

**EINE UNTERSUCHUNG DER ENDOKRINEN UND  
PSYCHOLOGISCHEN VERÄNDERUNGEN BEI PTSD UND  
STRESSABHÄNGIGEN KÖRPERLICHEN BESCHWERDEN**

Dissertation zur Erlangung der naturwissenschaftlichen Doktorwürde durch den  
Fachbereich I der Universität Trier

Betreuer:

Prof. Dr. D.H. Hellhammer

Dr. C. Heim

Vorgelegt von Katja Wingenfeld

Trier, im Juli 2003

## DANKSAGUNG

An dieser Stelle möchte ich mich bei allen bedanken, die mich bei der Durchführung und Fertigstellung dieser Arbeit unterstützt haben.

Insbesondere gilt mein Dank Dr. Christine Heim, die als Projektleiterin die Durchführung dieser Arbeit erst ermöglichte und durch viele konstruktive Anregungen eine wertvolle Hilfe war. Weiterhin möchte ich mich herzlich bei Prof. Dr. Hellhammer für die wissenschaftliche Betreuung und das große Interesse an der vorliegenden Arbeit bedanken. Insbesondere die große Diskussionsbereitschaft und Meinungsvielfalt, die die gesamte Arbeitsatmosphäre prägten, waren bereichernd.

Ein besonderer Dank gilt Dr. D. Wagner, der nicht nur in seiner Funktion als „stellvertretender“ Projektleiter und Experte für statistische Probleme immer eine Hilfe war, sondern auch dafür sorgte, dass Spaß und eine angenehme Arbeitsatmosphäre nie zu kurz kamen.

Eine so umfangreiche Studie kann nur durch die Mithilfe zahlreicher Personen realisiert werden. So möchte ich allen Hilfskräften für ihre sorgfältige Arbeit danken. Für die Bestimmung der Proben danke ich insbesondere Renate Engel und Nicole Reinert. Eine große Unterstützung in allen Laborfragen war weiterhin Andrea Gierens. Ebenso gilt mein Dank Irmgard Layes und Monika Rendenbach und den vielen ärztlichen KollegInnen, die oftmals kurzfristig eingesprungen sind, für die medizinischen Betreuung der Patientinnen.

An dieser Stelle sei auch den Frauen gedankt, die mit viel Zeiteinsatz an dieser Studie teilnahmen und durch ihre Offenheit die Datenerhebung erst ermöglichten.

Ein ganz herzliches Dankeschön gilt Katrin Matzen, die bei der Rekrutierung der Patientinnen eine große Hilfe war, die therapeutische Begleitung der Patientinnen übernommen hat und auch sonst in vielen Gesprächen immer eine große Unterstützung war.

Für die immer gute Zusammenarbeit, konstruktive Problemlösung bei der Durchführung der Studie und Versorgung mit Schokolade, Eis und Kuchen gilt ein herzlicher Dank meiner langjährigen „Bürokollegin“ Iris Schmidt.

Viel Hilfe und moralische Unterstützung erhielt ich ferner von Freunden und Kollegen, die besonders in stressigen Zeiten immer ein offenes Ohr für mich hatten und mir stets auch mit fachlichem Rat zur Seite standen. Auch meinen Kollegen in der Tagesklinik sei an dieser Stelle dafür gedankt.

Ein besonderes Dankeschön gilt Andreas Scheffer für seine Geduld.

Schließlich möchte ich meinen Eltern für die viele Unterstützung auf dem Weg bis hierher danken.

**INHALTSVERZEICHNIS**

<b>Danksagung</b>	<b>i</b>
<b>Inhaltsverzeichnis</b>	<b>ii</b>
<b>Tabellenverzeichnis</b>	<b>vi</b>
<b>Abbildungsverzeichnis</b>	<b>ix</b>
<b>1 Einleitung</b>	<b>1</b>
<b>2 Stress, die Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-Achse und das Phänomen des Hypocortisolismus</b>	<b>3</b>
2.1 Die neuroendokrine Stressreaktion	4
2.2 Der Hypocortisolismus und potentielle Mechanismen	9
2.3 Ein psychoendokrinologisches Konzept für die Entstehung psychosomatischer Erkrankungen mit Hypocortisolismus	16
<b>3 Die Posttraumatische Belastungsstörung</b>	<b>21</b>
3.1 Beschreibung des Störungsbildes	22
3.2 Epidemiologie	23
3.3 Komorbidität	24
3.4 Psychoendokrinologische Befunde bei PTSD	26
3.4.1 Basale Bestimmungen des Cortisolniveaus	26
3.4.2 CRF-Aktivität	28
3.4.3 Glukocortikoid-Rezeptor Status	30
3.4.4 Dexamethason-Suppressionstest	30
3.4.5 Zusammenfassung der endokrinen Auffälligkeiten	31
3.5 Zusammenfassung	33
<b>4 Chronische Unterbauchbeschwerden (CUBB)</b>	<b>34</b>
4.1 Symptomatik und Epidemiologie	34
4.2 Diagnose und Differentialdiagnose	35
4.3 Medizinische Ätiologieansätze	36
4.4 Psychopathologische Befunde bei Frauen mit CUBB	37
4.4.1 Psychiatrische Auffälligkeiten	37
4.4.2 Psychosomatische Erkrankungen/ Somatisierung	39
4.4.3 Stress/ Kritische Lebensereignisse	40

---

4.4.4	Sexuelle und körperliche Missbrauchserfahrungen bei Patientinnen mit CUBB	41
4.4.5	Die potentielle Bedeutung der PTSD bei CUBB	44
4.5	Psychoendokrinologische Befunde bei Frauen mit CUBB	45
4.6	Zusammenfassung	48
<b>5</b>	<b>Das Fibromyalgiesyndrom (FMS)</b>	<b>49</b>
5.1	Symptomatik und Diagnostik	49
5.2	Epidemiologie und Ätiologie	51
5.3	Psychopathologische Befunde bei FMS	52
5.3.1	Psychiatrische Auffälligkeiten	52
5.3.2	Psychosomatische Erkrankungen	54
5.3.3	Stress/ Kritische Lebensereignisse	56
5.3.4	Sexuelle und körperliche Missbrauchserfahrungen bei FMS	56
5.3.5	Posttraumatische Belastungsstörung (PTSD)	58
5.4	Psychoendokrinologische Befunde bei FMS	59
5.4.1	Basale Bestimmungen des Cortisol-Niveaus	60
5.4.2	CRF-Stimulationstest	61
5.4.3	ACTH-Stimulationstest	62
5.4.4	Dexamethason-Suppressionstest	63
5.4.5	Glukocortikoid-Rezeptorstatus	64
5.4.6	Zusammenfassung der endokrinologischen Befunde	65
5.5	Zusammenfassung	67
<b>6</b>	<b>Integration der dargestellten Befunde</b>	<b>68</b>
<b>7</b>	<b>Eine Untersuchung der endokrinen und psychologischen Veränderungen bei PTSD und stressabhängigen körperlichen Beschwerden</b>	<b>74</b>
7.1	Ziele der Untersuchung	74
7.2	Hypothesen	74
7.3	Untersuchungsgruppen	77
7.4	Untersuchungsmethoden	79
7.4.1	Psychologische Methoden	80
7.4.1.1	Einschätzung der Psychopathologie	80
7.4.1.2	Einschätzung der Stressgeschichte	82
7.4.1.3	Einschätzung der somatischen Belastung	84
7.4.2	Psychobiologische Methoden	88

---

7.4.2.1	Psychosozialer Stresstest	88
7.4.2.2	ACTH <sub>1-24</sub> –Stimulationstest	88
7.4.2.3	Dexamethason-Suppressionstest (DST)	89
7.4.3	Analysemethoden	89
7.4.3.1	Bestimmung der endokrinen Parameter	89
7.4.4	Statistische Methoden	91
7.5	Ablauf der Studie	93
<b>8</b>	<b>Ergebnisse</b>	<b>94</b>
8.1	Beschreibung der Stichprobe	94
8.1.1	Soziodemographische Daten	94
8.1.2	Symptomatologie der Patientinnengruppen	97
8.1.2.1	Symptomatologie der FMS-Patientinnen	98
8.1.2.2	Symptomatologie bei Patientinnen mit CUBB	98
8.1.2.3	Schmerzsymptomatik bei FMS und CUBB in spezifischen Fragebogenverfahren	99
8.1.2.4	Symptomatik bei PTSD	102
8.1.2.5	Gynäkologische Anamnese aller Teilnehmerinnen	103
8.1.2.6	Laborparameter	104
8.1.3	Psychopathologie	105
8.2	Überprüfung der Hypothese 1: Die psychologischen Parameter	108
8.2.1	Überprüfung der Hypothese 1a)	108
8.2.1.1	Psychosomatische Beschwerden	108
8.2.1.2	Erschöpfung	111
8.2.1.3	Depressivität	112
8.2.1.4	Ängstlichkeit	113
8.2.2	Überprüfung der Hypothese 1b)	114
8.2.2.1	Traumatische Erfahrungen in der Kindheit	114
8.2.2.2	Traumatischer und Chronischer Stress im Erwachsenenalter	116
8.2.2.4	Das Erleben von „daily hassles“	118
8.2.3	Überprüfung der Hypothese 1c)	119
8.2.3.1	Überprüfung des Zusammenhangs zwischen der Schwere der PTSD und Stress	119
8.2.3.2	Überprüfung des Zusammenhangs zwischen Schmerz und Stress	121
8.2.4	Überprüfung der Hypothese 1d)	123
8.2.4.1	Die Prävalenz von PTSD bei den CUBB- und FMS-Patientinnen	123

---

8.2.4.2	Die Prävalenz chronischer Unterbauchbeschwerden bei FMS und PTSD	123
8.2.4.3	Körperliche Beschwerden und somatoforme Störungen bei PTSD	125
8.2.5	Zusammenfassung der Hypothesen 1a) – 1d)	125
8.3	Überprüfung der Hypothese 2: Die endokrinen Parameter	127
8.3.1	Analyse der endokrinologischen Parameter bei der PTSD	127
8.3.1.1	Die ACTH- und Cortisol-Reaktion im TSST	127
8.3.1.2	Die Cortisolreaktion im ACTH-Stimulationstest	129
8.3.1.3	Die ACTH- und Cortisol-Reaktion im Dexamethasonsuppressionstest	130
8.3.2	Analyse der endokrinologischen Parameter bei CUBB	131
8.3.2.1	Die ACTH- und Cortisol-Reaktion im TSST	132
8.3.2.2	Die Cortisolreaktion im ACTH-Stimulationstest	133
8.3.2.3	Die ACTH- und Cortisol-Reaktion im Dexamethasonsuppressionstest	133
8.3.3	Analyse der endokrinologischen Parameter bei FMS	135
8.3.3.1	Die ACTH- und Cortisol-Reaktion im TSST	135
8.3.3.2	Die Cortisolreaktion im ACTH-Stimulationstest	136
8.3.3.3	Die ACTH- und Cortisol-Reaktion im DEX	137
8.3.3.4	Zusammenfassung der Hypothese 2	141
8.4	Hypothese 3	141
<b>9</b>	<b>Diskussion und Ausblick</b>	<b>155</b>
9.1	Die Patientenstichprobe	155
9.2	Die verwendeten Methoden	156
9.3	Hypothese 1	158
9.4	Hypothese 2	161
9.4.1	Die endokrinologischen Befunde bei PTSD	161
9.4.2	Die endokrinologischen Befunde bei CUBB	164
9.4.3	Die endokrinologischen Befunde bei FMS	165
9.5	Hypothese 3	167
9.6	Allgemeine Diskussion	171
9.7	Ausblick	174
<b>10</b>	<b>Literaturverzeichnis</b>	<b>176</b>

**TABELLENVERZEICHNIS**

Tabelle 1:	Psychologische Befunde bei PTSD, CUBB & FMS	70
Tabelle 2:	Endokrinologische Befunde bei PTSD, CUBB & FMS	72
Tabelle 3:	Ein- und Ausschlusskriterien für die Patientengruppen	78
Tabelle 4:	Soziodemografische Merkmale des Gesamtpatientinnenkollektivs und der Vergleichsgruppe	95
Tabelle 5:	Die affektive und sensorische Schmerzwahrnehmung der FMS- und CUBB-Patientinnen (SES)	100
Tabelle 6:	Die Chronifizierung der Schmerzerkrankung	101
Tabelle 7:	Art der Traumatisierung und Täter in der Gruppe der PTSD-Patientinnen	102
Tabelle 8:	Gynäkologische Anamnese: Einnahme oraler Kontrazeptiva, Zyklusmerkmale und Gynäkologische Operationen in allen Untersuchungsgruppen	104
Tabelle 9:	Varianzanalytischer Vergleich der Untersuchungsgruppen hinsichtlich der Laborparameter des kleinen Blutbildes und des Differenzialblutbildes	105
Tabelle 10:	Psychologische Diagnosen der Patientinnen nach DSM-IV	107
Tabelle 11:	Varianzanalytischer Vergleich der Subgruppen der FBL für alle Patientinnengruppen	108
Tabelle 12:	Varianzanalytischer Vergleich der mittleren Skalenausprägungen des SOMS für alle Patientinnengruppen	110
Tabelle 13:	Varianzanalytischer Vergleich der Patientinnengruppen hinsichtlich der Fatigue Symptomatik	111
Tabelle 14:	Varianzanalytischer Vergleich der Patientinnengruppen hinsichtlich der mittleren Depressivität	112
Tabelle 15:	Varianzanalytischer Vergleich der Patientinnengruppen hinsichtlich der mittleren Trait-Ängstlichkeit	113
Tabelle 16:	Vergleich traumatischer Erfahrungen in der Kindheit für alle Patientinnengruppen	114
Tabelle 17:	Ergebnisse der ranganalytischen Auswertung des ETI, Einzelgruppenvergleiche	115
Tabelle 18:	Varianzanalytischer Vergleich der allgemeinen Stressbelastung in der Kindheit	116
Tabelle 19:	Varianzanalytischer Vergleich der Gruppen hinsichtlich traumatischer Erfahrungen im Erwachsenenalter	116

Tabelle 20:	Varianzanalytischer Vergleich der Untersuchungsgruppen hinsichtlich aller Skalen des TICS	117
Tabelle 21:	Varianzanalytischer Vergleich zwischen allen Untersuchungsgruppen der DHS	119
Tabelle 22:	Lineare multiple Regressionsanalyse der PTSD-Symptomstärke für die Gruppe der PTSD-Patientinnen.	120
Tabelle 23:	Lineare multiple Regressionsanalyse der PTSD-Symptomstärke für die Gruppe der PTSD-Patientinnen ohne den Prädiktor Alter.	120
Tabelle 24:	Lineare multiple Regressionsanalyse der Fatigue-Symptomatik für alle Schmerzpatientinnen.	121
Tabelle 25:	Lineare multiple Regressionsanalyse der mentalen Fatigue-Symptomatik für alle Schmerzpatientinnen.	122
Tabelle 26:	Lineare multiple Regressionsanalyse der physischen Fatigue-Symptomatik für alle Schmerzpatientinnen.	122
Tabelle 27:	Lineare multiple Regressionsanalyse des Chronifizierungsgrades für alle Schmerzpatientinnen.	123
Tabelle 28:	Beschreibung der CUBB-Symptomatik für alle Patientinnengruppen	124
Tabelle 29:	Prozentuale Suppression von ACTH und Cortisol für PTSD-Patientinnen und KG	131
Tabelle 30:	Prozentuale ACTH- und Cortisolsuppression für CUBB-Patienten und KG	134
Tabelle 31:	Die Dexamethason-Bioverfügbarkeit am Morgen nach der DEX-Einnahme für FMS und KG	138
Tabelle 32:	Prozentuale ACTH- und Cortisolsuppression für FMS-Patienten und KG	139
Tabelle 33:	Korrelationsmatrix der potentiell bedeutsamen Variablen für die Cortisolausschüttung nach DEX	140
Tabelle 34:	Lineare multiple Regressionsanalyse: Cortisolausschüttung nach Gabe von Dexamethason für alle FMS-Patientinnen	140
Tabelle 35:	Eigenwerte und erklärte Varianzen der extrahierten Faktoren	142
Tabelle 36:	Faktorladungen der Variablen auf den Faktoren	142
Tabelle 37:	Verteilung der Versuchspersonen (nach Störungsbildern) in die Cluster 1-8	143
Tabelle 38:	F- und t-Werte für alle Cluster bezüglich der Faktoren 1-3	145
Tabelle 39:	Mittelwerte, Standardabweichungen bzw. mittlere Ränge für die Cluster 1-3 für die endokrinologischen Reaktionen im TSST, ACTH-Stimulationstest und DST sowie Teststatistiken für die Mehrfachgruppenvergleiche	146
Tabelle 40:	Mittelwerte, Standardabweichungen bzw. mittlere Ränge für die Kontrollgruppe für die endokrinologischen Reaktionen im TSST, ACTH-Stimulationstest und DST sowie Teststatistiken für die Mehrfachgruppenvergleiche Cluster 1-3 und KG	147



---

Tabelle 41:	Charakterisierung der Cluster 1-3 hinsichtlich der endokrinologischen Reaktionen im TSST, ACTH-Test und DST	149
Tabelle 42:	Zuordnung der Versuchspersonen in eine 3-Cluster-Lösung nach Ausschluss von Ausreißern	150
Tabelle 43:	F- und t-Werte für die neuen Cluster 1-3 für die Faktoren 1-3	151
Tabelle 44:	Mittelwerte, Standardabweichungen für die neuen Cluster 1-3 und die Kontrollgruppe für die endokrinologischen Reaktionen im TSST, ACTH-Stimulationstest und DST sowie Teststatistiken für die Mehrfachgruppenvergleiche Cluster 1-3 und KG	151
Tabelle 45:	Charakterisierung der neuen Cluster 1-3 hinsichtlich der endokrinologischen Reaktionen im TSST, ACTH-Test und DST	152
Tabelle 46:	Überblick über die Auswertung der psychologischen Parameter für alle Untersuchungsgruppen.	159

**ABBILDUNGSVERZEICHNIS**

Abbildung 1:	Ein psychoendokrines Modell zur Entstehung psychosomatischer Erkrankungen, die mit einem Hypocortisolismus assoziiert sind	17
Abbildung 2:	Darstellung der Störungen FMS, CUBB und PTSD mit störungsübergreifenden Subgruppen	19
Abbildung 3:	Der Untersuchungsablauf	93
Abbildung 4:	Mittlere Symptomanzahl und Intensität der Beschwerden im SOMS	110
Abbildung 5:	Die Erschöpfungssymptomatik (physische/ mentale Fatigue) für alle Patientinnengruppen	111
Abbildung 6:	Die Depressivität: Selbst (SDS) - und Fremdbeurteilung (DSI)	113
Abbildung 7:	Chronischer Stress: Darstellung der Subskalen des TICS	118
Abbildung 8:	Überlappungen/ Komorbiditäten zwischen den Störungsbildern	126
Abbildung 9:	Die ACTH- und Cortisol-Reaktion im TSST für die PTSD-Patientinnen und die KG	128
Abbildung 10:	Die Cortisolreaktion im ACTH-Stimulationstest für die PTSD-Patientinnen und die KG	129
Abbildung 11:	Die ACTH- und Cortisol-Reaktion im Dexamethason-Suppressionstest (DST) für die PTSD-Patientinnen und die KG	131
Abbildung 12:	Die ACTH- und Cortisol-Reaktion im TSST für die CUBB-Patientinnen und die KG	132
Abbildung 13:	Die Cortisol-Reaktion im ACTH-Stimulationstest für die CUBB-Patientinnen und die KG	133
Abbildung 14:	Die ACTH- und Cortisol-Ausschüttung im DST für die CUBB-Patientinnen und die KG	134
Abbildung 15:	Die ACTH- und Cortisol-Reaktion im TSST für die FMS-Patientinnen und die KG	136
Abbildung 16:	Die Cortisol-Reaktion im ACTH-Stimulationstest für die FMS-Patientinnen und die KG	137
Abbildung 17:	Die ACTH- und Cortisol-Reaktion im DST für die FMS-Patientinnen und die KG	139
Abbildung 18:	Graphische Charakterisierung der drei Cluster anhand potentieller endokriner Mechanismen	169

## 1 Einleitung

In jüngerer Zeit wurde in der neuroendokrinen Forschung das Phänomen eines Hypocortisolismus bei verschiedenen Störungen, die mit Stress assoziiert sind beschrieben. Insbesondere bei der Posttraumatischen Belastungsstörung (PTSD) wurde eine verringerte adrenale Aktivität berichtet. Aber auch bei Patienten mit verschiedenen körperlichen Beschwerden wurden ähnliche neuroendokrine Veränderungen gefunden. Dazu zählen unter anderem das Fibromyalgiesyndrom (FMS) und chronischen Unterbauchbeschwerden (CUBB). Beide Störungsbilder wurden mit chronischem oder traumatischem Stress in Verbindung gebracht. Die Mechanismen, welche dem Hypocortisolismus zugrunde liegen sind bislang sowohl für die PTSD als auch für stressabhängige körperliche Beschwerden nicht abschließend geklärt. Weiterhin besteht Unklarheit darüber, inwieweit eine Vergleichbarkeit dieser Mechanismen zwischen den verschiedenen Störungsbildern besteht. Es muss aber auch darauf hingewiesen werden, dass in der Literatur eine recht heterogene Befundlage besteht. Dies gilt sowohl für psychologische als auch für endokrinologische Variablen. Möglicherweise bestehen innerhalb der einzelnen Störungsbilder Subgruppen mit unterschiedlichen psychologischen und physiologischen Auffälligkeiten. Die Entstehung und Aufrechterhaltung dieser Erkrankungen scheinen somit ein sehr komplexes Zusammenspiel verschiedener Faktoren dazustellen. Andererseits weisen die Überlappungen hinsichtlich symptomatologischer, psychologischer und endokrinologischer Variablen zwischen PTSD, FMS und CUBB auf die Existenz störungsübergreifender Subgruppen hin. Leider wurden nur in wenigen Studien psychologische und endokrinologische Merkmale bei verschiedenen Störungsbildern gemeinsam betrachtet. In der vorliegenden Studie sollen nun psychologische und endokrinologische Auffälligkeiten bei PTSD, FMS und CUBB weiter untersucht werden. Vorrangiges Ziel ist, zu überprüfen, inwieweit störungsübergreifende Subgruppen mit vergleichbaren psychoendokrinen Auffälligkeiten bestehen.

Insgesamt wurden 59 Patientinnen untersucht und mit 30 gesunden Kontrollfrauen verglichen. Neben einer ausführlichen psychologischen Diagnostik und Erhebung der Stressanamnese aller Probandinnen wurden verschiedene psychoendokrinologische Tests zur Überprüfung der Funktion der Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-Achse (HHNA) durchgeführt. So konnten sowohl Auffälligkeiten für die einzelnen

Krankheitsbilder betrachtet werden, als auch die Gesamtstichprobe hinsichtlich störungsübergreifender Subgruppen analysiert werden.

Im folgenden Kapitel (Kap. 2) wird zunächst auf die physiologische Stressreaktion, insbesondere die HHNA eingegangen. Weiterhin wird das Konzept des Hypocortisolismus vorgestellt und verschiedene potentielle Mechanismen diskutiert. Anschließend wird ein Konzept für die Entstehung psychosomatischer Erkrankungen mit einem Hypocortisolismus entwickelt und die Idee der störungsübergreifenden Subgruppen erläutert.

In den Kapiteln 3-5 werden die in der vorliegenden Studie untersuchten Störungsbilder vorgestellt. Es wird insbesondere auf psychologische Auffälligkeiten, den Zusammenhang zu Stress und endokrinologische Befunde eingegangen. Kapitel 6 fasst die dargestellten Befunde zusammen und versucht eine Integration auf dem Hintergrund eines psychobiologischen Krankheitsmodells.

Eine Darstellung der Studie, der Untersuchungshypothesen und der verwendeten Methoden erfolgt in Kapitel 7. Anschließend werden die Ergebnisse dieser Untersuchung berichtet (Kap. 8). Nach einer ausführlichen Charakterisierung der Stichprobe werden zunächst die psychologischen Parameter für alle Störungsbilder dargestellt. Anschließend werden für jedes Krankheitsbild separat die Ergebnisse der psychoendokrinologischen Tests berichtet. Im letzten Abschnitt dieses Kapitels wird die clusteranalytische Betrachtung aller Patientinnen dargestellt. Eine Diskussion der Ergebnisse erfolgt in Kapitel 9.

## **2 Stress, die Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-Achse und das Phänomen des Hypocortisolismus**

Stress wird seit den wegweisenden Arbeiten von Selye (1936) mit einer Aktivierung der Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-Achse und somit einer Steigerung der Cortisolfreisetzung in Verbindung gebracht. Die neuere neuroendokrinologische Forschung beschreibt jedoch auch das Phänomen eines Hypocortisolismus bei stressabhängigen Störungen (vgl. Heim, Ehlert, & Hellhammer, 2000). Insbesondere die Posttraumatische Belastungsstörung (engl. Posttraumatic Stress Disorder, PTSD, Kapitel 3) wird mit einer verringerten adrenalen Aktivität in Zusammenhang gebracht. Auch fanden sich ähnliche neuroendokrine Veränderungen bei Patienten mit verschiedenen körperlichen Beschwerden wie dem Fibromyalgiesyndrom (FMS, Kapitel 5) und chronischen Unterbauchbeschwerden (CUBB, Kapitel 4). Beide Erkrankungen werden mit chronischem und/oder traumatischem Stress in Verbindung gebracht. Die dem Hypocortisolismus zugrundeliegenden Mechanismen sind allerdings für die PTSD sowie andere stressabhängige Beschwerden bislang nur unzureichend untersucht worden. Außerdem besteht Unklarheit über die Vergleichbarkeit dieser Mechanismen (vgl. Heim, Ehlert et al., 2000). Hellhammer (2001) postuliert drei Symptomkomplexe, die mit einem Hypocortisolismus assoziiert sind: Stress, Erschöpfung und Schmerz. Diese Symptome zeigen deutliche Überlappungen, das heißt sie treten häufig komorbid auf. So sind Störungen, bei denen ein Hypocortisolismus gefunden wurde, häufig durch diese Symptomtriade gekennzeichnet (vgl. Kap 3-5). Dies leitet zu der Frage, ob es sich bei hypocortisolämen Störungsbildern um eine Familie verwandter Syndrome handelt, die neben endokrinologischen Auffälligkeiten durch die Symptomkomplexe Stress, Erschöpfung und Schmerz gekennzeichnet sind. In diesem Kapitel wird zunächst auf die durch die HHNA vermittelte Stressantwort eingegangen. Nachfolgend wird das Konzept des Hypocortisolismus vorgestellt und potentielle Mechanismen dieses Phänomens erläutert. Eine ausführliche Darstellung der Störungsbilder PTSD, CUBB und FMS erfolgt in den Kapiteln 3-5.

## 2.1 Die neuroendokrine Stressreaktion

Physiologisch steht Stress mit der Ausschüttung von Katecholaminen (Adrenalin und Noradrenalin) und Glucocorticoiden (insbesondere Cortisol) in Verbindung, also einer Aktivierung der Hypothalamus-Hypophysennebennierenrinden-Achse (HHNA) und des autonomen sympathischen Nervensystems. Die Reaktion des sympathischen Nervensystems wird mit einer schnellen korrektiven Anpassung an Stressoren in Zusammenhang gebracht. Eine stressinduzierte Adrenalinausschüttung führt zu Reaktionen an verschiedenen Organen, die als Notfallreaktion zusammengefasst werden. So bindet Adrenalin an Rezeptoren der Bronchien, des Herzens, der Venen und Arterien, verschiedener Skelettmuskeln, der Leber und im Fettgewebe. Die wichtigste Aufgabe dieser Notfallreaktion ist eine Versorgung der quergestreiften Muskulatur mit Sauerstoff und Glucose. Durch Dilatation der Bronchien wird die Ventilation verbessert, durch eine Zunahme der Herzfrequenz und der Kontraktion sowie der Konstriktion der Venen wird das Herzzeitvolumen erhöht und somit der Blutstrom und die Sauerstoffzufuhr zu Muskeln, Herz und Gehirn erhöht (Überblick bei Birbaumer & Schmidt, 1991 sowie Silbernagel & Despopoulos, 1991). Die hormonelle Stressreaktion (HHNA-Aktivität) hingegen ist als längerfristige Adaptation an aversive Ereignisse zu sehen (Grillon, Southwick, & Charney, 1996). Die Regulation des Steroidhormons Cortisol unterliegt der HHNA. Zentrale Neurotransmittersysteme induzieren die Ausschüttung des Corticotropin-Releasingfaktors (CRF) aus dem Hypothalamus. CRF stimuliert an der Hypophyse die Ausschüttung des Adrenocorticotropin (ACTH), welches über die Blutbahn die Nebennierenrinde erreicht und dort die Biosynthese und Freisetzung von Cortisol bewirkt. Cortisol regt die Gluconeogenese an, mobilisiert freie Fettsäuren, supprimiert die Fortpflanzungsfunktionen und die Freisetzung von Wachstums- und Schilddrüsenhormonen und hat zudem immunsuppressive Wirkungen (Chrousos, 1992b). Insbesondere die metabolischen Wirkungen des Cortisols gelten in einer Stressreaktion als protektiv für den Organismus.

Für den Zusammenhang zwischen Hypocortisolismus und körperlichen Erkrankungen sind insbesondere die immunsuppressiven Wirkungen der Glucocorticoide von Bedeutung. In Humanstudien konnte gezeigt werden, dass akuter Stress u.a. in Zusammenhang steht mit einer verringerten Phagozytose, einer reduzierten Aktivität der natürlichen Killerzellen und einer verringerten Anzahl von Antikörpern gegen das Herpes Virus (Überblick bei McEwen et al., 1997). Weiterhin konnte gezeigt werden, dass Glucocorticoide die

Ausschüttung proinflammatorischer Zytokine, insbesondere Interleukin-6 (IL-6) und des Tumor-Nekrose-Faktors- $\alpha$  (TNF $\alpha$ ) auf Ebene der Monozyten und Makrophagen hemmen (DeRijk et al., 1997; DeRijk, Petrides, Deuster, Gold, & Sternberg, 1996). Eine Erhöhung der proinflammatorischen Zytokine wird symptomatologisch mit dem Gefühl, krank zu sein („sickness behavior“, vgl. Dantzer, 2001) in Verbindung gebracht (Kelley et al., 2003; Miller, 2003). Symptome sind depressive Verstimmtheit, Erschöpfung, psychomotorische Verlangsamung, Schlafstörungen und kognitive Dysfunktionen. Die Zytokine haben aber auch eine schmerzvermittelnde Wirkung (Maier, 2003). So ist die Schmerzsensivität gesteigert (Dantzer, 2001). Interessanterweise wurde in mehreren Studien ein Zusammenhang zwischen Hypocortisolismus und einer erhöhten Aktivität verschiedener Immunparameter gefunden. So zeigten Personen, die im Bosnien-Krieg in Gefangenschaft waren eine erhöhte Anzahl von Lymphozyten und erniedrigte Cortisolwerte (Dekaris et al., 1993). Auch bei traumatisierten Personen wurden erhöhte Immunparameter, wie ein erhöhtes Niveau von Interleukin-1- $\beta$  (IL-1- $\beta$ ) oder antinuklearer Autoantikörper berichtet (Spivak et al., 1997; DeBellis, 1996). Boscarino & Chang (1999) berichten bei PTSD-Patienten eine erhöhte Anzahl von Leukozyten und T-Zellen, und auch bei Patienten mit Fibromyalgie wurde eine erhöhte Interleukin-Konzentration gemessen (Hamaty et al., 1989). Möglicherweise führt ein längerfristiger Mangel an Cortisol zu einer Disinhibition spezifischer Immunfunktionen und begünstigt die Entstehung von Autoimmunerkrankungen, entzündlichen Erkrankungen, Allergien und chronischen Schmerzerkrankungen (Heim, Ehlert et al., 2000).

Weiterhin scheint die hemmende Wirkung von Cortisol auf die Prostaglandin-Synthese ein möglicher Mechanismus zu sein, der den Zusammenhang zwischen Schmerz und Hypocortisolismus erklären könnte. Die Ausschüttung der Prostaglandine unterliegt u.a. dem Einfluss von Zytokinen (IL-1, TNF $\alpha$ ). Prostaglandin E<sub>2</sub> beeinflusst wiederum das thermoregulatorische Zentrum im Hypothalamus (Brune, Beyer, & Schäfer, 2001) und besitzt bei der Entstehung von Fieber eine vermittelnde Rolle. Endokrinologisch interessant ist in diesem Zusammenhang weiterhin, dass Cortisol wie oben beschrieben eine hemmende Wirkung auf das Immunsystem hat, bei einem Hypocortisolismus also immunregulierte Einflüsse auf die Schmerzentstehung enthemmt sein könnten. Cortisol nimmt ebenfalls einen direkteren Einfluss auf die Prostaglandinsynthese, indem es das Protein Phospholipase A<sub>2</sub> hemmt, welches ein Vorläufermolekül des Prostaglandins darstellt. Auch hier ist denkbar, dass ein Mangel an Cortisol in einer gesteigerten PG-Synthese resultiert, welche zu vermehrtem Schmerzerleben führt. Diese Annahmen sind

allerdings bisher nicht ausreichend empirisch untersucht und haben somit eher hypothetischen Charakter.

Die Aktivierung der HHNA erfolgt im Wesentlichen über nervale Afferenzen in den paraventriculären Kern (PVN) des Hypothalamus. Der PVN wird von verschiedenen hypothalamischen und extrahypothalamischen Gehirnregionen innerviert, wodurch auch kognitiven Stimuli eine modulierende Wirkung auf die Stresshormonachse möglich ist (vgl. Owens & Nemeroff, 1991). Neben einer nervalen Regulation der HHNA beeinflussen verschiedene Neurotransmitter die Aktivität der Achse. So haben u.a. Acetylcholin, Katecholamine, Histamine und Serotonin einen stimulierenden Effekt auf die HHNA, während durch Gamma-Aminobuttersäure (GABA) und Benzodiazepine inhibitorische Inputs mediiert werden (Calogero, 1995).

CRF konnte in zahlreichen Hirnarealen nachgewiesen werden. Die höchste Konzentration dieses Peptidhormons wurde im paraventriculären Nucleus (PVN) des Hypothalamus gefunden, aber auch in anderen Regionen des Gehirns, wie der Amygdala, verschiedenen Thalamuskernen, der Substantia nigra, dem Locus coeruleus und dem Hirnstamm (Arborelius, Owens, Plotsky, & Nemeroff, 1999; Chrousos, 1992b) wurde CRF nachgewiesen. Demnach kommt CRF gerade in solchen Regionen vor, die an der Regulation emotionaler, motivationaler sowie endokriner und autonomer Reaktionen beteiligt sind. CRF-Bindungsstellen finden sich im Gehirn und zahlreichen Körperregionen, z.B. in den Ganglien des Sympathikus, im Nebennierenmark, Pankreas, Magen und Milz. Somit besteht eine Beteiligung an der Regulation verschiedener Körperprozesse, die nicht in direktem Zusammenhang mit der Ausschüttung von ACTH und Cortisol stehen. Allerdings ist CRF der potenteste Releasingfaktor für die Ausschüttung von ACTH, und gilt als primärer Aktivator der HHNA (vgl. Owens & Nemeroff, 1991).

Insbesondere im Tierexperiment wurden verschiedene Veränderungen des Verhaltens nach CRF-Applikation beschrieben, die denen ähnelten, welche die Tiere auf natürliche Stressoren zeigen. Dazu zählen erhöhte motorische Aktivität und Exploration im gewohnten Umfeld sowie verringerte Nahrungsaufnahmen und Sexualverhalten. Weiterhin wurde das sogenannte „Freezing-Verhalten“ beobachtet, und zwar bei den Tieren, die mit ungewohnter Umgebung konfrontiert wurden (Arborelius et al., 1999). Diese Verhaltenseffekte können durch CRF-Rezeptorantagonisten aufgehoben werden (Heinrichs et al., 1995, zitiert nach Arborelius et al., 1999). CRF gilt somit als der zentrale



Koordinator der Stressreaktion und scheint die physiologische und behaviorale Anpassung des Organismus an herausfordernde Situationen zu integrieren.

Die Stimulation von ACTH erfolgt über die Ausschüttung von CRF (und Vasopressin) über das Pfortadersystem in den Hypophysenvorderlappen. Nach der Sekretion aus der Hypophyse gelangt ACTH in den Blutkreislauf, bindet an der Nebennierenrinde an spezifische Rezeptoren und bewirkt dort die Synthese und Sekretion von Cortisol. Im Gegensatz zu ACTH bindet Cortisol an Eiweißmoleküle (z.B. Corticosteroid-bindendes Globulin, CBG). Man geht davon aus, dass nur ca. 5-10% des in die Blutbahn abgegebenen Cortisols in ungebundener Form vorliegen. Nur dieses ungebundene freie Cortisol stellt den biologisch wirksamen Teil der Gesamtcortisolmenge dar (vgl. Kirschbaum & Hellhammer, 1999). Cortisol kann aufgrund seiner lipophilen Eigenschaft durch die Zellmembran diffundieren. Im Zytoplasma bindet es an einen Rezeptorkomplex und aktiviert ihn. Dem aktivierten Rezeptor ist es nun möglich, im Zellkern an die Desoxyribonukleinsäure (DNS) zu binden und dort die Expression verschiedener Gene zu stimulieren oder zu inhibieren (vgl. Holsboer, 2000).

ACTH und Cortisol binden auch an Rezeptoren der Hypophyse und des Hypothalamus und ermöglichen so eine homöostatische Regulation der HHNA-Aktivität durch negative Feedbackschleifen (vgl. Keller-Wood & Dallman, 1984). Beschrieben werden sowohl schnelle als auch langsame Feedbackschleifen (vgl. Chrousos, 1992b), die über spezielle Steroidrezeptoren vermittelt werden.

Die Ausschüttung der HHNA-Hormone unterliegt einer zirkadianen Rhythmik. Einen maximalen Cortisolspiegel findet man am frühen Morgen, gefolgt von einem allmählichen Abfall der Konzentration über den Tag hinweg. Gegen Mitternacht erreicht die Cortisolsekretion ein Minimum, es folgt ein steiler Anstieg bis zum Morgen (Silbernagel & Despopoulos, 1991). Messungen der Hormonkonzentration in kürzeren Abständen verweisen darauf, dass die Sekretion von ACTH und nachfolgend Cortisol pulsativ in 2-3stündigen Episoden (Silbernagel & Despopoulos, 1991) erfolgt.

Veränderungen auf Ebene der HHNA wurden bei verschiedenen (psychischen) Erkrankungen beobachtet, deren Entstehung oder Aufrechterhaltung mit chronischen oder traumatischen Stress in Verbindung gebracht wird.

Insbesondere die Depression wird mit einer erhöhten Aktivität der HHNA in Verbindung gebracht, die sich basal in einer Hypercortisolämie niederschlägt. Einen guten Überblick bieten Schatzberg & Nemeroff (1998). Nach Gabe von Dexamethason wird eine Nonsuppression von Cortisol beschrieben. Dies gilt insbesondere für die schweren psychotischen Formen depressiver Erkrankungen. Weiterhin zeigen die meisten Patienten nach Verabreichung von exogenem CRH eine unterdrückte ACTH-Response im Vergleich zu gesunden Kontrollpersonen (Holsboer, Von Bardeleben, Gerken, Stalla, & Muller, 1984). Die Cortisolausschüttung hingegen ist vergleichsweise normal. Möglicherweise ist dies auf eine chronisch gesteigerte zentrale CRH-Ausschüttung zurückzuführen. So wurden in der Cerebrospinalflüssigkeit bei depressiven Patienten erhöhte CRH-Konzentrationen gefunden (Nemeroff et al., 1984). Auch post mortem konnten erhöhte CRH-Konzentrationen in hypothalamischem Gewebe nachgewiesen werden (Raadsheer, Hoogendijk, Stam, Tilders, & Swaab, 1994). Außerdem wurde eine Hypertrophie der Hypophyse und der Nebennierenrinde gefunden (Nemeroff et al., 1992). Auf zentraler Ebene konnte eine Schädigung hippocampaler Strukturen nachgewiesen werden (Sheline, Wang, Gado, Csernansky, & Vannier, 1996), was mit den neurotoxischen Effekten einer dauerhaften Erhöhung der Cortisolspiegel in Verbindung stehen könnte. Durch eine Fehlfunktion von Cortisolrezeptoren im Hippocampus könnte es zu einer weiteren Disinhibition der CRH-Sekretion kommen (Lucassen et al., 2001). Neben einem Hypercortisolismus bei Depressionen wurde bei einer Form depressiver Erkrankungen, der atypischen Depression (Gold & Chrousos, 2002), auch eine verminderte Cortisolausschüttung gefunden. Die atypische Depression ist gekennzeichnet durch Lethargie, Müdigkeit, Hypersomnie und einer Zunahme der depressiven Verstimmung in der zweiten Tageshälfte.

Eine Non-Suppression im DEX-Test wird ebenfalls bei Anorexia nervosa, Zwangserkrankungen und Angststörungen beschrieben. Ein sogenannter Hypercortisolismus wurde außerdem beim metabolischen Syndrom (Chrousos, 2000; Rosmond, Dallman, & Bjorntorp, 1998) gefunden. Paradoxe Weise wird jedoch bei einigen stressabhängigen Störungen ein Hypocortisolismus berichtet. Dazu zählt insbesondere die Posttraumatische Belastungsstörung, auf die in Kapitel 3 näher eingegangen wird. Erniedrigte Cortisolspiegel wurden aber auch bei Patienten mit chronischer Müdigkeit (Chronic Fatigue Syndrom, CFS) und dem Fibromyalgiesyndrom (FMS, Kap.5) gefunden. Im folgenden soll das Phänomen des Hypocortisolismus näher beschrieben werden und auf

die potentiellen Mechanismen zur Ausbildung eines Hypocortisolismus bei stressabhängigen Störungen eingegangen werden.

## 2.2 Der Hypocortisolismus und potentielle Mechanismen

Eine Cortisolinsuffizienz ist insbesondere bei einem Addison-Syndrom und bei Schilddrüsenunterfunktion bekannt, wird aber auch bei der sogenannten atypischen Depression beschrieben (Chrousos, 1992a). Diese Erkrankungen sind u.a. gekennzeichnet durch extreme Müdigkeit und depressive Verstimmtheit (s.o.).

Auch bei dem Chronischen Erschöpfungssyndrom (Chronic Fatigue Syndrom, CFS) und anderen körperlichen Erkrankungen, wie dem FMS, deren Ursachen weitestgehend unbekannt sind, wird von einigen Autoren ein relativer Hypocortisolismus beschrieben. Während allerdings die zirkadiane Rhythmik der Cortisolausschüttung bei CFS normal zu sein scheint (Gaab et al., 2002), wird eine erniedrigte Gesamtmenge an ausgeschüttetem Cortisol im 24h-Urin berichtet (Cleare, Blair, Chambers, & Wessely, 2001; Demitrack et al., 1991). Cleare et al. (1995) berichten zudem einen erniedrigten Cortisolwert im Plasma am Morgen. In der Mehrheit der durchgeführten Studien (Überblick bei Parker, Wessely, & Cleare, 2001) konnten jedoch keine veränderten basalen Cortisolspiegel im Plasma und im Speichel gefunden werden. Allerdings fällt auf, dass es große Unterschiede zwischen den Studien hinsichtlich der Erhebungsmethodik (z.B. Anzahl der Proben) und den untersuchten Patienten gibt. Komorbide Erkrankungen, wie Depressionen und die Krankheitsdauer wurden häufig nicht berücksichtigt. Interessanterweise berichten Demitrack et al. (1991) eine erhöhte Bindungskapazität des Cortisol Binding Globulins (CBG). Es ist wichtig diesen Parameter zu kontrollieren um die basalen Cortisolwerte zu interpretieren. Bei einer Veränderung der Menge oder Kapazität des CBG findet man möglicherweise normale Gesamtcortisolwerte, während hinsichtlich des freien Cortisols Auffälligkeiten bestehen können. Methodisch ist außerdem darauf hinzuweisen, dass punktuelle Hormonbestimmungen wenig valide sind, da sie die pulsative Ausschüttung von Cortisol nicht berücksichtigen. Auch die Effekte, die durch den Stress der Blutentnahme bestehen, werden nur selten bei punktuellen Messungen kontrolliert. Dies wird insbesondere dann ein Problem, wenn die Reaktivität auf einen Stressor erhöht ist und gleichzeitig bei basal eher erniedrigte Werte bestehen.

Weiterhin berichten Demitrack et al. (1991) bei Patienten mit CFS eine unterdrückte ACTH-Response nach Gabe von exogenen CRF und eine verringerte Cortisolausschüttung nach ACTH-Applikation. Letztere wurde jedoch nur bei einer maximalen Dosis beobachtet, nach Gabe einer minimalen ACTH-Dosis wurde hingegen eine gesteigerte Cortisolausschüttung gefunden, die möglicherweise eine Up-Regulation adrener ACTH-Rezeptoren widerspiegeln könnte oder auf Veränderungen auf höherer Ebene der HHNA verweist. Eine unterdrückte ACTH-Antwort auf CRF-Stimulation, sowie eine unterdrückte Cortisolresponse im ACTH-Stimulationstest konnte repliziert werden (Scott & Dinan, 1998; Scott, Medbak, & Dinan, 1998). Hudson & Cleare (1999) konnten hingegen nach Stimulation mit 1mg Synacthen (ACTH) keine Unterschiede hinsichtlich der Kontrollgruppe in der Cortisolausschüttung finden. Die Interpretation dieser Befunde wird kontrovers diskutiert (vgl. Parker et al., 2001). Die reduzierte ACTH-Reaktion im CRH-Test verweist auf eine Überaktivität zentralen CRF's. Scott et al. (1998) vermuten, dass initialer Stress zunächst zu einer Überaktivierung von CRF führt, die Rezeptoren aber auf hypophysärer Ebene sowie auf adrener Ebene, hier aufgrund der nachfolgenden Erhöhung der ACTH-Spiegel, gegenreguliert werden. Dies könnte die verringerte Cortisolreaktion auf ACTH erklären. Durch verringerte Cortisolreaktionen wäre eine adäquate Hemmung der weiteren CRF-Ausschüttung möglicherweise erschwert.

Weiterhin konnten Gaab et al. (2002) eine verstärkte Suppression nach Gabe von 0,5mg Dexamethason bei 21 CFS-Patienten im Vergleich zu einer Kontrollgruppe finden. In vitro Untersuchungen gaben ebenfalls Hinweise auf eine verstärkte Feedbacksensitivität (Überblick bei Cleare, 2003). So konnte gezeigt werden, dass bei CFS-Patienten eine geringere Menge Dexamethason notwendig war, um die Funktion der T-Zellen zu hemmen. Auch periphere mononukleare Blutzellen reagierten sensibler auf Dexamethason-Stimulation in vitro.

Zusammenfassend bemerkt Cleare (2003), dass viele Studien, die die HHNA bei CFS untersuchten methodischen Mängel aufweisen und die Interpretation der Daten somit erschwert ist. Andererseits ist die Befundlage so vielfältig, dass vom heutigen Forschungsstand davon ausgegangen werden muss, dass die gefundenen Veränderungen nicht spezifisch für die gesamte CFS-Population sind. Dabei ist anzumerken, dass es sich bei dem chronischen Erschöpfungssyndrom um ein sehr heterogenes Krankheitsbild handelt, mit einem komplexen Zusammenspiel auslösender und aufrechterhaltender Faktoren, so dass möglicherweise Subgruppen zu identifizieren sind, innerhalb derer spezifische Muster von HHNA-Veränderungen bestehen.

Auch bei anderen Störungen wie somatoformen Schmerzstörungen (Johanson, 1981), Rheumatoider Arthritis (Chikanza, Petrou, Kingsley, Chrousos, & Panayi, 1992), Asthma (Kruger, 1994), chronischen Kopfschmerzen (Elwan, Abdella, el Bayad, & Hamdy, 1991) und atopischen Erkrankungen (Buske-Kirschbaum et al., 1997; Rupperecht et al., 1991) wurden verringerte Cortisolwerte beobachtet. Auf die speziellen Befunde bei PTSD und FMS, bei denen ebenfalls ein Hypocortisolismus beschrieben wurde, wird in den nachfolgenden Kapitel näher eingegangen.

Bei der PTSD ist der Zusammenhang der Erkrankung zu (traumatischem) Stress per definitionem gegeben, aber auch bei den körperlichen Erkrankungen, für die ein Hypocortisolismus beschrieben wird, wird ein Bezug zu chronischem Stress oder dem Erleben von Traumata immer deutlicher (Ahles, Yunus, & Masi, 1987; Boisset-Piolo, Esdaile, & Fitzcharles, 1995; Heim, Ehlert, Hanker, & Hellhammer, 1998). Außerdem besteht eine relativ hohe Komorbidität zwischen PTSD und körperlichen Erkrankungen wie FMS oder chronischen Unterbauchbeschwerden (Amir et al., 1997; Heim et al., 1998). In einer neueren epidemiologischen Studie an 30.000 Golfkriegsveteranen wurden die Prävalenz von PTSD und dem chronischen Erschöpfungssyndrom (CFS) untersucht (Kang, Natelson, Mahan, Lee, & Murphy, 2003). Die Autoren fanden sowohl eine erhöhte Rate an PTSD als auch an CFS im Vergleich zu einer Kontrollgruppe. Die Wahrscheinlichkeit eine PTSD auszubilden stieg mit der Schwere des erlebten Stress, während die Prävalenz von CFS im unteren Bereich des Stress-Spektrums am höchsten war. Insbesondere die Befunde, die eine hohe Komorbidität zwischen PTSD und körperlichen Erkrankungen wie FMS, CUBB oder CFS zeigen, lassen vermuten, dass es sich bei der PTSD und den genannten körperlichen Erkrankungen um eine Störungsfamilie handeln könnte, mit ähnlichen psychischen Auffälligkeiten, wie z.B. einer gemeinsamen ätiologischen Komponente, nämlich Stress und ähnlichen Symptomen, wie z.B. Schmerz und Erschöpfung, sowie einem gemeinsamen neuroendokrinen Korrelat, dem Hypocortisolismus (vgl. Heim, Ehlert et al., 2000a).

Die Entstehungs- und Aufrechterhaltungsmechanismen des Hypocortisolismus sind bislang allerdings nur unzureichend untersucht. Diskutiert werden neben einer genetischen Vulnerabilität, frühe Stresserfahrungen oder das Erleben traumatischen Stress (Heim, Ehlert et al., 2000).

Heim, Ehlert et al. (2000) diskutieren auf Ebene der Stresshormonachse vier Mechanismen, die einen Hypocortisolismus erklären könnten.

- (1) Zum einen ist denkbar, dass eine verminderte Biosynthese oder eine Entleerung der Speicher des Cortisol auf adrener Ebene, bzw. der (Releasing-) Hormone auf höherer Ebene der HHNA erfolgt und dem Körper so weniger Cortisol zur Verfügung steht. Eine durch adrenale Insuffizienz mediierte verminderte Cortisolverfügbarkeit kann sowohl primär als auch sekundär bedingt sein. Zur Klärung dieser Frage ist es unabdingbar, nicht nur die Cortisolkonzentration zu bestimmen, sondern auch die Verfügbarkeit von ACTH.
- (2) Ein weiterer potentieller Mechanismus ist eine erhöhte CRF-Sekretion auf Ebene des Hypothalamus, die mit einer adaptiven Verminderung der CRF-Rezeptoren an der Hypophyse einhergeht. Die Einschätzung der CRF-Aktivität im Humanbereich ist allerdings schwierig. Indirekt könnte der CRF-Stimulationstest Aufschluss geben über die Reaktivität der Hypophyse auf CRF. Der hypophysäre Rezeptorstatus ist jedoch nicht nur durch die CRF-Aktivität beeinflusst, sondern könnte auch eine veränderte Feedbacksensitivität widerspiegeln.
- (3) Insbesondere von Yehuda (1997) wurde zur Erklärung des Hypocortisolismus eine erhöhte Feedbacksensitivität der HHNA vorgeschlagen. Die von Yehuda, Southwick et al. (1993) beschriebene Supersuppression von Cortisol nach der Gabe von Dexamethason bei PTSD-Patienten stützt diese Hypothese. Allerdings ist die alleinige Bestimmung der Cortisolkonzentration vor und nach DEX-Gabe nicht ausreichend, um von einer erhöhten Feedbacksensitivität ausgehen zu können, da verringerte Werte ebenfalls eine adrenale Insuffizienz widerspiegeln könnten. Zur besseren Interpretation sind Messungen des ACTH-Niveaus vor und nach Gabe von Dexamethason erforderlich.
- (4) Auch morphologische Veränderungen der Nebenniere könnten für einen Mangel an Cortisol verantwortlich sein. So fanden Nemeroff et al. (1992) bei depressiven Patienten, die eher einen Hypercortisolismus zeigen, erhöhte Volumina der Nebennieren. Interessanterweise wurde bei dem Chronischen Erschöpfungssyndrom, welches mit einem Hypocortisolismus assoziiert ist ein verkleinertes Nebennierenvolumen gefunden (Scott et al., 1999). In dieser Studie wurden Patienten mit CFS untersucht, die im ACTH-Stimulationstest eine verringerte Cortisolreaktion gezeigt hatten.

Ein wichtiger Aspekt in der Beurteilung des Hypocortisolismus ist die Fähigkeit der Rezeptoren, sich verschiedenen Cortisolniveaus anzupassen. Abhängig von deren Verfügbarkeit kann es somit zu einer Up- oder Down-Regulation der Glukocorticoidrezeptoren (GR) kommen. Symptomatische Veränderungen beispielsweise durch den Mangel der protektiven Eigenschaften des Cortisols, können also nur dann erwartet werden, wenn der relative Mangel des Hormons nicht durch eine kompensatorische Anpassung der Rezeptoren ausgeglichen wird. In diesem Zusammenhang sind Messungen der Rezeptordichte oder ihrer Bindungsfähigkeit von großem Interesse. So berichten Lentjes, Griep, Boersma, Romijn, & de Kloet (1997) eine verringerte Bindungsaffinität der GR bei FMS-Patienten. In diesem Fall fand demnach keine Kompensation des Cortisolmangels statt. Bei dem Chronischen Erschöpfungssyndrom hingegen wurde keine erhöhte Affinität oder Anzahl von GR auf den monokulären Blutzellen gefunden (Visser et al., 2001). Allerdings war die Sensitivität dieser Zellen für Glucocorticoide erhöht.

Auf Ebene der HHNA sind demnach mehrere Mechanismen denkbar, die in einem relativen Mangel des Stresshormons Cortisol resultieren können (Überblick siehe Heim, Ehlert et al., 2000). Möglicherweise liegt ein Hypocortisolismus schon vor dem Auftreten der Symptomatik, im Sinne einer Disposition vor. Diese könnte die betroffenen Personen beispielsweise vulnerabler machen für die Ausbildung chronischer Schmerzerkrankungen. Hinweise auf eine dispositionelle Beeinflussung der Cortisolspiegel ergaben Untersuchungen an Zwillingspaaren, die eine höhere Konkordanz des basalen Cortisolniveaus sowie der Cortisolausschüttung nach dem Aufwachen bei monozygoten Paaren im Vergleich zu dizygoten Paaren zeigten (Kirschbaum, Wust, Faig, & Hellhammer, 1992; Wust, Federenko, Hellhammer, & Kirschbaum, 2000). Auch Young, Aggen, Prescott, & Kendler (2000) berichten eine erhöhte Konkordanz zwischen monozygoten Zwillingen bezüglich der Cortisolausschüttung am Abend und am Morgen.

Neben einer genetischen Disposition scheinen insbesondere lebensgeschichtlich frühe Stresserfahrungen ein wichtiger Risikofaktor für Veränderungen an der HHNA im Erwachsenenalter zu sein (Bremner, Southwick, Johnson, Yehuda, & Charney, 1993; Heim et al., 1998). Insbesondere im Tierexperiment wurden die Auswirkungen früher Stresserfahrungen auf die weitere Entwicklung untersucht. Plotsky & Meaney (1993) trennten junge Ratten in der neonatalen Phase kurzzeitig für 15 Minuten pro Tag von ihren

Müttern, bewegten sie in den Händen („handling“, leichter Stress) und verglichen sie mit Tieren, die eine längerandauernde Trennung von ihren Müttern, nämlich über 180 Minuten pro Tag („maternal separation“, starker Stress) ertragen mussten. Während der leichtere Stress eher zu einem Phänotyp führte, der auf weitere Belastungen weniger sensitiv reagierte, zeigte die stark gestresste Gruppe eine gesteigerte ACTH- und Cortisolresponse auf verschiedene Stressoren. Ladd, Owens, & Nemeroff (1996) fanden bei Ratten, die ebenfalls über einen längeren Zeitraum von ihren Müttern getrennt wurden, erhöhte basale ACTH-Reaktionen auf Stress im Erwachsenenalter, wohingegen die Cortisolwerte unauffällig waren. Möglicherweise spiegelt dieses Ergebnis eine erhöhte hypophysäre Aktivität infolge einer vermehrten CRF-Ausschüttung mit verminderter adrener Reaktivität aufgrund von Rezeptoranpassungen wieder. Coplan et al. (1996) setzten junge Primaten über mehrere Monate ungünstigen Versorgungsbedingungen aus, indem die Tiere in Unsicherheit hinsichtlich der mütterlichen Zuwendung aufwuchsen. Im Vergleich zu Altersgenossen, die unter günstigeren Bedingungen aufwuchsen zeigten die gestressten Jungtiere vier Jahre später eine erhöhte Konzentration von CRF im Liquor, während die adrener Aktivität verringert war. Eine erhöhte Konzentration von CRH in der Cerebrospinalflüssigkeit (CSF) bei erwachsenen Primaten, die früh gestresst wurden, konnten Coplan et al. (2001) replizieren. Weiterhin berichten die Autoren verringerte Cortisolwerte im Plasma und CSF (Überblick bei Newport, Stowe, & Nemeroff, 2002). Es konnte auch gezeigt werden, dass bei den früh gestressten Primaten erhöhte Konzentrationen von Somatostatin in der CSF vorlagen. Die Somatostatinausschüttung wird durch CRH potenziert, hat selbst aber eine hemmende Wirkung auf die HHNA. Newport et al. (2002) diskutieren, dass dies eine mögliche Erklärung für den scheinbar widersprüchlichen Befund erhöhter CRH-Konzentrationen in Zusammenhang mit erniedrigten Cortisolwerten sein könnte.

Auch im Humanbereich liegen erste Studien vor, die zum Teil die präklinischen Beobachtungen stützen. So fanden Kaufman et al. (1997) bei missbrauchten Mädchen, die noch immer unter den Stressbedingungen lebten, eine erhöhte ACTH-Antwort bei normaler Cortisolausschüttung nach Gabe von CRF. De Bellis et al. (1994) hingegen berichten, dass sexuell missbrauchte Mädchen im CRF-Stimulationstest eine unterdrückte ACTH-Response bei normaler Cortisolantwort zeigten. Die längerfristigen Konsequenzen, also die Auswirkungen dieser frühen Stressoren auf neurobiologische Konsequenzen im Erwachsenenalter können auf der Basis dieser Studien jedoch nicht abgeschätzt werden.



Heim, Newport et al. (2000) untersuchten Frauen, die in ihrer frühen Kindheit sexuell oder körperlich missbraucht wurden. In Reaktion auf einen psychosozialen Stresstest zeigten diese Frauen eine erhöhte ACTH-Ausschüttung im Vergleich zu einer Kontrollgruppe. Die Frauen, die zusätzlich eine Depression ausgebildet hatten, reagierten zusätzlich mit einer vermehrten Cortisolausschüttung, während sich bei der Gruppe ohne Depression im Vergleich zur Kontrollgruppe keine Unterschiede zeigten. Diesem Ergebnis folgend wurde ein CRF-Stimulationstest durchgeführt (Heim, Newport, Bonsall, Miller, & Nemeroff, 2001). Missbrauchte Frauen ohne Depressionen zeigten eine gesteigerte ACTH-Reaktion im Vergleich zu einer Kontrollgruppe, missbrauchte Frauen mit einer Depression hingegen zeigten eine unterdrückte ACTH-Ausschüttung. Beide Gruppen zeigten eine reduzierte Cortisolausschüttung, basal und nach CRF-Applikation. Auch nach Stimulation mit ACTH lag die Cortisolausschüttung der missbrauchten Frauen unter der Kontrollgruppe. Allerdings waren auch die basalen Cortisolwerte in dieser Gruppe erniedrigt. Missbrauchte Frauen mit einer komorbiden Depression wiesen normale Cortisolspiegel auf. Die Autoren interpretieren diese Befunde als Adaptation der Nebennierenrinde auf eine erhöhte Stressreaktivität auf den höheren Ebenen der HHNA, die sich basal in einem Hypocortisolismus widerspiegelt.

Ein Hypocortisolismus könnte in der Entstehung körperlicher Erkrankungen insofern eine Rolle spielen, da der relative Mangel an Cortisol den Organismus vulnerabler macht für die Ausbildung verschiedener Erkrankungen, wie Autoimmunerkrankungen, Entzündungen, chronischer Schmerz, Asthma und Allergien (Heim, Ehlert et al., 2000), weil die protektiven Eigenschaften des Cortisols ausbleiben wie beispielsweise die hemmenden Effekte auf das Immunsystem oder die Prostaglandinsynthese.

Hellhammer & Wade (1993) postulieren, dass die Entstehung einer Dysfunktion der HHNA nach chronischem oder traumatischem Stress im Sinne eines Hypocortisolismus in drei Phasen entsteht. In Phase 1, der akuten Belastungsreaktion werden CRF, Vasopressin (AVP) und nachfolgend ACTH und Cortisol verstärkt ausgeschüttet. In der zweiten Phase, in der die Belastung über eine gewisse Zeit anhält, kommt es zu einer Anpassung der Hypophyse an die andauernde Freisetzung von CRF und AVP. Diese Gegenregulation bewirkt möglicherweise keine wirksame Reduktion der Hormonfreisetzung in der Nebennierenrinde, so dass ein leichter Hypercortisolismus beobachtet werden kann. In Phase 3, möglicherweise nach einer kurzen Ruhephase, nimmt die Ausschüttung von CRH

und AVP ab. Da auf Ebene der Hypophyse eine Downregulation der Rezeptoren stattgefunden hat, kommt es nachfolgend zu einer verminderten Ausschüttung von ACTH und Cortisol. Durch diesen Mangel an Cortisol findet eine Aufregulierung von GR-Rezeptoren statt, die sich in einer erhöhten Feedbacksensitivität widerspiegelt.

Eine empirische Überprüfung dieses Modells mittels Längsschnittstudien steht noch aus. Allerdings deckt sich dieses Modell recht gut mit den Befunden bei der PTSD (vgl. Kap. 3). Es gibt jedoch auch Studien, die eine individuell verringerte Cortisolausschüttung als Risikofaktor für die Ausbildung einer PTSD nahe legen (McFarlane, 1997). Dies könnte dann wiederum Auswirkungen auf die zentrale CRH-Ausschüttung haben, da die negative Feedbackregulation möglicherweise nicht zu einer ausreichenden Hemmung führt. Es ist aber zu bedenken, dass verschiedene Veränderungen der Mechanismen der HHNA potentiell in einen Hypocortisolismus münden können (Heim, Ehler et al., 2000). So liegen den verschiedenen mit einem Hypocortisolismus assoziierten Erkrankungen möglicherweise unterschiedliche Entstehungsmodalitäten zugrunde.

### **2.3 Ein psychoendokrinologisches Konzept für die Entstehung psychosomatischer Erkrankungen mit Hypocortisolismus**

Die Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-Achse ist an der Regulation verschiedenster körperlicher und seelischer Prozesse beteiligt. Neben der lange bekannten Aktivierung der HHNA bei Stress, wird zunehmend auch eine neuroendokrine Veränderung in Richtung eines Hypocortisolismus bei chronischem Stress und auch verschiedenen psychosomatischen Erkrankungen beobachtet. Wie es zu diesen HHNA-Veränderungen kommt, wird aber noch kontrovers diskutiert. Neben einer möglicherweise genetischen Disposition werden traumatische Erfahrungen und chronischer Stress als Determinanten eines Hypocortisolismus diskutiert.

Durch das Ausbleiben der protektiven Eigenschaften des Cortisols kann es zu einem erhöhten Risiko für die Ausbildung verschiedener Erkrankungen kommen, die sich symptomatisch durch eine erhöhte Stressanfälligkeit, Erschöpfung und Schmerz auszeichnen (Hellhammer, 2001). Die folgenden Abbildung soll dieses Modell graphisch verdeutlichen.

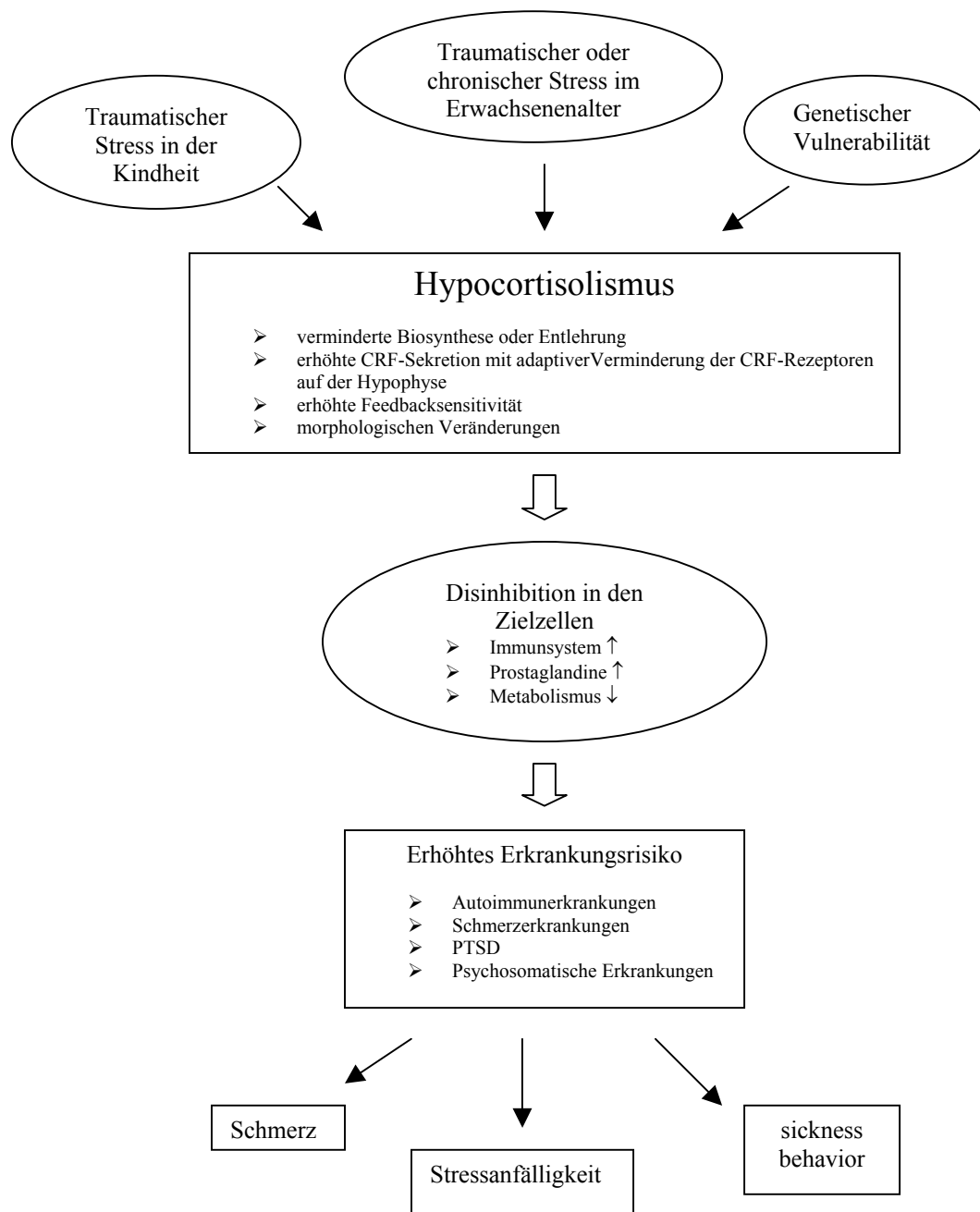


Abbildung 1: Ein psychoendokrinologisches Modell zur Entstehung psychosomatischer Erkrankungen, die mit einem Hypocortisolismus assoziiert sind

Zwischen den verschiedenen psychosomatischen Erkrankungen wie Fibromyalgie, Reizdarm (eng. Irritable bowel syndrome, IBS), CUBB, dem chronischen Erschöpfungssyndrom, Migräne und anderen bestehen hohe Komorbiditäten (Überblick bei Whitehead, Palsson, & Jones, 2002; Aaron & Buchwald, 2001 sowie Kap. 5.3.2). Verschiedene Autoren versuchten diese Störungen in einen größeren pathogenetischen Rahmen einzuordnen. So prägten Hudson und Pope (1996) den Begriff des „affective spectrum disorder“, um auf den Zusammenhang zwischen Fibromyalgie und anderen somatoformen Störungen mit psychischen Symptomen und Depressionen aufmerksam zu machen. Yunus (1994) führte den Begriff des „dysfunctional spectrum syndrome“ ein und wies auf Fehlfunktionen im neuroendokrinen und immunologischen Bereich hin, die er für die gemeinsame Ursache verschiedener Erkrankungen wie FMS, CFS, Migräne, Reizdarmsyndrom, etc. hält. Clauw & Chrousos (1997) fassen eine Gruppe von Störungen zusammen, die sich durch chronischen Schmerz und Müdigkeitssymptomatik auszeichnen. Dazu zählen sie neben FMS und CFS die „multiple chemical sensitivity“, Migräne, IBS, CUBB und andere Erkrankungen. Diese Entwicklung ergab sich auch aus der Beobachtung, dass es sich bei den erwähnten Störungen um einen Symptomkomplex, mit vielen funktionalen Störungen und psychopathologischen Auffälligkeiten handelt, die neben dem eigentlichen Hauptsymptom, oftmals Schmerz auftreten. Hierzu zählen Müdigkeit, Schlafstörungen, kognitive Probleme, Allergien, IBS, u.a. (Winfield, 1999). Wessely, Nimnuan, & Sharpe (1999) stellten provokativ fest, dass jedes medizinische Fachgebiet ihr eigenes unerklärtes bzw. funktionales Krankheitsbild hat: Die Rheumatologen die Fibromyalgie, die Gynäkologen CUBB und das prämenstruelle Syndrom, die Gastroenterologen den Reizdarm und die Neurologen die Kopfschmerzsyndrome. Die Existenz dieser mannigfaltigen funktionalen Störungen, deren organisches Korrelat unklar ist, halten die Autoren jedoch für ein Artefakt der medizinischen Spezialisierung in verschiedene Fachbereiche. Sie weisen vielmehr auf symptomatologische Überlappungen (Schmerz, Erschöpfung, etc) und hohe Komorbiditäten hin sowie auf nicht-symptomatologische Gemeinsamkeiten, wie Geschlecht, das Auftreten emotionaler Störungen, physiologische Überlappungen, Stress, insbesondere traumatischer Stress in der Kindheit und Schwierigkeiten in der Arzt-Patient-Interaktion. Als weiteren Hinweis, die erwähnten Störungen nicht als distinkte Entitäten zu sehen, werten die Autoren die Beobachtung dass die Patienten auf vergleichbare therapeutische Maßnahmen ansprechen, wie die medikamentöse Behandlung mit Antidepressiva und verschiedenen psychotherapeutischen Interventionen. Allerdings

weisen die Autoren auch darauf hin, dass ihre Hypothese nicht abschließend durch die empirische Forschung bestätigt ist, da insbesondere Studien fehlen, die die psychopathologischen Mechanismen genauer untersuchen, sowohl auf physiologischer als auch auf psychologischer Ebene. Whitehead et al. (2002) hingegen kommen in einem Überblickartikel zu dem Schluss, dass beispielsweise das Reizdarm-Syndrom (IBS) als distinkte Störung zu verstehen sei. Die Autoren vermuten, dass innerhalb der IBS-Patientenpopulation Subgruppen bestehen mit unterschiedlichen ätiologischen Faktoren.

