and month of birth in multiple sclerosis." Neurology **73**(24): 2107-11.
- Ramagopalan, S. V., N. J. Maugeri, et al. (2009b). "Expression of the multiple sclerosis-associated MHC class II Allele HLA-DRB1*1501 is regulated by vitamin D." PLoS Genet **5**(2): e1000369.
- Rao, S. M., G. J. Leo, et al. (1991a). "Cognitive dysfunction in multiple sclerosis. I. Frequency, patterns, and prediction." Neurology **41**(5): 685-91.
- Rao, S. M., G. J. Leo, et al. (1991b). "Cognitive dysfunction in multiple sclerosis. II. Impact on employment and social functioning." Neurology **41**(5): 692-6.
- Rauch, A., S. Seitz, et al. (2010). "Glucocorticoids suppress bone formation by attenuating osteoblast differentiation via the monomeric glucocorticoid receptor." Cell Metab **11**(6): 517-31.
- Reder, A. T., M. T. Lowy, et al. (1987). "Dexamethasone suppression test abnormalities in multiple sclerosis: relation to ACTH therapy." Neurology **37**(5): 849-53.
- Reder, A. T., R. L. Makowiec, et al. (1994). "Adrenal size is increased in multiple sclerosis." Arch Neurol **51**(2): 151-4.
- Reske, D. und H.-F. Petereit (2004). "Differenzialdiagnose chronisch-entzündlicher Erkrankungen des Zentralnervensystems." Nervenarzt **75**: 945-952.

- Reynolds, R. M., H. E. Bendall, et al. (1998). "Reproducibility of the low dose dexamethasone suppression test: comparison between direct plasma and salivary cortisol assays." Clin Endocrinol (Oxf) **49**(3): 307-10.
- Riise, T., D. C. Mohr, et al. (2011). "Stress and the risk of multiple sclerosis." Neurology **76**(22): 1866-71.
- Robertson, M. J., R. S. Schacterle, et al. (2005). "Lymphocyte subset differences in patients with chronic fatigue syndrome, multiple sclerosis and major depression." Clin Exp Immunol **141**(2): 326-32.
- Rubin, T. R., B. R. Clark, et al. (1969). "Tryptophan pyrrolase induction in patients with manic depression." Science **165**(898): 1146-8.
- Rudick, R. A., G. Cutter, et al. (2002). "The multiple sclerosis functional composite: a new clinical outcome measure for multiple sclerosis trials." Mult Scler **8**(5): 359-65.
- Rupprecht, R., J. Kornhuber, et al. (1991a). "Disturbed glucocorticoid receptor autoregulation and corticotropin response to dexamethasone in depressives pretreated with metyrapone." Biol Psychiatry **29**(11): 1099-109.
- Rupprecht, R., J. Kornhuber, et al. (1991c). "Lymphocyte glucocorticoid receptor binding during depression and after clinical recovery." J Affect Disord **22**(1-2): 31-5.
- Rupprecht, R., N. Wodarz, et al. (1991b). "In vivo and in vitro effects of glucocorticoids on lymphocyte proliferation in depression." Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci **241**(1): 35-40.
- Rush, A. J., D. E. Giles, et al. (1996). "The dexamethasone suppression test in patients with mood disorders." J Clin Psychiatry **57**(10): 470-84.
- Sadovnick, A. D., H. Armstrong, et al. (1993). "A population-based study of multiple sclerosis in twins: update." Ann Neurol **33**(3): 281-5.
- Sadovnick, A. D., K. Eisen, et al. (1991). "Cause of death in patients attending multiple sclerosis clinics." Neurology **41**(8): 1193-6.
- Sadovnick, A. D., R. A. Remick, et al. (1996). "Depression and multiple sclerosis." Neurology **46**(3): 628-32.
- Sandroni, P., C. Walker, et al. (1992). "'Fatigue' in patients with multiple sclerosis. Motor pathway conduction and event-related potentials." Arch Neurol **49**(5): 517-24.
- Schröder, A., B. F. Peter, et al. (2009). "Plasmapherese in der Eskalationstherapie der Multiplen Sklerose." Aktuelle Neurologie **36**: 105-110.
- Schubert, D. S. und R. H. Foliart (1993). "Increased depression in multiple sclerosis patients. A meta-analysis." Psychosomatics **34**(2): 124-30.
- Schule, C., T. Baghai, et al. (2001). "Sleep deprivation and hypothalamic-pituitary-adrenal (HPA) axis activity in depressed patients." J Psychiatr Res **35**(4): 239-47.
- Schulkin, J. (2006). "Angst and the amygdala." Dialogues Clin Neurosci **8**(4): 407-16.
- Schumann, E. M., T. Kumpfel, et al. (2002). "Activity of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis in multiple sclerosis: correlations with gadolinium-enhancing lesions and ventricular volume." Ann Neurol **51**(6): 763-7.
- Schwartz, C. E., L. Coulthard-Morris, et al. (1996). "Psychosocial correlates of fatigue in multiple sclerosis." Arch Phys Med Rehabil **77**(2): 165-70.
- Schwid, S. R., A. D. Goodman, et al. (2002b). "Quantitative functional measures in MS: what is a reliable change?" Neurology **58**(8): 1294-6.

- Siepmann, T. A., A. C. Janssens, et al. (2008). "The role of disability and depression in cognitive functioning within 2 years after multiple sclerosis diagnosis." J Neurol **255**(6): 910-6.
- Smith, A. (1968). The Symbol Digit Modalities Test: A neuropsychologic test of learning and other cerebral disorders. Learning disorders. J. Helmuth. Seattle: 83-91.
- Snaith, R. P. und A. S. Zigmond (1986). "The hospital anxiety and depression scale." Br Med J (Clin Res Ed) **292**(6516): 344.
- Sorensen, P. S., F. Fazekas, et al. (2002). "Intravenous immunoglobulin G for the treatment of relapsing-remitting multiple sclerosis: a meta-analysis." Eur J Neurol **9**(6): 557-63.
- Souza, E. B. und D. E. Grigoriadis (2002). Corticotropin-releasing-factor: Physiology, pharmacology, and role in central nervous system disorders. Neuropsychopharmacology - 5th Generation of Progress, Lippincott Williams & Wilkins: 91-107.
- Srivastava, R., M. Aslam, et al. (2012). "Potassium channel KIR4.1 as an immune target in multiple sclerosis." N Engl J Med **367** (2): 115-23.
- Starke, K. (2009). Grundlagen der Pharmakologie des Nervensystems. Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie. K. Aktories, U. Förstermann, F. Hofmann and K. Starke. München, Urban & Fischer. **2**: 105-136.
- Steffen, A., J. Hagenah, et al. (2010). "Zentrales Schlaf-Apnoe-Syndrom bei multipler Sklerose." HNO **58**: 405-408.
- Stefflerl, A., M. K. Storch, et al. (2001). "Disease progression in chronic relapsing experimental allergic encephalomyelitis is associated with reduced inflammation-driven production of corticosterone." Endocrinology **142**(8): 3616-24.
- Steinfelder, H. J. und E. Oetjen (2009). Nebennierenrindenhormone. Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie. K. Aktories, U. Förstermann, F. Hofmann and K. Starke. München, Elsevier Urban & Fischer. **29**: 659-681.
- Stenager, E. N., E. Stenager, et al. (1992). "Suicide and multiple sclerosis: an epidemiological investigation." J Neurol Neurosurg Psychiatry **55**(7): 542-5.
- Strohle, A., M. Kellner, et al. (1998). "Atrial natriuretic hormone decreases endocrine response to a combined dexamethasone-corticotropin-releasing hormone test." Biol Psychiatry **43**(5): 371-5.
- Stuke, K., P. Flachenecker, et al. (2009). "Symptomatology of MS: results from the German MS Registry." J Neurol **256**(11): 1932-5.
- Sullivan, M. J., B. Weinshenker, et al. (1995b). "Screening for major depression in the early stages of multiple sclerosis." Can J Neurol Sci **22**(3): 228-31.
- Sullivan, M. J., B. Weinshenker, et al. (1995a). "Depression before and after diagnosis of multiple sclerosis." Mult Scler **1**(2): 104-8.
- Svejgaard, A. (2008). "The immunogenetics of multiple sclerosis." Immunogenetics **60**(6): 275-86.
- Taylor, M. W. und G. S. Feng (1991). "Relationship between interferon-gamma, indoleamine 2,3-dioxygenase, and tryptophan catabolism." Faseb J **5**(11): 2516-22.
- Then Bergh, F., A. Grasser, et al. (1999). "Binding characteristics of the glucocorticoid receptor in peripheral blood lymphocytes in multiple sclerosis." J Neurol **246**(4): 292-8.
- Thompson, A. J., X. Montalban, et al. (2000). "Diagnostic criteria for primary progressive multiple sclerosis: a position paper." Ann Neurol **47**(6): 831-5.