Die dargestellten Positionen von Wessely et al. (1999) und Whitehead et al. (2002) liegen allerdings nicht so weit auseinander, wie es zunächst den Anschein haben mag. Die symptomatologischen Gemeinsamkeiten, aber auch die Befunde aus dem psychoendokrinologischen Bereich sowie die Überlappungen psychosomatischer Erkrankungen mit (traumatischem) Stress und PTSD legen eine enge Verbindung dieser Störungen nahe. Andererseits gibt es auch Unterschiede zwischen den Störungen (vgl. Tab 1 & 2. sowie die Kapitel 3-5) sowie innerhalb der Störungsgruppen. So sind z.B. nicht alle Patienten mit FMS durch depressive Verstimmungen gekennzeichnet (Epstein et al., 1999). Möglicherweise bestehen störungsübergreifende Subgruppen, die durch gemeinsame psychologischen und physiologische Auffälligkeiten gekennzeichnet sind. Die folgende Abbildung soll diese Idee der störungsübergreifenden Subgruppen, dargestellt als Schnittmengen, für die Störungen FMS, CUBB und PTSD veranschaulichen.

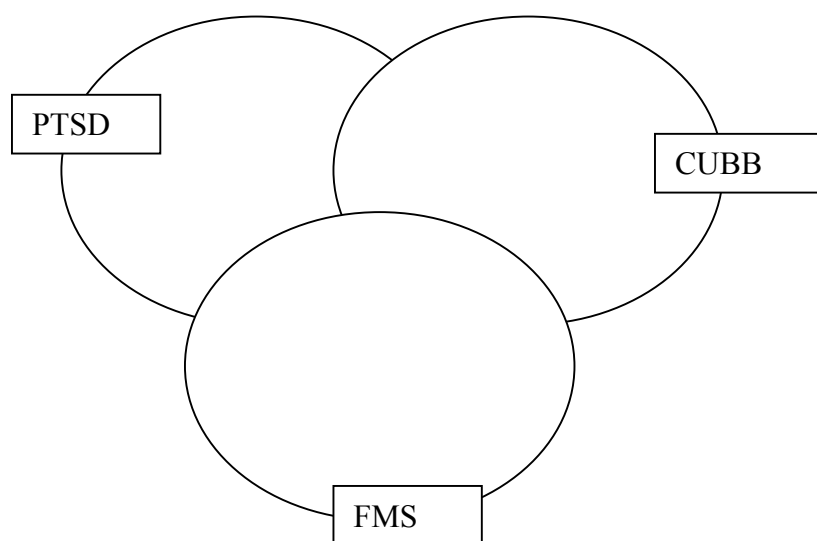


Abbildung 2: Darstellung der Störungen FMS, CUBB und PTSD mit störungsübergreifenden Subgruppen

Die in der Abbildung dargestellten Störungsbilder sollen in den folgenden Kapiteln 3-5 genauer besprochen werden. Diesen Erkrankungen ist u.a. gemeinsam, dass sie in verschiedenen Studien mit Stress und der HHNA in Verbindung gebracht wurden. Allerdings wird bei der Beschreibung der bisherigen Befunde deutlich, dass die einzelnen Störungsbilder durch eine große Heterogenität hinsichtlich psychologischer und endokrinologischer Parameter gekennzeichnet sind. So bestehen viele uneinheitliche Befunde, die darauf hinweisen, dass die Entstehung und Aufrechterhaltung dieser Erkrankungen ein äußerst komplexes Geschehen ist, welches individuell stark variieren kann. Aus diesem Grund sollen in der ab Kapitel 7 beschriebenen Studie die Störungsbilder PTSD, CUBB und FMS auch hinsichtlich des Bestehens potenzieller Subgruppen analysiert werden.

### 3 Die Posttraumatische Belastungsstörung

Die Diagnose der Posttraumatischen Belastungsstörung (PTSD) wurde in der dritten Auflage des Diagnostischen und Statistischen Manuals für psychische Störungen (DSM-III, Saß, Wittchen, & Zaudig, 1996) eingeführt. Entwickelt wurde diese Diagnosekategorie im Zusammenhang mit der damals umfangreichen Forschung an Kriegsveteranen, die häufig unter posttraumatischen Symptomen litten. Im Zuge weiterer Forschungsarbeiten zu Belastungsstörungen wurden die Kriterien in den folgenden Auflagen weiter verändert. Die Diagnose PTSD wird nun zur Beschreibung spezifischer Belastungsreaktionen nach unterschiedlichen Traumata verwendet.

Der aus dem griechischen stammende Begriff Trauma bedeutet Verletzung oder Wunde. Die Weltgesundheitsorganisation definiert Trauma als ein „Ereignis oder eine Situation kürzerer oder längerer Dauer, mit außergewöhnlicher Bedrohung oder katastrophalem Ausmaß, die bei fast jedem eine tiefe Verzweiflung hervorrufen würde“ (WHO, 1994, S. 353). Entsprechend dem *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders* (DSM-IV; Saß, Wittchen, & Zaudig, 1996) beinhaltet ein traumatisches Ereignis „das direkte persönliche Erleben einer Situation, die mit dem Tod oder der Androhung des Todes, einer schweren Verletzung oder einer anderen Bedrohung der körperlichen Unversehrtheit zu tun hat oder die Beobachtung eines Ereignisses, das mit dem Tod, der Verletzung oder der körperlichen Unversehrtheit einer anderen Person zu tun hat oder das Miterleben eines unerwarteten oder gewaltsamen Todes, schweren Leids, oder der Androhung des Todes oder einer Verletzung eines Familienmitgliedes oder einer nahestehenden Person“.

Bei der Klassifikation verschiedener Traumata hat sich die Unterscheidung in Typ I- und Typ II-Traumata als nützlich erwiesen (Terr, 1991). Unter Typ I Traumata versteht man traumatische Ereignisse, die durch kurze Dauer, akute Lebensgefahr, Plötzlichkeit und Überraschung gekennzeichnet sind (Maerker, 1997; Terr, 1991). Typ II Traumata hingegen sind durch Serien verschiedener traumatischer Einzelerlebnisse, die über eine längere Zeit bestehen, gekennzeichnet, also durch wiederholte Viktimisierung. Weiterhin zeichnen sich diese Ereignisse durch einen geringen Grad an Beeinflussbarkeit und ein starkes Gefühl der Ausweglosigkeit und des Ausgeliefertseins bei den Betroffenen aus. Beispiele für Typ-I-Traumata sind u.a. Naturkatastrophen, Unfälle, technische Katastrophen, kurzdauernde Erfahrungen von Krieg oder von anderen Gewalttaten. Von Typ-II-Traumatisierungen spricht man z.B. bei längerer Kriegsgefangenschaft, KZ-Haft, mehrfacher Folter oder wiederholter sexuelle oder körperlicher Gewalt in Form von Kindesmisshandlung oder

wiederholter Vergewaltigung. Typ-II-Traumatisierungen führen in vielen Fällen zu stärkeren Beeinträchtigungen und chronischen psychischen Folgen (Maerker, 1997; Orr et al., 1998).

### 3.1 Beschreibung des Störungsbildes

Die PTSD stellt eine extreme Reaktion auf eine sehr starke Belastung, im Sinne der oben zitierten Trauma-Definition (Saß et al., 1996) dar. Im Gegensatz zu anderen Diagnosen im DSM-IV schließt die Definition der PTSD eine Annahme über die Ätiologie der Störung ein, nämlich das Erlebnis eines traumatischen Ereignisses, das entweder unmittelbar von der betroffenen Person erlebt oder von ihr beobachtet wurde.

Im *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders* (DSM-IV; Saß et al., 1996) wird die PTSD anhand von sechs Hauptkriterien beschrieben. Das Hauptmerkmal der PTSD ist die Entwicklung charakteristischer Symptome nach der Konfrontation mit einem traumatischen Ereignis. Das Ereignis muss durch folgende Punkte charakterisiert sein: 1) die Person erlebte, beobachtete oder war mit einem oder mehreren Ereignissen konfrontiert, die tatsächlichen oder drohenden Tod oder ernsthafte Verletzung oder eine Gefahr der körperlichen Unversehrtheit der eigenen Person oder anderer Personen beinhaltet, 2) die Reaktion der Person umfasste intensive Furcht, Hilflosigkeit oder Entsetzen (Kriterium A: Ereigniskriterium).

Typische Symptome nach einer Traumatisierung sind das anhaltende, belastende Wiedererleben des traumatischen Ereignisses, z.B. in Gedanken, Träumen, Illusionen oder dissoziativen Flashback-Episoden, und intensive psychische Belastung oder körperlichen Reaktionen bei der Konfrontation mit Hinweisreizen, die mit dem Trauma in Zusammenhang stehen (Kriterium B). Weitere Symptome sind eine anhaltende Vermeidung von Reizen, die mit dem Trauma verbunden sind, oder eine Abflachung der Reagibilität (Kriterium C), sowie andauernde Symptome erhöhten Arousal, wie Reizbarkeit und Konzentrationsschwäche (Kriterium D). Um eine PTSD zu diagnostizieren, muss das vollständige Störungsbild länger als einen Monat bestehen (Kriterium E) und in klinisch bedeutsamer Weise Leiden oder Beeinträchtigung in sozialen, beruflichen oder anderen wichtigen Funktionsbereichen hervorrufen.



### 3.2 Epidemiologie

Die Verbreitung von PTSD hängt von der Häufigkeit traumatischer Ereignisse ab. Die Wahrscheinlichkeit im Laufe des Lebens mit einem traumatischen Ereignis konfrontiert zu werden, gibt Kessler, Sonnega, Bromet, Hughes, & Nelson (1995) mit 60% an. Breslau, Davis, Andreski, & Peterson (1991) fanden in einer Studie in Detroit (USA), dass in einer Zufallsstichprobe junger Erwachsener 23,6% derjenigen, die ein traumatisches Ereignis erlebt hatten, die Kriterien einer PTSD erfüllten. Die Lebenszeitprävalenz für die Ausbildung einer PTSD wird mit 9,2% angegeben. Für Vergewaltigungsopfer lag die Lebenszeitprävalenz jedoch mit 80% deutlich höher.

Helzer, Robins, & McEvoy (1987) fanden in der Allgemeinbevölkerung der USA eine Lebenszeitprävalenz von 1%. Andere Studien bestätigen diese Werte (Davidson, Hughes, Blazer, & George, 1991). Neuere Studien kommen zu höheren Werten. Eine Studie aus den USA (National Comorbidity Study, Kessler et al., 1995) fand eine Lebenszeitprävalenz von 7,8%. Der Anteil der Frauen lag mit 10,4% deutlich über dem der Männer (5,0%). Die höhere Prävalenzrate in neueren Untersuchungen wird allgemein auf verbesserte validere Befragungsmethoden zurückgeführt. Allerdings können die amerikanischen Zahlen nur bedingt auf Deutschland übertragen werden, da die Auftretenshäufigkeit von bestimmten Traumata stark variiert, wie zum Beispiel das Auftreten von Naturkatastrophen, die Kriminalitätsrate oder die Beteiligung an Kriegen.

In einer retrospektiven Studie wurde die Prävalenz für PTSD nach verschiedenen Traumata untersucht (Resnick, Kilpatrick, Dansky, Saunders, & Best, 1993). Bei vergewaltigten Frauen wurde eine Lebenszeitprävalenz von 35% und eine Punktprävalenz von 13% gefunden, bei schwerer Körperverletzung eine Lebenszeitprävalenz von 39% und eine Punktprävalenz von 12%.

Die oben erwähnte Studie von Breslau et al. (1991) fand folgende Risikofaktoren für die Ausbildung einer PTSD nach einem traumatischen Ereignis: weibliches Geschlecht, familiäre Häufung psychischer Auffälligkeiten wie Angststörungen, aber auch antisoziales Verhalten und Gewalt in der Familie, einer frühe Trennung von den Eltern und bestehende psychische Probleme wie Ängste oder Depressionen sowie hohe Neurotizismus-Werte.

### 3.3 Komorbidität

Patienten mit einer PTSD weisen eine hohe Komorbidität mit anderen psychischen und physischen Störungen auf. Meist liegt nicht nur eine komorbide Störung vor (Deering, Glover, Ready, Eddleman, & Alarcon, 1996). Allerdings können diese Störungen selbst mit dem Trauma im Zusammenhang stehen. Ein solches Beispiel wäre eine Agoraphobie bei Opfern von Folter. Beide Störungen sind in einem solchen Fall nicht voneinander unabhängig, da derselbe Auslöser für die Ausbildung der Störung vorliegt. Es besteht also ein zeitlicher und inhaltlicher Zusammenhang. Ehlers & Clark (2000) weisen darauf hin, dass komorbide Angststörungen bei PTSD in der Hälfte der Fälle als sekundär zu betrachten sind.

Zu den häufigsten komorbiden Störungen zählen Angststörungen, Depressionen, Medikamenten-, Alkohol- und Drogenmißbrauch oder Sucht, Somatisierungsstörungen und Herz-Kreislauf-Erkrankungen (Maerker, 1997).

Weiterhin ist zu beachten, dass Personen mit einer PTSD oft unter qualvollen Schuldgefühlen leiden, z.B. eine Katastrophe überlebt zu haben. Schuldgefühle sind besonders häufig, wenn das Trauma mit anderen geteilt wurde oder Leidensgefährten dabei ums Leben kamen (Foa & Rothbaum, 1996). Auch kann die phobische Vermeidung von Situationen oder Aktivitäten, die mit dem traumatischen Ereignis in irgendeiner Form in Verbindung stehen, zu Konflikten im sozialen Umfeld führen, etwa zu Scheidung oder dem Verlust des Arbeitsplatzes. Neben dem sozialen Rückzug kann sich auch ein Gefühl des ständigen Bedrohtseins und vermehrte Feindseligkeit einstellen, aber auch selbstschädigendes Verhalten, sowie eine Veränderung der Persönlichkeit in Richtung einer Persönlichkeitsstörung (Saß et al., 1996). Ein besonderes Problem ist die erhöhte Selbstmordrate bzw. Suizidversuche bei PTSD-Patienten. Bei ehemaligen Soldaten wurden acht mal so häufig Suizidversuche beobachtet wie in der Normalbevölkerung (Davidson et al., 1991).

Neben komorbiden psychischen Auffälligkeiten, bestehen häufig auch vermehrt körperliche Beschwerden bei traumatisierten Patienten. So fanden Shalev, Bleich, & Ursano (1990), dass Veteranen mit einer PTSD (N=50) mehr kardiovaskuläre, neurologische und gastrointestinale Beschwerden angeben als Veteranen ohne PTSD (N=48). Weiterhin litten sie vermehrt unter Kopf- und Rückenschmerzen. Interessanterweise konnten in der medizinischen Untersuchung keine objektivierbaren

Unterschiede zwischen den Gruppen detektiert werden. Der Anteil der Probanden, die rauchten und vermehrt Alkohol konsumierten, war in der PTSD-Gruppe ebenfalls deutlich erhöht. In der gleichen Studie wurde ein körperlicher Leistungstest (Ergometrie) durchgeführt. Die PTSD-Patienten zeigten deutlich schlechtere Leistungen als die Kontrollgruppe. Viele erreichten die Zielherzrate nicht, litten aber vermehrt unter Herzklopfen, Brustschmerzen, Kurzatmigkeit, körperlicher Schwäche, Schwindel und Übelkeit.

Berkowitz (1998) beschreibt in einem Überblicksartikel, dass Opfer sexuellen Missbrauchs in der Kindheit nicht nur vermehrt unter zahlreichen psychischen Symptomen, wie Depressionen, Essstörungen, Angststörungen, etc. leiden, sondern auch unter körperlichen Erkrankungen wie gastrointestinalen Beschwerden, gynäkologischen Erkrankungen und Somatisierungsstörungen. Eine erhöhte Prävalenz von chronischen Unterbauchbeschwerden wird ebenfalls für Frauen berichtet, die sexuelle Missbrauchserfahrungen haben (Schei, 1990; Walker, Katon, Hansom et al., 1992). Amir et al. (1997) konnten weiterhin zeigen, dass 21% der untersuchten PTSD-Patienten ebenfalls die Kriterien eines Fibromyalgiesyndroms erfüllten. Generell erwiesen sich die PTSD-Patienten als schmerzempfindlicher bei Palpation mittels Dolorimeter als die Kontrollgruppe. Engel, Liu, McCarthy, Miller, & Ursano (2000) untersuchten 21244 Golfkriegsveteranen u.a. hinsichtlich körperlicher Symptome und berichteten, dass diejenigen die eine PTSD ausgebildet hatten, deutlich mehr körperliche Symptome angaben, als Veteranen mit anderen psychischen Erkrankungen oder unauffälligem psychischen Befund. So berichteten beispielsweise 35% der PTSD-Gruppe Muskelschmerzen, 68% eine Erschöpfungssymptomatik, 64% Schlafstörungen und 58% Kopfschmerzen. Dies bestätigt Befunde von Beckham et al. (1998), die bei Kriegsveteranen mit PTSD ebenfalls eine höhere Anzahl an somatischen Beschwerden in Vergleich zu Kriegsveteranen ohne PTSD fanden. Mit einer multiplen Regressionsanalyse konnte gezeigt werden, dass die Schwere der PTSD-Symptomatik ein signifikanter Prädiktor für das Vorhandensein somatischer Beschwerden war.

Zusammengefasst zeigen die Ergebnisse dieser Studien, dass Patienten mit einer PTSD häufig unter körperlichen Beschwerden leiden. Vor einer psychotherapeutischen Intervention sollten mögliche körperliche Erkrankungen abgeklärt und behandelt werden. Häufig präsentieren sich die Patienten aber ausschließlich in medizinischen Einrichtungen, in denen traumatische Erfahrungen in der Regel nicht exploriert werden, und so eine

ursächliche Behandlung oftmals nicht erfolgt. Eine Chronifizierung der PTSD-Erkrankung ist häufig die Folge.

### 3.4 Psychoendokrinologische Befunde bei PTSD

Da die PTSD in einem ätiologischen Zusammenhang mit traumatischen Ereignissen, also starkem Stress steht, wurden vielfach die neuroendokrinen Merkmale dieser Patienten untersucht. Im folgenden sollen Befunde bezüglich Veränderungen der HHNA bei PTSD dargestellt werden.

#### 3.4.1 Basale Bestimmungen des Cortisolniveaus

Mason, Giller, Kosten, Ostroff, & Podd (1986) untersuchten bei neun Veteranen mit PTSD das Cortisolniveau im 24h-Urin im Vergleich zu verschiedenen Patienten mit psychiatrischen Erkrankungen wie Major Depression (N=8), bipolare Störungen (N=8), Schizophrenie (N=7) und paranoide Psychose (N=12). Sie fanden ein signifikant verringertes Cortisolniveau bei Patienten mit einer PTSD. Yehuda, Boisoneau, Mason, & Giller (1993) sowie Yehuda et al. (1990) konnte diese Befunde im Wesentlichen bestätigen. Bei PTSD-Patienten fanden sie ebenfalls niedrigere Cortisollevels als bei psychiatrischen Patienten (Yehuda, Boisoneau et al., 1993) und gesunden Kontrollpersonen (Yehuda et al., 1990). Weiterhin untersuchten Yehuda, Giller Jr., Levengood, Southwick, & Siever (1995) Holocaustüberlebende mit und ohne PTSD und verglichen sie mit gesunden Kontrollpersonen. Auch hier zeigte sich, dass die Personen die eine PTSD ausgebildet hatten, geringere Cortisolwerte im 24h-Urin aufwiesen. Allerdings gibt es auch gegenläufige Befunde. Pitman & Orr (1990) sowie Lemieux & Coe (1995) fanden eher erhöhte Cortisolniveaus bei Kriegsveteranen mit PTSD im Vergleich zu Veteranen ohne PTSD bzw. bei sexuell missbrauchten Frauen mit PTSD. Auch Maes, Lin et al. (1998) fanden erhöhte Cortisolwerte in 24h-Urin bei Patienten mit PTSD, während Rasmusson et al. (2001) keine signifikanten Unterschiede zwischen Patientinnen mit PTSD und gesunden Kontrollfrauen zeigen konnten. Auch Baker et al. (1999) fanden im Gruppenvergleich (Kriegsveteranen mit PTSD vs. Kontrollgruppe) keine Unterschiede hinsichtlich des Cortisols im 24h-Urin. Es bestand jedoch eine signifikante negative Korrelation zwischen der Cortisolausschüttung und der Stärke der PTSD-Symptomatik. Bei der Betrachtung der vorliegenden Studien fällt auf, dass die Ergebnisse recht heterogen sind. Es zeigt sich aber kein systematischer Einfluss der Variablen Geschlecht oder Art des

Traumas. Allerdings scheinen die meisten Studien an Kriegsveteranen mit PTSD erniedrigte Cortisolwerte zu finden (Mason et al., 1986; Yehuda, Boisoneau et al., 1993; Yehuda et al., 1990; Yehuda et al., 1995; Baker et al., 1999), während einige Studien mit traumatisierten Frauen eher erhöhte oder normale Werte zeigten (Lemieux & Coe, 1995; Rasmusson et al., 2001).

Neben Bestimmungen des Cortisolniveaus im 24h-Urin wurden auch andere Bestimmungsmethoden verwendet. So erfassten Yehuda, Teicher, Trestman, Levengood, & Siever (1996) in 30minütigen Abständen das Cortisolniveau im Plasma bei Patienten mit PTSD (Kriegsveteranen) und Major Depression und verglichen sie mit einer Kontrollgruppe, die aus gesunden Probanden bestand. Während Patienten mit Depression generell eher erhöhte Cortisolwerte im Vergleich zur Kontrollgruppe zeigten, waren die Werte bei PTSD am späten Abend und frühen Morgen erniedrigt, im weiteren Tagesverlauf jedoch mit der Kontrollgruppe vergleichbar. Da der Peak der Cortisolausschüttung ebenfalls mit der KG vergleichbar war, ergab sich für die PTSD-Patienten eine größere Variation in der Ausschüttung (Amplitude-Mean-Range), während die Gruppe mit Depressionen aufgrund der beständig erhöhten Werte eine verringerte Variabilität aufwies. Es werden jedoch auch gegenläufige Befunde, also erhöhte Plasmacortisolwerte, berichtet (Überblick bei Yehuda, 2002).

In vielen Veröffentlichungen fehlen Angaben darüber, ob zu der PTSD eine weitere komorbide Erkrankung besteht und wie lange die Störung besteht, bzw. in welchem Alter das traumatisierende Ereignis stattfand. Insbesondere das Vorliegen einer depressiven Symptomatik wird häufig nicht ausreichend kontrolliert. Auch hinsichtlich der Kontrollgruppen gibt es große Unterschiede zwischen den Studien. So werden einerseits Patienten mit anderen psychiatrischen Erkrankungen zum Vergleich herangezogen, andererseits gesunde Kontrollpersonen oder Patienten, die ein vergleichbares Trauma erlebten aber keine PTSD entwickelt hatten. Es wird aber auch deutlich, dass es sich bei der PTSD um ein Störungsbild handelt, welches durch eine hohe Komplexität gekennzeichnet ist. So existiert eine Vielzahl von potenziell auslösenden traumatischen Ereignissen (vgl. Unterscheidung in Typ I und Typ II Traumata, Kap 3) und eine hohe Komorbidität mit anderen Störungen (vgl. Kap. 3.2.). Aber auch hinsichtlich physiologischer Parameter schienen Subgruppen zu bestehen, die in folgenden Studien weiter spezifiziert werden sollten.

### 3.4.2 CRF-Aktivität

Das Corticotropin-Releasing-Hormon (engl. corticotropin-releasing factor, CRF) gilt als der zentrale Stimulator der HHNA. Bei Depressionen wurden in der Cerebrospinalflüssigkeit (CSF) erhöhte CRF-Mengen gefunden (Nemeroff et al., 1984; Arato, Banki, Bissette, & Nemeroff, 1989). Bremner et al. (1997) untersuchten elf Kriegsveteranen mit PTSD und verglichen sie mit 17 Kontrollpersonen hinsichtlich der CRF-Konzentrationen in der CSF. Es konnte gezeigt werden, dass die Gruppe mit PTSD signifikant erhöhte Werte aufwies. Dieser Befund konnte von Baker et al. (1999) bestätigt werden. Sie fanden ebenfalls erhöhte CRF-Levels in der CSF. In dieser Studie waren die Cortisolwerte im 24h-Urin weitestgehend unauffällig. Interessanterweise korrelierten die PTSD-Symptome jedoch nicht mit dem CRF-Level, sondern negativ mit dem Cortisolniveau.

Durch die Stimulation mit exogenem CRF ist es möglich, Rückschlüsse auf die CRF-Aktivität zu ziehen. Auch hier gleichen die Befunde bei PTSD denen bei Depressionen (vgl. Yehuda, 1998). So fanden Smith et al. (1989) eine unterdrückte ACTH-Antwort nach CRF-Gabe bei Kriegsveteranen mit PTSD. Dieser Befund konnte von De Bellis et al. (1994) bestätigt werden. Sie untersuchten Mädchen, die einen Missbrauch erlebt hatten.

Es gibt aber auch gegenläufige Befunde. So fanden Rasmusson et al. (2001) eine erhöhte ACTH- und Cortisolausschüttung bei PTSD-Patientinnen nach Gabe von CRH, wobei die basalen Werte mit denen einer Kontrollgruppe vergleichbar waren. Auch im ACTH-Stimulationstest zeigten die PTSD-Patientinnen eine erhöhte Cortisolreaktion. Allerdings wurde keine Kontrollgruppe ohne traumatische Erfahrungen untersucht. Einen ähnlichen Befund berichten Kaufman et al. (1997). Sie fanden bei missbrauchten Mädchen, die aktuell noch immer den belastenden Bedingungen ausgesetzt waren ebenfalls eine erhöhte ACTH-Reaktion nach Gabe von CRH, die Cortisolausschüttung war jedoch nicht erhöht.

Die Interpretation dieser Befundlage ist schwierig, insbesondere, da in keiner der Studien das zentrale CRF-Niveau bestimmt wurde und zusätzlich ein Stimulationstest durchgeführt wurde. So werden die Befunde von Smith et al. (1989) und De Bellis et al. (1994) analog den Befunden bei Depressionen als eine Adaption hypophysärer CRF-Rezeptoren auf eine dauerhaft erhöhte CRF-Ausschüttung interpretiert (vgl. Yehuda, 2002), wohingegen Rasmusson et al. (2001) ihre Befunde als eine erhöhte Reaktivität auf hypophysärer und adrener Ebene interpretieren. Möglicherweise existieren verschiedenen Subgruppen von

PTSD-Patienten. Maes, Delmeire et al. (1998) konnten zwei unabhängige Faktoren (Subgruppen) bei PTSD extrahieren. Zum einen den Typ „Depression-Vermeidung (DA)“ zum anderen den Typ „Angst-Arousal (AA)“. Die Autoren betonen, dass es sich bei der PTSD nicht um eine klinische Entität handelt, sondern dass einerseits verschiedene Schweregrade der Störung bestehen und andererseits die beschriebenen Typen (DA und AA) existieren. Möglicherweise spiegeln sich diese Unterschiede hinsichtlich der Typologie auch in den physiologischen Korrelaten wieder. So könnte der DA-Typ, ähnlich wie für depressive Erkrankungen angenommen, durch eine erhöhte zentrale CRF-Aktivität mit adaptiver Rezeptorgegenregulation auf hypophysärer Ebene gekennzeichnet sein. Der AA-Typ hingegen könnte durch eine erhöhte Reaktivität auf CRH gekennzeichnet sein. Allerdings ist darauf hinzuweisen, dass diese Überlegungen noch nicht empirisch überprüft sind und daher spekulativen Charakter haben.

Auch mit Hilfe des Metyrapon-Stimulationstests können Rückschlüsse auf die CRF-Aktivität (sowie die Feedbacksensitivität der HHNA) gezogen werden. Metyrapon blockiert die enzymatische Umwandlung des Vorläufermoleküls 11-Desoxycortisol in Cortisol und bewirkt eine vollständige Absenkung des Cortisolspiegels (vgl. Heim & Ehlert, 1999). Die dadurch ausbleibende negative Feedbackhemmung des Cortisols auf die HHNA bewirkt eine Aktivierung der Achse auf allen höheren Ebenen, die sich in einem Anstieg der ACTH- und 11-Desoxycortisol-Konzentration manifestiert.

Yehuda, Levengood et al. (1996) fanden, dass bei PTSD-Patienten der Anstieg von ACTH und 11-Desoxycortisol nach Gabe von Metyrapon signifikant stärker ausgeprägt war, als bei gesunden Kontrollpersonen. Die Autoren interpretieren diesen Befund als erhöhte Feedback-Hemmung der HHNA. Dieses Ergebnis könnte aber auch auf eine zentrale Überaktivität hinweisen. Allerdings konnte dieser Befund in einer neueren Studie von Kanter et al. (2001) nicht repliziert werden. Nach Metyrapone-Gabe mit anschließender Cortisolinfusion konnten sie keine Unterschiede in der ACTH-Ausschüttung zu einer Kontrollgruppe finden, wobei die 11-Desoxycortisol-Ausschüttung erniedrigt war. Das basale Cortisolniveau war bei den PTSD-Patienten in dieser Studie erniedrigt, während erhöhte Mengen an CBG (cortisol binding globulin) gefunden wurden.

### 3.4.3 Glukocortikoid-Rezeptor Status

Um die Ergebnisse der Messungen der basalen Cortisolausschüttung und der Reaktivität der HHNA besser beurteilen zu können, ist es sinnvoll, die Anzahl der Glukocortikoid-Rezeptoren (GR) zu betrachten. Yehuda, Boisoneau et al. (1993) fanden signifikant mehr GR auf den Lymphozyten bei PTSD im Vergleich zu nicht-psychiatrischen Kontrollgruppen. Auch in Relation zu Patienten mit Depressionen, bipolaren Psychosen, Angststörungen und Schizophrenie fanden die Autoren eine erhöhte GR-Anzahl (Yehuda, Boisoneau et al., 1993). In einer Studie mit Frauen, die in ihrer Kindheit sexuellen oder physischen Missbrauch erfahren haben und eine PTSD ausgebildet hatten, fanden Stein, Yehuda, Koverola, & Hanna (1997) ebenfalls eine erhöhte Anzahl von Glukocorticoidrezeptoren sowie eine basal erniedrigte Cortisolfreisetzung.

Diese Befunde werden als Aufregulierung der GR infolge eines relativen Mangels an Cortisol interpretiert.

### 3.4.4 Dexamethason-Suppressionstest

Mit Hilfe des Dexamethasons (DEX), einem synthetischen Glukocorticoids ist es möglich, die Feedbackregulation der HHNA zu beurteilen. In der Regel wird um 23:00 Uhr, also zu dem Zeitpunkt der geringsten Cortisolsekretion 1mg Dexamethason verabreicht, woraufhin normalerweise der morgendliche Anstieg der Cortisolausschüttung unterbleibt. Die Cortisolwerte liegen dann am Morgen nach der DEX-Gabe (8:00 Uhr) unter 5µg/dl.

Bei Depressionen fand man, dass diese Suppression der Cortisolausschüttung nach DEX bei einem Teil der Patienten ausblieb (Carr, Morris, & Gilliland, 1986). Bei Patienten mit PTSD ohne eine komorbid bestehende Depression wurden allerdings eine normale Unterdrückung des Cortisol gefunden (Kosten, Wahby, Giller, & Mason, 1990; Kudler, Davidson, Meador, Lipper, & Ely, 1987). Allerdings lagen die Cortisolwerte bei diesen Patienten deutlich unter 5µg/dl, nämlich im Durchschnitt bei 1,74µg/dl (vgl. Yehuda, 1998). Bei PTSD-Patienten mit einer depressiven Erkrankung ist die Befundlage weniger eindeutig. Während Kudler et al. (1987) ähnliche Nonsuppressorraten fanden, wie bei Depressionen beschrieben wurden, berichten sowohl Halbreich et al. (1989) als auch Kosten et al. (1990) normale Reaktionen nach DEX-Gabe. Yehuda betont in einem Überblicksartikel (Yehuda, 1998), dass in allen Studien die Patienten, die lediglich eine PTSD hatten, unter denen liegen, die zusätzlich die Diagnose Depression hatten, auch wenn beide Gruppen unter 5µg/dl liegen.



Bei der Beurteilung dieser Studien muss beachtet werden, dass eine Stimulation mit 1mg DEX eigentlich dazu konzipiert ist, um Nonsuppressoren zu detektieren. Die Befunde, dass PTSD-Patienten eine erhöhte Anzahl von Glukocorticoidrezeptoren aufweisen und basal eher erniedrigte Cortisolniveaus beobachtet wurden, lässt eine Stimulation mit einer geringeren DEX-Dosierung sinnvoll erscheinen, um zu überprüfen ob bei der PTSD im Gegensatz zur Depression eine verstärkte Feedbacksensitivität besteht. Zu diesem Zweck wurden Dosierungen von 0,5mg und 0,25mg verwendet. Mehrere Studien konnten zeigen, dass bei PTSD die Cortisolwerte nach DEX-Gabe deutlich geringer waren, als bei Kontrollgruppen und zwar auch bei Patienten, die neben der PTSD unter einer depressiven Symptomatik litten (Grossman, Yehuda, Boisoneau, Schmeidler, & Giller, 1996; Yehuda, Southwick et al., 1993; Stein et al., 1997). Man kann aber nicht kausal auf eine erhöhte Feedbacksensitivität schließen, da das ACTH-Niveau nicht bestimmt wurde und die niedrigen Cortisolniveaus ähnlich zu Stande kommen könnten, wie die basal niedrigen Cortisollevels. Eine mögliche Interpretation ist, dass eine Insuffizienz der Nebennierenrinde sowohl basal, als auch nach DEX zu niedrigeren Werten führt. Auch wurde die erhöhte Anzahl an GR nur auf Lymphozyten untersucht, was nur ein indirekter Hinweis auf eine generell erhöhte GR-Anzahl sein kann. Insbesondere die Bestimmung der ACTH-Ausschüttung nach DEX könnte hier wertvolle Hinweise geben.

#### 3.4.5 Zusammenfassung der endokrinen Auffälligkeiten

Es fällt auf, dass die Befundlage bei PTSD sehr heterogen ist. Während in vielen Studien ein basal erniedrigtes Cortisolniveau gefunden wurde, werden auch gegenläufige Befunde berichtet (vgl. Yehuda, 2002). Hinsichtlich der zentralen CRF-Aktivität wurde bisher in zwei Studien eine erhöhte Ausschüttung gefunden, während die Ergebnisse im CRF-Stimulationstest uneinheitlich sind. Die Studien in denen ein niedrig dosierter Dexamethason-Suppressionstest durchgeführt wurde, weisen auf eine erhöhte Feedbacksensitivität hin, während die Ergebnisse im Metyrapon-Test wiederum nicht einheitlich sind.

Nach der heutigen Befundlage kann man keine eindeutigen kausalen Ursache-Wirkungszusammenhänge beschreiben, da keine Longitudinalstudien vorliegen. Die GR-Upregulation und erhöhte Feedbacksensitivität als Folge eines relativen Mangels an Cortisol zu sehen (vgl. Yehuda, 1998) leuchtet zwar intuitiv ein, es ist jedoch auch

möglich, dass die erhöhte Rezeptorsensitivität die primäre Veränderung bei PTSD darstellt und auf diesem Weg eine verminderte Cortisolausschüttung erfolgt.

Nach Yehudas Überlegungen ist die Symptomatik der PTSD im Wesentlichen durch eine zentrale Erhöhung des CRF-Niveaus gekennzeichnet und mitbedingt. Daraufhin kommt es zu einer adaptiven Downregulation der Rezeptoren auf hypophysärer Ebene, die sich in einer verringerten ACTH-Response nach CRF-Stimulation manifestiert. Die relativ erniedrigten Cortisolspiegel bewirken hingegen eine Upregulation der GR-Rezeptoren, was in einer verstärkten Feedbacksensitivität auf hypophysärer Ebene resultiert (vgl. Yehuda, 1998).

Es ist jedoch bislang ungeklärt, welches der entscheidende Risikofaktor für die HHNA-Veränderungen ist, da kaum Längsschnittuntersuchungen durchgeführt wurden. Studien von Resnick, Yehuda, Pitman, & Foy (1995) und McFarlane (1997) weisen darauf hin, dass die direkte endokrinologische Reaktion nach einem Trauma die Entwicklung einer psychischen Störung, z.B. einer PTSD modulieren kann. So berichten Resnick et al. (1995), dass Frauen, die nach einer Vergewaltigung in die Notaufnahme kamen und in der Vergangenheit schon einmal einen sexuellen Übergriff erlebt hatten, geringere Cortisolspiegel hatten als diejenigen, die in ihrer Vergangenheit nicht eine solche Erfahrung machen mussten. Außerdem trugen diese Frauen ein dreifach erhöhtes Risiko nach vier Monaten eine PTSD ausgebildet zu haben. Möglicherweise begünstigt die frühere Traumatisierung eine Veränderung der HHNA, die wiederum einen Risikofaktor für die Ausbildung einer PTSD nach einem erneuten Trauma darstellt. Diese Hypothese wird unterstützt durch eine Untersuchung an Motorradunfallopfern (McFarlane, 1997). Auch hier zeigten die Individuen, die später eine PTSD ausbildeten, direkt nach dem Unfall geringere Cortisolwerte als diejenigen die keine Störung entwickelten. Interessanterweise hatten diejenigen, die nachfolgend an einer Depression erkrankten, die höchsten Cortisolwerte. Es ist also denkbar, dass entweder die biologische Reaktion direkt nach dem traumatischen Ereignis oder die individuelle Disposition (genetisch oder erworben) eine bestimmte endokrine Reaktion zu zeigen, die zur Ausbildung einer PTSD prädisponieren kann. Weiterhin ist es möglich, dass durch eine (evt. dispositionell) verringerte Cortisolausschüttung die durch das Cortisol vermittelte zentrale CRF-Hemmung ausbleibt und es so zu einer Disinhibition von CRF kommt.

### 3.5 Zusammenfassung

Die Posttraumatische Belastungsstörung ist eine Erkrankung, die nach verschiedenen traumatischen Ereignissen entstehen kann. Obwohl die letztendlichen Auslöser der Störung bekannt sind, scheinen weitere Variablen und Bedingungsfaktoren in der Ätiologie eine Rolle zu spielen. Auf endokrinologischer Ebene sind die Befunde von Resnick et al. (1995) und McFarlane (1997) von Bedeutung, da gezeigt werden konnte, dass die direkte endokrine Reaktion auf ein Trauma die Ausbildung einer PTSD modulieren kann. Die Heterogenität der endokrinologischen Befunde bei PTSD lassen vermuten, dass es nicht eine für alle PTSD-Patienten gültige Pathophysiologie gibt. Möglicherweise bestehen Subgruppen mit unterschiedlichen Mechanismen auf zentraler und peripherer Ebene der HHNA. Interessant wäre, mögliche symptomatologische Unterschiede innerhalb der PTSD-Population, wie etwa von Maes, Lin et al. (1998) beschrieben (s.o.) mit spezifischen physiologischen Veränderungen in Zusammenhang zu bringen. Für die vorliegende Studie sind insbesondere die Überlappungen der PTSD hinsichtlich endokrinologischer und psychologischer Merkmale mit psychosomatischen Erkrankungen von Bedeutung. Hier sei auf Komorbiditäten mit anderen psychischen Erkrankungen hingewiesen und insbesondere auf die erhöhte Prävalenz körperlicher Beschwerden bei PTSD. Inwieweit die Veränderungen auf Ebene der HHNA vergleichbar sind, mit Befunden bei psychosomatischen Erkrankungen wird ebenfalls in den folgenden Kapiteln thematisiert werden.

## 4 Chronische Unterbauchbeschwerden (CUBB)

Chronische Unterbauchbeschwerden (CUBB) zählen zu den häufigsten in der gynäkologischen Praxis auftretenden Störungsbildern (Greimel, Gartner, & Deutsch, 1999). Die Ätiologie dieser Erkrankung ist jedoch noch weitgehend ungeklärt. Häufig ist eine organische Ursache der Beschwerden nicht festzustellen. Dementsprechend ist die medizinische Behandlung vielfach schwierig und erfolglos. Die Tatsache, dass oft eine organische Ursache der Schmerzen fehlt, hat dazu beigetragen, dass psychische Faktoren bei den betroffenen Frauen vermehrt untersucht wurden.

### 4.1 Symptomatik und Epidemiologie

Als Chronische Unterbauchschmerzen bezeichnet man rezidivierende Schmerzen im Unterbauch, die über einen Zeitraum von mehr als sechs Monaten bestehen (Kantner, 1992). Die Schmerzen äußern sich als ziehende oder stechende Schmerzen, die in keinem zeitlichen Zusammenhang mit dem Menstruationszyklus stehen (Greimel et al., 1999). Die Schmerzen treten im Unterleib oder der Kreuzgegend auf und können sowohl als stets vorhanden oder intermittierend mit schwankender Intensität wahrgenommen werden. Von den Schmerzen betroffen sein kann das gesamte kleine Becken oder nur die Adnexe, außerdem kann es zu Ausstrahlungsschmerzen bis in die Extremitäten kommen. Häufig ist es für die betroffenen Frauen schwer eine eindeutige Lokalisation der Schmerzen anzugeben. Zusätzlich leiden die Patientinnen vielfach unter Begleitsymptomen wie Rücken- oder Kopfschmerzen, Kreislauf labilität, Dyspareunie, Obstipation, Müdigkeit u.a. (Gabelmann, 1986, zitiert nach Heim, 1996). Zu den psychischen Begleitsymptomen zählen depressive Verstimmungen, Angstsymptomatiken und verminderte Leistungsfähigkeit (Renaer, 1980). Allgemein sind CUBB mit bedeutenden körperlichen, kognitiven und emotionalen Einschränkungen verbunden. Das Krankheitsbild ist somit als polysymptomatisch zu bezeichnen.

CUBB stellen ein häufiges Beschwerdebild in der gynäkologischen Praxis dar. Die Prävalenzrate der Erkrankung variiert zwischen 2 und 24,5% (vgl. Jansen, 1990). Mathias, Kuppermann, Liberman, Lipschutz, & Steege (1996) berichten nach einer Umfrage an 5263 Frauen eine Prävalenzrate von 14,7%, während Jamieson & Steege (1996) eine Prävalenz von 39% der Frauen im reproduktionsfähigen Alter angeben. Schätzungen

zufolge werden 10% aller ambulanten gynäkologischen Konsultationen und 10-35% aller Bauchspiegelungen (Laparoskopien) aufgrund von CUBB durchgeführt (Reiter, 1990). Weiterhin werden CUBB für 12-15% der in der USA durchgeführten Hysterektomien verantwortlich gemacht (Milburn, Reiter, & Rhomberg, 1993). Das Erkrankungsbild beginnt fast ausschließlich bei Frauen im reproduktionsfähigen Alter. Nur selten findet sich die Symptomatik während oder nach der Menopause (Renaer, 1980). Dementsprechend liegt das Durchschnittsalter der betroffenen Frauen zwischen 27 und 34 Jahren (Reiter, 1990).

#### **4.2 Diagnose und Differentialdiagnose**

Organische Ursachen der Entstehung von CUBB können gynäkologischer Art oder extragenital bedingt sein. Zu den gynäkologischen Ursachen zählen Adhäsionen, Endometriosen, Uterusanomalien, pelvine Entzündungen, Ligamentverkürzungen, Defekte des muskulären Beckenbodens und des Parametriums, sowie polyzystische Ovarien (vgl. Ehlert, Heim, & Hanker, 1998; Heim, 1996); zur medizinischen Differenzialdiagnostik vgl. auch Artner (1982). Bei den extragenitalen Ursachen sind besonders gastrointestinale Erkrankungen zu berücksichtigen, aber auch neurologische, urologische und orthopädische Störungen.

Es ist jedoch festzustellen, dass eine nachgewiesene Organpathologie nicht zwangsläufig die Beschwerden oder das Ausmaß der Beschwerden erklärt. So fanden Steege & Stout, (1991) keinen Zusammenhang zwischen dem subjektiven Ausmaß der Schmerzen bei CUBB und dem Schweregrad der diagnostizierten Adhäsionen. Weiterhin berichtet Rapkin (1986) bei gesunden schmerzfreien Frauen in 39% der Fälle eine Adhäsion, bei Frauen mit CUBB hingegen nur in 26% der Fälle. Ein ähnliches Bild zeigt sich bei Endometriose-Patientinnen. Fukaya, Hoshiai, & Yajima (1993) konnten keinen Zusammenhang zwischen dem Krankheitsstadium und der Schmerzintensität, sowie der Lokalisation der Endometriose und dem subjektiv beschriebenen Schmerzort nachweisen. Außerdem ist nicht bei allen Patientinnen überhaupt eine pathologische Veränderung zu finden. Der Anteil der Patientinnen, bei denen kein organischer Befund besteht, schwankt zwischen 8-91%. Vercellini et al. (1989) fanden bei 11-19jährigen Mädchen, die laparoskopiert wurden in 40,4% der Fälle keinen organischen Befund. Auch bei erwachsenen Frauen mit chronischen Unterbauchbeschwerden konnten die Autoren bei 37,3% kein Organkorrelat der Beschwerden detektieren (Vercellini et al., 1990). Levitan, Eibschitz, de Vries, Hakim,

& Sharf (1985) laparoskopierten ebenfalls Frauen mit CUBB und fanden bei nur 8,2% eine pelvine Pathologie, während die anderen Frauen einen völlig unauffälligen Befund zeigten. Die Autoren interpretieren dieses Ergebnis dahingehend, dass die Entstehung der CUBB-Symptomatik eher im Zusammenhang mit den psychische Auffälligkeiten der Frauen steht (Überblick bei Howard, 1993).

Die Differenzialdiagnose der CUBB erfolgt nach Ausschluss der genitalen und extragenitalen Ursachen (Artner, 1982). Idealerweise finden nach Ehlert (1998) folgende Untersuchungen statt: Eine gynäkologische Basisuntersuchung (Palpitation des Abdomens, bimanuelle vaginale Untersuchung), Laboruntersuchungen zum Ausschluss entzündlicher Prozesse, Sonographie des Abdomen, Ausschlussuntersuchungen extragenitaler organischer Schmerzursachen sowie eine Laparoskopie und Hysteroskopie.

Ist ein organischer Befund ausgeschlossen wird im Rahmen der medizinischen Therapie zumeist symptomatisch behandelt. Häufig kommt es jedoch zu keiner Verbesserung.

Nach DSM-IV (Saß et al., 1996) lassen sich CUBB als somatoforme Schmerzstörungen (307.80 oder 307.89) klassifizieren. Im Vordergrund dieser Störung stehen Schmerzen, die bedeutsames Leiden oder Beeinträchtigungen in sozialen, beruflichen oder anderen wichtigen Funktionsbereichen verursachen. Psychische Faktoren spielen für Beginn, Schweregrad oder Aufrechterhaltung eine wichtige Rolle. Außerdem kann die Störung nicht besser durch eine affektive, Angst- oder psychotische Störung erklärt werden. Im ICD-10 kann entsprechend eine anhaltende somatoforme Schmerzstörung (F45.4) diagnostiziert werden.

### **4.3 Medizinische Ätiologieansätze**

In der mittlerweile umfangreichen medizinischen Literatur zur Ätiologie von CUBB werden verschiedene Ansätze diskutiert (Überblick z.B. bei Renaer, 1980; Heim, 1996).

Eine Hypothese besteht darin, dass CUBB durch spastische Kontraktionen des posterioren Parametriums und der Ligamente bedingt seien (Parametropathia spastica). Diese Theorie wurde jedoch wenig systematisch überprüft. Der einzige Vergleich von CUBB-Patientinnen im Vergleich zu einer Kontrollgruppe zur Überprüfung dieser Theorie, konnte diese nicht bestätigen (Renaer, 1980).

Weiterhin wird die Annahme vertreten, dass neurologische Triggerpunkte bei der Entstehung von CUBB eine Rolle spielen. So konnte Slocumb (1984) eine

Schmerzsymptomatik an den Ovarien, sowie Menstruationsbeschwerden durch Druck auf bestimmte Punkte der Hautoberfläche des unteren Abdomens auslösen. Ein solch myofaziales Schmerzsyndrom als Ursache anzunehmen erscheint zwar plausibel, die empirische Absicherung dieser Theorie steht jedoch noch aus. Ein weiterer vielversprechender Ansatz, ist die Annahme einer Störung der endogenen Prostaglandinsynthese (vgl. auch Heim, 1996). Prostaglandine (PG) zählen zu den schmerzvermittelnden Substanzen. So werden nach einer Gewebsschädigung sowohl im betroffenen Gewebe, als auch im Rückenmark Prostaglandine gebildet, die die durch Glutamat und Substanz P medierte synaptische Übertragung nozizeptiver Information fördern. Im traumatisierten Gewebe selbst findet durch die Prostaglandine lediglich eine Erhöhung der Schmerzempfindlichkeit statt, dahingehend dass die Nozizeptoren auch auf Stimuli reagieren, für die sie normalerweise unempfindlich sind. So werden beispielsweise die Schwellen für thermische oder mechanische Reize soweit gesenkt, dass eigentlich nicht schmerzhaft Reize eine Erregung der Nozizeptoren hervorrufen. Der Zusammenhang zwischen der HHNA und Prostaglandine ist in Kapitel 2 dargestellt. Einen Überblick über verschiedenen Studien an Frauen mit Unterleibsbeschwerden geben Benedetto (1989), sowie Rock & Hurst (1990). Insgesamt kann noch keine klare Aussage hinsichtlich der Rolle der Prostaglandine bei CUBB getroffen werden, da sich die Befundlage, auch aufgrund bestehender methodischer Mängel bzw. Unterschiedlichkeiten der Studien noch recht widersprüchlich darstellt (vgl. auch Heim, 1996).

#### **4.4 Psychopathologische Befunde bei Frauen mit CUBB**

Aufgrund der oftmals fehlenden organischen Pathologie bei Patientinnen mit CUBB, wurden eine Reihe von Untersuchungen durchgeführt, in denen die Psychopathologie dieser Patientinnen betrachtet wurde (Überblick bei Rosenthal, 1993; Savidge & Slade, 1997; sowie Heim, 1996). Neben psychiatrischen Auffälligkeiten wurde die Prävalenz weiterer psychosomatischer Symptome untersucht. In jüngerer Zeit rückten Faktoren wie Stress und sexuelle sowie körperliche Missbrauchserfahrungen in den Fokus der Aufmerksamkeit.

##### **4.4.1 Psychiatrische Auffälligkeiten**

Eine Vielzahl von Studien berichten eine hohe Prävalenz psychiatrischer Erkrankungen bei Patientinnen mit CUBB. Insbesondere in älteren Untersuchungen liegen die gefundenen

Prävalenzraten sehr hoch. So diagnostizierten Gidro-Frank et al. (1960 zitiert nach Heim, 1996) anhand von Interviews und projektiven Tests bei ihrem gesamten Patientenkollektiv eine psychiatrische Erkrankung. Es wurden allerdings weder standardisierte Diagnostikmethoden verwendet, noch aussagekräftige Kontrollgruppen rekrutiert. Außerdem konnten keine medizinischen Untersuchungen wie die Laparoskopie zur Differenzialdiagnostik der Unterleibsschmerzen herangezogen werden.

In neueren Studien konnte nur in wenigen Untersuchungen (Magni, Andreoli, de Leo, Martinotti, & Rossi, 1986) ein Unterschied zwischen CUBB-Patientinnen mit und ohne organischem Korrelat hinsichtlich psychischer Parameter gefunden werden (z.B. Grandi et al., 1988; Peveler, Edwards, Daddow, & Thomas, 1996; Richter, Holley, Chandraiah, & Varner, 1998). Vergleicht man allerdings CUBB-Patientinnen mit gesunden Frauen ergibt sich ein recht einheitliches Bild dahingehend, dass die Patientinnen höhere Ausprägungen von Depressionen und Ängstlichkeit aufweisen (z.B. Kellner, Slocumb, Rosenfeld, & Pathak, 1988, Hodgkiss, Sufraz, & Watson, 1994). Die Beobachtung, dass sich die meisten psychischen Auffälligkeiten nicht nur bei Patientinnen mit idiopathischen Schmerzen zeigen, legt die Vermutung nahe, dass die Psychopathologie eine Folge des chronischen Schmerzerlebens darstellen könnte. Diese Vermutung kann jedoch durch die Daten von Magni et al. (1986) nicht bestätigt werden. In dieser Untersuchung wurden 14 Frauen mit idiopathischen Unterleibsbeschwerden (EG) mit 16 Frauen mit organisch bedingten Unterbauchbeschwerden (KG1) und 30 schmerzfreien Kontrollfrauen (KG2) verglichen. Die EG hatte höhere Ängstlichkeitswerte als KG2 sowie höhere Depressivitätswerte als die KG2 und Patientinnen mit organisch bedingten Unterbauchschmerzen. Die psychischen Auffälligkeiten korrelierten jedoch nicht mit der Schmerzintensität und Dauer der Erkrankung. Die Frage, ob psychische Auffälligkeiten eher primär oder sekundär zu verstehen sind, ist jedoch nicht abschließend geklärt, insbesondere da die Methodik der vorhandenen Untersuchungen (Querschnittsdesign) für diese Fragestellung nicht ausreichend ist.

Allerdings scheinen nicht per se alle CUBB-Patientinnen psychopathologisch auffällig zu sein. So weisen Slocumb, Kellner, Rosenfeld, & Pathak (1989) auf die Existenz von Subgruppen in der Gruppe der CUBB-Patientinnen hin. Sie fanden, dass die Ausprägungen von Ängstlichkeit, Depressionen, aber auch Somatisierungsneigung und Feindseligkeit, erhoben mit der Symptom Check List (SCL-90), bei den CUBB-Patientinnen relativ zu schmerzfreien Kontrollpersonen (jeweils N=41) im Mittel signifikant erhöht waren. Allerdings lagen bei 56% der Patientinnen die Werte im Normbereich, so dass nur von



einer Teilgruppe psychisch auffälliger Frauen ausgegangen werden kann. Auch Harrop-Griffiths et al. (1988) berichten nur bei einem Teil der Patientinnen psychiatrische Störungen. Sie fanden, dass 16 von 25 Frauen mit CUBB eine vergangene oder gegenwärtige Depression aufwiesen. Bei einem großen Teil dieser Teilgruppe (75%) konnte die erste depressive Phase auf den Beginn der Schmerzsymptomatik zurückdatiert werden. Allerdings berichten Walker et al. (1988), dass in ihrer Stichprobe bei 75% der Patientinnen die erste depressive Phase vor Beginn der Schmerzerkrankung aufgetreten war.

Es ist also nicht abschließend geklärt, ob die psychischen Auffälligkeiten primär psychiatrischer Art sind oder eher als funktional zu verstehen sind. Aufgrund der jetzigen Datenlage kann dies nicht beurteilt werden. So argumentieren einige Autoren, darunter Keel (1996), dass die unklaren anhaltenden Schmerzen zu einer so starken Beeinträchtigung des Wohlbefindens führen, welches als Depressivität seinen Ausdruck findet. Symptomatisch stehen bei diesen Patientinnen (schmerzbedingte) Schonung und Trauer um den Verlust der Leistungsfähigkeit im Vordergrund. Allerdings muss beachtet werden, dass wahrscheinlich Subgruppen mit unterschiedlichem pathologischen Muster bestehen. So fanden Ehlert, Locher & Hanker (1994) keine depressive Verstimmung bei CUBB-Patientinnen. Es konnte auch kein Unterschied zwischen diesen Patientinnen und einer Kontrollgruppe detektiert werden.

Für weitere Forschungsarbeiten wäre es sinnvoll, zur Diagnostik der Depressivität der Patientinnen Verfahren zu wählen, die zwischen einer Depression, im Sinne einer Major Depression und depressiven Symptomen in Rahmen der Krankheitsverarbeitung oder Krankheitsbewältigung chronischer Schmerzen differenzieren können.

#### 4.4.2 Psychosomatische Erkrankungen/ Somatisierung

In der Psychosomatik werden die Wechselwirkungen zwischen körperlichen und seelischen Vorgängen betrachtet und die psychischen Einflüsse auf somatische Vorgänge untersucht. Mit Somatisierung ist das Vorhandensein körperlicher Symptome gemeint, die klinisch bedeutsames Leiden oder Einschränkungen bewirken, aber nicht in Zusammenhang mit einer somatischen Veränderung oder einer anderen mentalen Störung stehen (Badura, Reiter, Altmaier, Rhomberg, & Elas, 1997).

Magni et al. (1986) fanden in der oben genannten Studie eine erhöhte Somatisierungsneigung sowohl bei Frauen mit organisch bedingten Unterleibsschmerzen

als auch bei denjenigen Frauen, bei denen kein Organkorrelat detektiert werden konnte. Auch hinsichtlich der Schmerzintensität, erfasst mit einer visuellen Analogskala, unterschieden sich die Patientinnen nicht. Es wurde auch kein Zusammenhang zwischen der Dauer der Erkrankung, der Somatisierungsneigung und den Depressionswerten gefunden. Collett, Cordle, Stewart & Jagger (1998) berichten hingegen eine erhöhte Somatisierungsneigung bei Frauen mit CUBB im Vergleich zu Frauen mit anderen chronischen Schmerzerkrankungen. Auch bei einem Vergleich zwischen CUBB-Patientinnen und infertilen Patientinnen zeigte die CUBB-Gruppe ein deutlich stärkeres Somatisierungsverhalten (Ehlert et al., 1994).

Neben einer generell erhöhten Neigung zu somatisieren geben Patientinnen mit CUBB auch mehr psychosomatische Symptome an als gesunde Kontrollfrauen. So berichtet Reiter (1990), dass Patientinnen mit CUBB durchschnittlich 8 von 26 somatoformen Symptomen in einem Fragebogen angaben, während die KG im Mittel nur zwei Symptome angab. Auch Renaer (1980) berichten, dass die Hälfte ihrer Stichprobe vier oder mehr weitere funktionelle Beschwerden angeben, während es in der KG nur eine Person war.

Andere Autoren (Greimel et al., 1999) diskutieren Unterbauchbeschwerden ohne organischen Befund als Leitsymptom für eine somatoforme Störung. Sie konnten in einer Studie mit 103 Patientinnen bei 84 Patientinnen eine somatoforme Schmerzstörung diagnostizieren. Die überwiegende Mehrheit von ihnen (86%) gaben mehrere weitere psychovegetative Symptome an. Zu ähnlichen Ergebnissen kommen auch (Ehlert et al., 1994)). Sie konnten bei 73% der CUBB-Patientinnen eine somatoforme Störung diagnostizieren. Weiterhin berichten Walker, Katon, Hansom et al. (1992), dass 79% der Frauen aus einer Stichprobe von 250 Patientinnen mit CUBB ebenfalls die Kriterien eines Colon irritabile erfüllten, einer Erkrankung die ebenfalls zu den Psychosomatischen Störungen gezählt wird.

#### 4.4.3 Stress/ Kritische Lebensereignisse

Bei der Entstehung psychosomatischer Erkrankungen wird das Auftreten kritischer Lebensereignisse (KLE) als ein ätiologischer Faktor diskutiert. Leider existieren i.d.R. keine prospektiven Längsschnittstudien, so dass sich kausale Interpretationen schon aus diesem Grund verbieten.

Menges (1985, zitiert nach Heim, 1996) untersuchte 18 Patientinnen mit CUBB hinsichtlich eines möglichen Zusammenhanges zwischen der Entstehung der

Schmerzsymptomatik und verschiedenen Stressoren. 89% der Patientinnen berichteten private und berufliche Probleme, 78% chronische Überlastung, 72% Verlusterlebnisse, während je 61% mit veränderten Lebensbedingungen und unlösbaren Problemen konfrontiert waren. Auch Gross, Doerr, Caldirola, Guzinski & Ripley (1980) fanden einen Zusammenhang zwischen der Erstmanifestation der Schmerzen und KLE sowie Depressionen. Neben dem potenziellen ätiologischen Zusammenhang von KLE und CUBB, konnte gezeigt werden, dass Patientinnen mit CUBB auch aktuell bzw. im vergangenen Jahr stärker durch KLE belastet waren als entsprechende Kontrollpersonen (Ehlert et al., 1994). Diese Befunde konnten auch von Heim et al. (1998) und Heim, Ehlert, Hanker, & Hellhammer (1999) repliziert werden. Greimel et al. (1999) fanden ebenfalls eine Vielzahl an aktuellen Belastungsfaktoren bei ihren Patientinnen wie Partnerschaftsprobleme, familiäre Probleme, berufliche Belastungen, ungewollte Schwangerschaften etc. Allerdings bestanden zusätzlich Belastungen in der Vergangenheit wie familiäre Probleme, Verlusterlebnisse und Gewalterfahrungen. Die Autoren berichten weiterhin, dass bei nahezu allen Patientinnen eine Indikation für eine psychologische Behandlung bestand, jedoch nur 28% der Betroffenen diesem Angebot zugänglich waren, obwohl wiederholte medizinische Therapieversuche gescheitert seien. Möglicherweise werden die Patientinnen durch die intensiven somatischen Therapien eher in ihrer Überzeugung gestärkt, dass ihre Beschwerden organischer Natur sind.

#### 4.4.4 Sexuelle und körperliche Missbrauchserfahrungen bei Patientinnen mit CUBB

Obwohl ein zunehmendes Forschungsinteresse an den Folgen sexueller und/oder körperlicher Gewalt insbesondere in der Kindheit, aber auch Erwachsenenalter besteht, existieren kaum verlässliche Prävalenzdaten. Köhler (1991) geht unter Bezugnahme der Datenlage in den USA davon aus, dass etwa 25% aller Kinder (bei Mädchen bis zu 38%) Formen sexueller Gewalt ausgeliefert sind. Die Interpretation und vor allem auch die Vergleichbarkeit der Ergebnisse verschiedener Untersuchungen ist dadurch erschwert, dass die untersuchten Stichproben sexuell misshandelter Personen zum Teil sehr unterschiedlich sind und auch die zugrunde gelegten Definitionen sich stark voneinander unterscheiden.

Seelische und körperliche Misshandlungen, wie z.B. sexueller Missbrauch, Schläge, Vernachlässigung usw. führen bei den betroffenen Kindern und Jugendlichen zu einer erhöhten Inzidenz psychischer Erkrankungen und Auffälligkeiten wie selbstverletzendem Verhalten, Depression und Suizidalität, Essstörungen, Angststörungen, Schlafstörungen, Aggression, sexualisiertem Verhalten, Süchten, Delinquenz, Lernstörungen, Störungen des

Selbstwertgefühls und der Körperwahrnehmung (z.B. Mullen, Martin, Anderson, Romans, & Herbison, 1996; Zlotnick, Ryan, Miller, & Keitner 1995; de Wilde, Kienhorst, Diekstra, & Wolters, 1992), die häufig noch im Erwachsenenalter persistieren (z.B. Mullen et al., 1996; Stein et al., 1996).

Untersuchungen an Frauen, die über sexuelle Missbrauchserfahrungen berichten, verweisen auf eine erhöhte Prävalenz von CUBB (z.B. Walker, Katon, Neraas, Jemelka, & Massoth, 1992). Auch Schei (1990) berichtet, dass 48% der Frauen die im letzten Jahr physische Gewalt erlebt hatten, schon einmal unter CUBB gelitten hatten, während es in der Kontrollgruppe 21% waren. Mittlerweile liegt eine Vielzahl an Studien vor, die den Zusammenhang zwischen CUBB und sexuellem und/oder körperlichen Missbrauch thematisieren.

Reiter & Gambone (1991) untersuchten 106 CUBB-Patientinnen und verglichen sie mit 96 schmerzfreien Kontrollpersonen hinsichtlich sexueller Übergriffe (wiederholte Belästigung, einzelne oder wiederholte Vergewaltigung, Inzest). 48% der Schmerzpatientinnen berichteten über derartige Traumatisierungen, im Vergleich zu 6% in der Kontrollgruppe. Bei 26% handelte es sich um Ereignisse vor dem 17. Lebensjahr (respektive 1% in der KG), bei 22% um Ereignisse im Erwachsenenalter (KG: 5%). Etwas geringere Prävalenzen fanden Fry, Crisp, Beard, & McGuigan (1993). Sie berichten, dass 32% einer Stichprobe von CUBB-Patientinnen (N=164) sexuelle Missbrauchserfahrungen in der Kindheit gemacht hatten (vor dem Alter von 16 Jahren), weitere 24% berichteten sexuelle Übergriffe nach dem Alter von 16 Jahren. Die Autoren der letztgenannten Studie betonen, dass diese Prävalenzzahlen durchaus vergleichbar sind mit denen, die für die Allgemeinbevölkerung geschätzt werden und deshalb ein spezieller Zusammenhang zwischen CUBB und sexuellem Missbrauch nicht angenommen werden kann. (Harrop-Griffiths et al., 1988) hingegen berichten hohe Prävalenzraten für sexuellen Missbrauch sowohl in der Kindheit (64%), als auch im Erwachsenenalter (48%) für Frauen mit CUBB. In einer weiteren Studie verglichen Reiter, Shakerin, Gambone, & Milburn (1991) Patientinnen mit CUBB (N=52) mit Patientinnen, die unter extragenital bedingten Unterbauchbeschwerden (N=47) litten. Die Patientinnen mit CUBB berichteten signifikant mehr sexuelle Missbrauchserfahrungen (67%) als die Schmerzkontrollgruppe (28%). Weiterhin konnte gezeigt werden, dass in der CUBB-Gruppe eine enge Korrelation zwischen sexuellen Missbrauchserfahrungen und dem Ausmaß an Somatisierungsverhalten besteht. Dieser Zusammenhang wurde nicht in der Gruppe der Frauen mit extragenitalen

Schmerzen gefunden. Dies führt zu der Vermutung, dass es sich bei CUBB um eine Form der Somatisierungsstörung handelt, die eng mit sexuellen Missbrauchserfahrungen in Verbindung steht. Ebenfalls eine erhöhte Prävalenz berichten (Walker et al., 1995). Sie fanden, dass CUBB-Patientinnen (N=50) deutlich mehr mit sexueller Gewalt in Berührung gekommen waren als Frauen, die sich aufgrund einer Infertilität einer Laparoskopie unterzogen. Der Zusammenhang zwischen sexuellen Missbrauchserfahrungen konnte auch in anderen Studien (Badura et al., 1997, Collett et al., 1998; Toomey, Hernandez, Gittelman, & Hulka, 1993; Heim et al., 1998) nachgewiesen werden, die Auftretenshäufigkeiten schwanken jedoch. Insbesondere der Vergleich zwischen Patientinnen mit CUBB und anderen gynäkologischen Patientinnen zeigte doch hohe Prävalenzraten für sexuellen Missbrauch. Allerdings scheinen die Ergebnisse stark stichprobenabhängig zu sein. Die Studien von Fry et al. (1993) und Walker et al. (1995) verwendeten jeweils das Interview nach Russel, kamen jedoch zu sehr unterschiedlichen Angaben und auch die Untersuchungen von Reiter et al. (1991) sowie Reiter (1990) verwendeten den gleichen sexualanamnestischen Fragebogen, mit ebenfalls unterschiedlichen Ergebnissen.

Neben sexuellen Gewalterfahrungen spielt auch körperlicher Missbrauch eine Rolle bei der Entstehung von (psychosomatischen) Krankheiten, die sich nicht allein auf chronische Unterbauchbeschwerden beschränken (z.B. Berkowitz, 1998). Es stellt sich nun die Frage, ob es einen spezifischen Zusammenhang zwischen Gewalterfahrungen im sexuellen Bereich und chronischen Schmerzen im Unterleib gibt, oder Gewalterfahrungen unspezifisch die Vulnerabilität des Organismus zur Ausbildung körperlicher und seelischer Erkrankungen erhöht. Verschiedene Studien konnten zeigen, dass die Prävalenzen für körperliche Misshandlung bei CUBB ebenfalls höher sind als bei schmerzfreen Kontrollpersonen (Rapkin, Kames, Darke, Stampler, & Naliboff, 1990; Walling et al., 1994; Badura et al., 1997; Collett et al., 1998). Es bleibt jedoch unklar, inwieweit sich CUBB-Patientinnen von Patientinnen mit anderen chronischen Schmerzen unterscheiden (Walling et al., 1994).

Bei der Beurteilung der dargestellten Befunde muss darauf hingewiesen werden, dass aufgrund der Untersuchungsdesigns (korrelative Methodik, retrospektiv erhobene Daten) keine kausalen Schlussfolgerungen gezogen werden dürfen. Eine weitere Schwierigkeit besteht darin, die gefundenen Zahlen mit den Häufigkeiten für sexuellen und körperlichen Missbrauch in der Allgemeinbevölkerung zu vergleichen, da hier von einer hohen Dunkelziffer ausgegangen werden muss.

#### 4.4.5 Die potentielle Bedeutung der PTSD bei CUBB

Das Erleben sexueller oder körperlicher Gewalt stellt nicht selten den Auslöser für eine Posttraumatische Belastungsstörung dar. So wird die Prävalenz einer PTSD bei Opfern sexueller und körperlicher Gewalt mit 23-94% angegeben (Überblick bei Green, Flowe-Valencia, Rosenblum, & Tait, 1999). Da Patientinnen mit CUBB häufig durch Missbrauchserlebnisse belastet sind, kann angenommen werden, dass eine hohe Zahl dieser Patientinnen auch unter einer PTSD leidet oder unter Symptomen, die einer PTSD ähneln (subsyndromales Krankheitsbild). Zum jetzigen Zeitpunkt mangelt es allerdings an repräsentativen Erhebungen der Prävalenz von PTSD bei CUBB und systematischen Studien.

In einer Studie von Albach & Everaerd (1992) wurden weibliche Inzestopfer hinsichtlich der Ausbildung einer PTSD untersucht. Von den 62% der Frauen, die eine PTSD ausgebildet hatten, litten 23% auch unter chronischen Unterbauchschmerzen. Allerdings liegt diese Zahl nicht wesentlich höher als die generelle Prävalenz von CUBB in der Bevölkerung (2-24%, Jansen, 1990). Heim (1996) hingegen berichtet, dass in ihrer Studie 40% der CUBB-Patientinnen eine Komorbidität mit einer PTSD aufwiesen, während es bei Patientinnen mit Adhäsionen nur 10% waren und bei infertilen Patientinnen keine betroffen war.