- Tiemann, L., I. K. Penner, et al. (2009). "Cognitive decline in multiple sclerosis: impact of topographic lesion distribution on differential cognitive deficit patterns." Mult Scler **15**(10): 1164-74.
- Tremlett, H., Z. Yinshan, et al. (2008b). "Natural history of secondary-progressive multiple sclerosis." Mult Scler **14**(3): 314-24.
- Tremlett, H., M. Yousefi, et al. (2009). "Impact of multiple sclerosis relapses on progression diminishes with time." Neurology **73**(20): 1616-23.
- Tremlett, H., Y. Zhao, et al. (2008a). "Relapses in multiple sclerosis are age- and time-dependent." J Neurol Neurosurg Psychiatry **79**(12): 1368-74.
- Tyring, S., A. Gottlieb, et al. (2006). "Etanercept and clinical outcomes, fatigue, and depression in psoriasis: double-blind placebo-controlled randomised phase III trial." Lancet **367**(9504): 29-35.
- Van Cauter, E., R. Leproult, et al. (1996). "Effects of gender and age on the levels and circadian rhythmicity of plasma cortisol." J Clin Endocrinol Metab **81**(7): 2468-73.
- Van den Bergh, B. R.und B. Van Calster (2009). "Diurnal cortisol profiles and evening cortisol in post-pubertal adolescents scoring high on the Children's Depression Inventory." Psychoneuroendocrinology **34**(5): 791-4.
- van Winsen, L. M., D. F. Muris, et al. (2005). "Sensitivity to glucocorticoids is decreased in relapsing remitting multiple sclerosis." J Clin Endocrinol Metab **90**(2): 734-40.
- Vasic, N., R. C. Wolf, et al. (2007). "Executive functions in patients with depression. The role of prefrontal activation." Nervenarzt **78**(6): 628, 630-2, 634-6 passim.
- Vedder, H., W. Schreiber, et al. (2007). "Immune-endocrine host response to endotoxin in major depression." J Psychiatr Res **41**(3-4): 280-9.
- Vignau, J., L. Karila, et al. (2005). "Hepatitis C, interferon a and depression: main physiopathologic hypothesis." Encephale **31**(3): 349-57.
- von Andrian, U. H.und B. Engelhardt (2003). "Alpha4 integrins as therapeutic targets in autoimmune disease." N Engl J Med **348**(1): 68-72.
- Vreeburg, S. A., F. G. Zitman, et al. (2009). "Major depressive disorder and hypothalamic-pituitary-adrenal axis activity: results from a large cohort study." Arch Gen Psychiatry **66**(6): 617-26.
- Walsh, H. A.und S. Daya (1997). "Inhibition of hepatic tryptophan-2,3-dioxygenase: superior potency of melatonin over serotonin." J Pineal Res **23**(1): 20-3.
- Wang, J. L., M. A. Reimer, et al. (2000). "Major depression and quality of life in individuals with multiple sclerosis." Int J Psychiatry Med **30**(4): 309-17.
- Wei, T.und S. L. Lightman (1997). "The neuroendocrine axis in patients with multiple sclerosis." Brain **120 (Pt 6)**: 1067-76.
- Weiland-Fiedler, P., K. Erickson, et al. (2004). "Evidence for continuing neuropsychological impairments in depression." J Affect Disord **82**(2): 253-8.
- Whooley, M. A., A. L. Avins, et al. (1997). "Case-finding instruments for depression. Two questions are as good as many." J Gen Intern Med **12**(7): 439-45.
- Wiendl, H., B. C. Kieseier, et al. (2006). "Revision of McDonald's new diagnostic criteria for multiple sclerosis." Nervenarzt **77**(10): 1235, 1237-45.
- Willoughby, E. (2008). "American Academy of Neurology (AAN) 60th Annual Meeting. 12 to 19 April 2008." Int MS J **15**(2): 70-1.
- Wittchen, H. U.und F. Jacobi (2005). "Size and burden of mental disorders in Europe-a critical review and appraisal of 27 studies." Eur Neuropsychopharmacol **15**(4): 357-76.

- Wolinsky, J. S. (2004). "Glatiramer acetate for the treatment of multiple sclerosis." Expert Opin Pharmacother **5**(4): 875-91.
- Ysraelit, M. C., M. I. Gaitan, et al. (2008). "Impaired hypothalamic-pituitary-adrenal axis activity in patients with multiple sclerosis." Neurology **71**(24): 1948-54.
- Zabad, R. K., S. B. Patten, et al. (2005). "The association of depression with disease course in multiple sclerosis." Neurology **64**(2): 359-60.
- Zakzanis, K. K., L. Leach, et al. (1998). "On the nature and pattern of neurocognitive function in major depressive disorder." Neuropsychiatry Neuropsychol Behav Neurol **11**(3): 111-9.
- Zang, Y. C., D. Yang, et al. (2000). "Immunoregulation and blocking antibodies induced by interferon beta treatment in MS." Neurology **55**(3): 397-404.
- Zautra, A. J., D. C. Yocum, et al. (2004). "Immune activation and depression in women with rheumatoid arthritis." J Rheumatol **31**(3): 457-63.
- Zephir, H., J. De Seze, et al. (2003). "Multiple sclerosis and depression: influence of interferon beta therapy." Mult Scler **9**(3): 284-8.
- Zhu, C. B., R. D. Blakely, et al. (2006). "The proinflammatory cytokines interleukin-1beta and tumor necrosis factor-alpha activate serotonin transporters." Neuropsychopharmacology **31**(10): 2121-31.
- Zigmond, A. S. und R. P. Snaith (1983). "The hospital anxiety and depression scale." Acta Psychiatr Scand **67**(6): 361-70.
- Zobel, A. W. und W. Maier (2004). "Endophänotypen - ein neues Konzept zur biologischen Charakterisierung psychischer Störungen." Nervenarzt **75**: 205-214.
- Zobel, A. W., A. Yassouridis, et al. (1999). "Prediction of medium-term outcome by cortisol response to the combined dexamethasone-CRH test in patients with remitted depression." Am J Psychiatry **156**(6): 949-51.
- Zorrilla, E. P., L. Luborsky, et al. (2001). "The relationship of depression and stressors to immunological assays: a meta-analytic review." Brain Behav Immun **15**(3): 199-226.
- Zorzon, M., d. Masi, R., et al. (2001a). "Depression and anxiety in multiple sclerosis. A clinical and MRI study in 95 subjects." Journal of neurology **248**(5): 416-21.
- Zozulya, A. L., S. Ortler, et al. (2009). "Intracerebral dendritic cells critically modulate encephalitogenic versus regulatory immune responses in the CNS." J Neurosci **29**(1): 140-52.