Ein Symptom, das im Rahmen einer PTSD auftreten kann, ist das Erleben dissoziativer Zustände, die durch einen Mangel an Integrität, Gedächtnis und Bewusstsein gekennzeichnet sind (Matzen & Heim, in press). In einer Untersuchung von Walker, Katon, Neraas et al. (1992) wurden Patientinnen mit CUBB (N=22) hinsichtlich des Ausprägungsgrades von dissoziativen Symptomen mit einer schmerzfreien Kontrollgruppe (N=21) verglichen. Die CUBB-Patientinnen wiesen signifikant höhere Dissoziationsscores auf, wobei zwölf der Patientinnen einen schweren sexuellen Missbrauch in der Kindheit berichteten, während es in der Kontrollgruppe nur eine Frau war. Bei vier der Schmerzpatientinnen lag der Dissoziationsscore über dem Mittelwert für PTSD-Patienten. Eine weitere Studie von Badura et al. (1997) konnte diese Befunde bestätigen. Es zeigte sich, dass Patientinnen mit CUBB, die in der Vorgeschichte Erfahrungen mit körperlicher oder sexueller Gewalt gemacht haben, höhere Dissoziationsscores aufwiesen als Patientinnen ohne derartige Erfahrungen.

Obwohl der Zusammenhang auf der Grundlage dieser Befunde nicht eindeutig ist, scheint es doch Überlappungen zwischen PTSD und CUBB zu geben. Interessanterweise zeigen Ergebnisse der psychoendokrinologischen Forschung auch auf hormoneller Ebene

teilweise gleichläufige Befunde bei beiden Störungsbildern. Diese sollen im folgenden Kapitel dargestellt werden.

#### **4.5 Psychoendokrinologische Befunde bei Frauen mit CUBB**

Zum jetzigen Zeitpunkt liegen nur sehr wenige Untersuchungen zu den Mechanismen der HHNA bei Frauen mit chronischen Unterbauchschmerzen vor. Ehlert et al. (1994) verglichen neun Frauen mit CUBB mit zehn gesunden Kontrollpersonen hinsichtlich der Morgencortisolspiegel und der Cortisolsekretion im CRF-Stimulationstest. Frauen mit CUBB hatten einen signifikant erniedrigten Morgencortisolspiegel. Auch im CRF-Stimulationstest lagen die Cortisolwerte der Patientinnen unter denen der Kontrollgruppe, und zwar zu allen Messzeitpunkten. Auch im Verlauf der Cortisolsekretion unterschieden sich die beiden Gruppen. Die Patientinnengruppe zeigte einen geringeren Anstieg in der Cortisolausschüttung. Obwohl diese Untersuchung erste Hinweise auf eine Dysregulation der HHNA gibt, müssen die Ergebnisse doch vorsichtig interpretiert werden, insbesondere da nur eine relativ geringe Anzahl von Patientinnen untersucht wurde. Auch über die Art der Dysfunktion der HHNA können nach dieser Studie keine Aussagen gemacht werden, da nur Speichelcortisol erhoben wurde und somit keine Bestimmung der ACTH-Konzentrationen möglich war. Ehlert et al. (1994) interpretieren ihre Befunde als erste Hinweise auf eine Verschiebung der HHNA in Sinne eines Hypocortisolismus, der sich in einer verringerten stimulierten und unstimulierten Cortisolausschüttung zeigt, wie er auch bei der PTSD gefunden wurde (vgl. Yehuda et al., 1990). Weiterhin diskutieren die Autoren, dass eine verminderte Cortisolausschüttung mit einer erhöhten Freisetzung der Arachidonsäure einhergeht und somit ebenfalls zu einer Erhöhung der Prostaglandinfreisetzung führt, was mit einer Schmerzsymptomatik assoziiert sein könnte.

In einer nachfolgenden Untersuchung von Heim et al. (1998) wurde die Hypothese eines Hypocortisolismus bei CUBB weiter untersucht. Es wurden 16 CUBB-Patientinnen mit 14 schmerzfreen infertilen Patientinnen verglichen. Durchgeführt wurde ebenfalls ein CRF-Stimulationstest (100 µg humanes CRF) sowie ein niedrig dosierter Dexamethason-Suppressionstest (0,5 mg). Zusätzlich wurde ein Cortisoltagesprofil erhoben. Im CRF-Stimulationstest wurde neben dem Plasmacortisol auch das ACTH im Plasma bestimmt. Die Gruppe der CUBB-Patientinnen zeigte in diesem Test eine normentsprechende ACTH-Ausschüttung bei verminderter Cortisolausschüttung. Die Autoren interpretieren diesen

Befund in Sinne einer verminderten adrenalen Reaktivität. Im DEX-Test zeigten die CUBB-Patientinnen am Tag nach der DEX-Gabe eine signifikant verringerte Cortisolkonzentration (Supersuppression). Leider wurde hier nur das Speichelcortisol bestimmt, so dass keine Aussagen über die ACTH-Suppression möglich sind. Es ist also nicht eindeutig, ob das niedrige Cortisolniveau ebenfalls eine verringerte adrenale Reaktivität widerspiegelt oder eine erhöhte Feedbacksensitivität auf Ebene der Hypophyse. Im Tagesprofil wurden normale bis erniedrigte Cortisollevels beobachtet. Der Befund von Ehlert et al. (1994) konnte nicht bestätigt werden. Allerdings ist zu beachten, dass punktuelle Bestimmungen des Cortisolniveaus nicht reliabel sind. Das liegt zum einen an der pulsativen Ausschüttung des Hormons, aber auch an der starken inter- und intraindividuellen Varianz der Cortisolausschüttung. Besser wäre eine wesentlich engmaschigere Erhebung eines Cortisoltagesprofils oder die Bestimmung der Cortisolmenge im 24h-Urin der Patientinnen zur Einschätzung der basalen adrenalen Aktivität.

Heim, Ehlert, Rexhausen, Hanker, & Hellhammer (1997) untersuchten auch die Anzahl der Glucokortikoid-Rezeptoren auf Lymphozyten. Die Gruppe der CUBB-Patientinnen (N=14) wiesen eine signifikant verringerte Anzahl der GR im Gegensatz zu einer infertilen Kontrollgruppe (N=11) auf. Dieser, den Befunden bei PTSD gegenläufige Befund, muss allerdings vorsichtig interpretiert werden, da sich in der relativ kleinen Kontrollgruppe zwei Ausreißer mit relativ hoher GR-Anzahl befanden. Zur eindeutigen Interpretation wäre eine Replizierung dieses Befundes wünschenswert.

In einer neueren unveröffentlichten Untersuchung (Heim et al., in Vorbereitung) wurde ebenfalls ein CRF-Stimulationstest mit Cortisolbestimmung im Speichel bei Frauen mit CUBB durchgeführt (N=17). Auch hier fand sich eine unterdrückte Sekretion von Cortisol. Außerdem wurde das Morgencortisol betrachtet. Direkt nach dem Aufwachen, sowie 30, 45 und 60 Minuten später wurde das Cortisolniveau im Speichel bestimmt, wobei Frauen mit CUBB erniedrigte Werte zeigten.

Die Zusammenschau dieser Befunde weist auf Veränderungen der HHNA bei CUBB hin, die auf eine Verschiebung der Achse in Richtung Hypocortisolismus gedeutet werden können. Als stabil erwies sich die Beobachtung einer geringeren Cortisolresponse nach CRF-Applikation (Ehlert et al., 1994; Heim et al., 1998; Heim et al., in Vorbereitung), die



mit einer normalen ACTH-Ausschüttung einherzugehen scheint (Heim et al., 1998). Basale Veränderungen der Cortisolfreisetzung konnten nicht eindeutig gezeigt werden. Auch die verringerte Anzahl der GR auf den Lymphozyten sollte, wie oben angemerkt, nur vorsichtig interpretiert werden. Insgesamt existieren allerdings noch zu wenige Studien um ein klares Bild der endokrinologischen Veränderungen bei CUBB zu erkennen und die Vergleichbarkeit der Befunde mit denen bei PTSD berichteten zu bewerten. Möglicherweise besteht bei beiden Erkrankungen eine erhöhte Feedbacksensitivität (Yehuda, Southwick et al., 1993; Heim et al., 1998), die bei CUBB jedoch noch genauer zu untersuchen ist, insbesondere durch die Erhebung von ACTH nach der Gabe von Dexamethason. Allerdings scheint es auch Unterschiede zwischen den Störungen zu geben. So wurde bei PTSD-Patienten eine verringerte ACTH-Ausschüttung bei normaler Cortisolresponse beobachtet nach CRF-Applikation (De Bellis et al., 1994). Allerdings gibt es auch hier Befunde die bei PTSD eher auf eine erhöhte HHNA-Aktivität nach Stimulation mit CRF hinweisen (Rasmusson et al., 2001). So kann die Vergleichbarkeit der Mechanismen eines Hypocortisolismus bei beiden Erkrankungen nicht abschließend beurteilt werden. Jedoch scheint zumindest bei einer Subgruppe von PTSD-Patienten eine Hyperaktivität des CRF-Systems (Bremner et al., 1997) zu bestehen, welches in basal unterdrückten Cortisolwerten und einer erhöhten Feedbacksensitivität mündet (siehe Kap. 3, Überblick bei Heim, Ehlert et al., 2000). Die Ergebnisse im CRF-Test bei CUBB sprechen hingegen eher für eine verringerte adrenale Reaktivität mit eventuell erhöhter Feedbacksensitivität. Interessanterweise wird die Reaktion im Morgencortisol eher mit der Reaktivität der HHNA in Verbindung gebracht als mit der basalen Aktivität der Achse. Diesem Modell folgend könnte die Beobachtung, dass im Morgencortisol erniedrigte Werte gefunden wurden (Ehlert et al., 1994), im Tagesprofil aber unauffällige (Heim et al., 1998), gut in die Annahme der verringerten adrenalen Reaktivität integriert werden.

#### 4.6 Zusammenfassung

Es konnte gezeigt werden, dass bei CUBB eine Reihe psychologischer und endokrinologischer Auffälligkeiten bestehen. Inwieweit diese Veränderungen jedoch spezifisch für das Krankheitsbild der CUBB sind muss weiter überprüft werden. So wurden erhöhte Depressions- und Ängstlichkeitswerte auch für andere Erkrankungen gefunden, wie z.B. dem Fibromyalgiesyndrom, welches im nachfolgenden Kapitel dargestellt wird. Auch die endokrinologischen Mechanismen auf Ebenen der HHNA müssen genauer untersucht werden, um ihre Vergleichbarkeit mit anderen Erkrankungen, die ebenfalls mit einem Hypocortisolismus assoziiert sind (vgl. Kapitel 2) abschätzen zu können. Zum anderen fällt auf, dass sich keine einheitliche Charakterisierung einer CUBB-Patientin aus den berichteten Befunden ableiten lässt. Dies trifft insbesondere für die psychologischen Parameter zu. So sind nicht alle Patientinnen durch psychopathologische Auffälligkeiten und vermehrten (traumatischen) Stress gekennzeichnet, so dass zumindest auf symptomatologisch-psychologischer Ebene von einem heterogenen Störungsbild auszugehen ist. Bei vielen Patienten scheint jedoch ein Zusammenhang mit traumatischen Erlebnissen und PTSD zu bestehen, so dass es sinnvoll erscheint die Verbindung von CUBB, PTSD und Veränderungen der HHNA weiter zu untersuchen.

## 5 Das Fibromyalgiesyndrom (FMS)

Das Fibromyalgiesyndrom (FMS) ist eine Störung, die durch großflächige, dumpfe Schmerzen im gesamten Körper gekennzeichnet ist. Die Ätiologie und Pathogenese der Erkrankung sind bisher allerdings nur lückenhaft bekannt (Pongratz & Spath, 2001). Neben der Schmerzsymptomatik bestehen mannigfaltige Begleitsymptome wie starke Ermüdbarkeit, Kopfschmerzen, Schlafstörungen und psychovegetative Störungen. Es konnte aber auch gezeigt werden, dass die Symptomatik in vielen Fällen mit kritischen Lebensereignissen oder chronischem Alltagstress einhergeht. Dies und die Tatsache, dass es sich bei FMS um einen Symptomkomplex handelt, machen eine interdisziplinäre Betrachtung der Erkrankung erforderlich. Winfield fasst diesen Punkt wie folgt zusammen: „Nowhere in medicine is Engel’s biopsychosocial model of chronic illness more appropriate than in fibromyalgia” (Winfield, 1999, S.55).

Obwohl es sich um eine sehr komplexes Störungsbild handelt, wird in diesem Kapitel neben der Psychopathologie der Erkrankung im Wesentlichen auf endokrinologische Befunde der Hypothalamus-Nebennierenrinden-Achse Bezug genommen.

### 5.1 Symptomatik und Diagnostik

1990 definierte die American College of Rheumatology (ACR) diagnostische Kriterien des Fibromyalgiesyndroms (Wolfe et al., 1990). In einer Studie an insgesamt 558 Patienten (davon 293 FMS-Patienten) zur Entwicklung entsprechender diagnostischer Kriterien stellten sich zwei Hauptsymptome heraus, die mit einer Sensitivität von 88,4% und einer Spezifität von 81,4% eine Diagnose des FMS in diesem Patientenkollektiv ermöglichen. Die Kriterien lauten:

- 1) eine durch weitverbreiteten Schmerz gezeichnete Krankengeschichte und
- 2) eine erhöhte Schmerzempfindlichkeit in 11 von 18 definierten Tenderpoints bei Palpation mit einer Stärke von 4kg.

Schmerz wird dann als weitverbreitet bezeichnet, wenn er in beiden Körperhälften und sowohl überhalb als auch unterhalb der Taille besteht. Weiterhin muss axialer Schmerz, wie z.B. der Halswirbelsäule, des vorderen Brustkorbs, der Brust- oder Lendenwirbelsäule oder tiefsitzender Kreuzschmerzen bestehen. Um die Diagnose FMS zu stellen, müssen die Schmerzen drei Monate persistieren.

Die ACR-Kriterien werden durchaus kritisch diskutiert, wie z.B. die doch recht willkürliche Anzahl von 18 zu überprüfenden Tenderpoints oder der Dauer der Schmerzen von 3 Monaten (Pongratz & Spath, 2001).

In Deutschland werden neben den ACR-Kriterien auch die etwas komplexeren Klassifikationskriterien von Müller & Lautenschläger (1990) verwendet. Sie berücksichtigen auch die autonomen Funktionsstörungen und psychische Auffälligkeiten.

Die Kriterien lauten:

- 1) Vorhandensein spontaner Schmerzen in der Muskulatur, im Verlauf von Sehnen und Sehnenansätzen von mindestens dreimonatiger Dauer in drei verschiedenen Regionen,
- 2) Druckschmerz an der Hälfte der typischen Schmerzpunkte (mittels Druckdolometrie oder digitaler Palpation mit  $4\text{kp/cm}^2$ )
- 3) Drei begleitende vegetative und funktionelle Symptome, darunter Schlafstörungen
- 4) Vorhandensein eines psychopathologischen Befundes (seelische oder Verhaltensauffälligkeiten) und
- 5) Normale Befunde in den gängigen Laboruntersuchungen

Zu den begleitenden körperlichen Symptomen zählen kalte Hände, trockener Mund, Hyperhidrosis (Hände), Dermographismus, orthostatische Beschwerden, respiratorische Arrhythmie sowie Tremor. Typische funktionelle Störungen sind Schlafstörungen, gastrointestinale Beschwerden (Obstipation, Diarrhoe), Globusgefühl, funktionelle Atembeschwerden, Par-(Dys-)ästhesien, funktionelle kardiale Beschwerden sowie Dysurie und/oder Dysmenorrhoe.

Neben der Berücksichtigung vegetativer und funktioneller Störungen wird in dieser Klassifikation eine Ausschlussdiagnostik anderer Erkrankungen (z.B. des rheumatischen Formenkreises) bzw. unauffällige Laborparameter gefordert. Die Unterscheidung zwischen primärer und sekundärer FMS bleibt somit bestehen. Demnach wird eine primäre Fibromyalgie nur dann diagnostiziert, wenn keine organischen Auffälligkeiten detektiert werden können. Pongratz & Spath (2001) fordern in diesem Zusammenhang eine sorgfältige Differenzialdiagnose. Zu den wichtigen internistischen Erkrankungen, die bei FMS ausgeschlossen werden müssen, zählen entzündlich-rheumatische Erkrankungen, andere entzündliche Erkrankungen wie Colitis ulcerosa, Infektionserkrankungen, endokrine Störungen wie Schilddrüsenerkrankungen, das Vorhandensein maligner Tumore sowie Arzneimittelreaktionen. Es kann dann zusätzlich eine sekundäre Fibromyalgie diagnostiziert werden kann.

Analog zu CUBB (siehe Kap. 4) lässt sich das FMS im DSM-IV als Somatoforme Schmerzstörung diagnostizieren. Ob das Krankheitsbild differenzialdiagnostisch aber eher den psychiatrischen Erkrankungen zugeordnet werden sollte, ist allerdings umstritten. Nach Pongratz (2001) spricht der Muskelschmerz an bestimmten anatomischen Strukturen (Tender Points) für einen medizinischen Krankheitsfaktor, die generalisierte Schmerzhaftigkeit aber eher für eine somatoforme Störung.

## 5.2 Epidemiologie und Ätiologie

Wolfe, Ross, Anderson, Russell, & Hebert (1995) berichtet eine Prävalenz der FMS von 2% in der Allgemeinbevölkerung (3,4% bei Frauen vs. 0,5% bei Männern). Allerdings variiert die Auftretenshäufigkeit der Erkrankung in verschiedenen klinischen Settings. Während in rheumatologischen Kliniken bei 3,7-20% der Patienten eine FMS diagnostiziert werden kann, sind es in den Allgemeinkrankenhäusern 5,7% der Patienten (Campbell, Clark, Tindall, Forehand, & Bennett, 1983; Wolfe & Cathey, 1983; Yunus, Masi, Calabro, Miller, & Feigenbaum, 1981). Boissevain & McCain (1991) berichten, dass drei bis sechs Millionen Amerikaner betroffen sind. Ähnliche Prävalenzen wie in den USA findet man auch in europäischen Allgemeinkrankenhäusern. Hier sind ca. 7,5% der Patienten betroffen (Muller, 1987). Es gibt deutliche Unterschiede in der Auftretenshäufigkeit der FMS zwischen den Geschlechtern. 73-88% der Betroffenen sind Frauen (Wolfe & Cathey, 1983; Yunus et al., 1981; Hartz & Kirchdoerfer, 1987). Der mittlere Beginn der Erkrankung liegt zwischen 29 und 37 Jahren, allerdings wird die Diagnose FMS in der Regel sehr viel später gestellt, nämlich mit durchschnittlich 34-53 Jahren (Boissevain & McCain, 1991).

Die Ätiologie der Fibromyalgie ist noch weitgehend ungeklärt. Wolfe (1989) berichten, dass 55% der FMS-Patienten sich nicht an eine Verursachung ihrer Symptome erinnern können, 24% sahen ihre Symptomatik in Zusammenhang mit einem Trauma (Unfall etc.), während 14% ihre Erkrankung auf psychologische Faktoren wie Stress, emotionale Faktoren oder Familienveränderungen zurückführten. Andere Studien fanden Zusammenhänge zwischen dem Beginn der Erkrankung und Infektionen oder viralen Faktoren (Boissevain & McCain, 1991). Rivera, de Diego, Trinchet, & Garcia Monforte (1997) fanden z.B. bei FMS höhere Prävalenz von Hepatitis C Virus Antikörpern im Vergleich zu Rheumatoider Arthritis. Außerdem erfüllten 10% der Personen, die an

Hepatitis C erkrankt gewesen waren, die Kriterien einer FMS. Eine virale Infektion könnte somit ein Trigger für die Entstehung von FMS sein.

Turk, Okifuji, Starz, & Sinclair (1996) beschreiben zwei Arten des Beginns der Erkrankung FMS: den idiopathischen und den posttraumatischen Beginn. Viele Patienten berichten, dass ihre Symptomatik nach einem speziellen Ereignis, wie einem Unfall oder einer Erkrankung begonnen hat (posttraumatischer Beginn), während andere Patienten sich an keine spezifischen Auslösebedingungen erinnern können (idiopathischer Beginn). Es scheint aber mehr Patienten mit einem posttraumatischen Beginn zu geben. Diese Patienten berichten über mehr Schmerz, Einschränkungen in ihren Leben und weniger Aktivität. Die Adaptation an die Erkrankung scheint für diese Gruppe schwieriger zu sein.

### **5.3 Psychopathologische Befunde bei FMS**

Das Fehlen einer eindeutigen Pathophysiologie bei FMS hat dazu geführt, dass die Rolle psychologischer und psychiatrischer Faktoren, die mit dieser Erkrankung assoziiert sind, in der Forschung einen wichtigen Stellenwert einnehmen. In vielen Studien werden Fibromyalgie-Patienten mit Patienten verglichen, die an Rheumatoider Arthritis (RA) erkrankt sind. Patienten mit RA leiden ebenfalls unter chronischen Schmerzzuständen, die nicht nur lokal auftreten, und haben somit ebenfalls unter emotionalen Belastungen einer chronischer Schmerzerkrankung zu leiden. Allerdings gibt es für die RA eine klare organische Basis, die beide Erkrankungen differenzieren lässt, was sie als Vergleichs- oder Kontrollgruppe geeignet erscheinen lässt. Allerdings weist Goldenberg (1999) darauf hin, dass 10-30% der Patienten, die an RA erkrankt sind, auch unter FMS leiden.

#### **5.3.1 Psychiatrische Auffälligkeiten**

Schon früh wurde das Fibromyalgiesyndrom mit depressiven Erkrankungen in Verbindung gebracht und von einigen Autoren als eigene Unterform der Depression diskutiert. Obwohl diese These heute weniger vertreten wird, weisen doch viele Studien auf einen engen Zusammenhang beider Erkrankungen hin.

Hudson, Goldenberg, Pope, Keck, & Schlesinger (1992) verglichen Patienten mit FMS und RA hinsichtlich des Bestehens depressiver Erkrankungen. Sie fanden eine Lebenszeitprävalenz von Depressionen von 71% bei FMS im Gegensatz zu 14% bei RA. Kirmayer, Robbins, & Kapusta (1988) hingegen fanden nur eine Rate von 20%

Lebenszeitprävalenz von Depression bei FMS vs. 9% bei RA. Auch (Ahles et al., 1987) weisen darauf hin, dass kein Unterschied in der depressiven Symptomatik zwischen Schmerzpatienten ohne organischen Befund (FMS-Patienten) und Patienten mit Rheumatoider Arthritis (RA) besteht, wohl aber im Vergleich zu gesunden Kontrollpersonen. Betrachtet man die Gruppe der Fibromyalgiepatienten genauer, zeigt sich, dass die Untergruppe die im Minnesota Multiphasic Personality Inventory (MMPI) ein auffälliges psychologisches Profil zeigt, auch signifikant höhere Depressionsscores aufweist. Fibromyalgie als eine Variante der depressiven Erkrankungen zu sehen, lehnen die Autoren in Hinblick auf diesen Befund ab, weisen aber darauf hin, dass es durchaus eine Untergruppe bei diesen Patienten gibt, die sich durch psychische Auffälligkeiten auszeichnet, zu denen auch erhöhte Depressionswerte zählen. Auch in einer späteren Untersuchung gelang es Ahles, Khan, Yunus, Spiegel, & Masi (1991) nicht, mit Hilfe psychiatrischer Variablen (DSM-III Diagnosen) Patienten mit FMS und RA zu diskriminieren. Ferraccioli et al. (1990) hingegen berichten, dass in ihrer Studie 29% der FMS-Patienten (N=24) einen erhöhten Depressionsscore aufwiesen, von den Patienten mit Rheumatoider Arthritis hingegen nur 9% sowie 8% der Patienten mit chronischen Rückenschmerzen.

Es fällt auf, dass die Befunde doch recht uneinheitlich sind. Eine Ursache könnte in den verschiedenartigen Stichproben der Studien liegen. Während Hudson et al. (1992) die Patienten aus dem tertiären Krankheitssektor (Privat- und Rehakliniken) rekrutierten, stammten die Patienten von Kirmeyer aus dem sekundären Krankheitssektor (Fachärzte und Fachabteilungen in Krankenhäusern). Außerdem wurden z.T. nicht einheitliche FMS-Kriterien und verschiedene Erhebungsmethoden zur Einschätzung der Depression verwendet. Trotzdem scheint es Unterschiede zwischen verschiedenen FMS-Populationen zu geben, deren Ursache nicht geklärt ist. In den neueren Studien werden zwar auch unterschiedliche Erhebungsmethoden verwendet, die Diagnostik der FMS erfolgt aber i.d.R. nach den Kriterien der ACR von 1990.

Walker et al. (1997) untersuchten FMS-Patienten im tertiären Krankheitssektor mittels strukturierten Interview nach DSM-III-R und Fragebögen hinsichtlich psychiatrischer Störungen und fanden hohe Prävalenzen. Insgesamt diagnostizierten sie bei 90% der FMS-Patienten eine psychiatrische Diagnose in der Vorgeschichte oder aktuell, bei den RA-Patienten waren es 49%. Es scheint, dass Patientenpopulationen, die im tertiären Krankheitssektor Behandlung suchen, generell psychiatrisch stark auffällig sind.

Das zeigen auch die Ergebnisse von Ercolani et al. (1994). Sie fanden eine Prävalenz von 33,8% einer schweren Depression, weitere 15% gaben eine mittelschwere Symptomatik an. Diese Arbeitsgruppe hatte zuvor zeigen können, dass die Depressivität bei FMS-Patienten stärker ausgeprägt war als bei RA. Die RA-Gruppe war mit Patienten anderer organischer Erkrankungen wie gastrointestinalen Erkrankungen Hodgkin-Krankheit und anderen internistischen Erkrankungen bezüglich der Depressivität vergleichbar. Depressive Verstimmungen scheinen also durchaus ein häufiges Phänomen bei chronischen Erkrankungen zu sein, sind nach diesen Daten aber bei FMS deutlicher ausgeprägt.

Epstein et al. (1999) fanden in einer Multicenter Untersuchung mit 73 FMS-Patienten folgende Prävalenzen psychiatrischer Störungen: 69% berichten eine lifetime Depression, 23% eine aktuelle Depression, 27% eine aktuelle Angststörung und 35% eine Angststörung lifetime. Insgesamt hatten 81% der Patienten eine psychiatrische Erkrankung in ihrem Leben, 48% litten aktuell darunter. Verglichen mit der National Comorbidity Survey (Kessler et al., 1995) liegen die Prävalenzen für diese Erkrankungen bei den FMS-Patienten deutlich höher. Die Multiple Regressionsanalyse zeigte, dass der beste psychologische Prädiktor für die funktionale Beeinträchtigung der Patienten die aktuelle Angstsymptomatik war, die signifikant mit der selbstberichteten Depressivität korrelierte. Außerdem konnte gezeigt werden, dass der physische Gesundheitsstatus der Patienten, die unter einer aktuellen Depression litten, schlechter war als bei den Patienten ohne Depression. Okifuji, Turk, & Sherman (2000) untersuchten 69 Patienten mit FMS, davon 30 ohne depressive Erkrankung mittels Fragebogenverfahren. Nicht depressive Patienten berichten mehr Aktivität im Haushalt und außerhalb des Hauses, mehr soziale Aktivitäten, mehr erlebte Kontrolle über ihren Schmerz und weniger Lebensbeeinträchtigung durch den Schmerz. Hinsichtlich der Schwere des Schmerzes oder der Anzahl positiver Tenderpoints unterschieden sich die Patienten nicht. Die Autoren vermuten, dass bei FMS und Depression überlappende aber distinkte pathophysiologische Mechanismen bestehen, die miteinander im Sinne eines Diathese-Stress-Modells interagieren können.

### 5.3.2 Psychosomatische Erkrankungen

Es existiert eine große Anzahl von Studien, in denen Erkrankungen ohne bekannte Ursache hinsichtlich ihres Zusammenhanges oder ihrer Komorbidität mit anderen sogenannten psychosomatischen Erkrankungen untersucht werden. Einen Überblick über die überlappende Symptomatik bei Chronic Fatigue Syndrom (CFS), FMS, Reizdarm-



Syndrom (IBS), Multiple Chemical Sensivity (MCS), Spannungskopfschmerz, u.a. geben Aaron & Buchwald (2001). Insgesamt bestehen recht hohe Komorbiditäten zwischen den genannten Störungen. So erfüllten 70% der FMS-Patienten die Kriterien für CFS (Buchwald & Garrity, 1994) und umgekehrt 35-70% der CFS-Patienten die einer Fibromyalgie (Buchwald & Garrity, 1994; Goldenberg, Simms, Geiger, & Komaroff, 1990).

Neben der Bestimmung der Komorbidität zwischen verschiedenen psychosomatischen Beschwerden wurden in einigen Studien auch physiologische Maße erhoben wie die Schmerzschwelle oder das Vorliegen von Tenderpoints. Goldenberg et al. (1990) fanden, dass bei Patienten mit CFS die Tender-Point-Schwelle zwischen denen der FMS-Patienten und Kontrollpersonen lag. Die Gruppen unterschieden sich signifikant voneinander. Okifuji, Turk, & Marcus (1999) untersuchten 70 Patienten mit Kopfschmerzen und fanden bei 40% der Kopfschmerzpatienten mehr als elf schmerzempfindliche Tenderpoints. Die Patienten erfüllten die weiteren Kriterien für eine Fibromyalgie jedoch nicht.

Die referierten Ergebnisse zeigen, dass es Zusammenhänge zwischen psychosomatischen Erkrankungen wie FMS, CFS und Kopfschmerz gibt und dass diese Störungen eine teilweise gemeinsame Symptomatik aufweisen. Wie diese Gemeinsamkeiten jedoch zu Stande kommen ist bislang nicht abschließend geklärt. Aaron & Buchwald (2001) diskutieren neben pathogenen physiologischen Mechanismen traumatische Ereignisse, psychologischen Stress und psychiatrische Erkrankungen als mögliche Ursachen. Allerdings betonen sie, dass die Vielfältigkeit der Symptomatik dieser Krankheitsbilder eine eindimensionale Verursachung als unwahrscheinlich erscheinen lässt. Ähnlich wie bei der Betrachtung des Vorliegens depressiver Erkrankungen bei Fibromyalgie zeigt sich, dass eher Subgruppen zu bestehen scheinen als ein einheitliches Krankheitsbild, dass auf alle Patienten passt. So nehmen wohl genetische Faktoren und Umwelteinflüsse kultureller, psychosozialer und biologischer Art in einem komplexen Zusammenspiel Einfluss auf das Erscheinungsbild der Erkrankung. Möglicherweise hängen derartige Überlappungen zwischen Störungen mit ähnlichem Leitsymptom (hier Schmerz) mit spezifischen physiologischen Veränderungen zusammen. So postuliert Hellhammer (2001) eine Symptomtriade bestehend aus Schmerz, Erschöpfung und Stress für Störungen mit einem Hypocortisolismus (vgl. Kap.2.3.).

### 5.3.3 Stress/ Kritische Lebensereignisse

Mehrere Autoren diskutieren Stressoren als potentielle Auslöser einer FMS oder verstärkenden Faktor der Erkrankung (Aaron & Buchwald, 2001). So berichten Turk et al. (1996) dass bei einer Gruppe von Patientinnen mit FMS der Beginn der Erkrankung an einen Unfall oder ein anderes Ereignis gekoppelt war. Die Patienten mit einem solchen posttraumatischen Beginn zeigten eine schlechtere Adaptation an die Erkrankung und mehr Beeinträchtigungen in ihrem Leben. Neben den kritischen Lebensereignissen wurde vermehrt auf die Wichtigkeit sogenannter „Daily hassles“ hingewiesen (Kanner, Coyne, Schaefer, & Lazarus, 1981). Mehrere Studien konnten einen Zusammenhang zwischen diesen Alltagsbelastungen und FMS zeigen.

So berichten Dailey, Bishop, Russell, & Fletcher (1990), dass FMS-Patienten mehr Daily hassles angaben als Patienten mit RA oder gesunde Kontrollpersonen. Hinsichtlich der kritischen Lebensereignisse, erfasst mit der Life Experience Survey, unterschieden sich jedoch die Gruppen nicht. Uveges et al. (1990) verglichen ebenfalls Patienten mit FMS und RA. Sowohl die Anzahl, als auch die Schwere der Daily hassles wurde von den FMS-Patienten höher eingeschätzt als von den RA-Patienten. Hinsichtlich des Coping-Verhaltens der Patienten konnten keine Unterschiede detektiert werden. Interessanterweise war das Ausmaß des erlebten Stresses bei den FMS-Patienten eine signifikante Kovariate aller Skalen der „Symptom Check List“ (SCL-90-R) außer der Skala Somatisierung. Wurde die Variable Stresserleben in den Gruppenvergleich miteinbezogen, konnten keine Unterschiede zwischen den Gruppen hinsichtlich Ängstlichkeit, Zwanghaftigkeit, Feindseligkeit und paranoidem Denken mehr gefunden werden. So scheint die auffällige Psychopathologie maßgeblich von der Stressbelastung der Patientinnen abzuhängen.

Obwohl die Datenlage noch recht dünn ist, mehren sich Hinweise dahingehend, dass FMS-Patienten ein erhöhtes Stresserleben aufweisen. Welche Bedeutung dies jedoch für die Erkrankung hat ist noch unklar. Nützlich wären auch hier Studien, die sich nicht auf die Detektion korrelativer Zusammenhänge beschränken.

### 5.3.4 Sexuelle und körperliche Missbrauchserfahrungen bei FMS

Taylor, Trotter, & Csuka (1995) verglichen 40 FMS-Patientinnen mit 42 gesunden Kontrollpersonen hinsichtlich des Vorliegens von sexuellen oder physischen Mißbrauchserfahrungen mit Hilfe eines Fragebogens. Von den FMS-Patientinnen berichteten 65% einen sexuellen Missbrauch, in der Kontrollgruppe 52%. Die Prävalenz

und die Art des Missbrauchs unterschieden sich nicht zwischen den Gruppen. Allerdings gaben diejenigen FMS-Patientinnen, die einen Missbrauch erlebt hatten, mehr Symptome an als diejenigen, die keine derartige Erfahrung gemacht hatten. Die Autoren schließen, dass Missbrauchserfahrungen nicht als ätiologischer Faktor der Erkrankung zu sehen sind, sondern lediglich in Zusammenhang mit der Schwere der FMS-Symptomatik stehen. Es fällt jedoch auf, dass die Prävalenzraten in dieser Studie sehr hoch sind. Wie diese hohen Werte zu Stande kommen wird jedoch von den Autoren nicht diskutiert. Die Kontrollgruppe wurde aber zum Teil aus dem Bekannten- oder Freundeskreis der FMS-Gruppe rekrutiert, so dass Selektionseffekte nicht auszuschließen sind.

Walker, Gelfand, Gelfand, Green, & Katon (1996) untersuchten 36 Patienten mit FMS und 33 mit Rheumatoider Arthritis (RA). Mit Hilfe eines semistrukturierten Interviews und eines Fragebogenverfahrens erfragten sie das Vorliegen sexueller, physischer und emotionaler Missbrauchserfahrungen. Die FMS-Patienten berichteten eine signifikant höhere Lebenszeitprävalenzen aller Missbrauchsformen, sowohl in der Kindheit als auch im Erwachsenenalter, verglichen mit RA-Patienten. Die Autoren weisen darauf hin, dass Traumatisierung in der Kindheit nicht spezifische Effekte auf die Fibromyalgie hat, sondern eher ein genereller Risikofaktor für die Ausbildung unerklärbarer Schmerzen ist. Die Erfahrung physischer Gewalt im Erwachsenenalter hingegen scheint in einem starken direkten Zusammenhang zur Fibromyalgie zu stehen. Weiterhin bestand eine signifikante Korrelation zwischen der Schwere des Traumas und der physischen Beeinträchtigung und dissoziativen Symptomen bei FMS-Patienten, nicht aber in der Gruppe der Patienten mit RA.

Boisset-Piolo et al. (1995) verglichen 83 Patientinnen mit FMS mit 161 Kontrollpatienten, die unter rheumatischen Erkrankungen litten hinsichtlich des Vorliegens von sexuellem und physischem Missbrauch, Drogen- und Alkoholkonsum sowie Essstörungen mittels Fragebogenverfahren. Insgesamt gaben 52% der FMS-Patientinnen an, irgendeine Art von Missbrauch erlebt zu haben, in der Kontrollgruppe waren es 42%. Dieser Unterschied war allerdings nicht signifikant. Betrachtet man jedoch die Art des Missbrauchs, zeigen sich deutliche Unterschiede zwischen den Gruppen. So berichteten die FMS-Patienten signifikant häufiger sexuelle Missbrauchserfahrungen während der Kindheit sowie sowohl während der Kindheit und zusätzlich im Erwachsenenalter. Generell erfuhren die FMS-Patienten auch signifikant mehr physische Gewalt als die Kontrollgruppe sowie kombinierte Erfahrungen aus sexueller und physischer Gewalt.

Hudson & Pope (1995) weisen bei Betrachtung der vorliegenden Daten darauf hin, dass natürlich auf der Grundlage von korrelativen Daten keine Kausalzusammenhänge postuliert werden dürfen. Da viele FMS-Patienten unter weiteren Erkrankungen, wie z.B. Depressionen leiden und auch eine Häufung dieser Auffälligkeiten bei ihren Familienangehörigen gefunden wurde, betonen Hudson & Pope (1995), dass eine mögliche Ursache für die FMS mit all ihren Auffälligkeiten wie komorbiden psychiatrischen Störungen und Missbrauchserfahrungen in der Familiensituation der Patienten liegt, da affektive Störungen häufig mit Alkoholkonsum, sexuellen oder anderen missbräuchlichen Handlungen oder Vernachlässigung in der familiären Situation einhergehen. Die Autoren halten den genetischen Einfluss in diesem Zusammenhang für entscheidend, vernachlässigen in ihrer Argumentation aber die potentielle Rolle von (prägenden) Lernerfahrungen im familiären Kontext der Patienten. Der Hinweis, dass retrospektiv erhobene Daten nicht als kausale Zusammenhänge interpretiert werden dürfen ist jedoch wichtig, da von korrelativen Erkenntnissen nicht auf eine eindeutige ätiologische Verursachung geschlossen werden kann.

### 5.3.5 Posttraumatische Belastungsstörung (PTSD)

Bei der hohen Prävalenz von Missbrauchserfahrungen bei FMS liegt es nahe, die Auftretenshäufigkeit der PTSD bei diesen Patienten zu untersuchen. In der in Kap. 3 erwähnten Studie von Amir et al. (1997) konnte bereits gezeigt werden, dass viele PTSD-Patienten auch unter FMS litten. Sie fanden, dass 21% ihrer PTSD-Patienten zusätzlich ein FMS ausgebildet hatten. Das ist eine wesentlich höhere Prävalenz als in der Allgemeinbevölkerung (ca. 2%). In der Kontrollgruppe erfüllte kein Proband die Kriterien einer FMS. Die PTSD-Patienten waren generell empfindlicher gegenüber Schmerz, berichten mehr Schmerzen, eine geringere Lebensqualität und mehr psychischen Stress als die Kontrollgruppe. Die Autoren vermuten, dass die schon häufiger berichteten diffusen Schmerzen bei PTSD-Patienten nicht diagnostizierte Fibromyalgiesyndrome sein könnten. Ihrer Meinung nach ist der Zusammenhang zwischen psychologischem Stress und Schmerzsyndromen erheblich. Sie vermuten, dass zumindest für eine Subgruppe der FMS-Patienten traumatischer Stress ein ätiologischer Faktor sein kann.

Auch bei FMS-Patienten wurde eine erhöhte Rate von PTSD-Erkrankungen berichtet. So fanden Kuch, Evans, Watson, & Bubela (1991) in einer Studie mit 60 FMS-Patienten eine 3,2fach höhere Prävalenz von Phobien und PTSD.

Sherman, Turk, & Okifuji (2000) untersuchten 93 FMS-Patienten hinsichtlich PTSD-ähnlicher Symptome, wie Alpträume, intrusive Erinnerungen, Hypervigilanz, emotionale Labilität und Vermeidungsverhalten. Sie verglichen die Subgruppen FMS mit vielen PTSD-Symptomen (PTSD<sup>+</sup>, N=52) und FMS mit wenigen PTSD-Symptomen (PTSD<sup>-</sup>, N=40). Die FMS Gruppe PTSD<sup>+</sup> berichtete signifikant mehr Schmerz, mehr Beeinträchtigungen in ihren Leben und mehr perceived disability. Außerdem hatten sie signifikant höhere Werte auf einer Depressionsskala (Center of Epidemiological Study Depression Scale, CES-D). Es fiel weiterhin auf, dass die mit PTSD-Symptomen belasteten Patienten seltener zu den adaptiven Copern im MPI-Profil (Multidimensional Pain Inventory) zählten (PTSD<sup>+</sup> 15% vs. PTSD<sup>-</sup> 48,2%). Die Autoren interpretieren die Ergebnisse als weiteren Hinweis auf einen Zusammenhang zwischen PTSD-ähnlichen Symptomen und einer verschlimmerten FMS-Symptomatik, die mit schlechteren Copingfähigkeiten einhergeht. Allerdings weisen die Autoren darauf hin, dass sowohl FMS als auch die PTSD-Symptomatik Konsequenz inadäquater psychologischer Ressourcen sein kann. Die mangelnde Fähigkeit zu adaptivem Coping könnte der prädisponierende Faktor beider Symptomkomplexe sein. Andererseits könnte sowohl das Bestehen einer Schmerzerkrankung bzw. einer PTSD die Erholung von der jeweils anderen Störung erschweren. Die Frage wird jedoch mit Querschnittsuntersuchungen nicht zu beantworten sein, da keine kausalen Zusammenhänge erfasst werden können. Da es zu Erinnerungsverzerrungen kommen kann, sind auch retrospektive Befragungen (siehe Kap. 5.3.4.) vorsichtig zu interpretieren und allenfalls als Hinweis zu werten. Geisser, Roth, Bachman, & Eckert (1996) berichten weiterhin, dass Schmerzpatienten mit vermehrten PTSD-ähnlichen Symptomen mehr Schmerz und affektiven Distress erleben als Patienten mit weniger PTSD-Symptomen.

#### **5.4 Psychoendokrinologische Befunde bei FMS**

Da die Fibromyalgie den durch Stress beeinflussten Störungen zugeordnet wird (Heim, Ehlert et al., 2000), ist es naheliegend die Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-Achse (HHNA) bei dieser Erkrankung zu untersuchen.

#### 5.4.1 Basale Bestimmungen des Cortisol-Niveaus

McCain & Tilbe (1989) fanden erhöhte Cortisolwerte im Plasma am Nachmittag (16:00 Uhr) bei FMS-Patienten im Vergleich zu Patienten mit Rheumatoider Arthritis (N=20 pro Gruppe). Die Cortisolwerte am Morgen (8:00 Uhr) unterschieden sich nicht signifikant voneinander, die Werte der FMS-Gruppe lagen aber auch höher. Diese Unterschiede münden in einem Verlust des normalen Tageszyklus der Cortisolausschüttung.

Einen ähnlichen Befund berichten Crofford et al. (1994). Sie erhoben Plasma-Cortisol zu zwei Messzeitpunkten, um 7:00 Uhr und um 19:00 Uhr. Die Gruppe der FMS-Patienten (N=12) zeigte am Abend höhere Werte als eine gesunde Kontrollgruppe (N=7). Morgens bestand kein Unterschied zwischen den Gruppen. Riedel, Layka, & Neeck (1998) fanden hingegen ein erhöhtes Cortisolniveau bei FMS (N=16) am Morgen (10:00 Uhr) im Vergleich zu gesunden Kontrollen (N=17).

In der oben erwähnten Studie (Crofford et al., 1994) wurde zusätzlich das freie Cortisolniveau im 24h-Urin bestimmt (FMS: N=12, KG: N=10). Die FMS-Gruppe hatte einen signifikant geringeren Cortisollevel. Maes, Lin et al. (1998) fanden hingegen keine Unterschiede des Cortisolniveaus im 24h-Urin bei 14 FMS-Patienten im Vergleich zu 17 gesunden Kontrollpersonen, während McCain & Tilbe (1989) eine verringerte Cortisolausschüttung im 24h-Urin bei FMS-Patienten im Vergleich zu Probanden mit RA berichten. Dieser Befund konnte von Griep et al. (1998) repliziert werden. Die Bestimmung des Cortisols im 24h-Urin erfolgte an einer größeren Stichprobe von 40 FMS-Patienten, die mit Patienten mit chronischen Rückenschmerzen (N=28) und gesunden Kontrollpersonen (N=14) verglichen wurden. Das freie Cortisolniveau der Patientengruppen lag signifikant unter dem der Vergleichsgruppe. Auch bei basalen Bestimmungen des Cortisolniveaus im Plasma lagen die Werte der FMS-Gruppe signifikant unter denen der Kontrollgruppe. Allerdings wurde dieser Effekt nur für das Gesamtcortisol gefunden, nicht für das freie Cortisol, dem biologisch verfügbaren. Eine mögliche Ursache für diese Diskrepanz könnte eine höhere Bindungsfähigkeit für Cortisol bei den FMS-Patienten sein. Die Bestimmung des Cortisol Binding Globulin (CBG) ergab bei den FMS-Patienten eine geringere Konzentration. Die Bioverfügbarkeit war also in allen Gruppen identisch. In der Studie von Crofford et al. (1994) wurden allerdings keine Unterschiede zwischen den Gruppen im Cortisol Binding Globulin gefunden. Die Autoren diskutieren, dass die Inkonsistenz der Befunde auf Verschiebungen in der pulsativen Ausschüttung des Cortisols begründet sein könnte. Möglicherweise sind die Peaks der Cortisolausschüttung normal oder erhöht, die Frequenz der Peaks jedoch erniedrigt, so dass

insgesamt ein geringerer Cortisoloutput resultiert. Eine 24h-Messung des Hormonniveaus würde somit erniedrigte Werte ergeben, punktuelle basale Bestimmungen hingegen unter Umständen erhöhte.

Es ist zu beachten, dass die Cortisolausscheidung im Urin keinen direkten Schluss auf die adrenale Aktivität zulässt, da sie ebenfalls vom Cortisolmetabolismus der Probanden abhängt.

Catley, Kaell, Kirschbaum, & Stone (2000) erhoben ein Cortisoltagesprofil bei Patienten mit FMS (N=21) und Rheumatoider Arthritis (RA, N=18) und verglichen sie mit 22 gesunden Kontrollpersonen. Zu diesem Zweck wurden zu sechs Messzeitpunkten zwischen 8:00 Uhr und 21:00 Uhr Speichelproben gesammelt. Im Speichel wird das freie, also biologisch aktive Cortisol gemessen. Die FMS-Gruppe und die RA-Gruppe zeigten im Mittel eine signifikant höhere Cortisolausschüttung als die Kontrollgruppe. Die Werte lagen zu allen Zeitpunkten über denen der KG. Es gab aber keine Unterschiede im Tageszyklus. Bei allen Versuchspersonen lagen die Werte am Morgen höher als am Abend. Es wurden keine Unterschiede hinsichtlich der Reaktivität der Cortisolausschüttung auf Stress gefunden. Im Hinblick auf die reduzierte Cortisolausscheidung im 24h-Urin (Crofford et al., 1994; Griep et al., 1998) erscheint dieses Ergebnis wenig plausibel. Die Autoren vermuten, dass eine verminderte Cortisolausschüttung in der letzten Schlafphase besteht, wo normalerweise eine starke Sekretion erfolgt. Da das Tagesprofil diesen Zeitabschnitt nicht erfasst, könnte dies eine mögliche Erklärung dieser Diskrepanz sein. In dieser Studie wurde leider weder das Gesamtcortisol noch die Konzentration des CBG erfasst. Es besteht also auch die Möglichkeit, wie oben diskutiert, dass aufgrund einer möglicherweise reduzierten Bindungsfähigkeit des Cortisols an das CBG, das freie Cortisolniveau erhöht ist.

#### 5.4.2 CRF-Stimulationstest

In verschiedenen Studien wurde ein CRF-Stimulationstest zur besseren Einschätzung der HHNA-Funktionen durchgeführt. Riedel et al. (1998) führten einen kombinierten Stimulationstest mit Gabe von 100µg CRF durch. Die FMS-Gruppe zeigt einen signifikant erhöhten Anstieg von ACTH bei normaler Cortisol-Response. Die Befunde von Griep, Boersma, & de Kloet (1993) und Griep et al. (1998), die ebenfalls eine erhöhte ACTH-Ausschüttung bei normaler Cortisol-Ausschüttung gefunden hatten, konnten somit

bestätigt werden. Diese Ergebnisse legen eine Insuffizienz auf adrener Ebene nahe, da sich die erhöhte Freisetzung von ACTH nicht in einer vermehrten Cortisolausschüttung niederschlägt. Auf zentraler Ebene kann ein CRF-Mangel postuliert werden, da eine Stimulation mit CRF in den zitierten Studien eine verstärkte Freisetzung von ACTH aus der Hypophyse bewirkte.

Eine neuere Studie von Riedel, Schlapp, Leck, Netter, & Neeck (2002) scheint dieser Hypothese jedoch zu widersprechen. Es wurden 13 FMS Patientinnen untersucht und mit gesunden Kontrollpersonen hinsichtlich ihrer Reaktion auf die Gabe von 100µg CRF verglichen. Neben Cortisol und ACTH wurde ebenfalls das CRF-Niveau im Plasma bestimmt. Interessanterweise lag das CRF-Niveau der Patientinnen basal höher als bei den Kontrollpersonen und stieg nach der CRF-Injektion signifikant stärker an. Erst nach 60 Minuten konnte kein Unterschied zwischen den Gruppen mehr gefunden werden. Sowohl in den basalen, als auch in den stimulierten ACTH- und Cortisolwerten unterschieden sich die Gruppen nicht. Ein Grund dafür könnte die inhibitorische Wirkung von Somatostatin auf die hypophysäre ACTH-Ausschüttung sein, die bei den Patientinnen sowohl basal als auch stimuliert erhöht war. Obwohl die CRF-Konzentration ausschließlich im Plasma bestimmt wurde und deshalb keine direkten Rückschlüsse auf die zentrale CRF-Aktivität möglich sind, spricht dieser Befund eher gegen eine verminderte CRF-Ausschüttung. Die erhöhte CRF-Konzentration im Plasma könnte aber auch mit einer reduzierten Anzahl oder Bindungskapazität der entsprechenden Bindungsproteine assoziiert sein.

#### 5.4.3 ACTH-Stimulationstest

Die Ergebnisse im ACTH-Stimulationstest sind wiederum nicht einheitlich. Griep et al. (1998) fanden keine Unterschiede in der Cortisolausschüttung nach ACTH-Applikation zwischen Patienten mit FMS und chronischen Rückenschmerzen im Vergleich mit gesunden Kontrollpersonen. Verglichen wurde die Gabe einer geringen Dosis von 0,100µg/kg Körpergewicht und einer sehr geringen Dosis von 0,025µg/kg. Die ACTH-Gabe bewirkte keine signifikant unterschiedliche Cortisol-Antwort zwischen den Gruppen. Kirnap et al. (2001) verglichen ebenfalls FMS-Patienten mit gesunden Kontrollpersonen mittels des ACTH-Stimulationstests in zwei Bedingungen. Durchgeführt wurde sowohl ein Standard-Test mit einer Dosierung von 250µg ACTH, als auch ein niedrig dosierter Test mit der Gabe von 1µg ACTH. Unter beiden Bedingungen zeigte die FMS-Gruppe eine



signifikant geringere Cortisolantwort als die Kontrollgruppe. Allerdings lagen auch die Ausgangswerte der FMS-Patienten unter denen der Kontrollgruppe.

#### 5.4.4 Dexamethason-Suppressionstest

McCain & Tilbe (1989) führten einen Dexamethason-Suppressionstest (Dosierung: 1mg, Einnahme um 23:00 Uhr) durch, um die Nonsuppressor-Raten bei Fibromyalgie- und RA-Patienten zu überprüfen. Am Tag nach der DEX-Einnahme wurde das Cortisolniveau zu drei Messzeitpunkten bestimmt: um 8:00, 16:00 und 24:00 Uhr. Eine abnormale Suppression (Non-Suppression) wurde bei 35% der FMS-Patienten und 5% der RA-Patienten gefunden. Diese Veränderung wurde nur bei Patienten gefunden, deren Erkrankung länger als zwei Jahre bestand. Leider teilen die Autoren das Kriterium für eine Non-Suppression nicht mit. Die Patienten in dieser Studie unterschieden sich nicht hinsichtlich der Depressivitätswerte (Beck Depression Inventory).

Ferraccioli et al. (1990) fanden im DEX-Test ebenfalls hohe Raten von Non-Suppressoren bei FMS. Sie verglichen 24 FMS-Patienten mit Patienten mit RA (N=11) und chronischen Rückenschmerzen (N=12). Von einer Non-Suppression wurde gesprochen, wenn die Patienten um 8:00 und/oder 16:00 Uhr am Tag nach der Dex-Einnahme einen Cortisolwert über 5µg/dl aufwiesen. Bei den FMS-Patienten erfüllten 25% dieses Kriterium, in den anderen Gruppen 8% der Probanden. In dieser Studie hatten ca. 30% der FMS-Patienten einen Depressionsscore  $\geq 50$  (Zung depression inventory, ZDI; Zung, Richards, & Short, 1965) in den anderen Gruppen nur 8-9% der Patienten. Die Autoren berichten dass es keinen klaren Zusammenhang zwischen den Werten im ZDI und den neuroendokrinen Auffälligkeiten gibt. Allerdings fanden die Autoren eine Korrelation zwischen Non-Suppression und Stress. So interpretieren die Autoren die Veränderungen der HHNA (Non-Suppression) in dieser Studie als stressabhängige Veränderungen.

Obwohl in diesen Studien kein Zusammenhang zwischen einer Non-Suppression im DEX-Test und Depression bei Schmerzpatienten gefunden wurde, konnten France & Krishnan (1985) zeigen, dass in einer Gruppe von Schmerzpatienten nur diejenigen eine Non-Suppression zeigten, bei denen eine Depression diagnostiziert wurde. Verabreicht wurde 1mg Dexamethason um 16:00 und um 22:00 Uhr. Eine Non-Suppression war definiert als ein Cortisolniveau nach DEX-Gabe  $\geq 5\mu\text{g/dl}$  (Blutentnahmen um 16:00 und 22:00). Von 35 Patienten mit chronischen Rückenschmerzen und einer depressiven Erkrankung wurde bei 40% der Patienten eine Non-Suppression gefunden, bei denjenigen die keine

Depression (N= 45) hatten, zeigte kein Proband dieses Phänomen. Es konnte gezeigt werden, dass in dieser Studie durchaus ein Zusammenhang zwischen Depression und abnormalen Reaktionen im DEX-Test besteht und dieser Effekt nicht allein auf das Bestehen einer chronischen Schmerzerkrankung zurückzuführen ist. Die Diagnose einer Depression wurde anhand der DSM-III-R Kriterien gestellt, was einen bedeutenden Unterschied zu den oben genannten Studien bedeutet, die lediglich Fragebogen-Scores verwendeten, um die Depressivität einzuschätzen. Allerdings weisen France & Krishnan (1985) darauf hin, dass es sich bei chronischen Rückenschmerzen nicht um eine Variante der Depression oder eine maskierte Depression handelt.

Griep et al. (1998) führten ebenfalls einen Dexamethason-Suppressionstest bei FMS-Patienten (N=40) und Patienten mit Low back pain (LBP, N=28) durch. Als Non-Suppression wurde eine Cortisolantwort nach Gabe von 1mg DEX um 23:00 Uhr unter 60nmol/l bezeichnet. Die Blutentnahme fand am Morgen nach der DEX-Gabe um 9:00 Uhr statt. In der Gruppe der FMS-Patienten erfüllten zwei Personen dies Kriterium (5%), in der Gruppe der LBP-Patienten vier Personen. Obwohl das Kriterium für eine Non-Suppression recht streng gewählt wurde, konnte nur eine sehr geringe Rate von Non-Suppressoren detektiert werden. Dieser Befund bestätigt die Ergebnisse von Griep et al. (1993), wo nach einem DEX-Test bei FMS-Patienten (N=10) kein Non-Suppressor gefunden wurde. Leider berichten die Autoren nichts über die aktuelle Depressivität der untersuchten Patienten.

Generell ist es bei der Beurteilung der Ergebnisse des Dexamethason-Suppressionstestes wichtig, auf die Dosis des gegebenen Dexamethasons zu achten. Während die Gabe von 1mg DEX eher zur Detektion von Nonsuppressoren geeignet ist, ist es mit einer reduzierten Dosis von 0,5mg möglich, eine Supersuppression zu detektieren.

#### 5.4.5 Glukocortikoid-Rezeptorstatus

In einer Studie wurde bisher die Anzahl der Glukocortikoidrezeptoren auf Lymphozyten bei FMS untersucht (Lentjes et al., 1997). Insgesamt wurden 40 FMS-Patienten mit 28 Patienten mit chronischen Rückenschmerzen und 14 Kontrollpersonen verglichen. Die Anzahl der GR-Bindungsstellen unterschied sich nicht zwischen den Gruppen, aber die Affinität der Rezeptoren für Dexamethason war bei den Patientengruppen reduziert. So scheint der bei FMS beobachtete Hypocortisolismus nicht in einer Aufregulation der GR zu resultieren. Im Gegenteil, eine höhere Konzentration von Cortisol wäre aufgrund der

reduzierten Bindungsaffinität nötig um die gleichen Effekte zu erzielen. Die Autoren postulieren weiterhin ein milde Feedbackresistenz mit reduzierter CRF-Synthese oder Ausschüttung. Diese Mechanismen, insbesondere Veränderungen auf zentraler Ebene sind jedoch noch recht hypothetisch und müssen noch genauer untersucht werden.

#### 5.4.6 Zusammenfassung der endokrinologischen Befunde

Die Ergebnisse der referierten Studien zeigen, dass es bei FMS Veränderungen auf der Ebene der HHNA gibt. Die basalen Bestimmungen des Cortisolniveaus erbrachten recht uneinheitliche Befunde, die teilweise auf eine Hypofunktion (Bestimmungen des Cortisolniveaus im 24h-Urin), teilweise aber auch auf eine Hyperfunktion (Bestimmung des Cortisolniveaus im Plasma, Cortisoltagesprofil) der HHNA hindeuten. Anhand der vorliegenden Untersuchungen ist es nicht abzuschätzen, ob hinsichtlich der basalen Cortisolausschüttung unterschiedliche FMS-Subgruppen bestehen oder die Ergebnisse anhand der verwendeten Erhebungsmethodik (punktuelle vs. kontinuierliche Messungen) erklärbar sind. Möglicherweise spielt das CBG hier eine wichtige Rolle, da in einer Studie gezeigt werden konnte, dass Gesamtcortisol und CBG erniedrigt waren, nicht aber das freie Cortisol.

Im CRF-Stimulationstest zeigen die FMS-Patienten in einer Reihe von Studien eine erhöhte ACTH-Response nach CRH-Gabe wobei die Cortisolfreisetzung auf einem normalen Niveau bleibt oder sogar darunter liegt. Allerdings wurde in einer neueren Studie ein erhöhtes basales CRF-Niveau im Plasma gefunden, wobei die Konzentrationen von ACTH und Cortisol nicht verändert waren. Ein ähnliches Bild ergab sich nach der Stimulation mit CRF. Diese Ergebnisse könnten ein Hinweis auf die Existenz von Subgruppen innerhalb der FMS-Population sein. Möglicherweise bestehen Unterschiede in der zentralen CRF-Aktivität. Interessant wäre eine Analyse dieser potenziellen Gruppen hinsichtlich psychologischer Merkmale. Möglicherweise besteht eine Gruppe mit einer zentralen CRF-Überaktivierung und erhöhter Depressivität und Ängstlichkeit sowie eine Gruppe mit einer verringerten HHNA-Aktivität, welche in Zusammenhang mit starker psychischer und physischer Erschöpfung steht.

Im ACTH-Stimulationstest wurden normale bis erniedrigte Cortisolantworten beobachtet. Im Dexamethason-Suppressionstest zeigen insbesondere die neueren Studien, dass es keine erhöhten Raten an Non-Suppressoren bei FMS gibt. Ein niedrig dosierter DST wurde nach

Wissen der Autorin bisher nicht eingesetzt, so dass eine abschließende Beurteilung der Feedbacksensitivität nicht erfolgen kann.

Griep et al. (1998) interpretieren die vorliegenden endokrinologischen Befunde als Dysregulation der HHNA, die durch einen milden Hypocortisolismus gekennzeichnet ist mit erhöhter ACTH-Release nach Gabe von CRF bei normaler Cortisolfreisetzung. Die Autoren beziehen sich im Wesentlichen auf die Ergebnisse der 24h-Urin-Messung und des CRF-Tests. Eine primäre adrenale Insuffizienz halten sie jedoch für unwahrscheinlich, da im niedrig dosierten ACTH-Stimulationstest in ihrer Studie keine verringerte Cortisolausschüttung zu beobachten war. So scheinen eher zentralgesteuerte Mechanismen eine Rolle zu spielen. Ob auf zentraler Ebene die FMS eher durch eine erhöhte oder verringerte CRF-Aktivität gekennzeichnet ist, konnte nicht abschließend beurteilt werden (Griep et al., 1998; Lentjes et al., 1997). Die neuere Studie von Riedel et al. (2002) legt jedoch eine erhöhte Aktivität nahe.

Neeck & Crofford (2000) gehen ebenfalls von einer Hyperfunktion der HHNA aus. Insbesondere die erhöhte ACTH-Ausschüttung im CRF-Test und die erhöhten Cortisollevel im Plasma, die in einigen Studien gefunden wurden, sprechen für diese Hypothese. Ihrer Meinung nach sind die CRF-Neurone auf zentraler Ebene hyperaktiv, auf Ebene der Nebennierenrinde findet eine Adaptation der ACTH-Rezeptoren statt, welche die normale oder erniedrigte Cortisolausschüttung nach CRF-Applikation bewirkt. Dies steht jedoch im Widerspruch zu der gängigen Interpretation, eine verringerte ACTH-Response nach CRF-Applikation mit einer CRF-Überaktivität in Verbindung zu bringen, wie bei Depressionen und PTSD (vgl. Yehuda, 1998). Die Befunde der Cortisolbestimmung im 24h-Urin erklären Neeck & Crofford (2000) als Folge einer verminderten Cortisolausschüttung in der Nacht, bzw. den frühen Morgenstunden. Es wird jedoch nicht davon ausgegangen, dass die Veränderungen der HHNA die alleinige Erklärung oder gar Verursachung der FMS ist, vielmehr gehen die Autoren von einem komplizierten Wechselspiel verschiedener Transmitter- und Hormonsysteme aus. Hingewiesen wird u.a. auf die Rolle des Serotonin, aber auch die Hypothalamus-Hypophysen-Schilddrüsen-Achse.

Auffällig ist, dass in nur wenigen Studien die endokrinen Daten in Beziehung zu den psychologischen Parametern gesetzt werden. So ist die Einordnung der Ergebnisse in einen größeren psychosomatischen Rahmen schwierig. Unklar ist, ob die Veränderungen der HHNA eher mit Stressoren in Verbindung stehen oder mit der Pathologie einer komorbiden Erkrankung wie Depressionen, Angsterkrankungen oder PTSD. Viel spricht

jedoch für die Hypothese, dass es Subgruppen mit unterschiedlichen psychologischen und endokrinologischen Mustern gibt.

### **5.5 Zusammenfassung**

Es konnte gezeigt werden, dass auch bei dem Fibromyalgiesyndrom eine Reihe psychologischer und endokrinologischer Auffälligkeiten bestehen. Für die vorliegende Untersuchung ist besonders der Zusammenhang zu Stress und traumatischen Erfahrungen von Bedeutung, der zumindest für einen Teil der Patienten gefunden wurde. Weiterhin scheint eine Subgruppe von FMS-Patienten durch endokrinologische Auffälligkeiten auf Ebene der HHNA gekennzeichnet zu sein. Die zugrunde liegenden Mechanismen sind jedoch nicht abschließend geklärt, da durchaus gegenläufige Befunde berichtet werden. Es wird deutlich, dass es sich bei dem Fibromyalgiesyndrom um ein komplexes Störungsbild handelt. Insbesondere die Vielzahl an psychiatrischen Auffälligkeiten und komorbiden psychosomatischen Erkrankungen, macht die Beschreibung eines einheitlichen Krankheitsbildes außerordentlich schwer und wird dem einzelnen Patienten wohl nur selten gerecht.

## 6 Integration der dargestellten Befunde

Die Zusammenschau der Befunde zu PTSD, CUBB und FMS hat gezeigt, dass es sich jeweils um recht komplexe Störungen handelt. Veränderungen wurden sowohl in endokrinologischen, als auch psychologischen Untersuchungen gefunden. Leider existieren nur relativ wenige Studien, die biologische und psychologische Variablen gemeinsam betrachten. Möglicherweise spiegelt sich hier der teilweise noch immer bestehende Leib-Seele-Dualismus wieder. Dies führte in der Praxis (und Forschung) zu einer „Medizin für den Körper und einer für die Seele“, die häufig in einer nicht optimalen Versorgung der Patienten mündet. Dies gilt insbesondere für Patienten mit unklaren chronischen oder psychogenen Schmerzzuständen. Hier hat der Schmerz keine Signalfunktion (mehr) zur Erkennung eines Schadens auf körperlicher Ebene. Eine medizinische Behandlung der Ursachen des Schmerzes ist somit nicht möglich, da keine Schädigungen oder Abweichungen in Laborparametern erkennbar sind. Allerdings bieten psychologische Erklärungsansätze allein auch kein befriedigendes Konzept für die Entstehung von Schmerzsyndromen wie CUBB oder FMS. So postulierte Freud, dass innere psychische Konflikte in den körperlichen Bereich konvertieren. Eine Hypothese, die empirisch nicht bestätigt werden konnte. Das lerntheroretische Verständnis von Schmerz andererseits beruht auf verschiedenen Mechanismen des Lernens, wie Konditionierungsprozessen und Modelllernen. Allerdings wird davon ausgegangen, dass zu Beginn einer Schmerzepisode nocizeptive Informationen erforderlich sind, mit zunehmender Dauer aber aufgrund von Umweltkonsequenzen in den Hintergrund treten. Das sogenannte Schmerzverhalten wird dann als eigenständige Erkrankung angesehen und behandelt.

Sowohl das medizinische als auch das psychosoziale Krankheitsmodell sind für die Erklärung komplexer psychosomatischer Störungen unzulänglich, da sie im Prinzip auf einfachen (kausalen) Ursache-Wirkungsmodellen basieren. Eine psychosomatische Medizin, die sowohl den psycho-physiologischen Dualismus überwinden, als auch somatische und psychologische Konzepte integrieren will, muss Modelle formulieren, die dieses gängige kausale Denken überwinden. Stattdessen ist es nötig, komplexe interaktionale Beziehungen zwischen biologischen, psychischen und soziokulturellen Parametern zu betrachten. Eine rein additive Sicht, in der zwar sowohl biologischen als auch psychischen Faktoren ein Anteil an der Entstehung der jeweiligen Erkrankung zugerechnet wird und der Arzt den medizinischen Anteil behandelt und der Psychologe den

psychischen, ist nicht ausreichend, da integrative Therapie mehr bedeuten sollte als gute Zusammenarbeit zwischen den Disziplinen.

Egle (1999) differenziert auf dem Hintergrund eines biopsychosozialen Schmerzverständnisses fünf Krankheitsgruppen mit unterschiedlicher Gewichtung der biologischen, psychologischen und sozialen Anteile in der Krankheitsentstehung und -verarbeitung. Biopsychosoziale Grundkonzeption wird hier verstanden als eine individuelle Gewichtung der ätiologischen Faktoren bei chronischen Schmerzpatienten auf der Basis enger interdisziplinärer Kooperationsstrukturen und Behandlungsstrategien. Eine *primär biologisch* d.h. nozizeptiv determinierte Schmerzerkrankung liegt z.B. bei rheumatoider Arthritis oder Arthrose vor. Bei einem Teil dieser Patienten kann es aber zu *inadäquater Schmerzbewältigung* kommen. Psychische Faktoren spielen bei dieser Patientengruppe eine wesentliche Rolle. Weiterhin gibt es Patienten mit einer *psychischen Komorbidität*, wie z.B. einer Depression, einer Angststörung oder Suchtproblematik. Von diesen Patientengruppen sind die *funktionellen Schmerzerkrankungen* abzugrenzen, denen psychophysiologische Mechanismen zugrunde liegen, wie Migräne oder Spannungskopfschmerz. Weiterhin grenzt Egle *psychische Störungen mit Leitsymptom Schmerz* von den anderen ab. Hierzu zählt u.a. die somatoforme Schmerzstörung, der im Unterschied zu den funktionellen Störungen kein organisches Korrelat zugrunde liegt. So scheinen hier pathogenetisch psychosoziale Belastungsfaktoren eine wichtige Rolle zu spielen, wie körperlicher oder sexueller Missbrauch, oder emotionale Vernachlässigung (Egle & Nickel 2000). Psychosoziale Belastungen in Kindheit und Jugend können somit als Vulnerabilitätsfaktor interpretiert werden, der u.a. die weitere Persönlichkeitsentwicklung beeinflusst. Verschiedene Stressoren wie körperliche Krankheiten, Unfälle, weitere psychosoziale Belastungen oder chronische Konflikte können nach diesem Modell die Entwicklung einer somatoformen Schmerzstörung begünstigen oder auslösen (Egle & Nickel, 2000). Mit dieser Einteilung und Differenzierung der Schmerzstörungen soll eine individuelle Gewichtung biologischer, psychologischer und sozialer Faktoren bei einzelnen Schmerzpatienten angeregt werden, um eine differentielle Indikationsstellung zu den verschiedenen therapeutischen Möglichkeiten zu gewährleisten.

Auf dem Hintergrund eines biopsychosozialen Krankheitsmodells sollen die in den Kapiteln 3-5 besprochenen Störungen noch einmal gemeinsam betrachtet werden. Obwohl

die Symptomatologie bei PTSD, CUBB und FMS deutlich unterschiedlich ist, gibt es einige interessante Gemeinsamkeiten:

- Veränderungen der HHNA in Richtung eines Hypocortisolismus
- Psychiatrische Auffälligkeiten wie eine hohe Komorbidität mit Angst und Depressionen
- Als auslösender Faktor spielt häufig Stress eine Rolle
- Es besteht eine Häufung des Erlebens von (sexueller) Gewalt (in der Kindheit)
- Es bestehen häufig weitere psychosomatische Beschwerden

Die Tabellen 1. und 2. fassen die Ergebnisse noch einmal überblicksartig zusammen.

Psychologische Befunde			
	PTSD	CUBB	FMS
Depressivität & Ängstlichkeit	Hohe Komorbidität mit Depressionen und Ängstlichkeit	Höhere Ausprägung von Depressivität und Ängstlichkeit	Höhere Ausprägung von Depress. & Ängstlichkeit, Komorb. mit Major Depress.
Somatisierung	Vermehrt körperliche Symptome, erhöhte Prävalenz von psychosom. Erkrankungen (IBS, FMS)	Erhöhte Somatisierungsneigung und Komorbidität mit anderen psychosomatischen Erkrankungen	Erhöhte Komorbidität mit anderen psychosomatischen Erkrankungen (CFS, IBS,...)
KLE & daily hassles	Traumatischer Stress ist Auslöser der Erkrankung	Vermehrt Kritische Lebensereignisse in der Vergangenheit und aktuell	Vermehrt Kritische Lebensereignisse und daily hassles
Missbrauchserfahrungen		Hohe Prävalenz von sexuellem und körperlichem Missbrauch in der Kindheit und im Erwachsenenalter	Hohe Prävalenz von sexuellem und körperlichem Missbrauch in der Kindheit und im Erwachsenenalter
PTSD		Erhöhte Prävalenz von PTSD (noch unklar)	Erhöhte Prävalenz von PTSD

Tabelle 1: Psychologische Befunde bei PTSD, CUBB & FMS

Bei Betrachtung der psychologischen Variablen fällt auf, dass es zwischen den Erkrankungen PTSD, CUBB und FMS starke Überlappungen gibt. Einerseits besteht eine z.T. recht hohe Komorbidität der Störungen untereinander, andererseits imponieren depressive Symptome, Angststörungen und verschiedenen körperliche Missempfindungen im psychopathologischen Bild der Patienten bei jeder einzelnen Störung. Weiterhin ist das hohe Maß an erlebtem Stress oder traumatischen Erfahrungen bei den Schmerzerkrankungen auffällig. Ein derart komplexes Symptombild erschwert in der



Praxis die Planung einer adäquaten Behandlung, da häufig ein Symptomkomplex wie Schmerz, körperliche Beschwerden oder Depressionen vordergründig erscheint oder ausschließlich betrachtet wird. Ein Grund hierfür könnte die hohe Spezialisierung in verschiedene Fachgebieten in unserem Gesundheitswesen sein (vgl. Wessely et al., 1999). So wird die Stress- und Traumageschichte eines Patienten in einer Schmerzambulanz sicher nur in den seltensten Fällen erfasst und eine mögliche PTSD nicht erkannt und behandelt. Andererseits bekommen wohl möglich primär psychiatrisch auffällige Patienten keine adäquate Behandlung ihrer somatischen Beschwerden. Weiterhin problematisch ist auch die Heterogenität der besprochenen Störungen. So leiden z.B. nicht alle Patienten mit einer FMS unter einer erhöhten Stressbelastung oder Traumatisierung. Eine umfassende Diagnostik ist nötig, die somatische und psychische Symptome erfasst und in einer individuell auf den Patienten zugeschnittenen Therapie mündet, die auch die spezifischen physiologischen Veränderungen berücksichtigt. Wünschenswert wäre ein Screening-Verfahren, das mit möglichst geringem methodischen Aufwand eine Zuordnung eines Patienten zu einer bestimmten Subgruppe ermöglicht, worauf dann eine genauere individuelle Diagnostik und Therapieplanung erfolgen kann.

Auch bei der Durchsicht der endokrinologischen Befunde bezüglich der HHNA fallen einige Gemeinsamkeiten zwischen den betrachteten Störungen auf. Insbesondere auf basaler Ebene scheinen sowohl PTSD, als auch CUBB und FMS durch eine erniedrigte Cortisolausschüttung gekennzeichnet zu sein, was als Hypocortisolismus interpretiert wird. Allerdings gibt es viele Studien, die z.B. bei PTSD auch eine erhöhte HHNA-Aktivität zeigen konnten, was für eine starke Heterogenität innerhalb des Störungsbildes spricht. Die zugrundeliegenden Mechanismen einer verminderten Cortisolausschüttung sind zwar noch nicht abschließend geklärt, es scheinen jedoch Unterschiede zwischen den einzelnen Störungen zu bestehen. So scheint die PTSD im Wesentlichen durch eine zentrale Erhöhung des CRF-Niveaus gekennzeichnet zu sein. Nach Yehuda (1998) kommt es daraufhin zu einer adaptiven Downregulation der Rezeptoren auf hypophysärer Ebene, die sich z.B. in einer verringerten ACTH-Response nach CRF-Stimulation manifestiert. Die relativ erniedrigten Cortisolspiegel bewirken hingegen eine Upregulation der GR-Rezeptoren, woraus dann eine verstärkte Feedbacksensitivität auf hypophysärer Ebene resultiert. Bei CUBB liegen noch nicht so viele Befunde wie bei der PTSD vor. Insbesondere über die zentralen Mechanismen wie die CRF-Aktivität ist noch nichts bekannt. Die bisherigen Befunde, insbesondere der CRF-Test und die basalen

Cortisolbestimmungen sprechen am ehesten für eine verringerte adrenale Reaktivität. Auch die Befundlage bei der Fibromyalgie ist nicht eindeutig. Die bisherigen Ergebnisse legen zumindest für eine Subgruppe von FMS-Patienten eine Hypofunktion der HHNA auf adreneraler Ebene nahe. Für eine zentrale Überaktivität von CRF spricht bisher lediglich der Befund, dass CRF im Plasma dieser Patienten erhöht ist. Die Ergebnisse des CRF-Stimulationstests sind in diesem Zusammenhang nicht eindeutig interpretierbar, da auch eine erhöhte ACTH-Ausschüttung nach CRF-Gabe gefunden wurde. Nach dem heutigen Stand der Forschung ist es noch nicht möglich die dem Hypocortisolismus zugrunde liegenden Mechanismen eindeutig abzuschätzen.

Endokrinologische Befunde			
	PTSD	CUBB	FMS
Basale Bestimmungen	Erniedrigte Cortisolwerte im 24h-Urin (auch gegenläufige Befunde)	Verringerte Werte im Morgencortisol, unauffälliges Cortisoltagesprofil	verringerte Cortisol-ausschüttung im 24h-Urin, erhöhte Werte im Cortisol-tagesprofil p.m. erhöhtes Cortisol , a.m. unauffällig
CRH-Test	Erniedrigte ACTH-Ausschüttung (auch gegenläufige Befunde)	Normaler ACTH-Response bei verringerte Cortisolausschüttung	Normale bis erhöhte ACTH-Ausschüttung bei normaler Cortisolresponse
ACTH-Test	Erhöhte Cortisolreaktion		Normale bis erniedrigte Cortisolausschüttung
DEX-Test	Verstärkte Suppression von Cortisol	Verstärkte Suppression von Cortisol	unklar
Rezeptoren	Erhöhte Anzahl GR auf Lymphozyten	Verringerte Anzahl GR auf Lymphozyten (noch unklar)	Reduzierte Bindungs-Affinität der GR
Metyrapon-Test	Vermehrte Freisetzung von ACTH		
CRH-Messung	CRF in CSF erhöht		CRF im Plasma erhöht

Tabelle 2: Endokrinologische Befunde bei PTSD, CUBB & FMS

Die Beobachtung, dass es bei den Störungen PTSD, CUBB und FMS eine Vielzahl von Überlappungen gibt und auf symptomatologischer Ebene Gemeinsamkeiten auftreten, führt zu der Frage, ob es sich bei diesen Erkrankungen möglicherweise um eine Familie verwandter Störungen handelt. Eine gemeinsame ätiologische Komponente könnten zum Beispiel lebensgeschichtlich frühe Stresserfahrungen sein. Die Betrachtung der Veränderungen auf Ebene der HHNA zeigt aber auch, dass zwischen den Störungen durchaus Unterschiede bestehen. Hier könnte die Dauer der Störung und deren

Chronifizierung eine Rolle spielen. Es ist also möglich, dass diese Erkrankungen zwar einer gemeinsamen Gruppe von Störungen zugeordnet werden können, die Störungen selbst aber unterschiedliche Ausprägungen oder Entwicklungs- bzw. Chronizierungsstadien einer stressbezogenen Störungsgruppe repräsentieren. Trotz aller Gemeinsamkeiten und Ähnlichkeiten dieser Erkrankungen muss berücksichtigt werden, dass es sich in der Regel um recht heterogene Patientengruppen handelt. Es erscheint daher sinnvoll nach Subgruppen mit spezifischen physiologischen und psychologischen Veränderungen innerhalb der einzelnen Störungsbilder zu suchen. Dies leitet zu dem in Kapitel 2.3. beschriebenen Modell der störungsübergreifenden Subgruppen, mit identischen psychologischen und endokrinologischen Veränderungen (vgl. Abb. 2). Dieses Modell soll u.a. in der im folgenden dargestellten Studie überprüft werden.

## **7 Eine Untersuchung der endokrinen und psychologischen Veränderungen bei PTSD und stressabhängigen körperlichen Beschwerden**

### **7.1 Ziele der Untersuchung**

Die hier vorgestellten Störungen PTSD, Fibromyalgie und CUBB zeigen Überlappungen in ihrer Symptomatik, ihrer Entstehungsgeschichte und ihren endokrinologischen Veränderungen, die in vielen unabhängigen Untersuchungen gefunden wurden. Bisher fand aber keine gemeinsame Betrachtung dieser Erkrankungen statt. In der dargestellten Studie sollen die PTSD und psychisch mitbedingte chronische Schmerzkrankungen, wie CUBB und weitverbreitete chronische Schmerzen (FMS) nun auch gemeinsam hinsichtlich psychologischer und endokrinologischer Variablen untersucht werden. Es soll der Frage nachgegangen werden, inwieweit es sich um eine Familie verwandter Störungen handelt, mit vergleichbaren psychoendokrinologischen Korrelaten und ähnlicher Ätiologie. Möglicherweise bestehen störungsübergreifende Subgruppen, die anhand verschiedener Variablen, wie z.B. endokrine Reaktionen in verschiedenen Stimulationstests, psychologischer Auffälligkeiten oder des Chronifizierungsgrades der Erkrankung gebildet werden sollen. So besteht die Möglichkeit neben einem besseren Verständnis der einzelnen Störungen, eine differenziertere Analyse des gesamten Patientenkollektivs vorzunehmen, um störungsübergreifende Subgruppen mit gemeinsamen psychoendokrinologischen Mechanismen zu identifizieren (siehe Kap. 6).

### **7.2 Hypothesen**

#### Hypothese I: Die psychologischen Variablen

1a)

*Es wird erwartet, dass die Patientinnengruppen durch mehr psychosomatische Beschwerden und eine stärkere Erschöpfung gekennzeichnet sind als die Kontrollgruppe. Außerdem wird erwartet, dass sie eine erhöhte Depressivität und Ängstlichkeit berichten. Im Sinne des Chronifizierungsmodells wird weiterhin erwartet, dass die FMS-Patientinnen hinsichtlich aller Variablen stärker belastet sind als die CUBB- und die PTSD-Patientinnen. Für die PTSD-Gruppe werden jedoch die geringsten Auffälligkeiten*

*erwartet, mit Ausnahme der Ängstlichkeit, da die PTSD zu den Angststörungen gezählt wird.*

1b)

*Die Stressbelastung in der Kindheit, im Erwachsenenalter sowie aktuell ist bei allen Patientinnengruppen höher als die gesunder Kontrollpersonen.*

Für die Gruppe der PTSD-Patientinnen gilt dies unabhängig von dem auslösenden traumatischen Ereignis. Das heißt, es liegen neben dem traumatischen Ereignis, welches zur Ausbildung einer PTSD-Symptomatik führte, weitere ungünstige Erfahrungen in der Kindheit vor.

1c)

*Die Stärke der Symptomatik, d.h. die Beeinträchtigung durch den Schmerz und dessen Chronifizierungsgrad bei den Schmerzpatientinnen (FMS, CUBB), bzw. die Schwere der PTSD, steht in Zusammenhang mit der Intensität und Häufigkeit der Stresserfahrungen in der Kindheit sowie der Stressbelastung im Erwachsenenalter.*

In der Gruppe der Schmerzpatientinnen kann der Chronifizierungsgrad der Schmerzsymptomatik, die subjektive Erschöpfung, das Ausmaß körperlicher Beschwerden, die schmerzbedingte psychische Beeinträchtigung sowie die Behinderung durch den Schmerz durch die Einflussfaktoren Stress in der Kindheit, traumatische Erlebnisse und chronischer Stress im Erwachsenenalter erklärt werden.

In der Gruppe der PTSD-Patientinnen kann die Stärke der Symptomatik ebenfalls durch diese Faktoren erklärt werden.

1d)

*Außerdem soll überprüft werden, inwieweit Komorbiditäten zwischen den Störungen bestehen. Es wird erwartet, dass die CUBB- und FMS-Patientinnen vermehrt unter PTSD leiden und dass die FMS-Patientinnen neben ihrer Fibromyalgiesymptomatik zusätzlich vermehrt CUBB berichten. Für die PTSD-Patientinnen wird angenommen, dass sie vermehrt unter Schmerzen, insbesondere CUBB leiden.*

## Hypothese II

*Die jeweilige Patientinnengruppe (FMS, CUBB, PTSD) unterscheidet sich hinsichtlich endokrinologischer Parameter von gesunden Kontrollpersonen. Für alle Gruppen wird ein Hypocortisolismus erwartet. Allerdings müssen die zugrunde liegenden Mechanismen nicht identisch sein. Aus diesem Grund sollen die Gruppen zunächst einzeln analysiert werden. Dies hat zusätzlich den Vorteil, für die jeweilige Gruppe spezifische Kovariaten in die Analysen einzubeziehen.*

Für verschiedene stressabhängige Störungen, so auch für die in dieser Studie untersuchten Patientinnengruppen wird in der neuroendokrinen Forschung das Phänomen eines Hypocortisolismus diskutiert. Die zugrunde liegenden Mechanismen sind jedoch weitestgehend ungeklärt. Folgende potentielle Mechanismen sollen überprüft werden:

1. Eine verminderte Biosynthese oder Entleerung von Cortisol auf adrenerger Ebene (adrenerge Insuffizienz) wird mit Hilfe eines psychosozialen Stresstests und eines ACTH-Stimulationstests überprüft.
2. Eine erhöhte Feedbacksensitivität der HHNA wird mit Hilfe eines Dexamethason-Tests überprüft.

Je nach zugrunde liegendem Mechanismus des Hypocortisolismus werden im Vergleich der drei Patientinnengruppen mit gesunden Kontrollpersonen folgende Ergebnisse erwartet:

1. Besteht eine primäre adrenale Insuffizienz bzw. verminderte adrenale Reaktivität, wird im TSST eine verringerte Cortisolausschüttung bei gleicher ACTH-Ausschüttung erwartet. Im ACTH-Stimulationstest sollten die Patienten ebenfalls eine verringerte Cortisolausschüttung aufweisen.
2. Besteht eine erhöhte Feedbacksensitivität der HHNA, wird für die jeweilige Patientengruppe eine gesteigerte Suppression im Dexamethason-Test erwartet.

Eine Abschätzung weiterer potenzieller Mechanismen oder zusätzlicher HHNA-Veränderungen, wie z.B. eine Disinhibition von CRF auf zentraler Ebene ist unter der Verwendung der beschriebenen Methoden (TSST, ACTH-Stimulationstest, Dexamethasonsuppressionstest) nicht möglich.

### Hypothese III

*Übergeordnetes Ziel der Untersuchung ist es, zu überprüfen, ob es sich bei den untersuchten Störungen um Krankheitsbilder mit vergleichbaren endokrinologischen Mechanismen handelt oder ob störungsübergreifende Subgruppen existieren die unterschiedliche endokrine Muster aufweisen. Ist dies der Fall, sollten sich mittels einer Clusteranalyse entsprechende Gruppen finden, die unabhängig von der ursprünglichen Gruppeneinteilung nach der entsprechenden Erkrankung (PTSD, CUBB, FMS) sind. Weiterhin soll überprüft werden, ob die endokrinen Reaktionen der Patientinnen mit psychologischen Faktoren in Zusammenhang stehen.*

### **7.3 Untersuchungsgruppen**

Zur Überprüfung der beschriebenen Annahmen wurden drei Gruppen von Patientinnen untersucht und mit einer Kontrollgruppe verglichen. Mittels Zeitungsanzeigen, Aushängen in Arztpraxen u.ä. und in Kooperation mit den dem FPP angegliederten Trierer Krankenhäusern wurden folgende Gruppen von Probandinnen für diese Untersuchung rekrutiert:

- 1) Patientinnen, die in Folge früher Traumatisierungen (z.B. sexueller Missbrauch in der Kindheit) eine Posttraumatische Belastungsstörung entwickelt haben (PTSD)
- 2) Patientinnen mit chronischen Unterbauchbeschwerden (CUBB)
- 3) Patientinnen mit weitverbreiteten, chronischen Schmerzen ohne organisches Korrelat (FMS)
- 4) Gesunde Kontrollfrauen

In dieser Studie wurden nur Frauen untersucht, da CUBB eine gynäkologische Erkrankung ist, und potenzielle Geschlechtereffekte ausgeschlossen werden sollten. Es können jedoch bei allen Patientinnen Komorbiditäten von PTSD, CUBB und FMS auftreten, da ein Ziel der Untersuchung ist, mögliche Überschneidungen dieser Erkrankungen zu identifizieren. Die Ein- und Ausschlusskriterien für die einzelnen Patientengruppen sind in der folgenden Tabelle zusammengefasst.

	PTSD	CUBB	FMS	KG
Einschlusskriterien	18-55 Jahre, Diagnose einer PTSD nach DSM-IV	18-55 Jahre, zyklusunabhängige Schmerzen im Unterleib seit mindestens 4 Monaten, kein organisches Korrelat bekannt	18-55 Jahre, weitverbreitete Schmerzen	18-55 Jahre,
Ausschlusskriterien	Medizinische Krankheit, Schwangerschaft, Psychotische Störungen, Essstörungen, Substanzmissbrauch, Psychopharmaka	Medizinische Krankheit, Schwangerschaft, Psychotische Störungen, Essstörungen, Substanzmissbrauch, Psychopharmaka	Medizinische Krankheit, Schwangerschaft, Psychotische Störungen, Essstörungen, Substanzmissbrauch, Psychopharmaka	Medizinische Krankheit, Schwangerschaft, Psychopharmaka, DSM-IV-Diagnose, Bestehen unklarer Schmerzen

Tabelle 3: Ein- und Ausschlusskriterien für die Patientengruppen

Die Diagnose einer PTSD wurde mit Hilfe eines strukturierten Interviews (Strukturiertes Klinisches Interview nach DSM-IV, SKID, (Wittchen, Zaudig, & Fydrich, 1997) gestellt (s.u.). Außerdem wurde zusätzlich ein Fragebogen zur PTSD-Diagnostik (Posttraumatic Stress Scale, PSS, deutsch Version von Steil & Ehlers) vorgelegt, um die Schwere der Symptomatik zu quantifizieren. Kriterium für die Teilnahme an der Studie war aber die Diagnosestellung einer PTSD mittels des klinischen Interviews.

Chronische Unterbauchbeschwerden wurden bei allen Patientinnen mittels eines standardisierten gynäkologischen Anamnesebogens (Ehlert et al., 1992, vgl. Heim, 1996) erfragt. Es wurden Informationen über die Länge und Dauer des Zyklus, Art der Kontrazeption, Schwangerschaften, Kinderanzahl, sowie frühere oder bestehende Operationen oder Erkrankungen erfasst. Die Probandinnen wurden dann als CUBB-Patientinnen klassifiziert wenn folgende Kriterien erfüllt waren:

- Bestehen rezidivierender Unterbauchschmerzen
- Seit mindestens 4 Monaten
- Unabhängig vom Zyklus
- Kein ausreichender Organbefund bei früherer ärztlicher Abklärung



Die Gruppe der Frauen mit weitverbreiteten chronischen Schmerzen (FMS) erfüllte folgende Kriterien:

- Schmerzen im gesamten Körper
- Druckschmerz ohne erkennbare Ursachen
- Kein Organbefund bei früherer ärztlicher Abklärung

Allerdings ist davon auszugehen, dass im Rahmen der weitverbreiteten Schmerzen vielfach auch die Kriterien für CUBB erfüllt sind. Die Patientinnen verblieben jedoch in der „FMS-Gruppe“.

Die Teilnahme an der Untersuchung erfolgte auf freiwilliger Basis. Alle Patientinnen wurden vollständig über die einzelnen Untersuchungsschritte informiert. Außerdem wurde allen Patientinnen die Teilnahme an einem ambulanten Schmerzbewältigungstraining angeboten.

#### **7.4 Untersuchungsverfahren**

Die Untersuchung der Probandinnen umfasste sowohl psychologische (Kapitel 7.4.1.) als auch endokrinologische (Kapitel 7.4.2.) diagnostische Schritte. Die im Folgenden beschriebenen Verfahren dienten einerseits der Abklärung der Ein- und Ausschlusskriterien, der Stichprobenbeschreibung und der Überprüfung der in Kapitel 7.2. dargestellten Untersuchungshypothesen.

Mit einem standardisierten *Screening-Interview* wurden alle Teilnehmerinnen der Studie telefonisch hinsichtlich der Ein- und Ausschlusskriterien für die Studie befragt. So wurden folgende medizinische Faktoren erfasst und die Probandinnen gegebenenfalls von der Teilnahme an der Studie ausgeschlossen: Gastrointestinale Störungen, Kopfverletzungen, neurologische Störungen, Schilddrüsenprobleme, Cushing, Addison, Herzprobleme, Blutdruckprobleme, Bluterkrankungen, Atemprobleme, Lebererkrankungen, Erkrankungen des Immunsystems, HIV, Nierenprobleme, Blutarmut, Allergien, Operationen. Außerdem wurde erfragt, ob und welche Medikamente eingenommen wurden. Explizit wurde auch die Einnahme von Psychopharmaka und die Teilnahme an einer Psychotherapie erfasst. Um Hinweise auf das Bestehen einer psychischen Störung zu erhalten, wurden psychotische Symptome erfragt, Informationen über das Essverhalten erhoben und der Konsum von Alkohol und Drogen erfasst. So konnten Patienten mit derartigen Problemen

frühzeitig identifiziert und von der Studie ausgeschlossen werden. Eine ausführlichere Diagnostik erfolgte dann während des ersten Untersuchungstermins mittels eines klinischen Interviews zur Diagnostik psychischer Störungen (s.u.), nachdem eine endgültige Entscheidung hinsichtlich der Teilnahme an der Studie erfolgte. Weiterhin wurden zyklusbezogene Daten erhoben, wie die Regelmäßigkeit des Zyklus, das Alter der ersten Menstruation, die Einnahme oraler Kontrazeptiva sowie die Anzahl an Schwangerschaften. Weiterhin wurde geklärt, ob die Probandinnen exzessiven Sport, wie z.B. Marathonlauf betrieben oder in einem extrem stressigen Beruf, wie Rettungssanitäter oder Leibwächter tätig waren, was ebenfalls zu einem Ausschluss von der Teilnahme an der Studie führte. Die Fibromyalgie-Patientinnen wurden nach der Diagnosestellung ihrer Erkrankung gefragt sowie nach verschiedenen FMS-Symptomen (Schmerzen im gesamten Körper, Druckschmerz, allgemeine Abgeschlagenheit und Müdigkeit, Schlafstörungen, Spannungskopfschmerz). Auch die CUBB-Patientinnen wurden nach den entsprechenden Kriterien ihrer Erkrankung befragt (Bestehen chronischer Schmerzen im Unterleib, Zyklusunabhängigkeit der Schmerzen, ärztliche Abklärung dieser Schmerzen, Laparoskopie). Die potentiellen Kontrollpersonen wurden ebenfalls nach den FMS- und CUBB-Symptomen befragt, um eine entsprechende Schmerzsymptomatik auszuschließen. Neben den medizinisch-psychologischen Ein- und Ausschlusskriterien werden auch soziodemographische Daten erhoben. Dazu zählen Alter, Familienstand, Schulabschluss, erlernter Beruf, zur Zeit ausgeübte Tätigkeit, Größe, Gewicht, Nationalität, Nikotinkonsum und die Zyklusphase.

Weiterhin erfolgte eine *ärztliche Untersuchung*, um körperliche Erkrankungen auszuschließen und die medizinische Unbedenklichkeit der endokrinologischen Stimulationstests (s.u.) zu gewährleisten.

#### 7.4.1 Psychologische Methoden

##### 7.4.1.1 *Einschätzung der Psychopathologie*

Neben einer genaueren Erhebung des psychopathologischen Befundes sollten verschiedene, für die untersuchten Störungsgruppen besonders relevante Aspekte genauer quantifiziert werden. Dazu zählen die PTSD-Symptomatik, Ängstlichkeit und depressive Symptome.

Zur standardisierten Erhebung des psychopathologischen Befundes wird das *Strukturierte Klinische Interview nach DSM-IV* (SKID, Wittchen et al., 1997) für Achse I Störungen durchgeführt. Alle Diagnosen werden im Längs- und Querschnitt sowie mit Zusatzinformationen über Beginn und Verlauf erhoben. Folgende DSM-IV Diagnosen können beurteilt werden: Affektive Störungen, Psychotische Störungen, Störungen durch psychotrope Substanzen, Angststörungen, somatoforme Störungen, Essstörungen und Anpassungsstörungen.

Das Ausmaß der PTSD-Symptomatik wurde zusätzlich psychometrisch unter Verwendung der *Posttraumatic Stress Diagnostic Scale* (PDS, deutsche Version von Ehlers, Steil, H., & Foa, 1996) erfasst. Auf einer vierstufigen Skala wird das Auftreten und die Intensität der PTSD-Symptome erfasst. Die 17 Items der PSS werden den drei Symptomkomplexen Wiedererleben des traumatischen Ereignisses (fünf Items), Vermeidung und Inaktivität (sieben Items) sowie erhöhtes Arousal (fünf Items) zugeordnet. Die Diagnose einer PTSD ist möglich, wenn ein Monat nach einem traumatischen Ereignis mindestens ein Symptom aus dem Bereich Wiedererleben, drei aus dem Bereich Vermeidung/Inaktivität und zwei aus dem Bereich erhöhtes Arousal bestehen. In der PSS wird ein Symptom dann als vorhanden gewertet, wenn das jeweilige Item von den Probanden mit eins oder höher bewertet wurde. Für die englische Originalversion (Posttraumatic Stress Diagnostic Scale, (Foa, Riggs, Dancu, & Rothbaum, 1993) wird eine Test-Retest-Reliabilität von  $\kappa=.74$  angegeben sowie eine interne Konsistenz von .92 (Cronbachs  $\alpha$ ). Weiterhin wird eine Übereinstimmung der Diagnosestellung mittel PSS und SKID von 79,4% berichtet. Die Sensitivität der PSS wird mit 82,0%, die Spezifizität mit 76,7% angegeben.

Die deutsche Fassung des *State-Trait-Angstinventars* wurde von Laux, Glanzmann, Schaffner, & Spielberger (1981) vorgelegt. Das Inventar besteht aus zwei Skalen mit jeweils 20 Items, die der Erfassung von Angst als vorübergehendem emotionalen Zustand (State-Angst), bzw. als Eigenschaft (Trait-Angst) dienen. Das STAI wurde an verschiedenen klinischen und nicht-klinischen Gruppen erprobt und an mehreren anderen klinischen Instrumenten validiert. Die interne Konsistenz wird für beide Skalen mit .90 (Cronbachs  $\alpha$ ) angegeben, die Retestreliabilität für die Trait-Skala liegt zwischen  $r = .77$  und  $r = .90$ . Für die State-Skala fällt die Retestreliabilität erwartungsgemäß niedriger aus und liegt bei  $r = .22$  bis  $r = .53$ . In unserer Untersuchung wurde lediglich die Trait-Angst erhoben.

Weiterhin wurde das Ausmaß der depressiven Symptomatik mit der deutschen Version der *Self-Rating Depression Scale* (SDS, Zung, 1986) psychometrisch und zusätzlich mit dem *Depression Status Inventory* (DSI, Zung, 1986) im Interview erfasst. Beide Verfahren erfassen die Hauptsymptome der Depression hinsichtlich ihrer Auftretenshäufigkeit in der vergangenen Woche.

In der SDS wird die Testperson aufgefordert, anhand einer vierstufigen Skala („nie oder selten“, „manchmal“, „oft“, „meistens oder immer“) Items zu beantworten, die zur Hälfte krankheitsorientiert („Ich fühle mich bedrückt, schwermütig oder traurig“), zur anderen Hälfte gesundheitsorientiert („Ich sehe voller Hoffnung in die Zukunft“) formuliert sind. Insgesamt besteht der Fragebogen aus 20 Items. Um die inhaltliche Validität zu sichern, richtete sich die Auswahl dieser Statements nach den gebräuchlichsten klinischen Diagnosekriterien für Depression. Die Split-half-Reliabilität liegt bei  $r = .74$ . Die inhaltliche Validität wird als gewährleistet beurteilt, da sich die Skala aus allgemein anerkannten Symptomen der Depression zusammensetzt. Die kriterienbezogene Validität wurde durch eine signifikante Korrelation ( $r = .70$ ) mit der *Hamilton Depressions-Skala* (HAMD) bestätigt. Das Depressions-Status-Inventar (DSI) wurde in Analogie zur SDS von Zung (1972) entwickelt. Es ist ein Fremdbeurteilungsinstrument, welches die gleichen diagnostischen Kriterien nutzt, wie die SDS. Es besteht ebenfalls aus 20 Items, die ein Interviewer zur Beurteilung der depressiven Symptomatik nutzt. Allerdings sollen auch die klinischen Beobachtungen und Anamnesedaten genutzt werden. Die einzelnen Items werden auf einer vierstufigen Antwortskala (1 = „gar nicht“, 2 = „gering“, 3 = „mäßig“, 4 = „stark“) beurteilt. Ein integrierter Indexwert gibt das Ausmaß der depressiven Verstimmung im Vergleich zur Normalpopulation an. Die Validität des DSI zeigte sich in einer hohen Korrelation mit der SDS ( $r = .87$ ). Die „split-half“-Reliabilität beträgt  $r = .81$ . Der Vorteil der Anwendung beider Verfahren liegt in der Möglichkeit des Vergleichs der Selbsteinschätzung und der Fremdbeurteilung.

#### 7.4.1.2 Einschätzung der Stressgeschichte

Zur Beurteilung der Stressbiographie sollten lebensgeschichtlich frühe Stresserfahrungen, traumatische Erlebnisse, chronischer Stress und Alltagsstressoren erfasst werden.

Das Vorliegen lebensgeschichtlich früher Stresserfahrungen wurde mittels der übersetzten Version des *Early Trauma Inventory* (ETI; Bremner, Vermetten, & Mazure, 2000) erfasst. Das ETI ist ein biographisches halbstandardisiertes Interview welches in 56 Fragen

verschiedene Arten traumatischer Erfahrungen speziell in der Kindheit erfasst. Die Items werden den Dimensionen sexuelle Misshandlung, körperlicher Missbrauch, emotionale Vernachlässigung und generelle Traumata zugeordnet. Neben dem Vorkommen der Ereignisse wird auch das Alter bei Beginn und Ende der jeweiligen Ereignisse, die Dauer, die Auftretenshäufigkeit der Ereignisse für verschiedene Entwicklungsstufen, die Beziehung zum Täter sowie die emotionale Belastung durch das Ereignis in der Kindheit erfasst. Der Summenscore errechnet sich für jede Skala als Produkt von Ereignisdauer und der Summe der Auftretenshäufigkeit in verschiedenen Altersstufen. Die Interrater-Reliabilität liegt bei  $r=.99$  (Intra-class Korrelationskoeffizient), Test-Retest-Reliabilität wird mit  $r=.91$  (Korrelation nach Pearson) angegeben, die Interne Konsistenz liegt bei  $r=.95$  (Cronbachs  $\alpha$ ).

Mit dem Fragebogen „Adaptives Biographisches Risikoinventar für Kindheit und Adoleszenz“ (BRI-S, Köferl, 1987) wurden ungünstige Bedingungen in der Kindheit erfasst. Neben traumatischen Stressoren wie Gewalterfahrungen, sexuellen Übergriffen und Verlusterfahrungen wird auch nach generellen Lebensbedingungen in der Familie gefragt. Dazu zählen äußere Faktoren wie Umzüge, Heimaufenthalte, chronische Erkrankungen, etc. aber auch das Klima in der Familie. Die entsprechenden Items sollen auf einer vierdimensionalen Skala ( trifft zu - trifft ein bisschen zu - trifft eher nicht zu - trifft nicht zu) beantwortet werden. Die Items werden zu einem Summenscore zusammengefasst.

Traumatische Erlebnisse nach der Kindheit wurden mit der übersetzten und modifizierten Version des *Trauma Assessment for Adults* (TAA; vgl. Resnick et al., 1993) erfasst. In 20 Fragen werden neben verschiedenen traumatischen Ereignissen das Alter bei Beginn und die Häufigkeit des Ereignisses erhoben. Zu den Ereignissen zählen Kriegserfahrungen, schwere Unfälle, bedrohliche Erkrankungen, sexuelle Übergriffe, körperliche Gewalterfahrungen etc.. Die Anzahl der Ereignisse wird zu einem Summenscore addiert.

Weiterhin wurde das Ausmaß der chronischen Belastung im vergangenen Jahr mit Hilfe des *Trierer Inventars zur Erfassung von chronischem Stress* (TICS; Schulz & Schlotz, 1999) ermittelt. Das TICS ist ein Selbstbeurteilungsinstrument, das mittels sechs Skalen die Arbeitsüberlastung, Sorgen, soziale Konflikte, Mangel an sozialer Anerkennung, Unzufriedenheit mit der Arbeit und belastende Erinnerungen erfasst. Das TICS eignet sich

besonders für klinische Untersuchungen zum Zusammenhang zwischen Stress und psychischen und/oder somatischen Störungen. Die 39 Items des TICS beziehen sich auf das vergangene Jahr und beschreiben Situationen, die für chronischen Stress typisch sind. Reliabilitätsüberprüfungen erbrachten gute Ergebnisse. Die Korrelation zweier Hälften einer Skala nach Spearman-Brown erbringen Werte von  $.80 \leq r_{tt} \leq .92$  bei einer Gesamtstichprobe von  $N = 1258$  Personen. Die Schätzer der internen Konsistenz (Cronbachs  $\alpha$ ) liegen etwas niedriger im Bereich  $.78 \leq \alpha \leq .90$ . Der Fragebogen wurde an verschiedenen Stichproben erprobt. Signifikante Unterschiede bezüglich des Alters, der Berufsgruppen oder der Lebenssituation wurden nicht gefunden.

Die Alltagsbelastung im vergangenen Monat wurde durch die *Daily Hassles Scale* (DHS; Kanner et al., 1981) erfasst. Der Fragebogen umfasst 117 Alltagsstressoren, die hinsichtlich ihres Auftretens und ihrer Intensität im vergangenen Monat eingeschätzt werden. Die Items werden von den Probanden auf einer dreistufigen Antwortskala (1 = „ein wenig schwerwiegend“, 2 = mittel schwerwiegend“, 3 = „sehr schwerwiegend“) dahingehend beurteilt, als wie schwerwiegend sie dieses Ereignis erlebt haben. Neben der Anzahl der Ereignisse ist es somit möglich, auch einen Intensitätsscore zu berechnen.

#### 7.4.1.3 Einschätzung der somatischen Belastung

Neben eher allgemeinen Informationen bezüglich der Schmerzsymptomatik und gynäkologischen Basisdaten, sollte auch die Chronifizierung der Erkrankung gemessen werden. Weiterhin sollte das Schmerzempfinden, die Schmerzverarbeitung sowie die Beeinträchtigung durch die Schmerzsymptomatik erhoben werden. Neben schmerzbezogenen Parametern wurde auch die Somatisierung der Patientinnen erfasst sowie der Grad der Erschöpfung.

Für eine erste Einschätzung der Schmerzsymptomatik wurde den Patientinnen ein *Schmerzfragebogen* vorgelegt. Neben biographischen Daten werden verschiedene Aspekte von Schmerzerkrankungen nach den Empfehlungen der Deutschen Gesellschaft für Schmerzforschung und Schmerztherapie e.V. erfasst. Hierunter fallen Daten zur derzeitigen Schmerzsymptomatik, wie Lokalisation, Auftretenshäufigkeit, Veränderung der Schmerzen und Dauer, aber auch typische Symptome wie Kopfschmerzen, Müdigkeit, Morgensteifigkeit und Menstruationsbeschwerden. Mittels einer visuellen Analogskala (1-100) sollen die Patienten die typische Schmerzstärke der letzten vier Wochen angeben, und

welche Schmerzstärke nach einer erfolgreichen Behandlung für sie erträglich wäre. Des Weiteren werden die Schmerzgeschichte und Vorbehandlungen erfasst (Dauer der Schmerzerkrankung, Krankenhaus- und Kuraufenthalte, Operationen, gestellte Diagnosen, bisherige medikamentöse und psychotherapeutische Behandlungen, Arbeitsunfähigkeit, Minderung der Erwerbstätigkeit und Rentenbegehren).

Mit dem *Gynäkologischen Anamnese Interview* (vgl. Heim, 1996) können standardisiert allgemeine und schmerzbezogene gynäkologische Informationen erhoben werden. Es werden Daten über Zyklus, Kontrazeption, Schwangerschaften, Kinderzahl, gynäkologische Operationen und Erkrankungen sowie Inkontinenz erfasst. Weiterhin werden schmerzbezogene Daten, wie der Schmerzbeginn und die Art des Auftretens der Schmerzen (nächtlicher Schmerz, Kohabitationsschmerz, Chronifizierung und Belastungsschmerz) erfragt sowie Lokalisation und Ausstrahlung der Schmerzen.

Das *Mainzer Stadienmodell zur Chronifizierung von Schmerz* (MSCS, Pfingsten M., 2000) wurde in Anlehnung an das Stadienkonzept des Schmerzes von Gerbershagen entwickelt. Schmerz wird als dynamischer, mehrdimensionaler Prozess betrachtet, dessen Chronifizierung anhand zeitlicher und räumlicher Dimensionen sowie verschiedener Verhaltensparameter beschreibbar ist. Der Chronifizierungsprozess wird in drei Stadien eingeteilt. Die Beurteilung erfolgt auf vier 4 Achsen. Achse 1 charakterisiert zeitliche Aspekte des Schmerzes, wie Auftretenshäufigkeit, Dauer und Intensität (3 Items). Die Erfassung räumlicher Aspekte (Achse 2, 1 Item) beinhaltet die Frage, ob es sich um ein monolokuläres, bilokuläres, multilokuläres oder panalgetisches Schmerzbild handelt. Auf Achse 3 wird das Verhalten bezüglich der Medikamenteneinnahme erfragt (2 Items) und Achse 4 erfasst die „Patientenkarriere“ (4 Items), worunter die Häufigkeit von Arztwechseln, Krankenhausaufhalten etc. subsummiert sind. Jedes Item ist mittels einer 3-stufigen Skala zu bewerten. Davon ausgehend lassen sich für jede der 4 Achsen zunächst Achsensummenwerte ermitteln, die in einen Gesamtchronifizierungswert überführt werden können, welcher als maßgebliches Chronifizierungsmaß anzusehen ist.

Mit der *Schmerzempfindungsskala* (SES; Geissner, 1996) wird der subjektiv erlebte chronische und akute Schmerz erfasst. Die SES besteht aus 24 Items, die den zwei Dimensionen affektive Schmerzempfindung und sensorische Schmerzempfindung zugeordnet werden. Sensorisches Schmerzerleben beinhaltet die Beurteilung der physikalischen Reizeigenschaften der Schmerzwahrnehmung, während affektiver Schmerz

die Beschreibung des Schmerzleidens beinhaltet. Die SES dient der Zustandsbeschreibung der Schmerzempfindung und ist für Wiederholungsmessungen geeignet. Das Verfahren weist gute Reliabilitätswerte auf. Die Retest-Reliabilität der Skala „affektives Schmerzerleben“ liegt bei  $r = .96$ , die der Skala „sensorisches Schmerzerleben“ bei  $r = .95$ . Signifikante Einflüsse des Alters, des Geschlechts, der Auftretenshäufigkeit des Schmerzes oder der Anzahl der wegen des Schmerzes durchgeführten Operationen u.ä. konnten ausgeschlossen werden.

Weiterhin wurde die Verarbeitung chronischer Schmerzen mit dem *Fragebogen zur Erfassung der Schmerzverarbeitung* (FESV; Geissner, 1996) erfasst. Dieser Fragebogen besteht aus 9 Skalen, die zu den drei Globalbereichen „Schmerzhafte psychische Beeinträchtigung“, „Kognitive Schmerzbewältigung“ und „Behaviorale Schmerzbewältigung“ zusammengefasst werden. Der FESV umfasst 57 Items, die hinsichtlich Belastungsgrad und Bewältigungsverhalten auf einer sechsstufigen Skala von den Patientinnen zu beantworten sind. Der Bezugsrahmen für die Beurteilung bildet der „typische Schmerz in den letzten Tagen“. Die Test–Retest-Reliabilitäten liegen zwischen  $r_{tt} = .78$  und  $r_{tt} = .82$  und sind somit als gut zu bezeichnen. Die durchschnittliche Homogenität wird mit  $.77$  bzw.  $.83$  (Cronbachs  $\alpha$ , zwei Stichproben) angegeben.

Mit der deutschen Version des *Pain Disability Index* (PDI, deutsche Version Dillmann, Nilges, Saile, & Gerbershagen, 1994) wird die Behinderung der Patientinnen durch den Schmerz eingeschätzt. Dieses Verfahren wurde speziell für Patienten mit chronischen Schmerzen entwickelt. Zur Beurteilung des Ausmaßes der Behinderung werden verschiedene Lebensbereiche herangezogen. In sieben Items werden folgende Bereiche erfragt: familiäre und häusliche Verpflichtungen, Erholung, soziale Aktivitäten, Beruf, Sexualleben, Selbstversorgung und lebensnotwendige Tätigkeiten. Mit Hilfe einer 11-stufigen Ratingskala von „0 = keine Behinderung“ bis „10 = völlige Behinderung“ sollen die Probandinnen den Einfluß ihrer Schmerzen auf diese Lebensbereiche einschätzen. Aufsummiert ergeben diese Ratings ein Maß für die Einschätzung der Behinderung durch den Schmerz. Die deutschsprachige Version der PDI wurde bisher in vier unabhängigen Studien mit insgesamt 318 Patienten eingesetzt, in denen Item- und Skalenanalysen durchgeführt wurden. Die interne Konsistenz (Cronbachs  $\alpha$ ) liegt dabei zwischen  $.83$  und  $.90$  und ist somit als gut zu bezeichnen. Auch die Reliabilität der Skala ist mit einem Cronbachs Alpha von  $.88$  als gut anzusehen. Die Eindimensionalität der Skala konnte



ebenfalls bestätigt werden, was die Interpretation eines Summenwertes erlaubt. Zusammenhangsanalysen weisen weiterhin auf eine befriedigende Validität des Verfahrens hin. Auch geben die Autoren Prozenträge zur Behinderungseinschätzung auf Basis der vier durchgeführten Studien an.

Zur allgemeinen Einschätzung des Vorliegens körperlicher Beschwerden wurde das *Screening für somatoforme Störungen* (SOMS; Rief, Hiller, & Heuser, 1997) eingesetzt. Dieses 53 Items umfassende Selbstbeurteilungsverfahren wurde auf der Grundlage der Diagnosekriterien für somatoforme Störungen nach DSM-III-R konzipiert. Es ist möglich zwei Indizes zur Einschätzung der psychosomatischen Beschwerden zu berechnen. Die Beschwerdesumme ist gleich der Anzahl positiv beantworteter Items ohne Berücksichtigung der Intensität der Beschwerden und gibt somit die Anzahl der Symptome an. Der Intensitätsindex berücksichtigt die Intensität der Beschwerden, indem ein Mittelwert aus allen positiv beantworteten Items gebildet wird. Das SOMS weist gute Reliabilitäts- und Validitätswerte auf.

Zur weiteren Einschätzung körperlicher Beschwerden wurde die *Freiburger Beschwerdeliste* (FBL-R; Fahrenberg, 1994) herangezogen. Sie dient der Inventarisierung körperlicher Beschwerden aus verschiedenen Funktionsbereichen. Der Fragebogen der FBL-R umfasst 80 Items, die auf folgenden 9 Subskalen gemessen werden: Allgemeinbefinden, Müdigkeit, Herz-Kreislauf, Magen-Darm, Kopf-Hals-Reizsyndrom, Anspannung, Emotionale Reaktivität, Schmerz und Sensorik. Zusätzlich kann ein Summenscore der Gesamtbeschwerden errechnet werden. Der Proband soll auf einer fünfstufigen Antwortskala (praktisch nie - fast täglich) die körperlichen Beschwerden, die während der letzten Zeit aufgetreten sind, angeben. Damit lässt sich ein individuelles Beschwerdenprofil erstellen. Die Split-Half Reliabilität beträgt .97 und die interne Konsistenz  $\alpha = .96$ , womit die Reliabilität der FBL als gut anzusehen ist.

Zur Einschätzung der Erschöpfungssymptomatik wurde die deutsche Übersetzung der *Fatigue-Scale* (FS, Chalder et al., 1993) eingesetzt. Es handelt sich um ein Selbstbeurteilungsinstrument, welches die Hauptsymptome chronischer Erschöpfung erfasst. Neben einem Gesamtsummenscore ist es möglich mit Hilfe von zwei faktorenanalytisch bestätigten Subskalen zwischen physischer und mentaler Erschöpfung zu differenzieren. Für die FS liegen Untersuchungen hinsichtlich der Reliabilität des

Verfahrens vor (Chalder et al., 1993) Die interne Konsistenz der FS liegt demnach zwischen 0,88 und 0,90 (Cronbachs Alpha) und ist somit als gut zu bewerten. Die Split-half-Reliabilität lag ebenfalls in einen guten Bereich (Spearman-Brown: .86 bzw. .85). Ein Vergleich der FS mit den Fatigue-Items der „Revised Clinical Interview Schedule“ (CIS-R, Lewis, et al., 1992) ergab eine hohe Übereinstimmung zwischen den Verfahren.

#### 7.4.2 Psychobiologische Methoden

##### 7.4.2.1 Psychosozialer Stresstest

Zur Induktion von psychosozialem Stress wurde der *Trier Social Stress Test* (TSST; Kirschbaum, Pirke, & Hellhammer, 1993) eingesetzt. Es handelt sich um einen standardisierten Laborstressor, bestehend aus einer freien Rede und der Lösung einer Rechenaufgabe vor einem Publikum. Die Probanden werden instruiert, sich in einer freien Rede um eine fiktive Arbeitsstelle zu bewerben. Danach haben sie 10 Minuten Zeit sich auf dieses Gespräch vorzubereiten, welches dann 5 Minuten dauert. Anschließend sollen die Probanden so schnell und korrekt wie möglich eine Kopfrechenaufgabe lösen (schrittweise von 2083 an in 13er Schritten rückwärts zählen). Diese Aufgabe dauert ebenfalls 5 Minuten. Weiterhin wird darauf hingewiesen, dass das Publikum (2 Personen) in Verhaltensbeobachtung geschult ist und die Testsituation mit einer Videokamera und einem Kassettenrekorder aufgezeichnet wird. Der TSST führt zuverlässig zu Anstiegen von ACTH, Cortisol und den peripheren Katecholaminen.

Vor der Durchführung des TSST wurde eine Braunüle in die Unterarmvene gelegt, gefolgt von einer 45minütigen Ruhephase. Die Blutentnahmen fanden 15 Minuten vor Beginn und bei Beginn des TSST, sowie 15, 30, 45, 60, 75 und 90 Minuten nach dem TSST statt. Bestimmt wurden die ACTH- und Cortisolkonzentrationen.

##### 7.4.2.2 ACTH<sub>1-24</sub>-Stimulationstest

Mit Hilfe des ACTH<sub>1-24</sub>-Stimulationstest ist es möglich, die Reaktivität der Nebennierenrinde zu beurteilen. Intravenös wird 1 µg ACTH (Synacthen<sup>®</sup>, Novartis Pharma) verabreicht und nachfolgend die Cortisolreaktion bestimmt. ACTH<sub>1-24</sub> stimuliert die ACTH Rezeptoren der Nebennierenrinde und bewirkt so einen Anstieg der Cortisolsekretion (Überblick bei Heim & Ehlert, 1999). 45 Minuten vor Beginn der

Stimulation wurde eine Braunüle in die Unterarmvene gelegt. Die Blutentnahmen erfolgten zu den Messzeitpunkten –15, 0, 10, 20, 30, 45, 60, 90 und 120 Minuten.

#### *7.4.2.3 Dexamethason-Suppressionstest (DST)*

Zur Einschätzung der Feedbacksensitivität der HHNA wurde ein niedrig dosierter Dexamethason-Suppressionstest durchgeführt. Die Verabreichung des synthetisch hergestellten Glucocorticoids Dexamethason (DEX) bewirkt durch negative Rückkopplung eine Suppression der Aktivität der HHNA. Die Dosierung kann je nach Fragestellung variiert werden. Es hat sich als sinnvoll erwiesen bei der Annahme einer erhöhten Feedbacksensitivität eine relativ geringe Dosis DEX zu verabreichen (Yehuda, Southwick et al., 1993). In der vorliegenden Studie erfolgte die Einnahme von 0.5mg Dexamethason (Fortecortin<sup>®</sup> Merck, Darmstadt) um 23:00 Uhr. Am Tag der Einnahme und am darauf folgenden Tag wurde den Probandinnen jeweils morgens (9:00 Uhr) Blut entnommen um die ACTH- und Cortisolkonzentrationen zu bestimmen.

### 7.4.3 Analysemethoden

#### *7.4.3.1 Bestimmung der endokrinen Parameter*

##### *Gesamtcortisol im Plasma*

Mit einem Enzymimmunoassay (DSL ACTIVE; DSL, Sinsheim) wurde die Gesamtcortisolmenge im Plasma als Doppelbestimmung ermittelt. Die Intra-Assay Varianz dieser Methode liegt zwischen 2,4% und 10,3%, die Inter-Assay Varianz zwischen 6,1% und 12,0%. Nach der Blutentnahme wurden die Proben direkt zentrifugiert und das Plasma bei –80 °C bis zur weiteren Analyse eingefroren.

In beschichtete Mikrotiter-Streifen (Ziege-Anti-Kaninchen-Globulin) wurden in die 96 Vertiefungen je 25µl Probe pipettiert. Anschließend wurden 100µl Enzym-Konjugat-Lösung und 100µl Kaninchen-Anti-Cortisol-Serum hinzugegeben, so dass eine Konkurrenzsituation zwischen den enzymmarkierten und den nicht markierten Antigenen um die Antikörperbindungsstellen entstand. Dieser Zustand wurde für 45 Minuten aufrechterhalten während die Proben schüttelnd inkubiert wurden. Dann wurde das nicht gebundene Cortisol durch fünfmaliges Waschen entfernt und 100µl Tetramethylbenzin in die Vertiefungen gegeben, was zu einer farblichen Markierung der Verbindung führte.

Nach einer weiteren 15-minütigen Inkubation wurden je Vertiefung 100µl Stopplösung hinzugegeben und die Platte manuell vorsichtig zehn Sekunden geschüttelt. Mit einem Photometer (MRX, Dynatech, Frankfurt) wurde die Absorption des Lichts (Extinktion) durch farblich markierte Verbindung bei 450 nm innerhalb von 30 Minuten gemessen. Die Menge der gemessenen enzymmarkierten Antigene, die an die Antikörper gebunden sind, ist umgekehrt proportional zu der nicht markierten Analytkonzentration der entsprechenden Probe.

#### *Adrenocorticotropes Hormon (ACTH) im Plasma*

Der ACTH-Gehalt im Plasma wurde mit einem Chemilumineszenz Immunoassay (Nichols Institute Diagnostics, Bad Nauheim) als Doppelbestimmungen ermittelt. Die Intra-Assay Varianz lag zwischen 3,4% und 3,8%, die Inter-Assay Varianz zwischen 4,6% und 7,0%. Die Sensitivität des Assays wurde mit 0,5pg/dl angegeben, der höchste verwendete Standard lag bei 1550pg/ml. Nach der Blutentnahme wurden die Proben direkt zentrifugiert und das Plasma bei -80 °C bis zur weiteren Analyse eingefroren.

Es wurden je 200µl der Probandenprobe, des Standards und der Kontrolle in ein Glasröhrchen pipettiert. Hinzugegeben wurden 100µl eines monoklonalen Maus-Antikörpers gegeben, der an ein Acridinum-Ester gekoppelt war und somit an die N-terminale Region des ACTH binden konnte. Zusätzlich wurde eine avindin-beschichtete Plastikkugel hinzugefügt, die an einen biotinylierten, polyklonalen Ziegen-Antikörper gebunden war, welcher an die C-terminale Region des ACTH binden konnte. Beide Reaktionen standen nicht in Konkurrenz zueinander. Die Proben wurden bei Raumtemperatur 20 Sekunden inkubiert und die überschüssigen ACTH-Antikörper anschließend durch dreimaliges Waschen entfernt. Die Messung der ACTH-Menge in der Probe erfolgte mittels eines Luminometers (AutoCliniLumat LB 952 T/16, Berthold, Wildbad). Der Probe wurden im Luminometer automatisch die Trigger Hydrogenperoxid und Natriumperoxid beigefügt, wobei sich der Acridinum-Ester zu N-Methyl-Acridone umwandelte und somit die Chemilumineszenzreaktion auslöste. Während des Rückgangs von diesem elektrochemisch angeregten Zustand in den Grundzustand strahlte das N-Methyl-Acridone blaues Licht (420-430nm) aus, welches mittels des Luminometers gemessen wurde und direkt proportional zu der ACTH-Konzentration in der Probe stand.

### *Dexamethason im Plasma*

Die Bestimmung des Dexamethasongehalts im Plasma erfolgte mittels eines nicht kommerziell erhältlichen Radioimmunoassays des Pharmakologischen Instituts der Rupprecht-Karls-Universität in Heidelberg. Die Intra- und Inter-Assay-Varianz liegt mit 15,6% bzw. 21,6% höher als in vergleichbaren Assays, was an der mangelnden Stabilität von Dexamethason in Lösung liegt. Für die Analyse wurden 50µl Plasma benötigt. Eine valide Messung ist im Bereich von 20 bis 400 ng/dl möglich. Nach Angaben des Labors liegen die Erwartungswerte bei einer Dexamethasondosis von 2mg bei 200-300ng/dl nach zehn Stunden. Der Wert von Normalplasma ohne Dexamethasongabe liegt zwischen 0 und 30ng/dl. In die statistischen Analysen des DEX-Tests wurden dementsprechend nur Probandinnen einbezogen, deren Dexamethasongehalt höher als 30ng/dl war.

### 7.4.4 Statistische Methoden

Alle statistischen Berechnungen wurden mit dem Statistikprogramm SPSS in der Version 11.0 durchgeführt.

Gruppenvergleiche für mehr als zwei Gruppen wurden mittels Varianzanalysen durchgeführt, während bei einem Vergleich von zwei Gruppen t-Tests für unabhängige Stichproben eingesetzt wurden. Bei mehr als einem Messzeitpunkt wurden messwiederholte Varianzanalysen eingesetzt. Zur weiteren Differenzierung der Gruppenunterschiede wurden Bonferoni post-hoc Analysen verwendet. Voraussetzung für die Durchführung einer messwiederholten Varianzanalyse ist die Unabhängigkeit der Treatmentstufen. Diese Zirkularitätsannahme ist jedoch häufig verletzt, was zu einer Begünstigung der Annahme der Alternativhypothese führt. Eine Kompensation dieser Verletzung ist jedoch durch die Verwendung modifizierter Freiheitsgrade möglich, indem die Freiheitsgrade mit einem Faktor  $\varepsilon$  gewichtet werden, der umso kleiner ist, je stärker die Annahme verletzt ist. Die Überprüfung der Zirkularitätsannahme erfolgt mit dem Mauchly-Test auf Sphärizität. Im Falle einer Verletzung der Annahme wurde eine Freiheitsgradkorrektur vorgenommen. Bei einem  $\varepsilon < .75$  erfolgte die Korrektur der Freiheitsgrade nach der Formel von Greenhouse-Geisser, bei einem  $\varepsilon > .75$  nach der Formel von Huynh und Feldt.

Zur Überprüfung von Gruppenunterschieden hinsichtlich nicht intervallskalierter Daten wurden non-parametrischen Verfahren, wie die Rangvarianzanalyse für Mehrfachgruppenvergleiche, der Man-Whitney-U-Test für den Vergleich zweier Stichproben sowie der  $\chi^2$ -Test für den Vergleich von Häufigkeiten eingesetzt.

Neben Gruppenvergleichen wurden Verfahren zur Klassifizierung von Objekten (Variablen, Versuchspersonen) eingesetzt. Zur Identifikation von Subgruppen innerhalb der Patientinnenpopulation wurde die hierarchische Clusteranalyse verwendet. Mit der Clusteranalyse werden die untersuchten Personen so gruppiert, dass die Unterschiede hinsichtlich der untersuchten Variablen (Merkmale) zwischen den Gruppen möglichst groß und innerhalb der Gruppen möglichst klein sind. Um die Menge der potentiell relevanten Variablen zu reduzieren und Interkorrelationen zwischen den Variablen zu vermeiden wurde die Faktorenanalyse eingesetzt. Die Faktorenanalyse klassifiziert die untersuchten Variablen in voneinander unabhängige Gruppen und fasst sie zu Faktoren zusammen, die dann als Merkmale in die Clusteranalyse eingehen.

Für die Ausschüttung der Hormone Cortisol und ACTH im TSST und im ACTH-Stimulationstest wurde je ein Maß für die Gesamtfreisetzung (Area under the Curve, AUC) und die erfolgte Reaktion (Baseline-to-Peak-Amplitude, BtP) berechnet.

Die AUC wurde nach folgender Formel berechnet:

$$AUC = \frac{C_n - C_1}{2} + \sum_{i=1}^{n-1} C_i, \text{ wobei } C_i: \text{ Messzeitpunkt, } n = \text{Anzahl der Messzeitpunkte}$$

Die Baseline-to-Peak-Amplitude ist definiert als die Differenz vom individuellen Basalwert der Versuchsperson zum individuellen Maximalwert. Die entsprechende Formel lautet:

$$BtP = \max - \frac{mzp1 + mzp2}{2}, \text{ wobei } \max = \text{individueller Maximalwert der VP}$$

Um ein Maß für die Größe der Suppression zu erhalten, wurde die prozentuale Suppression von ACTH und Cortisol nach folgenden Formeln berechnet:

$$\%SuppressionACTH = \frac{100}{ACTH1.Tag} * (ACTH1.Tag - ACTH2.Tag)$$

$$\%SuppressionCort = \frac{100}{Cortisol1.Tag} * (Cortisol1.Tag - Cortisol2.Tag)$$

## 7.5 Ablauf der Studie

Die Probandinnen wurden mittels Zeitungsanzeigen, Aushängen in Arztpraxen u.ä. und aus dem Patientinnengut der dem FPP angegliederten Trierer Krankenhäuser rekrutiert. Potenzielle Teilnehmerinnen wurden zunächst in einem Telefoninterview hinsichtlich der Ein- und Ausschlusskriterien (s.o.) befragt. Geeignete Frauen wurden daraufhin zu den Untersuchungen im FPP eingeladen. Insgesamt fanden fünf Termine statt.

Am ersten Termin wurden die Probandinnen über Inhalt und Ziel der Studie aufgeklärt und unterschreiben die Einverständniserklärung. Anschließend wurde die psychologische Diagnostik mit Hilfe der oben beschriebenen Interviews durchgeführt. Die weiteren Fragebögen wurden von den Probandinnen zu Hause bearbeitet. Ebenso erfolgte die ärztliche Untersuchung. Anschließend wurde ein Schwangerschaftstest durchgeführt.

Der zweite und dritte Termin (Durchführung des TSST und des ACTH<sub>1-24</sub>-Stimulationstest) fanden am Nachmittag statt. Beginn war jeweils zwischen 15:30 und 16:00 Uhr. Dies war wegen der circadianen Rhythmik der Cortisolsekretion sinnvoll, da das Cortisolniveau am Nachmittag ein recht niedriges Niveau erreicht hat und die Stimulierbarkeit der Achse gut möglich ist.

Der Dexamethason-Suppressionstest wurde an zwei aufeinander folgenden Vormittagen durchgeführt (4. und 5.Termin) Die Probandinnen kamen jeweils um 8:30 Uhr zur Blutentnahme. Das Dexamethason wurde von den Probandinnen am Abend des ersten Tages selbständig zu Hause eingenommen.

Die folgende Tabelle fasst den Untersuchungsablauf zusammen.

Termin	Untersuchungsschritte
1	Aufklärung über die Studie und Einverständniserklärung Psychologische Diagnostik Schwangerschaftstest Ärztliche Untersuchung
2	ca. 15:30 Durchführung des TSST
3	ca. 15:30 Durchführung des ACTH <sub>1-24</sub> -Stimulationstests
4	ca. 8:30 Blutentnahme für prä-DEX ACTH- und Cortisolbestimmungen 23:00 DEX-Einnahme zu Hause
5	ca. 8:30 Blutentnahme für post-DEX ACTH- und Cortisolbestimmungen

Abbildung 3: . Der Untersuchungsablauf

## 8 Ergebnisse

Zur Überprüfung der in Kapitel 7.2. formulierten Untersuchungshypothesen wurden drei Patientinnengruppen und eine Kontrollgruppe rekrutiert und hinsichtlich psychologischer und endokrinologischer Parameter untersucht. Die Ein- und Ausschlusskriterien für die Teilnahme an der Studie sind in Tabelle 3 dargestellt. Insgesamt nahmen 90 Probandinnen an der Studie teil. Die Kontrollgruppe (N=31) wurde über Zeitungsannoncen in den Trierer Zeitungen und Aushänge in öffentlichen Gebäuden und kulturellen Einrichtungen in Trier rekrutiert. Der Großteil der FMS-Patientinnen konnte in der Trierer Selbsthilfegruppe für FMS auf die Studie aufmerksam gemacht werden. Weitere FMS-Patientinnen wurden durch ihre behandelnden Ärzte an unser Institut verwiesen oder erfuhren über Bekannte von der Studie. In der Gruppe der CUBB-Patientinnen konnten die meisten Probandinnen über Anzeigen in den örtlichen Zeitungen rekrutiert werden. Weitere Patientinnen konnten über die gynäkologische Abteilung des kooperierenden Krankenhauses „Mutterhaus der Borromäerinnen“ in Trier und niedergelassene Gynäkologen gewonnen werden. Die PTSD-Patientinnen wurden aus einer laufenden Studie mit dem Thema „Lebensgeschichtlich frühe Stresserfahrungen und Stressvulnerabilität im Erwachsenenalter“ rekrutiert. Aus dem Patientinnenpool dieser Studie wurden diejenigen Patientinnen über die Möglichkeit zur Teilnahme an dieser Studie aufgeklärt, die in Folge traumatischer Erlebnisse in der Kindheit eine PTSD ausgebildet hatten.

In den folgenden Kapiteln werden neben einer Beschreibung der Stichprobe die Ergebnisse der psychologischen und endokrinologischen Untersuchungen dargestellt.

### 8.1 Beschreibung der Stichprobe

#### 8.1.1 Soziodemographische Daten

Die soziodemographischen Variablen Alter, Body-Mass-Index (BMI), Familienstand, Berufsstatus und Bildungsniveau sind in der Tabelle 4 für die Gesamtgruppe sowie für die einzelnen Probandinnengruppen dargestellt.

Das mittlere Alter der Gesamtgruppe beträgt 35,42 Jahre. Die Gruppe der FMS-Patientinnen war mit einem Durchschnittsalter von 46,53 Jahren signifikant älter als die Teilnehmerinnen in den übrigen Gruppen, während sich die anderen Gruppen nicht



unterschieden. Der durchschnittliche Body-Mass-Index (BMI, berechnet nach der Formel  $\text{kg/m}^2$ ) der Gesamtgruppe betrug 23,64. Die FMS-Gruppe hatte mit einem mittleren BMI von 26,64 den höchsten BMI der untersuchten Patientinnengruppen. Dieser Gruppenunterschied war tendenziell signifikant (Univariate Varianzanalyse,  $p=.079$ ). Die Mittelwerte und Standardabweichungen können für die einzelnen Gruppen der Tabelle 4 entnommen werden.

	Gesamtkollektiv (N=90)	KG (N=31)	PTSD (N=18)	CUBB (N=22)	FMS (N=19)	Signifikanztest	Signifikanz
Mittleres Alter (SD) in Jahren	35,42 (10,56)	34,32 (10,21)	29,78 (7,63)	32,00 (9,58)	46,53 (6,09)	$F_{3,86}=13,72$	$p<.001^1$
Mittlerer BMI-Index (SD)	23,64 (4,91)	22,71 (3,93)	22,83 (6,17)	23,52 (3,95)	26,34 (5,51)	$F_{3,82}=2,35$	$p=.079$
Berufsstatus in Prozent						$\chi^2$	-
berufstätig	51,9	32,3	44,4	77,3	57,9		
arbeitslos	2,2	-	11,1	-	-		
in Ausbildung	22,2	25,8	38,9	13,6	10,5		
berentet	2,6	3,2	-	-	21,1		
im Haushalt tätig	18,9	38,7	5,6	9,1	10,5		
Mittlere Kinderanzahl (SD)	1,01 (1,09)	1,03 (1,17)	0,89 (1,04)	0,68 (0,89)	1,53 (1,07)	$F_{3,86}=2,37$	$p=.076$
Familienstand in Prozent						$\chi^2$	-
ledig	46,7	45,2	66,7	54,5	21,1		
verheiratet	41,1	48,4	5,6	40,9	63,2		
geschieden	12,2	6,5	27,8	4,5	15,8		
Bildung in Prozent						$\chi^2$	-
Sonderschule	1,1		5,6	-	-		
Hauptschulabschluss	19,3	10,3	16,7	22,7	31,6		
abgeschlossene Lehre	2,3	-	-	9,1	-		
Realschulabschluss	33,0	37,9	27,8	36,4	26,3		
Fachabitur	6,8	-	16,7	4,5	10,5		
Abitur	23,9	44,8	16,7	13,6	10,5		
Hochschulabschluss	13,6	6,9	16,7	13,6	21,1		

<sup>1</sup> CON = PTSD = CUBB < FMS

<sup>2</sup> Die Minimalvoraussetzung für die Durchführung eines  $\chi^2$ -Tests zum Vergleich der Häufigkeitsverteilung war aufgrund von  $f(e)<5$  in >20% der Zellen nicht erfüllt.

Tabelle 4 : Soziodemografische Merkmale des Gesamtpatientinnenkollektivs und der Vergleichsgruppe

Für die im Folgenden dargestellten Variablen Berufsstatus, Familienstand und Bildungsniveau waren die Voraussetzungen für einen statistischen Vergleich mittels  $\chi^2$ -Test zum Vergleich der Häufigkeitsverteilung nicht erfüllt, da die erwarteten Häufigkeiten in mehr als 20% der Zellen kleiner fünf betrug.

In der Gesamtpopulation war ein Anteil von 46,7% der Probandinnen ledig, während 41,1% verheiratet und 12,2% geschieden waren. Auch die PTSD- und CUBB-Patientinnen waren in der Mehrzahl ledig (66,7 bzw. 54,5%), in der FMS-Gruppe hingegen lag der Anteil bei 21,1%. In der Kontrollgruppe waren 45,2% der Probandinnen ledig, ein ähnlich großer Prozentsatz (48,4%) war verheiratet. 40,9% der CUBB-Patientinnen waren ebenfalls verheiratet, während es in der FMS-Gruppe 63,2% und in der PTSD-Gruppe nur 5,6% waren. Dementsprechend lag der Anteil der Geschiedenen in der letztgenannten Gruppe mit 27,8% am höchsten, während es in der FMS-Gruppe 15,8% waren im Vergleich zu 4,5% in der CUBB-Gruppe und 6,5% in der Kontrollgruppe.

Der Anteil berufstätiger Probandinnen lag in der Gesamtpopulation bei 51,9%. Während in der Gruppe der CUBB-Patientinnen 77,3% berufstätig waren, betrug der Anteil der Berufstätigen in der Kontrollgruppe 32,3%, in der PTSD-Gruppe 44,4% und in der FMS-Gruppe 57,9%. Arbeitslos waren lediglich 2,2% der Probandinnen, die alle der PTSD-Gruppe angehörten, was einem Anteil in dieser Gruppe von 11,1% entspricht. In einem Ausbildungsverhältnis befanden sich insgesamt 22,2% der Probandinnen. In der Kontrollgruppe waren es 25,8%, in der Gruppe der PTSD-Patientinnen 38,9%, in der CUBB-Gruppe 13,6% und in der Gruppe der FMS-Patientinnen 10,5%. Es befanden sich ausschließlich in der Kontrollgruppe (3,2%) und der FMS-Gruppe (21,1%) berentete Frauen. In der FMS-Gruppe war die Berentung jeweils aufgrund der Erkrankung erfolgt. Schließlich gaben 18,9% der Probandinnen an, im Haushalt tätig zu sein, wobei dieser Anteil in der Kontrollgruppe mit 38,7% am höchsten war, im Vergleich zu 5,6% in der PTSD-Gruppe, 9,1% in der CUBB-Gruppe und 10,5% in der FMS-Gruppe.

Weiterhin wurde das Bildungsniveau der Probandinnen erhoben. Die Angaben beziehen sich auf den jeweils höchsten erreichten Abschluss. Nur 1,1% der Gesamtstichprobe hatten einen Sonderschulabschluss, es handelt sich dabei um eine Patientin, die der Gruppe der PTSD-Patientinnen angehört. Ein Anteil von 19,3% in der Gesamtstichprobe hatte einen Hauptschulabschluss absolviert. In der Kontrollgruppe waren es 10,3% respektive 16,7% in der PTSD-Gruppe, 22,7% in der CUBB-Gruppe und 31,6% in der FMS-Gruppe. Ein Realschulabschluss wurde von insgesamt 33,0% der Probandinnen erreicht. In der Kontrollgruppe traf dies auf 37,9% der Frauen zu, während es in der PTSD-Gruppe 27,8%, in der CUBB-Gruppe 36,4% und bei den FMS-Patientinnen 26,3% waren. Nur unter den Patientinnen mit CUBB befanden sich Frauen mit einer abgeschlossenen Lehre, dies

entspricht einem Anteil von 9,1% in dieser Gruppe. Ein Anteil von 6,8% der Probandinnen hatte das Fachabitur. Dies traf für 16,7% der PTSD-Patientinnen zu respektive 4,5% der CUBB-Patientinnen und 10,5% der FMS-Patientinnen. Fast ein Viertel der Probandinnen hatte Abitur (23,9% in der Gesamtstichprobe). Besonders viele Probandinnen mit allgemeiner Hochschulreife befanden sich mit 44,8% in der Kontrollgruppe. In der PTSD-Gruppe waren es 16,7%, in der CUBB-Gruppe 13,6% und in der FMS-Gruppe 10,5% der Probanden. Insgesamt 13,6% der Probandinnen hatten einen Hochschulabschluss. Während der Anteil in der Kontrollgruppe bei 6,9% lag, waren es 16,7% in der PTSD-Gruppe, 13,6% in der CUBB-Gruppe und 21,1% in der FMS-Gruppe.

Die mittlere Kinderzahl betrug 1,01 Kinder in der Gesamtstichprobe, wobei die CUBB-Patientinnen mit 0,68 Kindern am niedrigsten lagen, die FMS-Patientinnen mit 1,53 Kindern am höchsten. Die PTSD-Patienten hatten im Mittel 0,89 Kinder. Dieser Gruppenunterschied war allerdings nur tendenziell signifikant.

Schließlich wurde erfasst, wie viele der Probandinnen Raucherinnen waren. In der Kontrollgruppe war der Anteil der Raucherinnen mit 16,7% am geringsten. Bei den PTSD-Patientinnen rauchten 61,1% der Frauen, während es in der Gruppe der CUBB-Patientinnen 36,4% und in der Gruppe der FMS-Patientinnen 34,8% waren. Der Häufigkeitsvergleich zwischen den Gruppen mittels Chi-Quadrat-Test ergab einen signifikanten Effekt ( $\chi^2_{df:3}=9,894, p=.019$ ).

### 8.1.2 Symptomatologie der Patientinnengruppen

Mit Hilfe eines Screening-Interviews, das in der Regel telefonisch durchgeführt wurde, wurden die wichtigsten Ein- und Ausschlusskriterien für die Teilnahme an der Studie (siehe Tabelle 3) erfragt. Die Symptomatologie der Erkrankungen wurde weiterhin mit dem Schmerzfragebogen, dem gynäkologischen Interview und verschiedenen Schmerzfragebögen erfasst, die in Kapitel 7.4.1. näher beschrieben sind. Das Vorliegen einer PTSD wurde mit dem Strukturierten Klinischen Interview für DSM-IV beurteilt. Zum Ausschluss entzündlicher Erkrankungen wurde eine kleines Blutbild und eine Differenzialblutbild erhoben.

### 8.1.2.1 *Symptomatologie der FMS-Patientinnen*

Alle FMS-Patientinnen erfüllten die folgenden Kriterien:

- Schmerzen im gesamten Körper
- Druckschmerz ohne erkennbare Ursachen
- Kein Organbefund bei früherer ärztlicher Abklärung

Neben diesen für die Teilnahme an der Studie obligatorischen Kriterien, gaben viele Patientinnen weitere für die FMS typische Symptome an. So berichteten 94,7% der Patientinnen Spannungskopfschmerzen, 89,5 litten unter Schlafstörungen und weitere 89,5% unter chronischer Müdigkeit und allgemeiner Abgeschlagenheit.

Hinsichtlich des Beginns der Schmerzsymptomatik fand sich eine recht große Variationsbreite in der Stichprobe der FMS-Patientinnen. Bei einer Patientin begann die Symptomatik vor ca. 15 Monaten, bei einer vor ca. 22 Monaten. Drei Patientinnen berichteten, ihre Erkrankung habe vor drei Jahren begonnen. Vier Patientinnen litten zwischen fünf und zehn Jahren unter FMS, sechs Patientinnen seit bis zu dreißig Jahren und zwei Patientinnen datierten den Beginn ihrer Schmerzsymptomatik vor 36 bzw. 42 Jahren. Es ist wichtig zu beachten, dass der subjektive Beginn einer Schmerzsymptomatik erfragt wurde, und nicht der Zeitpunkt der Diagnosestellung einer Fibromyalgie. Zwei Patientinnen konnten über den Beginn ihrer Erkrankung keine Aussagen machen. Die mittlere Schmerzdauer betrug demnach 14,1 Jahre (SD: 150,5; die Dauer wurde in Monaten erfasst). Bei der Häufigkeit der Schmerzen ergab sich ein einheitlicheres Bild. Fünf Patientinnen gaben an, mehrmals wöchentlich unter ihren Schmerzsymptomen zu leiden, 13 Patientinnen berichteten über tägliche Schmerzen. Bei allen Patientinnen dauerten die Schmerzen, wenn sie aufgetreten sind, den ganzen Tag an. Weiterhin gaben zudem alle FMS-Patientinnen an, gelegentlich unter Kopfschmerzen zu leiden und tagsüber häufig müde zu sein.

### 8.1.2.2 *Symptomatologie bei Patientinnen mit CUBB*

Die Patientinnen mit Chronische Unterbauchbeschwerden erfüllten die folgenden Kriterien:

- Bestehen rezidivierender Unterbauchschmerzen
- Seit mindestens 4 Monaten
- Unabhängig vom Zyklus
- Kein ausreichender Organbefund bei früherer ärztlicher Abklärung

Die meisten Patientinnen litten schon mehr als fünf Jahre unter Schmerzen im Unterleib (50%), während 45,8% der Patientinnen angaben, die Schmerzen hätten vor ein bis fünf Jahren begonnen. Eine Patientin berichtete eine Symptomatik von einem knappen Jahr. Im Mittel dauerten die Schmerzen seit 11 Jahren an, wobei die Streuung mit  $s=115,58$  (die Dauer wurde in Monaten erfasst) als hoch einzuschätzen ist. Der Beginn der CUBB-Symptomatik wurde für alle Patientinnen mit dem gynäkologischen Interview erhoben. Im Schmerzfragebogen machten leider nicht alle Patientinnen Angaben zur Frage des Schmerzbeginns, so dass die Dauer der Erkrankung statistisch nicht mit der Dauer der Symptomatik bei den FMS-Patientinnen vergleichbar ist, da die diesbezüglichen Angaben bei den FMS-Patientinnen dem Schmerzfragebogen entnommen wurden. Die meisten Patientinnen berichteten, mehrmals in der Woche unter Unterbauchschmerzen zu leiden. Lediglich eine Patientin gab an, einmal monatlich Schmerzen zu haben. 19% litten einmal wöchentlich unter Schmerzen, während je 23,8% der Patientinnen mehrmals täglich oder über mehrere Tage hinweg über Unterbauchschmerzen klagten. Dementsprechend berichteten 87,5% der Patientinnen anfallsartige Schmerzen, während 12,5% ihre Schmerzen als chronisch erlebten. Auf die Frage, wie lange die Schmerzen gewöhnlich andauern, gab die Hälfte der Patientinnen an, die Schmerzen bestünden in der Regel mehrere Stunden, 25% der Patientinnen berichteten, bei Auftreten der Schmerzen den ganzen Tag darunter zu leiden, während bei 20% die Schmerzen bis zu einer Stunde andauerten. Eine Patientin berichtete von minutenlang andauernden Schmerzen. Nächtliche Schmerzen treten bei 45,8% der Patientinnen auf. Während oder nach der Kohabitation berichteten 39,1% über Schmerzen, bei 49,1% traten Schmerzen infolge körperlicher Belastungen auf. Weitere 20,8% litten unter Schmerzen beim Wasserlassen. Im Schmerzfragebogen gaben 85,7% der Patientinnen an gelegentlich unter Kopfschmerzen zu leiden, weitere 80% berichten sich häufig tagsüber müde zu fühlen.

#### *8.1.2.3 Schmerzsymptomatik bei FMS und CUBB in spezifischen Fragebogenverfahren*

Für CUBB und FMS wurde mittels einer visuellen Analogskala mit einer Abstufung von 1-100 im Schmerzfragebogen die subjektive Schmerzstärke erfragt. Außerdem wurde erfasst, welche Schmerzstärke nach einer potentiell erfolgreichen Behandlung für die Patienten als erträglich eingeschätzt wird. Die Schmerzstärke lag bei den FMS-Patientinnen ( $N=17$ ) im Mittel bei 63,17 ( $s=16,05$ ) und bei den CUBB-Patientinnen ( $N=21$ ) bei 50,62 ( $s=17,26$ ). Bei der potentiellen Erträglichkeit der Schmerzen wurde in der FMS-Gruppe ein mittlerer Wert von 28,71 ( $s=16,57$ ) respektive 14,33 ( $s=11,44$ ) in der CUBB-Gruppe angegeben.

Der statistische Vergleich der beiden Schmerzgruppen zeigte einen signifikanten Unterschied hinsichtlich beider Variablen (Schmerzstärke:  $T_{df:37}=-2,337$ ,  $p=.025$ ; Erträglichkeit:  $T_{df:36}=-3,156$ ,  $p=0,003$ ). Die FMS-Patientinnen empfanden ihre Schmerzen somit als stärker als die Patientinnen mit CUBB. Allerdings gaben sie eine höhere Schmerzintensität als erträglich und somit als einen potentiellen Behandlungserfolg an.

Mit der *Schmerzempfindungsskala* (SES) wurde erfasst, wie der Schmerz auf den Dimensionen affektive und sensorische Schmerzempfindung subjektiv erlebt wird. Für die FMS-Patientinnen ergab sich ein mittlerer Wert von 33,89 auf der Skala „affektiver Schmerz“, respektive 20,83 auf der Skala „sensorischer Schmerz“. Die Werte der CUBB-Patientinnen mit 28,42 auf der Skala „affektiver Schmerz“ bzw. 18,83 auf der Skala „sensorischer Schmerz“ unterschieden sich nicht signifikant von denen der FMS-Patientinnen. Die Ergebnisse sind in der folgenden Tabelle noch einmal zusammengefasst. Die entsprechenden t-Werte liegen zwischen 46 und 52. Verglichen mit der im Manual der SES angegebenen Stichprobe von zumeist chronischen Schmerzpatienten, sind diese Werte als durchschnittlich für Schmerzpatienten anzusehen.

SES		Mittelwert (SD)	Mittlerer t-Wert
Affektive Schmerzempfindung	CUBB (N=19)	28,42 (12,06)	46
	FMS (N=19)	33,89 (9,9)	50
Sensorische Schmerzempfindung	CUBB (N=21)	18,38 (5,76)	49
	FMS (N=18)	20,83 (6,96)	52

Tabelle 5: Die affektive und sensorische Schmerzwahrnehmung der FMS- und CUBB-Patientinnen (SES)

Die Behinderung durch den Schmerz in verschiedenen Lebensbereichen wurde von den FMS-Patientinnen als signifikant beeinträchtigender erlebt als von den CUBB-Patientinnen (t-Test für unabhängige Stichproben,  $t_{df:36}=-2,025$ ,  $p=.05$ ). Sie erreichten im PDI einen mittleren Summenscore von 36,41 ( $s=11,38$ ), die CUBB-Patientinnen von 27,62 ( $s=14,67$ ), dies entspricht einem Prozentrang von 60 bzw. 40. Obwohl sich die Gruppen voneinander unterschieden, lagen beide noch in einem mittleren Bereich im Vergleich zu anderen Schmerzpatienten.

Weiterhin wurde erfasst, wie stark die Erkrankung bei den Patientinnen chronifiziert war. In der Tabelle 6 sind die Mittelwerte und Standardabweichungen für die einzelnen Skalen sowie die Teststatistik des statistischen Vergleichs der Gruppen FMS und CUBB mittels t-Test zusammengefasst. Außerdem sind die minimal und maximal erreichbaren

Skalenwerte aufgeführt. Die Auswertung zeigte, dass die Erkrankung bei den FMS-Patientinnen stärker chronifiziert war als bei den CUBB-Patientinnen. Dies galt sowohl für das Gesamtstadium der Chronifizierung, als auch für die zeitlichen (Auftrittshäufigkeit, Dauer, Intensität) und räumlichen (betroffene Körperteile, Ausdehnung) Aspekte des Chronifizierungsprozesses. Hinsichtlich des Medikamenteneinnahmeverhaltens unterschieden sich die Gruppen jedoch nicht. Auch in der Variable Patientenkarriere (Häufigkeit der Arztwechsel, Krankenhausaufenthalte, Anzahl von Operationen und Rehabilitationsmaßnahmen) waren keine Unterschiede zwischen den Gruppen festzustellen.

MSCS (FMS: N=20, CUBB: N=24)		Mittelwert (SD)	Min-Max	t-Test für unabh. Stichproben
Gesamtstadium	FMS	2,7 (0,47)	1-3	$T_{df:29,904} = -13,48$ p < .001
	CUBB	1,08 (0,28)		
Zeitliche Aspekte	FMS	6,85 (1,09)	3-6	$T_{df:42} = -8,91$ p < .001
	CUBB	4,04 (1,00)		
Räumliche Aspekte	FMS	2,85 (0,49)	1-3	$T_{df:24,484} = -15,44$ p < .001
	CUBB	1,04 (0,20)		
Medikamenteneinnahmeverhalten	FMS	2,45 (0,7□)	2-6	n.s.
	CUBB	2,17 (0,56)		
Patientenkarriere	FMS	5,90 (1,52)	4-12	n.s.
	CUBB	5,42 (1,47)		

Tabelle 6: Die Chronifizierung der Schmerzerkrankung

Weiterhin wurde die Verarbeitung chronischer Schmerzen mit dem *Fragebogen zur Erfassung der Schmerzverarbeitung* (FESV) erfasst. Hinsichtlich der kognitiven und behavioralen Bewältigung der Schmerzen konnten keine Unterschiede zwischen den Gruppen gefunden werden. Die Mittelwerte lagen aber in einem für Schmerzpatienten mittleren Bereich (Geissner, 1999). Exakte Normwerte existieren aber zu diesen Verfahren nicht. Obwohl auch die Mittelwerte der Skalen zur psychischen Beeinträchtigung durch den Schmerz für beide Patientinnengruppen in einem für Schmerzpatienten zu erwartenden mittleren Bereich lagen, zeigte sich hinsichtlich der Skalen „schmerzbedingte Hilflosigkeit und Depressionen“ ein signifikanter und für die Skala „schmerzbedingter Ärger“ ein tendenzieller Unterschied zwischen den betrachteten Gruppen (t-Test für unabhängige Stichproben). Die FMS-Patientinnen gaben auf beiden Skalen eine höhere Belastung an als die CUBB-Patientinnen. Der Mittelwert lag in der FMS-Gruppe für die Skala Hilflosigkeit/Depressionen bei 3,94 (s=1,15) respektive 2,84 (s=1,55) in der CUBB-

Gruppe ( $t_{df:38}=-2,526$ ,  $p=.016$ ). Für die Skala Ärger ergab sich in der FMS-Gruppe ein Mittelwert von 3,61 ( $s=1,28$ ) im Vergleich zu einem Mittelwert von 2,80 ( $s=1,57$ ) bei den CUBB-Patientinnen ( $T_{df:38}=-1,775$ ,  $p=.084$ ).

#### 8.1.2.4 Symptomatik bei PTSD

Bei insgesamt 18 Patientinnen konnte mittels SKID eine PTSD diagnostiziert werden. Die genauere Traumageschichte in der Kindheit wurde mit Hilfe des „Early Trauma Inventory“ (ETI) erfasst. Fast alle Patientinnen mit einer PTSD erlebten vor der Pubertät eine sexuelle Traumatisierung. Lediglich eine Patientin berichtete keine sexuelle Misshandlung. In der Mehrzahl der Fälle war der Vater der Täter (33%), gefolgt von Stiefvater (27%) und Großvater (11%). Der sexuelle Missbrauch begann in dieser Population sehr früh, zum Teil schon mit drei Jahren und dauerte in der Regel mehrere Jahre, zum Teil auch über die Pubertät hinaus, an. Ähnliches gilt für das Erleben körperlicher Misshandlungen. Insgesamt 77% der Patientinnen berichteten, vor der Pubertät körperlich misshandelt worden zu sein. Auch hier fand der Missbrauch am häufigsten innerhalb der Familie durch die Eltern oder ein Elternteil statt. Weiterhin erlebten alle Patientinnen seelische Misshandlungen wie emotionale Kälte oder emotionale Vernachlässigung in der Familie, meist durch beide Elternteile. Die Tabelle 7 fasst diese Ergebnisse noch einmal zusammen. Eine genauere Auswertung des ETI findet sich auch in Kap. 8.2.2.1.

	Sexuelle Traumata (Beginn zw. 3-12 Jahren)	Körperliche Misshandlung (Beginn zw. 0-9 Jahren)	Seelische Misshandlung (Beginn zw. 0-11 Jahren)
Vater	6 (33%)	4 (22%)	3 (16%)
Mutter	-	4 (22%)	5 (27%)
Eltern	-	4 (22%)	10 (55%)
Großvater	2 (11%)	-	-
Stiefvater	5 (27%)	-	-
sonstige	4 (22%)	2 (11%)	-

Tabelle 7: Art der Traumatisierung und Täter in der Gruppe der PTSD-Patientinnen

Mit Hilfe der Posttraumatic Stress Diagnostic Scale wurde die Symptomausprägung der PTSD erfragt. Die Patientinnen gaben im Mittel 11,94 Symptome ( $s=3,78$ , Variationsbreite des Scores 0-17) an. Die mittlere Symptomstärke, in deren Berechnung die Intensität bzw. Auftretenshäufigkeit der Symptome einfließt, lag bei 21 ( $s=11,8$ , Variationsbreite des Scores 0-51). Beide Indizes spiegeln somit eine mittlere Ausprägung der PTSD-



Symptomatik in dieser Stichprobe wieder. Allerdings hatten einige der Patientinnen Probleme bei der Bearbeitung des Fragebogens. So wurden viele Items nicht beantwortet. Dies gilt insbesondere für das Ereigniskriterium. Viele der Patientinnen erlebten nicht nur in ihrer Kindheit Traumatisierungen, sondern waren auch in ihrem späteren Leben extremen Stressoren ausgesetzt, so dass zum Teil Unklarheiten bestanden, auf welches Ereignis die Items zu beziehen sind, bzw. welches Ereignis letztlich zur Ausbildung einer PTSD geführt hatte. So gaben die Patientinnen in einem klinischen Interview zur Erfassung traumatischer Ereignisse nach der Pubertät durchschnittlich 3,59 ( $s=2,87$ ) traumatische Erlebnisse an, lediglich zwei Patientinnen berichteten keinen traumatischen Stress nach der Pubertät.

#### *8.1.2.5 Gynäkologische Anamnese aller Teilnehmerinnen*

Für alle Probandinnen wurde mit einem gynäkologischen Anamnesefragebogen die Einnahme oraler Kontrazeptiver erfasst. In der Kontrollgruppe wurde von 30% der Probandinnen orale Kontrazeptiva verwendet, in der Gruppe der PTSD-Patientinnen waren es 22,2%, in der CUBB-Gruppe 31,8, während keine der FMS-Patientinnen dieser Frage zustimmte. Ein statistischer Vergleich mittels Chi<sup>2</sup>-Test konnte nicht durchgeführt werden, da die Voraussetzungen nicht erfüllt waren. Weiterhin wurde gefragt, wie regelmäßig der Zyklus sei. In der FMS-Gruppe berichteten lediglich 36,8% der Frauen eine regelmäßige Periode, 57,9% waren bereits in der Menopause und eine Patientin berichtete einen unregelmäßigen Zyklus. Dies ist einerseits wohl auf das recht hohe Durchschnittsalter in dieser Patientinnengruppe zurückzuführen, andererseits auf die recht hohe Zahl an Gebärmutterentfernungen in dieser Gruppe (s.u.). In den anderen Untersuchungsgruppen berichtete jeweils der größte Teil der Probandinnen einen regelmäßigen Zyklus. Die genauen Zahlen können der Tabelle 8 entnommen werden.

		Gesamt	KG	PTSD	CUBB	FMS
Einnahme oraler Kontrazeptiva		22,5%)	30%	22,2%	31,8%	0%
Zyklus	Regelmäßig	74,2% (66)	90% (27)	88,9% (16)	72,7% (16)	36,8% (7)
	Unregelmäßig	9,0% (8)	3,3% (1)	11,1% (2)	18,2% (4)	5,3% (1)
	Menopause	16,9% (15)	9,7% (2)	-	9,1% (2)	57,9% (11)
Anzahl Gynäko- logischer OP's	Entfernung v. Myomen, Zysten, u.ä.	15	4	1	5	5
	Sterilisation	14	3	1	3	7
	Entfernung d. Gebärmutter	7	-	-	2	5
	Kaiserschnitt	5	1	-	2	2
	Abtreibung	4	-	1	2	1
	Ausschabung	4	-	1	2	1

Tabelle 8: Gynäkologische Anamnese: Einnahme oraler Kontrazeptiva, Zyklusmerkmale und Gynäkologische Operationen in allen Untersuchungsgruppen

Insbesondere die Schmerzpatientinnen gaben eine Vielzahl gynäkologischer Operationen an. Neben einem Eingriff zur Sterilisation war die Entfernung von Zysten, Myomen u.ä. die häufigste Ursache eine für einen operativen Eingriff. Art und Häufigkeit der operativen Eingriffe können für alle Untersuchungsgruppen der Tabelle 8 entnommen werden.

#### 8.1.2.6 Laborparameter

Zum Ausschluss entzündlicher Erkrankungen wurde ein kleines Blutbild sowie ein Differenzialblutbild bestimmt. Aus der Gruppe der PTSD-Patientinnen nahmen nur 11 Probandinnen an dieser Untersuchung teil, so dass nicht für alle Patientinnen dieser Gruppe Werte bestimmt werden konnten. Die folgende Tabelle zeigt die mittleren Werte für Leukozyten, Erythrozyten, Hämoglobin, Hämatokrit, MCV (Mean Cell Volume), MCH (Mean Corpuscular Hämoglobin) und Thrombozyten für die einzelnen Patientinnengruppen. Außerdem sind die jeweiligen Referenzbereiche dargestellt, sowie das Differenzialblutbild.

	Einheit/ Referenzbereich	KG (N=27) Mittelwert(SD)	PTSD (N=11) Mittelwert(SD)	CUBB (N=22) Mittelwert(SD)	FMS (N=19) Mittelwert(SD)	Signifikanztest
Kleines Blutbild						
Leukozyten	10 <sup>9</sup> /l 4.3-10.0	5,87 (1,06)	7,28 (2,37)	6,79 (1,73)	6,79 (1,74)	n.s.
Erythrozyten	10 <sup>12</sup> /l 4.20-6.30	4,39 (0,36)	4,36 (0,12)	4,39 (0,29)	4,42 (0,31)	n.s.
Hämoglobin	g/l 120-180	130,96 (10,52)	134,18 (6,45)	133,09 (7,32)	136,37 (9,80)	n.s.
Hämatokrit	l/l 0.37-0.52	0,4 (0,02)	0,39 (0,02)	0,4 (0,02)	0,4 (0,02)	n.s.
MCV	fl -	90,52 (5,18)	90,36 (4,39)	91,05 (3,53)	91,74 (3,59)	n.s.
MCH	pg 27-34	30,0 (1,82)	30,82 (1,17)	30,36 (1,56)	30,89 (1,24)	n.s.
Thrombozyten	10 <sup>9</sup> /l 140-440	267,63 (64,11)	280,18 (33,18)	254,68 (71,10)	271,58 (18,58)	n.s.
Differenzialblutbild						
Neutophile	% 37.0-80.0	55,38 (10,21)	59,34 (8,30)	55,06 (10,63)	58,21 (9,15)	n.s.
Lymphozyten	% 10.0-50.0	31,8 (8,50)	29,81 (6,99)	34,23 (9,28)	31,61 (8,60)	n.s.
Monozyten	% 0.0-12.0	9,12 (2,21)	7,48 (1,79)	7,83 (2,04)	6,68 (2,24)	P=.002 F <sub>df3,75</sub> =5,474
Eosinophile	% 0.0-7.0	3,13 (2,48)	2,74 (2,02)	2,44 (1,10)	3,06 (1,73)	n.s.
Baophile	% 0.0-2.5	0,57 (0,46)	0,63 (0,62)	0,43 (0,37)	0,43 (0,33)	n.s.

Tabelle 9: Varianzanalytischer Vergleich der Untersuchungsgruppen hinsichtlich der Laborparameter des kleinen Blutbildes und des Differenzialblutbildes (Abkürzungen: MCH: Mean Corpuscular Hämoglobin; MCV: Mean Cell Volume)

Die mittleren Werte des kleinen Blutbildes und des Differenzialblutbildes lagen für alle Patientinnengruppen innerhalb des Referenzbereiches. Nur hinsichtlich des prozentualen Monozytenanteils im Differenzialblutbild konnte im F-Test ein Gruppenunterschied gefunden werden, die FMS-Gruppe hatte hier im Mittel geringere Werte als die Kontrollgruppe, im Vergleich zu den anderen Patientinnengruppen bestand kein signifikanter Gruppenunterschied (Post-hoc: Bonferoni).

### 8.1.3 Psychopathologie

Der psychopathologische Befund wurde nach den Kriterien des DSM-IV (Saß et al., 1996) mittels des Klinischen Interviews für DSM-IV (SKID) erfasst. In der Tabelle 10 sind die Diagnosen für die einzelnen Patientinnen überblicksartig zusammengestellt.

Von den 18 PTSD-Patientinnen erfüllten sieben die Diagnose einer akuten Angsterkrankung. Von diesen Patientinnen hatten weitere drei zu der PTSD und der komorbiden Angsterkrankung eine akute Depression. Bei zehn der PTSD-Patientinnen konnte zudem die Lebenszeitdiagnose einer Depression gestellt werden. Diese Patientinnen berichteten keine akute depressive Symptomatik, hatten aber in der Vergangenheit das Vollbild einer Depression ausgebildet. Eine Patientin erfüllte die Kriterien einer Dysthymie (Lifetime), zwei weitere Patientinnen dieser Gruppe die Kriterien für die Lebenszeitdiagnose einer Angststörung, weitere vier Patientinnen die Kriterien für einen Alkohol- bzw. Opiatabusus (lifetime). Auffällig ist der hohe Anteil an Angststörungen und Depressionen in dieser Gruppe. 44% der PTSD-Patientinnen hatten eine akute oder Lebenszeitdiagnose einer weiteren Angststörung, die Kriterien einer Depression (akut oder lifetime) erfüllten 77% der Patientinnen.

Alle Patientinnen mit CUBB erfüllten die Kriterien einer Schmerzstörung nach DSM-IV (vgl. auch Kap. 4.2.). Acht dieser Patientinnen hatten zusätzlich eine akute Angsterkrankung, drei weitere hatten zusätzlich zwei komorbide Angsterkrankungen. Eine PTSD konnte bei zwei Patientinnen mit CUBB diagnostiziert werden. Die Kriterien einer Dysthymie erfüllten ebenfalls drei Patientinnen. Insgesamt konnten bei 59% der Patientinnen neben der Schmerzstörung eine oder mehrere weitere akute DSM-IV-Störungen diagnostiziert werden. Bei acht Patientinnen wurde zudem die Lebenszeitdiagnose einer Depression gestellt. Zwei weitere Patientinnen berichteten einen Alkoholabusus in der Vergangenheit.

Auch in der FMS-Gruppe erfüllten alle Patientinnen die Kriterien einer Schmerzstörung oder sogar das Vollbild einer Somatisierungsstörung. Sieben der Patientinnen erfüllten weiterhin die Kriterien mindestens einer komorbiden Angststörung, weitere zwei Patientinnen die einer Dysthymie. Eine Patientin hatte eine PTSD. Hinsichtlich der Lebenszeitprävalenz dieser Stichprobe gaben 15 der FMS-Patientinnen an, schon einmal unter einer depressiven Störung gelitten zu haben, das entspricht einem Anteil von 79% der FMS-Patientinnen in dieser Stichprobe. Eine Patientin gab einen Alkoholabusus (lifetime) an und drei Patientinnen hatten schon einmal das Vollbild einer PTSD ausgebildet.

Patientinnen	Achse 1 Akut- Diagnose 1	Achse 1 Akut- Diagnose 2	Achse 1 Akut- Diagnose 3	Achse 1 Akut- Diagnose 4	Achse 1 Akut- Diagnose 5	Achse 1 Lifetime- Diagnose 1	Achse 1 Lifetime- Diagnose 2	Achse 1 Lifetime- Diagnose 3
PTSD								
1	309.81	-	-	-	-	296.22	-	-
2	309.81	300.01	296.32	-	-	-	-	-
3	309.81	-	-	-	-	296.22	-	-
4	309.81	300.01	-	-	-	296.34	305.00	304.30
5	309.81	-	-	-	-	-	-	-
6	309.81	300.01	296.22	-	-	-	-	-
7	309.81	-	-	-	-	-	-	-
8	309.81	-	-	-	-	296.22	-	-
9	309.81	-	-	-	-	296.23	300.01	-
10	309.81	-	-	-	-	-	-	-
11	309.81	-	-	-	-	-	-	-
12	309.81	-	-	-	-	296.34	304.00	-
13	309.81	300.21	-	-	-	296.22	-	-
14	309.81	300.21	296.23	-	-	304.00	-	-
15	309.81	300.21	-	-	-	296.22	-	-
16	309.81	-	-	-	-	296.22	300.21	-
17	309.81	300.23	-	-	-	296.22	-	-
18	309.81	-	-	-	-	-	-	-
CUBB								
1	307.80	300.29	-	-	-	296.22	-	-
2	307.80	-	-	-	-	-	-	-
3	307.80	300.01	300.4	-	-	296.22	-	-
4	307.80	-	-	-	-	-	-	-
5	307.80	-	-	-	-	305.00	-	-
6	307.80	-	-	-	-	-	-	-
7	307.80	-	-	-	-	-	-	-
8	307.80	-	-	-	-	296.22	-	-
9	307.80	300.23	-	-	-	296.22	-	-
10	307.80	300.29	-	-	-	-	-	-
11	307.80	309.81	-	-	-	-	-	-
12	307.80	-	-	-	-	296.22	-	-
13	307.80	300.01	-	300.23	-	296.22	305.00	-
14	307.80	300.4	300.23	-	-	-	-	-
15	307.80	300.29	-	-	-	-	-	-
16	307.80	-	-	-	-	-	-	-
17	307.80	-	-	-	-	-	-	-
18	307.80	300.4	300.21	300.21	309.81	-	-	-
19	307.80	-	-	-	-	-	-	-
20	307.80	300.01	-	-	-	296.xx	-	-
21	307.80	300.21	300.23	-	-	-	-	-
22	307.80	300.21	-	-	-	300.23	-	-
FMS								
1	307.xx	300.4	300.23	-	-	-	-	-
2	307.80	-	-	-	-	309.81	-	-
3	307.80	300.29	-	-	-	296.22	-	-
4	307.80	-	-	-	-	296.22	-	-
5	300.81	300.29	-	-	-	296.22	-	-
6	300.81	300.29	300.02	300.23	-	296.22	-	-
7	307.80	-	-	-	-	296.22	-	-
8	307.80	-	-	-	-	296.22	-	-
9	307.80	-	-	-	-	296.22	-	-
10	300.81	300.01	-	-	-	296.22	-	-
11	307.80	300.23	300.22	-	-	296.22	-	-
12	307.80	309.81	-	-	-	-	-	-
13	307.80	-	-	-	-	296.22	-	-
14	307.80	300.4	-	-	-	-	-	-
15	307.80	-	-	-	-	296.22	-	-
16	307.80	-	-	-	-	296.xx	-	-
17	307.80	300.29	-	-	-	296.22	305.00	-
18	307.80	-	-	-	-	296.23	309.81	-
19	300.81	-	-	-	-	296.22	309.81	-

296.xx: Major Depression; 300.4: Dysthyme Störung; 300.01: Panikstörung ohne Agoraphobie; 300.21: Panikstörung mit Agoraphobie; 300.02: Generalisierte Angststörung; 309.81: Posttraumatische Belastungsstörung; 300.22: Agoraphobie; 300.23: Soziale Phobie; 300.29: Spezifische Phobie; 300.81: Somatisierungsstörung; 307.xx: Schmerzstörung; 305.00: Alkoholmissbrauch; 304.xx: Opiatabhängigkeit;

Tabelle 10: Psychologische Diagnosen der Patientinnen nach DSM-IV (APA, 1998)

## 8.2 Überprüfung der Hypothese 1: Die psychologischen Parameter

### 8.2.1 Überprüfung der Hypothese 1a)

#### 8.2.1.1 Psychosomatische Beschwerden

Zur Einschätzung eines weiten Spektrums an körperlichen Beschwerden wurde die Kurzform der Freiburger Beschwerdeliste (FBL-R) verwendet. Die einfaktorielle Varianzanalyse zeigte in der Beschwerdesumme einen signifikanten Gruppeneffekt. Die Post-hoc-Analyse (Bonferoni) ergab, dass alle Patientinnengruppen signifikant mehr körperliche Beschwerden berichteten als die Kontrollgruppe (Teststatistiken vgl. Tab. 11). Während sich die CUBB-Patientinnen nicht von den PTSD-Patientinnen unterschieden, berichteten die FMS-Patientinnen mehr Symptome als die anderen Patientinnen.

Ein ähnliches Bild ergab sich, wenn man die einzelnen Subskalen der FBL betrachtete. In der Varianzanalyse (einfaktorielle ANOVA) wurde für alle Skalen ein signifikanter Effekt des Faktors Gruppenzugehörigkeit gefunden. In der folgende Tabelle sind die Mittelwerte und Standardabweichungen (SD) für die einzelnen Skalen und die Gesamtbeschwerdesumme dargestellt.

FBL-Skalen	Gesamt (N=86)	CON (N=29)	PTSD (N=16)	CUBB (N=21)	FMS (N=19)	Signifikanz- test	Signifikanz
Allgemeinbefinden (SD)	21,22 (6,82)	15,11 (4,26)	23,24 (5,25)	22,74 (5,17)	27,18 (5,68)	$F_{3,81} = 24,81$	$p < .001$
Müdigkeit (SD)	19,51 (8,32)	11,48 (3,83)	22,50 (5,97)	20,45 (7,14)	28,26 (4,38)	$F_{3,80} = 41,13$	$p < .001$
Herz-Kreislauf (SD)	13,11 (6,38)	9,31 (1,85)	15,44 (7,09)	12,09 (5,70)	18,06 (7,17)	$F_{3,81} = 11,05$	$p < .001$
Magen-Darm (SD)	17,23 (7,47)	11,83 (3,70)	17,69 (6,54)	18,60 (6,00)	23,84 (8,27)	$F_{3,82} = 15,79$	$p < .001$
Kopf-Hals-Reizsyndrom (SD)	17,19 (7,68)	13,07 (3,77)	17,52 (8,77)	17,16 (6,73)	23,47 (8,42)	$F_{3,82} = 9,21$	$p < .001$
Anspannung (SD)	15,43 (7,12)	10,23 (3,41)	18,13 (6,30)	15,05 (6,18)	21,79 (7,12)	$F_{3,82} = 17,79$	$p < .001$
emotionale Reaktivität (SD)	20,83 (6,59)	16,63 (4,60)	24,19 (5,62)	22,46 (7,22)	22,84 (6,33)	$F_{3,82} = 8,06$	$p < .001$
Schmerz (SD)	20,41 (10,11)	11,94 (2,98)	19,56 (5,55)	19,52 (6,95)	35,47 (5,33)	$F_{3,82} = 80,73$	$p < .001$
Sensorik (SD)	21,19 (7,61)	16,33 (5,54)	23,38 (6,83)	20,52 (6,71)	27,74 (6,75)	$F_{3,82} = 13,28$	$p < .001$
Beschwerdesumme (SD)	165,50 (55,84)	115,35 (23,46)	184,63 (44,86)	165,30 (39,39)	228,66 (41,40)	$F_{3,80} = 38,49$	$p < .001$

Tabelle 11: Varianzanalytischer Vergleich der Subgruppen der FBL für alle Patientinnengruppen

Die Post-hoc-Analysen zeigten, dass bezüglich der Skalen „Schmerz“, „Müdigkeit“ und „Magen-Darm-Beschwerden“ alle Patientinnengruppen signifikant höhere Werte aufwiesen als die Kontrollgruppe. Die FMS-Patientinnen gaben weiterhin mehr Beschwerden auf diesen Skalen an als die PTSD- und CUBB-Patientinnen, die sich nicht unterschieden. Hinsichtlich der Skala „emotionale Reaktivität“ unterschieden sich die Patientinnengruppen nicht, sie hatten aber signifikant höhere Werte als die Kontrollpersonen. Auch auf den Skalen „Kopf-Hals-Reizsyndrom“ und „Herz-Kreislauf-Beschwerden“ hatten die FMS-Patientinnen die höchsten Werte, sie unterschieden sich jedoch nicht von den Patientinnen mit einer PTSD, wohl aber von denen mit CUBB und den Kontrollpersonen. Die CUBB-Patientinnen unterschieden sich in diesen zwei Skalen nicht von der Kontrollgruppe. Bezüglich der Skala „Sensorik“ wurde ein signifikanter Unterschied zwischen den FMS-Patientinnen und den CUBB-Patientinnen sowie den Kontrollpersonen gefunden, wobei die FMS-Patientinnen wiederum die höchsten Werte aufwiesen. Auch hinsichtlich der „Anspannung“ und des „Allgemeinbefindens“ gaben die Patientinnen mehr Beschwerden an als die Kontrollgruppe. Innerhalb der Patientinnengruppen unterscheiden sich ausschließlich die CUBB-Patientinnen von denen mit FMS, wobei die FMS-Patientinnen höhere Skalenwerte aufwiesen.

Im Wesentlichen spiegelte sich in diesen Analysen das Ergebnis des Gesamtbeschwerdeindexes wieder: während sich die CUBB- und die PTSD-Patientinnen in der Regel nicht unterschieden, gaben diese Gruppen jedoch auf den meisten Skalen mehr Beschwerden an als die Kontrollgruppe, die Belastung lag jedoch unter denen der FMS-Gruppe.

Das Vorliegen körperlicher Beschwerden wurde weiterhin mit dem Screening für somatoforme Störungen (SOMS-7) erfasst. Die Patientinnen wurden in diesem Fragebogen nach ihren Symptomen in den letzten sieben Tagen befragt. Die einfaktorielle Varianzanalyse ergab einen signifikanten Gruppeneffekt sowohl hinsichtlich der Symptomanzahl (Beschwerdesumme) als auch der Intensität der Beschwerden (Intensitätsindex). Die Mittelwerte und Standardabweichungen sowie die Teststatistik können Tab 12 entnommen werden. Es wurde ein signifikanter Effekt des Faktors Gruppe gefunden. Die Post-hoc-Analyse (Bonferoni) zeigte, dass die FMS-Patientinnen in beiden Skalen signifikant höhere Scores aufwiesen als die anderen Patientinnen. Die CUBB-Patientinnen unterschieden sich aber nicht von den Patientinnen mit einer PTSD. Alle

Patientinnengruppen unterschieden sich signifikant von der Kontrollgruppe (für alle signifikanten post-hoc Analysen gilt  $p < .01$ ).

SOMS-Skala	Gesamt-Kollektiv (N=84)	CON (N=29)	PTSD (N=16)	CUBB (N=20)	FMS (N=19)	Signifikanztest
Beschwerdesumme (SD)	13,28 (11,42)	2,72 (3,67)	16,01 (11,01)	15,60 (7,50)	24,66 (9,55)	$F_{3,80}=32,15$ $p < .001$
Intensität der Beschwerden (SD)	25,84 (26,02)	3,41 (4,89)	30,30 (26,95)	29,95 (14,11)	51,98 (27,10)	$F_{3,80}=26,899$ $p < .001$

Tabelle 12: Varianzanalytischer Vergleich der mittleren Skalenausprägungen des SOMS für alle Patientinnengruppen

Im Testmanual des SOMS sind Vergleichswerte mit einer Stichprobe von Patienten einer psychosomatischen Klinik angegeben. Die Patientinnen mit CUBB und PTSD lagen in der Beschwerdesumme mit einem mittleren Prozentrang von 53 bzw. 58 im Durchschnitt dieser psychosomatischen Patienten. Die FMS-Patientinnen lagen jedoch deutlich höher. Ein Prozentrang von 81 verweist hier auf den stark somatoformen Charakter der Erkrankung. Ein ähnliches Bild ergab die Betrachtung des Intensitätsindex. Während die Patientinnen mit CUBB und PTSD wieder einen mittleren Prozentrang im Vergleich mit den Patienten einer psychosomatischen Klinik erreichten (Prozentrang von 56 bzw. 57), lagen die FMS-Patientinnen auch hier mit einem mittleren Prozentrang von 84 deutlich höher. Die folgende Abbildung stellt die Ergebnisse noch einmal graphisch dar.

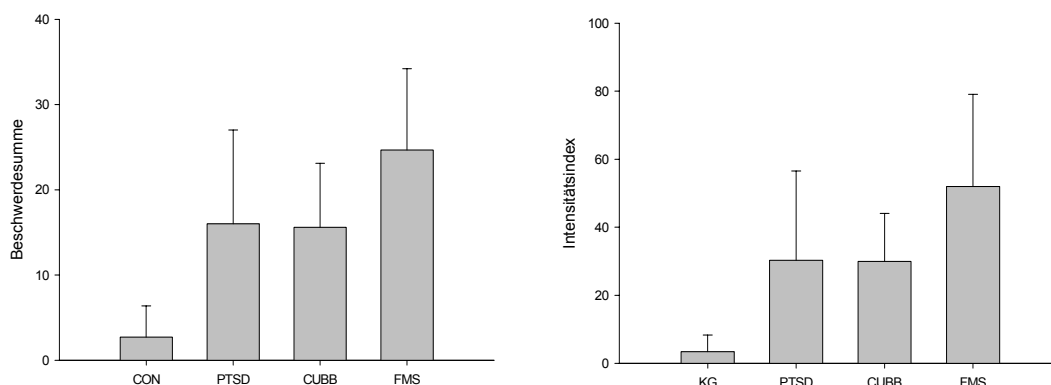


Abbildung 4: Mittlere Symptomanzahl und Intensität der Beschwerden im SOMS



### 8.1.1.2 Erschöpfung

Mit der Fatigue-Skale (FS) wurde die physische und mentale Erschöpfung der Probandinnen, sowie ein Gesamtwert der Erschöpfung ermittelt. Der Gruppenvergleich (einfaktorielle Varianzanalyse) zeigte auch hier einen signifikanten Unterschied zwischen den Untersuchungsgruppen. Die entsprechenden Mittelwerte und Teststatistiken sind in Tab 13 dargestellt.

Fatigue-Skale	Summe		physisch		mental	
	$\bar{x}$	s	$\bar{x}$	s	$\bar{x}$	s
KG (N=30)	0,63	1,67	0,40	1,25	0,23	0,68
PTSD (N=15)	4,87	3,48	2,93	2,34	1,93	1,79
CUBB (N=21)	4,24	3,49	2,86	2,29	1,38	1,72
FMS (N=19)	8,37	2,81	5,26	1,33	3,11	1,73
Teststatistik	F <sub>df:3,81</sub> : 30,31, p<.001		F <sub>df:3,81</sub> : 29,54, p<.001		F <sub>df:3,81</sub> : 15,8 p<.001	

Tabelle 13: Varianzanalytischer Vergleich der Patientinnengruppen hinsichtlich der Fatigue Symptomatik

Alle Patientinnengruppen wiesen im Mittel höhere Werte auf als die Kontrollpersonen. Die Post-hoc-Tests (Bonferoni) ergaben, dass sich die KG signifikant von allen Patientinnengruppen unterscheidet (p<.001). Während zwischen den Gruppen CUBB und PTSD keine Unterschiede gefunden wurden, hatten die FMS-Patientinnen auf allen Skalen der FS signifikant höhere Werte als die anderen Patientinnen.

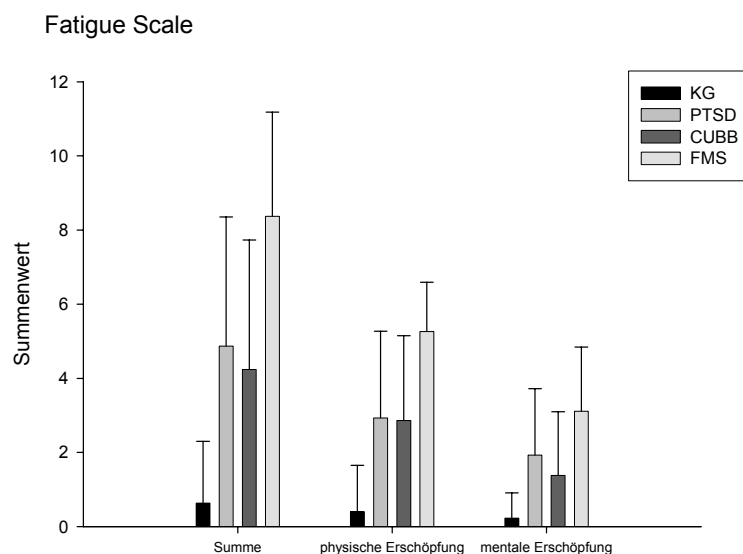


Abbildung 5: Die Erschöpfungssymptomatik (physische/ mentale Fatigue) für alle Patientinnengruppen

### 8.2.1.3 Depressivität

Hinsichtlich der Depressivität zeigte sich, dass die Patientinnen im Mittel im SDS eine leichte Depression aufwiesen, im DSI die PTSD-Patientinnen sogar eine mittlere Ausprägung zeigten, während die Kontrollgruppe generell im unauffälligen Wertebereich lag. Die CUBB-Patientinnen lagen nur im Selbstbeurteilungsfragebogen klar im Wertebereich einer leichten Depression. Die Selbsteinschätzung und das Interview korrelierten zu  $r=.746$  ( $p<.001$ ). Die Mittelwerte, Standardabweichungen sowie die Teststatistik sind für alle Gruppen in der folgenden Tabelle zusammengefasst.

DSI	N	Mittelwert	Standard- abweichung		SDS	N	Mittelwert	Standar- abweichung
KG	31	28,43	4,46		KG	30	33,79	5,68
PTSD	16	49,06	10,30		PTSD	17	54,88	12,23
CUBB	24	39,69	13,93		CUBB	20	54,01	12,80
FMS	20	44,97	11,02		FMS	18	54,17	10,42
Werte < 40: keine Depression, Werte 40-47: leichte Ausprägung, 48-55: mittlere Ausprägung					Werte < 50: keine Depression, 51-59 leichte Ausprägung			
Teststatistik: $F_{df\ 3,81}: 18,77; p<.001$					Teststatistik: $F_{df\ 3,81}: 26,72; p<.001$			

Tabelle 14: Varianzanalytischer Vergleich der Patientinnengruppen hinsichtlich der mittleren Depressivität

Ein Mittelwertevergleich zwischen den Gruppen (einfaktorielle ANOVA) ergab einen signifikanten Gruppeneffekt für beide Verfahren (vgl. Tab. 14). Die Werte der Patientengruppen lagen im Mittel in beiden Verfahren höher als die gesunder Kontrollpersonen. Der Post-hoc-Vergleich (Bonferoni) erbrachte folgende Ergebnisse: Im DSI unterschied sich die KG signifikant von allen Patientinnengruppen, außerdem unterschieden sich CUBB und PTSD signifikant ( $p<.005$ ), während zwischen PTSD und FMS bzw. CUBB und FMS kein signifikanter Unterschied bestand. Im SDS unterschied sich die Kontrollgruppe signifikant von allen Patientengruppe ( $p<.001$ ), die Patientengruppen unterschieden sich nicht signifikant voneinander.

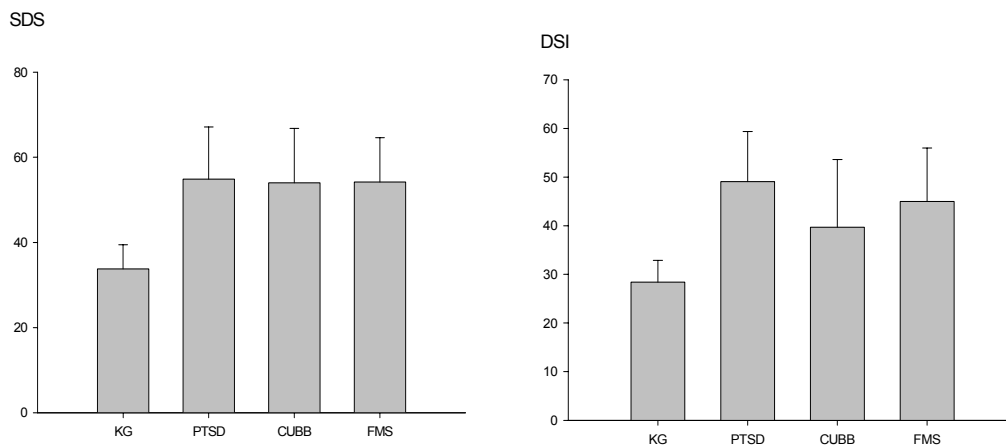


Abbildung 6: Die Depressivität: Selbst (SDS) - und Fremdbeurteilung (DSI)

#### 8.2.1.4 Ängstlichkeit

Mit Hilfe des STAI wurde die Trait-Ängstlichkeit der Patientinnen eingeschätzt. Die einfaktorielle ANOVA ergab einen signifikanten Mittelwertunterschied zwischen den Gruppen ( $F_{df=3,80}: 23,503, p<.001$ ). Die Post-hoc-Analyse (Bonferoni) zeigte, dass die Probandinnen der Kontrollgruppe im Mittel signifikant weniger Ängstlichkeit berichten als die Patientinnen ( $p<.001$ ), zwischen den Patientinnengruppen hingegen kein signifikanter Unterschied besteht.

STAI	KG (N=30)	PTSD (N=16)	CUBB (N=19)	FMS (N=19)
Mittelwert (SD)	30,24 (6,29)	50,31 (10,00)	47,94 (12,05)	47,58 (10,90)
Mittlerer Prozentrang	33	90	83	83

Tabelle 15: Varianzanalytischer Vergleich der Patientinnengruppen hinsichtlich der mittleren Trait-Ängstlichkeit

Die Betrachtung der mittleren Prozenträge zeigte, dass der Unterschied der Patientinnengruppen zu der KG in einem klinisch bedeutsamen Bereich lag. Während die Kontrollgruppe im Mittel einen Prozentrang von 33 aufwies und somit als unauffällig bzw. unterdurchschnittlich ängstlich anzusehen ist, lagen die CUBB- und FMS-Patientinnen bei

einem Prozentrang von 83 und die PTSD-Patientinnen bei einem mittleren Prozentrang von 90. Die Patientinnen waren demnach hinsichtlich der erlebten Trait-Ängstlichkeit als klinisch auffällig zu bezeichnen.

## 8.2.2 Überprüfung der Hypothese 1b)

### 8.2.2.1 Traumatische Erfahrungen in der Kindheit

Mit Hilfe eines strukturierten Interviews wurden traumatische Erfahrungen in der Kindheit erfasst. Die Ereignisse lassen sich in vier Kategorien beschreiben: 1) generelle Traumata, wie der Verlust einer wichtigen Bezugsperson, 2) erzieherische und körperliche Bestrafung, 3) negative emotionale Erfahrungen bzw. emotionale Vernachlässigung und 4) sexuelle Gewalterfahrungen.

Da die Daten (Summenscores) des ETI nicht intervallskaliert sind, wurde eine Rangvarianzanalyse für mehrere unabhängige Stichproben (Kruskal-Wallis-Test) durchgeführt. Mittels nichtparametrischer Tests für zwei unabhängige Stichproben (Mann-Whitney-U-Test) wurde anschließend überprüft, inwieweit sich die einzelnen Untersuchungsgruppen voneinander unterscheiden. Zur Festlegung des Signifikanzniveaus wurde eine  $\alpha$ -Fehler-Adjustierung für die jeweils sechs Einzelgruppenvergleiche pro Skala vorgenommen. Dementsprechend ergab sich ein Signifikanzniveau für die Einzeltests von  $p=.008$  ( $p=.05/6$ ).

In der folgenden Tabelle sind die Mittelwerte und Standardabweichungen für den Summenscore des ETI dargestellt. Auf die Darstellung der mittleren Ränge wurde verzichtet, da die Mittelwerte anschaulicher erscheinen. Die Teststatistik der Rangvarianzanalyse kann ebenfalls der Tabelle entnommen werden.

Summenscore (SD)	Gesamtkollektiv (N=89)	KG (N=30)	PTSD (N=18)	CUBB (N=22)	FMS (N=19)	Signifikanz
generelle Traumata	69,56 (146,39)	4,93 (15,88)	214,56 (204,49)	44,84 (96,38)	62,84 (158,39)	$\chi^2_{(3)} = 36,54$ $p < .001$
erzieherische & körperliche Bestrafung	68,94 (197,32)	9,40 (15,75)	220,89 (398,51)	29,18 (53,99)	65,05 (74,97)	$\chi^2_{(3)} = 19,60$ $p < .001$
emotionale Erfahrungen	202,56 (350,01)	10,13 (35,73)	635,00 (500,35)	96,82 (159,12)	219,16 (261,18)	$\chi^2_{(3)} = 48,16$ $p < .001$
sexuelle Erfahrungen	36,44 (115,46)	0,70 (3,65)	144,94 (210,05)	0,68 (1,72)	31,47 (89,39)	$\chi^2_{(3)} = 31,39$ $p < .001$

Tabelle 16: Vergleich traumatischer Erfahrungen in der Kindheit für alle Patientinnengruppen

In der Rangvarianzanalyse zeigte sich ein deutlicher Effekt des Faktors Gruppe in allen vier Kategorien des ETI, wobei die Kontrollgruppe durchgehend die niedrigsten Werte und die PTSD-Gruppe die höchsten Werte aufwies. Allerdings sei an dieser Stelle noch einmal darauf hingewiesen, dass die PTSD-Patientinnen ihre Symptomatik infolge traumatischer Erlebnisse in der Kindheit ausgebildet hatten. Die folgende Tabelle zeigt die Ergebnisse der Einzelgruppenvergleiche mittels Mann-Whitney-U-Test.

Mann-Whitney-U-Test	KG vs. PTSD	KG vs. CUBB	KG vs. FMS	PTSD vs. CUBB	PTSD vs. FMS	CUBB vs. FMS
generelle Traumata	U=26,5 p<.001	U=183,5 P=.005	U=132,0 p<.001	U=56,5 p<.001	U=59,0 p<.001	n.s.
erzieherische & körperliche Bestrafung	U=94,0 p<.001	n.s.	U=133,5 P=.002	n.s.	n.s.	n.s.
emotionale Erfahrungen	U=18,5 p<.001	U=191,0 P=.002	U=59,5 p<.001	U=39,0 p<.001	U=73,0 p=.003	n.s.
sexuelle Erfahrungen	U=18,0 p<.001	n.s.	n.s.	U=13,5 p<.001	U=49,0 p<.001	n.s.

Tabelle 17: Ergebnisse der ranganalytischen Auswertung des ETI, Einzelgruppenvergleiche

Der Vergleich zwischen Kontrollgruppe und PTSD-Patientinnen zeigte, dass die PTSD-Patientinnen auf allen Skalen des ETI höhere Werte aufwiesen als die gesunden Probandinnen. Die Patientinnen mit CUBB unterschieden sich hinsichtlich der Skalen „generelle Traumata“ und „emotionale Erfahrungen“ von den Kontrollpersonen, die einen geringeren Summenscore erreichten. Die FMS-Patientinnen waren ebenfalls auf den Skalen „generelle Traumata“, „erzieherische und körperliche Bestrafung“ und „emotionale Erfahrungen“ durch höhere Skalenwerte gekennzeichnet als die KG. Allerdings sei an dieser Stelle darauf verwiesen, dass ein Ausschlusskriterium für die Kontrollgruppe das Vorliegen einer sexuellen oder körperlichen Traumatisierung in der Kindheit war. Die Betrachtung der Patientinnengruppen untereinander ergab, dass sich die Patientinnen mit CUBB nicht von denen mit FMS unterschieden. Dies galt für alle Skalen des ETI. Die Schmerzpatientinnen (CUBB und FMS) gaben aber signifikant weniger Belastungen auf den Skalen „generelle Traumatisierungen“, „emotionale Erfahrungen“ und „sexuelle Erfahrungen“ an als die Patientinnen mit PTSD.

Neben der Traumageschichte in der Kindheit wurde die allgemeine Stressbelastung in der Kindheit mit Hilfe eines Fragebogens (BRI-S) erfasst. Hinsichtlich des Summenscores dieses Fragebogens ergab sich ein ähnliches Bild wie bei der Betrachtung des ETI. Die

einfaktorielle ANOVA ergab einen signifikanten Effekt des Faktors Gruppe ( $F_{df:3,80}=40,604, p<.001$ ).

BRI-S	KG	PTSD	CUBB	FMS
Mittelwert	65,48	133,25	89,94	97,50
Standardabweichung	13,45	13,76	27,26	23,16

Tabelle 18: Varianzanalytischer Vergleich der allgemeinen Stressbelastung in der Kindheit

Die Post-hoc-Vergleiche zeigten, dass alle Patientinnengruppen signifikant mehr Stress in der Kindheit berichteten als die Kontrollgruppe. Während sich die CUBB-Patientinnen nicht von denen mit FMS unterschieden, war die Belastung bei den Schmerzpatientinnen signifikant geringer ausgeprägt als bei den PTSD-Patientinnen (Signifikanzniveau für alle signifikanten post-hoc Vergleiche:  $p<.001$ ).

### 8.2.2.2 Traumatischer und Chronischer Stress im Erwachsenenalter

Mit einem strukturierten Interview (Trauma Assessment for Adults, TAA) wurden traumatische Erlebnisse im Erwachsenenalter, bzw. nach der Pubertät erfasst. In der Kontrollgruppe wurden durchschnittlich 0,5 derartige Ereignisse berichtet, während es in der CUBB-Gruppe 2,05 Ereignisse waren, in der FMS-Gruppe 2,79 und in der Gruppe der PTSD-Patientinnen 3,59. Die einfaktorielle Varianzanalyse ergab einen signifikanten Effekt des Faktors Gruppe ( $F_{df:3,84} = 11,268 p<.001$ ). Die Post-hoc-Analysen (Bonferoni) zeigten, dass sich die Kontrollgruppe signifikant von jeder Patientinnengruppe unterschied, die Patientengruppen untereinander aber keine Unterschiede aufwiesen. Alle Patientinnen hatten demnach im Mittel nach der Pubertät mehr Traumata erlebt als die Kontrollpersonen.

TAA	Gesamtkollektiv (N=88)	KG (N=30)	PTSD (N=17)	CUBB (N=22)	FMS (N=19)	Signifikanz
Anzahl der Ereignisse (SD)	1,98 (2,21)	0,50 (0,78)	3,59 (2,87)	2,05 (1,59)	2,79 (2,37)	$F_{df:3,84} = 11,268$ $p<.001$

Tabelle 19: Varianzanalytischer Vergleich der Gruppen hinsichtlich traumatischer Erfahrungen im Erwachsenenalter

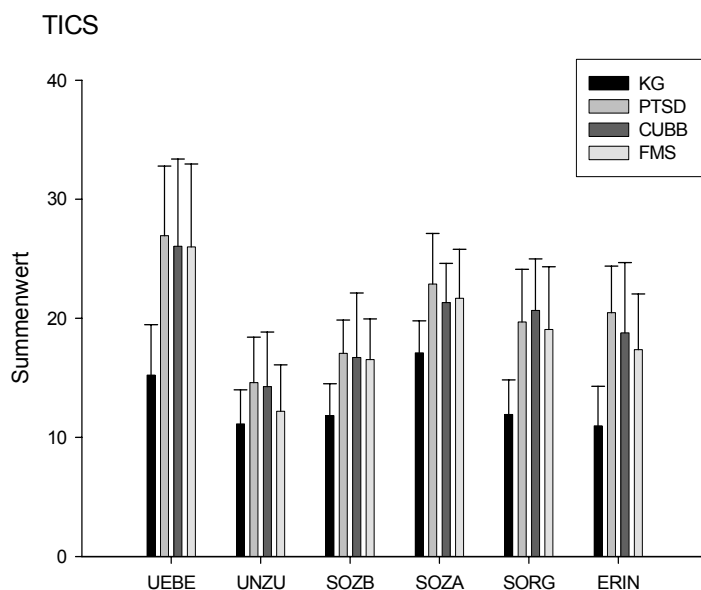
Weiterhin wurde das Erleben chronischer Belastungen im letzten Jahr erfasst (TICS). Auf allen Skalen sowie dem Gesamtsummenwert bestanden signifikante Gruppenunterschiede

(einfaktorielle VA). Die Post-hoc-Analysen zeigten, dass sich die Kontrollgruppe auf allen Skalen signifikant von den Patientengruppen unterschied, während sich die Patientengruppen untereinander nicht unterschieden.

Skalen Mittelwert (SD) Prozentrang	Gesamtkollektiv (N=78)	KG (N=29)	PTSD (N=16)	CUBB (N=17)	FMS (N=16)	Signifikanz
Arbeitsüberlastung	22,49 (7,93)	15,24 (4,22) 11	26,94 (5,84) 73	26,05 (7,33) 73	26,00 (6,96) 73	$F_{(3,80)} = 21,60$ $p < .001$
Arbeitsunzufrieden- heit	12,80 (3,95)	11,14 (2,85) 37	14,59 (3,83) 68	14,26 (4,59) 68	12,19 (3,90) 50	$F_{(3,77)} = 4,35$ $p < .01$
soziale Belastung	15,04 (4,26)	11,83 (2,68) 11	17,06 (2,79) 72	16,72 (5,40) 63	16,53 (3,41) 63	$F_{(3,79)} = 11,81$ $p < .001$
Mangel an sozialer Anerkennung	20,26 (4,19)	17,10 (2,68) 41	22,88 (4,24) 80	21,32 (3,30) 74	21,68 (4,11) 74	$F_{(3,80)} = 12,56$ $p < .001$
Sorgen & Besorgnis	17,07 (5,59)	11,93 (2,90) 11	19,69 (4,42) 68	20,65 (4,34) 73	19,06 (5,26) 68	$F_{(3,79)} = 23,31$ $p < .001$
belastende Erinnerungen	16,07 (5,83)	10,97 (3,32) 10	20,47 (3,91) 82	18,78 (5,90) 72	17,37 (4,67) 65	$F_{(3,79)} = 21,40$ $p < .001$
Gesamtsumme	102,32 (26,17)	78,21 (14,24)	121,00 (16,20)	119,06 (21,86)	109,56 (22,26)	$F_{(3,74)} = 28,01$ $p < .001$

Tabelle 20: Varianzanalytischer Vergleich der Untersuchungsgruppen hinsichtlich aller Skalen des TICS

Für den TICS werden Normwerte und Prozentränge angegeben, die an einer Stichprobe von 1258 Personen ermittelt wurden. Es zeigte sich, dass die Kontrollpersonen im Vergleich zur Normstichprobe eine geringe bis mittlere Stressbelastung während des letzten Jahres angaben. Auf der Skala „Mangel an sozialer Anerkennung“ lag die KG bei einem mittleren Prozentrang von 41, auf der Skala „Arbeitsunzufriedenheit“ bei einem Prozentrang von 37 respektive 11 auf den anderen Skalen. Die Patientinnen lagen demnach deutlich höher, mit mittleren Prozenträngen von 68 bis 82. Auf der Skala „Arbeitsunzufriedenheit“ allerdings gaben die FMS-Patientinnen deutlich geringere Werte an als die anderen Patientinnengruppen, und lagen mit einem mittleren Prozentrang von 50 in einem mittleren Bereich, verglichen mit der Normstichprobe. Auch die sozialen Belastungen wurden von den FMS-Patientinnen aber auch von den CUBB-Patientinnen geringer eingeschätzt, sie lagen hier bei einem mittleren Prozentrang von 63, während die PTSD-Patientinnen bei 72 lagen. Diese Unterschiede waren statistisch jedoch nicht signifikant.



UEBE: Arbeitsüberlastung; UNZU: Arbeitsunzufriedenheit; SOZB: soziale Belastung; SOZA: Mangel an sozialer Anerkennung; SORG: Sorgen/Besorgnis; ERIN: belastende Erinnerungen

Abbildung 7: Chronischer Stress: Darstellung der Subskalen des TICS

#### 8.2.2.4 Das Erleben von „daily hassles“

Neben Stressoren wurde auch das Erleben sogenannter daily hassles erfasst. Die DHS erfasst neben der Anzahl erlebter „daily hassles“ im vergangenen Monat, auch eine Einschätzung des Schweregrades dieser Ereignisse. Die Varianzanalyse ergab einen signifikanten Effekt des Faktors Gruppe. Auch hier berichtete die Kontrollgruppe die wenigsten Ereignisse. Die Post-hoc-Analysen zeigten, dass sich die KG signifikant von allen Patientinnengruppen unterschied, sowohl hinsichtlich der Anzahl der Ereignisse als auch des Summenscores, der die qualitative Einschätzung der Patientinnen berücksichtigt. Auch innerhalb der Patientinnengruppen gab es Unterschiede. Die PTSD-Patientinnen hatten signifikant höhere Werte auf beiden Skalen als die FMS-Gruppe. Die CUBB-Patientinnen unterschieden sich allerdings weder von den PTSD-Patientinnen noch von den FMS-Patientinnen.



	Gesamtkollektiv (N=68)	KG (N=27)	PTSD (N=13)	CUBB (N=14)	FMS (N=14)	Signifikanz	Post-hoc
Summenscore	46,86 (31,58)	14,41 (10,18)	80,62 (48,53)	53,57 (37,34)	46,86 (31,58)	$F_{(3,64)} = 14,49$ $p < .001$	KG < CUBB, FMS, PTBS; FMS < PTSD
Anzahl der Ereignisse (SD)	24,63 (19,42)	6,86 (1,32)	23,28 (6,46)	18,53 (4,95)	14,67 (3,92)	$F_{(3,64)} = 14,62$ $p < .001$	KG < CUBB, FMS, PTBS; FMS < PTSD

Tabelle 21: Varianzanalytischer Vergleich zwischen allen Untersuchungsgruppen der DHS

### 8.2.3 Überprüfung der Hypothese 1c)

Mittels multipler linearer Regressionsanalysen sollte überprüft werden, inwieweit sich die aktuelle Symptomatik der Patientinnen durch die berichtete Stressbelastung vorhersagen lässt. Für das Erleben traumatischen Stresses in der Kindheit wurde der Gesamtscore des ETI verwendet. Dieser Score ist eine Addition der Werte der vier Unterskalen „generelle Traumata“, „körperliche Gewalt/ erzieherische Bestrafung“, „emotionale Vernachlässigung“ und „sexuelle Gewalt“. Weiterhin ging der Gesamtscore des TAA (Trauma Assessment for Adults) als Maß für Traumatisierungen im Erwachsenenalter in die Analyse ein. Die aktuelle Stressbelastung wurde mit Hilfe des TICS erfasst. Die Belastung durch daily hassles wurde nicht in die Analyse aufgenommen, da viele Patientinnen diesen Fragebogen nicht vollständig ausgefüllt hatten. Als Kontrollvariable wurde ebenfalls das Alter in die Regressionsanalyse einbezogen, da zum Teil signifikante Altersunterschiede zwischen den Gruppen bestanden (vgl. Kap.8.1.1.). Die Prädiktoren wurden blockweise nacheinander in die jeweiligen Regressionsanalysen eingeführt.

#### 8.2.3.1 Überprüfung des Zusammenhangs zwischen der Schwere der PTSD und Stress

Für die PTSD-Patientinnen wurde die Schwere der Symptomatik mit der deutschen Version der „Post Traumatic Stress Diagnostic Scale“ (PDS) eingeschätzt. Es sollte überprüft werden, inwieweit sich die aktuelle Symptomschwere (symptom severity index) durch die oben genannten Variablen vorhersagen lässt. 15 Patientinnen hatten alle für die Analyse notwendigen Fragebögen ausgefüllt.

Die entsprechenden Teststatistiken sind in der folgenden Tabelle zusammengefasst.

Prädiktorvariablen	R <sup>2</sup>	Korrigiertes R <sup>2</sup>	Änderung in R <sup>2</sup>	Änderung in F	Änderung in Signifikanz von F	Standardisiertes $\beta$	T	p
ETI-Gesamtscore	0,116	0,048	0,116	1,710	0,214	-0,286	-0,976	.352
TAA	0,356	0,248	0,240	4,464	0,056	0,217	0,848	.416
TICS	0,589	0,477	0,233	6,229	0,030	0,536	1,810	.100
Alter	0,595	0,433	0,006	0,148	0,709	0,100	0,384	.709
Modell: F=3,668, df=4,10, p=.043, Durbin-Watson-Statistik: 2,115								

Tabelle 22: Lineare multiple Regressionsanalyse der PTSD-Symptomstärke (AV) für die Gruppe der PTSD-Patientinnen.

Bei Betrachtung der Ergebnisse der Regressionsanalyse fällt auf, dass das Gesamtmodell zwar signifikant ist ( $p=.043$ ), die einzelnen Prädiktoren aber keinen eigenständigen signifikanten Beitrag leisteten. Unter Ausschluss der Variable Alter, also einem Modell mit den Prädiktoren traumatischer Stress in der Kindheit (ETI), Traumata im Erwachsenenalter (TAA) und aktueller chronischer Stress (TICS), fand sich ein signifikanter prädiktiver Effekt des TICS ( $p=.03$ ). Ein Modell mit diesen Variablen war ebenfalls signifikant ( $F_{df:3,11}=5,249$ ,  $p=.017$ ). Den stärksten Einfluss auf die Symptomstärke der PTSD scheint demnach die erlebte Stressbelastung des vergangenen Jahres zu haben (TICS). Die Schwere der aktuellen PTSD-Symptomatik scheint also wesentlich von aktuellen Stressoren mediiert zu sein, wenn auch die Auslöser der Symptomatik in der Kindheit lagen. Die teststatistischen Kennwerte dieser Analyse sind in der folgenden Tabelle dargestellt.

Prädiktorvariablen	R <sup>2</sup>	Korrigiertes R <sup>2</sup>	Änderung in R <sup>2</sup>	Änderung in F	Änderung in Signifikanz von F	Standardisiertes $\beta$	T	p
ETI-Gesamtscore	0,116	0,048	0,116	1,710	0,214	-0,341	-1,307	.326
TAA	0,356	0,248	0,240	4,464	0,056	0,520	2,113	.428
TICS	0,589	0,477	0,233	6,229	0,030	0,598	2,496	.030
Modell: F=5,249, df=3,11, p=.017, Durbin-Watson-Statistik: 2,267								

Tabelle 23: Lineare multiple Regressionsanalyse der PTSD-Symptomstärke (AV) für die Gruppe der PTSD-Patientinnen ohne den Prädiktor Alter.

### 8.2.3.2 Überprüfung des Zusammenhangs zwischen Schmerz und Stress

Für die Schmerzpatienten wurde die Beeinträchtigung anhand des PDI (Beeinträchtigung durch den Schmerz), der FBL-R (Stärke somatischer Beschwerden), der Fatigue-Scale (physische und mentale Erschöpfung) sowie des Gesamtscores des MSCI-Interviews (Erfassung des Chronifizierungsgrades der Erkrankung) bestimmt. Als Prädiktoren wurden ebenfalls die Maße der Stressbelastung (ETI-Gesamtscore, TAA-Summe, TICS-Gesamtscore) ausgewählt sowie die Kontrollvariable Alter. Die Analyse wurde für alle Schmerzpatientinnen, also CUBB und FMS (N=33) gemeinsam durchgeführt.

Für die abhängigen Variablen „Beeinträchtigung durch den Schmerz“ (PDI) und „Stärke der somatischen Beschwerden“ (FBL-R) konnte mit den verwendeten Prädiktorvariablen kein signifikantes Modell detektiert werden.

Hinsichtlich der Fatigue-Symptomatik war das Gesamtmodell unter Einbeziehung aller genannter Variablen ebenfalls nicht signifikant. Die teststatistischen Ergebnisse sind in Tab. 24 zusammengefasst.

Prädiktorvariablen	R <sup>2</sup>	Korrigiertes R <sup>2</sup>	Änderung in R <sup>2</sup>	Änderung in F	Änderung in Signifikanz von F	Standardisiertes $\beta$	T	p
ETI-Gesamtscore	0,059	0,029	0,059	1,949	0,173	0,183	1,049	.303
TAA	0,199	0,145	0,140	5,228	0,029	0,379	2,074	.047
TICS	0,199	0,116	0,000	0,001	0,970	-0,006	-0,035	.973
Alter	0,199	0,084	0,000	0,000	0,997	0,001	0,003	.997

Modell: F=1,737, df=4,28, p=.170, Durbin-Watson-Statistik: 1,923

Tabelle 24: Lineare multiple Regressionsanalyse der Fatigue-Symptomatik (AV) für alle Schmerzpatientinnen.

Es zeigte sich, dass lediglich die Variable „traumatische Erfahrungen im Erwachsenenalter“ einen signifikanten Einfluss auf die abhängige Variable „Fatigue-Symptomatik“ hat, das Gesamtmodell aber nicht signifikant ist.

Um diesen Effekt genauer zu überprüfen, wurden getrennte Regressionsanalysen für die Variablen mentale und physische Fatigue mit den Prädiktoren traumatischer Stress in der Kindheit (ETI) und im Erwachsenenalter (TAA) durchgeführt. Insgesamt konnten die Daten von 40 Schmerzpatientinnen in der Analyse berücksichtigt werden.

Es konnte so ein signifikantes Gesamtmodell detektiert werden ( $F=1,737$ ,  $df=2,37$ ,  $p=.021$ ). Die beiden Prädiktorvariablen „traumatischer Stress in der Kindheit“ und „traumatischer Stress im Erwachsenenalter“ leisteten jeweils eine tendenziell signifikante Vorhersage auf die Variable mentale Fatigue. Die teststatistischen Kennwerte sind in der folgenden Tabelle dargestellt.

Prädiktorvariablen	R <sup>2</sup>	Korrigiertes R <sup>2</sup>	Änderung in R <sup>2</sup>	Änderung in F	Änderung in Signifikanz von F	Standardisiertes $\beta$	T	p
ETI-Gesamtscore	0,118	0,095	0,118	5,103	0,030	0,287	1,893	.066
TAA	0,189	0,145	0,070	3,207	0,082	0,271	1,791	.082
Modell: $F=1,737$ , $df=2,37$ , $p=.021$ , Durbin-Watson-Statistik: 1,758								

Tabelle 25: Lineare multiple Regressionsanalyse der mentalen Fatigue-Symptomatik (AV) für alle Schmerzpatientinnen.

Hinsichtlich der Variable physische Fatigue konnte kein signifikanter Effekt der Prädiktoren gefunden werden. Die genaue statistische Auswertung findet sich in der folgenden Tabelle.

Prädiktorvariablen	R <sup>2</sup>	Korrigiertes R <sup>2</sup>	Änderung in R <sup>2</sup>	Änderung in F	Änderung in Signifikanz von F	Standardisiertes $\beta$	T	p
ETI-Gesamtscore	0,034	0,009	0,034	1,355	0,252	0,143	0,881	.384
TAA	0,074	0,024	0,039	1,573	0,218	0,203	1,254	.218
Modell: $F=1,474$ , $df=2,37$ , $p=.242$ , Durbin-Watson-Statistik: 1,691								

Tabelle 26: Lineare multiple Regressionsanalyse der physischen Fatigue-Symptomatik (AV) für alle Schmerzpatientinnen.

Die Analysen zeigten, dass erlebter traumatischer Stress in der Kindheit sowie im Erwachsenenalter eher einen Einfluss auf die mentale Fatigue-Symptomatik hat und weniger auf die physische Erschöpfung. Wie in den vorangegangenen Regressionsanalysen gezeigt wurde, konnte die Schmerzsymptomatik (Schmerzstärke und somatische Beeinträchtigung) ebenfalls nicht durch Parameter der Stressbelastung vorhergesagt werden. Die Stressbelastung scheint somit eher einen Einfluss auf mentale Beeinträchtigungen zu haben.

Hinsichtlich des Chronifizierungsgrades konnte mit den stressbezogenen Prädiktorvariablen ein signifikantes Modell gefunden werden ( $N=33$ ). Einen signifikanten

Effekt hatte allein die Variable „traumatischer Stress in der Kindheit“, wohingegen Stressoren im Erwachsenenalter keinen entscheidenden Einfluss auf die Chronifizierung der Erkrankung ausübten. Die teststatistischen Kennwerte sind in der folgenden Tabelle subsummiert.

Prädiktorvariablen	R <sup>2</sup>	Korrigiertes R <sup>2</sup>	Änderung in R <sup>2</sup>	Änderung in F	Änderung in Signifikanz von F	Standardisiertes $\beta$	T	p
ETI-Gesamtscore	0,204	0,179	0,204	7,953	0,008	0,340	2,264	.031
TAA	0,269	0,220	0,065	2,661	0,113	0,222	1,409	.170
TICS	0,337	0,268	0,068	2,974	0,095	-0,176	-1,114	.275
Alter	0,404	0,322	0,070	3,305	0,080	0,293	1,818	.080

Modell: F=4,804, df=4,28, p=.004, Durbin-Watson-Statistik: 1,246

Tabelle 27: Lineare multiple Regressionsanalyse des Chronifizierungsgrades (AV) für alle Schmerzpatientinnen.

## 8.2.4 Überprüfung der Hypothese 1d)

### 8.2.4.1 Die Prävalenz von PTSD bei den CUBB- und FMS-Patientinnen

Wie schon in Kapitel 8.1.3. beschrieben konnte in der Stichprobe der CUBB-Patientinnen bei zwei Patientinnen eine akute PTSD diagnostiziert werden. Das entspricht einem prozentualen Anteil von 9%. In der FMS-Gruppe berichtete eine Patientin alle Symptome einer akuten PTSD, drei weitere hatten in ihrer Lebensgeschichte schon einmal das Vollbild einer PTSD ausgebildet. Diese vier Patientinnen entsprechen somit einem prozentualen Anteil von 21% in dieser Gruppe.

Die Prävalenz von PTSD in unserer Stichprobe war demnach nicht besonders hoch. Legt man die Prävalenzzahlen der National Comorbidity Studie (Kessler et al., 1995) zu Grunde, die eine Lebenszeitprävalenz einer PTSD bei Frauen von 10,4% fanden, lag die Rate in der Gruppe der CUBB-Patientinnen in der Nähe dieser Zahl, die der FMS-Patientinnen leicht darüber.

### 8.2.4.2 Die Prävalenz chronischer Unterbauchbeschwerden bei FMS und PTSD

Bei allen FMS-Patientinnen wurde ein gynäkologisches Interview durchgeführt und nach dem Bestehen chronischer Unterbauchschmerzen gefragt. Von 19 FMS-Patientinnen gaben

zehn an, auch unter chronischen Unterbauchbeschwerden zu leiden, für die keine gynäkologische Ursache gefunden wurde. Das entspricht einem Anteil von fast 53%. Bei den meisten Patientinnen bestanden diese Schmerzen schon länger als fünf Jahre. Die genauere Schmerzcharakteristik kann der Tabelle 28 entnommen werden. Dort sind zum Vergleich auch die Angaben der CUBB-Patientinnen dargestellt.

Leider konnte nur bei 11 PTSD-Patientinnen das gynäkologische Interview durchgeführt werden. Es ergab sich ein Anteil von 27% der Patientinnen, die neben der PTSD auch unter chronischen Unterbauchbeschwerden litten. Eine Beschreibung der Schmerzen findet sich ebenfalls in Tabelle 28.

CUBB-Screening	PTSD	CUBB	FMS
zyklusunabhängige rezidivierende Unterleibsschmerzen	3	24	10
Schmerzdauer % (N)			
4 bis 12 Monate	33,3 (1)	4,2 (1)	
1 bis 5 Jahre	66,7 (2)	45,8 (11)	20 (2)
> 5 Jahre		50,0 (12)	80,0 (8)
Art der Schmerzen (%)			
anfallsartig	66,7	87,5	60,0
chronisch	33,3	12,5	40,0
nächtliche Schmerzen (%)	33,3	45,8	50,0
Kohabitationsschmerzen (%)	66,7	39,1	50,0
Schmerzen infolge körperlicher Belastung (%)	33,3	39,1	30,0
Schmerzen beim Wasserlassen (%)	33,3	20,8	40,0

Tabelle 28: Beschreibung der CUBB-Symptomatik für alle Patientinnengruppen

In der PTSD-Gruppe fand sich somit keine auffällig hohe Prävalenz von CUBB, was aber möglicherweise auch durch die recht kleine Stichprobe erklärbar ist. Die FMS-Patientinnen berichteten jedoch zu einem großen Anteil über CUBB, der auch über dem in der Bevölkerung zu erwartenden Anteil von ca. 14,7% (Jamieson & Steege, 1996), siehe auch Kapitel 4.1) liegt. Auffällig ist der im Vergleich zu den CUBB-Patientinnen recht hohe Anteil der betroffenen FMS-Patientinnen, die ihre Unterbauchschmerzen als chronisch erlebten (siehe Tabelle 28).

#### 8.2.4.3 Körperliche Beschwerden und somatoforme Störungen bei PTSD

Wie in Kapitel 8.2.1.1 dargestellt, berichteten die PTSD-Patientinnen im Vergleich zu Kontrollpersonen in der FBL-R signifikant mehr körperliche Symptome. Sie lagen dabei in einem ähnlichen Belastungsbereich wie die CUBB-Patientinnen. Das gleiche galt für das Screening für somatoforme Störungen (SOMS). Hier lagen die PTSD-Patientinnen in einem für Patienten mit somatoformen Störungen typischen Bereich. Ausführlich sind diese Ergebnisse in Kapitel 8.2.1.1 dargestellt.

Um zu überprüfen, ob ein Zusammenhang zwischen der Ausprägung der PTSD und dem Ausmaß körperlicher Symptome besteht, wurden bivariate Korrelationen zwischen der Symptomstärke der PTSD (PSS, Symptom severity score) und der Beschwerdesumme der FBL-R sowie des Intensitätsindex somatoformer Beschwerden (SOMS) gerechnet.

Es wurde sowohl eine signifikante Korrelation zwischen der Symptomstärke der PTSD und der FBL-R gefunden ( $r=0,701$ ,  $p=0,002$ ,  $N=16$ ) als auch zwischen der Symptomstärke und dem SOMS ( $r=0,711$ ,  $p=0,002$ ,  $N=15$ ). Dies weist auf einen Zusammenhang zwischen der Intensität der Symptomatik der PTSD und psychosomatischen Beschwerden hin.

#### 8.2.5 Zusammenfassung der Hypothesen 1a) – 1d)

Es konnte gezeigt werden, dass die Patientinnengruppen durch das Bestehen verschiedener psychosomatischer Beschwerden und Erschöpfung sowie erhöhter Depressivität und Ängstlichkeit gekennzeichnet sind (Hypothese 1a). Während die FMS-Patientinnen hinsichtlich psychosomatischer Beschwerden und berichteter Erschöpfung stärker belastet waren als die Patientinnen mit PTSD und CUBB, unterschieden sich die Patientinnengruppen hinsichtlich ihrer Depressivität und Ängstlichkeit im Wesentlichen nicht voneinander. Ein durchgehendes Muster, wonach die PTSD-Patienten am geringsten und die FMS-Patientinnen am stärksten belastet waren, ließ sich somit nicht finden. Die Hauptannahme, dass alle untersuchten Patientinnengruppen durch psychische Auffälligkeiten charakterisiert sind, konnte jedoch bestätigt werden.

Auch hinsichtlich der Stressgeschichte der Patientinnen konnten Unterschiede im Vergleich zu einer gesunden Kontrollgruppe gefunden werden (Hypothese 1b). Die Patientinnen waren hinsichtlich traumatischer Erfahrungen im Erwachsenenalter sowie chronischen Stresses und Alltagsstressoren stärker belastet als die Kontrollgruppe. Unterschiede zwischen den Patientinnengruppen konnten nicht gefunden werden. Bei der

Beurteilung des berichteten traumatischen Stresses in der Kindheit ist zu beachten, dass die Probandinnen in der Kontrollgruppe per definitionem nicht belastet waren. Ein Vergleich zwischen den Patientinnengruppen erbrachte erwartungsgemäß eine höhere Belastung in der PTSD-Gruppe, da alle Patientinnen in dieser Stichprobe ihre Symptomatik in Folge belastender Kindheitserlebnisse ausgebildet hatten.

Weiterhin wurde postuliert, dass Stress einen Einfluss auf die Intensität der Symptomatik der Patientinnen hat (Hypothese 1c). Interessanterweise konnte gezeigt werden, dass die aktuelle Stressbelastung einen Einfluss auf die Intensität der PTSD-Symptomatik hat und weniger die Schwere der traumatischen Belastungen in der Kindheit. Ein Einfluss des berichteten Stresses auf die Behinderung durch den Schmerz oder die psychosomatischen Beschwerden konnte nicht gefunden werden. Allerdings hatte die Variable traumatischer Stress in der Kindheit einen Einfluss auf die Chronifizierung der Schmerz Erkrankung. Die Hypothese 1c) wurde somit nur teilweise bestätigt.

Es konnte gezeigt werden, dass zwischen den untersuchten Störungsbildern Überlappungen bestehen. Von den insgesamt 61 Patientinnen fallen 16 in mindestens zwei diagnostische Gruppen. Das entspricht einem Anteil von 26,2%. Die Abb. 8 stellt diese Überlappungen graphisch dar.

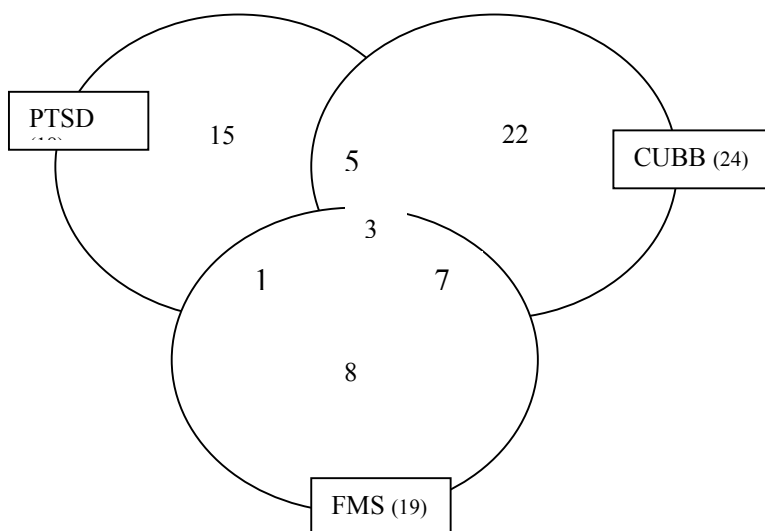


Abbildung 8: Überlappungen/ Komorbiditäten zwischen den Störungsbildern



### 8.3 Überprüfung der Hypothese 2: Die endokrinen Parameter

#### 8.3.1 Analyse der endokrinologischen Parameter bei der PTSD

Insgesamt wurden 30 gesunde Kontrollfrauen und 18 Frauen mit PTSD untersucht. Mittels eines t-Tests für unabhängige Stichproben wurde überprüft, ob sich die beiden Untersuchungsgruppen hinsichtlich des Alters und des Body Mass Indexes (BMI) unterscheiden. Es bestand kein Unterschied im BMI ( $t_{df:1,46}=-.004$ ,  $p=0,996$ ). Hinsichtlich des Alters konnte ein tendenzieller Unterschied zwischen den Gruppen gefunden werden ( $t_{df:1,46}=1,829$ ,  $p=.074$ ). Während die KG ein mittleres Alter von 34,80 Jahren hatte ( $SD=10,02$ ), lag das mittlere Alter der PTSD-Gruppe bei 29,78 Jahren. Um Alterseffekte kontrollieren zu können, wurden diejenigen Frauen der KG ausgeschlossen deren Alter über dem der ältesten PTSD-Patientin lagen. Nach diesem Kriterium wurden drei Kontrollfrauen im Alter von 47-52 Jahren ausgeschlossen. Mittels t-Test für unabhängige Stichproben konnte nun kein signifikanter Gruppenunterschied hinsichtlich des Alters gefunden werden ( $t_{df:42}=1,078$ ,  $p=.287$ ). Die Probandinnen wurden also hinsichtlich der Variable Alter parallelisiert.

##### 8.3.1.1 Die ACTH- und Cortisol-Reaktion im TSST

Die ACTH- und Cortisolreaktion im TSST wurde mittels messwiederholter Varianzanalysen mit den Faktoren Zeit (8 Stufen) und Gruppe (2 Stufen) betrachtet.

Es wurde ein signifikanter Zeiteffekt der ACTH-Ausschüttung gefunden ( $F_{df:1,40}=17,169$ ,  $p<.001$ , Greenhouse-Geisser korrigiert). Die ACTH-Ausschüttung stieg demnach während der Stressbelastung signifikant an. Ein signifikanter Gruppeneffekt oder eine Interaktion Zeit\*Gruppe konnte nicht gefunden werden. Diese Analyse wurde unter Hinzunahme der Kovariate Depressivität wiederholt. Die Depressivität hatte jedoch keinen signifikanten Einfluss auf die ACTH-Ausschüttung im TSST.

Die Analyse der Cortisolausschüttung ergab einen signifikanten Interaktionseffekt Zeit\*Gruppe ( $F_{df:3,104}=4,314$ ,  $p=.008$ , Greenhouse-Geisser korrigiert), aber auch die messwiederholte Variable Zeit allein hatte einen signifikanten Effekt auf die Cortisolausschüttung ( $F_{df:3,104}=9,371$ ,  $p<.001$ , Greenhouse-Geisser korrigiert). Demnach

war der Anstieg des Cortisols in der Gruppe der PTSD-Patientinnen geringer als bei den Kontrollpersonen.

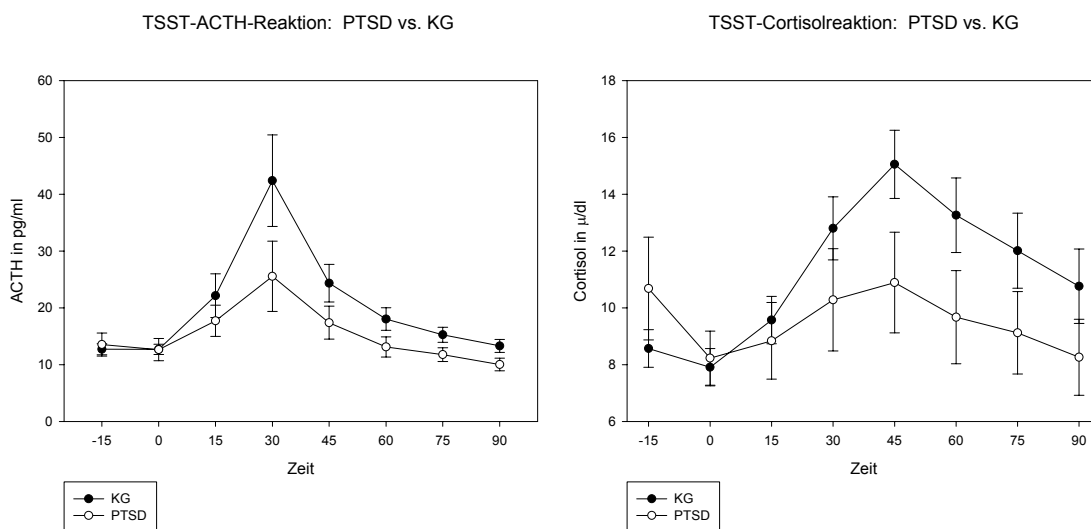


Abbildung 9: Die ACTH- und Cortisol-Reaktion im TSST für die PTSD-Patientinnen und die KG

Wurde jedoch die Depressivität kontrolliert, zeigte sich ein anderes Bild. In der messwiederholten Varianzanalyse konnte nun ein tendenziell signifikanter Effekt des Faktors Zeit gefunden werden ( $F_{df:3,34}=2,466$ ,  $p=.071$ , Greenhouse-Geisser korrigiert), während kein Interaktionseffekt Zeit\*Gruppe oder Haupteffekt Gruppe gefunden wurde. Die Kovariate Depressivität hingegen hatte einen signifikanten Effekt auf die Cortisolausschüttung im TSST ( $F_{df:1,34}=4,714$ ,  $p=.037$ ). Der verminderte Cortisolanstieg in der Gruppe der PTSD-Patientinnen scheint somit wesentlich im Zusammenhang mit der Depressivität zu stehen. Um diese Hypothese zu überprüfen, wurde die Stichprobe in Terzile nach berichteter Depressivität aufgeteilt. Die Cortisolausschüttung im TSST wurde mittels einer Varianzanalyse für die Gruppen geringe, mittlere und hohe Depressivität analysiert. Es konnte sowohl ein signifikanter Zeiteffekt ( $F_{df:3,33}=9,939$ ,  $p<.001$ , Greenhouse-Geisser korrigiert) als auch ein signifikanter Effekt der Variable Depressivität ( $F_{df:1,33}=7,375$ ,  $p=.002$ ) gefunden werden. Auch die Interaktion Zeit\*Depressivität war signifikant ( $F_{df:6,33}=3,178$ ,  $p=.012$ , Greenhouse-Geisser korrigiert). Die Post-hoc-Analysen zeigten, dass die Gruppe mit den höchsten Depressionswerten die geringste Cortisolausschüttung aufweist.

Weiterhin wurden der Anstieg der ACTH-Ausschüttung im TSST mittels des Maßes Baseline-to-Peak-Amplitude (BtP) berechnet, sowie die Gesamtmenge des ausgeschütteten

Cortisols, die Area under the Curve (AUC). Der Gruppenvergleich (t-Test für unabhängige Stichproben) konnte keine signifikanten Gruppenunterschiede hinsichtlich beider Maße zeigen. Zusammengefasst konnte gezeigt werden, dass die ACTH-Reaktion im TSST für PTSD- und Kontrollgruppe vergleichbar ist.

Auch für die Cortisolausschüttung wurden Baseline-to-Peak-Amplitude und AUC berechnet. Es konnte ein signifikanter Gruppenunterschied in der Baseline-to-Peak-Amplitude im t-Test für unabhängige Stichproben gefunden werden ( $t_{df:38}=2,271$ ,  $p=.029$ ). Dieses Ergebnis zeigte wie auch die varianzanalytische Auswertung einen signifikant geringeren Cortisolanstieg im TSST bei den PTSD-Patientinnen. Die AUC und BtP-Amplitude wurden auch für die wie oben beschrieben gebildeten Depressivitätsgruppen analysiert. Für beide Maße konnten signifikante Gruppeneffekte gefunden werden (AUC:  $F_{df:2,35}=8,430$ ,  $p=.001$ , BtP:  $F_{df:2,36}=4,249$ ,  $p=.023$ ). Die Post-hoc-Analysen zeigten auch hier eine verringerte Cortisolmenge und einen geringen Anstieg der Cortisolausschüttung für die Gruppe mit den höchsten Depressionswerte.

### 8.3.1.2 Die Cortisolreaktion im ACTH-Stimulationstest

Die Cortisolreaktion im ACTH-Stimulationstest wurde ebenfalls mittels einer messwiederholten Varianzanalyse mit den Faktoren Zeit (9 Messzeitpunkte) und Gruppe (PTSD vs. KG) statistisch analysiert. Die folgende Abbildung stellt die Ergebnisse graphisch dar.

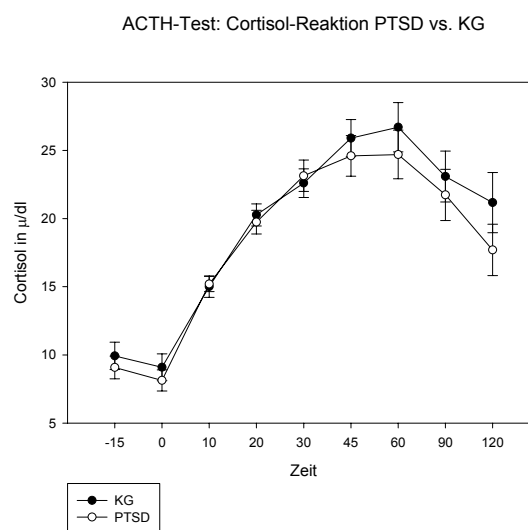


Abbildung 10: Die Cortisolreaktion im ACTH-Stimulationstest für die PTSD-Patientinnen und die KG

Es wurde ein signifikanter Zeiteffekt ( $F_{df:2,73}=122$ ,  $p<.001$ ) Greenhouse-Geisser korrigiert) gefunden. Eine signifikante Zeit\*Gruppe Interaktion konnte ebenso wenig wie ein signifikanter Gruppeneffekt gefunden werden.

Die Analyse der Baseline-to-Peak Amplitude und der AUC erbrachte keine signifikanten Ergebnisse. Die Gruppen unterschieden sich demnach nicht in ihrer Reaktion auf die Gabe von exogenem ACTH.

### *8.3.1.3 Die ACTH- und Cortisol-Reaktion im Dexamethasonsuppressionstest*

Leider konnte nur bei neun Patientinnen mit PTSD der DST durchgeführt werden. Insgesamt 28 Kontrollpersonen nahmen an diesem Test teil. Die ACTH- und Cortisolreaktion wurde jeweils mittels einer messwiederholten Varianzanalyse unter Einbeziehung der Kovariate Alter statistisch analysiert. Der Faktor Zeit war jeweils zweistufig (vor und nach Gabe von DEX).

Neben der ACTH- und der Cortisolmenge vor und nach DEX wurde am Tag nach der Dexamethasoneinnahme die Bioverfügbarkeit von DEX bestimmt. Die Untersuchungsgruppen unterschieden sich hinsichtlich dieser Variable nicht (t-Test für unabhängige Stichproben).

Es wurde ein signifikanter Effekt der Variable Zeit gefunden. Sowohl die ACTH-Ausschüttung ( $F_{df:1,31}=20,216$ ,  $p<.001$ , Huynh-Feldt korrigiert) als auch die Cortisolausschüttung ( $F_{df:1,31}=125,05$ ,  $p<.001$ , Huynh-Feldt korrigiert) waren nach der Einnahme von 0,5mg Dexamethason signifikant erniedrigt. Ein Gruppeneffekt konnte weder für die ACTH- noch für die Cortisolausschüttung gefunden werden. Auch die Interaktion Zeit\*Gruppe war nicht signifikant.

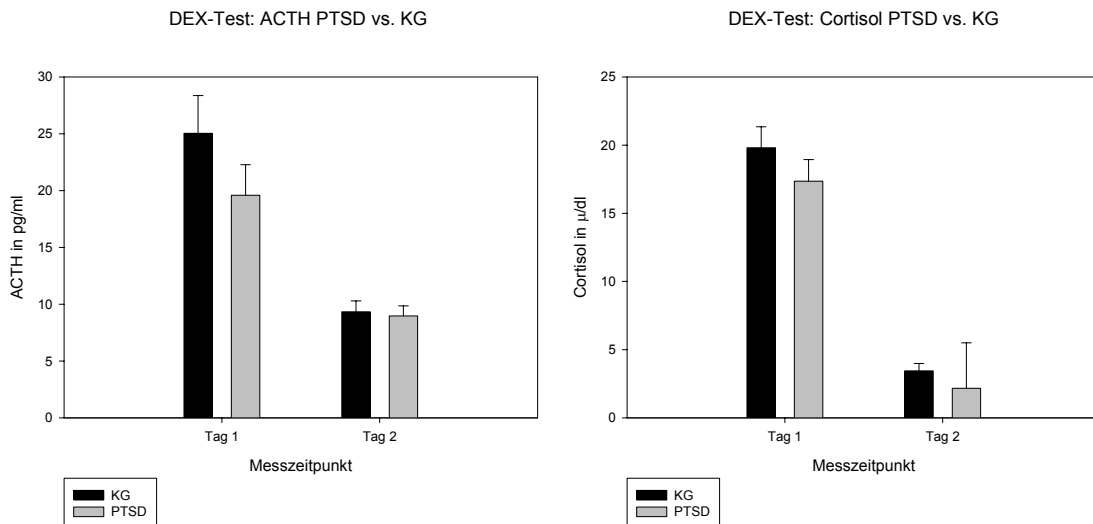


Abbildung 11: Die ACTH- und Cortisol-Reaktion im Dexamethason-Suppressionstest (DST) für die PTSD-Patientinnen und die KG

Weiterhin wurde die prozentuale Suppression im DST betrachtet. Da prozentuale Angaben kein Intervallskalenniveau aufweisen, wurden die Daten mittels Rangvarianzanalysen analysiert. Es konnte kein signifikanter Unterschied zwischen PTSD-Patientinnen und Kontrollpersonen hinsichtlich des mittleren Rangs der ACTH- und Cortisol-suppression gefunden werden. Die folgende Tabelle stellt diese Ergebnisse dar.

	Mittlerer Rang	Teststatistik
Suppression von ACTH	PTSD: 16,78 KG: 17,08	U= 106,0 p=.953
Suppression von Cortisol	PTSD: 20,78 KG: 15,58	U=74,0 p=.179

Tabelle 29: Prozentuale Suppression von ACTH und Cortisol für PTSD-Patientinnen und KG

Zusammengefasst zeigten die Untersuchungsgruppen im DST eine vergleichbare Suppression von ACTH und Cortisol.

### 8.3.2 Analyse der endokrinologischen Parameter bei CUBB

Es wurden 30 gesunde Kontrollfrauen mit 22 Patientinnen mit CUBB verglichen. Die Untersuchungsgruppen unterschieden sich nicht hinsichtlich des Alters oder des BMI (t-Test für unabhängige Stichproben).

### 8.3.2.1 Die ACTH- und Cortisol-Reaktion im TSST

Für 23 Probandinnen der Kontrollgruppe sowie 17 Patientinnen mit CUBB lagen vollständige Daten hinsichtlich der ACTH-Reaktion im TSST vor. Die messwiederholte Varianzanalyse mit den Faktoren Zeit (8 Messzeitpunkte) und Gruppe (KG vs. CUBB) ergab einen signifikanten Effekt der Variable Zeit ( $F_{df:1,43}=25,427$ ,  $p<.001$ , Greenhouse-Geisser korrigiert). Ein Gruppeneffekt oder eine Interaktion Zeit\*Gruppe konnte nicht gefunden werden. Beide Gruppen reagierten im Stresstest demnach mit einem vergleichbaren ACTH-Anstieg.

Hinsichtlich der Cortisolausschüttung zeigte sich ein ähnliches Bild. Es lagen Cortisol-Daten für 26 Kontrollpersonen und 18 CUBB-Patientinnen vor. Auch hier wurde in der messwiederholten Varianzanalyse ein Effekt des Faktors Zeit ( $F_{df:2,91}=33,940$ ,  $p<.001$ , Greenhouse-Geisser korrigiert) gefunden, während keine Gruppen- oder Interaktionseffekte gezeigt werden konnten.

Die folgenden Abbildungen verdeutlichen diesen Befund. Die Patientinnen und die Kontrollpersonen reagierten somit auf den Stresstest mit einer vergleichbaren ACTH- und Cortisol-Antwort. Auch der Vergleich der Baseline-to-Peak Amplitude und der AUC (t-Test für unabhängige Stichproben) erbrachte keine signifikanten Gruppenunterschiede.

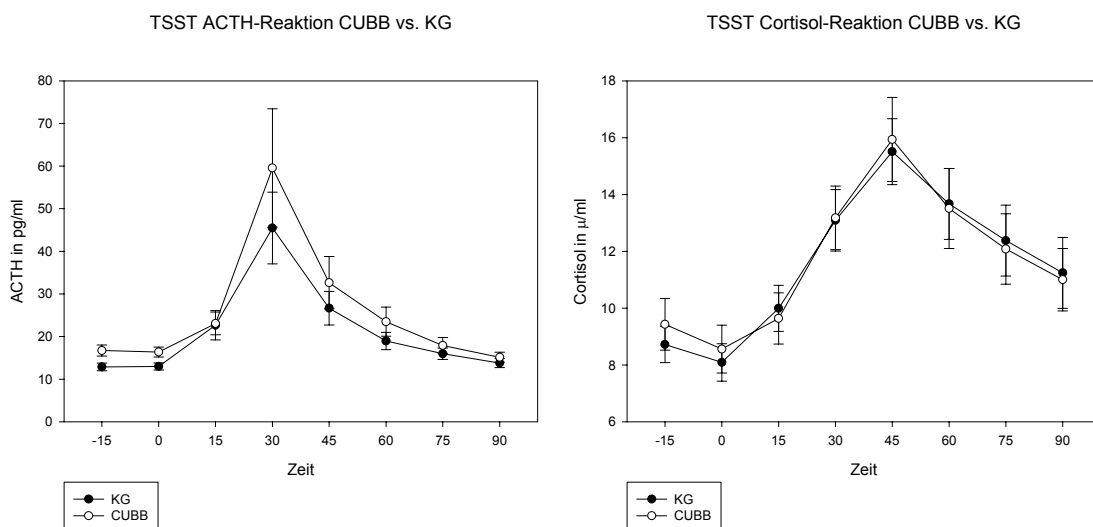


Abbildung 12: Die ACTH- und Cortisol-Reaktion im TSST für die CUBB-Patientinnen und die KG

### 8.3.2.2 Die Cortisolreaktion im ACTH-Stimulationstest

Für 26 Kontrollpersonen und 20 CUBB-Patientinnen lagen vollständige Datensätze im ACTH-Stimulationstest vor. Die statistische Analyse erfolgte mit einer messwiederholten Varianzanalyse.

Es konnte ein signifikanter Zeiteffekt ( $F_{df:2,93}=142,834$ ,  $p<.001$ , Greenhouse-Geisser korrigiert) gefunden werden. Nach der Gabe von ACTH erfolgte ein signifikanter Anstieg in der Cortisolausschüttung. Es konnte jedoch kein signifikanter Gruppen- oder Interaktionseffekt Zeit\*Gruppe gefunden werden. Die Untersuchungsgruppen reagierten auf die Stimulation in vergleichbarer Weise. Die folgende Abbildung verdeutlicht diesen Befund. Auch hier erbrachte die Analyse der AUC und der Baseline-to-Peak-Amplitude ein vergleichbares Muster der Cortisolausschüttung für beide Gruppen.

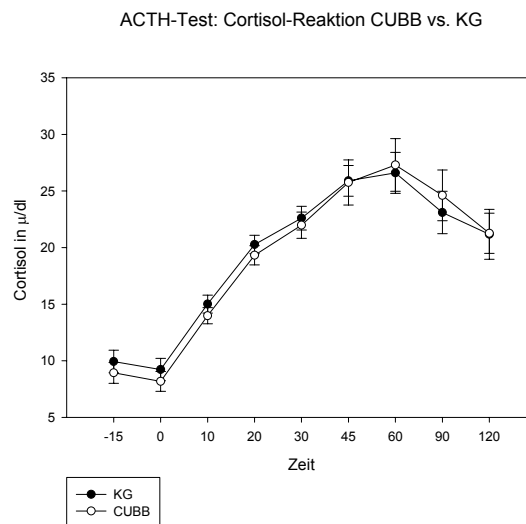


Abbildung 13: Die Cortisol-Reaktion im ACTH-Stimulationstest für die CUBB-Patientinnen und die KG

### 8.3.2.3 Die ACTH- und Cortisol-Reaktion im Dexamethasonsuppressionstest

Hinsichtlich des DST konnten 28 Kontrollpersonen mit 20 CUBB-Patientinnen verglichen werden. Die messwiederholte Varianzanalyse wurde mit dem zweigestuften Faktor Zeit (vor DEX, nach DEX) sowie dem Faktor Gruppenzugehörigkeit durchgeführt. Am Tag nach der DEX-Gabe unterschieden sich die Untersuchungsgruppen nicht hinsichtlich der Dexamethason-Bioverfügbarkeit (t-Test für unabhängige Stichproben).

Für die ACTH-Ausschüttung wurde ein signifikanter Zeiteffekt gefunden ( $F_{df:1,46}=40,522$ ,  $p<0.01$ , Huynh-Feld korrigiert), die ACTH-Ausschüttung war am Morgen nach der Gabe

von 0,5mg DEX für beide Gruppen signifikant geringer als am Tag zuvor. Ein Gruppeneffekt konnte nicht gefunden werden. Allerdings konnte für die Interaktion Zeit\*Gruppe ein tendenzieller Effekt gefunden werden ( $F_{df:1,46}=2,657$ ,  $p=.110$ , Huynh-Feld korrigiert). Die CUBB-Patientinnen zeigten am Tag vor der DEX-Gabe höhere ACTH-Werte, nach Gabe von DEX lagen sie aber in einem ähnlichen Bereich wie die Kontrollpersonen.

Hinsichtlich der Cortisolausschüttung zeigte sich ebenfalls ein signifikanter Zeiteffekt ( $F_{df:1,46}=197,059$ ,  $p<.001$ , Huynh-Feld korrigiert). Die Cortisolausschüttung war am Tag nach der DEX-Gabe also ebenfalls erniedrigt. Es konnte weder ein signifikanter Gruppeneffekt, noch eine signifikante Interaktion Zeit\*Gruppe gefunden werden.

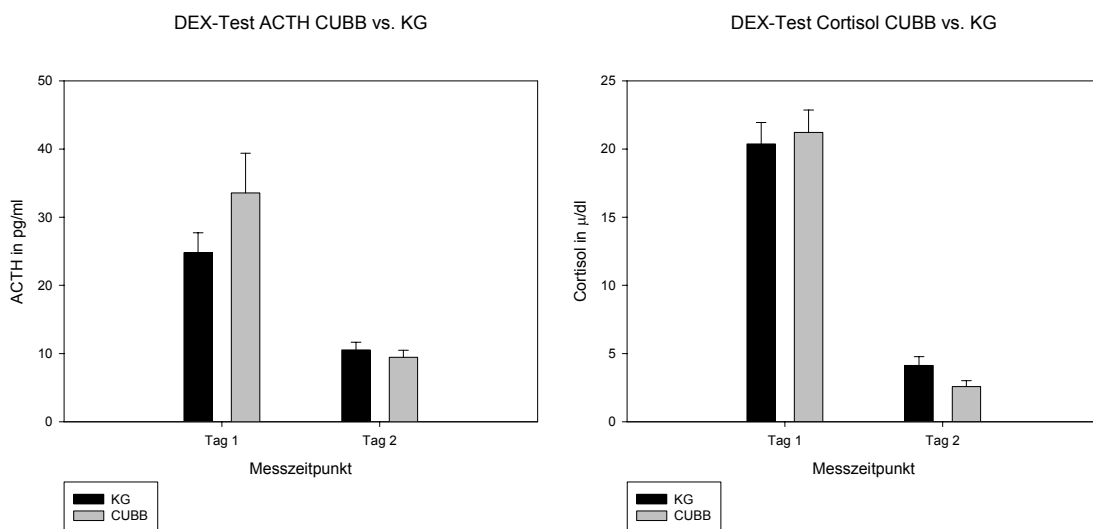


Abbildung 14: Die ACTH- und Cortisol-Ausschüttung im DST für die CUBB-Patientinnen und die KG

Weiterhin wurde die prozentuale Suppression von ACTH und Cortisol betrachtet. Die statistische Analyse erfolgte ebenfalls mit einer Rangvarianzanalyse. Während für die Suppression von ACTH kein signifikanter Gruppenunterschied gefunden wurde, zeigten die CUBB-Patientinnen hinsichtlich der Cortisol-Suppression eine signifikant verstärkte Unterdrückung. Die Ergebnisse sind in der folgenden Tabelle dargestellt.

	Prozentuale ACTH-Suppression	Prozentuale Cortisol-Suppression
Mittlerer Rang	CUBB: 28,10 KG: 21,93	CUBB: 30,20 KG: 20,43
Teststatistik	U=208,0 p=.132	U=166,0 p=.017

Tabelle 30: Prozentuale ACTH- und Cortisol-suppression für CUBB-Patienten und KG



### 8.3.3 Analyse der endokrinologischen Parameter bei FMS

Es wurden insgesamt 30 Kontrollpersonen und 19 Patientinnen mit FMS untersucht. Mittels t-Test für unabhängige Stichproben wurde überprüft, ob sich die Untersuchungsgruppen hinsichtlich des Alters und des BMI unterscheiden. Es zeigte sich, dass die FMS-Patientinnen im Mittel älter waren ( $t_{df:47}=-5,095$ ,  $p<.001$ ) und einen höheren BMI hatten ( $t_{df:45}=-2,312$ ,  $p=.015$ ) als die Kontrollpersonen. Es wurde versucht, die Untersuchungsgruppen hinsichtlich des Alters zu parallelisieren. Die jüngste FMS-Patientin war 36 Jahre alt. So wurden alle Kontrollpersonen die jünger als 36 Jahre waren aus der Analyse ausgeschlossen sowie eine FMS-Patientin deren Alter mit 57 Jahren das Maximum in der FMS-Gruppe darstellte, da eine Kontrollperson vergleichbaren Alters nicht untersucht wurde. Der t-Test für unabhängige Stichproben zeigte nun keinen signifikanten Altersunterschied zwischen den Gruppen. Allerdings konnte ein signifikanter Gruppenunterschied hinsichtlich des BMI gefunden werden ( $t_{df:29}=-2,179$ ,  $p=.038$ ).

#### 8.3.3.1 Die ACTH- und Cortisol-Reaktion im TSST

Für die Analyse der ACTH-Ausschüttung konnten 12 Kontrollpersonen mit 16 FMS-Patientinnen verglichen werden, hinsichtlich der Cortisolantwort lagen für 14 Kontrollpersonen und 16 FMS-Patientinnen vollständige Datensätze vor. Die ACTH- und Cortisol-Reaktion wurde mit einer messwiederholten Varianzanalyse mit den Faktoren Zeit (8 Stufen) und Gruppe (FMS vs. KG) sowie der Kovariate BMI statistisch ausgewertet.

Hinsichtlich der ACTH-Reaktion im TSST konnte lediglich ein tendenziell signifikanter Interaktionseffekt Zeit\*Gruppe ( $F_{df:1,30}=3,073$ ,  $p=.083$ , Greenhouse-Geisser korrigiert) gefunden werden. Ein Effekt der Faktoren Zeit, Gruppe oder BMI konnte nicht gezeigt werden. In der Cortisolreaktion konnten sowohl ein signifikanter Effekt des Faktors Gruppe ( $F_{df:1,27}=7,445$ ,  $p=.011$ , Greenhouse-Geisser korrigiert) als auch ein signifikanter Interaktionseffekt Zeit\*Gruppe ( $F_{df:1,41}=5,114$ ,  $p=.012$ , Greenhouse-Geisser korrigiert) gefunden werden. Ein Zeiteffekt wurde nicht detektiert. Die folgenden Abbildungen zeigen die endokrinen Reaktionen im TSST.

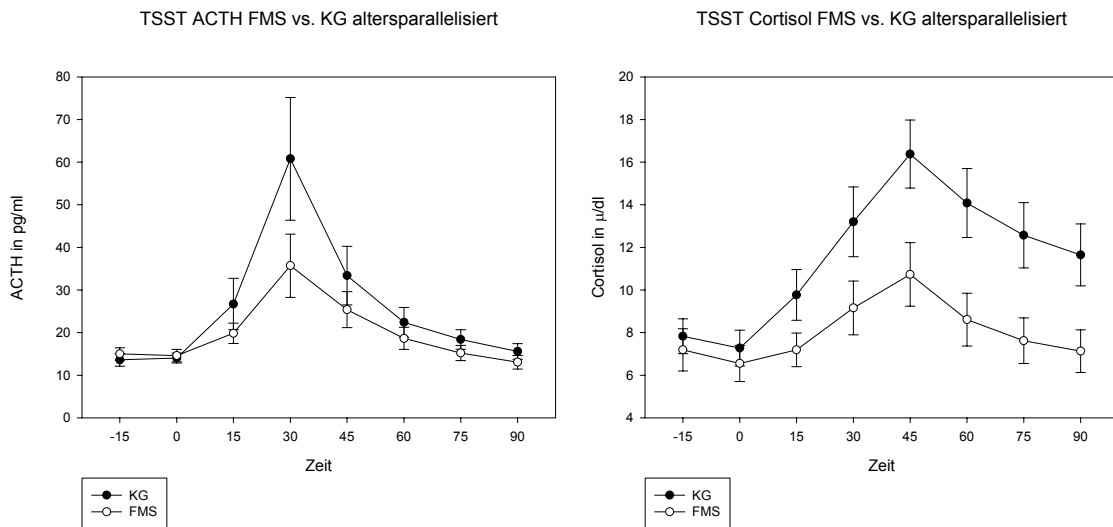


Abbildung 15: Die ACTH- und Cortisol-Reaktion im TSST für die FMS-Patientinnen und die KG

Obwohl weder für die ACTH- noch für die Cortisolausschüttung ein signifikanter Zeiteffekt gefunden werden konnte, ist auf der deskriptiven Ebene ein Anstieg zu beobachten. Möglicherweise werden diese Effekte jedoch von den Interaktionseffekten überlagert.

Auch hier wurden das Anstiegsmaß Baseline-to-Peak-Amplitude und das Maß für die Gesamtmenge der ACTH- und Cortisolausschüttung, die Area under the Curve (AUC) berechnet. Hinsichtlich der ACTH- und Cortisolausschüttung konnten mittels t-Test für unabhängige Stichproben keine Gruppenunterschiede hinsichtlich Baseline-to-Peak-Amplitude und AUC detektiert werden.

Zusammengefasst zeigten die Daten, eine Tendenz in der FMS-Gruppe zu einer verringerten hormonellen Reaktion im TSST. Dies galt insbesondere für die Cortisolausschüttung. Ein Effekt der Depressivität auf die endokrine Reaktion im TSST konnte nicht gefunden werden.

### 8.3.3.2 Die Cortisolreaktion im ACTH-Stimulationstest

Die statistische Analyse erfolgte mittels messwiederholter Varianzanalyse mit den Faktoren Zeit (9 Stufen) und Gruppe (KG vs. FMS). Als Kovariate wurde wiederum der BMI in die Analyse einbezogen. Es konnten 13 Kontrollpersonen und 17 FMS-Patientinnen in der Analyse berücksichtigt werden.

Es zeigte sich lediglich ein signifikanter Effekt des Faktors Zeit ( $F_{df:2,41}=10,207$ ,  $p=.001$ , Greenhouse Geisser korrigiert). Ein signifikanter Gruppen- oder Interaktionseffekt Zeit\*Gruppe bzw. Zeit\*BMI konnte nicht gefunden werden. Auch die Kovariate BMI hatte in dieser Analyse keinen signifikanten Einfluss auf die Cortisolausschüttung ( $p=.128$ ). Unter Ausschluss der Kovariate BMI konnte in der messwiederholten Varianzanalyse allein mit den Faktoren Zeit und Gruppe ein signifikanter Gruppeneffekt gefunden werden ( $F_{df:1,28}=6,244$ ,  $p=.019$ , Greenhouse Geisser korrigiert). Die Cortisolwerte der FMS-Gruppe lagen unter denen der KG. Dies könnte als Hinweis darauf gedeutet werden, dass der BMI eine Einflussgröße hinsichtlich der Cortisolausschüttung nach ACTH-Applikation darstellt. Leider wurde keine gewichtsabhängige ACTH-Dosierung gewählt.

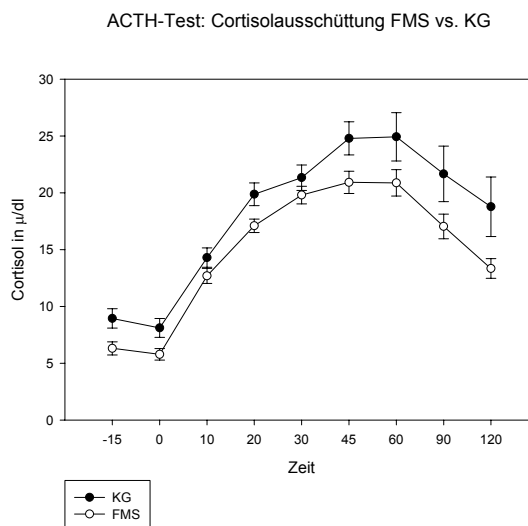


Abbildung 16: Die Cortisol-Reaktion im ACTH-Stimulationstest für die FMS-Patientinnen und die KG

Hinsichtlich der Baseline-to-Peak-Amplitude konnten keine signifikanten Gruppenunterschiede gefunden werden (t-Test für unabhängige Stichproben). In der Menge des ausgeschütteten Cortisols (AUC) hingegen unterschieden sich die Gruppen signifikant ( $t_{fg:28}=2,392$ ,  $p=.024$ ). Die Menge des ausgeschütteten Cortisols war demnach in der FMS-Gruppe erniedrigt.

### 8.3.3.3 Die ACTH- und Cortisol-Reaktion im DEX

Insgesamt lagen für den Dexamethasonsuppressionstest Daten von 28 Kontrollpersonen und 17 FMS-Patientinnen vor. Die Untersuchungsgruppen unterschieden sich signifikant hinsichtlich der Dexamethason-Bioverfügbarkeit am Tag nach der Einnahme von DEX

( $t_{df:45}=-3,180$ ,  $p=.003$ ). Die FMS-Patientinnen hatten im Mittel höhere DEX-Konzentrationen im Plasma. Die entsprechenden Mittelwerte und Standardabweichungen sind in der folgenden Tabelle dargestellt.

	Mittelwert (ng/dl)	Standardabweichung
KG	107,71	28,89
FMS	136,21	31,94

Tabelle 31: Die Dexamethason-Bioverfügbarkeit am Morgen nach der DEX-Einnahme für FMS und KG

Die ACTH- und Cortisolausschüttung vor und nach Einnahme von DEX wurde mit einer messwiederholten Varianzanalyse mit den Variablen Zeit (2 Stufen) und Gruppe (KG vs. FMS) statistisch ausgewertet. Als Kovariate wurde der BMI in die Analyse aufgenommen.

Während hinsichtlich der ACTH-Ausschüttung weder ein signifikanter Zeit-, Gruppen- oder Interaktionseffekt Zeit\*Gruppe gefunden werden konnte, unterschieden sich die Untersuchungsgruppen hinsichtlich der Cortisolausschüttung signifikant voneinander ( $F_{df:1,28}=7,350$ ,  $p=.011$ ). Ein signifikanter Zeiteffekt konnte nicht detektiert werden. Interessant ist auch, dass hinsichtlich der ACTH-Reaktion ein tendenziell signifikanter Effekt der Interaktion Zeit\*BMI ( $F_{df:1,28}=3,278$ ,  $p=.081$ , Huynh-Feldt korrigiert) gefunden wurde. Dies verdeutlicht noch einmal, dass der BMI eine wichtige Kovariate sein könnte und es wichtig ist, diesen Faktor möglichst konstant zu halten oder - was in dieser Stichprobe nicht möglich war - gewichtsabhängige Dosierungen zu verwenden.

Die Abbildung 17 zeigt die ACTH- und Cortisolausschüttung vor und nach DEX für beide Gruppen. Es wird deutlich, dass die FMS-Patientinnen zu beiden Messzeitpunkten ein geringeres Cortisolniveau als die Kontrollpersonen aufwiesen.

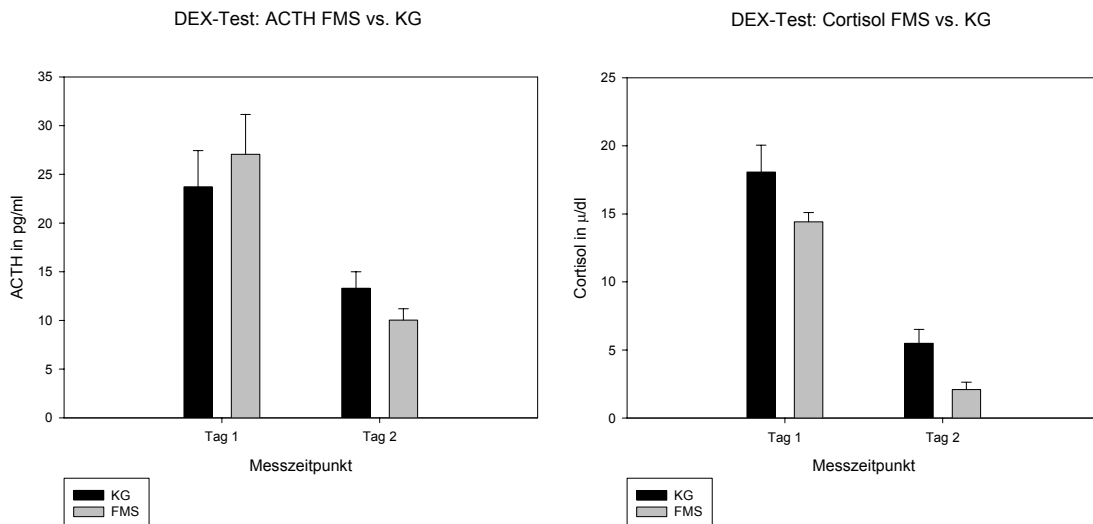


Abbildung 17: Die ACTH- und Cortisol-Reaktion im DST für die FMS-Patientinnen und die KG

Weiterhin wurde die prozentuale Suppression von ACTH und Cortisol betrachtet. Mit dem Man-Whitney U-Test konnten signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen gefunden werden. Demnach zeigten die FMS-Patientinnen sowohl eine prozentual stärkere Suppression im ACTH als auch im Cortisol. Die mittleren Ränge und die teststatistischen Kennwerte sind in der folgenden Tabelle zusammengefasst.

	Mittlerer Rang	Teststatistik
Prozentuale ACTH-Suppression	FMS: 17,94 KG: 11,38	U=57,0 p=.040
Prozentuale Cortisolsuppression	FMS: 18,94 KG: 10,15	U=41,0 p=.005

Tabelle 32: Prozentuale ACTH- und Cortisolsuppression für FMS-Patienten und KG

Um zu überprüfen, welche Variablen die Cortisolausschüttung am Tag nach der Dexamethason-Einnahme beeinflussen, wurde eine lineare Regressionsanalyse für die abhängige Variable (AV) „Cortisolausschüttung nach DEX“ (Cortisol 2.Tag) für alle FMS-Patientinnen durchgeführt. Dies erschien insbesondere deshalb sinnvoll, da wie oben beschrieben, die Dexamethason-Bioverfügbarkeit bei den FMS-Patientinnen signifikant höher war als bei den Kontrollpersonen und die Variablen Alter und BMI neben der Gruppenzugehörigkeit ebenfalls Einflussfaktoren auf die Cortisolausschüttung zu sein scheinen.

Als Prädiktorvariablen wurden neben den Kontrollvariablen Alter und BMI, die Cortisolausschüttung am Tag vor der DEX-Gabe (Cortisol 1.Tag), die ACTH-Ausschüttung am Tag nach der DEX-Gabe (ACTH 2.Tag) und die Dexamethason-Bioverfügbarkeit in die Analyse einbezogen. Die Prädiktoren wurden blockweise in die Analyse aufgenommen. Die Korrelationsmatrix (Tab. 33) zeigt signifikante Korrelationen zwischen der Cortisolausschüttung am 2.Tag und BMI, Cortisol 1.Tag, ACTH 2.Tag und Dexamethason-Bioverfügbarkeit. Zwischen der Variable Alter und Cortisol 2.Tag konnte keine signifikante Korrelation gefunden werden. Die Korrelationen sind in der folgenden Tabelle zusammengefasst.

	Alter	BMI	Cortisol 1.Tag	ACTH 2.Tag	DEX-Bioverfügbarkeit
Cortisol 2.Tag	r=-.299 p=.122	r=-.427 p=.044	r=.600 p=.005	r=.607 p=.005	r=-.463 p=.031

Tabelle 33: Korrelationsmatrix der potentiell bedeutsamen Variablen für die Cortisolausschüttung nach DEX

Es konnte ein signifikantes Gesamtmodell detektiert werden. Die statistischen Kennwerte sind in Tabelle 34 dargestellt. Es konnte gezeigt werden, dass lediglich die Variable Cortisol 1.Tag einen signifikanten Einfluss auf das Cortisolniveau am Tag nach DEX hat. Die Prädiktorvariable ACTH 2.Tag erbrachte weiterhin einen tendenziell signifikanten Beitrag zur Erklärung des Cortisolniveaus am Tag nach DEX, während die Variablen Alter, BMI und auch Dexamethason-Bioverfügbarkeit keine signifikanten Prädiktoren darstellten. Während also die Variablen Cortisol 1. Tag und ACTH 2. Tag im Gesamtmodell einen tendenziell signifikanten Beitrag zur Erklärung der Cortisolausschüttung an Tag 2 hatten, zeigte sich jedoch auch, dass durch die Hinzunahme dieser Prädiktoren eine signifikante Verbesserung des Gesamtmodells erreicht werden konnte (vgl. Änderung in Signifikanz von F, Tab. 34)

Prädiktorvariablen	R <sup>2</sup>	Korrigiertes R <sup>2</sup>	Änderung in R <sup>2</sup>	Änderung in F	Änderung in Signifikanz von F	Standardisiertes $\beta$	T	p
Alter	0,089	0,029	0,089	1,472	0,244	0,104	0,092	.632
BMI	0,198	0,084	0,109	1,900	0,190	-0,357	-1,345	.206
Cortisol 1.Tag	0,498	0,383	0,300	7,779	0,015	0,536	2,131	.056
ACTH 2.Tag	0,626	0,501	0,128	4,093	0,066	0,420	2,099	.060
DEX-Bioverfügbarkeit	0,646	0,485	0,020	0,627	0,445	0,245	0,792	.445
Modell: F=4,017, df=5,16, p=.026, Durbin-Watson-Statistik: 1,728								

Tabelle 34: Lineare multiple Regressionsanalyse: Cortisolausschüttung nach Gabe von Dexamethason (AV) für alle FMS-Patientinnen

### 8.3.3.4 Zusammenfassung der Hypothese 2

Für die Gruppe der *PTSD-Patientinnen* konnte im TSST eine verringerte Cortisolausschüttung gezeigt werden, während die ACTH-Ausschüttung mit der Kontrollgruppe vergleichbar war. Allerdings scheint dieser Effekt im Wesentlichen durch die Depressivität der Patientinnen erklärt zu werden. Im ACTH-Stimulationstest wurden keine Unterschiede zwischen der Patientinnengruppe und der Kontrollgruppe gefunden. Auch im Dexamethason-Suppressionstest (DST) konnten keine Gruppenunterschiede gefunden werden. Eine verringerte adrenale Aktivität konnte demnach ebenso wenig wie eine erhöhte Feedbacksensitivität nachgewiesen werden.

Auch die Gruppe der *CUBB-Patientinnen* zeigte keine ausgeprägten endokrinen Veränderungen in Rahmen der angewendeten Tests. Es konnte lediglich eine verstärkte prozentuale Suppression des Cortisols im DST gefunden werden. Da jedoch im varianzanalytischen Vergleich der Cortisolausschüttung vor und nach der DEX-Einnahme keine signifikante Interaktion Zeit\*Gruppe gefunden wurde, ist dieser Effekt nicht eindeutig als erhöhte Feedbacksensitivität interpretierbar, insbesondere da dieser Effekt nicht für die ACTH-Ausschüttung bestätigt werden konnte.

Für die *FMS-Patientinnen* konnte eine verringerte hormonelle Response im TSST, insbesondere hinsichtlich der Cortisolausschüttung gezeigt werden. Auch im ACTH-Stimulationstest reagierten die Patientinnen mit einer geringeren Cortisolausschüttung. Außerdem zeigten die Patientinnen eine höhere prozentuale Suppression im DEX für ACTH und Cortisol. Im DST zeigten die Patientinnen eine erhöhte prozentuale Suppression von ACTH und Cortisol. Der varianzanalytische Vergleich der Cortisolausschüttung vor und nach DEX erbrachte jedoch lediglich einen signifikanten Gruppeneffekt, aber keine signifikante Interaktion Zeit\*Gruppe. Dies zeigt, dass sich die Untersuchungsgruppen generell in ihrer Cortisolausschüttung, insbesondere am Tag vor der Einnahme des Dexamethasons unterscheiden, aber nicht in der ACTH-Ausschüttung.

## 8.4 Hypothese 3

Es sollte versucht werden, störungsübergreifende Muster hinsichtlich der endokrinologischen Reaktionen in den verwendeten Stimulationstests zu detektieren. Mittels einer Clusteranalyse wurden alle Patientinnen simultan analysiert.

Als Variablen wurden die endokrinologischen Reaktionen im TSST (Baseline-to-Peak Amplitude und AUC für die Cortisol- und ACTH-Ausschüttung), im ACTH-

Stimulationstest (Baseline-to-Peak Amplitude und AUC für die Cortisolausschüttung) und im Dexamethason-Suppressionstest (prozentuale Suppression für ACTH und Cortisol) in die Analyse einbezogen. Um die Anzahl der Variablen für die Clusteranalyse zu reduzieren und Korrelationen zwischen den Variablen zu vermeiden, wird empfohlen, die Variablen zunächst mit einer Faktorenanalyse zu unabhängigen Faktoren zusammenzufassen (Backhaus, 1996; Bortz, 1993). Für insgesamt 38 Patientinnen lagen Werte für alle zu analysierenden Variablen vor. Die geringe Menge an Versuchspersonen ist im Wesentlichen darauf zurückzuführen, dass bei nur 9 Patientinnen mit PTSD der DST durchgeführt werden konnte. Mit einer Faktorenanalyse mit den oben genannten Variablen konnten drei unabhängige Faktoren extrahiert werden, die zusammen 86,85% der Varianz aufklären. Extrahiert wurden Faktoren mit einem Eigenwert, der größer als eins war. Die Faktoren wurden mit der Varimax-Methode rotiert. Die entsprechenden Statistiken sowie Faktorladungen der einzelnen Variablen sind in den folgenden Tabellen dargestellt.

	Eigenwert	% der Varianz	Kumuliert %
Faktor 1	3,273	40,917	40,917
Faktor 2	2,257	28,208	69,125
Faktor 3	1,418	17,728	86,853

Tabelle 35: Eigenwerte und erklärte Varianzen der extrahierten Faktoren

	Faktor 1	Faktor 2	Faktor 3
Baseline-to-Peak Amplitude Cortisol im TSST	.897		
AUC Cortisol im TSST	.761		
Baseline-to-Peak Amplitude ACTH im TSST	.915		
AUC ACTH im TSST	.911		
Baseline-to-Peak Amplitude Cortisol im ACTH-Stimulationstest		.937	
AUC Cortisol im ACTH-Stimulationstest		.975	
Prozentuale Suppression ACTH im DST			.868
Prozentuale Suppression Cortisol im DST			.900

Tabelle 36: Faktorladungen der Variablen auf den Faktoren



Die Betrachtung der Faktorladungen zeigte, dass die extrahierten Faktoren die endokrine Reaktion in den verschiedenen Tests widerspiegeln. So fasst Faktor 1 die endokrine Reaktion im TSST zusammen, Faktor 2 die im ACTH-Stimulationstest und Faktor 3 die Reaktion im DST. Mit diesen drei Faktoren soll im Folgenden eine hierarchische Clusteranalyse für alle Patientinnen (N=38) durchgeführt werden.

Die Clusteranalyse erfolgte nach der „Average-linkage“-Methode, nachdem die Variablen z-transformiert wurden. Als Distanzmaß wurde die Quadrierte Euklidische Distanz gewählt. Die Beurteilung, welche Anzahl von Clustern als die günstigste Lösung anzusehen ist, erfolgt indem die Abstandsmaße zwischen den einzelnen Fusionsschritten betrachtet werden. An der Stelle wo sich das Abstandsmaß zwischen zwei Fusionierungsschritten sprunghaft erhöht, sollte die Zusammenfassung neuer Cluster abgebrochen werden. Ausgehend von dieser Größe der Abstände der fusionierten Cluster wurde eine 8-Cluster-Lösung gewählt. Bei einer geringeren Anzahl an Clustern müssten zu weit voneinander entfernte Fälle zusammengefasst werden.

Die folgende Tabelle zeigt, welche Versuchspersonen nach Störungsbildern in die acht Cluster zusammengefasst wurden.

	Cluster 1	Cluster 2	Cluster 3	Cluster 4	Cluster 5	Cluster 6	Cluster 7	Cluster 8
PTSD	3	3	1	1				
CUBB	3	3	3	1	1	1	1	
FMS	3	7	6					1
Insgesamt	9	13	10	2	1	1	1	1

Tabelle 37: Verteilung der Versuchspersonen (nach Störungsbildern) in die Cluster 1-8

Man sieht, dass den Clustern vier bis acht jeweils nur einzelne Versuchspersonen zugeordnet wurden. Eine Lösung mit weniger Cluster war jedoch nicht sinnvoll, da in diesem Fall die meisten Versuchspersonen einem Cluster zugeordnet wurden und somit keine sinnvollen Differenzierungen detektierbar waren.

Für die Cluster 1-3 wurde bestimmt, wie homogen die einzelnen Cluster hinsichtlich der analysierten Variablen waren. Ein Index für diese Homogenität ist der F-Wert, der sich nach folgender Formel berechnet:

$$F = \frac{V(J, G)}{V(J)}, \quad \text{wobei } V(J, G): \text{ Varianz der Variable J in Gruppe G, } V(J): \text{ Varianz der Variable J in der Erhebungseinheit}$$

Die Tabelle 38. zeigt, dass für alle Variablen in allen drei Clustern der F-Wert unter 1 liegt, was für eine gute Homogenität innerhalb der Cluster spricht.

Weiterhin wurden die entsprechenden t-Werte nach folgender Formel berechnet:

$$t = \frac{\bar{X}(J, G) - \bar{X}(J)}{S(J)}, \quad \text{wobei } \bar{X}(J, G): \text{ Mittelwert der Variable J über die Objekte in Gruppe G, } \bar{X}(J): \text{ Gesamtmittelwert der Variable J in der Erhebungseinheit, } S(J): \text{ Standardabweichung der Variable J in der Erhebungseinheit}$$

Der t-Wert ist ein normierter Wert, wobei negative t-Werte anzeigen, dass eine Variable in der entsprechenden Gruppe im Vergleich zur Gesamterhebungseinheit unterrepräsentiert ist, also eine geringe Ausprägung hat. Positive t-Werte zeigen an, dass eine Variable in der entsprechenden Gruppe überrepräsentiert ist, also eine hohe Ausprägung hat.

In Cluster 1 waren die Ausprägungen auf Faktor 1 eher gering, auf Faktor 2 deutlich gering und auf Faktor 3 eher hoch. Dies weist auf eine erniedrigte endokrine Stressantwort im TSST und eine verringerten Suppression im DST hin. Da der t-Wert für den Faktor 2 (ACTH-Test) nahe null lag, waren hier nur geringe Auffälligkeiten zu erwarten. In Cluster 2 wurde ebenfalls eine eher geringere Ausprägung auf Faktor 1 gefunden, während die Probanden auf Faktor 2 und 3 positive t-Werte aufwiesen. Dies legt eine geringe Ausprägung der endokrinen Reaktion im TSST nahe sowie möglicherweise erhöhte Reaktionen im ACTH-Test und im DST. Die Probanden in Cluster 3 zeigten positive Ausprägungen auf Faktor 1 und 3 sowie negative auf Faktor 2. Dies spricht für eine erhöhte Ausprägung der Stressantwort bei erniedrigter Ausprägung im ACTH-Test und für eine erhöhte Ausprägung der prozentualen Suppression in DST.

Um genauere Informationen zur Charakterisierung der endokrinen Reaktionen der Probanden in den verschiedenen Clustern zu erhalten, wurden im weiteren Vorgehen die entsprechenden endokrinen Maße in den Tests genauer betrachtet. Außerdem erschien es

sinnvoll in einem weiteren Schritt die einzelnen Cluster mit den Werten der Kontrollgruppe zu vergleichen.

	Faktor 1 (TSST)	Faktor 2 (ACTH-Test)	Faktor 3 (DST)
Cluster 1	F= 0,17 t= -0,73	F= 0,68 t= 0,08	F= 0,45 t= -1,32
Cluster 2	F= 0,27 t= -0,42	F= 0,87 t= 0,49	F= 0,19 t= 0,37
Cluster 3	F= 0,47 t= 1,22	F= 0,77 t= -0,70	F= 0,29 t= 0,70

Tabelle 38: F- und t-Werte für alle Cluster bezüglich der Faktoren 1-3

Im Weiteren sollen ebenfalls ausschließlich die Cluster eins bis drei genauer betrachtet werden.

Die drei Gruppen wurden varianzanalytisch hinsichtlich ihrer endokrinologischen Reaktion im TSST und ACTH-Stimulationstest, jeweils AUC und Baseline-to-Peak-Amplitude (BtP) verglichen. Die prozentuale Suppression im Dexamethason-Suppressionstest wurde mittels einer Rangvarianzanalyse verglichen. Für alle endokrinen Parameter konnten signifikante Gruppenunterschiede gefunden werden. Die entsprechenden Mittelwerte, Standardabweichungen und für die prozentuale Suppression die mittleren Ränge sind in der folgenden Tabelle dargestellt.

Mittelwert (SD) (bzw. Mittlerer Rang)		Cluster 1 (N=9)	Cluster 2 (N=13)	Cluster 3 (N=10)	Teststatistik
TSST: ACTH- Reaktion	AUC	94,19 (39,97)	103,48 (32,26)	239,74 (70,53)	$F_{df:7,37}=21,379$ $p<.001$
	BtP	6,37 (6,15)	5,59 (3,77)	59,73 (32,54)	$F_{df:7,37}=29,057$ $p<.001$
TSST: Cortisol- Reaktion	AUC	464,31 (216,23)	601,76 (308,75)	807,13 (235,89)	$F_{df:7,37}=4,77$ $p=.001$
	BtP	25,12 (35,40)	28,43 (34,06)	107,40 (22,32)	$F_{df:7,37}=10,936$ $p<.001$
ACTH- Test	AUC	24170,84 (4219,92)	24606,86 (3338,73)	19026,36 (3457,77)	$F_{df:7,37}=24,291$ $p<.001$
	BtP	157,68 (29,68)	184,46 (28,35)	139,60 (23,29)	$F_{df:7,37}=22,80$ $p<.001$
DST prozentuale Suppression	ACTH	28,99 (13,39) Rang: 5,44	65,47 (13,23) Rang:21,23	65,47 (17,11) Rang:20,30	$\chi^2_{df:2,32}=17,45$ $p<.001$
	Cortisol	75,01 (13,80) Rang:7,67	89,95 (4,26) Rang:18,38	92,25 (2,47) Rang:22,0	$\chi^2_{df:2,32}=11,94$ $p=.003$

Tabelle 39: Mittelwerte, Standardabweichungen bzw. mittlere Ränge für die Cluster 1-3 für die endokrinologischen Reaktionen im TSST, ACTH-Stimulationstest und DST sowie Teststatistiken für die Mehrfachgruppenvergleiche

Um zu ermitteln welche Gruppen sich genau in den verschiedenen Parametern unterscheiden, wurden post-hoc-Analysen (Bonferoni), bzw. Rangvarianzanalysen für zwei Stichproben durchgeführt (Man-Whitney U-Test).

Für die AUC und die Baseline-to-Peak Amplitude der ACTH-Ausschüttung im TSST ergaben sich signifikante Unterschiede zwischen Cluster 1 und Cluster 3 ( $p<.001$ ), bzw. Cluster 2 und Cluster 3 ( $p<.001$ ). Cluster 1 und 2 unterschieden sich nicht signifikant voneinander. Hinsichtlich der Cortisolreaktion im TSST wurde hinsichtlich der AUC ein signifikanter Unterschied zwischen Cluster 1 und Cluster 3 ( $p=.025$ ) gefunden, hinsichtlich der Baseline-to-Peak-Amplitude ein Unterschied zwischen Cluster 1 bzw 2 und Cluster 3 ( $p<.001$ ). Die Patientinnen in Cluster 1 und Cluster 2 reagierten demnach im TSST mit einer geringeren endokrinen Reaktion als die Patientinnen in Cluster 3. Im ACTH-Test

wurden hinsichtlich der AUC der Cortisolausschüttung signifikante Unterschiede zwischen Cluster 1 bzw. 2 und Cluster 3 ( $p=.014$ , bzw.  $p=.003$ ) gefunden, während sich Cluster 1 und 2 nicht voneinander unterschieden. Hinsichtlich der Baseline-to-Peak Amplitude wurde ein signifikanter Unterschied zwischen Cluster 2 und 3 gefunden ( $p=.002$ ), während der Unterschied zwischen Cluster 1 und 2 nur tendenziell signifikant war ( $p=.094$ ) und Cluster 1 und 3 keine signifikanten Unterschiede aufweisen. Insbesondere die Ergebnisse der AUC zeigten eine geringere Cortisolausschüttung im ACTH-Test in Cluster 3. Hinsichtlich der prozentualen Suppression des ACTH und des Cortisols im DEX-Test konnten signifikante Unterschiede zwischen Cluster 1 und 2 (ACTH:  $U=1$ ,  $p<.001$ , Cortisol:  $U=16$ ,  $p=.003$ ) sowie zwischen Cluster 1 und 3 (ACTH:  $U=3$ ,  $p<.001$ , Cortisol:  $U=8$ ,  $p=.001$ ) gefunden werden. Cluster 2 und 3 hingegen unterschieden sich nicht voneinander ( $\alpha$ -Fehler Adjustierung:  $.05/3=.016$ ). Es zeigte sich also, dass die prozentuale Suppression nach Dexamethason in Cluster 1 am geringsten ausgeprägt ist.

Um die Ergebnisse einordnen zu können wurden die entsprechenden Parameter nun mit der KG verglichen. Zunächst werden die entsprechenden Mittelwerte in tabellarischer Form dargestellt, anschließend beschrieben, welche Cluster sich signifikant von der Kontrollgruppe unterscheiden. Die Analysen erfolgten analog dem oben beschriebenen Vorgehen mittels Varianzanalysen und Rangvarianzanalysen.

Mittelwert (SD)	TSST: ACTH-Reaktion		TSST: Cortisol- Reaktion		ACTH- Test		DST prozentuale Suppression	
	AUC	BtP	AUC	BtP	AUC	BtP	ACTH	Cortisol
Kontrollgruppe	156,0 (93,71)	30,23 (37,83)	827,19 (334,1)	77,09 (55,67)	28212,05 (9557,39)	186,57 (55,50)	48,38 (27,46)	76,76 (21,97)
Teststatistik für Mehrfachgruppen vergleich	$F_{df3,54}=8,876p<.001$	$F_{df3,53}=8,246p<.001$	$F_{df3,57}=4,331p=.008$	$F_{df3,57}=8,884p<.001$	$F_{df3,57}=4,259p=.009$	$F_{df3,57}=3,604p=.019$	$\chi^2_{df3,60}=16,82p=.001$	$\chi^2_{df3,60}=16,95p=.001$

Tabelle 40: Mittelwerte, Standardabweichungen bzw. mittlere Ränge für die Kontrollgruppe für die endokrinologischen Reaktionen im TSST, ACTH-Stimulationstest und DST sowie Teststatistiken für die Mehrfachgruppenvergleiche Cluster 1-3 und KG

Die Post-hoc Analysen (Bonferoni) ergaben folgendes Bild: Hinsichtlich der AUC und der BtP Amplitude der ACTH-Ausschüttung im TSST konnten signifikante Unterschiede zwischen der Kontrollgruppe und Cluster 3 detektiert werden ( $p=.02$  bzw.  $p=.052$ ). Tendenziell unterschieden sich die Kontrollgruppe und Cluster 2 auch in der BtP Amplitude, dieser Effekt erreichte jedoch nur tendenziell das Signifikanzniveau ( $p=.092$ ).

Die Probanden in Cluster 3 zeichneten sich demnach durch eine erhöhte ACTH-Response im TSST aus, während Cluster 1 und 2 im Wesentlichen mit der KG vergleichbar waren. Hinsichtlich der Cortisolausschüttung zeigte sich ein anderes Bild. In der AUC unterschied sich die Kontrollgruppe signifikant von Cluster 1 ( $p=.015$ ) und in der BtP-Amplitude sowohl von Cluster 1 und Cluster 2 ( $p=.022$  bzw.  $p=.012$ ). Die Probanden in Cluster 1 zeichneten sich demnach durch eine verringerte Cortisolausschüttung und einen geringeren Anstieg in der Cortisolausschüttung im TSST aus, während Cluster 2 lediglich einen verringerten Anstieg der Cortisolausschüttung und Cluster 3 eine der Kontrollgruppe vergleichbare Reaktion zeigte.

Im ACTH-Stimulationstest unterschied sich die Kontrollgruppe in der Cortisolreaktion sowohl in der AUC als auch in der BtP Amplitude signifikant von Cluster 3 ( $p=.005$  bzw.  $p=.028$ ), nicht aber von den anderen Clustern. Die Probanden in Cluster 3 zeigten eine deutlich verringerte endokrine Reaktion.

Der post-hoc Vergleich der Gruppen hinsichtlich der prozentualen Suppression im DST erfolgte mittels Man-Whitney U-Test. Das Fehlerniveau wurde auf  $p=.016$  ( $\alpha$ -Fehler-Adjustierung:  $.05/3$ ) heraufgesetzt.

Hinsichtlich der prozentualen ACTH-Suppression konnten lediglich tendenzielle Unterschiede zwischen der Kontrollgruppe und den einzelnen Clustern gefunden werden: KG vs. Cluster 1:  $p=.033$ , KG vs. Cluster 2:  $p=.044$ , KG vs. Cluster 3:  $p=.095$ . Zusammengefasst zeigten die Probanden in Cluster 1 die geringste prozentuale Suppression, gefolgt von der Kontrollgruppe. Die Probanden in Cluster 2 und 3 zeigten die stärkste prozentuale ACTH-Suppression. Hinsichtlich der prozentualen Suppression von Cortisol konnte ein tendenzieller Unterschied zwischen der Kontrollgruppe und Cluster 2 ( $p=0,023$ ) sowie ein signifikanter Unterschied zwischen der KG und Cluster 3 ( $p=.001$ ) gefunden werden. Die Probanden in Cluster 1 zeigten somit eine der KG vergleichbare Cortisolsuppression, während Cluster 2 und 3 stärker supprimieren.

Die folgende Tabelle stellt die Charakterisierung der endokrinen Reaktionen für die Cluster 1-3 im Überblick dar.

	Endokrine Reaktionen der Cluster im Vgl. zur KG
Cluster 1	Normale ACTH-Ausschüttung im TSST Verringerte Cortisolausschüttung im TSST (AUC, BtP) Normale Cortisolreaktion im ACTH-Test (Tendenziell geringere Suppression von ACTH im DST)
Cluster 2	Normale ACTH-Ausschüttung im TSST Verringerter Anstieg der Cortisolausschüttung im TSST (BtP) Normale Cortisolreaktion im ACTH-Test Tendenziell erhöhte Suppression von ACTH im DST Tendenziell erhöhte Suppression von Cortisol im DST
Cluster 3	Erhöhte ACTH-Response im TSST (AUC, BtP) Normale Cortisolreaktion im TSST Verringerte Cortisolreaktion im ACTH-Test (AUC, BtP) Tendenziell erhöhte Suppression von ACTH im DST Erhöhte Suppression von Cortisol im DST

Tabelle 41: Charakterisierung der Cluster 1-3 hinsichtlich der endokrinologischen Reaktionen im TSST, ACTH-Test und DST

Bei der Betrachtung der Tabelle hat es zunächst den Anschein, dass Cluster 1 und Cluster 2 sehr ähnlich sind. Es sei aber darauf hingewiesen, dass sich diese Gruppen im DST in der prozentualen ACTH- und Cortisolsuppression signifikant unterscheiden. Die Probanden in Cluster 2 zeigten eine deutlich stärkere Suppression nach Gabe von Dexamethason.

Die Probanden in Cluster 1 waren somit im Wesentlichen durch eine verringerte Cortisolausschüttung im TSST gekennzeichnet, während alle anderen endokrinen Parameter mit der KG vergleichbar sind. Die Probanden in Cluster 2 zeichneten sich durch einen geringeren Anstieg der Cortisolausschüttung im TSST und eine tendenziell verstärkte Suppression von ACTH und Cortisol nach DEX aus. Die endokrine Reaktion im ACTH-Test war mit der KG vergleichbar. Die Probanden in Cluster 3 zeigen die deutlichsten endokrinen Veränderungen. Sie reagierten mit einer erhöhten ACTH-Response bei normaler Cortisolausschüttung im TSST und mit einer verringerten Cortisolantwort im ACTH-Test. Die adrenale Reaktivität erschien somit verringert. Außerdem zeigten sie eine verstärkte Suppression im DST, was einer erhöhten Feedbacksensitivität entspricht.

Im Folgenden sollte untersucht werden, ob eine noch bessere Cluster-Lösung zu finden ist, wenn die Versuchspersonen, die den Clustern 4-8 zugeordnet waren, aus der Analyse ausgeschlossen wurden. Diese sechs Personen konnten weder den größeren Clustern zugeordnet werden noch zeigten sie untereinander Homogenität. Sie stellten somit ungewöhnliche Reaktionsmuster dar und werden deshalb als Ausreißer gewertet und aus den weiteren Analysen ausgeschlossen. Die weitere Clusteranalyse erfolgte analog dem oben beschriebenen Vorgehen. Wieder wurde eine 3-Cluster-Lösung gefunden. Während sich keine Veränderungen in Cluster 3 ergaben, also identische Versuchspersonen wie in der ersten Analysen diesem Cluster zugeordnet wurden, ergaben sich Veränderungen in den Clustern 1 und 2. Fünf Patientinnen die vormals dem Cluster 1 zugeordnet waren, wurden wiederum als zusammengehörig klassifiziert und bildeten in dieser Analyse ein Cluster (Cluster 1). Alle Versuchspersonen, die in der vorherigen Analyse dem Cluster 2 zugeordnet waren, wurden wiederum als zusammengehörig klassifiziert. Allerdings wurden vier weitere Versuchspersonen diesem Cluster zugeordnet, die zuvor dem Cluster 1 angehört hatten. Die folgende Tabelle verdeutlicht dieses Ergebnis.

	Cluster 1	Cluster 2	Cluster 3
PTSD	1	5	1
CUBB	2	4	3
FMS	2	8	6
Insgesamt	5	17	10
Veränderungen	Vier VP wurden diesem Cluster nicht mehr zugeordnet	Vier VP aus dem alten Cluster 1 wurden diesem Cluster zugeordnet	keine

Tabelle 42: Zuordnung der Versuchspersonen in eine 3-Cluster-Lösung nach Ausschluss von Ausreißern

Auch für diese Cluster-Zuordnung wurden F- und t-Werte berechnet. Es zeigt sich, dass die Homogenität der Cluster durch die erneute Analyse ohne die Ausreißer verbessert werden konnte. Die F-Werte liegen für alle Variablen in allen Clustern deutlich unter dem Wert von 1. Auf die Ausprägungen der t-Werte soll an dieser Stelle nicht weiter eingegangen werden, da die endokrinen Reaktionen in den verschiedenen Tests wiederum unter Einbezug der Kontrollgruppe mittels Varianz- und Rangvarianzanalysen verglichen werden und so eine genauere Charakterisierung der Cluster möglich ist. Die folgende Tabelle gibt aber einen Überblick sowohl über die F- als auch die t-Werte.



	Faktor 1 (TSST)	Faktor 2 (ACTH-Test)	Faktor 3 (DST)
Cluster 1	F= 0,19 t= -0,66	F= 0,0,07 t= 0,10	F= 0,14 t= -1,14
Cluster 2	F= 0,22 t= -0,60	F= 0,44 t= -0,25	F= 0,24 t= 0,30
Cluster 3	F= 0,40 t= 0,88	F= 0,36 t= -0,87	F= 0,17 t= 0,85

Tabelle 43: F- und t-Werte für die neuen Cluster 1-3 für die Faktoren 1-3

Im nächsten Schritt sollte analysiert werden, hinsichtlich welcher Variablen sich die Cluster untereinander und von der Kontrollgruppe unterscheiden. Zu diesem Zweck wurden die endokrinen Reaktionen im TSST, ACTH-Test und DST analog dem oben beschriebenen Vorgehen analysiert (einfaktorielle Varianzanalysen, Bonferoni post-hoc-Tests bzw. Rangvarianzanalysen, Man-Whitney U-Test). Die folgende Tabelle stellt zunächst die entsprechenden Mittelwerte, Standardabweichungen und statistischen Kennwerte dar.

Mittelwert (SD)	TSST: ACTH-Reaktion		TSST: Cortisol- Reaktion		ACTH- Test		DST : prozentuale Suppression	
	AUC	BtP	AUC	BtP	AUC	BtP	ACTH	Cortisol
Cluster 1 (N=5)	98,17 (36,52)	8,25 (8,04)	519,09 (271,0)	42,60 (40,55)	26877,85 (2718,85)	174,69 (29,36)	23,84 (13,23)	67,52 (4,26)
Cluster 2 (N=17)	100,12 (35,69)	5,25 (3,41)	553,31 (287,24)	22,5 (31,5)	23708,09 (3612,91)	173,16 (32,64)	58,40 (13,33)	88,64 (13,40)
Cluster 3 (N=10)	239,74 (70,53)	59,73 (32,54)	807,13 (235,89)	107,4 (22,32)	19026,36 (3457,77)	139,60 (23,29)	65,47 (17,41)	92,25 (2,47)
Kontroll- gruppe (N=26)	156,0 (93,71)	30,23 (37,84)	827,19 (334,1)	77,09 (55,67)	28212,05 (9557,4)	186,57 (55,51)	48,38 (27,46)	76,76 (21,97)
Teststatistik	$F_{df:3,54} =$ 8,832 p<.001	$F_{df:3,56} =$ 8,263 p<.001	$F_{df:3,59} =$ 3,901 p=.013	$F_{df:3,60} =$ 9,253 p<.001	$F_{df:3,57} =$ 4,479 p=.006	$F_{df:3,57} =$ 2,801 p=.049	$\chi^2_{df:3,60} =$ 10,75 p=.013	$\chi^2_{df:3,60} =$ 18,79 p<.001
Post-hoc Tests	Clu3>KG Clu1<Clu3 Clu2<Clu3	Clu2<KG Clu3>KG (tend.) Clu3>Clu1 Clu3>Clu2	Clu2<KG	Clu2<KG Clu2<Clu3 Clu1<Clu3 (tend.)	Clu3<KG	Clu3<KG	Clu1<KG (tend.) Clu3>KG (tend.) Clu1<Clu2 Clu1<Clu3	Clu1<KG (tend.) Clu2<KG (tend.) Clu3>KG Clu1<Clu2 Clu1<Clu3
Post-hoc Tests: dargestellt sind nur sign. Unterschiede zwischen den Gruppen; Bonferoni: sign. (p<0,05) bzw. tend. (p<0,1), Man-Whitney U-Test p=0,008								

Tabelle 44: Mittelwerte, Standardabweichungen für die neuen Cluster 1-3 und die Kontrollgruppe für die endokrinologischen Reaktionen im TSST, ACTH-Stimulationstest und DST sowie Teststatistiken für die Mehrfachgruppenvergleiche Cluster 1-3 und KG

Die in Tab 44 dargestellten Befunde zeigen, dass sich die Probandinnen in Cluster 1 lediglich hinsichtlich der Suppression im DST tendenziell von der Kontrollgruppe unterscheiden. Im Wesentlichen scheint sich dieses Cluster demnach durch normale endokrine Reaktionen in den Stimulationstests, insbesondere im TSST und im ACTH-Test auszuzeichnen. Die Patientinnen in Cluster 2 zeigten im ACTH-Test ebenfalls Reaktionen, die mit der Kontrollgruppe vergleichbar sind. Im DST zeigten sie eine normale Suppression von Cortisol, bei tendenziell erhöhter Suppression von ACTH. Im TSST hingegen reagierten diese Patientinnen mit einer verringerten Ausschüttung von ACTH und Cortisol. Die deutlichsten endokrinen Veränderungen zeigten wiederum die Patientinnen in Cluster 3. Sie reagierten im Vergleich zur Kontrollgruppe mit einer erhöhten ACTH-Ausschüttung bei normaler Cortisolausschüttung im TSST sowie einer verringerten Cortisolantwort im ACTH-Test. Die adrenale Antwort auf ACTH scheint somit verringert zu sein. Außerdem zeigten sie im DST eine erhöhte Suppression von ACTH und Cortisol. Diese Charakterisierung der einzelnen Cluster ist in der folgenden Tabelle noch einmal zusammengefasst.

	Endokrine Reaktionen der Cluster im Vgl. zur KG
Cluster 1	Normale ACTH-Ausschüttung im TSST Normale Cortisolausschüttung im TSST (AUC, BtP) Normale Cortisolreaktion im ACTH-Test Tendenziell geringere Suppression von ACTH und Cortisol im DST ⇒ (eher) normale endokrine Reaktionen
Cluster 2	Verringerte ACTH-Ausschüttung im TSST (BtP) Verringerter Anstieg der Cortisolausschüttung im TSST (BtP, AUC) Normale Cortisolreaktion im ACTH-Test Tendenziell erhöhte Suppression von ACTH im DST Normale Suppression von Cortisol im DST ⇒ verringerte endokrine Reaktion im Stresstest
Cluster 3	Erhöhte ACTH-Response im TSST (AUC, BtP) Normale Cortisolreaktion im TSST Verringerte Cortisolreaktion im ACTH-Test (AUC, BtP) Tendenziell erhöhte Suppression von ACTH im DST Erhöhte Suppression von Cortisol im DST ⇒ verringerte adrenale Reaktion auf ACTH bei erhöhter Feedbacksensitivität

Tabelle 45: Charakterisierung der neuen Cluster 1-3 hinsichtlich der endokrinologischen Reaktionen im TSST, ACTH-Test und DST

Nachdem drei Subgruppen innerhalb der Patientinnenpopulation identifiziert werden konnten, sollte analysiert werden, ob sich diese Gruppe auch hinsichtlich psychologischer Merkmale unterscheiden. Mittels einer einfaktoriellen ANOVA wurden die drei Cluster bezüglich ihrer Ausprägungen in Ängstlichkeit (STAI) und Depressivität (SDS, DSI) sowie psychosomatischer Beschwerden (FBL, SOMS, FS) verglichen. Es konnten hinsichtlich dieser Parameter keine Gruppenunterschiede gefunden werden. Die endokrinologischen Reaktionen schienen also weitgehend unabhängig von Ängstlichkeit, Depressivität und psychosomatischen Beschwerden zu sein.

Weiterhin wurde überprüft, inwieweit sich die Gruppen hinsichtlich ihrer Stressbelastung in der Kindheit (ETI, BRI-S) und im Erwachsenenalter (TAA, TICS, DHS) unterschieden. Die Analyse erfolgte ebenfalls mit einer einfaktoriellen ANOVA bzw. einer Rangvarianzanalyse für das ETI. Auch hier konnten keine signifikanten Unterschiede zwischen den Clustern gefunden werden. Weder die Stressbelastung in der Kindheit noch im Erwachsenenalter stand demnach im Zusammenhang mit der Clusterzugehörigkeit der Patientinnen.

Auch hinsichtlich des Chronifizierungsgrades der Erkrankung konnten keine Unterschiede zwischen den Gruppen gefunden werden.

Alle Gruppen unterschieden sich in den besprochenen psychischen Faktoren jedoch signifikant von der Kontrollgruppe (auf eine ausführliche Darstellung der teststatistischen Kennwerte wird an dieser Stelle verzichtet).

### *Zusammenfassung Hypothese III*

Es konnte gezeigt werden, dass innerhalb der Gesamtpatientinnenpopulation Subgruppen mit unterschiedlichen endokrinen Reaktionsmustern in den verschiedenen Tests existieren. Drei solcher Subgruppen konnten clusteranalytisch identifiziert werden. Während eine Subgruppe weitestgehend mit der Kontrollgruppe vergleichbare Reaktionen zeigte, konnte eine weitere Gruppe gefunden werden, die sich primär durch eine verringerte endokrine Reaktion im TSST auszeichnet. Worauf diese verringerte Reaktion zurückzuführen ist, ist nach dieser Datenlage unklar. Hinsichtlich ihrer Beurteilung des Stresstests mittels visueller Analog-Skala und eines Befindlichkeitsfragebogens (hier nicht dargestellt) konnten keine Unterschiede zu den anderen Patientinnengruppen gefunden werden.

Letztlich konnte eine Subgruppe identifiziert werden, die durch deutliche endokrine Veränderungen gekennzeichnet ist. Diese Patientinnen zeigen eine verringerte adrenale Reaktion auf endogenes und exogenes ACTH sowie eine erhöhte Suppression von ACTH und Cortisol im DST.

Die endokrinologischen Merkmale der mittels Clusteranalyse gefundenen Subgruppen scheinen unabhängig von den untersuchten psychologischen Merkmalen wie psychische Auffälligkeiten, Stress und psychosomatische Beschwerden zu sein.

## 9 Diskussion und Ausblick

Bei den drei untersuchten Störungsgruppen PTSD, CUBB und FMS wurde in der Literatur in verschiedenen Studien ein Hypocortisolismus beschrieben. Weiterhin fallen Überlappungen zwischen den Störungen hinsichtlich psychopathologischer Merkmale, Stresserfahrungen und endokrinologischen Veränderungen auf Ebenen der HHNA auf. Ziel der vorliegenden Untersuchung war, die bisher in der Regel getrennt voneinander betrachteten Störungsbilder gemeinsam hinsichtlich psychischer und endokrinologischer Merkmale zu untersuchen und die Mechanismen eines potentiellen Hypocortisolismus genauer aufzuklären. Weiterhin wurde überprüft, ob es sich bei PTSD, CUBB und FMS um eine Störungsfamilie mit vergleichbaren psychologischen und endokrinologischen Merkmalen handelt oder ob störungsübergreifende Subgruppen mit unabhängigen endokrinologischen und psychologischen Mustern bestehen.

Im folgenden sollen die Ergebnisse der Studie kritisch bewertet werden. Dies soll hinsichtlich der rekrutierten Stichprobe, der verwendeten Methoden sowie der Gültigkeit der Hypothesen geschehen. Im Ausblick werden Perspektiven bezüglich weiterer Forschungsfragen diskutiert.

### 9.1 Die Patientenstichprobe

Die untersuchten Patientinnengruppen unterschieden sich hinsichtlich verschiedener soziodemographischer Daten (vgl. Kap 8.1.1.). So waren die FMS-Patientinnen im Mittel älter als die anderen Untersuchungsgruppen und die PTSD-Patientinnen tendenziell jünger. Dies ist im Wesentlichen auf die Art der Rekrutierung zurückzuführen. Viele FMS-Patientinnen konnten im Rahmen der Trierer Selbsthilfegruppe gewonnen werden, die ein recht hohes Durchschnittsalter aufweist. Die PTSD-Patientinnen hingegen wurden aus einer parallel durchgeführten Studie rekrutiert, an der recht viele jüngere Patientinnen teilnahmen. Auch hinsichtlich des BMI konnte ein tendenzieller Unterschied zwischen FMS-Patientinnen und der Kontrollgruppe gefunden werden. Das hohe Alter der FMS-Patientinnen könnte auch damit zusammenhängen, dass die Diagnose Fibromyalgie erst recht spät gestellt wird, nachdem die Patienten schon lange in ärztlicher Behandlung waren und andere Erkrankungen ausgeschlossen wurden. Durch das höhere Alter dieser Patientinnengruppe fand sich in der FMS-Gruppe ein höherer Anteil an verheirateten und berenteten Patientinnen sowie ein geringerer Anteil an Frauen, die noch in Ausbildung

standen. Da sowohl das Alter als auch der BMI einen Einfluss auf die Reaktionen in den endokrinologischen Tests haben kann, wurden der TSST, der ACTH-Stimulationstest und der DST für die Untersuchungsgruppen getrennt ausgewertet, nachdem die Teilstichproben hinsichtlich des Alters parallelisiert wurden. Dies sollte die Interpretation der Ergebnisse vereinfachen und die Möglichkeit eröffnen, spezifische für die jeweilige Teilstichprobe relevante Kovariaten in die Analyse mit aufzunehmen, wie z.B. die Depressivität bei der Analyse der endokrinen Reaktion im TSST. Für die Auswertung der Fragebogendaten war dieses Vorgehen nicht nötig, da kein Fragebogenscore mit der Variable Alter korrelierte.

## 9.2 Die verwendeten Methoden

In der beschriebenen Studie wurden im Wesentlichen bewährte und gut evaluierte Fragebogenverfahren eingesetzt. Lediglich zur Erfassung traumatischen Stresses wurden neuere Fragebögen (z.B. ETI, Bremner et al., 2000) bzw. Verfahren, für die zur Zeit noch keine Normen (TAA, BRI-S) verfügbar sind eingesetzt. Allerdings wurden die von uns ausgewählten Verfahren schon erfolgreich in anderen Studien eingesetzt, so dass hier der Vorteil der Vergleichbarkeit besteht (Bremner et al., 2003; Heim, Newport et al., 2000, Bremner et al., 2000; Resnick, Yehuda, & Acierno, 1997). Die Fragebögen wurden von den Patientinnen zu Hause ausgefüllt. Daraus ergab sich der Nachteil, dass Verständnisfragen nicht direkt beantwortet werden konnten. Für die meisten Verfahren stellte dieses Vorgehen jedoch kein Problem dar. Lediglich die DHS wurde häufig von den Patientinnen nicht vollständig ausgefüllt, so dass sie für die Analysen fehlten. Bei der Posttraumatic Stress Diagnostic Scale ergab sich das Problem, dass die Patientinnen sich laut Instruktion auf ein Ereignis beziehen sollten. Insbesondere die Gruppe der PTSD-Patientinnen war gekennzeichnet durch das Erleben multipler traumatischer Erlebnisse in frühesten Kindheit. Hinzu kamen traumatische Erlebnisse im Erwachsenenalter (vg. Kap 8.1.2.4.). Es blieb somit unklar, welches der traumatischen Erfahrungen letztlich zur Ausbildung einer PTSD geführt hat, was die Beantwortung der Items teilweise erschwerte und auch mit Hilfe der Versuchsleiterin nicht immer lösbar war. Trotzdem glauben wir ein recht gutes Maß für die Ausprägung der PTSD-Symptomatik erhoben zu haben. Im Hinblick darauf, dass die PTSD-Gruppe ausschließlich aus früh und wiederholt traumatisierten Frauen (TYP-II Traumata) bestand, wäre es sinnvoll gewesen weitere für diese Gruppe typische Symptome zu erfassen, wie die Dissoziativität und Symptome der Borderline-Persönlichkeitsstörung.

Für die endokrinologische Diagnostik wurden ebenfalls bewährte standardisierte Verfahren verwendet (TSST, ACTH-Test, DST), die in Klinik und Forschung seit langem eingesetzt werden. Die Analyse der ACTH- und Cortisolreaktion erfolgte mittels Doppelbestimmungen (vgl. Kap. 5.4.3.).

Alle Tests wurden nach einem standardisierten Protokoll durchgeführt (vgl. Kap. 5.4.2.). Die Erhebung erfolgte ambulant, die Patienten kamen also zu den Terminen aus ihrem Alltag ins Institut. Eine stationäre Unterbringung war nicht möglich, so dass der Tagesablauf der Patienten nicht kontrolliert werden konnte. Hieraus ergibt sich natürlich der Nachteil, dass nur der Erhebungszeitraum nicht aber die Rahmenbedingungen standardisiert waren, andererseits erfolgten die Tests quasi unter den natürlichen Lebensbedingungen der Probanden.

Die stärksten methodischen Probleme ergaben sich beim TSST. Der Altersrange der Probanden lag zwischen 17 und 57 Jahren, die Versuchsleiter waren jedoch durchgehend Studenten von ca. 25 Jahren. Daraus ergibt sich die Vermutung, dass die älteren Versuchsteilnehmerinnen möglicherweise nicht ausreichend gestresst wurden. Um dies zu überprüfen, wurde die Stichproben nach der Variable Alter in Terzile unterteilt. Es konnte jedoch kein Gruppeneffekt hinsichtlich der ACTH- oder Cortisolausschüttung im TSST gefunden werden. Auf der deskriptiven Ebene zeigten sogar die jüngsten Probandinnen die geringste Stressreaktion.

Bei dem ACTH-Test und beim Dexamethason-Suppressionstest hatte die Variable Gewicht einen Einfluss auf die endokrine Reaktion (vgl. Kap. 8.3.3.). Es wurden in unserer Studie keine gewichtsabhängigen Dosierungen verwendet. Bei Betrachtung der Literatur scheint dies beim Dexamethasontest auch nicht üblich zu sein. Allerdings wird der niedrig dosierte DST (0,5 mg) seltener eingesetzt als der höher dosierte DST. Bei der höheren Dosierung folgt bei gesunden Probanden in der Regel eine nahezu vollständige Suppression der Cortisolausschüttung. Möglicherweise ist es jedoch sinnvoll gerade bei einem niedrig dosierten DST gewichtsabhängige Dosierungen zu wählen, da die individuellen Unterschiede bei einer geringen Menge verabreichten Dexamethasons möglicherweise stärker ins Gewicht fallen. Diese Überlegungen gelten im Prinzip ebenso für den ACTH-Stimulationstest. Der ACTH-Test wurde auch in verschiedenen Studien mit gewichtsabhängigen Dosierungen durchgeführt (z.B. Griep et al., 1998).

### 9.3 Hypothese 1

*Es wurde erwartet, dass die Patientinnen unter psychosomatischen Beschwerden, starker Erschöpfung, erhöhter Depressivität und Ängstlichkeit leiden sowie durch eine erhöhte Stressbelastung in der Kindheit, im Erwachsenenalter und aktuell gekennzeichnet sind. Die Stärke der Symptomatik, d.h. die Beeinträchtigung durch den Schmerz und dessen Chronifizierungsgrad bei den Schmerzpatienten (FMS, CUBB), bzw. die Schwere der PTSD, steht in Zusammenhang mit der Intensität und Häufigkeit der Stresserfahrungen in der Kindheit sowie der Stressbelastung im Erwachsenenalter. Es wurde weiterhin eine hohe Komorbidität zwischen den untersuchten Störungsbildern erwartet.*

Die Auswertung der Fragebogendaten zur Erfassung der psychologischen Parameter erbrachte im Wesentlichen eine Bestätigung der in der Literatur beschriebenen psychischen Auffälligkeiten bei den untersuchten Störungsgruppen (vgl. Kap. 8.2.1.). Alle Patientinnengruppen sind durch eine erhöhte Depressivität, Ängstlichkeit, Erschöpfung und psychosomatische Beschwerden gekennzeichnet. Ein durchgängiges Muster wonach die PTSD-Patientinnen die geringste Symptomatik zeigen, gefolgt von den CUBB-Patientinnen und einer stärksten Ausprägung bei den FMS-Patientinnen konnte jedoch nicht gefunden werden. Die FMS-Patientinnen zeigten zwar hinsichtlich psychosomatischer Beschwerden und Erschöpfung die höchste Belastung, was aber durch die fortgeschrittene Chronifizierung der Erkrankung erklärt werden kann und dadurch, dass für eine Fibromyalgie typische Symptome, wie Schmerzen, psychovegetative Symptome und Erschöpfung erfragt wurden. Hinsichtlich der anderen Parameter waren die Patientinnen jedoch im Wesentlichen vergleichbar. Interessant ist vor allem, dass die PTSD-Patientinnen auch auf der Ebene der psychosomatischen Beschwerden ähnlich belastet waren wie die Patientinnen mit CUBB. Dies bestätigt die Befunde von Shalev et al. (1990) und Engel et al. (2000), die ebenfalls vermehrt körperliche Beschwerden, die z.T. nicht objektivierbar waren bei PTSD-Patienten fanden. Während bei PTSD und FMS in verschiedenen Studien ein Zusammenhang mit Depressivität gefunden wurde (z.B. Ercolani et al., 1994; Epstein et al., 1999), ist der Stand der Forschung bei CUBB noch unklar. In der vorliegenden Studie wurde im Mittel eine leichte Depression gefunden, wobei die selbstberichtete Depressivität (SDS, Zung, 1986) höher war als die durch den Untersucher eingeschätzte (DSI, Zung, 1986). In der Studie von Heim (1996) konnte ein umgekehrter Effekt gefunden werden. Allerdings wurde in dieser Arbeit bei keiner Patientin mittels SKID eine Störung aus den affektiven Formenkreis diagnostiziert,



während dies in der vorliegenden Arbeit bei vier CUBB-Patientinnen der Fall war. Möglicherweise handelt es sich bei der untersuchten Stichprobe um eine Subgruppe, die durch erhöhte Depressivität gekennzeichnet ist. In den verwendeten diagnostischen Verfahren (SDS, DSI) lagen neun Patientinnen hinsichtlich der Depressivität in einen auffälligen Bereich, also ungefähr die Hälfte der untersuchten Stichprobe. Dies macht noch einmal deutlich, dass es Subgruppen innerhalb der CUBB-Population zugeben scheint, wie schon von Slocumb et al. (1989) und Harrop-Griffiths et al. (1988) berichtet wurde.

Hinsichtlich der Stressanamnese ergibt sich ein mit Hypothese 1b) konformes Bild. Die Patientinnen gaben in allen verwendeten Fragebögen und Interviews eine erhöhte Stressbelastung an. Während die Stressbelastung im Erwachsenenalter im Wesentlichen für alle Patientinnengruppen vergleichbar waren, gaben die PTSD-Patientinnen mehr traumatische Belastungen in der Kindheit an als die übrigen Patientinnen. Dies war so erwartet worden, da alle Patientinnen aufgrund eines frühen Missbrauchs eine PTSD ausgebildet hatten.

Die Ergebnisse der zur Überprüfung der Hypothesen 1a) und 1b) verwendeten Verfahren sind in der folgenden Tabelle noch einmal überblicksartig zusammengefasst.

Psychosomatische Beschwerden	FBL	KG<CUBB=PTSD<FMS	
	SOMS	KG<CUBB=PTSD<FMS	
Erschöpfung	FS	KG<CUBB=PTSD<FMS	
Depressivität	DSI	KG<CUBB=FMS=PTSD, CUBB<PTSD	
	SDS	KG<CUBB=FMS=PTSD	
Ängstlichkeit	STAI	KG<FMS=CUBB=PTSD	
Stress in der Kindheit	ETI	Generelle Traumata	KG<CUBB=FMS<PTSD
		Erzieherische/körperliche Bestrafung	KG=CUBB, CUBB=FMS, KG<FMS, KG<PTSD
		Emotionale Erfahrungen	KG<CUBB=FMS<PTSD
		Sexuelle Erfahrungen	KG=CUBB=FMS<PTSD
	BRI-S	KG<CUBB=FMS<PTSD	
Stress im Erwachsenenalter	TAA	KG<CUBB=FMS=PTSD	
	TICS	KG<CUBB=FMS=PTSD	
	DHS	KG< FMS=CUBB, FMS<PTSD	

Tabelle 46: Überblick über die Auswertung der psychologischen Parameter für alle Untersuchungsgruppen.

Weiterhin sollte überprüft werden, inwieweit Stress in Zusammenhang mit dem aktuellen Schweregrad der berichteten Störung steht. Es konnte gezeigt werden, dass die aktuelle Stressbelastung einen Einfluss auf die Intensität der PTSD-Symptomatik hatte und weniger die Schwere der traumatischen Belastungen in der Kindheit. Allerdings muss einschränkend erwähnt werden, dass alle PTSD-Patientinnen sehr frühe und lang andauernde traumatischen Erfahrungen angaben und die Varianz dieser Variable dadurch möglicherweise verringert war. Für die psychotherapeutische Arbeit mit PTSD-Patienten, insbesondere mit früh traumatisierten Personen, erscheint es nach diesen Ergebnissen jedoch unabdingbar, nicht nur auf die traumatischen Erlebnisse zu fokussieren sondern die aktuelle Lebenssituation der Patienten in die Therapie einzubeziehen.

Hinsichtlich der Schmerzbelastung konnten keine Effekte des Stresserlebens auf die Symptomatik gefunden werden. Während die physische Erschöpfung ebenfalls nicht in Zusammenhang mit Stress stand, konnte für die mentale Erschöpfung ein signifikantes Regressionsmodell mit den Prädiktoren traumatischer Stress in der Kindheit und im Erwachsenenalter gefunden werden. Alltagsstressoren hingegen hatten keinen Einfluss auf die mentale Erschöpfung. Auch auf die Chronifizierung der Schmerzerkrankungen hatte traumatischer Stress in der Kindheit einen signifikanten Einfluss. Epstein et al. (1999) fanden mittels einer Regressionsanalyse, dass die berichtete Ängstlichkeit bei FMS-Patienten ein signifikanter Prädiktor für die funktionale Beeinträchtigung durch die Erkrankung war. Depressivität, hypochondrische Ängste und Neurotizismus hingegen nicht. In weiteren Analysen unserer Stichprobe wäre es demnach sinnvoll zu überprüfen, ob die berichtete Ängstlichkeit bei den Schmerzpatienten eine Auswirkung auf die Symptomatik hat.

Ein Ziel der Untersuchung war zu analysieren inwieweit Überlappungen zwischen den Störungsbildern bestehen. Von den untersuchten 61 Patientinnen erfüllten 26,2% die Kriterien für eine weitere der untersuchten Erkrankungen. Allerdings wurde nur bei 11 PTSD-Patientinnen eine vollständige gynäkologische Anamnese durchgeführt, so dass diese Daten nur vorsichtig zu interpretieren sind. Allerdings fanden auch Albach & Everead (1992) bei 23% einer Gruppe missbrauchter Frauen auch chronische Unterbauchbeschwerden (vs. 27% in der vorliegenden Studie). Ein größerer Anteil der FMS-Patientinnen berichtete auch chronische Unterleibsschmerzen (53%). Dies entspricht der häufig bei FMS gefundenen Komorbidität mit anderen somatoformen Erkrankungen, wobei nur in wenigen Studien explizit Unterleibsschmerzen erfragt wurden (Buchwald &

Garrity, 1994; Sperber et al., 1999; Peres, Young, Kaup, Zukerman, & Silberstein, 2001). Whitehead et al. (2002) berichten eine Komorbidität zwischen IBS und CUBB von 50%. Die von Heim (1996) berichtete hohe Prävalenz von PTSD bei CUBB (40%) konnte in unserer Studie nicht bestätigt werden. Allerdings wurde die meisten Patientinnen über Zeitungsannoncen gewonnen, so dass Selektionseffekte nicht auszuschließen sind. In der Studie von Heim (1996) wurden die Patientinnen während eines Krankenhausaufenthaltes rekrutiert. In der vorliegenden Studie konnte bei 21% der FMS-Patientinnen eine PTSD diagnostiziert werden. Dies ist eine deutlich geringere Prävalenz wie sie z.B. Cohen et al. (2002) berichten. Sie fanden, dass 57% der Patientinnen ihrer Stichprobe unter klinisch relevanten PTSD-Symptomatik litten. Auch hier spielt möglicherweise die Art der Probandenrekrutierung eine Rolle. Wie auch für die Prävalenz von Depressionen bei FMS gezeigt werden konnte, leiden Patienten, die stationär behandelt werden vermehrt unter psychiatrischen Störungen (vg. Kap.5.3.1.).

## 9.4 Hypothese 2

*Für die jeweilige Patientengruppe (FMS, CUBB, PTSD) wurden Unterschiede hinsichtlich endokrinologischer Parameter im Vergleich mit gesunden Kontrollpersonen postuliert. Diese Veränderungen wurden im Sinne eines Hypocortisolismus erwartet, die Mechanismen sollten genauer untersucht werden.*

### 9.4.1 Die endokrinologischen Befunde bei PTSD

Für die Gruppe der PTSD-Patientinnen konnten keine Veränderungen im ACTH-Stimulationstest und im Dexamethason-Suppressionstest gefunden werden. Im TSST hingegen reagierten die Patientinnen mit einer reduzierten Cortisolausschüttung. Dieser Effekt konnte durch die Variable Depressivität aufgeklärt werden. Die beobachtete reduzierte endokrine Reaktion im TSST scheint somit mit der erhöhten Depressivität in dieser Stichprobe zusammenzuhängen. Die ACTH-Ausschüttung war mit der Kontrollgruppe vergleichbar. Betrachtet man jedoch den Kurvenverlauf (Abb. 9) fällt auf, dass die ACTH-Ausschüttung auf der deskriptiven Ebene reduziert ist. Die untersuchte PTSD-Population ist durch eine recht hohe Depressivität gekennzeichnet. So erfüllten 12 Patientinnen die Kriterien für eine leichte bzw. mittelgradige Depression erhoben mit der DSI und auch mittels SKID konnte bei drei Frauen eine akute Depression und bei 11 Frauen eine lifetime Depression bzw. Dysthymie diagnostiziert werden. Der TSST wurde

nach Wissen der Autorin bisher nur in einer Studie mit traumatisierten Probanden eingesetzt (Heim, Newport et al., 2000). Die Autoren konnten sowohl für Probanden mit als auch ohne Depressionen eine gesteigerte HHNA-Aktivität, insbesondere der ACTH-Reaktion auf den Stressor zeigen. Bremner et al. (2003) führten ebenfalls einen Stresstest bei früh traumatisierten PTSD-Patienten durch. Sie fanden erhöhte Cortisolreaktionen in der Antizipationsphase und während des Stresstests, wobei der Anstieg verglichen zur eigenen Baseline im Vergleich zu den Kontrollpersonen nicht erhöht war. Das ACTH-Niveau wurde in dieser Untersuchung nicht bestimmt. Diese Ergebnisse konnte in der vorliegenden Arbeit nicht bestätigt werden. Heim, Newport et al. (2000) nehmen an, dass die erhöhte ACTH-Ausschüttung im TSST möglicherweise auf eine erhöhte Sensitivierung auf zentrales CRF zurückzuführen ist. Wie der TSST wird auch der CRH-Stimulationstest verwendet um Rückschlüsse auf die zentrale HHNA-Aktivität zu ziehen. Hier fanden Smith et al. (1989) bei PTSD-Patienten (Kriegsveteranen) eine signifikant verringerte ACTH-Ausschüttung, während die Cortisolausschüttung zwar geringer war als in der Kontrollgruppe, dies aber keine statistischen Signifikanz erreichte. Die Cortisolreaktion war insbesondere bei denjenigen Patienten reduziert, die auch unter depressiven Symptomen litten. Dieser Befund ist den bei Depressionen berichteten Daten ähnlich (vgl. Gold et al., 1984). Heim et al. (2001) fanden im CRH-Test ebenfalls eine reduzierte ACTH-Reaktion bei missbrauchten Frauen mit einer Depression, wobei traumatisierte Frauen ohne eine depressive Störung eine erhöhte Reaktion zeigten. Rinne et al. (2002) fanden bei missbrauchten Frauen mit einer Borderline Persönlichkeitsstörung im kombinierten DEX-CRH-Test ebenfalls eine gesteigerte HHNA-Reaktivität. Es liegen aber auch gegenläufige Befunde bei PTSD vor, z.B. von Rasmusson et al. (2001). Insgesamt sprechen die referierten Befunde, insbesondere die neueren Studien (Heim et al., 2001; Rasmusson et al., 2001; Rinne et al., 2002) für eine erhöhte endokrine Reaktion traumatisierter Personen im CRH-Test, während bei Depressionen eine verringerte Reaktion beobachtet wurde. Hinsichtlich des TSST ist die Datenlage noch recht dünn. Die von Heim, Newport et al. (2000) berichteten Ergebnisse konnten in der vorliegenden Studie nicht bestätigt werden. Allerdings ist der TSST weniger standardisiert als ein endokrinologischer Stimulationstest, so ist es möglich, dass in der vorliegenden Untersuchung der TSST für die Probandinnen anders belastend war, als in der Studie von Heim (kulturelle Unterschiede, die Versuchsleiter waren dort deutlich älter, Unterschiede in der TSST-Durchführung). Außerdem wurden die Patientinnen in einem ambulanten Setting untersucht, das heißt sie kamen zu den Untersuchungsterminen aus ihrem

jeweiligen Alltag, was ebenfalls ein Unterschied zu der Studie von Heim, Newport et al. (2000) darstellt. So konnte der Alltagsstress am Untersuchungstag nicht kontrolliert werden. Es ist aber davon auszugehen, dass die PTSD-Patientinnen in ihrem Alltag unter vielen Stressoren leiden, wie die Analyse der „Daily Hassels Scale“ zeigen konnte (vgl. Kap 8.2.2.4.). Die PTSD-Patientinnen gaben hier mehr Stressoren an, als die übrigen Patientinnengruppen. So ist es denkbar, dass der verwendete Laborstressor keine weitere erhöhte Stressreaktion auslösen konnte, da die traumatisierten Frauen an derartige soziale Stressoren gewöhnt waren und möglicherweise eine gewisse Habituation bestand. Denkbar ist auch, dass die Patientinnen in Stresssituationen vermehrt dissoziative Symptome zeigten und es somit zu keiner persönlichen Involviertheit im TSST kam. Weiterhin fällt auf, dass die Ausgangswerte der ACTH-Ausschüttung in der vorliegenden Studie in einem ähnlichen Bereich lagen wie in der Studie von Heim, Newport et al. (2000), der Anstieg der ACTH-Ausschüttung in der Kontrollgruppe in der vorliegenden Studie jedoch deutlich höher fiel und vergleichbar war mit dem Anstieg der missbrauchten Frauen ohne Depressionen in der Studie von Heim, Newport et al. (2000). Dies ist ein weiterer Hinweis darauf, dass der TSST in verschiedenen Instituten unterschiedlich durchgeführt wird und eine Vergleichbarkeit der Daten nicht immer uneingeschränkt möglich ist. Auch die Rekrutierung der Probandinnen erfolgte auf unterschiedliche Art und Weise. Während in der Studie von Heim, Newport et al. (2000) alle Probandinnen über Zeitungsannoncen rekrutiert wurden, konnten die Patientinnen in der vorliegenden Studie im Wesentlichen über Kontakte mit Beratungsstellen (nicht traumaspezifisch) und persönliche Gespräche für die Teilnahme gewonnen werden. So gelang es uns vor allem Frauen zu untersuchen, die sich aller Wahrscheinlichkeit nach nicht auf Zeitungsannoncen gemeldet hätten.

Möglicherweise zeigen missbrauchte Frauen mit und ohne Depressionen eine erhöhte Reaktivität auf Stress, unterscheiden sich aber in ihrer basalen zentralen CRH-Aktivierung, so dass es zu den im CRH-Test gefundenen gegenläufigen Reaktionen kommt. Eine mögliche Erklärung für die reduzierte ACTH-Reaktion ist eine Downregulation der hypophysären CRH-Rezeptoren (s.u.). Die zentrale HHNA-Aktivierung ist in der vorliegenden Studie allerdings nicht einzuschätzen, da weder ein CRH-Test noch Liquor-Bestimmungen des CRF-Niveaus durchgeführt wurden. Es gibt aber Hinweise auf eine erhöhte zentrale CRF-Aktivität bei PTSD (Bremner et al., 1997; Baker et al., 1999). Heim et al. (2001) postulieren, dass früher traumatischer Stress eine erhöhte Sensitivität der HHNA auf Stress bedingen könnte, die wiederum zur Ausbildung einer depressiven Störung disponiert. Eine hohe zentrale CRH-Ausschüttung könnte zu einer Anpassung der

hypophysären CRH-Rezeptoren führen, also einer Down-Regulation der Rezeptoren. Die hypophysäre Antwort auf exogenes CRH wäre dann im Vergleich zu Kontrollpersonen reduziert, wie auch bei Depressionen beobachtet wurde. Patienten mit einer isolierten Depression zeigten im TSST eine normale ACTH-Ausschüttung (Heim, Newport et al., 2000). Die endokrinen Reaktionen auf Stress bei PTSD sollten in folgenden Studien genauer untersucht werden. Es wäre auch wünschenswert, Subgruppen belasteter Probanden zu bilden, z.B. nach Art der Traumatisierung (Typ I vs. Typ II), Dauer der Erkrankung sowie unterschiedlichen komorbiden Störungen, wie Depressionen, PTSD, Borderline-Persönlichkeitsstörung u.a.. Weiterhin wäre es sinnvoll die Dissoziationsneigung der Patienten zu erfassen und diesbezügliche Effekte im TSST zu kontrollieren. Leider wurde in der vorliegenden Studie die Dissoziationsneigung nicht erfasst, so dass nicht abschätzbar ist, ob die verringerte endokrine Reaktion darauf zurückzuführen ist, dass die Patientinnen sich emotional nicht auf die Stress-Situation einließen, indem sie dissoziierten.

Auch andere in der Literatur beschriebene Befunde, die auf einen Hypocortisolismus bei PTSD hinweisen, wie eine Supersuppression im DST konnten in dieser Stichprobe nicht repliziert werden. Möglicherweise hängt dies mit den beschriebenen Merkmalen der untersuchten Stichprobe, insbesondere der hohen Depressivität zusammen. Auch hier wäre es wünschenswert, verschiedene Subgruppen traumatisierter Personen zu untersuchen, insbesondere da in der therapeutischen Praxis häufig Patienten mit komorbiden Störungen behandelt werden müssen.

#### 9.4.2 Die endokrinologischen Befunde bei CUBB

In der vorliegenden Studie konnten keine endokrinologischen Veränderungen bei Frauen mit CUBB in Vergleich zu einer gesunden Kontrollgruppe im TSST und im ACTH-Test gefunden werden. Die in der Literatur beschriebenen Befunde einer erhöhten Feedbacksensitivität konnten jedoch teilweise bestätigt werden (Heim et al., 1998). Allerdings wurde nur für die Cortisolausschüttung eine erhöhte prozentuale Suppression gefunden. Der varianzanalytische Gruppenvergleich erbrachte jedoch keine signifikanten Ergebnisse. Die Ergebnisse bleiben somit uneindeutig. Eine erhöhte prozentuale Suppression nur für Cortisol spricht nicht für eine erhöhte Feedbacksensitivität, da die ACTH-Ausschüttung normal ist. Die Ergebnisse dieser Untersuchung geben aber keine weiteren Hinweise auf adrenale Veränderungen in der untersuchten Stichprobe, da die

basalen Cortisolwerte sowie die adrenale Reaktion auf exogenes ACTH normal sind. Ein ACTH-Stimulationstest wurde bisher noch nicht durchgeführt, es wurde jedoch eine verringerte Cortisolreaktion erwartet, da bisherige Studien eine unterdrückte Cortisolausschüttung nach Stimulation mit CRH fanden (Heim et al., 1998; Heim et al., in Vorbereitung). Möglicherweise wurde in der vorliegenden Studie eine Population untersucht, die sich von den oben genannten Studien unterscheidet. So wurden alle Patientinnen ambulant untersucht, im Gegensatz zu den Studien von Heim et al.. Außerdem war die Komorbidität mit PTSD in der Studie von Heim et al. (1998) deutlich höher als in der vorliegenden Arbeit (40% vs. 9%). Möglicherweise ist ein Teil der Ergebnisse durch diese zusätzliche Belastung dieser Patienten erklärbar. Dies sollte in weiteren Analysen der vorliegenden Daten überprüft werden. Andererseits existieren in der hier untersuchten Patientinnenpopulation Subgruppen mit verschiedenen endokrinen Reaktionsmustern, wie die Clusteranalyse (Kap 8.4.) zeigen konnte. So zeigten drei der untersuchten Patientinnen mit CUBB deutliche endokrinologische Veränderungen mit verringerter adrener Reaktion im TSST, ACTH-Test und einer erhöhten Feedbackhemmung. Vier weitere Patientinnen zeigten eine verringerte Reaktion im TSST, sowohl hinsichtlich der ACTH- als auch der Cortisolausschüttung. In weiteren Untersuchungen ist eine genauere Differenzierung und Subgruppenbildung notwendig, um die Mechanismen dieser Veränderungen zu identifizieren. Allerdings sind dazu größere Stichproben notwendig, die Patienten aus verschiedenen Kontexten (ambulant, Klinik, verschiedenen Komorbiditäten etc.) vergleichen.

#### 9.4.3 Die endokrinologischen Befunde bei FMS

In der vorliegenden Studie konnte eine verringerte Cortisolreaktion der FMS-Patientinnen im TSST und im ACTH-Stimulationstest gefunden werden. Die Patientinnen zeigten auch basal erniedrigte Cortisolwerte, wie die Bestimmung des Morgencortisols am Tag 1 des DST zeigt. Insbesondere die Ergebnisse im ACTH-Test können als reduzierte adrenale Reaktivität interpretiert werden. Weiterhin konnte eine verstärkte prozentuale Suppression nach DEX für ACTH und Cortisol gefunden werden. Die Interpretation der Ergebnisse im DST ist jedoch nicht eindeutig. Obwohl die Patientinnen eine erhöhte prozentuale Suppression von ACTH und Cortisol zeigen, ist doch darauf hinzuweisen, dass der varianzanalytische Vergleich der Cortisolausschüttung vor und nach DEX einen signifikanten Gruppeneffekt erbrachte. Dieser zeigt, dass sich die Untersuchungsgruppen

generell in ihrer Cortisolausschüttung, insbesondere am Tag vor der Einnahme des Dexamethasons unterscheiden, aber nicht in der ACTH-Ausschüttung. Möglicherweise spiegelt sich in dieser Analyse die schon im TSST und ACTH-Test gefundene verminderte adrenale Reaktivität wieder, die vielleicht den Effekt der erhöhten Suppression überdeckt, so dass dieser nur im Vergleich der prozentualen Suppression zu finden ist. Weiterhin ist es schwierig die tendenziell verringerte ACTH-Ausschüttung im TSST zu interpretieren. Dies ist insbesondere der Fall, da keine Daten hinsichtlich des zentralen CRF-Niveaus vorliegen. Die Depressivität der FMS-Patientinnen stand im Gegensatz zu den PTSD-Patientinnen nicht in Zusammenhang mit der endokrinen Reaktion im TSST.

In der Literatur bestehen recht widersprüchliche Befunde hinsichtlich der endokrinen Reaktionen bei FMS. Während einige Studien auf eine verringerte Aktivität hinweisen (McCain & Tilbe, 1989; Crofford et al., 1994; Griep et al., 1998) berichten andere Studien eine gesteigerte Aktivierung (Catley et al., 2000; Riedel et al., 1998; Griep et al., 1993; Kirnap et al., 2001).

Ein standardisierter Stresstest wurde bisher nach Wissen der Autorin nicht durchgeführt. In einer Feldstudie von Catley et al. (2000) wurden keine Unterschiede in der Cortisolausschüttung auf im Tagesverlauf natürlich auftretende Stressoren gefunden. Allerdings zeichnete sich die untersuchte Stichprobe durch generell erhöhte Cortisolwerte aus.

Hinsichtlich des ACTH-Tests bestätigen die vorliegenden Ergebnisse die Untersuchung von Kirnap et al. (2001), während Griep et al. (1998) keine reduzierte Cortisolreaktion finden konnte. Allerdings konnte in der vorliegenden Arbeit unter Einschluss der Kovariate BMI kein Unterschied zwischen FMS-Patientinnen und der Kontrollgruppe gefunden werden, wobei kein eigener signifikanter Einfluss der Variable BMI auf die Cortisolausschüttung gezeigt werden konnte. Der Effekt im ACTH-Test war also nur unter Ausschluss der Kovariate BMI signifikant. In der Studie von Griep et al. (1998) unterschieden sich die Untersuchungsgruppen nicht hinsichtlich des BMI. Außerdem wurden gewichtsabhängige Dosierungen gewählt. Auch im CRH-Test zeigten die Probanden dieser Untersuchung eine normale Cortisolausschüttung bei allerdings gesteigerter ACTH-Aktivität. Kirnap et al. (2001) machen leider keine Angaben zum BMI ihrer Stichprobe. Die Patienten in dieser Studie zeigten auch im Insulin-Toleranz-Test eine verringerte Cortisolresponse, wobei kein ACTH bestimmt wurde.

Bisher wurde nach Wissen der Autorin kein niedrig dosierter Dexamethason-Suppressionstest bei FMS durchgeführt. So können die vorliegenden Ergebnisse als erster



Hinweis auf eine erhöhte Feedbacksensitivität bei FMS gedeutet werden. Die äußerst heteroge Datenlage legt jedoch die Vermutung nahe, dass innerhalb der FMS-Population Subgruppen mit unterschiedlichen endokrinologischen Reaktionsmustern bestehen. Die hier untersuchten Patientinnen hatten eine recht lange Krankheitsgeschichte hinter sich und wiesen einen hohen Chronifizierungsgrad der Erkrankung auf. Außerdem wurden alle Patientinnen ambulant untersucht. Es zeigen möglicherweise nur diejenigen FMS-Patientinnen mit einer verringerten adrenalen Reaktivität auch eher eine erhöhte Suppression auf die Gabe von DEX.

### 9.5 Hypothese 3

*Übergeordnetes Ziel der Untersuchung war es, zu überprüfen, ob es sich bei den untersuchten Störungen um Krankheitsbilder mit vergleichbaren endokrinologischen Mechanismen handelt oder ob störungsübergreifende Subgruppen existieren, die unterschiedliche endokrine Muster aufweisen.*

In der untersuchten Stichprobe konnten drei Subgruppen mit unterschiedlichen endokrinologischen Reaktionsmuster gefunden werden. Diese Gruppen waren weitgehend unabhängig von der ursprünglichen diagnostischen Zuordnung der Patientinnen (vgl. Tab. 45). Während eine Subgruppe sich durch weitgehend unauffällige endokrinologische Reaktionen auszeichnete (Cluster 1), zeigte die zweite Subgruppe eine verringerte endokrine Antwort im TSST (Cluster 2). Die dritte Subgruppe (Cluster 3) war gekennzeichnet durch eine verringerte adrenale Reaktion auf ACTH und eine erhöhte Feedbacksensitivität. Die „unauffällige“ Gruppe war jedoch mit fünf Versuchspersonen die kleinste. Dies Ergebnis macht deutlich, dass es sich bei den untersuchten Störungsbildern PTSD, CUBB und FMS nicht um homogene Gruppen handelt. Vielmehr scheinen störungsübergreifende Subgruppen zu bestehen.

Die Einordnung der endokrinen Veränderungen in den einzelnen Cluster in einen größeren Zusammenhang ist schwierig und daher zum Teil recht spekulativ. Da die Patientinnen in Cluster 1 keine Auffälligkeiten in den verwendeten Untersuchungen zeigten, muss man annehmen, dass möglicherweise andere von der HHNA-Aktivität unabhängige Faktoren die Symptomatik bedingen (s.u.). Allerdings zeigten die Patientinnen zumindest tendenziell eine verstärkte Suppression von ACTH und Cortisol im DST. Vielleicht war diese Teilstichprobe zu klein (N=5) um zu signifikanten Ergebnissen zu kommen.

Möglicherweise sind die hypophysären Glucocorticoid-Rezeptoren aufreguliert, so dass es zu einer verstärkten Feedbackregulierung kommt. Leider wurde kein Glucocorticoid-Rezeptorstatus (z.B. auf den Lymphozyten) erhoben. So sind die Wirkungen des Cortisols im Körper nicht abzuschätzen. Die verringerte endokrine Reaktion im TSST der Patientinnen in Cluster 2 ist ebenso nicht eindeutig einzuordnen. Auch hier wären Informationen über die zentrale CRF-Aktivität oder Reaktionen auf exogenes CRF hilfreich. So ist nicht einzuschätzen, ob die Patientinnen nicht ausreichend gestresst waren und deshalb die endokrinen Reaktionen verringert waren, oder ob möglicherweise die zentrale CRF-Ausschüttung generell vermindert ist. Eine weitere Hypothese wäre eine dauerhafte zentrale Überstimulation mit CRF, die mit einer Downregulation hypophysärer CRF-Rezeptoren einhergeht. Eine Veränderung auf adrener Ebene ist nach den vorliegenden Befunden im ACTH-Test auszuschließen. Es sei jedoch darauf hingewiesen, dass die Interpretation der Ergebnisse im TSST sehr spekulativen Charakter hat. Die Patienten in Cluster 3 zeigten die deutlichsten endokrinen Veränderungen. Die verringerte Cortisolausschüttung im ACTH-Test weist auf eine verringerte adrener Ansprechbarkeit auf Cortisol hin. Die normale Cortisolausschüttung bei erhöhter ACTH-Ausschüttung im TSST unterstützt dies Ergebnis. Ebenso scheint eine verstärkte Feedbacksensitivität zu bestehen. Die Patientin reagierten im TSST mit einer erhöhten ACTH-Ausschüttung. Möglicherweise besteht eine generelle oder situative CRF-Überaktivierung. Hier könnte eine diesbezügliche Disposition vorliegen, evt. verstärkt durch frühe Stressoren. Allerdings ist es auch möglich, dass die Hemmung der CRF-Ausschüttung durch Cortisol aufgrund des Cortisolmangels ausbleibt. Beide Hypothesen sind durch das vorliegende Untersuchungsdesign nicht klärbar.

In der folgenden Abbildung sind die potenziellen Mechanismen der HHNA-Veränderungen zur Verdeutlichung graphisch dargestellt.

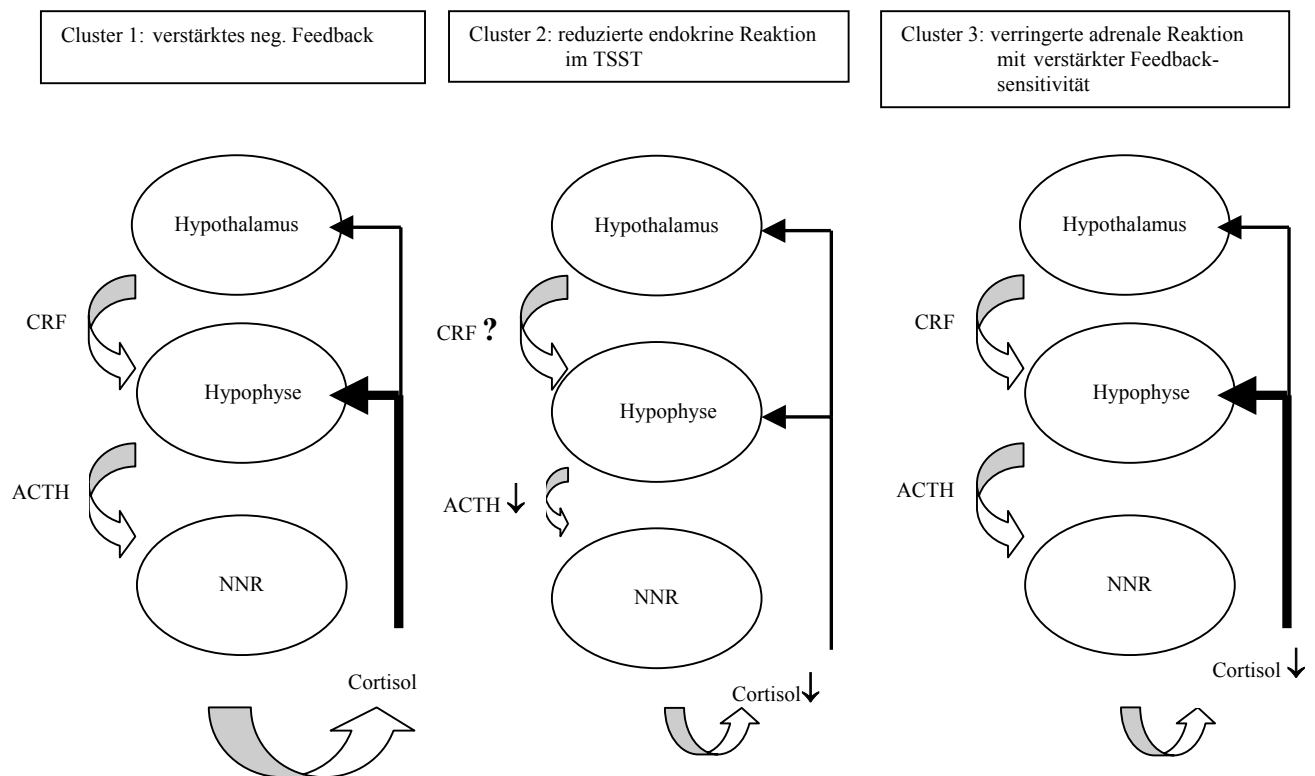


Abbildung 18: Graphische Charakterisierung der drei Cluster anhand potentieller endokrinologischer Mechanismen

Es konnten keine Zusammenhänge zwischen Parametern wie psychischen Auffälligkeiten, Stressbelastungen, körperlichen Beschwerden oder der Chronifizierung der Erkrankung und den endokrinologischen Veränderungen gefunden werden. Es muss jedoch einschränkend angemerkt werden, dass sich in einem Cluster lediglich fünf Patientinnen befanden, so dass die Power der entsprechenden Statistik deutlich reduziert ist. Eine Replikation der Ergebnisse an einer entsprechend größeren Stichprobe ist deshalb dringend erforderlich.

Die Beobachtung, dass psychische Parameter häufig nicht mit physiologischen Reaktionen korrelieren, wird seit langen diskutiert. So weist schon Lacey (1967, S.15) auf dieses Problem hin: „I think the experiments show that electroencephalographic, autonomic, motor, and other behavioral systems are imperfectly coupled, complexly interacting systems“. Auch Fahrenberg (2000, S.107) kommt zu folgendem Schluss: „Statt der erwarteten Konvergenz zwischen psychologischen (introspektiven, verbalen) Daten und physiologischen Messungen ergaben sich empirisch in der Regel insignifikante oder nur geringe Korrelationen“. So fanden beispielsweise Schommer, Hellhammer, & Kirschbaum

(2003) keinen Zusammenhang zwischen der subjektiven Beurteilung der Stressintensität des TSST und den biologischen Reaktionen auf den Stressor. Kirschbaum et al. (1995) hingegen berichten einen Zusammenhang zwischen niedrigem Selbstwertgefühl, niedrigem Gefühl der eigenen Attraktivität, Depressivität und einer fehlenden Habituation an den TSST. Demnach könnte man vermuten, dass es sinnvoller sei, Trait-Variablen zu erfassen als emotionale Zustände, da sie überdauernde Personenmerkmale darstellen und somit möglicherweise eher mit für die Person charakteristischen physiologischen Reaktionen in Zusammenhang stehen. Allerdings fanden Bohnen, Nicolson, Sulon, & Jolles (1991) keine signifikante Korrelation zwischen Trait-Ängstlichkeit und Speichelcortisol bei einer vierstündigen mentalen Anstrengung. Peters et al. (1998) konnten hingegen zeigen, dass die Unkontrollierbarkeit einer Aufgabe mit der Aktivität der HHNA zusammenhängt. So scheint unklar zu sein, welche Variablen gute Prädiktoren für physiologische Reaktionen sind. Möglicherweise hängt dies mit der großen Heterogenität verschiedenen Individuen ebenso zusammen wie mit der Komplexität menschlichen Verhalten. Den meisten Studien dürfte weiterhin ein Stichproben-Bias zugrunde liegen, da die Probanden fast immer innerhalb einer bestimmten Population (Klinik, Studenten, Selbsthilfegruppen, etc) rekrutiert werden. So werden bestimmte Einflüsse in einer Subpopulation gefunden, die in einer weiteren Studie unter Umständen nicht replizierbar sind. Zur Verbesserung der Behandlung der Patienten, wozu klinische Forschung ja letztlich dienen soll, sind diese Ergebnisse dann wenig brauchbar. Ein Ausweg aus diesem Dilemma bieten einerseits große epidemiologische Studie, die potenzielle Subgruppen finden können oder Einzelfallstudien, die die komplexen Bedingungsgefüge am Individuum klären könnten.

## 9.6 Allgemeine Diskussion

In der vorliegenden Untersuchung konnten einige der aufgestellten Hypothesen bestätigt werden. So zeigten alle Patientinnengruppen psychische Auffälligkeiten (Depressivität, Ängstlichkeit, psychosomatische Beschwerden) und eine erhöhte Stressbelastung in der Kindheit und im Erwachsenenalter. Diese Befunde stimmen im Wesentlichen mit den in der Literatur berichteten Ergebnissen überein. Allerdings handelt es sich bei den untersuchten Merkmalen um recht globale Parameter, die nicht spezifisch für die untersuchten Krankheitsbilder sind. Ob allerdings spezifische psychische Veränderungen bei psychosomatischen Erkrankungen existieren ist bisher nicht gänzlich geklärt. Bei den bisher untersuchten Parametern, wie Depressivität oder Ängstlichkeit fällt jedoch auf, dass viele Überlappungen zwischen verschiedenen (psychosomatischen) Erkrankungen bestehen (Whitehead et al., 2002; Aaron & Buchwald, 2001; Hudson & Pope, 1989). Weiterhin ist insbesondere bei psychosomatischen Erkrankungen nicht abschließend geklärt, ob es sich bei den psychischen Auffälligkeiten um eine Folge der somatischen Missempfindungen handelt oder primär bestehende Auffälligkeiten denen möglicherweise ursächliche Wirkung zukommt (Keel, 1996; Magni et al., 1986; Richter et al., 1998). Diese Frage wird sich am ehesten in prospektiven Längsschnittstudien beantworten lassen. Es erscheint jedoch aufgrund der Datenlage fraglich, ob für verschiedene Erkrankungen spezifische auslösende und aufrechterhaltende Bedingungsgefüge gefunden werden könnten. Insgesamt hat sich die Suche nach spezifischen Störungspersönlichkeiten als nicht sehr erfolgreich erwiesen (z.B. Typ-A Verhalten, vgl. Davison & Neale (1996), S.230-235). Möglicherweise bestehen auch hier eher störungsübergreifende Subgruppen mit vergleichbarer Psychopathologie. Ein herkömmlicher Gruppenvergleich wäre dann ein wenig vielversprechendes Vorgehen, da die Wahrscheinlichkeit, die Ergebnisse an einer anderen Subpopulation zu replizieren nicht sehr hoch sein dürfte. Dies könnte auch die vielen heterogenen Befunde zu den psychischen Parametern in der Literatur erklären. So bleibt dem praktisch arbeitenden Kliniker nur die genaue Analyse des Einzelfalls in all seiner Komplexität, wobei er allerdings auf die bestehende Forschungsarbeiten zurückgreifen muss, um entsprechende Hypothesen zu generieren. Auch für die empirische Forschung können genaue Einzelfallanalysen zur Aufklärung der (psychopathologischen) Mechanismen eine sinnvolle Ergänzung sein.

Hinsichtlich der endokrinologischen Parameter konnten die aufgestellten Hypothesen nur teilweise bestätigt werden. Dazu zählt der gefundene Hypocortisolismus bei FMS. Viele

zuvor berichtete Veränderungen auf Ebene der HHNA konnten jedoch nicht repliziert werden. Dazu zählen im wesentlichen die Ergebnisse bei der PTSD-Stichprobe, die oben bereits diskutiert wurden. Bezüglich der Aufklärung der Mechanismen eines Hypocortisolismus bestehen in der vorliegenden Studie einige Unzulänglichkeiten. So kann die zentrale CRF-Aktivität nicht beurteilt werden, da keine Liquor-Bestimmungen des CRF-Niveaus erhoben wurden und auch kein CRH-Stimulationstest durchgeführt wurde, der entsprechende Rückschlüsse erlauben würde. So ist auch die hypophysäre Reaktion nicht abschließend zu beurteilen. Mit einem zusätzlichen CRH-Test wären auch die Ergebnisse im TSST besser interpretierbar. Weiterhin wurde kein Glucocorticoid-Rezeptorstatus erhoben, so dass letztlich nicht zu beurteilen ist, ob die bei FMS und in Cluster 3 gefundene verringerte Cortisolausschüttung möglicherweise ausgeglichen wird. Auch die in Folge eines Hypocortisolismus möglicherweise auftretenden Veränderungen der Prostaglandinsynthese oder der Aktivität des Immunsystems wurden nicht erfasst. Das in Kap. 2.3. (Abb. 1) dargestellte Modell zur Entstehung psychosomatischer Erkrankungen die mit einem Hypocortisolismus assoziiert sind, kann anhand dieser Studie somit nicht beurteilt werden. Das übergeordnete Ziel dieser Studie war jedoch zu klären, inwieweit psychoendokrinologische Überlappung zwischen bzw. störungsübergreifende Subgruppen innerhalb der untersuchten Störungen bestehen.

Es konnten drei Subgruppen mit unterschiedlichen endokrinologischen Reaktionsmustern gefunden werden. Hinsichtlich psychologischer Parameter konnten keine Unterschiede detektiert werden. Dies bestätigt die oben diskutierte Annahme, dass die erhobenen Parameter keine spezifischen Korrelate der untersuchten Beschwerden sind, sondern vielmehr globale Konstrukte darstellen, die bei unterschiedlichen Erkrankungen und unterschiedlichen physiologischen Auffälligkeiten bestehen, also generelle Korrelate des „Krankseins“ darstellen. Allerdings war erwartet worden, dass die mit dem Hypocortisolismus assoziierten Merkmale wie vermehrter Schmerz und erhöhte Erschöpfung bei den Patienten in Cluster 3 am stärksten ausgeprägt sind. Es sei an dieser Stelle aber noch einmal auf die kleine Gruppengröße des Cluster1 hingewiesen. Leider wurden weder Immunparameter noch das Prostaglandinniveau erhoben, so dass diesbezüglich möglicherweise bestehende Unterschiede in den Subgruppen nicht geklärt werden können. Es lassen sich folgende Hypothesen formulieren, die das beschriebene Ergebnis erklären können: a) die Mechanismen des Hypocortisolismus wurden in der vorliegenden Studie nur unzureichend untersucht b) andere pathogene Veränderungen als der Hypocortisolismus führen zu einer vergleichbaren Symptomatik c) mit den

vorliegenden psychologischen Fragebogenverfahren sind die Folgen physiologischer Veränderungen nur unzureichend erfassbar, da sie nicht auf einem physiologischen Verhaltenskonstrukt basieren.

- a) Die Mechanismen, die dem Hypocortisolismus zu Grunde liegen konnten in dieser Studie nicht komplett untersucht werden. So ist es nicht möglich die hypothalamische CRF-Aktivität einzuschätzen. Ebenso ist unklar inwieweit die protektiven Effekte des Cortisol in ausreichendem Maße bestehen. Wünschenswert wären hier Informationen über den Glucocorticoidrezeptor-Status, Immunparameter sowie das Prostaglandinniveau.
- b) Neben den Funktionen der HHNA wurde insbesondere bei FMS weitere Neurotransmittersysteme betrachtet. Viele Befunde liegen zu Serotonin und Substanz P vor. Substanz P spielt eine wichtige Rolle im Nocizeptionsprozess, da die Nocizeption durch Substanz P erleichtert wird. Serotonin kann im Rückenmark die Ausschüttung von Substanz P hemmen. In verschiedenen Studien konnte eine verringerte Konzentration von Serotonin bei FMS-Patienten nachgewiesen werden (z.B. Hrycaj, Stratz, & Muller, 1993). Außerdem war die Konzentration eines Serotoninmetaboliten (5-hydroxyindole acetic acid) im Urin bei FMS-Patienten geringer als normal. Die Konzentration von Substanz P hingegen war bei FMS-Patienten im Vergleich mit Kontrollpersonen erhöht (Russell et al., 1994; Vaeroy, Helle, Forre, Kass, & Terenius, 1988). Pongratz & Spath (2001) berichten weiterhin eine vermehrte Produktion von Substanz P im Muskelgewebe. Auch bei anderen Schmerzerkrankungen wurden vergleichbare Mengen an Substanz P gefunden (Russell, 1998). Weiterhin wurden bei FMS erhöhte Noradrenalinwerte in Urin gefunden (Russel et al., 1989 zitiert nach Klein, 1999). Noradrenalin und Substanz P interagieren in dem Sinne, dass eine Blockierung der NA-Aktivität die Substanz P vermittelte Impulsübertragung durch C-Fasern und somit die Schmerzempfindung unterdrückt (vgl. Klein, 1999). Eine verminderte Serotoninausschüttung wird auch bei Depressionen angenommen, ebenso wie erhöhte Katecholamin-Niveaus (Überblick bei Musselmann et al., 1998). Interessanterweise werden Antidepressiva häufig erfolgreich in der Behandlung von FMS eingesetzt. Dieser kurze Abriss soll lediglich verdeutlichen, dass sehr wahrscheinlich innerhalb verschiedener Patientenpopulationen Subgruppen bestehen, deren Symptomatik im Wesentlichen unabhängig von der Aktivität der HHNA ist.
- c) Diese Hypothese bezieht sich im Wesentlichen auf den fehlenden Zusammenhang zwischen endokrinologischen Auffälligkeiten und psychologischen Parametern

innerhalb der gefunden Cluster. Die Idee, dass psychische Folgen physiologischer Veränderungen mit den verwendeten Fragebögen nur unzureichend erfasst werden soll anhand der, in der vorliegenden Untersuchung verwendeten Fatigue Scale (Chalder et al., 1993) verdeutlicht werden. Erschöpfung ist ein mit dem Hypocortisolismus assoziiertes Symptom (Hellhammer, 2001). Der zugrunde liegende Mechanismus könnte in einer Erhöhung der proinflammatorischen Zytokine liegen (vgl. Kap. 2.1.), die symptomatologisch mit dem Gefühl „krank zu sein“ in Verbindung steht (Dantzer, 2001). Dieser spezifische Aspekt des „sickness behaviour“ wird in der Fatigue Scale jedoch nicht ausreichend erfasst. Vielmehr werden verschiedene Erschöpfungsaspekte erfragt, die auch mit anderen Erkrankungen assoziiert sind. So werden auch Konzentrations- und Gedächtnisprobleme sowie eine allgemeine Antriebsschwäche erfragt. Diese Symptome zeigen jedoch starke Überlappungen mit den Symptomen einer Depression. So korreliert in der untersuchten Stichprobe die selbstberichtete Depression hoch mit der Einschätzung der Erschöpfung ( $r=.64$ ,  $p<.001$ ). Ein ähnliches Phänomen ist bei den meisten Depressionsfragebögen zu beobachten. Da somatische Missempfindungen bei Depressionen häufig sind, beziehen sich viele Items auf psychosomatische Beschwerden, was sich wiederum in einer hohen Korrelation zwischen Depressionsfragebögen und Beschwerdeinventaren niederschlägt. In der vorliegenden Studie ergaben sich Korrelationen von  $r=.67$  bzw.  $r=.68$  (jeweils  $p<.001$ ) zwischen der DSI und dem SOMS bzw. der FBL. Möglicherweise ist es sinnvoll weitere Analysen auf Itemebene durchzuführen, indem man Items auswählt, die die erwarteten psychologischen Veränderungen bei spezifischen physiologischen Veränderungen abbilden.

## 9.7 Ausblick

In zukünftigen Forschungsarbeiten sollten die Mechanismen eines Hypocortisolismus und dessen Folgen genauer untersucht werden. Insbesondere zentrale Mechanismen der HHNA-Regulation sind für die meisten psychosomatischen Erkrankungen nur unzureichend geklärt. Bei der PTSD liegen zwar diesbezüglich Befunde vor, es ist aber anzunehmen, dass auch hier Subgruppen bestehen. Vor allem die potenzielle hypophysäre Gegenregulierung auf eine (dauerhaft oder reaktiv) erhöhte CRF-Ausschüttung ist von Interesse. Wichtig ist aber auch, die Folgen einer reduzierten Cortisolausschüttung auf



verschiedene physiologische Systeme genauer zu klären. Hier ist beispielsweise an das Immunsystem und die Prostaglandinsynthese zu denken, aber auch an Stoffwechselfunktionen die durch Glucocorticoide mitreguliert werden.

Bei der Konzeption weiterer Studien sollte darauf geachtet werden ausreichend große Stichproben aus verschiedenen Kontexten zu rekrutieren, um Subgruppen zu identifizieren, die sich in den Mechanismen der Erkrankung unterscheiden. Eine weitere Möglichkeit ist, eng umschriebene, nach a priori formulierten Hypothesen homogenisierte Stichproben zu untersuchen um die Mechanismen für eine bestimmte Teilpopulation, z.B. FMS mit Hypocortisolismus zu klären.

Neben der Anwendung moderner und komplexer biologischer Analysemethoden wird für zukünftige Arbeiten auch eine modifizierte psychologische Diagnostik sinnvoll sein. Es wird im Wesentlichen darauf ankommen psychologische Konzepte auf dem Hintergrund physiologischer Prozesse adäquat abzubilden. Erst dann wird es umfassend möglich sein aus den bestehenden Forschungsergebnisse Therapieimplikationen abzuleiten.

## 10 Literaturverzeichnis

- Aaron, L. A., & Buchwald, D. (2001). A review of the evidence for overlap among unexplained clinical conditions. *Ann Intern Med*, *134*(9 Pt 2), 868-881.
- Ahles, T. A., Khan, S. A., Yunus, M. B., Spiegel, D. A., & Masi, A. T. (1991). Psychiatric status of patients with primary fibromyalgia, patients with rheumatoid arthritis, and subjects without pain: a blind comparison of DSM-III diagnoses. *Am J Psychiatry*, *148*(12), 1721-1726.
- Ahles, T. A., Yunus, M. B., & Masi, A. T. (1987). Is chronic pain a variant of depressive disease? The case of primary fibromyalgia syndrome. *Pain*, *29*(1), 105-111.
- Albach, F., & Everaerd, W. (1992). Posttraumatic stress symptoms in victims of childhood incest. *Psychother Psychosom*, *57*(4), 143-151.
- Amir, M., Kaplan, Z., Neumann, L., Sharabani, R., Shani, N., & Buskila, D. (1997). Posttraumatic stress disorder, tenderness and fibromyalgia. *J Psychosom Res*, *42*(6), 607-613.
- Arato, M., Banki, C. M., Bissette, G., & Nemeroff, C. B. (1989). Elevated CSF CRF in suicide victims. *Biol Psychiatry*, *25*(3), 355-359.
- Arborelius, L., Owens, M. J., Plotsky, P. M., & Nemeroff, C. B. (1999). The role of corticotropin-releasing factor in depression and anxiety disorders. *J Endocrinol*, *160*(1), 1-12.
- Artner, J. (1982). Funktionelle Unterleibsbeschwerden der Frau. *Medizinische Klinik*, *23*, 683-685.
- Backhaus, K., Erichson, B., Plinke, W., Weiber, R. (1996). *Multivariate Analysemethoden. Eine anwendungsorientierte Einführung* (8 ed.): Springer-Verlag.
- Badura, A. S., Reiter, R. C., Altmaier, E. M., Rhomberg, A., & Elas, D. (1997). Dissociation, somatization, substance abuse, and coping in women with chronic pelvic pain. *Obstet Gynecol*, *90*(3), 405-410.
- Baker, D. G., West, S. A., Nicholson, W. E., Ekhtor, N. N., Kasckow, J. W., Hill, K. K., Bruce, A. B., Orth, D. N., & Geraciotti, T. D., Jr. (1999). Serial CSF corticotropin-releasing hormone levels and adrenocortical activity in combat veterans with posttraumatic stress disorder. *Am J Psychiatry*, *156*(4), 585-588.
- Beckham, J. C., Moore, S. D., Feldman, M. E., Hertzberg, M. A., Kirby, A. C., & Fairbank, J. A. (1998). Health status, somatization, and severity of posttraumatic stress disorder in Vietnam combat veterans with posttraumatic stress disorder. *Am J Psychiatry*, *155*(11), 1565-1569.
- Benedetto, C. (1989). Eicosanoids in primary dysmenorrhea, endometriosis and menstrual migraine. *Gynecol Endocrinol*, *3*(1), 71-94.
- Bengtsson, A., & Bengtsson, M. (1988). Regional sympathetic blockade in primary fibromyalgia. *Pain*, *33*(2), 161-167.
- Berkowitz, C. D. (1998). Medical consequences of child sexual abuse. *Child Abuse Negl*, *22*(6), 541-550; discussion 551-544.
- Birbaumer, N., & Schmidt, R. F. (1991). *Biologische Psychologie*: Springer-Verlag.
- Bohnen, N., Nicolson, N., Sulon, J., & Jolles, J. (1991). Coping style, trait anxiety and cortisol reactivity during mental stress. *J Psychosom Res*, *35*(2-3), 141-147.
- Boisset-Piolo, M. H., Esdaile, J. M., & Fitzcharles, M. A. (1995). Sexual and physical abuse in women with fibromyalgia syndrome. *Arthritis Rheum*, *38*(2), 235-241.
- Boissevain, M. D., & McCain, G. A. (1991). Toward an integrated understanding of fibromyalgia syndrome. II. Psychological and phenomenological aspects. *Pain*, *45*(3), 239-248.
- Bortz, J. (1993). *Statistik. Für Sozialwissenschaftler*. (4 ed.): Springer-Verlag.

- Boscarino, J. A., & Chang, J. (1999). Higher abnormal leukocyte and lymphocyte counts 20 years after exposure to severe stress: research and clinical implications. *Psychosom Med*, *61*(3), 378-386.
- Bremner, J. D., Licinio, J., Darnell, A., Krystal, J. H., Owens, M. J., Southwick, S. M., Nemeroff, C. B., & Charney, D. S. (1997). Elevated CSF corticotropin-releasing factor concentrations in posttraumatic stress disorder. *Am J Psychiatry*, *154*(5), 624-629.
- Bremner, J. D., Southwick, S. M., Johnson, D. R., Yehuda, R., & Charney, D. S. (1993). Childhood physical abuse and combat-related posttraumatic stress disorder in Vietnam veterans. *Am J Psychiatry*, *150*(2), 235-239.
- Bremner, J. D., Vermetten, E., & Mazure, C. M. (2000). Development and preliminary psychometric properties of an instrument for the measurement of childhood trauma: the Early Trauma Inventory. *Depress Anxiety*, *12*(1), 1-12.
- Bremner, J. D., Vythilingam, M., Vermetten, E., Adil, J., Khan, S., Nazeer, A., Afzal, N., McGlashan, T., Elzinga, B., Anderson, G. M., Heninger, G., Southwick, S. M., & Charney, D. S. (2003). Cortisol response to a cognitive stress challenge in posttraumatic stress disorder (PTSD) related to childhood abuse. *Psychoneuroendocrinology*, *28*(6), 733-750.
- Breslau, N., Davis, G. C., Andreski, P., & Peterson, E. (1991). Traumatic events and posttraumatic stress disorder in an urban population of young adults. *Arch Gen Psychiatry*, *48*(3), 216-222.
- Brune, K., Beyer, A., & Schäfer, M. H. (2001). *Schmerz. Pathophysiologie Pharmakologie Therapie*: Springer-Verlag.
- Buchwald, D., & Garrity, D. (1994). Comparison of patients with chronic fatigue syndrome, fibromyalgia, and multiple chemical sensitivities. *Arch Intern Med*, *154*(18), 2049-2053.
- Buske-Kirschbaum, A., Jobst, S., Psych, D., Wustmans, A., Kirschbaum, C., Rauh, W., & Hellhammer, D. (1997). Attenuated free cortisol response to psychosocial stress in children with atopic dermatitis. *Psychosom Med*, *59*(4), 419-426.
- Calogero, A. E. (1995). Neurotransmitter regulation of the hypothalamic corticotropin-releasing hormone neuron. *Ann N Y Acad Sci*, *771*, 31-40.
- Campbell, S. M., Clark, S., Tindall, E. A., Forehand, M. E., & Bennett, R. M. (1983). Clinical characteristics of fibrositis. I. A "blinded," controlled study of symptoms and tender points. *Arthritis Rheum*, *26*(7), 817-824.
- Carr, V., Morris, H., & Gilliland, J. (1986). The effect of serum dexamethasone concentrations in the dexamethasone suppression test. *Biol Psychiatry*, *21*(8-9), 735-743.
- Catley, D., Kaell, A. T., Kirschbaum, C., & Stone, A. A. (2000). A naturalistic evaluation of cortisol secretion in persons with fibromyalgia and rheumatoid arthritis. *Arthritis Care Res*, *13*(1), 51-61.
- Chalder, T., Berelowitz, G., Pawlikowska, T., Watts, L., Wessely, S., Wright, D., & Wallace, E. P. (1993). Development of a fatigue scale. *J Psychosom Res*, *37*(2), 147-153.
- Chikanza, I. C., Petrou, P., Kingsley, G., Chrousos, G., & Panayi, G. S. (1992). Defective hypothalamic response to immune and inflammatory stimuli in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*, *35*(11), 1281-1288.
- Chrousos, G. P. (1992a). Regulation and dysregulation of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis. The corticotropin-releasing hormone perspective. *Endocrinol Metab Clin North Am*, *21*(4), 833-858.

- Chrousos, G. P. (1992b). Regulation and dysregulation of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis. The corticotropin-releasing hormone perspective. *Endocrinol Metab Clin North Am*, 21(4), 833-858.
- Chrousos, G. P. (2000). The role of stress and the hypothalamic-pituitary-adrenal axis in the pathogenesis of the metabolic syndrome: neuro-endocrine and target tissue-related causes. *Int J Obes Relat Metab Disord*, 24 Suppl 2, S50-55.
- Clauw, D. J., & Chrousos, G. P. (1997). Chronic pain and fatigue syndromes: overlapping clinical and neuroendocrine features and potential pathogenic mechanisms. *Neuroimmunomodulation*, 4(3), 134-153.
- Cleare, A. J. (2003). The neuroendocrinology of chronic fatigue syndrome. *Endocr Rev*, 24(2), 236-252.
- Cleare, A. J., Bearn, J., Allain, T., McGregor, A., Wessely, S., Murray, R. M., & O'Keane, V. (1995). Contrasting neuroendocrine responses in depression and chronic fatigue syndrome. *J Affect Disord*, 34(4), 283-289.
- Cleare, A. J., Blair, D., Chambers, S., & Wessely, S. (2001). Urinary free cortisol in chronic fatigue syndrome. *Am J Psychiatry*, 158(4), 641-643.
- Cohen, H., Neumann, L., Haiman, Y., Matar, M. A., Press, J., & Buskila, D. (2002). Prevalence of post-traumatic stress disorder in fibromyalgia patients: overlapping syndromes or post-traumatic fibromyalgia syndrome? *Semin Arthritis Rheum*, 32(1), 38-50.
- Collett, B. J., Cordle, C. J., Stewart, C. R., & Jagger, C. (1998). A comparative study of women with chronic pelvic pain, chronic nonpelvic pain and those with no history of pain attending general practitioners. *Br J Obstet Gynaecol*, 105(1), 87-92.
- Coplan, J. D., Andrews, M. W., Rosenblum, L. A., Owens, M. J., Friedman, S., Gorman, J. M., & Nemeroff, C. B. (1996). Persistent elevations of cerebrospinal fluid concentrations of corticotropin-releasing factor in adult nonhuman primates exposed to early-life stressors: implications for the pathophysiology of mood and anxiety disorders. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 93(4), 1619-1623.
- Coplan, J. D., Smith, E. L., Altemus, M., Scharf, B. A., Owens, M. J., Nemeroff, C. B., Gorman, J. M., & Rosenblum, L. A. (2001). Variable foraging demand rearing: sustained elevations in cisternal cerebrospinal fluid corticotropin-releasing factor concentrations in adult primates. *Biol Psychiatry*, 50(3), 200-204.
- Crofford, L. J., Pillemer, S. R., Kalogeras, K. T., Cash, J. M., Michelson, D., Kling, M. A., Sternberg, E. M., Gold, P. W., Chrousos, G. P., & Wilder, R. L. (1994). Hypothalamic-pituitary-adrenal axis perturbations in patients with fibromyalgia. *Arthritis Rheum*, 37(11), 1583-1592.
- Dailey, P. A., Bishop, G. D., Russell, I. J., & Fletcher, E. M. (1990). Psychological stress and the fibrositis/fibromyalgia syndrome. *J Rheumatol*, 17(10), 1380-1385.
- Dantzer, R. (2001). Cytokine-induced sickness behavior: where do we stand? *Brain Behav Immun*, 15(1), 7-24.
- Davidson, J. R., Hughes, D., Blazer, D. G., & George, L. K. (1991). Post-traumatic stress disorder in the community: an epidemiological study. *Psychol Med*, 21(3), 713-721.
- Davison, G. C., & Neale, J. M. (1996). *Klinische Psychologie*: Beltz.
- De Bellis, M. D., Chrousos, G. P., Dorn, L. D., Burke, L., Helmers, K., Kling, M. A., Trickett, P. K., & Putnam, F. W. (1994). Hypothalamic-pituitary-adrenal axis dysregulation in sexually abused girls. *J Clin Endocrinol Metab*, 78(2), 249-255.
- de Wilde, E. J., Kienhorst, I. C., Diekstra, R. F., & Wolters, W. H. (1992). The relationship between adolescent suicidal behavior and life events in childhood and adolescence. *Am J Psychiatry*, 149(1), 45-51.
- DeBellis, M. D. (1996). Antinuclear autoantibodies and thyroid function in sexually abused girls. *J Trauma. Stress*, 9, 369-378.

- Deering, C. G., Glover, S. G., Ready, D., Eddleman, H. C., & Alarcon, R. D. (1996). Unique patterns of comorbidity in posttraumatic stress disorder from different sources of trauma. *Compr Psychiatry*, 37(5), 336-346.
- Dekaris, D., Sabioncello, A., Mazuran, R., Rabatic, S., Svoboda-Beusan, I., Racunica, N. L., & Tomasic, J. (1993). Multiple changes of immunologic parameters in prisoners of war. Assessments after release from a camp in Manjaca, Bosnia. *Jama*, 270(5), 595-599.
- Demitrack, M. A., Dale, J. K., Straus, S. E., Laue, L., Listwak, S. J., Kruesi, M. J., Chrousos, G. P., & Gold, P. W. (1991). Evidence for impaired activation of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis in patients with chronic fatigue syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*, 73(6), 1224-1234.
- DeRijk, R., Michelson, D., Karp, B., Petrides, J., Galliven, E., Deuster, P., Paciotti, G., Gold, P. W., & Sternberg, E. M. (1997). Exercise and circadian rhythm-induced variations in plasma cortisol differentially regulate interleukin-1 beta (IL-1 beta), IL-6, and tumor necrosis factor-alpha (TNF alpha) production in humans: high sensitivity of TNF alpha and resistance of IL-6. *J Clin Endocrinol Metab*, 82(7), 2182-2191.
- DeRijk, R. H., Petrides, J., Deuster, P., Gold, P. W., & Sternberg, E. M. (1996). Changes in corticosteroid sensitivity of peripheral blood lymphocytes after strenuous exercise in humans. *J Clin Endocrinol Metab*, 81(1), 228-235.
- Dillmann, U., Nilges, P., Saile, H., & Gerbershagen, H. U. (1994). Behinderungseinschätzung bei chronischen Schmerzpatienten. *Der Schmerz*, 8, 100-110.
- Egle, U. T. (1999). *Spezielle Schmerztherapie. Leitfaden für Weiterbindung und Praxis*: Stuttgart: Schattauer.
- Egle, U. T., & Nickel. (2000). Erkennung und Therapie psychischer und psychosomatischer Folgen früher Traumatisierung. In H. Egle U, S, Joraschky, P (Ed.), *Sexueller Mißbrauch, Mißhandlung, Vernachlässigung*: Stuttgart: Schattauer.
- Ehlers, A., & Clark, D. M. (2000). A cognitive model of posttraumatic stress disorder. *Behav Res Ther*, 38(4), 319-345.
- Ehlers, A., Steil, R., H., W., & Foa, E. B. (1996). *Deutsche Übersetzung der Posttraumatic Stress Diagnostic Scale (PDS)*. Oxford: University, Warneford Hospital, Department of Psychiatry.
- Ehlert, U., Heim, C., & Hanker, J. (1998). Chronische Unterbauchbeschwerden. Welchen Beitrag kann die Psychoendokrinologie zur Differentialdiagnostik des Beschwerdebildes leisten? *Frauenarzt*, 39, 782-784.
- Ehlert, U., Heim, C. (1998). Verhaltensmedizin bei Frauen mit chronische Unterbauchbeschwerden. *Verhaltenstherapie*, 8, 106-111.
- Ehlert, U., Locher, P., & Hanker, J. (1994). Psychoendokrinologische Untersuchung an Patienten mit chronischen Unterbauchbeschwerden. In M. R. H. Kenterich, P. Diederichs (Ed.), *Psychosomatische Gynäkologie & Geburtshilfe* (pp. 202-212). Berlin: Springer Verlag.
- Elwan, O., Abdella, M., el Bayad, A. B., & Hamdy, S. (1991). Hormonal changes in headache patients. *J Neurol Sci*, 106(1), 75-81.
- Engel, C. C., Jr., Liu, X., McCarthy, B. D., Miller, R. F., & Ursano, R. (2000). Relationship of physical symptoms to posttraumatic stress disorder among veterans seeking care for gulf war-related health concerns. *Psychosom Med*, 62(6), 739-745.
- Epstein, S. A., Kay, G., Clauw, D., Heaton, R., Klein, D., Krupp, L., Kuck, J., Leslie, V., Masur, D., Wagner, M., Waid, R., & Zisook, S. (1999). Psychiatric disorders in patients with fibromyalgia. A multicenter investigation. *Psychosomatics*, 40(1), 57-63.

- Ercolani, M., Trombini, G., Chattat, R., Cervini, C., Piergiacomi, G., Salaffi, F., Zeni, S., & Marcolongo, R. (1994). Fibromyalgic syndrome: depression and abnormal illness behavior. Multicenter investigation. *Psychother Psychosom*, *61*(3-4), 178-186.
- Fahrenberg, J. (1994). *Die Freiburger Beschwerdeliste (FBL)*: Hogrefe.
- Fahrenberg, J. (2000). Psychophysiologie und Verhaltenstherapie. In J. Margraf (Ed.), *Lehrbuch der Verhaltenstherapie. Bd.1: Grundlagen, Diagnostik, Verfahren, Rahmenbedingungen.*: Springer-Verlag.
- Ferraccioli, G., Cavalieri, F., Salaffi, F., Fontana, S., Scita, F., Nolli, M., & Maestri, D. (1990). Neuroendocrinologic findings in primary fibromyalgia (soft tissue chronic pain syndrome) and in other chronic rheumatic conditions (rheumatoid arthritis, low back pain). *J Rheumatol*, *17*(7), 869-873.
- Foa, E. B., Riggs, D. S., Dancu, C. V., & Rothbaum, B. O. (1993). Reliability and validity of a brief instrument for assessing post-traumatic stress disorder. *Journal of Traumatic Stress*, *8*, 159-173.
- Foa, E. B., & Rothbaum, B. O. (1996). Posttraumatische Belastungsstörung. In J. Margraf (Ed.), *Lehrbuch der Verhaltenstherapie. Störungen. Band 2* (pp. 107-115). Berlin: Springer.
- France, R. D., & Krishnan, K. R. (1985). The dexamethasone suppression test as a biologic marker of depression in chronic pain. *Pain*, *21*(1), 49-55.
- Fry, R. P., Crisp, A. H., Beard, R. W., & McGuigan, S. (1993). Psychosocial aspects of chronic pelvic pain, with special reference to sexual abuse. A study of 164 women. *Postgrad Med J*, *69*(813), 566-574.
- Fukaya, T., Hoshiai, H., & Yajima, A. (1993). Is pelvic endometriosis always associated with chronic pain? A retrospective study of 618 cases diagnosed by laparoscopy. *Am J Obstet Gynecol*, *169*(3), 719-722.
- Gaab, J., Huster, D., Peisen, R., Engert, V., Schad, T., Schurmeyer, T. H., & Ehlert, U. (2002). Low-dose dexamethasone suppression test in chronic fatigue syndrome and health. *Psychosom Med*, *64*(2), 311-318.
- Geisser, M. E., Roth, R. S., Bachman, J. E., & Eckert, T. A. (1996). The relationship between symptoms of post-traumatic stress disorder and pain, affective disturbance and disability among patients with accident and non-accident related pain. *Pain*, *66*(2-3), 207-214.
- Geissner, E. (1996). *Die Schmerzempfindungsskala (SES)*: Hogrefe.
- Geissner, E. (1999). Verarbeitung chronischer Schmerzen - Skalen zur Erfassung der Schmerzbewältigung und der schmerzbedingten psychischen Beeinträchtigung. *Zeitschrift für Klinische Psychologie*, *28*(4), 280-290.
- Gold, P. W., Chrousos, G., Kellner, C., Post, R., Roy, A., Augerinos, P., Schulte, H., Oldfield, E., & Loriaux, D. L. (1984). Psychiatric implications of basic and clinical studies with corticotropin-releasing factor. *Am J Psychiatry*, *141*(5), 619-627.
- Gold, P. W., & Chrousos, G. P. (2002). Organization of the stress system and its dysregulation in melancholic and atypical depression: high vs low CRH/NE states. *Mol Psychiatry*, *7*(3), 254-275.
- Goldenberg, D. L. (1999). Fibromyalgia syndrome a decade later: what have we learned? *Arch Intern Med*, *159*(8), 777-785.
- Goldenberg, D. L., Simms, R. W., Geiger, A., & Komaroff, A. L. (1990). High frequency of fibromyalgia in patients with chronic fatigue seen in a primary care practice. *Arthritis Rheum*, *33*(3), 381-387.
- Grandi, S., Fava, G. A., Trombini, G., Orlandi, C., Bernardi, M., Gubbini, G., & Michelacci, L. (1988). Depression and anxiety in patients with chronic pelvic pain. *Psychiatr Med*, *6*(4), 1-7.

- Green, C. R., Flowe-Valencia, H., Rosenblum, L., & Tait, A. R. (1999). Do physical and sexual abuse differentially affect chronic pain states in women? *J Pain Symptom Manage*, 18(6), 420-426.
- Greimel, E. R., Gartner, M. A., & Deutsch, M. T. (1999). Unterbauchschmerzen ohne Organbefund - ein Leitsymptom für somatoforme Störungen? *Geburtshilfe und Frauenheilkunde*, 59, 458-464.
- Griep, E. N., Boersma, J. W., & de Kloet, E. R. (1993). Altered reactivity of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis in the primary fibromyalgia syndrome. *J Rheumatol*, 20(3), 469-474.
- Griep, E. N., Boersma, J. W., Lentjes, E. G., Prins, A. P., van der Korst, J. K., & de Kloet, E. R. (1998). Function of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis in patients with fibromyalgia and low back pain. *J Rheumatol*, 25(7), 1374-1381.
- Grillon, C., Southwick, S. M., & Charney, D. S. (1996). The psychobiological basis of posttraumatic stress disorder. *Mol Psychiatry*, 1(4), 278-297.
- Gross, R. J., Doerr, H., Caldirola, D., Guzinski, G. M., & Ripley, H. S. (1980). Borderline syndrome and incest in chronic pelvic pain patients. *Int J Psychiatry Med*, 10(1), 79-96.
- Grossman, R., Yehuda, R., Boisoneau, D., Schmeidler, J., & Giller, E. L., Jr. (1996). Prolactin response to low-dose dexamethasone challenge in combat-exposed veterans with and without posttraumatic stress disorder and normal controls. *Biol Psychiatry*, 40(11), 1100-1105.
- Halbreich, U., Olympia, J., Carson, S., Glogowski, J., Yeh, C. M., Axelrod, S., & Desu, M. M. (1989). Hypothalamo-pituitary-adrenal activity in endogenously depressed post-traumatic stress disorder patients. *Psychoneuroendocrinology*, 14(5), 365-370.
- Hamaty, D., Valentine, J. L., Howard, R., Howard, C. W., Wakefield, V., & Patten, M. S. (1989). The plasma endorphin, prostaglandin and catecholamine profile of patients with fibrositis treated with cyclobenzaprine and placebo: a 5-month study. *J Rheumatol Suppl*, 19, 164-168.
- Harrop-Griffiths, J., Katon, W., Walker, E., Holm, L., Russo, J., & Hickok, L. (1988). The association between chronic pelvic pain, psychiatric diagnoses, and childhood sexual abuse. *Obstet Gynecol*, 71(4), 589-594.
- Hartz, A., & Kirchdoerfer, E. (1987). Undetected fibrositis in primary care practice. *J Fam Pract*, 25(4), 365-369.
- Heim, C. (1996). *Psychoendokrinologische Untersuchung von Frauen mit chronischen Unterbauchbeschwerden*: Shaker Verlag.
- Heim, C., & Ehlert, U. (1999). Pharmakologische Provokationstests zur Einschätzung der neuroendokrinen Funktion. In C. Kirschbaum & D. Hellhammer (Eds.), *Enzyklopädie der Psychologie-Psychoendokrinologie und Psychoimmunologie. Biologische Grundlagen Band 3* (pp. 307-359). Göttingen: Hogrefe.
- Heim, C., Ehlert, U., Hanker, J. P., & Hellhammer, D. H. (1998). Abuse-related posttraumatic stress disorder and alterations of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis in women with chronic pelvic pain. *Psychosom Med*, 60(3), 309-318.
- Heim, C., Ehlert, U., Hanker, J. P., & Hellhammer, D. H. (1999). Psychological and endocrine correlates of chronic pelvic pain associated with adhesions. *J Psychosom Obstet Gynaecol*, 20(1), 11-20.
- Heim, C., Ehlert, U., & Hellhammer, D. H. (2000). The potential role of hypocortisolism in the pathophysiology of stress-related bodily disorders. *Psychoneuroendocrinology*, 25(1), 1-35.

- Heim, C., Ehlert, U., Rexhausen, J., Hanker, J. P., & Hellhammer, D. H. (1997). Psychoendocrinological observations in women with chronic pelvic pain. *Ann N Y Acad Sci*, 821, 456-458.
- Heim, C., Newport, D. J., Bonsall, R., Miller, A. H., & Nemeroff, C. B. (2001). Altered pituitary-adrenal axis responses to provocative challenge tests in adult survivors of childhood abuse. *Am J Psychiatry*, 158(4), 575-581.
- Heim, C., Newport, D. J., Heit, S., Graham, Y. P., Wilcox, M., Bonsall, R., Miller, A. H., & Nemeroff, C. B. (2000). Pituitary-adrenal and autonomic responses to stress in women after sexual and physical abuse in childhood. *Jama*, 284(5), 592-597.
- Hellhammer, D. (2001). Hypokortisolismus bei psychosomatischen Störungen. *Psychiatrie*, 3, 18-20.
- Hellhammer, D. H., & Wade, S. (1993). Endocrine correlates of stress vulnerability. *Psychother Psychosom*, 60(1), 8-17.
- Helzer, J. E., Robins, L. N., & McEvoy, L. (1987). Post-traumatic stress disorder in the general population. Findings of the epidemiologic catchment area survey. *N Engl J Med*, 317(26), 1630-1634.
- Hodgkiss, A. D., Sufraz, R., & Watson, J. P. (1994). Psychiatric morbidity and illness behaviour in women with chronic pelvic pain. *J Psychosom Res*, 38(1), 3-9.
- Holsboer, F. (2000). The corticosteroid receptor hypothesis of depression. *Neuropsychopharmacology*, 23(5), 477-501.
- Holsboer, F., Von Bardeleben, U., Gerken, A., Stalla, G. K., & Muller, O. A. (1984). Blunted corticotropin and normal cortisol response to human corticotropin-releasing factor in depression. *N Engl J Med*, 311(17), 1127.
- Howard, F. M. (1993). The role of laparoscopy in chronic pelvic pain: promise and pitfalls. *Obstet Gynecol Surv*, 48(6), 357-387.
- Hrycaj, P., Stratz, T., & Muller, W. (1993). Platelet 3H-imipramine uptake receptor density and serum serotonin levels in patients with fibromyalgia/fibrositis syndrome. *J Rheumatol*, 20(11), 1986-1988.
- Hudson, J. I., Goldenberg, D. L., Pope, H. G., Jr., Keck, P. E., Jr., & Schlesinger, L. (1992). Comorbidity of fibromyalgia with medical and psychiatric disorders. *Am J Med*, 92(4), 363-367.
- Hudson, J. I., & Pope, H. G., Jr. (1989). Fibromyalgia and psychopathology: is fibromyalgia a form of "affective spectrum disorder"? *J Rheumatol Suppl*, 19, 15-22.
- Hudson, J. I., & Pope, H. G., Jr. (1995). Does childhood sexual abuse cause fibromyalgia? *Arthritis Rheum*, 38(2), 161-163.
- Hudson, M., & Cleare, A. J. (1999). The 1microg short Synacthen test in chronic fatigue syndrome. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 51(5), 625-630.
- Jamieson, D. J., & Steege, J. F. (1996). The prevalence of dysmenorrhea, dyspareunia, pelvic pain, and irritable bowel syndrome in primary care practices. *Obstet Gynecol*, 87(1), 55-58.
- Jansen, B. (1990). Pelipathie. In S. C (Ed.), *Gynäkologie*: Tübingen: DGVT-Verlag.
- Kang, H. K., Natelson, B. H., Mahan, C. M., Lee, K. Y., & Murphy, F. M. (2003). Post-traumatic stress disorder and chronic fatigue syndrome-like illness among Gulf War veterans: a population-based survey of 30,000 veterans. *Am J Epidemiol*, 157(2), 141-148.
- Kanner, A. D., Coyne, J. C., Schaefer, C., & Lazarus, R. S. (1981). Comparison of two modes of stress measurement: daily hassles and uplifts versus major life events. *J Behav Med*, 4(1), 1-39.
- Kanter, E. D., Wilkinson, C. W., Radant, A. D., Petrie, E. C., Dobie, D. J., McFall, M. E., Peskind, E. R., & Raskind, M. A. (2001). Glucocorticoid feedback sensitivity and



- adrenocortical responsiveness in posttraumatic stress disorder. *Biol Psychiatry*, 50(4), 238-245.
- Kantner, J. (1992). Schmerzen im Unterleib. *Sexualmedizin*, 5, 256-265.
- Kaufman, J., Birmaher, B., Perel, J., Dahl, R. E., Moreci, P., Nelson, B., Wells, W., & Ryan, N. D. (1997). The corticotropin-releasing hormone challenge in depressed abused, depressed nonabused, and normal control children. *Biol Psychiatry*, 42(8), 669-679.
- Keel, P. (1996). [Chronic non-organic pain. Psychiatric differential diagnoses and symptom-oriented, holistic treatment]. *Arch Gynecol Obstet*, 259(Suppl 1), S66-73.
- Keller-Wood, M. E., & Dallman, M. F. (1984). Corticosteroid inhibition of ACTH secretion. *Endocr Rev*, 5(1), 1-24.
- Kelley, K. W., Bluthé, R. M., Dantzer, R., Zhou, J. H., Shen, W. H., Johnson, R. W., & Broussard, S. R. (2003). Cytokine-induced sickness behavior. *Brain Behav Immun*, 17 Suppl 1, S112-118.
- Kellner, R., Slocumb, J. C., Rosenfeld, R. C., & Pathak, D. (1988). Fears and beliefs in patients with the pelvic pain syndrome. *J Psychosom Res*, 32(3), 303-310.
- Kessler, R. C., Sonnega, A., Bromet, E., Hughes, M., & Nelson, C. B. (1995). Posttraumatic stress disorder in the National Comorbidity Survey. *Arch Gen Psychiatry*, 52(12), 1048-1060.
- Kirmayer, L. J., Robbins, J. M., & Kapusta, M. A. (1988). Somatization and depression in fibromyalgia syndrome. *Am J Psychiatry*, 145(8), 950-954.
- Kirnap, M., Colak, R., Eser, C., Ozsoy, O., Tutus, A., & Kelestimur, F. (2001). A comparison between low-dose (1 microg), standard-dose (250 microg) ACTH stimulation tests and insulin tolerance test in the evaluation of hypothalamo-pituitary-adrenal axis in primary fibromyalgia syndrome. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 55(4), 455-459.
- Kirschbaum, C., & Hellhammer, D. H. (1999). Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrindenachse. In C. Kirschbaum & D. Hellhammer (Eds.), *Enzyklopädie der Psychologie-Psychoendokrinologie und Psychoimmunologie. Biologische Grundlagen Band 3* (pp. 79-140). Göttingen: Hogrefe.
- Kirschbaum, C., Pirke, K. M., & Hellhammer, D. H. (1993). The 'Trier Social Stress Test'-- a tool for investigating psychobiological stress responses in a laboratory setting. *Neuropsychobiology*, 28(1-2), 76-81.
- Kirschbaum, C., Prussner, J. C., Stone, A. A., Federenko, I., Gaab, J., Lintz, D., Schommer, N., & Hellhammer, D. H. (1995). Persistent high cortisol responses to repeated psychological stress in a subpopulation of healthy men. *Psychosom Med*, 57(5), 468-474.
- Kirschbaum, C., Wust, S., Faig, H. G., & Hellhammer, D. H. (1992). Heritability of cortisol responses to human corticotropin-releasing hormone, ergometry, and psychological stress in humans. *J Clin Endocrinol Metab*, 75(6), 1526-1530.
- Klein, R. (1999). Laborchemische, neurohormonelle und immunologische Befunde bei Fibromyalgie- und chronischen Müdigkeitssyndrom und ihre klinische Relevanz. In P. A. Berg (Ed.), *Chronisches Müdigkeits- und Fibromyalgiesyndrom. Eine Standortbestimmung.*: Springer-Verlag.
- Kosten, T. R., Wahby, V., Giller, E., Jr., & Mason, J. (1990). The dexamethasone suppression test and thyrotropin-releasing hormone stimulation test in posttraumatic stress disorder. *Biol Psychiatry*, 28(8), 657-664.
- Kruger, U., Spieker, H. (1994). Die Diagnostik der Nebennierenrindeninsuffizienz bei steroidpflichtigem Asthma bronchiale: Der CRH-Test im Vergleich zu Kortisol Tagesprofil im Serum und Kortisol im 24h-Urin. *Pneumologie*, 48, 789-793.

- Kuch, K., Evans, R. J., Watson, P. C., & C., B. (1991). Road vehicle accidents and phobias in 60 patients with fibromyalgia. *Journal of Anxiety Disorders*, 5, 273-280.
- Kudler, H., Davidson, J., Meador, K., Lipper, S., & Ely, T. (1987). The DST and posttraumatic stress disorder. *Am J Psychiatry*, 144(8), 1068-1071.
- Lacey, J. I. (1967). Somatic response patterning and stress: Some revisions of activation theorie. In M. H. Appley, Trumbull, R. (Ed.), *Psychological stress. Issues in research.*: Appleton-Century-Crofts. New York.
- Ladd, C. O., Owens, M. J., & Nemeroff, C. B. (1996). Persistent changes in corticotropin-releasing factor neuronal systems induced by maternal deprivation. *Endocrinology*, 137(4), 1212-1218.
- Laux, L., Glanzmann, P., Schaffner, P., & Spielberger, C. D. (1981). *Das State-Trait-Angstinventar. Theoretischen Grundlagen und Hansanweisung*: Weinheim: Beltz.
- Lemieux, A. M., & Coe, C. L. (1995). Abuse-related posttraumatic stress disorder: evidence for chronic neuroendocrine activation in women. *Psychosom Med*, 57(2), 105-115.
- Lentjes, E. G., Griep, E. N., Boersma, J. W., Romijn, F. P., & de Kloet, E. R. (1997). Glucocorticoid receptors, fibromyalgia and low back pain. *Psychoneuroendocrinology*, 22(8), 603-614.
- Levitan, Z., Eibschitz, I., de Vries, K., Hakim, M., & Sharf, M. (1985). The value of laparoscopy in women with chronic pelvic pain and a "normal pelvis". *Int J Gynaecol Obstet*, 23(1), 71-74.
- Lucassen, P. J., Muller, M. B., Holsboer, F., Bauer, J., Holtrop, A., Wouda, J., Hoogendijk, W. J., De Kloet, E. R., & Swaab, D. F. (2001). Hippocampal apoptosis in major depression is a minor event and absent from subareas at risk for glucocorticoid overexposure. *Am J Pathol*, 158(2), 453-468.
- Maerker. (1997). *Therapie der posttraumatischen Belastungsstörung*: Springer Verlag.
- Maes, M., Delmeire, L., Schotte, C., Janca, A., Creten, T., Mylle, J., Struyf, A., Pison, G., & Rousseeuw, P. J. (1998). The two-factorial symptom structure of post-traumatic stress disorder: depression-avoidance and arousal-anxiety. *Psychiatry Res*, 81(2), 195-210.
- Maes, M., Lin, A., Bonaccorso, S., van Hunsel, F., Van Gastel, A., Delmeire, L., Biondi, M., Bosmans, E., Kenis, G., & Scharpe, S. (1998). Increased 24-hour urinary cortisol excretion in patients with post-traumatic stress disorder and patients with major depression, but not in patients with fibromyalgia. *Acta Psychiatr Scand*, 98(4), 328-335.
- Magni, G., Andreoli, C., de Leo, D., Martinotti, G., & Rossi, C. (1986). Psychological profile of women with chronic pelvic pain. *Arch Gynecol*, 237(3), 165-168.
- Maier, S. F. (2003). Bi-directional immune-brain communication: Implications for understanding stress, pain, and cognition. *Brain Behav Immun*, 17(2), 69-85.
- Mason, J. W., Giller, E. L., Kosten, T. R., Ostroff, R. B., & Podd, L. (1986). Urinary free-cortisol levels in posttraumatic stress disorder patients. *J Nerv Ment Dis*, 174(3), 145-149.
- Mathias, S. D., Kuppermann, M., Liberman, R. F., Lipschutz, R. C., & Steege, J. F. (1996). Chronic pelvic pain: prevalence, health-related quality of life, and economic correlates. *Obstet Gynecol*, 87(3), 321-327.
- McCain, G. A., & Tilbe, K. S. (1989). Diurnal hormone variation in fibromyalgia syndrome: a comparison with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol Suppl*, 19, 154-157.
- McEwen, B. S., Biron, C. A., Brunson, K. W., Bulloch, K., Chambers, W. H., Dhabhar, F. S., Goldfarb, R. H., Kitson, R. P., Miller, A. H., Spencer, R. L., & Weiss, J. M. (1997). The role of adrenocorticoids as modulators of immune function in health

- and disease: neural, endocrine and immune interactions. *Brain Res Brain Res Rev*, 23(1-2), 79-133.
- McFarlane, A. C. (1997). The prevalence and longitudinal course of PTSD. Implications for the neurobiological models of PTSD. *Ann N Y Acad Sci*, 821, 10-23.
- Milburn, A., Reiter, R. C., & Rhomberg, A. T. (1993). Multidisciplinary approach to chronic pelvic pain. *Obstet Gynecol Clin North Am*, 20(4), 643-661.
- Miller, A. H. (2003). Cytokines and sickness behavior: implications for cancer care and control. *Brain Behav Immun*, 17 Suppl 1, S132-134.
- Mullen, P. E., Martin, J. L., Anderson, J. C., Romans, S. E., & Herbison, G. P. (1996). The long-term impact of the physical, emotional, and sexual abuse of children: a community study. *Child Abuse Negl*, 20(1), 7-21.
- Muller, W. (1987). The fibrositis syndrome: diagnosis, differential diagnosis and pathogenesis. *Scand J Rheumatol Suppl*, 65, 40-53.
- Müller, W., & Lautenschläger, J. (1990). [Generalized tendomyopathy. I: Clinical aspects, follow-up and differential diagnosis]. *Z Rheumatol*, 49(1), 11-21.
- Musselmann, D. L., DeBattista, C., Nathan, K. I., Kilts, C. D., Schatzberg, A. F., & Nemeroff, C. B. (1998). Biology of Mood disorders. In A. F. Schatzberg, Nemeroff, C.B. (Ed.), *Textbook of Psychopharmacology. 2nd Edition.*: American Psychiatry Press.
- Neeck, G., & Crofford, L. J. (2000). Neuroendocrine perturbations in fibromyalgia and chronic fatigue syndrome. *Rheum Dis Clin North Am*, 26(4), 989-1002.
- Nemeroff, C. B., Krishnan, K. R., Reed, D., Leder, R., Beam, C., & Dunnick, N. R. (1992). Adrenal gland enlargement in major depression. A computed tomographic study. *Arch Gen Psychiatry*, 49(5), 384-387.
- Nemeroff, C. B., Widerlov, E., Bissette, G., Walleus, H., Karlsson, I., Eklund, K., Kilts, C. D., Loosen, P. T., & Vale, W. (1984). Elevated concentrations of CSF corticotropin-releasing factor-like immunoreactivity in depressed patients. *Science*, 226(4680), 1342-1344.
- Newport, D. J., Stowe, Z. N., & Nemeroff, C. B. (2002). Parental depression: animal models of an adverse life event. *Am J Psychiatry*, 159(8), 1265-1283.
- Okifuji, A., Turk, D. C., & Marcus, D. A. (1999). Comparison of generalized and localized hyperalgesia in patients with recurrent headache and fibromyalgia. *Psychosom Med*, 61(6), 771-780.
- Okifuji, A., Turk, D. C., & Sherman, J. J. (2000). Evaluation of the relationship between depression and fibromyalgia syndrome: why aren't all patients depressed? *J Rheumatol*, 27(1), 212-219.
- Orr, S. P., Lasko, N. B., Metzger, L. J., Berry, N. J., Ahern, C. E., & Pitman, R. K. (1998). Psychophysiological assessment of women with posttraumatic stress disorder resulting from childhood sexual abuse. *J Consult Clin Psychol*, 66(6), 906-913.
- Owens, M. J., & Nemeroff, C. B. (1991). Physiology and pharmacology of corticotropin-releasing factor. *Pharmacol Rev*, 43(4), 425-473.
- Parker, A. J., Wessely, S., & Cleare, A. J. (2001). The neuroendocrinology of chronic fatigue syndrome and fibromyalgia. *Psychol Med*, 31(8), 1331-1345.
- Peres, M. F., Young, W. B., Kaup, A. O., Zukerman, E., & Silberstein, S. D. (2001). Fibromyalgia is common in patients with transformed migraine. *Neurology*, 57(7), 1326-1328.
- Peters, M. L., Godaert, G. L., Ballieux, R. E., van Vliet, M., Willemsen, J. J., Sweep, F. C., & Heijnen, C. J. (1998). Cardiovascular and endocrine responses to experimental stress: effects of mental effort and controllability. *Psychoneuroendocrinology*, 23(1), 1-17.

- Peveler, R., Edwards, J., Daddow, J., & Thomas, E. (1996). Psychosocial factors and chronic pelvic pain: a comparison of women with endometriosis and with unexplained pain. *J Psychosom Res*, 40(3), 305-315.
- Pfingsten M., Schöps, P., Wille, T., Hildebrandt, J. (2000). Chronifizierungsausmaß von Schmerzerkrankungen. Quantifizierung und Graduierung anhand des Mainzer Stadienmodells. *Schmerz*, 14, 10-17.
- Pitman, R. K., & Orr, S. P. (1990). Twenty-four hour urinary cortisol and catecholamine excretion in combat-related posttraumatic stress disorder. *Biol Psychiatry*, 27(2), 245-247.
- Plotsky, P. M., & Meaney, M. J. (1993). Early, postnatal experience alters hypothalamic corticotropin-releasing factor (CRF) mRNA, median eminence CRF content and stress-induced release in adult rats. *Brain Res Mol Brain Res*, 18(3), 195-200.
- Pongratz, D., & Spath, M. (2001). [Fibromyalgia]. *Fortschr Neurol Psychiatr*, 69(4), 189-193.
- Raadsheer, F. C., Hoogendijk, W. J., Stam, F. C., Tilders, F. J., & Swaab, D. F. (1994). Increased numbers of corticotropin-releasing hormone expressing neurons in the hypothalamic paraventricular nucleus of depressed patients. *Neuroendocrinology*, 60(4), 436-444.
- Rapkin, A. J. (1986). Adhesions and pelvic pain: a retrospective study. *Obstet Gynecol*, 68(1), 13-15.
- Rapkin, A. J., Kames, L. D., Darke, L. L., Stampler, F. M., & Naliboff, B. D. (1990). History of physical and sexual abuse in women with chronic pelvic pain. *Obstet Gynecol*, 76(1), 92-96.
- Rasmusson, A. M., Lipschitz, D. S., Wang, S., Hu, S., Vojvoda, D., Bremner, J. D., Southwick, S. M., & Charney, D. S. (2001). Increased pituitary and adrenal reactivity in premenopausal women with posttraumatic stress disorder. *Biol Psychiatry*, 50(12), 965-977.
- Reiter, R. C. (1990). A profile of women with chronic pelvic pain. *Clin Obstet Gynecol*, 33(1), 130-136.
- Reiter, R. C., & Gambone, J. C. (1991). Nongynecologic somatic pathology in women with chronic pelvic pain and negative laparoscopy. *J Reprod Med*, 36(4), 253-259.
- Reiter, R. C., Shakerin, L. R., Gambone, J. C., & Milburn, A. K. (1991). Correlation between sexual abuse and somatization in women with somatic and nonsomatic chronic pelvic pain. *Am J Obstet Gynecol*, 165(1), 104-109.
- Renaer, M. (1980). Chronic pelvic pain without obvious pathology in women. Personal observations and review of the problem. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, 10(6), 415-463.
- Resnick, H. S., Kilpatrick, D. G., Dansky, B. S., Saunders, B. E., & Best, C. L. (1993). Prevalence of civilian trauma and posttraumatic stress disorder in a representative national sample of women. *J Consult Clin Psychol*, 61(6), 984-991.
- Resnick, H. S., Yehuda, R., & Acierno, R. (1997). Acute post-rape plasma cortisol, alcohol use, and PTSD symptom profile among recent rape victims. *Ann N Y Acad Sci*, 821, 433-436.
- Resnick, H. S., Yehuda, R., Pitman, R. K., & Foy, D. W. (1995). Effect of previous trauma on acute plasma cortisol level following rape. *Am J Psychiatry*, 152(11), 1675-1677.
- Richter, H. E., Holley, R. L., Chandraiah, S., & Varner, R. E. (1998). Laparoscopic and psychologic evaluation of women with chronic pelvic pain. *Int J Psychiatry Med*, 28(2), 243-253.
- Riedel, W., Layka, H., & Neeck, G. (1998). Secretory pattern of GH, TSH, thyroid hormones, ACTH, cortisol, FSH, and LH in patients with fibromyalgia syndrome

- following systemic injection of the relevant hypothalamic-releasing hormones. *Z Rheumatol*, 57(Suppl 2), 81-87.
- Riedel, W., Schlapp, U., Leck, S., Netter, P., & Neeck, G. (2002). Blunted ACTH and cortisol responses to systemic injection of corticotropin-releasing hormone (CRH) in fibromyalgia: role of somatostatin and CRH-binding protein. *Ann N Y Acad Sci*, 966, 483-490.
- Rief, W., Hiller, W., & J., H. (1997). *SOMS. Das Screening für Somatoforme Störungen*: Verlag Hans Huber.
- Rinne, T., de Kloet, E. R., Wouters, L., Goekoop, J. G., DeRijk, R. H., & van den Brink, W. (2002). Hyperresponsiveness of hypothalamic-pituitary-adrenal axis to combined dexamethasone/corticotropin-releasing hormone challenge in female borderline personality disorder subjects with a history of sustained childhood abuse. *Biol Psychiatry*, 52(11), 1102-1112.
- Rivera, J., de Diego, A., Trinchet, M., & Garcia Monforte, A. (1997). Fibromyalgia-associated hepatitis C virus infection. *Br J Rheumatol*, 36(9), 981-985.
- Rock, J. A., & Hurst, B. S. (1990). Clinical significance of prostanoid concentration in women with endometriosis. *Prog Clin Biol Res*, 323, 61-80.
- Rosenthal, R. H. (1993). Psychology of chronic pelvic pain. *Obstet Gynecol Clin North Am*, 20(4), 627-642.
- Rosmond, R., Dallman, M. F., & Bjorntorp, P. (1998). Stress-related cortisol secretion in men: relationships with abdominal obesity and endocrine, metabolic and hemodynamic abnormalities. *J Clin Endocrinol Metab*, 83(6), 1853-1859.
- Rupprecht, M., Rupprecht, R., Kornhuber, J., Wodarz, N., Koch, H. U., Riederer, P., & Hornstein, O. P. (1991). Elevated glucocorticoid receptor concentrations before and after glucocorticoid therapy in peripheral mononuclear leukocytes of patients with atopic dermatitis. *Dermatologica*, 183(2), 100-105.
- Russell, I. J. (1998). Advances in fibromyalgia: possible role for central neurochemicals. *Am J Med Sci*, 315(6), 377-384.
- Russell, I. J., Orr, M. D., Littman, B., Vipraio, G. A., Alboukrek, D., Michalek, J. E., Lopez, Y., & MacKillip, F. (1994). Elevated cerebrospinal fluid levels of substance P in patients with the fibromyalgia syndrome. *Arthritis Rheum*, 37(11), 1593-1601.
- Saß, H., Wittchen, H.-U., & Zaudig, M. (1996). *Diagnostisches und Statistisches Manual Psychischer Störungen*.
- Savidge, C. J., & Slade, P. (1997). Psychological aspects of chronic pelvic pain. *J Psychosom Res*, 42(5), 433-444.
- Schatzberg, A. F., Nemeroff, C.B. (1998). *Textbook of Psychopharmacology* (Vol. Second Edition): The American Psychiatric Press.
- Schei, B. (1990). Psycho-social factors in pelvic pain. A controlled study of women living in physically abusive relationships. *Acta Obstet Gynecol Scand*, 69(1), 67-71.
- Schommer, N. C., Hellhammer, D. H., & Kirschbaum, C. (2003). Dissociation between reactivity of the hypothalamus-pituitary-adrenal axis and the sympathetic-adrenal-medullary system to repeated psychosocial stress. *Psychosom Med*, 65(3), 450-460.
- Schulz, P., & Schlotz, W. (1999). Trierer Inventar zur Erfassung von chronischem Stress (TICS). Skalenkonstruktion, teststatistische Überprüfung und Validierung der Skala Arbeitsüberlastung. *Diagnostika*, 45, 8-19.
- Scott, L. V., & Dinan, T. G. (1998). Vasopressin and the regulation of hypothalamic-pituitary-adrenal axis function: implications for the pathophysiology of depression. *Life Sci*, 62(22), 1985-1998.
- Scott, L. V., Medbak, S., & Dinan, T. G. (1998). Blunted adrenocorticotropin and cortisol responses to corticotropin-releasing hormone stimulation in chronic fatigue syndrome. *Acta Psychiatr Scand*, 97(6), 450-457.

- Scott, L. V., Teh, J., Reznick, R., Martin, A., Sohaib, A., & Dinan, T. G. (1999). Small adrenal glands in chronic fatigue syndrome: a preliminary computer tomography study. *Psychoneuroendocrinology*, *24*(7), 759-768.
- Selye, H. (1936). A Syndrome produced by diverse noxious agents. *Nature*, *138*, 32-36.
- Shalev, A., Bleich, A., & Ursano, R. J. (1990). Posttraumatic stress disorder: somatic comorbidity and effort tolerance. *Psychosomatics*, *31*(2), 197-203.
- Sheline, Y. I., Wang, P. W., Gado, M. H., Csernansky, J. G., & Vannier, M. W. (1996). Hippocampal atrophy in recurrent major depression. *Proc Natl Acad Sci U S A*, *93*(9), 3908-3913.
- Sherman, J. J., Turk, D. C., & Okifuji, A. (2000). Prevalence and impact of posttraumatic stress disorder-like symptoms on patients with fibromyalgia syndrome. *Clin J Pain*, *16*(2), 127-134.
- Silbernagel, S., & Despopoulos, A. (1991). *Taschenatlas der Physiologie*: Georg Thieme Verlag Stuttgart.
- Slocumb, J. C. (1984). Neurological factors in chronic pelvic pain: trigger points and the abdominal pelvic pain syndrome. *Am J Obstet Gynecol*, *149*(5), 536-543.
- Slocumb, J. C., Kellner, R., Rosenfeld, R. C., & Pathak, D. (1989). Anxiety and depression in patients with the abdominal pelvic pain syndrome. *Gen Hosp Psychiatry*, *11*(1), 48-53.
- Smith, M. A., Davidson, J., Ritchie, J. C., Kudler, H., Lipper, S., Chappell, P., & Nemeroff, C. B. (1989). The corticotropin-releasing hormone test in patients with posttraumatic stress disorder. *Biol Psychiatry*, *26*(4), 349-355.
- Sperber, A. D., Atzmon, Y., Neumann, L., Weisberg, I., Shalit, Y., Abu-Shakrah, M., Fich, A., & Buskila, D. (1999). Fibromyalgia in the irritable bowel syndrome: studies of prevalence and clinical implications. *Am J Gastroenterol*, *94*(12), 3541-3546.
- Spivak, B., Shohat, B., Mester, R., Avraham, S., Gil-Ad, I., Bleich, A., Valevski, A., & Weizman, A. (1997). Elevated levels of serum interleukin-1 beta in combat-related posttraumatic stress disorder. *Biol Psychiatry*, *42*(5), 345-348.
- Steege, J. F., & Stout, A. L. (1991). Resolution of chronic pelvic pain after laparoscopic lysis of adhesions. *Am J Obstet Gynecol*, *165*(2), 278-281; discussion 281-273.
- Stein, M. B., Walker, J. R., Anderson, G., Hazen, A. L., Ross, C. A., Eldridge, G., & Forde, D. R. (1996). Childhood physical and sexual abuse in patients with anxiety disorders and in a community sample. *Am J Psychiatry*, *153*(2), 275-277.
- Stein, M. B., Yehuda, R., Koverola, C., & Hanna, C. (1997). Enhanced dexamethasone suppression of plasma cortisol in adult women traumatized by childhood sexual abuse. *Biol Psychiatry*, *42*(8), 680-686.
- Taylor, M. L., Trotter, D. R., & Csuka, M. E. (1995). The prevalence of sexual abuse in women with fibromyalgia. *Arthritis Rheum*, *38*(2), 229-234.
- Terr, L. C. (1991). Childhood traumas: an outline and overview. *Am J Psychiatry*, *148*(1), 10-20.
- Toomey, T. C., Hernandez, J. T., Gittelman, D. F., & Hulka, J. F. (1993). Relationship of sexual and physical abuse to pain and psychological assessment variables in chronic pelvic pain patients. *Pain*, *53*(1), 105-109.
- Turk, D. C., Okifuji, A., Starz, T. W., & Sinclair, J. D. (1996). Effects of type of symptom onset on psychological distress and disability in fibromyalgia syndrome patients. *Pain*, *68*(2-3), 423-430.
- Uveges, J. M., Parker, J. C., Smarr, K. L., McGowan, J. F., Lyon, M. G., Irvin, W. S., Meyer, A. A., Buckelew, S. P., Morgan, R. K., Delmonico, R. L., & et al. (1990). Psychological symptoms in primary fibromyalgia syndrome: relationship to pain, life stress, and sleep disturbance. *Arthritis Rheum*, *33*(8), 1279-1283.

- Vaeroy, H., Helle, R., Forre, O., Kass, E., & Terenius, L. (1988). Elevated CSF levels of substance P and high incidence of Raynaud phenomenon in patients with fibromyalgia: new features for diagnosis. *Pain*, *32*(1), 21-26.
- Vercellini, P., Fedele, L., Arcaini, L., Bianchi, S., Rognoni, M. T., & Candiani, G. B. (1989). Laparoscopy in the diagnosis of chronic pelvic pain in adolescent women. *J Reprod Med*, *34*(10), 827-830.
- Vercellini, P., Fedele, L., Molteni, P., Arcaini, L., Bianchi, S., & Candiani, G. B. (1990). Laparoscopy in the diagnosis of gynecologic chronic pelvic pain. *Int J Gynaecol Obstet*, *32*(3), 261-265.
- Visser, J., Lentjes, E., Haspels, I., Graffelman, W., Blauw, B., de Kloet, R., & Nagelkerken, L. (2001). Increased sensitivity to glucocorticoids in peripheral blood mononuclear cells of chronic fatigue syndrome patients, without evidence for altered density or affinity of glucocorticoid receptors. *J Investig Med*, *49*(2), 195-204.
- Walker, E., Katon, W., Harrop-Griffiths, J., Holm, L., Russo, J., & Hickok, L. R. (1988). Relationship of chronic pelvic pain to psychiatric diagnoses and childhood sexual abuse. *Am J Psychiatry*, *145*(1), 75-80.
- Walker, E. A., Gelfand, A. N., Gelfand, M. D., Green, C., & Katon, W. J. (1996). Chronic pelvic pain and gynecological symptoms in women with irritable bowel syndrome. *J Psychosom Obstet Gynaecol*, *17*(1), 39-46.
- Walker, E. A., Katon, W. J., Hansom, J., Harrop-Griffiths, J., Holm, L., Jones, M. L., Hickok, L., & Jemelka, R. P. (1992). Medical and psychiatric symptoms in women with childhood sexual abuse. *Psychosom Med*, *54*(6), 658-664.
- Walker, E. A., Katon, W. J., Hansom, J., Harrop-Griffiths, J., Holm, L., Jones, M. L., Hickok, L. R., & Russo, J. (1995). Psychiatric diagnoses and sexual victimization in women with chronic pelvic pain. *Psychosomatics*, *36*(6), 531-540.
- Walker, E. A., Katon, W. J., Neraas, K., Jemelka, R. P., & Massoth, D. (1992). Dissociation in women with chronic pelvic pain. *Am J Psychiatry*, *149*(4), 534-537.
- Walker, E. A., Keegan, D., Gardner, G., Sullivan, M., Bernstein, D., & Katon, W. J. (1997). Psychosocial factors in fibromyalgia compared with rheumatoid arthritis: II. Sexual, physical, and emotional abuse and neglect. *Psychosom Med*, *59*(6), 572-577.
- Walling, M. K., Reiter, R. C., O'Hara, M. W., Milburn, A. K., Lilly, G., & Vincent, S. D. (1994). Abuse history and chronic pain in women: I. Prevalences of sexual abuse and physical abuse. *Obstet Gynecol*, *84*(2), 193-199.
- Wessely, S., Nimnuan, C., & Sharpe, M. (1999). Functional somatic syndromes: one or many? *Lancet*, *354*(9182), 936-939.
- Whitehead, W. E., Palsson, O., & Jones, K. R. (2002). Systematic review of the comorbidity of irritable bowel syndrome with other disorders: what are the causes and implications? *Gastroenterology*, *122*(4), 1140-1156.
- Winfield, J. B. (1999). Pain in fibromyalgia. *Rheum Dis Clin North Am*, *25*(1), 55-79.
- Wittchen, H. U., Zaudig, M., & Fydrich, T. (1997). *Strukturiertes Klinisches Interview für DSM-IV. SKID: Hogrefe*.
- Wolfe, F. (1989). Fibromyalgia: the clinical syndrome. *Rheum Dis Clin North Am*, *15*(1), 1-18.
- Wolfe, F., & Cathey, M. A. (1983). Prevalence of primary and secondary fibrositis. *J Rheumatol*, *10*(6), 965-968.
- Wolfe, F., Ross, K., Anderson, J., Russell, I. J., & Hebert, L. (1995). The prevalence and characteristics of fibromyalgia in the general population. *Arthritis Rheum*, *38*(1), 19-28.

- Wolfe, F., Smythe, H. A., Yunus, M. B., Bennett, R. M., Bombardier, C., Goldenberg, D. L., Tugwell, P., Campbell, S. M., Abeles, M., Clark, P., & et al. (1990). The American College of Rheumatology 1990 Criteria for the Classification of Fibromyalgia. Report of the Multicenter Criteria Committee. *Arthritis Rheum*, 33(2), 160-172.
- Wust, S., Federenko, I., Hellhammer, D. H., & Kirschbaum, C. (2000). Genetic factors, perceived chronic stress, and the free cortisol response to awakening. *Psychoneuroendocrinology*, 25(7), 707-720.
- Yehuda, R. (1997). Sensitization of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis in posttraumatic stress disorder. *Ann N Y Acad Sci*, 821, 57-75.
- Yehuda, R. (1998). Psychoneuroendocrinology of post-traumatic stress disorder. *Psychiatr Clin North Am*, 21(2), 359-379.
- Yehuda, R. (2002). Current status of cortisol findings in post-traumatic stress disorder. *Psychiatr Clin North Am*, 25(2), 341-368, vii.
- Yehuda, R., Boisoneau, D., Mason, J. W., & Giller, E. L. (1993). Glucocorticoid receptor number and cortisol excretion in mood, anxiety, and psychotic disorders. *Biol Psychiatry*, 34(1-2), 18-25.
- Yehuda, R., Giller Jr., E. L., Levengood, R. A., Southwick, S. M., & Siever, L. J. (1995). Hypothalamic-pituitary-adrenal functioning in post-traumatic stress disorder - Expanding the concept of the stress response spectrum. In M. J. Friedmann & D. S. Charney & A. Y. Deutch (Eds.), *Neurobiological and Clinical Consequences of Stress: From Normal Adaptation to PTSD* (pp. 351-365). Philadelphia: Lippincott-Raven Publishers.
- Yehuda, R., Levengood, R. A., Schmeidler, J., Wilson, S., Guo, L. S., & Gerber, D. (1996). Increased pituitary activation following metyrapone administration in post-traumatic stress disorder. *Psychoneuroendocrinology*, 21(1), 1-16.
- Yehuda, R., Southwick, S. M., Krystal, J. H., Bremner, D., Charney, D. S., & Mason, J. W. (1993). Enhanced suppression of cortisol following dexamethasone administration in posttraumatic stress disorder. *Am J Psychiatry*, 150(1), 83-86.
- Yehuda, R., Southwick, S. M., Nussbaum, G., Wahby, V., Giller, E. L., Jr., & Mason, J. W. (1990). Low urinary cortisol excretion in patients with posttraumatic stress disorder. *J Nerv Ment Dis*, 178(6), 366-369.
- Yehuda, R., Teicher, M. H., Trestman, R. L., Levengood, R. A., & Siever, L. J. (1996). Cortisol regulation in posttraumatic stress disorder and major depression: a chronobiological analysis. *Biol Psychiatry*, 40(2), 79-88.
- Young, E. A., Aggen, S. H., Prescott, C. A., & Kendler, K. S. (2000). Similarity in saliva cortisol measures in monozygotic twins and the influence of past major depression. *Biol Psychiatry*, 48(1), 70-74.
- Yunus, M., Masi, A. T., Calabro, J. J., Miller, K. A., & Feigenbaum, S. L. (1981). Primary fibromyalgia (fibrositis): clinical study of 50 patients with matched normal controls. *Semin Arthritis Rheum*, 11(1), 151-171.
- Yunus, M. B. (1994). Psychological aspects of fibromyalgia syndrome: a component of the dysfunctional spectrum syndrome. *Baillieres Clin Rheumatol*, 8(4), 811-837.
- Zlotnick, C., Ryan, C. E., Miller, I. W., & Keitner, G. I. (1995). Childhood abuse and recovery from major depression. *Child Abuse Negl*, 19(12), 1513-1516.
- Zung, W. W. (1986). Depression Status Inventory and Self-Rating Depression Scale., *Collegium Internationale Psychiatriae Sclavarium.*: Weinheim: Beltz.
- Zung, W. W., Richards, C. B., & Short, M. J. (1965). Self-rating depression scale in an outpatient clinic. Further validation of the SDS. *Arch Gen Psychiatry*, 13(6), 508-515.



## **Erklärung**

Hiermit versichere ich, dass ich die vorliegende Dissertationsschrift selbständig verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen oder Hilfsmittel benutzt habe.

Trier, im Juli 2003

-----

(Dipl. Psych. Katja Wingefeld)