10. Danksagung

Mein Dank gilt zuerst allen Probandinnen und Patientinnen. Sie haben es auf sich genommen, die MS-Ambulanz aufzusuchen und mussten dafür teilweise von vor den Toren Hamburgs in das UKE reisen, was insbesondere für die Patientinnen mit einer stärkeren Krankheitsausprägung mit Mühe und Umständen verbunden war. Sie haben sich einer umfangreichen Untersuchung und dem Ausfüllen vieler Fragebögen gewidmet. Die Durchführung des oralen Dex-Tests erforderte das disziplinierte Speichelprobensammeln über 3 Tage. Dennoch zeichneten sie sich durch eine motivierte Mitarbeit und einen äußerst freundlichen Umgang aus. Die Arbeit mit den MS-Patientinnen hat mir viel Freude bereitet, und ich konnte viele praktische Erfahrungen und Eindrücke für meine jetzige Arbeit als neurologische Assistenzärztin sammeln.

Meinem Doktorvater Prof. Christoph Heesen danke ich für die Aufnahme in psychoneuroimmunologische Kreise, für die Möglichkeit, diese reichhaltigen Erfahrungen gemacht haben zu können. Der menschliche Umgang in der MS-Sprechstunde auch unter den Kollegen war stets ein sehr angenehmer. Die Betrachtungsweise des Patienten als individuellen Menschen, die Einbeziehung auch der Psyche und die Ansicht, die vorhandenen Ressourcen eines jeden zu fördern anstatt sich nur auf negative Aspekte der Erkrankung zu fokussieren, erscheint mir vorbildlich.

Auch die Study Nurses Andrea Moench und Sven Schammler verbreiteten beide ein angenehmes, entspanntes Klima und nahmen es auf sich, dass für die Studie immer wieder einer der wenigen zur Verfügung stehenden Räume genutzt wurde und dass das Postfach mit den Speichelprobenpaketen expandierte.

Der psychologischen Doktorandin Kristin Ziegler danke ich für die gute Zusammenarbeit und die Durchführung des SKID.

Des Weiteren danke ich Iris Remmlinger-Marten für die Anleitung, im Labor die Blutproben für die Bestimmung der Cortisol-Werte zu konservieren und für ihre Nachsicht, wenn ich mit den Proben kurz vor ihrem Feierabend ankam.

Ingeborg Bodequin war mir eine nette Gesellschaft im Keller der Neurochirurgie, wo ich die Speichelproben zentrifugiert und eingefroren habe.

Auch möchte ich auch dem Institut für Immunologie unter Leitung von Prof. Thorsten Krieger für die Durchführung der immunologischen Analysen danken.

Nicht zuletzt weiß ich die Möglichkeit zu schätzen, die mir Dr. Eva Tolosa bot, indem sie mir in ihrem Labor im Insitute for Neuroimmunology and Clinical MS-Research (inims) den Arbeitsplatz, die Materialien und den Lagerplatz zur Verfügung stellte, um aus dem Patientenblut die PBMC-Isolierung für geplante spätere Genanalysen zu erlernen und durchzuführen.

11. Lebenslauf

(Entfällt aus datenschutzrechtlichen Gründen.)

12. Eidesstattliche Erklärung

Ich versichere ausdrücklich, dass ich die Arbeit selbständig und ohne fremde Hilfe verfasst, andere als die von mir angegebenen Quellen und Hilfsmittel nicht benutzt und die aus den benutzten Werken wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen einzeln nach Ausgabe (Auflage und Jahr des Erscheinens), Band und Seite des benutzten Werkes kenntlich gemacht habe.

Ferner versichere ich, dass ich die Dissertation bisher nicht einem Fachvertreter an einer anderen Hochschule zur Überprüfung vorgelegt oder mich anderweitig um Zulassung zur Promotion beworben habe.

Ich erkläre mich einverstanden, dass meine Dissertation vom Dekanat der Medizinischen Fakultät mit einer gängigen Software zur Erkennung von Plagiaten überprüft werden kann.

Unterschrift: