

Medizinische Fakultät
der
Universität Duisburg-Essen

Aus dem Institut für Medizinische Psychologie und Verhaltensimmunbiologie

Pharmakologische Auswirkungen einer akuten Einnahme des Immunsuppressivums
Cyclosporin A auf Zustandsangst und depressive Stimmung in Zusammenhang mit
Cortisol-Veränderungen

Inaugural-D i s s e r t a t i o n
zur
Erlangung des Doktorgrades der Medizin
durch die Medizinische Fakultät
der Universität Duisburg-Essen

Vorgelegt von
Helena Rosenbaum, geb. Jurczyk
aus Recklinghausen
2022

DuEPublico

Duisburg-Essen Publications online

UNIVERSITÄT
DUISBURG
ESSEN

Offen im Denken

ub | universitäts
bibliothek

Diese Dissertation wird via DuEPublico, dem Dokumenten- und Publikationsserver der Universität Duisburg-Essen, zur Verfügung gestellt und liegt auch als Print-Version vor.

DOI: 10.17185/duepublico/78434

URN: urn:nbn:de:hbz:465-20230605-095410-3

Alle Rechte vorbehalten.

Dekan: Herr Univ.- Prof. Dr. med. J. Buer
1. Gutachter: Herr Univ.-Prof. Dr. rer. biol. hum. M. Schedlowski
2. Gutachter: Herr Univ.-Prof. Dr. med. M. Teufel

Tag der mündlichen Prüfung: 27. April 2023

INHALTSVERZEICHNIS

1 EINLEITUNG.....	6
1.1 CsA.....	7
1.1.1 Wirkung	7
1.1.2 Anwendung.....	8
1.1.3 Nebenwirkungen bei Menschen.....	9
1.1.4 Nebenwirkungen bei Tieren.....	11
1.2 Psychologische Komponenten Angst und Depression.....	13
1.2.1 Angst.....	13
1.2.2 Depression.....	15
1.3 Cortisol	16
1.3.1 Freisetzung und Wirkung.....	16
1.3.2 Veränderungen des Cortisol-Spiegels bei Angst und depressiver Stimmung	17
1.3.3 Wirkung von CsA auf den Cortisol-Spiegel	19
1.4 Fragestellung der Studie	19
2 METHODIK	22
2.1 Ethikkommission	22
2.2 Studienteilnehmer.....	22
2.3 Studiendesign	23
2.4 Immunologische Analyse	24

2.4.1 Zellisolierung	25
2.4.2 Interleukin-2 mRNA Expression	25
2.5 Cortisol-Konzentration im Blutplasma	26
2.6 CsA-Konzentration im Blut.....	26
2.7 Psychologische Fragebögen	27
2.7.1 Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS)	27
2.7.2 State-Trait-Angst-Depressions-Inventar (STADI).....	28
2.8 Statistische Analyse	29
3 ERGEBNISSE.....	31
3.1 Beschreibung des Studienkollektivs.....	31
3.2 Vitalparameter.....	33
3.2.1 Puls.....	33
3.2.2 Blutdruck.....	33
3.3 Interleukin-2 mRNA Expression.....	34
3.4 Cortisol-Spiegel.....	36
3.5 CsA- Konzentration.....	37
3.6 Psychologische Parameter Angst und depressive Stimmung	38
3.6.1 State-Trait-Angst-Depressions-Inventar (STADI).....	38
3.6.2 Korrelation zwischen STADI state und Cortisol-Spiegel.....	40
4 DISKUSSION.....	41
5 ZUSAMMENFASSUNG.....	51

6 LITERATURVERZEICHNIS	52
7 TABELLENVERZEICHNIS	63
8 ABBILDUNGSVERZEICHNIS.....	64
9 ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS	65
10 DANKSAGUNG	69
11 LEBENSLAUF.....	70

1 EINLEITUNG

Cyclosporin A (CsA) gilt seit Jahren als das Immunsuppressivum der Wahl zur Unterdrückung von Abstoßungsreaktionen nach Organtransplantationen (Su et al., 2019). Und auch in der Therapie von Erkrankungen des Immunsystems wie der Psoriasis vulgaris wird CsA bis heute erfolgreich eingesetzt (Nast et al., 2018). Neben seiner vor allem hervorragenden immunsuppressiven Wirkung kann die Einnahme von CsA aber auch Nebenwirkungen mit sich bringen (Kahan, 2004). Neben Schädigungen der Nieren konnten bereits diverse neurotoxische Symptome unter CsA-Therapie beobachtet werden (Bechstein, 2000; Vitko et al., 2004).

Auch hinsichtlich der psychologischen Parameter Angst und Stimmung konnten bereits Nebenwirkungen festgestellt werden, wobei schwierig zu beurteilen ist, ob allein die CsA-Einnahme für die Nebenwirkungen verantwortlich gemacht werden kann. Denkbar wären als Ursachen für Nebenwirkungen auch Komorbiditäten oder Wechselwirkungen mit anderen Medikamenten oder ein Zusammenspiel mehrerer Faktoren (Bösche et al., 2015). Bezüglich Cortisol-Veränderungen unter CsA-Therapie gibt es nur wenig Daten, zudem stammen diese häufig aus Tierstudien und zeigen keine einheitliche Richtung (Cufer et al., 1995; Stephanou et al., 1992). In Humanstudien konnte aber beobachtet werden, dass Veränderungen des Cortisol-Spiegels aufgrund von Dysregulationen in der Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-Achse mit depressiven Störungen sowie Angststörungen einhergehen können (Ehlert et al., 1991; Young, 2004).

Da eine Langzeitgabe des Immunsuppressivums CsA bei gesunden Probanden aus ethischen Gründen generell nicht untersucht werden kann, war es das Ziel in dieser Arbeit herauszustellen, inwieweit sich die akute Einnahme von CsA in therapeutischer Dosierung auf Angst und depressive Stimmung in Zusammenhang mit Cortisol-Veränderungen auswirkt. Hierzu wird im theoretischen Teil zunächst das Medikament CsA und dessen Wirkung, Anwendung und mögliche Nebenwirkungen beschrieben. Danach werden die psychologischen Komponenten Angst und Depression betrachtet. Anschließend wird auf das Glucocorticoid Cortisol eingegangen und dessen Freisetzung und Wirkung aufgezeigt sowie damit zusammenhängende mögliche Veränderungen in Bezug auf Angst und depressive Stimmung. Zuletzt wird die Wirkung von CsA auf den

Cortisol-Spiegel herausgearbeitet und die Fragestellung und Zielsetzung dieser Arbeit herausgestellt.

1.1 CsA

CsA (Sandimmune® Optoral, Novartis) ist ein Arzneimittel aus der Gruppe der Immunsuppressiva. Es ist ein zyklisches Polypeptid mit 11 Aminosäuren mit einem Molekulargewicht von 1203 Dalton, das von dem Pilz „*Tolytlocadium inflatum* gams“ aus der Familie der „Fungi imperfecti“ gebildet wird (Borel et al., 1979; Kahan, 1999).

1.1.1 Wirkung

CsA hemmt selektiv die Interleukin-2 (Il-2) -Produktion und -Freisetzung aus aktivierten T-Helfer-Zellen, was zu einer gehemmten Aktivierung der T-Lymphozyten und somit zu einer Immunsuppression führt. Hierbei bildet CsA, nachdem es ins Zytoplasma der T-Zelle gelangt ist, einen Komplex mit dem Immunophilin Cyclophilin. Dieser Komplex hemmt dann die Calcium/Calmodulin-abhängige Phosphatase Calcineurin. Calcineurin spaltet normalerweise, bei Erhöhung der Calciumkonzentration im Zytoplasma, zwei Phosphatgruppen vom Transkriptionsfaktor NFAT (nuclear factor of activated t-cells) ab, so dass NFAT in den Zellkern gelangen kann, wo er die Genexpression von Zytokinen (z.B. Il-2) induziert. Die Calcineurin-Inhibition durch CsA führt dazu, dass NFAT nicht desphosphoryliert werden kann und so die Transkription von Zytokinen gehemmt wird. Hierdurch kommt es zu einer verminderten Proliferation von Lymphozyten, Differenzierung zu T-Effektorzellen und Aktivierung von T-Helferzellen (Faulds et al., 1993; Kahan, 1999; Tedesco et al., 2012). Da dieser Prozess vor allem in T-Lymphozyten und nur in wenigen anderen Zellen eine Rolle spielt, kommt es durch CsA zu einer selektiven Immunsuppression, die vor allem die zellvermittelte Immunantwort betrifft (Offermanns, 2016). CsA kann oral, aber auch intravenös verabreicht werden, wobei maximale Plasmaspiegel nach 1,5-2 Stunden erreicht werden. Die Metabolisierung erfolgt vor allem über CYP3A4 in der Leber (Offermanns, 2016).

1.1.2 Anwendung

Seit CsA 1972 in einem Labor von Sandoz in der Schweiz entwickelt worden ist, hat es die Therapie in der Transplantationsmedizin revolutioniert. CsA wurde -ursprünglich auf der Suche nach einem neuartigen Antimykotikum- entdeckt und zeigte schnell viele Eigenschaften, die aus immunologischer Sicht nach Organtransplantation sinnvoll sein können (Tedesco et al., 2012). Im Jahre 1978 wurde erstmals von einer erfolgreichen Prophylaxe von Organabstoßungen durch CsA bei Patienten nach Nierentransplantation von Leichenspendern berichtet (Calne et al., 1978). In vielen Experimenten mit CsA konnte Borel damals vielversprechende Ergebnisse liefern. Unter anderem konnte er feststellen, dass CsA sowohl die in vitro zellvermittelte Lyse als auch die Sensibilisierung von Lymphozyten durch allogene Zielzellen inhibiert. So konnte CsA Anfang der 80er Jahre auch erstmals erfolgreich in der Klinik eingesetzt werden (Borel et al., 1979; Harder et al., 1983; Tedesco et al., 2012). Durch verringerte Raten an akuten Abstoßungsreaktionen sowie verbesserten 1-Jahres-Überlebensraten nach Transplantation konnte sich die langfristige CsA-Einnahme als Standardtherapiesäule nach Nierentransplantation, aber auch nach Transplantation anderer Organe, wie Leber und Herz, durchsetzen (Hariharan et al., 2000; Wong et al., 2005). Die 1-Jahres-Überlebensrate nach Nierentransplantation stieg von 50% auf bis zu 80% an. Daten von der United Network of Organ Sharing aus den Jahren 1998 bis 2007 zeigen sogar 1-Jahres-Überlebensraten von über 90%. Die Langzeitüberlebensraten zeigen sich in Studien etwas niedriger, was vor allem mit der nephrotoxischen Wirkung von CsA in Verbindung gebracht wird (Hariharan et al., 2000; Kahan, 2004; Tedesco et al., 2012).

Bis heute hat sich die Gabe von CsA zur Prophylaxe von Abstoßungsreaktionen bei Nieren-, Leber-, und Herztransplantationen neben anderen Immunsuppressiva wie dem Calcineurininhibitor Tacrolimus bewährt (Barbarino et al., 2013; Lindenfeld et al., 2004). Die Einnahme von CsA ist hierbei langfristig nötig. Initial werden am Tag der Transplantation hohe Dosen CsA (z.B. 10-14mg/kg in zwei Einzeldosen pro Tag) verabreicht, die Erhaltungsdosis sollte danach im Bereich von 2-6mg/kg täglich liegen. Regelmäßige Kontrollen der Plasmaspiegel von CsA sind notwendig um eine Unter- oder Überdosierung zu vermeiden (Offermanns, 2016).

Neben dem Einsatz in der Transplantationsmedizin ist CsA aber auch ein wichtiger Teil des Therapieregimes bei Erkrankungen des Immunsystems. Die Mikroemulsion-Form von CsA (Sandimmun ® Optoral oder Neoral®) wird vor allem in der Therapie der Rheumatoiden Arthritis und der Psoriasis eingesetzt. Sie weist im Gegensatz zu der Originalversion von CsA (Sandimmune®) eine höhere Bioverfügbarkeit auf. Außerdem erfolgt auch ein Off-Label-Gebrauch bei anderen dermatologischen Krankheitsbildern (Rosmarin et al., 2010). In der Therapie der Psoriasis erfolgte der Einsatz von CsA bereits Anfang der 90er Jahre. Vor Entwicklung der Biologicals wurde CsA vor allem bei sehr schweren Formen der Erkrankung eingesetzt. Heute erfolgt die Gabe von CsA bei mittlerem bis schweren Verlauf der Erkrankung, wobei es sowohl als Induktionstherapie als auch in Kombination mit topischen Präparaten empfohlen wird (Nast et al., 2018). In einer Studie mit Psoriasis-Patienten zeigten sich bei 80-90% der Patienten nach 3-4 Monaten sichtbare Verbesserungen der Hauterscheinungen oder sogar eine komplette Remission des Krankheitsbildes unter Therapie (Ho et al., 1999). Auch für die Rheumatoide Arthritis zeigen Studien, dass CsA die Progression der Erkrankung positiv beeinflusst. Vor allem in Kombination mit Methotrexat zeigten sich hier erfolgsversprechende Ergebnisse (Castrejon et al., 2013).

1.1.3 Nebenwirkungen bei Menschen

Patienten nach Organtransplantation oder auch mit bestimmten Autoimmunerkrankungen sind auf eine langfristige, meist lebenslange Einnahme immunsuppressiver Medikamente angewiesen, die einige Nebenwirkungen zur Folge haben kann. Sowohl aus der Praxis als auch anhand von Studien wissen wir, dass CsA neben seiner hervorragenden immunsuppressiven Wirkung und erfolgreichen Anwendung in der Transplantationsmedizin auch schwerwiegende Nebenwirkungen mit sich bringen kann.

Die häufigste Nebenwirkung, die Nephrotoxizität, kann hierbei zu histopathologischen Veränderungen an den Nieren führen, die häufig nur schwierig von einer chronischen Nephropathie nach Transplantation zu unterscheiden ist (Vitko et al., 2004). Sie ist in den meisten Fällen dosisabhängig, reversibel und ein häufiger Grund für das vorzeitige Beenden der CsA-Therapie (Offermanns, 2016). Neben der nierenschädigenden

Wirkung können aber auch Symptome wie Tremor, Hypertonie oder Kopfschmerzen in Verbindung mit der CsA-Einnahme auftreten (Hryniewiecka et al., 2018; Vitko et al., 2004; Yardimci et al., 2008). Auch Leberfunktionsstörungen, Gingivahyperplasie und Hypertrichose sind mögliche Nebenwirkungen einer immunsuppressiven Therapie mit CsA. Metabolische Komplikationen wie Fettstoffwechselstörungen sowie die Entwicklung eines Diabetes mellitus treten zudem häufig nach Langzeitgaben von CsA auf (Lindenfeld et al., 2004; Offermanns, 2016).

Zusätzlich zu physischen Nebenwirkungen nach Einnahme von CsA können auch neuropsychiatrische Störungen auftreten (Wijdicks, 2001). Hierbei können sich bei bis zu 5% der Patienten sogar schwere Formen von Störungen wie Psychosen, Halluzinationen oder Krampfanfälle bis hin zu CsA-induzierten Enzephalopathien entwickeln (Bechstein, 2000; de Groen et al., 1987; Sheth et al., 1999; Yardimci et al., 2008). Auch gibt es Humanstudien, die nach CsA-Gabe zentralnervöse Symptome wie ängstliche und depressive Verhaltensauffälligkeiten beobachten konnten. In einer Studie von Pudlo et al. wurden 49 Patienten innerhalb der ersten Wochen nach Herz-Transplantation unter CsA-Therapie untersucht. Hierbei zeigten sich Episoden von ängstlicher Stimmung bei 25 Patienten, Episoden von depressiver Stimmung bei 27 Patienten. Das Risiko für diese Stimmungsveränderungen war vor allem in den ersten drei Wochen nach Transplantation erhöht. Bei Patienten nach Organtransplantation konnten bereits mehrfach Symptome wie Angst oder Depression beobachtet werden, hierbei ist allerdings nicht klar ersichtlich, ob hierfür allein die immunsuppressive Medikation verantwortlich gemacht werden kann (Dew et al., 2001). Stimmungsveränderungen können bei Patienten zu erhöhten Raten an Non-Compliance führen sowie negative Auswirkungen auf Prognose und Lebensqualität haben (Jindal et al., 2003; Pudlo et al., 2009). Nach Lebertransplantation traten unter CsA-Einnahme ebenfalls Angst und depressive Symptome auf. Hierbei zeigte sich, dass Patienten mit hohen, schnell ansteigenden therapeutischen oder toxischen CsA-Spiegeln im Blut das größte Risiko haben, mentale Komplikationen zu erleiden (Craven, 1991).

Zu Nebenwirkungen nach Kurzeiteinnahme beim Menschen ist nur wenig bekannt. 1981 konnte in einer Studie mit nierentransplantierten Patienten bereits nach 13-22 Tagen unter einer mittleren CsA-Dosis von 16mg/kg täglich eine Verschlechterung der

Nierenfunktion beobachtet werden. Dies zeigte sich in einem Anstieg des Serumkreatinins und einer verminderten Urinausscheidung. Nach Dosisreduktion zeigte sich die Nierenfunktion wieder normalisiert (Klintmalm et al., 1981). Bei Patienten mit Rheumatoider Arthritis zeigten sich zudem bei 11 von 47 Patienten unter täglich 2-5mg/kg CsA nach den ersten vier Wochen Parästhesien, die nach einiger Zeit unter Fortführung der Therapie aber wieder zurückgingen (Dougados et al., 1989).

1.1.4 Nebenwirkungen bei Tieren

In Tierstudien konnten bisher sowohl nach kurzzeitiger als auch nach chronischer Gabe von Calcineurininhibitoren neurotoxische sowie neuropsychologische Nebenwirkungen festgestellt werden (Bösche et al., 2015). In einer Studie mit Mäusen zeigte sich eine erhöhte induzierte intracerebroventrikuläre Krampffintensität nach Gabe von 200mg/kg CsA in Kombination mit Bicuculin intraperitoneal (Fujisaki et al., 2002). Pacheco-López et al. zeigten, dass eine kurzzeitige CsA-Therapie eine direkte Veränderung der neuronalen Aktivität bei Ratten bewirkt. Hier reichte schon eine einmalige Gabe von CsA aus, um eine Erhöhung der neuronalen Aktivität in Inselkortex und Amygdala zu beobachten. Es konnte sowohl eine erhöhte elektrische Aktivität als auch eine erhöhte Noradrenalin-Ausschüttung festgestellt werden. CsA schien hier eine direkte Wirkung auf das cortico-amygdaläre System zu haben (Pacheco-Lopez et al., 2013). Bei männlichen Ratten konnte nach CsA-Injektion eine Veränderung des emotionalen Verhaltens beobachtet werden (von Hörsten et al., 1998; Yi et al., 2011). Bereits sechs Stunden nach CsA-Gabe (20mg/kg) zeigten sich hier sowohl eine Steigerung der Emotionalität mit Steigerung der Defäkation sowie eine Abnahme der Verhaltensaktivität der Tiere (von Hörsten et al., 1998). Bei Ratten konnten zudem nach chronischer CsA-Injektion in den medialen präfrontalen Kortex vermehrte depressive Verhaltensauffälligkeiten beobachtet werden, was sich darin zeigte, dass die Tiere eine erhöhte Immobilität zeigten. Die akute CsA-Gabe löste hier keine Effekte aus (Yu et al., 2013).

Bei anderen Nagetieren wie Mäusen wurde in Studien ebenfalls ein Anstieg des mit Angst verbundenen Verhaltens in Zusammenhang mit einer CsA-Gabe beobachtet. In einer Studie von Sato et al. wurde den Mäusen CsA (0/10/60mg/kg) intraperitoneal

injiziert und sowohl ängstliches Verhalten als auch das Sozialverhalten beobachtet. Bei höheren CsA-Dosen war hier eine Unterfunktion des präfrontalen Kortex zu sehen, die sich in einer verminderten Ausschüttung von Dopamin und Serotonin mit einem Anstieg von ängstlichem Verhalten sowie einem gestörten Sozialverhalten äußerte (Sato et al., 2007).

1.1.5 Ursachen für Nebenwirkungen

Warum es nach CsA-Einnahme genau zu neuropsychologischen Symptomen kommen kann, ist noch ungeklärt. Mineur et al. konnten in einer Studie mit Mäusen beobachten, dass es nach CsA-Einnahme zu einer verminderten Calcineurin-Aktivität in der Amygdala kommt, welche angst- bzw. depressionsähnliches Verhalten begünstigt (Mineur et al., 2014). Ein wichtiger Faktor für das Auftreten neurotoxischer Symptome wie z.B. Tremor nach CsA-Gabe scheint zudem die Überwindung der Blut-Hirn-Schranke (BHS) zu sein. In Tierexperimenten zeigte sich zunächst, dass CsA bei Ratten nach intravenöser Gabe im Gehirn -im Vergleich zu anderen Geweben wie Leber oder Fettgewebe- nur in geringen Mengen zu finden ist (Wagner et al., 1987) und somit, trotz seiner lipophilen Eigenschaft, nicht so einfach die BHS überwinden kann. Der genaue Grund hierfür war unklar, man nahm aber an, dass es zu Peptidveränderungen kommt, wenn die Verbindung in die Endothelmembran übertritt (Cefalu et al., 1985). In späteren Tierstudien zeigte sich die Aufnahme von CsA im Gehirn abhängig von P-Glykoprotein, welches die Aufnahme von Medikamenten wie CsA ins Gehirn normalerweise beschränkt. Die Hemmung von P-Glykoprotein, z.B. durch Schädigungen in kapillaren Endothelzellen, führte dazu, dass CsA leichter die BHS passieren kann (Tsuji et al., 1993). In anderen Tierstudien zur Wirkweise von CsA auf das Gehirn konnten bereits nach einmaliger intraperitonealer Gabe von CsA im EEG eine erhöhte neuronale Aktivität im Inselkortex und der Amygdala nachgewiesen werden (Pacheco-Lopez et al., 2013). Bellwon et al. wiesen in einer Studie mit Ratten nach, dass CsA die BHS nur in geringer Menge überwinden und somit nicht zytotoxisch wirken kann. Allerdings fanden sie heraus, dass es zu Veränderungen in der elektrischen Aktivität kommen kann und sich die Konzentration von anderen Verbindungen erhöht, die dann zytotoxisch auf das ZNS wirken können (Bellwon et al.,

2015). MR-Untersuchungen beim Menschen zeigten außerdem, dass Veränderungen in der BHS zu Gefäßödemen führen können und hypoxische Schädigungen sowie eine gesteigerte Produktion von Nitritoxiden durch CsA die Durchlässigkeit der BHS für Substanzen wie CsA erleichtern können (Wijdicks, 2001). Dieses passiert vor allem nach Einnahme höherer Dosen von CsA (Borlongan et al., 2002).

Zudem scheinen postoperative Komplikationen oder der gleichzeitige Einsatz verschiedener Wirkstoffe nach Transplantation bei der Entwicklung neurotoxischer Nebenwirkungen eine Rolle zu spielen (Bechstein, 2000). Auch die Hochregulierung von Endothelin A und B Rezeptoren mit Stimulation der Endothelin-1-Synthese, Änderungen der mitochondrialen Funktion und Interaktionen mit dem neuromodulären System können -neben Schädigungen der BHS- von Bedeutung sein (Piotrowski et al., 2017). Endothelin, welches in Anwesenheit von Calcineurininhibitoren in hohem Ausmaß produziert wird, kann hierbei so auf die glatte zerebrale Gefäßmuskulatur wirken, dass es zur systemischen Hypertonie kommen kann. Dieses begünstigt wiederum die Entwicklung von Ödemen und lokaler Ischämie (Truwit et al., 1991). Des Weiteren scheinen niedrige Cholesterin- sowie Magnesiumspiegel im Blut neurotoxische Nebenwirkungen einer CsA-Therapie zu begünstigen (Adams et al., 1987; de Groen et al., 1987).

1.2 Psychologische Komponenten Angst und Depression

Wie zuvor bereits erläutert, können nach CsA-Einnahme neben neurotoxischen Nebenwirkungen auch Symptome hinsichtlich Angst und Depression auftreten. In standardisierten Testverfahren können neben Angst und Depression als Eigenschaft auch Angst und Depression als Zustand unterschieden werden. Diese können anhand der Bewertung von Selbstaussagen erfasst werden (Laux et al., 1981).

1.2.1 Angst

Angst gilt als ursprüngliche Reaktion des Körpers, die helfen soll das Überleben zu sichern. Sie kann als Warn- und Alarmsignal in für den Menschen bedrohlichen Situationen dienen. Herzrasen, Schwitzen oder allgemeines körperliches Unwohlsein

treten hierbei häufig auf. Angst kann aber auch einen Störfaktor im alltäglichen Leben darstellen und damit den Menschen in seinen Funktionen im Alltag erheblich einschränken. Hierbei handelt es sich meist um eine pathologische Angst, die häufig übertrieben ist oder keinen wirklichen Grund hat. Die Grenzen zwischen angemessener und pathologischer Angst sind hierbei oft nicht eindeutig zu ziehen (Bandelow et al., 2015).

Außerdem kann das Konstrukt Angst in die „Angst als Zustand“ (State-Anxiety) und die „Angst als Eigenschaft“ (Trait-Anxiety) unterteilt werden, die sich gegenseitig beeinflussen können. Hierbei kann die Angst zum einen als vorübergehender emotionaler Zustand beurteilt werden, der situationsbedingt variieren kann und mit einer verstärkten Aktivität des autonomen Nervensystems einhergeht. Zum anderen kann die Angst aber auch als ein Persönlichkeitsmerkmal gesehen werden, das von der eigentlichen Situation unbeeinflusst bleibt (Laux et al., 1981). Angststörungen zählen allgemein zu den häufigsten psychischen Erkrankungen (Jacobi et al., 2004) und können unter anderem mit Komorbiditäten, wie Depressionen, somatoformen Störungen oder auch Suchterkrankungen verbunden sein (Jacobi et al., 2004; Stein et al., 2017). Geschätzt wird die Punktprävalenz auf circa 7%, die Lebenszeitprävalenz variiert je nach Studie zwischen 14 und 29%, wobei es starke kulturelle sowie geschlechtsspezifische Unterschiede gibt (Kessler et al., 2005; Somers et al., 2006). In Deutschland zeigte sich in einer Untersuchung eine 12-Monats-Prävalenz von 15,4% (Jacobi et al., 2014).

Die Ursachen für die Entwicklung vieler Angststörungen sind häufig nicht genau auszumachen. Es wird von einer multifaktoriellen Genese ausgegangen, bei der neben genetischen Faktoren auch psychosoziale Komponenten wie Traumata in der Kindheit oder aktuelle Belastungssituationen eine Rolle spielen können. Diskutiert werden zudem auch der Einfluss von Erziehungsstilen sowie sozioökonomische Faktoren wie beispielsweise ein niedriger Bildungsstatus. Außerdem gibt es auch lerntheoretische Erklärungsmodelle für die Entstehung von Angst (Bandelow et al., 2015).

Durch diverse Studien konnte das Auftreten von Angst als Nebenwirkung der Einnahme bestimmter Stoffe bereits belegt werden. Von Substanzen wie Alkohol, Cannabis oder auch Medikamenten wie Benzodiazepinen oder Opioiden wissen wir, dass die

Einnahme mit einem erhöhten Auftreten von Angststörungen verbunden sein kann (Vorspan et al., 2015).

Nach Organtransplantation ist die Entwicklung von Angststörungen ebenfalls häufig. Hierbei wird vermutet, dass neben psychischen Stressoren und körperlichen Störungen auch die Medikamenteneinnahme eine Rolle spielen kann (Crone et al., 2004).

1.2.2 Depression

Die Depression zählt als psychische Erkrankung zu den affektiven Störungen und spiegelt sich in einer gedrückten Stimmungslage, Antriebslosigkeit und negativem Gedankenerleben wider. Auch Interessen und das Empfinden von Freude nehmen häufig ab. Hinzu kommt das Auftreten von körperlichen Beschwerden. Hierzu zählen unter anderem Erkrankungen des Herz-Kreislauf-Systems, Tumorerkrankungen, aber auch Allergien. Ein zunehmender Leidensdruck führt dazu, dass Patienten nur schwer ihren Alltag bewältigen können (Härter et al., 2017).

Die Depression gehört heute mit zu den wichtigsten Volkskrankheiten (Lopez et al., 2006). Die Lebenszeitprävalenz liegt national und international bei circa 16-20% (Bijl et al., 1998; Ebmeier et al., 2006). Laut einer Studie in Deutschland leiden nach Selbstauskunft etwa 8,1% der Bevölkerung im Alter von 18 bis 79 Jahren an einer depressiven Symptomatik (Busch et al., 2013).

Die Ursachen von Depressionen sind bis heute nicht genau geklärt. Auch hier wird von einem multifaktoriellen Geschehen ausgegangen. Dabei spielen vor allem biologische und psychosoziale Faktoren eine Rolle, die sich gegenseitig beeinflussen können. Familiäre Häufung, pathologische Beziehungsmuster oder auch kognitive Störungen können einer Depression mit zu Grunde liegen. Aber auch unkontrollierbare Stressoren können bei anhaltender Stressexposition zu depressiven Verhaltensweisen führen (Härter et al., 2017).

Darüber hinaus kann die Einnahme verschiedener Medikamente zu Depressionen führen. Laut Studien in den USA erhalten mehr als 200 Wirkstoffe den Hinweis, dass es nach Einnahme zu depressiven Verstimmungen kommen kann. Hier werden vor allem

Medikamente wie Antihypertensiva, Protonenpumpenhemmer, Analgetika und hormonelle Kontrazeptiva genannt (Qato et al., 2018). Zudem kann es auch nach Organtransplantation zu Depressionen kommen. Das Auftreten einer Depression erhöht nach Transplantation das Risiko zu versterben; laut Studien kann das Risiko hierbei sogar um bis zu 65% ansteigen (Dew et al., 2001). Auch das Morbiditätsrisiko steigt, was zu einer verringerten Lebensqualität bei den Patienten führen kann (Noohi et al., 2007). Aufgrund dessen ist es wichtig festzustellen, ob bei der Entwicklung von depressivem Verhalten nach Transplantation die Medikamenteneinnahme, vor allem die immunsuppressive Medikation, eine Rolle spielt. In einigen Tierversuchen konnte bereits beobachtet werden, dass die Gabe von CsA zu einem vermehrten Auftreten depressiver Verhaltensweisen führt (Mineur et al., 2014)

1.3 Cortisol

Cortisol gehört zur Gruppe der Glucocorticosteroiden. Es wird neben Cortison überwiegend in der Zona fasciculata, der mittleren Schicht der Nebennierenrinde, produziert. Zum Transport im Blut erfolgt die Bindung an ein spezifisches Transportprotein, welches hauptsächlich Transcortin ist.

1.3.1 Freisetzung und Wirkung

Die Freisetzung von Cortisol unterliegt einem ausgeprägten zirkadianen Rhythmus, wobei die maximale Cortisol-Konzentration am frühen Morgen erreicht wird. Cortisol bewirkt unter anderem eine Stimulation der Glukoneogenese und kann durch Verstärkung der Catecholamineffekte zur Gefäßkonstriktion führen. Zudem kann es in höheren Dosen antiallergisch und antiinflammatorisch wirken, da es sowohl die Histaminfreisetzung als auch die Synthese von Lymphokinen hemmt (Silbernagl et al., 2018).

Die Regelung der Bildung und Freisetzung von Cortisol erfolgt durch den Hypothalamus und die Hypophyse. Zunächst erfolgt die Produktion des Corticotropin-Releasing-Hormons (CRH) im Hypothalamus abhängig vom zirkadianen Rhythmus sowie von körperlichem oder mentalem Stress. CRH führt dann zur Freisetzung von

Adrenocorticotropin (ACTH) aus der Hypophyse, woraufhin dieses die Nebennierenrinde zur Sekretion von Cortisol stimuliert. Cortisol wiederum hat eine hemmende Wirkung auf die Bildung von ACTH und CRH. Sinn dieses Regelkreises ist es, den Körper in eine dem Stress angemessene Alarmbereitschaft zu versetzen (Kleine et al., 2014). Durch schwere körperliche Belastungen wie bei einem septischen Krankheitsbild oder aber auch durch psychische Erkrankungen wie der Depression kann sich durch eine vermehrte Freisetzung von CRH sowie eine Erhöhung des Sympathikotonus der Cortisol-Spiegel über eine längere Zeit erhöht halten. Er kann hierbei zum Teil bis zum 10-fachen des Normwertes ansteigen. Dieses kann unter anderem Konsequenzen wie die Entstehung von Magenulzera oder EEG-Veränderungen zur Folge haben (Silbernagl et al., 2018).

1.3.2 Veränderungen des Cortisol-Spiegels bei Angst und depressiver Stimmung

Dysregulationen in der Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-Achse und die damit entstehende Veränderung des Cortisol-Spiegels scheinen pathophysiologisch eine wichtige Rolle bei depressiven Störungen sowie Angststörungen darzustellen. Diverse Studien haben gezeigt, dass bestimmte Formen depressiver Störungen wie die Major Depression mit einer Überfunktion der Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-Achse einhergehen und es hierbei zur Überproduktion von CRH und Cortisol kommt (Ehlert et al., 1991; Young, 2004).

Goodyer et al. konnten erhöhte morgendliche Cortisol-Werte im Speichel bei Jugendlichen im Alter von 12 bis 16 Jahren mit bekannter depressiver Symptomatik beobachten (Goodyer et al., 2003). Studien zu Cortisol-Veränderungen bei subklinischer depressiver Symptomatik gibt es nur wenige (Fiksdal et al., 2019). Bei gesunden Probanden ohne bekannte depressive Symptomatik zeigten sich veränderte Cortisol-Werte im Zusammenhang mit depressiver Stimmung. Bei einer Untersuchung zur postpartalen Verstimmung zeigten 41% der untersuchten Wöchnerinnen nach komplikationsloser Geburt an Tagen mit höherer depressiver Stimmung ebenfalls signifikant erhöhte Cortisol-Werte (Ehlert et al., 1991). Zudem konnte in einer Untersuchung mit gesunden älteren Probanden im Alter von 55 bis 76 Jahren festgestellt werden, dass in einer akuten Stresssituation erhöhte Cortisol-Werte mit

depressiven Symptomen zusammenhängen (Puig-Perez et al., 2016). Es gibt aber auch Studien, die von geschlechtsspezifischen Unterschieden berichten, wo bei Frauen eher niedrige und bei Männern erhöhte Cortisol-Werte mit depressiver Symptomatik beobachtet werden konnten (Powers et al., 2016). Auch eine Form von Hypocortisolismus wird in der Literatur mit einigen psychischen Erkrankungen in Zusammenhang gebracht. Hier wird zum Beispiel von deutlich erniedrigten Cortisol-Werten bei Patienten mit klinischen Symptomen einer atypischen Depression berichtet (Chrousos et al., 1992).

Auch Angststörungen konnten in Untersuchungen bereits in Zusammenhang mit veränderten Cortisol-Werten gebracht werden. Es konnten zum Beispiel erhöhte morgendliche Cortisol-Werte innerhalb der ersten Stunde nach dem Aufwachen bei Probanden mit bekannter Panikstörung mit Agoraphobie oder ängstlichen Personen mit begleitender depressiver Störung beobachtet werden (Vreeburg et al., 2010). In einer anderen Studie zeigten sich bei Patienten mit bekannter Panikstörung während einer Panikattacke signifikant erhöhte Cortisol-Werte im Speichel im Vergleich zu einer 24 Stunden später gewonnenen Probe. Die Höhe der gemessenen Cortisol-Werte korrelierte hier aber nicht mit der Schwere der Panikattacke (Bandelow et al., 2000). In einer anderen Studien konnte nach Durchführung des Trier Social Stress Testes kein Unterschied bzgl. der Cortisol-Antwort zwischen gesunden Probanden und Probanden mit einer sozialen Phobie gesehen werden (Klumbies et al., 2014).

Es wird auch von geschlechtsspezifischen Unterschieden bei bestehender Angsterkrankung unter akutem Stress berichtet. Hierbei wurden mehrere Studien betrachtet, in denen Patienten mit bestehender Angststörung oder Depressionen einem Stresstest ausgesetzt wurden. Bei männlichen Studienteilnehmer mit bekannter Angststörung oder Majordepression konnten hier erhöhte Cortisol-Werte gemessen werden. Weibliche Studienteilnehmer zeigten hingegen eine geringere Cortisol-Antwort (Zorn et al., 2017).

Studien zu Cortisol-Veränderungen und akuter Angst bei gesunden Probanden ergaben bisher unterschiedliche Ergebnisse. Hier zeigen Studien, dass es eine positive Korrelation zwischen der Zustandsangst und dem Cortisol-Spiegel gibt (Merz et al.,

2015), andere Studien wiederum konnten aber keinen Zusammenhang feststellen (Leininger et al., 2012).

1.3.3 Wirkung von CsA auf den Cortisol-Spiegel

Dass auch die Einnahme des Calcineurininhibitors CsA den Cortisol-Spiegel beeinflusst, konnte bereits in Studien beobachtet werden. Allerdings gibt es hierzu nur wenig Daten und außerdem zeigen sich die Ergebnisse der Studien oft widersprüchlich.

In einer Tierstudie mit Kaninchen ergab sich sowohl nach geringer als auch nach Gabe hoher Dosen CsA ein Anstieg des Serum Cortisol-Spiegels, der dosisabhängig war. Hier zeigte sich in der Gruppe mit höherer Dosis (2x90mg/kg) von CsA höhere Cortisol-Spiegel als in der Gruppe mit niedriger Dosis (2x30mg/kg) (Cufer et al., 1995). In einer Studie mit Ratten konnte nach CsA-Gabe sowohl eine reduzierte Plasmakonzentrationen von ACTH als auch eine reduzierte Plasmakonzentration von Kortikosteroiden beobachtet werden (Stephanou et al., 1992).

In einer Humanstudie zeigte sich nach kurzzeitiger CsA-Gabe (2,5mg/kg) ebenfalls eine Wirkung auf das neuroendokrine System mit verminderter Aktivität der Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-Achse und damit einhergehendem Abfall der Plasmakonzentrationen von ACTH und Cortisol (Albring et al., 2014) .

1.4 Fragestellung der Studie

Ziel dieser Arbeit war es zu untersuchen, inwieweit sich bei 20 gesunden männlichen Probanden die kurzfristige Einnahme von CsA in therapeutischer Dosis (4x2,5mg/kg) auf Angst und depressive Stimmung auswirkt. Hierbei lag das Augenmerk insbesondere auf dem Cortisol-Spiegel, dessen mögliche Veränderungen durch die CsA-Einnahme sowie einem potentiellen Zusammenhang zwischen Cortisol und den genannten psychischen Parametern.

In Studien mit Nagetieren konnte bereits gezeigt werden, dass sowohl die kurzzeitige Einnahme von CsA als auch die langfristige Gabe zu vermehrtem ängstlichem

Verhalten sowie vermehrter depressiver Stimmung führen kann (von Hörsten et al., 1998; Yi et al., 2011).

Dass bei Patienten nach Transplantation in Zusammenhang mit der Einnahme von CsA Veränderungen hinsichtlich Angst und depressiver Stimmung auftreten, konnte bisher ebenfalls durch Studien belegt werden (Craven, 1991; Kahan et al., 1987). Hierbei ist es allerdings schwierig herauszustellen, ob das Auftreten von Angst und depressiver Stimmung nach CsA-Einnahme ausschließlich durch das Medikament verursacht wird oder auch andere Umstände wie Komorbiditäten oder Wechselwirkungen mit anderen Medikamenten eine Rolle spielen (Bösche et al., 2015).

Veränderungen des Cortisol-Spiegels zeigten sich in Studien vor allem bei Menschen mit Angststörungen oder auch depressiven Störungen (Ehlert et al., 1991; Vreeburg et al., 2010). Studien zu Cortisol-Veränderungen im Hinblick auf Zustandsangst sowie der aktuell erlebten depressiven Stimmung zeigen allerdings häufig unterschiedliche Ergebnisse (Leininger et al., 2012; Merz et al., 2015), weswegen unsere Studie insbesondere einen potentiellen Zusammenhang zwischen Cortisol und diesen genannten Parametern beleuchten sollte.

Bezüglich der Fragestellung, wie CsA bei Tieren und Menschen auf das endokrine System, vor allem aber auch auf Cortisol im Körper wirkt, gibt es nur wenig Daten; zudem zeigen diese oft widersprüchliche Ergebnisse (Albring et al., 2014; Cufer et al., 1995). In Humanstudien konnte beobachtet werden, dass ängstliche Verhaltensweisen oder Stimmungsveränderungen schon etwa zwei Wochen nach Beginn einer CsA-Therapie auftraten und in den meisten Fällen nach einigen Wochen wieder zurückgingen (Craven, 1991). Neben Komorbiditäten können für das Auftreten der Symptome nach Transplantation auch die Polypharmazie mit Wechselwirkungen von Medikamenten bedeutend sein, da die Metabolisierung von CsA durch CYP450 3A und der Transport durch die Zellmembran durch P-Glykoprotein erfolgt. Somit fungiert CsA als Substrat von zwei unterschiedlichen Stoffwechselwegen, was, infolge der gleichzeitigen Einnahme verschiedener Medikamente, vermehrt zu Nebenwirkungen führen kann (Tolou-Ghamari et al., 2015).

Zudem können Faktoren wie die Art der Transplantation oder der Zustand des Empfängers vor Transplantation eine Rolle spielen (Bechstein, 2000). Somit ist bis heute nicht klar, ob die alleinige Einnahme von CsA zu einem erhöhten Auftreten von Angst und depressiver Stimmung führt oder diese eher auf andere Faktoren zurückzuführen ist. Im klinischen Setting erfolgt der Einsatz von CsA überwiegend als langfristige Therapie. Da die Auswirkungen einer langfristigen Gabe von CsA bei gesunden Probanden in einer Studie aus ethischen Gründen aber nicht überprüfbar sind, war es in dieser Studie das Ziel festzustellen, ob schon eine kurzfristige Einnahme von CsA psychische Auswirkungen auf den Menschen haben kann. Hierzu gibt es bisher nur wenig Daten.

In unserer Studie wurden ausschließlich gesunde, männliche Probanden ausgewählt um Faktoren wie Komorbiditäten oder Einnahme anderer Medikamente, die Angst und Stimmung sowie den Cortisol-Spiegel im Blut beeinflussen könnten, auszuschalten. Um Angst und depressive Stimmungsveränderungen möglichst objektiv messbar zu machen, wurden psychologische Fragebögen genutzt. Des Weiteren wurden der Cortisol-Spiegel im Blut und die Vitalparameter Blutdruck und Puls bestimmt, um hier Veränderungen nach CsA-Einnahme, die mit einer möglichen Angstentwicklung oder Stimmungsänderung in Zusammenhang stehen könnten, feststellen zu können.

2 METHODIK

2.1 Ethikkommission

Das Studiendesign wurde der Medizinischen Fakultät der Universität Duisburg Essen vorgelegt; diese hatte keine Bedenken (13-5572-BO).

2.2 Studienteilnehmer

Für die Studie wurden ausschließlich gesunde, männliche Teilnehmer zwischen 18 und 40 Jahren zugelassen. Die Rekrutierung erfolgte über Aushänge an Universitäten sowie über lokale Anzeigenportale. Die 20 Studienteilnehmer hatten ein mittleres Alter von 25.55 Jahren (SD=4.03) und einen mittleren BMI von 24.05kg/m² (SD= 2.93) bei einer BMI Spanne von 18,60-29,22 kg/m². 90% der Teilnehmer verfügten über eine mindestens 12-jährige Schulbildung. Die Studienteilnehmer wurden schriftlich und mündlich über den Ablauf der Studie sowie mögliche Nebenwirkungen einer CsA-Einnahme aufgeklärt. Die Teilnahme an der Studie erfolgte ausschließlich nach schriftlicher Einwilligung.

Anhand eines Vorgesprächs sowie Beantworten von psychologischen Fragebögen konnten psychische Beeinträchtigungen ausgeschlossen werden. Durch die Klinik für Nephrologie des Universitätsklinikums Essen erfolgte außerdem eine umfassende medizinische Untersuchung, die neben einer ausführlichen Anamnese die Durchführung von Elektrokardiogramm, Nierensonographie, sowie Abnahme von Nieren-, Leber- und Schilddrüsenwerten und eines großen Blutbildes beinhaltete. Außerdem erfolgten die Bestimmung des C-reaktiven Proteins und eine Urinanalyse. Teilnehmer wurden von der Studie ausgeschlossen, wenn sie in den letzten zwei Monaten über 200 ml Blut gespendet hatten. Des Weiteren erfolgte ein Ausschluss, wenn Hinweise auf kardiovaskuläre, hämatologische, endokrinologische Erkrankungen oder Leber-, Nieren- oder Lungenerkrankungen bestanden. Auch psychiatrische und neurologische Erkrankungen führten zum Studienausschluss. Es durften außerdem keine Alkohol- oder Drogenabhängigkeit sowie Hinweise auf Malignome, Hepatitis oder Diabetes mellitus bestehen. Auch durften die Teilnehmer während der Studie weder andere

Medikamente einnehmen noch Medikamente in der Vergangenheit eingenommen haben, die das Immunsystem beeinflussen. Studienteilnehmer mit einem Body-Mass-Index (BMI) von <18 oder >30 wurden ebenfalls von der Studie ausgeschlossen. Es durften keine Allergien gegenüber den in der Studie verwendeten Substanzen vorliegen.

2.3 Studiendesign

Bei der vorliegenden Studie handelt es sich um eine randomisierte, Placebo-kontrollierte Doppelblind-Studie. Sie ist eine Teilstudie eines größeren Studiendesigns, welches sich über insgesamt drei Wochen erstreckte und aus der mehrere Datensätze und Arbeiten entstanden sind. Der hier untersuchte Studienabschnitt mit insgesamt 20 Probanden wurde an drei aufeinanderfolgenden Tagen durchgeführt und fand in einem Studienraum der Universitätsklinik Essen statt. Die Probanden wurden durch die Studienleitung einer von zwei Gruppen zugeordnet: Der Versuchsgruppe ($n=11$), die an drei aufeinanderfolgenden Tagen insgesamt viermalig eine orale Gabe des Immunsuppressivums CsA erhielt sowie der Kontrollgruppe ($n=9$), die ausschließlich ein Placebo erhielt.

Die Versuchsgruppe erhielt 2,5mg CsA (Sandimmun® Optoral, Novartis) pro kg Körpergewicht in Kapselform, was gemäß Herstellerangaben einer therapeutischen Dosierung des Medikamentes entspricht. An Tag 1 wurde die Medikation um 18 Uhr, an Tag 2 morgens um 8 Uhr und abends um 18 Uhr, an Tag 3 morgens um 8 Uhr eingenommen. An Tag 1 erfolgte zudem eine Blutentnahme um 10 Uhr zur Baseline-Messung. Um den pharmakologischen Effekt von CsA im Blut feststellen zu können, wurde außerdem an Tag 3 (T3) um 10 Uhr Blut abgenommen. Es erfolgte die Kontrolle des CsA-Spiegels sowie eine Messung des Cortisol-Spiegels und der Il-2 Werte. Außerdem erfolgte vor der Blutentnahme auch eine Kontrolle der Vitalzeichen in Form von Blutdruck und Puls. Die Kontrollgruppe erfuhr dieselbe Behandlung, erhielt aber ausschließlich ein Placebo in Kapselform, welches keinerlei Wirkstoffe enthielt und äußerlich nicht von den CsA-Kapseln zu unterscheiden war. Durch das Studienpersonal wurde jedes Mal auf eine einzuhaltende Nüchternheit von zwei Stunden nach Einnahme der Kapsel hingewiesen. Um die Erwartungshaltung der Probanden möglichst gleich zu halten wurden diese außerdem darauf hingewiesen, dass die Wahrscheinlichkeit CsA zu

erhalten bei 50% liegt. Um einen Unterschied bezüglich Angst und Stimmung zwischen den Gruppen feststellen zu können, mussten die Probanden an Tag 1 zu Studienbeginn psychologische Fragebögen beantworten. Hierbei wurden die Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS) sowie der State-Trait-Angst-Depressions-Inventar (STADI state und trait) eingesetzt. Der Effekt von CsA auf Angst und depressive Stimmung wurde mit Hilfe der State Version des STADI an Tag 3 morgens nach der Blutentnahme erhoben. Am Ende der Studie erfolgte für jeden Studienteilnehmer eine Nachuntersuchung zum Ausschluss gesundheitlicher Schäden durch Teilnahme an der Studie. Jeder Proband erhielt außerdem eine Aufwandsentschädigung von 400€.

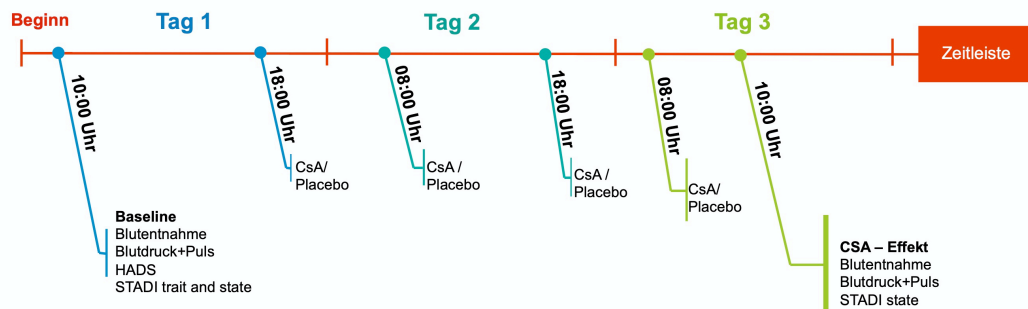


Abbildung 1: Studiendesign

An drei aufeinanderfolgenden Tagen erhielten die Probanden insgesamt viermalig 2,5mg CsA/kg Körpergewicht oder Placebo-Kapseln. An Tag 1 erfolgte eine Blutentnahme zur Baseline-Messung, an Tag 3 erfolgte die Blutentnahme zur Feststellung des pharmakologischen Effektes von CsA. Auch wurden vor jeder Blutentnahme die Vitalzeichen in Form von Puls und Blutdruck erhoben. Um mögliche Gruppenunterschiede und Auswirkungen einer kurzfristigen Einnahme von CsA auf Angst und Stimmung zu detektieren, wurden an Tag 1 zur Baseline-Messung die Fragebögen HADS, STADI state und trait erhoben, an Tag 3 der Fragebogen STADI state.

2.4 Immunologische Analyse

Für die immunologischen Analysen wurde zu den Zeitpunkten T1 (10 Uhr an Tag 1) sowie T3 (10 Uhr an Tag 3) Vollblut entnommen. An T3 erfolgte die Blutentnahme somit immer zwei Stunden nach Einnahme von CsA oder Placebo, um den maximalen Spiegel von CsA messen zu können. Die Blutentnahme erfolgte durch medizinisches

Fachpersonal des Institutes für Medizinische Psychologie und Verhaltensimmunbiologie.

2.4.1 Zellisolierung

Um periphere mononukleäre Zellen (PBMCs) aus heparinisierem Vollblut zu isolieren, wurde eine Dichtegradientenzentrifugation mit einem Ficollgradienten durchgeführt (Ficoll-Paque™ Plus, GE Healthcare, Upsalla, Schweden). Anfangs wurde das Blut im Verhältnis 1:1 mit Dulbecco's phosphate-buffered saline (DPBSm Gibco®, life technology, Darmstadt, Deutschland) verdünnt. Durch die Zentrifugation (450xg, Raumtemperatur von 20°C, 30 Minuten, R0) lag die Schicht mit den PBMCs und den Thrombozyten zwischen dem Ficoll und dem Plasma-DPBS-Gemisch. Diese wurde vorsichtig abpipetiert und danach zweimalig mit Hanks' Balanced Salt Solution (HBSS, Gibco®, life technologies, Darmstadt, Deutschland) gewaschen, um sie von Thrombozyten sowie Plasma- und Ficollresten zu reinigen. Anschließend wurde das Zellpellet in 10 ml Medium (RPMI 1640 mit GlutaMAX, 25mM HEPES, 10% fetales Kälberserum, 50µg Gentamycin, Gibco®, life technologies, Darmstadt, Deutschland) aufgenommen und auf die gewünschte Zellkonzentration von 5×10^6 Zellen/ml mit Hilfe eines Hämatologie-Analysators (XP-300, Sysmex Deutschland GmbH, Norderstedt, Deutschland) eingestellt.

2.4.2 Interleukin-2 mRNA Expression

Für die Il-2 mRNA (messenger RNA) Analyse wurden PBMCs (5×10^6 Zellen/ml) mit 40ng/ml löslichem, monoklonalen, murinen, anti-humanen CD3 Antikörper (LEAF™ Purified antihuman CD3, Klon Hit 3A, BioLegend, San Diego, USA) für 4 Stunden bei 37°C und 5% CO₂ stimuliert. Die Isolierung der RNA erfolgte mit Hilfe des RNeasy Mikro Kits (QIAGEN, Hilden, Deutschland). Bei einer Wellenlänge von 260 bzw. 280nm wurden mit Hilfe des Eppendorf Biophotometers (Eppendorf, Hamburg, Deutschland) sowohl die Konzentration als auch die Reinheit der isolierten RNA bestimmt. Mit dem High-Capacity complementary DNA (cDNA) Reverse Transcription Kit (Applied Biosystems, Darmstadt, Deutschland) erfolgte dann die Synthese von

Einzelstrang cDNA (complementary DNA, komplementäre DNS). Die quantitative Real-Time Polymerase Ketten Reaktion (PCR) wurde mit dem 7500 Fast Real-Time PCR Cycler (Applied Biosystems, Darmstadt, Deutschland) durchgeführt, in Kombination mit dem Takyon™ Low Rox Probe MasterMix UNG (Eurogentec, Köln, Deutschland). Es erfolgte ein Zyklus von zunächst 5 Minuten bei 95°C, danach 40 Zyklen á 3 Sek. bei 95°C, danach 20 Sek. bei 60°C und abschließend 26 Sek. bei 72°C. Primer und Probe wurden folgendermaßen festgesetzt: Vorwärts-Primer: 5'-CCAGGA TGCTCACATTTAAGTTTTAC-3', Rückwärts-Primer: 5'-GAGGTTTGAGTTCTTC TTCTAGACACTGA-3, Probe:5'-6-FAM-TGCCCAAGAAGGCCACAGAACTGAA-BHQ1-3'(Mikrosynth, Balgach, Schweiz). Über eine Standardkurve wurde die Il-2 mRNA Expression quantifiziert. Um die totale Menge an RNA in fg/µl zu messen, wurden seriell verdünnte cDNA-Proben eingesetzt. Diese wurden zuvor aus aufgereinigten, spezifischen PCR Produkten hergestellt (High Pure PCR Product Purification Kit, Roche Diagnostics, Mannheim, Deutschland).

2.5 Cortisol-Konzentration im Blutplasma

EDTA-Blut wurde zur Plasmagewinnung zentrifugiert (2000xg, 4°C, 10 Minuten) und das gewonnene Plasma im Anschluss bei -80°C eingefroren. Die Konzentration von Cortisol im Plasma wurde dann mit Hilfe eines kommerziell erhältlichen ELISAs (Cortisol ELISA für humanes Serum oder Plasma, IBL International, Hamburg, Deutschland) bestimmt. Die Auswertung erfolgte mittels Fluostar OPTIMA Microplate Reader. Die Nachweisgrenze lag bei 6.79 nmol/L.

2.6 CsA-Konzentration im Blut

Die Konzentration an CsA im Vollblut wurde im Zentrallabor des Universitätsklinikums Essens bestimmt. Die Bestimmung erfolgte mit Hilfe eines Immunoassays mit bichromatischer, kinetischer Auswertung, dem ACMIA (Affinity Chromatography mediated Immonoassay) und wurde dann mittels Siemens DIMENSION® Xpand (Siemens Health Care GmbH, Erlangen, Deutschland) gemäß Herstellerangaben ausgewertet.

2.7 Psychologische Fragebögen

Die Probanden mussten sowohl zu Studienbeginn an Tag 1 als auch an Tag 3, nach der Einnahme von CsA bzw. Placebo, psychologische Fragebögen beantworten. An Tag 1 wurden Symptome hinsichtlich Angst und Depression mit Hilfe der Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS) sowie dem State-Trait-Angst-Depressions-Inventar (STADI state und trait) ermittelt. Der Effekt von CsA auf Angst und depressive Stimmung wurde mit Hilfe STADI state an Tag 3 erhoben.

2.7.1 Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS)

Die Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS) wird sowohl in der Klinik als auch in der Forschung genutzt und dient der Erfassung von Angst und depressiven Symptomen (Zigmond et al., 1983). Die deutsche Fassung (HADS-D), die in der vorliegenden Studie genutzt wurde, stammt von Ch. Herrmann, U. Buss und R.P. Snaith und wurde im Jahr 1995 veröffentlicht (Herrmann et al., 1995).

Mithilfe von Selbstaussagen wird die Ausprägung ängstlicher und depressiver Symptomatik erfasst. Hierzu dienen zwei Subskalen mit je sieben Items. Die zwei Subskalen umfassen eine Angst- sowie eine Depressionsskala. Bei beiden Skalen müssen bestimmte Aussagen (Beispiel: „Ich blicke mit Freude in die Zukunft“) von den Studienteilnehmern auf einer vierstufigen Likert-Skala dahingehend eingeschätzt werden, ob diese auf die Teilnehmer zutreffen oder nicht. Die Likert-Skala kann hierbei von „überhaupt nicht“ bis „meistens“ reichen. Die einzelnen Antworten stehen für einen Wert von 0-3 Punkten. In der Auswertung werden die Punkte für die beiden Subskalen dann addiert. Der Gesamtsummenwert kann als Maß für die allgemeine psychische Beeinträchtigung gesehen werden. Werte bis 7 auf jeder Subskala gelten als unauffälliges Testergebnis, Werte von 8-10 als grenzwertig, Werte über 10 gelten als auffällig und damit als Indiz für das Vorliegen einer Depression oder Angststörung. Der HADS wurde zu Beginn der Studie bei allen Probanden erhoben, um eine potentielle depressive Symptomatik oder Angstsymptomatik ausschließen zu können.

2.7.2 State-Trait-Angst-Depressions-Inventar (STADI)

Das State-Trait-Angst-Depressions-Inventar (STADI) misst Gefühle hinsichtlich Angst und Depression. Das STADI wurde basierend auf den Erfahrungen mit dem STAI, dem State-Trait-Angstinventar (Spielberger et al., 1970) und dessen deutschsprachigen Version (Laux et al., 1981) entwickelt, wobei beim STAI -als wichtiger Unterschied zum STADI- nicht zwischen Angst und Depression differenziert wird.

Beim STADI geht es um die Differenzierung von Angst/Depression als Eigenschaft (Trait) sowie als Zustand (State). Der State- und der Trait-Teil des Inventars umfassen jeweils zwanzig Items, wobei es jeweils vier Subskalen mit je fünf Items gibt. Angst wird hierbei durch die Subskalen Aufgeregtheit und Besorgnis ermittelt. Hierbei stellt die Aufgeregtheit die affektive Komponente der Angst dar, Besorgnis die kognitive Komponente. Depression wird durch Euthymie, der positiven Stimmung sowie durch Dysthymie, der depressiven Stimmung, bestimmt. Der Depressionswert wird dann dadurch ermittelt, dass die Subskala Euthymie invertiert wird, so dass diese Anhedonie widerspiegelt. Dieser Wert beschreibt entsprechend, inwieweit das Empfinden positiver Stimmung vermindert ist.

Im ersten Teil -dem State-Teil des Fragebogens- geht es darum, Aussagen zu beantworten, in denen es um die aktuelle Gefühlslage geht (Beispiel: „Ich bin froh.“). Hier stehen vier Antwortmöglichkeiten auf einer vierstufigen Likert-Skala („überhaupt nicht“(1), „ein wenig“(2), „ziemlich“(3) und „sehr“(4)) zur Verfügung, mit denen der Proband beschreiben kann, inwieweit die Aussage zutrifft. Der zweite Teil, der Trait-Teil, beinhaltet Selbstaussagen, welche die situationsunabhängige Eigenschaft beschreiben Angst und Depression zu erleben, also wie sich der Proband im Allgemeinen fühlt (Beispiel: „Ich fühle mich leer.“). Hierbei soll angegeben werden, wie häufig ein bestimmter Gedanke im Allgemeinen auftritt. Es kann wiederum zwischen vier verschiedenen Antwortmöglichkeiten auf einer vierstufigen Likert-Skala („fast nie“(1), „manchmal“(2), „oft“(3) und „fast immer“(4)) gewählt werden.

Zur Auswertung werden die beiden Subskalen Aufgeregtheit und Besorgnis zu einem Angstwert summiert. Dysthymie und Euthymie bzw. Anhedonie entsprechen dem Wert für die Depression.

2.8 Statistische Analyse

Die statistischen Analysen wurden mit Hilfe von SPSS 24 (SPSS inc., Chicago, IL, USA) durchgeführt. Um mögliche Unterschiede zwischen der Experimental- und Kontrollgruppe zu Studienbeginn (Tag 1) herausstellen zu können, wurden für die soziodemographischen, kardiovaskulären und immunologischen Variablen t-Tests für unabhängige Stichproben durchgeführt. Darüber hinaus wurde für die Schulbildung ein Chi-Quadrat-Test berechnet. Da einige Messvariablen gemäß Shapiro-Wilk-Test nicht normalverteilt waren, erfolgte vor den Berechnungen eine Transformation der Variablen (systolischer und diastolischer Blutdruck, Il-2 mRNA Expression, Cortisol-Spiegel) durch Logarithmieren. Bei den psychologischen Variablen wurde auf eine Transformation verzichtet und ausschließlich non-parametrische Berechnungen durchgeführt.

Zur Prüfung von Gruppenunterschieden der gemessenen Parameter Puls, Blutdruck, Il-2 mRNA und Cortisol nach Intervention wurden Varianzanalysen (ANOVA, analysis of variance) mit Messwiederholungen berechnet. Der Messzeitpunkt (T1 versus T3) der Variablen (Puls, Blutdruck, Il-2, Cortisol) fungierte hier als Innersubjektfaktor, die Art der Behandlungsgruppe (Placebo oder CsA) als Zwischensubjektfaktor. Bei statistischer Signifikanz erfolgte außerdem ein t-test für abhängige bzw. unabhängige Stichproben als post-hoc Test. Bei nicht vorliegender Varianzgleichheit beim t-test für unabhängige Stichproben wurden die Ergebnisse des Welch t-Tests angegeben. Um für Mehrfachvergleiche zu korrigieren wurde die Bonferroni-Korrektur angewandt. Zur Prüfung potentieller Gruppenunterschiede wurde bei den psychischen Variablen der Mann-Whitney U-Test genutzt, bzw. der Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test für Veränderungen innerhalb der Gruppen.

Des Weiteren wurde eine bivariate Korrelation nach Spearman berechnet, um einen möglichen Zusammenhang zwischen dem STADI state und dem Cortisol-Spiegel zu untersuchen.

Das Signifikanz- Level lag bei $p < 0.05$ bzw. $p < 0.05/2$ (0.025) für Bonferroni-korrigierte Post-hoc- Tests nach signifikantem ANOVA Gruppeneffekt und $p < 0.05/4$ (0.0125) für Bonferroni-korrigierte Post-hoc Tests nach signifikantem ANOVA Interaktionseffekt.

Alle Daten sind angegeben als Mittelwert \pm Standardabweichung. In den Abbildungen werden zu illustratorischen Zwecken die unkorrigierten p-Werte sowie die nicht transformierten Daten dargestellt.

3 ERGEBNISSE

3.1 Beschreibung des Studienkollektivs

An der Studie nahmen insgesamt 20 männliche Probanden teil, wobei 11 Probanden der Experimentalgruppe und 9 Probanden der Kontrollgruppe zugeordnet waren. Das Durchschnittsalter lag in der Experimentalgruppe bei 24.91 Jahren (SD 3.48), in der Kontrollgruppe bei 26.33 Jahren (SD 4.72). Der durchschnittliche BMI lag in der Kontrollgruppe bei 24.45 kg/m²(SD 2.47), in der Experimentalgruppe bei 23.72 kg/m²(SD 3.34).

Die Studienteilnehmer der beiden Gruppen wurden zu Studienbeginn auf unterschiedliche Charakteristika hin untersucht. Sie unterschieden sich weder hinsichtlich Alter ($t(18) = 0.78$, $p=0.447$), Anzahl der Jahre an Schulbildung ($\chi^2(1)=0.02$, $p=0.881$) und BMI ($t(18)=0.54$, $p=0.595$) noch hinsichtlich der Vitalparameter Puls ($t(18)=0.49$, $p=0.630$), systolischer ($t(18)=0.51$, $p=0.613$) und diastolischer ($t(18)= -1,34$, $p=0.197$) Blutdruck. Bei der Auswertung der Hospital Anxiety and Depression Scale zur Erfassung von Angst und Depression vor Studienbeginn zeigte sich ebenfalls kein Unterschied zwischen den beiden Behandlungsgruppen. Sowohl für die ermittelten Werte für den HADS anxiety ($U=45.00$, $Z=-0.35$, $p=0.730$) als auch für die des HADS depression ($U=48.50$ $Z=-0.08$, $p=0.939$) konnten keine signifikanten Unterschiede festgestellt werden.

Vor Studienbeginn wurde sowohl der STADI-trait, der Angst und Depression als Eigenschaft widerspiegelt, als auch der STADI-state, der Angst und Depression als Zustand widerspiegelt, eingesetzt. Hierbei zeigte sich vor Behandlung mit Placebo und CsA kein Unterschied zwischen den Gruppen bzgl. der Ängstlichkeit und Depressivität (STADI trait anxiety: $U=39.00$, $Z=-0.81$, $p=0.420$, STADI trait depression: $U=37.50$, $Z=-0.92$, $p=0.360$; STADI state anxiety: $U=39.50$ $Z=-0.77$, $p=0.443$; STADI state depression: $U=39.0$, $Z=-0.80$, $p=0.422$).

Tabelle 1: Soziodemographische, psychologische Charakteristika und Vitalparameter der Probanden zur Baseline

	CsA-Gruppe	Placebo-Gruppe	p
	(n=11)	(n=9)	
Alter (in Jahren)	24.9 ±3,5	26.3± 4,7	0.447
Body-Mass-Index (kg/m ²)	23.7 ±3.3	24.4± 2.5	0.595
Schulbildung >12 Jahre % (N)	90.9 (10)	88.9 (8)	0.881
HADS Depressionsscore	3.1 ±2.3	3.2±3.0	0.939
HADS Angstscore	4.5 ±3.2	4.0±3.0	0.703
STADI-state Angstscore	14.2 ±3.5	15.0±3.8	0.443
STADI-state Depressionsscore	16.6 ±5.5	17.8±4.2	0.422
STADI-trait Depressionsscore	16.8 ±5.8	18.3±5.0	0.360
STADI-trait Angstscore	17.7 ±5.0	15.8±3.9	0.420
Puls (Schl./min)	68.6 ±7.2	70.4±10.0	0.630
syst.Blutdruck (mmHg)	126.3±6,4	128.9±12.2	0.613
diastol.Blutdruck (mmHg)	83.2 ±8.7	78.3±6.6	0.197

Die Daten sind dargestellt als Mittelwert±Standardabweichung. Gruppenunterschiede wurden mittels t-Test für unabhängige Stichproben, für die Schulbildung mittels Chi-Quadrat-Test untersucht. Für die psychologischen Variablen erfolgte eine non-parametrische Berechnung per Mann-Whitney U-Test; p = p-Wert; CsA=Cyclosporin A; Placebo= Kontrollgruppe. HADS=Hospital anxiety and depression scale; STADI= State-Trait-Angst-Depressions-Inventar

3.2 Vitalparameter

Um herauszufinden ob die Einnahme von CsA die Vitalparameter beeinflusst, wurden zu Studienbeginn an Tag 1 sowie nach der viermaligen Einnahme von CsA bzw. Placebo an Tag 3 die Vitalparameter in Form von Puls und Blutdruck erhoben. Die Messung von Puls und Blutdruck erfolgte jeweils vor der Blutentnahme.

3.2.1 Puls

Nach der viermaligen Gabe von CsA zeigte sich an Tag 3 mit 65.64 Schl./min (SD 7.42) eine im Mittel niedrigere Herzfrequenz als zu Studienbeginn. Auch in der Placebo-Gruppe zeigte sich die Herzfrequenz mit 64.89 Schl./min (SD 5.21) niedriger als an Tag 1. Es zeigte sich ein signifikanter Unterschied zwischen den Messzeitpunkten ($F(1,18)=5.05$, $p=0.037$), der sich allerdings im post-hoc Vergleich innerhalb der Gruppen weder für die CsA- ($t(10)=1.39$, $p=0.195$) noch für die Placebo-Gruppe ($t(8)=1.69$, $p=0.130$) bestätigte. Zwischen den Gruppen ($F(1,18)=0.04$, $p=0.843$) konnte ebenfalls kein signifikantes Ergebnis beobachtet werden. Des Weiteren ergab sich keine signifikante Interaktion zwischen den Faktoren Messzeitpunkt und Gruppe ($F(1,18)=0.49$, $p=0.491$). Somit konnte nicht festgestellt werden, dass allein die kurzfristige Einnahme von CsA die Herzfrequenz beeinflusst.

3.2.2 Blutdruck

Bei den ermittelten Blutdruckwerten konnten nach der Intervention keine Unterschiede zwischen der Placebo- und der CsA-Gruppe festgestellt werden, da sich in der ANOVA mit Messwiederholung keine signifikanten Gruppeneffekte zeigten (systolischer Blutdruck $F(1,18)=0.38$, $p=0.546$, diastolischer Blutdruck $F(1,18)=0.90$, $p=0.356$). Auch konnte kein signifikanter Zeiteffekt beobachtet werden (systolischer Blutdruck $F(1,18)=1.07$, $p=0.315$, diastolischer Blutdruck $F(1,18)=1.24$, $p=0.280$). Da sich außerdem weder für die systolischen noch für die diastolischen Blutdruckwerte signifikante Interaktionseffekte zwischen den Faktoren Messzeitpunkt und Gruppe ergaben (systolischer Blutdruck $F(1,18)=0.08$, $p=0.777$, diastolischer Blutdruck

F(1,18)=0.21, p=0.653), konnte ein Einfluss der kurzzeitigen CsA-Einnahme auf den Blutdruck nicht nachgewiesen werden.

Tabelle 2: Kardiovaskuläre Parameter vor (T1) und nach (T3) der Gabe von CsA bzw. Placebo

	Gruppe	Baseline (T1)	Post-Treatment (T3)
syst. Blutdruck (mmHg)	CsA	126.4±12.2	123.2±13.5
	Placebo	128.9±6.4	127.2±17.0
diastol. Blutdruck (mmHg)	CsA	83.2±8.7	78.6±8.4
	Placebo	78.3±6.6	77.6±15.3
Puls (Schl./min)	CsA	68.6±7.2	65.5±7.4
	Placebo	70.4±10.1	64.9±5.2

Der Blutdruck und der Puls wurden sowohl vor der ersten CsA- bzw. Placebo-Gabe als auch nach viermaliger Gabe gemessen. Es fanden sich keine signifikanten Ergebnisse in der durchgeführten ANOVA mit Messwiederholung (alle p-Werte >0.05, Details im Text). Alle Werte werden dargestellt als Mittelwert ±Standardabweichung, CsA= Cyclosporin A, Placebo= Kontrollgruppe, syst.=systolisch, diastol.= diastolisch, Schl./min=Schläge/min, T1= Tag 1 (Baseline); T3= Tag 3 (nach Intervention).

3.3 Interleukin-2 mRNA Expression

Zu Studienbeginn unterschieden sich die Probanden der beiden Gruppen hinsichtlich der Il-2 mRNA Expression nicht signifikant voneinander (t(18)=0.437, p=0,667). Nach Intervention war die die Il-2 mRNA Expression unter CsA-Bedingung im Vergleich zur Placebo-Bedingung deutlich erniedrigt. Hier sahen wir einen Mittelwert von 5,53pg/ml nach CsA-Gabe, in der Placebo Gruppe war der Wert 8-fach höher (46,84pg/ml). Der

immunsuppressive Effekt von CsA, sprich die Inhibition der Il-2 Produktion von aktivierten T-Zellen, spiegelt sich in diesen Ergebnissen wider. Es konnte ein statistisch signifikanter Zeit- ($F(1,18)=20.89$, $p=0.00023$), Gruppen- ($F(1,18)=6.63$, $p=0.019$) und Interaktionseffekt ($F(1,18)=8.94$, $p=0.008$) nachgewiesen werden, was den pharmakologischen Effekt der CsA-Einnahme verdeutlicht.

Im Post-hoc Test zeigte sich zwischen den Gruppen an T3 ein signifikanter Unterschied ($t(18)=3.35$, $p=0.004$). Innerhalb der Placebo-Gruppen ergab sich keine signifikante Veränderung der Il-2 mRNA Expression ($t(8)=0.88$, $p=0.403$), wohingegen innerhalb der CsA-Gruppe ein signifikanter Abfall der Il-2-Expression beobachtet werden konnte ($t(10)=7.07$, $p<0.001$).

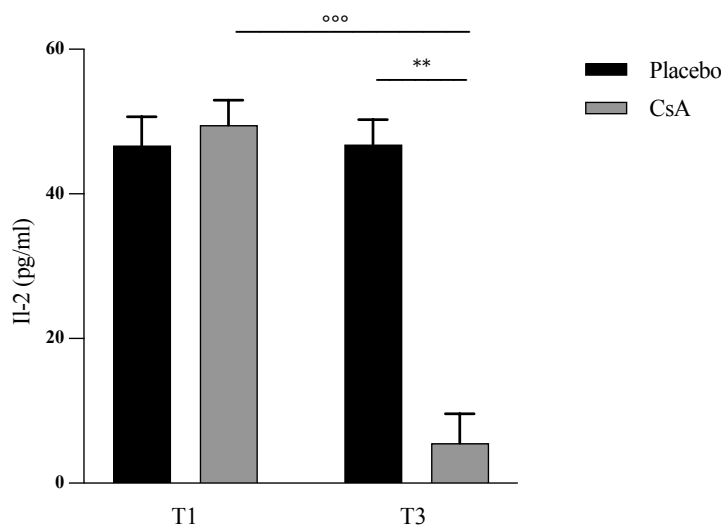


Abbildung 2: Il-2 mRNA Expression vor und nach der Gabe von CsA bzw. Placebo

Die Il-2 Werte wurden sowohl vor der ersten CsA- bzw. Placebo-Gabe als auch nach viermaliger Gabe gemessen. Unterschiede zwischen den Gruppen wurden per ANOVA mit Messwiederholung berechnet. Dargestellt sind die Ergebnisse der post-hoc durchgeführten t- Tests für abhängige und unabhängige Stichproben (Ergebnisse siehe Text). °°° $p < 0.001$ (innerhalb der CsA-Gruppe), ** $p < 0.01$ (zwischen den Gruppen). Alle Werte werden dargestellt als Mittelwert, Fehlerbalken zeigen die Standardabweichung. CsA= CsA behandelte Gruppe, Placebo= Kontrollgruppe; Il-2= Interleukin-2; T1= Tag 1 (Baseline), T 3= Tag 3 (nach Intervention).

3.4 Cortisol-Spiegel

Zu Beginn der Studie zeigten sich keine signifikanten Unterschiede bezüglich der Cortisol-Spiegel zwischen der Experimental- und Kontrollgruppe ($t(18)=0.90$, $p=0.381$). In der ANOVA mit Messwiederholung zeigte sich nach Intervention kein signifikanter Gruppeneffekt ($F(1,18)=2.26$, $p=0.150$). Ebenso konnte keine signifikante Interaktion zwischen den Faktoren Messzeitpunkt und Gruppe beobachtet werden ($F(1,18)=0.80$, $p=0.382$). Allerdings ergab sich ein signifikanter Zeiteffekt ($F(1,18)=10.33$, $p=0.005$). Im post-hoc Test konnte in der CsA-Gruppe ein signifikanter Abfall der Cortisol-Konzentration beobachtet werden ($t(10)=3.406$, $p=0.007$), wohingegen sich in der Placebo-Gruppe kein signifikanter Unterschied ergab ($t(8)=1.42$, $p=0.192$).

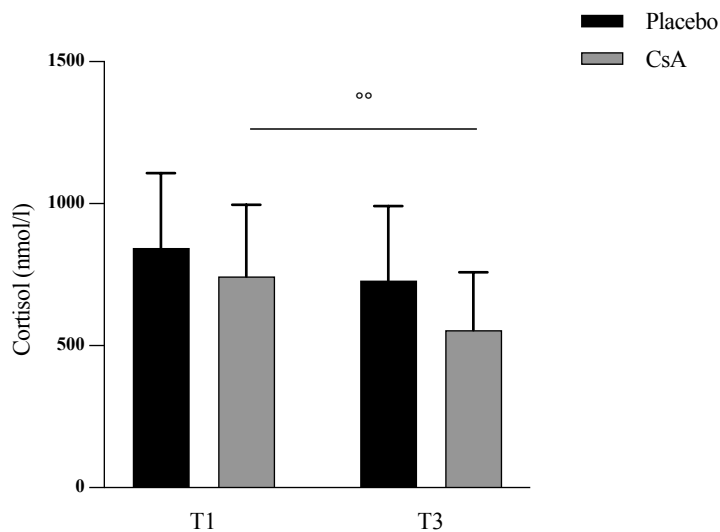


Abbildung 3: Cortisol-Spiegel vor und nach der Gabe von CsA bzw. Placebo

Der Cortisol-Spiegel wurde sowohl vor der ersten CsA- bzw. Placebo-Gabe als auch nach viermaliger Gabe gemessen. Dargestellt sind die Ergebnisse des post-hoc durchgeführten t-Tests für abhängige Stichproben. (Ergebnisse siehe Text). $^{\circ\circ} p < 0.01$ (innerhalb der CsA-Gruppe). Alle Werte werden dargestellt als Mittelwert, Fehlerbalken zeigen die Standardabweichung. CsA= CsA behandelte Gruppe, Placebo= Kontrollgruppe. T1= Tag 1 (Baseline), T 3= Tag 3 (nach Intervention)

3.5 CsA- Konzentration

Die CsA-Konzentration im Serum wurde zwei Stunden nach der letzten CsA-Einnahme bestimmt. Hierbei sahen wir als pharmakologischen Effekt einer kurzzeitigen Einnahme von CsA in der Experimentalgruppe an Tag 3 CsA-Werte im Mittel von 1294 μ g/l (SD 263.52) im Blut, was einer signifikanten Erhöhung im Vergleich zu T1 entspricht ($t(10)=-16.27$, $p<0.001$). Bei der Placebo-Gruppe war der CsA-Wert an T3 wie zu Beginn der Studie (T1) nicht detektierbar. In der Experimentalgruppe zeigten sich an T3 die CsA-Werte dementsprechend signifikant höher als die in der Kontrollgruppe ($t(10,00)=-16.29$ $p<0.001$).

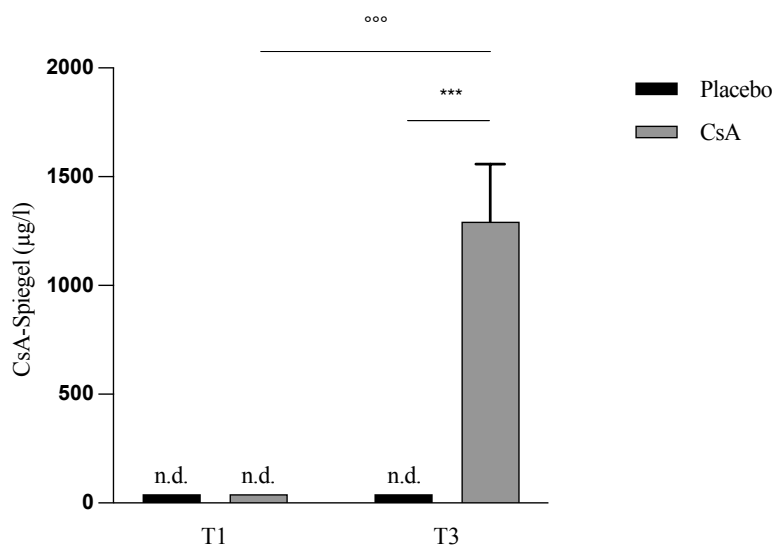


Abbildung 4: CsA-Spiegel vor und nach der Gabe von CsA bzw. Placebo

Die CsA Spiegel wurden sowohl vor der ersten CsA- bzw. Placebo-Gabe als auch nach viermaliger Gabe gemessen. Unterschiede zwischen den Gruppen wurden per t-Test für unabhängige Stichproben ermittelt, Unterschiede innerhalb der CsA-Gruppe per t-Test für abhängige Stichproben (Ergebnisse siehe Text).*** $p < 0.001$ (zwischen den Gruppen) , °°° $p < 0.001$ (innerhalb der CsA-Gruppe). Alle Werte werden dargestellt als Mittelwert, Fehlerbalken zeigen die Standardabweichung CsA= CsA behandelte Gruppe, Placebo= Kontrollgruppe. T1= Tag 1 (Baseline), T3= Tag 3 (nach Intervention), n.d.= nicht detektierbar.

3.6 Psychologische Parameter Angst und depressive Stimmung

Um feststellen zu können wie die Einnahme von CsA auf Angst und depressive Stimmung wirkt, wurde der Fragebogen STADI state genutzt, den die Probanden an Tag 3 morgens nach der Blutentnahme ausfüllen mussten.

3.6.1 State-Trait-Angst-Depressions-Inventar (STADI)

Nach Behandlung ergaben sich hinsichtlich der mithilfe der STADI state ermittelten Zustandsangst zwischen der CsA- und Placebogruppe keine signifikanten Unterschiede ($U=40.00$, $Z=-0.74$, $p=0.460$). Innerhalb der Gruppen zeigten sich ebenfalls keine signifikanten Veränderungen der Zustandsangst nach Intervention (Placebo-Gruppe: $Z=-1.44$, $p=0.150$, CsA-Gruppe: $Z=-0.27$, $p=0.788$).

Beim STADI state Depressionsscore ergab sich nach der Intervention ebenfalls kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen ($U=44.00$, $Z=-0.42$, $p=0.674$). Sowohl innerhalb der Kontrollgruppe ($Z=-0.18$, $p=0.857$) als auch innerhalb der CsA-Gruppe ($Z=-1.19$, $p=0.235$) konnte keine signifikante Veränderung des Depressionsscores nach Kapseleinnahme nachgewiesen werden.

Zusammengefasst dokumentieren die Ergebnisse des verwendeten psychologischen Fragebogens keinerlei signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen bezüglich der Stimmungsparameter Angst und Depression sowie keine signifikanten Veränderungen innerhalb der Gruppen nach CsA- bzw. Placebo-Einnahme. Ein Einfluss der kurzzeitigen Einnahme von CsA auf Ängstlichkeit und Depression konnte somit nicht festgestellt werden.

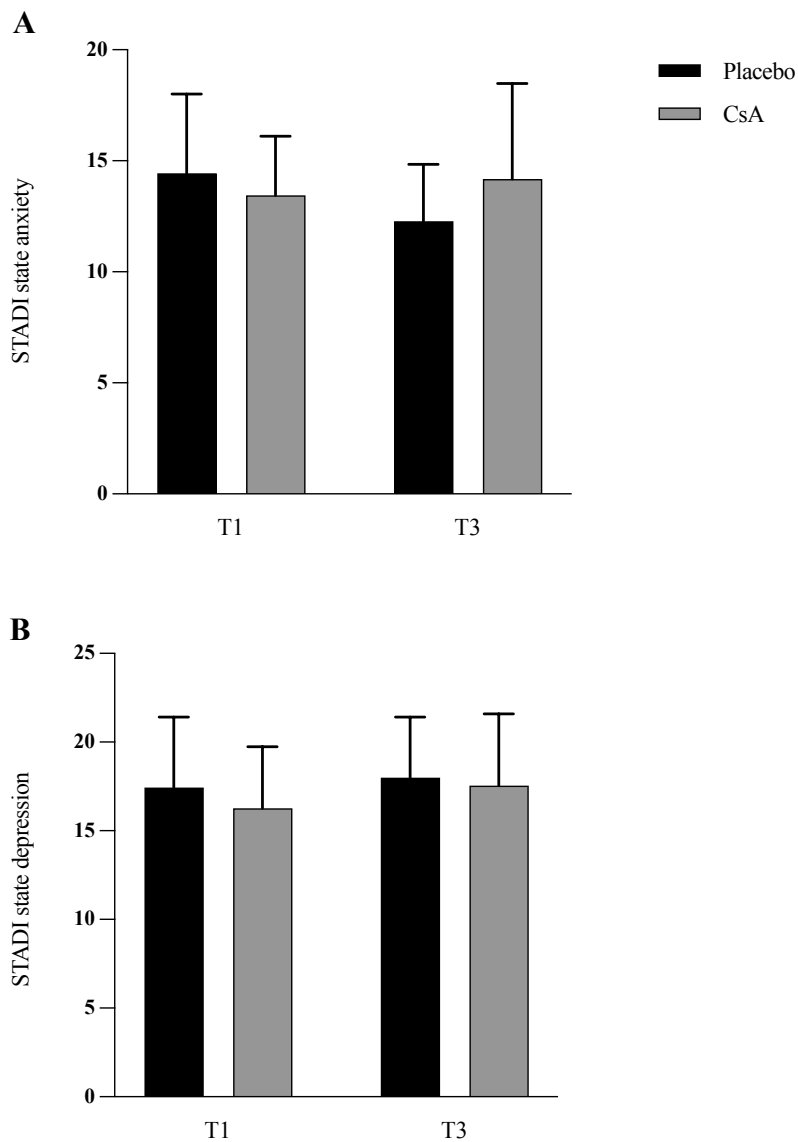


Abbildung 5: STADI state anxiety (A) und STADI state depression (B) vor und nach der Gabe von CsA bzw. Placebo

Der STADI state wurde sowohl vor der ersten CsA- bzw. Placebo-Gabe als auch nach viermaliger Gabe erhoben. Unterschiede zwischen den beiden Gruppen wurden mithilfe des Mann-Whitney-U-Tests berechnet. Veränderungen innerhalb der Gruppen mittels des Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test analysiert. Es fanden sich keine signifikanten Ergebnisse (alle p-Werte > .05, Details siehe Text). Alle Werte werden dargestellt als Mittelwert, Fehlerbalken zeigen die Standardabweichung. CsA= CsA behandelte Gruppe, Placebo = Kontrollgruppe; T1= Tag 1 (Baseline), T3= Tag 3 (nach Intervention).

3.6.2 Korrelation zwischen STADI state und Cortisol-Spiegel

Vor Intervention konnte keine signifikante Korrelation zwischen den Variablen STADI state Angst bzw. Depression und dem Cortisol-Spiegel festgestellt werden (STADI state anxiety: $r=0.33$, $p=0.330$; STADI state depression: $r=0.23$, $p=0.490$). Auch fand sich kein signifikanter Zusammenhang zwischen den Variablen nach der Intervention, da sich keine signifikanten Ergebnisse in der bivariaten Korrelation nach Spearman ergaben (STADI state anxiety: $r=0.46$, $p=0.158$; STADI state depression: $r=0.35$, $p=0.288$).

4 DISKUSSION

Im Folgenden werden die zuvor dargestellten Ergebnisse kurz zusammengefasst. Dann erfolgt ein Analysieren der erhobenen Daten sowie ein kritischer Vergleich der Ergebnisse mit dem aktuellen Forschungsstand. Abschließend sollen limitierende Faktoren der Studie aufgezeigt und ein Ausblick auf potentiell folgende Forschungsarbeiten gegeben werden.

Immunsuppressive Medikamente wie der Calcineurininhibitor CsA werden heutzutage erfolgreich zur Prophylaxe von Abstoßungsreaktionen bei Nieren-, Leber- und Herztransplantationen (Barbarino et al., 2013; Lindenfeld et al., 2004), aber auch bei Autoimmunerkrankungen wie der Psoriasis (Nast et al., 2018) eingesetzt. Dennoch treten Nebenwirkungen in Verbindung mit der immunsuppressiven Therapie auf, die zu neurotoxischen wie neuropsychologischen Symptomen führen können (Bösche et al., 2015). Auch die Entwicklung von Angstsymptomen sowie depressive Stimmungsveränderungen werden in der Literatur sowohl in Humanstudien (Pudlo et al., 2009) als auch in Tierstudien beschrieben (Sato et al., 2007; Yu et al., 2013). Bis heute bleibt allerdings unklar, ob diese Symptome allein auf die immunsuppressive Medikation zurückzuführen sind oder aber auch andere Faktoren wie Komorbiditäten oder Arzneimittelwechselwirkungen eine Rolle spielen (Bösche et al., 2015). Da bei Patienten die Problematik besteht, dass eben diese genannten Faktoren nicht ausgeschlossen werden können und eine Langzeitgabe des Calcineurininhibitors bei gesunden Probanden aufgrund möglicher Nebenwirkungen aus ethischen Gründen nicht untersucht werden kann, bestand das Ziel dieser Studie darin, die Wirkung der kurzzeitigen Einnahme des Calcineurininhibitors CsA bei gesunden, männlichen Probanden im Hinblick auf Änderung des emotionalen Verhaltens hin zu untersuchen. Hierbei war unser Ziel herauszustellen inwieweit sich Auffälligkeiten im Bereich Angst und Stimmung zeigen und inwieweit der Cortisol-Spiegel hiermit in Zusammenhang gebracht werden kann.

In der mit CsA-behandelten Gruppe sahen wir nach der kurzzeitigen Gabe von CsA, wie zuvor erwartet, eine Erhöhung der CsA-Spiegel sowie eine Supprimierung der Il-2 mRNA Expression, was den pharmakologischen Effekt von CsA, die immun-

suppressiv Wirkung, verdeutlicht. Allerdings unterschieden sich die Experimental- und Kontrollgruppe weder vor noch nach Medikamentengabe hinsichtlich Ängstlichkeit und Depressivität voneinander.

Zu Anfang der Studie unterschied sich die Cortisol-Konzentration zwischen den Gruppen nicht voneinander und auch nach der Gabe von CsA oder Placebo waren keine signifikanten Unterschiede zwischen der Experimental- und Kontrollgruppe zu beobachten. Lediglich in der mit CsA-behandelten Gruppe zeigte sich im Vergleich zu Studienbeginn eine leichte Erniedrigung der Cortisol-Konzentration nach CsA-Einnahme. Darüber hinaus konnte keine signifikante Korrelation zwischen Angst bzw. depressiver Stimmung und dem Cortisol-Spiegel festgestellt werden. Für die gemessenen Vitalparameter Puls und Blutdruck konnten ebenfalls weder vor noch nach Intervention signifikante Gruppenunterschiede beobachtet werden.

Die Ergebnisse konnten somit aufzeigen, dass sich in unserer Studie die CsA-Einnahme sowie die damit verbundene Reduktion der IL-2 mRNA Expression von Lymphozyten im peripheren Blut nicht auf Angst und depressive Stimmung auswirkt. Und auch Zusammenhänge zwischen Cortisol und Angst bzw. depressiver Stimmung konnten durch unsere statistische Analyse nicht festgestellt werden. Unsere ausgewerteten Daten weisen allerdings auf einen möglichen Einfluss von CsA auf den Cortisol-Spiegel hin.

Gestützt werden unsere Ergebnisse durch eine Studie von Albring et al., in der die Wirkung einer kurzzeitigen Einnahme von CsA auf die Hypothalamus-Hypophysen-Nebennieren-Achse (HHN-Achse) und Katecholaminfreisetzung bei gesunden, männlichen Probanden untersucht wurde. Hier zeigte sich nach kurzzeitiger Gabe von CsA eine verminderte Plasmakonzentration von ACTH, Cortisol und Noradrenalin, das aktuelle Angstniveau blieb aber unbeeinflusst (Albring et al., 2014). Auch eine Humanstudie von Kahl et al. mit ausschließlich gesunden, männlichen Probanden lieferte ähnliche Ergebnisse hinsichtlich der neuropsychologischen Wirkung einer kurzfristigen CsA-Einnahme. Hier ergaben sich ebenfalls keine Veränderungen der Zustandsangst nach kurzzeitiger Gabe des Calcineurininhibitors (Kahl et al., 2017).

Dass entgegen unserer Studienergebnisse die Einnahme von CsA zu Verhaltensänderungen führen kann, konnte in anderen Studien bereits gezeigt werden. Vor allem

nach Transplantation konnten in Studien Patienten mit Entwicklung von Symptomen wie Angst oder depressiver Stimmung beobachtet werden (Dew et al., 2001; Pudlo et al., 2009). Hierbei ist aber nicht klar zu beurteilen, ob die immunsuppressive Medikation allein für die Symptome verantwortlich gemacht werden kann, da andere Faktoren wie zum Beispiel Komorbiditäten eine Rolle spielen können (Bösche et al., 2015). Da es sich bei der vorliegenden Studie um eine Studie mit gesunden Probanden handelt, hatten Komorbiditäten oder andere Faktoren, die nach Transplantation entscheidend sein können, keinen Einfluss. Allerdings ist zu beachten, dass es sich bei Patientenstudien häufig um eine Langzeiteinnahme von CsA handelt wohingegen bei uns die Wirkung einer Kurzzeiteinnahme von CsA untersucht wurde.

Aber auch Patientenstudien nach Transplantation zeigen Ergebnisse, wo weder Angst- noch Stimmungsveränderungen durch die immunsuppressive Medikation ausgelöst wurden und somit mit unseren Studienergebnissen vergleichbar sind. In einer Studie von Martinez-Sanchis zeigte sich nach Nierentransplantation unter CsA-Einnahme kein vermehrtes ängstliches Verhalten, jedoch ergaben sich Unterschiede hinsichtlich kognitiver Funktionen nach Einnahme anderer Immunsuppressiva (Martinez-Sanchis et al., 2011). Die Annahme, dass CsA auch nach kurzzeitiger Gabe zu neuropsychologischen Veränderungen führen kann, stützt eine Humanstudie von Pudlo et al., in der herztransplantierte Patienten in den ersten Wochen nach Transplantation hinsichtlich ängstlichen und depressiven Stimmungsveränderungen unter CsA-Therapie beobachtet wurden. Hier ergab sich ein erhöhtes Risiko für das Auftreten von Angst und Stimmungsveränderungen innerhalb der ersten drei Wochen nach Transplantation. Interessant hierbei war allerdings, dass vor allem Risikofaktoren wie ein langer Krankenhausaufenthalt nach Transplantation für die Entwicklung depressiver Symptome verantwortlich gemacht wurden (Pudlo et al., 2009), die in unserer Studie mit gesunden, nicht hospitalisierten Probanden keine Rolle spielten .

In diversen Tierstudien konnten konträr zu unseren Studienergebnissen bereits Stimmungsveränderungen nach kurzzeitiger CsA-Einnahme beobachtet werden. Nach kurzzeitiger CsA-Injektion kam es zum Beispiel zu einem erhöhtem Auftreten ängstlicher Verhaltensweisen mit verminderter Aktivität und gesteigerter Defäkation (von Hörsten et al., 1998) und auch schon eine einmalige Gabe von CsA konnte eine

erhöhte neuronale Aktivität im Inselkortex und der Amygdala bewirken (Pacheco-Lopez et al., 2013) sowie ein gesteigertes ängstliches Verhalten begünstigen (Mineur et al., 2014).

Auch eine verminderte Freisetzung von Serotonin und Dopamin im präfrontalen Cortex konnte nach CsA-Injektion bei Mäusen beobachtet werden (Sato et al., 2007) sowie ein veränderter Stoffwechsel im Rattengehirn nach oraler CsA-Gabe (Gottschalk et al., 2011). Nach chronischer CsA-Gabe konnte zudem auch ein Anstieg depressiver Verhaltensweisen bei Ratten gezeigt werden (Yu et al., 2013).

Warum es vor allem in Tierstudien nach kurzfristiger Calcineurininhibition zu Verhaltensänderungen kommen kann, ist noch nicht vollständig geklärt. Möglicherweise spielt die BHS und die unterschiedliche Durchlässigkeit für Stoffe wie CsA bei Tier und Mensch eine entscheidende Rolle bei der Entwicklung von neuropsychologischen Nebenwirkungen einer Calcineurininhibition durch CsA. Zunächst nahm man an, dass CsA -trotz seiner lipophilen Eigenschaft- die intakte BHS beim Tier nicht vollständig überwinden kann und nach intravenöser Gabe nur geringe Mengen von CsA im Gehirn zu detektieren waren (Wagner et al., 1987). Diverse Tierstudien zeigen aber mittlerweile Ergebnisse, die eine direkte Wirkung auf die Gehirnaktivität nachweisen, was für eine vermehrte Durchlässigkeit der BHS für CsA bei Tieren spricht (Mineur et al., 2014; Pacheco-Lopez et al., 2013; Sato et al., 2007). In diesem Zusammenhang ist auch eine Tierstudie von Bellwon et al. interessant, in der nachgewiesen wurde, dass nur geringe Mengen von CsA die BHS passieren können, die CsA-Einnahme aber zu Veränderungen der elektrischen Aktivität im ZNS führt und so eine zytotoxische Wirkung hervorrufen kann (Bellwon et al., 2015).

Humanstudien zur Wirkweise von CsA auf das Gehirn gibt es nur wenig. Die post-mortem Studien, die bei Patienten mit potentieller CsA-Neurotoxizität durchgeführt wurden, zeigen kein bestimmtes histologisches Korrelat. Neben Veränderungen wie Ödemen können Demyelinisierungen oder Endothelschäden eine Rolle spielen (Lind et al., 1989; Reece et al., 1991). Grundsätzlich lassen Studien aber vermuten, dass CsA erst bei höherer oder toxischer Dosierung oder Langzeitgabe die BHS passieren kann. Borlongan et al. stützen mit einer Studie ebenfalls diese Annahme. Hier wurde in einem Modell zur Parkinson-Krankheit untersucht, wie der Bradykinin-Rezeptor-Agonist

Cereport die Durchlässigkeit der BHS für Medikamente wie CsA beeinflussen kann, so dass CsA auch in niedriger, neuroprotektiver Dosis therapeutisch wirksam ist (Borlongan et al., 2002).

In unserer Studie erfolgte nur eine kurzzeitige Gabe von CsA, was unter anderem erklären könnte, warum sich hier keine Auswirkungen auf Angst und Stimmung zeigten. Dennoch erfolgte mit 2,5mg/kg CsA die Gabe einer therapeutischen Dosierung, wie sie auch bei der Therapie von Autoimmunerkrankungen erfolgt (Ponticelli, 2005), wo eine Wirkung auf das Gehirn durchaus denkbar gewesen wäre. Anhand unserer und auch vorherigen Studienergebnisse kann man aber vermuten, dass nicht nur eine hohe Dosierung, sondern auch die Dauer der CsA-Gabe hinsichtlich der Durchlässigkeit von CsA durch die BHS entscheidend ist und damit bei der Entwicklung von neuropsychologischen Nebenwirkungen eine Rolle spielt (Kahl et al., 2017).

Diskutiert werden neben der Beeinflussung durch die BHS als Ursache für neurotoxische Nebenwirkungen auch postoperative Komplikationen oder der gleichzeitige Einsatz verschiedener Wirkstoffe nach Transplantation (Bechstein, 2000), was bei unseren gesunden Studienteilnehmern ebenfalls nicht als Ursache für eventuelle Nebenwirkungen hätte in Frage kommen können. Außerdem wird angenommen, dass die Calcineurininhibition durch CsA eine Veränderung der Sympathikus-Aktivität bewirkt, was in der Entwicklung von neurotoxischen Nebenwirkungen ebenfalls eine Rolle spielen kann (Bechstein, 2000). Diskutiert werden unter anderem auch Zusammenhänge mit Stoffwechselstörungen wie Hypomagnesiämie und Hypocholesterinämie (de Groen et al., 1987; Trullemans et al., 2001). Auch eine bestehende Hypertonie oder Leberversagen können von Bedeutung sein (Bechstein, 2000). Diese Faktoren hatten in unserer Studie mit gesunden Studienteilnehmern keinen Einfluss, zeigen aber, dass verschiedene Faktoren neben der immunsuppressiven Medikation ursächlich für neuropsychologische Nebenwirkungen sein können.

Interessante Ergebnisse liefern auch Studien zur Wirkweise anderer Immunsuppressiva. Hier konnten bereits ebenfalls verhaltensneurologische Nebenwirkungen beobachtet werden. In einer Studie, in der der Calcineurininhibitor CsA mit dem mTOR-Inhibitor Tacrolimus verglichen wurde, traten unter Einnahme von Tacrolimus häufiger neurotoxische Nebenwirkungen auf als bei der Einnahme von CsA (Lindenfeld et al.,

2004). Bei Mäusen führte auch die kurzzeitige Gabe von Everolimus über drei Wochen in therapeutischer Dosis zu Angst bezogenen, depressiven Verhaltensweisen, wohingegen die Gedächtnisleistung der Tiere positiv beeinflusst wurde (Russo et al., 2016). Auch eine kurzfristige Verabreichung des mTOR-Inhibitors Rapamycin zeigte in Studien mit Ratten eine erhöhte neuronale Aktivität in der Amygdala und vermehrte ängstliche Verhaltensweisen (Hadamitzky et al., 2014).

In unserer Studie wurde nicht nur die Wirkung einer kurzzeitigen CsA-Einnahme auf Angst und depressive Stimmung untersucht, es sollte auch aufgezeigt werden, wie der Cortisol-Spiegel hiermit in Zusammenhang gebracht werden kann. Nach der Gabe von CsA konnten wir keine signifikanten Unterschiede zwischen den Cortisol-Spiegeln der Experimental- und Kontrollgruppe beobachten, in der mit CsA-behandelten Gruppe zeigte sich allerdings im Vergleich zu Studienbeginn eine statistisch signifikante Erniedrigung der Cortisol-Konzentration nach CsA-Einnahme.

Erniedrigte Plasmakonzentrationen von Cortisol unter CsA-Therapie zeigten sich auch in anderen Studien. In einer Humanstudie bei hypertensiven Patienten nach Leber- bzw. Herztransplantation wurde untersucht, wie CsA das Renin-Angiotensin-System beeinflusst. Es zeigten sich unter CsA-Therapie sowohl nach Leber- als auch nach Herztransplantation erniedrigte Cortisol-Spiegel im Vergleich zur gesunden Kontrollgruppe (Julien et al., 1993). Auch in einer Studie bei gesunden, männlichen Probanden konnte nach kurzzeitiger, dreitägiger CsA-Gabe neben reduzierten ACTH-Spiegeln auch reduzierte Cortisol-Werte im Plasma beobachtet werden und lassen somit eine direkte Wirkung auf die HHN-Achse vermuten (Albring et al., 2014).

Tierstudien zu Cortisol-Veränderungen unter CsA-Therapie ergaben bisher gegensätzliche Ergebnisse. Hier kam es in einer Studie mit Kaninchen zu einem Anstieg des Serum-Cortisol-Spiegels, sowohl nach niedrigen als auch nach hohen Gaben des Calcineurininhibitors (Cufer et al., 1995). In einer anderen Studie kam es bei Ratten mit induzierter adjuvanter Arthritis nach CsA-Injektion zu einem Abfall der Plasmakonzentrationen von ACTH und Kortikosteroiden und somit zu einer reduzierten Aktivität der HHN-Achse (Stephanou et al., 1992). Somit liefern sowohl Human- als auch Tierstudien Hinweise auf eine direkte Wirkung von CsA auf die HHN-Achse, die

zu einer verminderten Cortisol-Konzentration führen kann, was auch die Ergebnisse unserer Humanstudie bestätigen.

Darüber hinaus konnten wir keine signifikante Korrelation zwischen akuter Angst bzw. depressiver Stimmung und dem Cortisol-Spiegel feststellen. Die HHN-Achse als neuroendokrines Stresssystem spielt aber eine entscheidende Rolle bei der Bewältigung von Stresssituationen, zu denen auch angstbezogene Situationen gehören. Unsere gesunden Probanden waren durch die Studiensituation, Blutentnahme und Kapsleinnahme möglichen Stressoren ausgesetzt, dennoch konnten wir weder eine Zunahme hinsichtlich Angst und Depressionssymptomen noch eine damit zusammenhängende Erhöhung des Cortisol-Spiegels beobachten. In der mit CsA-behandelten Gruppe zeigte sich hingegen eine statistisch signifikante Erniedrigung der Cortisol-Konzentration.

Studien, in denen Probanden unter einer Angststörung litten, ergaben hingegen erhöhte morgendliche Cortisol-Werte (Vreeburg et al., 2010) und auch bei bestehender Major Depression zeigten sich in Studien erhöhte Basalcortisolwerte, was bei der Erkrankung mit einer Überaktivität der HHN-Achse begründet wird (Ehlert et al., 1991; Young, 2004).

Die Ergebnisse sind aber nicht ohne Weiteres mit unserer Studie vergleichbar, da in unserer Studie der Fokus auf der Veränderung von akuter Angst bzw. depressiver Stimmung bei gesunden Probanden lag und diese nicht einfach auf Studien mit Probanden, die unter einer chronischen psychischen Erkrankung leiden, übertragbar sind. Außerdem zeigten unsere Ergebnisse keine Veränderungen von Symptomen hinsichtlich Angst und Depression, so dass auch Cortisol-Veränderungen nicht zu erwarten gewesen wären.

Auch wenn es einige Studien zu Cortisol-Veränderungen bei Patienten mit vorbekannter Depression gibt, sind Studien zu subklinischer, beginnender depressiver Symptomatik rar. In Studien mit gesunden, nicht vorerkrankten Probanden, welche sich besser mit unseren Ergebnissen vergleichen lassen, zeigte sich bislang keine einheitliche Richtung. Zum Teil waren hier depressive Symptome mit eher niedrigen Basalcortisolwerten assoziiert (Brooks et al., 2009). Es gibt aber auch Studien, die belegen, dass negative

affektive Episoden mit einer erhöhten Cortisol-Ausschüttung einhergehen (Adam, 2006). Ergebnisse einer Studie mit gesunden, älteren Probanden ergaben, dass depressive Symptome mit einer erhöhten Cortisol-Antwort korrelieren (Puig-Perez et al., 2016), andere Studien zeigen aber wiederum, dass eine verminderte Cortisol-Antwort im Rahmen von akuten Stresssituationen auch mit zunehmender depressiver Symptomatik zusammenhängen kann (de Rooij et al., 2010). Und auch Studien bzgl. Cortisol-Veränderungen und akuter Angst zeigen unterschiedliche Ergebnisse. Bei ausgeprägter stressinduzierter Angst zeigte sich in einer Studie von Boudarene et al. bei gesunden Probanden ohne Vorerkrankung ein Anstieg des Cortisol-Spiegels, bei gering ausgeprägten Angstsymptomen konnte kein Anstieg beobachtet werden (Boudarene et al., 2002). Und auch eine Studie von Merz et al. bei gesunden Studenten zeigt eine positive Korrelation zwischen der Zustandsangst und dem Cortisol-Spiegel in einer akuten Stresssituation. Hier wurden Cortisol-Spiegel und Zustandsangst während eines mündlichen Vortrages bestimmt und mit den Werten an einem Kontrolltag ohne mündlichen Vortrag verglichen (Merz et al., 2015).

Ähnlich zu unseren Ergebnissen zeigen sich die Ergebnisse einer experimentellen Studie von Leininger et al, in der eine angstbezogene Situation durch Absolvieren unterschiedlicher Tests kreiert wurde. Hier konnte bei ausschließlich männlichen, jungen Probanden kein Zusammenhang zwischen der Zustandsangst und dem Cortisol-Spiegel festgestellt werden (Leininger et al., 2012). Allerdings muss man beachten, dass hier gewollt eine Angstinduktion durch Stressoren erfolgte, was kein Ziel unserer Studie war. In unserer Studie hätten zwar potentiell Ängste ausgelöst werden können, die Ausprägung potentieller Ängste der Probanden im Vergleich zur genannten Studie hätte sich aber vermutlich auf einem geringeren Niveau befunden.

Als Angstindikatoren wurden in unserer Studie neben der Zustandsangst auch die Vitalparameter Puls und Blutdruck erfasst. Da unsere Ergebnisse keine erhöhte Zustandsangst ergaben, scheint es plausibel, dass sich anhand unserer ausgewerteten Daten auch keine statistisch signifikanten Erhöhungen von Puls und Blutdruck ergaben.

Trotz unserer Ergebnisse sollte im klinischen Alltag bedacht werden, dass das Auftreten neuropsychiatrischer Symptome nach Transplantation immer auch in Zusammenhang mit der immunsuppressiven Medikation gebracht werden kann (Bechstein, 2000).

Da angenommen wird, dass neurologische Komplikationen erst bei Gabe hoher Dosen von Calcineurin-Inhibitoren sowie bei einer chronischer Gabe (Borlongan et al., 2002) auftreten, ist es sinnvoll mit Therapieregime zu arbeiten, die reduzierte Dosierungen von CsA beinhalten (Bechstein, 2000).

Da in unserer Studie nur die kurzfristige Einnahme von CsA untersucht wurde, die langfristige Gabe von CsA aber nicht Bestandteil unserer Studie war ist es nicht möglich, die Ergebnisse der kurzzeitigen CsA-Gabe auf die langfristige Gabe zu übertragen. Hier müssten weitere Studien durchgeführt werden, die bei gesunden Probanden aber aufgrund möglicher Nebenwirkungen aus ethischen Gründen nicht durchführbar wären. Weitere Studien wären auch bei Frauen oder älteren Probanden sinnvoll, da unsere Studie ausschließlich die kurzzeitige Wirkung von CsA bei männlichen, jungen Probanden untersucht hat. Diese Ergebnisse sind somit nicht einfach auf das weibliche Geschlecht oder andere Altersgruppen übertragbar. Darüber hinaus wurden bereits geschlechtsspezifische Unterschiede in der Cortisol-Ausschüttung bei depressiver Symptomatik oder Angststörung beobachtet (Zorn et al., 2017). Des Weiteren muss angemerkt werden, dass die Stichprobengröße mit $n=20$ Probanden möglicherweise zu gering ist, um minimale Unterschiede zwischen der CsA- und Placebogruppe hinsichtlich Angst- und Depressionsentwicklung aufzuzeigen. Dennoch ist anzumerken, dass minimale Unterschiede hier nicht unbedingt von klinischer Relevanz sein müssen.

Auch wären Patientenstudien sinnvoll, zum Beispiel bei Patienten nach Transplantation, da hier bereits häufig Symptome wie Angst und Stimmungsveränderungen gesehen worden sind, deren Genese aber weiter unklar bleibt. Hierbei können Faktoren wie Multimorbidität und Polypharmazie eine zusätzliche Rolle spielen, was die Ursachenfindung erschweren könnte. Auch bei Patienten mit Autoimmunerkrankungen wie der Psoriasis könnte untersucht werden, wie sich eine immunsuppressive Therapie mit CsA auf Angst und Stimmung auswirken kann. Trotzdem bleibt weiterhin die Schwierigkeit aufzuzeigen, ob allein die immunsuppressive Medikation für Verhaltensänderungen verantwortlich gemacht werden kann.

CsA scheint bei der Entwicklung von neuropsychologischen Symptomen von Bedeutung zu sein, dennoch ist der genaue Pathomechanismus der CsA-bedingten

Neurotoxizität nicht komplett verstanden und müsste weiter untersucht werden (Wijdicks, 2001).

Interessant wäre es zudem in weiteren Studien zu untersuchen, ob die kurzzeitige Einnahme anderer immunsuppressiver Medikamente, wie mTOR-Inhibitoren, auch neurotoxische oder neuropsychologische Nebenwirkungen beim Menschen hervorrufen können. Anhand von Tierstudien konnten hier bereits depressive sowie angstbezogene Verhaltensweisen beobachtet werden. Hierbei ist allerdings zu bedenken, dass mTOR-Inhibitoren zu einer Inhibition der Aktivität der Proteinkinase mTOR und der T-Zell-Proliferation führen und somit auf anderem Wege wirken als Calcineurininhibitoren (Hadamitzky et al., 2014; Yu et al., 2013).

Zusammenfassend ist zu sagen, dass unsere Studie zeigen konnte, dass eine kurzzeitige Einnahme von CsA bei gesunden, männlichen Probanden keine Auswirkungen auf die Zustandsangst hat. Auch hinsichtlich depressiver Stimmung zeigten sich keine Veränderungen. Lediglich konnte aufgezeigt werden, dass die kurzzeitige Einnahme von CsA zu einem Abfall der Cortisol-Konzentration im Plasma führt. Es konnte anhand der statistischen Analyse kein Zusammenhang zwischen den Cortisol-Werten und der Zustandsangst bzw. depressiven Symptomen festgestellt werden.

Bisherige Forschungen zeigen unterschiedliche Ergebnisse im Hinblick auf neuropsychologische Nebenwirkungen von CsA, und auch die genauen Ursachen möglicher Nebenwirkungen sind bislang nicht vollständig geklärt. Deshalb sind weitere Studien an gesunden Probanden nötig, um die Wirkung von Immunsuppressiva wie CsA auf Angst und Stimmung sowie deren Zusammenhang mit biologischen Faktoren wie Cortisol, sowohl nach kurzfristiger als auch nach chronischer Gabe zu untersuchen.

5 ZUSAMMENFASSUNG

Immunsuppressive Medikamente wie Cyclosporin A (CsA) spielen auch heute noch eine entscheidende Rolle sowohl nach Transplantation als auch bei der Therapie chronisch entzündlicher Erkrankungen. Dennoch kann die langfristige Einnahme von immunsuppressiven Medikamenten mit gravierenden Nebenwirkungen verbunden sein. Auch hinsichtlich der psychologischen Parameter Angst und Stimmung konnten bereits Nebenwirkungen festgestellt werden, wobei unklar bleibt, ob allein die immunsuppressive Medikation hierzu führt oder auch andere Faktoren wie Komorbiditäten einen Einfluss haben. Da eine Langzeitgabe des Immunsuppressivums CsA bei gesunden Menschen aus ethischen Gründen nicht durchführbar ist, in Tierstudien aber bereits nach kurzzeitiger CsA-Einnahme neurotoxische Nebenwirkungen beobachtet werden konnten, sollte diese Arbeit untersuchen, ob die kurzzeitige Einnahme des Immunsuppressivums CsA bei gesunden, männlichen Probanden zu Veränderung von Angstsymptomen und depressiver Stimmung führt. Des Weiteren sollte aufgezeigt werden, ob der Cortisol-Spiegel hiermit in Verbindung gebracht werden kann. Hierbei erhielten 20 Probanden an drei aufeinanderfolgenden Tagen insgesamt entweder viermalig CsA (2,5mg/kg) oder ein Placebo jeweils in Kapselform. Vor der ersten und nach der letzten Kapseleinnahme erfolgte das Erheben psychologischer Fragebögen sowie eine Kontrolle der Vitalparameter Blutdruck und Puls. Außerdem wurden der Cortisol- und CsA- Spiegel sowie die Interleukin-2 mRNA Expression bestimmt. Die Ergebnisse zeigen, dass eine kurzzeitige Einnahme von CsA bei gesunden, männlichen Probanden keine Auswirkungen auf die Ausprägung von Angst und depressiver Stimmung hat. Und auch eine Verbindung zwischen Angst bzw. depressiver Stimmung und dem Cortisol-Spiegel konnte durch die statistische Analyse nicht belegt werden. Lediglich konnte in den Untersuchungen beobachtet werden, dass die kurzzeitige Einnahme von CsA zu einem Abfall der Cortisol-Konzentration führt. Aufgrund der immer noch häufigen und erfolgreichen Anwendung von CsA sollten weitere Humanstudien folgen, um neurotoxische Nebenwirkungen der Therapie mit immunsuppressiven Medikamenten wie CsA und deren Wirkweise auf Angst und depressive Stimmung sowie mögliche Veränderungen auf das neuroendokrine System, vor allem auf Cortisol, zu untersuchen.

6 LITERATURVERZEICHNIS

1. Adam, E. K. (2006). Transactions among adolescent trait and state emotion and diurnal and momentary cortisol activity in naturalistic settings. *Psychoneuroendocrinology* 31, 664-679.
2. Adams, D. H., Ponsford, S., Gunson, B., Boon, A., Honigsberger, L., Williams, A., Buckels, J., Elias, E., McMaster, P. (1987). Neurological complications following liver transplantation. *Lancet* 1, 949-951.
3. Albring, A., Wendt, L., Harz, N., Engler, H., Wilde, B., Witzke, O., Schedlowski, M. (2014). Short-term treatment with the calcineurin inhibitor cyclosporine A decreases HPA axis activity and plasma noradrenaline levels in healthy male volunteers. *Pharmacology, Biochemistry and Behavior* 126, 73-76.
4. Bandelow, B., Lichte, T., Rudolf, S., Wiltink, J., Beutel, M. (2015): *Hintergrund:Angststörungen*. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg.
5. Bandelow, B., Wedekind, D., Pauls, J., Broocks, A., Hajak, G., Rütger, E. (2000). Salivary cortisol in panic attacks. *American Journal of Psychiatry* 157, 454-456.
6. Barbarino, J. M., Staats, C. E., Venkataramanan, R., Klein, T. E., Altman, R. B. (2013). PharmGKB summary: cyclosporine and tacrolimus pathways. *Pharmacogenetics and Genomics* 23, 563-585.
7. Bechstein, W. O. (2000). Neurotoxicity of calcineurin inhibitors: impact and clinical management. *Transplant International* 13, 313-326.
8. Bellwon, P., Culot, M., Wilmes, A., Schmidt, T., Zurich, M. G., Schultz, L., Schmal, O., Gramowski-Voss, A., Weiss, D. G., Jennings, P., Bal-Price, A., Testai, E., Dekant, W. (2015). Cyclosporine A kinetics in brain cell cultures and its potential of crossing the blood-brain barrier. *Toxicology in Vitro* 30, 166-175.
9. Bijl, R. V., Ravelli, A., van Zessen, G. (1998). Prevalence of psychiatric disorder in the general population: results of The Netherlands Mental Health Survey and Incidence Study (NEMESIS). *Social Psychiatry and Psychiatric Epidemiology* 33, 587-595.

10. Borel, J. F., Wiesinger, D. (1979). Studies on the mechanism of action of cyclosporin A [proceedings]. *British Journal of Pharmacology* 66, 66p-67p.
11. Borlongan, C. V., Emerich, D. F., Hoffer, B. J., Bartus, R. T. (2002). Bradykinin receptor agonist facilitates low-dose cyclosporine-A protection against 6-hydroxydopamine neurotoxicity. *Brain Research* 956, 211-220.
12. Bösche, K., Weissenborn, K., Christians, U., Witzke, O., Engler, H., Schedlowski, M., Hadamitzky, M. (2015). Neurobehavioral consequences of small molecule-drug immunosuppression. *Neuropharmacology* 96, 83-93.
13. Boudarene, M., Legros, J. J., Timsit-Berthier, M. (2002). [Study of the stress response: role of anxiety, cortisol and DHEAs]. *Encephale* 28, 139-146.
14. Brooks, K. P., Robles, T. F. (2009). Recent depressive and anxious symptoms predict cortisol responses to stress in men. *Psychoneuroendocrinology* 34, 1041-1049.
15. Busch, M., Maske, U., Ryl, L., Schlack, R., Hapke, U. (2013). Prävalenz von depressiver Symptomatik und diagnostizierter Depression bei Erwachsenen in Deutschland-Ergebnisse der Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland (DEGS1). *Bundesgesundheitsblatt* 2013
16. Calne, R. Y., White, D. J., Thiru, S., Evans, D. B., McMaster, P., Dunn, D. C., Craddock, G. N., Pentlow, B. D., Rolles, K. (1978). Cyclosporin A in patients receiving renal allografts from cadaver donors. *Lancet* 2, 1323-1327.
17. Castrejon, I., Gibson, K. A., Pincus, T. (2013). Efficacy and safety of methotrexate in combination with other non-biologic disease-modifying antirheumatic drugs (DMARDs) in treatment of rheumatoid arthritis. *Bull Hosp Jt Dis* (2013) 71 Suppl 1, S20-28.
18. Cefalu, W. T., Pardridge, W. M. (1985). Restrictive Transport of a Lipid-Soluble Peptide (Cyclosporin) Through the Blood-Brain Barrier. *Journal of Neurochemistry* 45, 1954-1956.
19. Chrousos, G. P., Gold, P. W. (1992). The concepts of stress and stress system disorders. Overview of physical and behavioral homeostasis. *JAMA* 267, 1244-1252.

20. Craven, J. L. (1991). Cyclosporine-associated organic mental disorders in liver transplant recipients. *Psychosomatics* 32, 94-102.
21. Crone, C. C., Gabriel, G. M. (2004). Treatment of anxiety and depression in transplant patients: pharmacokinetic considerations. *Clinical Pharmacokinetics* 43, 361-394.
22. Cufer, T., Vrhovec, I., Skrk, J., Pfeifer, M., Pajk, B., Zakotnik, B., Filipic, B., Rode, B., Sikic, B. I. (1995). Cyclosporine A increases serum cortisol levels in rabbits. *Anti-Cancer Drugs* 6, 615-618.
23. de Groen, P. C., Aksamit, A. J., Rakela, J., Forbes, G. S., Krom, R. A. (1987). Central nervous system toxicity after liver transplantation. The role of cyclosporine and cholesterol. *New England Journal of Medicine* 317, 861-866.
24. de Rooij, S. R., Schene, A. H., Phillips, D. I., Roseboom, T. J. (2010). Depression and anxiety: Associations with biological and perceived stress reactivity to a psychological stress protocol in a middle-aged population. *Psychoneuroendocrinology* 35, 866-877.
25. Dew, M. A., Kormos, R. L., DiMartini, A. F., Switzer, G. E., Schulberg, H. C., Roth, L. H., Griffith, B. P. (2001). Prevalence and risk of depression and anxiety-related disorders during the first three years after heart transplantation. *Psychosomatics* 42, 300-313.
26. Dougados, M., Duchesne, L., Awada, H., Amor, B. (1989). Assessment of efficacy and acceptability of low dose cyclosporin in patients with rheumatoid arthritis. *Annals of the Rheumatic Diseases* 48, 550-556.
27. Ebmeier, K. P., Donaghey, C., Steele, J. D. (2006). Recent developments and current controversies in depression. *Lancet* 367, 153-167.
28. Ehlert, U., Patalla, U., Kirschbaum, C., Piedmont, E., Hellhammer, D. (1991). Postpartum blues: Salivary cortisol and psychological factors. *Journal of Psychosomatic Research* 34, 319-325.
29. Faulds, D., Goa, K. L., Benfield, P. (1993). Cyclosporin. A review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties, and therapeutic use in immunoregulatory disorders. *Drugs* 45, 953-1040.

30. Fiksdal, A., Hanlin, L., Kuras, Y., Gianferante, D., Chen, X., Thoma, M. V., Rohleder, N. (2019). Associations between symptoms of depression and anxiety and cortisol responses to and recovery from acute stress. *Psychoneuroendocrinology* 102, 44-52.
31. Fujisaki, Y., Yamauchi, A., Dohgu, S., Sunada, K., Yamaguchi, C., Oishi, R., Kataoka, Y. (2002). Cyclosporine A-increased nitric oxide production in the rat dorsal hippocampus mediates convulsions. *Life Sciences* 72, 549-556.
32. Goodyer, I. M., Herbert, J., Tamplin, A. (2003). Psychoendocrine antecedents of persistent first-episode major depression in adolescents: a community-based longitudinal enquiry. *Psychological Medicine* 33, 601-610.
33. Gottschalk, S., Cummins, C. L., Leibfritz, D., Christians, U., Benet, L. Z., Serkova, N. J. (2011). Age and sex differences in the effects of the immunosuppressants cyclosporine, sirolimus and everolimus on rat brain metabolism. *Neurotoxicology* 32, 50-57.
34. Hadamitzky, M., Herring, A., Keyvani, K., Doenlen, R., Krügel, U., Bösche, K., Orłowski, K., Engler, H., Schedlowski, M. (2014). Acute systemic rapamycin induces neurobehavioral alterations in rats. *Behavioural Brain Research* 273, 16-22.
35. Harder, F., Loertscher, R., Thiel, G. (1983). Cyclosporin in cadaveric renal transplantation: one-year follow-up of a multicentre trial. *Lancet* 2, 986-989.
36. Hariharan, S., Johnson, C. P., Bresnahan, B. A., Taranto, S. E., McIntosh, M. J., Stablein, D. (2000). Improved graft survival after renal transplantation in the United States, 1988 to 1996. *New England Journal of Medicine* 342, 605-612.
37. Härter, M., Schorr, S., Schneider, F. (2017). Grundlagen S3-Leitlinie/Nationale VersorgungsLeitlinie Unipolare Depression. S. 19-32. Berlin, Heidelberg
38. Herrmann, C., Buss, U., Snaith, R. (1995). *HADS-D - Hospital Anxiety and Depression Scale - Deutsche Version: Ein Fragebogen zur Erfassung von Angst und Depressivität in der somatischen Medizin*. Bern.

39. Ho, V. C., Griffiths, C. E., Albrecht, G., Vanaclocha, F., Leon-Dorantes, G., Atakan, N., Reitamo, S., Ohannesson, A., Mork, N. J., Clarke, P., Pfister, P., Paul, C. (1999). Intermittent short courses of cyclosporin (Neoral(R)) for psoriasis unresponsive to topical therapy: a 1-year multicentre, randomized study. The PISCES Study Group. *British Journal of Dermatology* 141, 283-291.
40. Hryniewiecka, E., Zegarska, J., Zochowska, D., Samborowska, E., Jazwiec, R., Kosieradzki, M., Nazarewski, S., Dadlez, M., Paczek, L. (2018). Cardiovascular Disease in Kidney Transplantation and Its Association With Blood Concentrations of Cyclosporine and Cyclosporine Metabolites. *Transplantation Proceedings* 50, 1850-1854.
41. Jacobi, F., Hofler, M., Strehle, J., Mack, S., Gerschler, A., Scholl, L., Busch, M. A., Maske, U., Hapke, U., Gaebel, W., Maier, W., Wagner, M., Zielasek, J., Wittchen, H. U. (2014). [Mental disorders in the general population : Study on the health of adults in Germany and the additional module mental health (DEGS1-MH)]. *Nervenarzt* 85, 77-87.
42. Jacobi, F., Wittchen, H. U., Holting, C., Hofler, M., Pfister, H., Muller, N., Lieb, R. (2004). Prevalence, co-morbidity and correlates of mental disorders in the general population: results from the German Health Interview and Examination Survey (GHS). *Psychological Medicine* 34, 597-611.
43. Jindal, R. M., Joseph, J. T., Morris, M. C., Santella, R. N., Baines, L. S. (2003). Noncompliance after kidney transplantation: a systematic review. *Transplantation Proceedings* 35, 2868-2872.
44. Julien, J., Farge, D., Kreft-Jais, C., Guyene, T. T., Plouin, P. F., Houssin, D., Carpentier, A., Corvol, P. (1993). Cyclosporine-induced stimulation of the renin-angiotensin system after liver and heart transplantation. *Transplantation* 56, 885-891.
45. Kahan, B. D. (1999). Cyclosporine: a revolution in transplantation. *Transplantation Proceedings* 31, 14s-15s.
46. Kahan, B. D. (2004). Therapeutic drug monitoring of cyclosporine: 20 years of progress. *Transplantation Proceedings* 36, 378s-391s.
47. Kahan, B. D., Flechner, S. M., Lorber, M. I., Golden, D., Conley, S., Van Buren, C. T. (1987). Complications of cyclosporine-prednisone immunosuppression in

402 renal allograft recipients exclusively followed at a single center for from one to five years. *Transplantation* 43, 197-204.

48. Kahl, A. L., Kirchhof, J., Futing, A., Hutter, B. O., Wilde, B., Witzke, O., Benson, S., Hadamitzky, M., Schedlowski, M. (2017). Acute administration of cyclosporine A does not impair attention or memory performance in healthy men. *Behavioural Pharmacology* 28, 255-261.
49. Kessler, R. C., Berglund, P., Demler, O., Jin, R., Merikangas, K. R., Walters, E. E. (2005). Lifetime prevalence and age-of-onset distributions of DSM-IV disorders in the National Comorbidity Survey Replication. *Archives of General Psychiatry* 62, 593-602.
50. Kleine, B., Rossmanith, W. (2014): *Hormone und Hormonsystem - Lehrbuch der Endokrinologie* (3., vollst. überarb. und erw. Aufl. 2014). Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg.
51. Klintmalm, G. B., Iwatsuki, S., Starzl, T. E. (1981). Nephrotoxicity of cyclosporin A in liver and kidney transplant patients. *Lancet* 1, 470-471.
52. Klumbies, E., Braeuer, D., Hoyer, J., Kirschbaum, C. (2014). The reaction to social stress in social phobia: discordance between physiological and subjective parameters. *PloS One* 9, e105670.
53. Laux, L., Glanzmann, P., Schaffner, P., Spielberger, C. D. (1981): *Das State-Trait-Angstinventar (STAI). Theoretische Grundlagen und Handanweisung.*
54. Leininger, S., Skeel, R. (2012). Cortisol and Self-report Measures of Anxiety as Predictors of Neuropsychological Performance. *Archives of Clinical Neuropsychology* 27, 318-328.
55. Lind, M. J., McWilliam, L., Jip, J., Scarffe, J. H., Morgenstern, G. R., Chang, J. (1989). Cyclosporin associated demyelination following allogeneic bone marrow transplantation. *Hematological Oncology* 7, 49-52.
56. Lindenfeld, J., Miller, G. G., Shakar, S. F., Zolty, R., Lowes, B. D., Wolfel, E. E., Mestroni, L., Page, R. L., 2nd, Kobashigawa, J. (2004). Drug therapy in the heart transplant recipient: part II: immunosuppressive drugs. *Circulation* 110, 3858-3865.

57. Lopez, A. D., Mathers, C. D., Ezzati, M., Jamison, D. T., Murray, C. J. (2006). Global and regional burden of disease and risk factors, 2001: systematic analysis of population health data. *Lancet* 367, 1747-1757.
58. Martinez-Sanchis, S., Bernal, M. C., Montagud, J. V., Candela, G., Crespo, J., Sancho, A., Pallardo, L. M. (2011). Effects of immunosuppressive drugs on the cognitive functioning of renal transplant recipients: a pilot study. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology* 33, 1016-1024.
59. Merz, C. J., Wolf, O. T. (2015). Examination of cortisol and state anxiety at an academic setting with and without oral presentation. *Stress* 18, 138-142.
60. Mineur, Y. S., Taylor, S. R., Picciotto, M. R. (2014). Calcineurin downregulation in the amygdala is sufficient to induce anxiety-like and depression-like behaviors in C57BL/6J male mice. *Biological Psychiatry* 75, 991-998.
61. Nast, A., Amelunxen, L., Augustin, M., Boehncke, W. H., Dressler, C., Gaskins, M., Harle, P., Hoffstadt, B., Klaus, J., Koza, J., Mrowietz, U., Ockenfels, H. M., Philipp, S., Reich, K., Rosenbach, T., Rzany, B., Schlaeger, M., Schmid-Ott, G., Sebastian, M., von Kiedrowski, R., Weberschock, T. (2018). S3-Leitlinie zur Therapie der Psoriasis vulgaris Update - Kurzfassung Teil 1 - Systemische Therapie. *J Dtsch Dermatol Ges* 16, 645-670.
62. Noohi, S., Khaghani-Zadeh, M., Javadipour, M., Assari, S., Najafi, M., Ebrahiminia, M., Pourfarziani, V. (2007). Anxiety and depression are correlated with higher morbidity after kidney transplantation. *Transplantation Proceedings* 39, 1074-1078.
63. Offermanns, S. (2016). *Immunsuppressiva, Immunmodulatoren Pharmakologie und Toxikologie: Von den molekularen Grundlagen zur Pharmakotherapie*. S. 213-225. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg
64. Pacheco-Lopez, G., Doenlen, R., Krugel, U., Arnold, M., Wirth, T., Riether, C., Engler, A., Niemi, M. B., Christians, U., Engler, H., Schedlowski, M. (2013). Neurobehavioural activation during peripheral immunosuppression. *International Journal of Neuropsychopharmacology* 16, 137-149.

65. Piotrowski, P. C., Lutkowska, A., Tsibulski, A., Karczewski, M., Jagodzinski, P. P. (2017). Neurologic complications in kidney transplant recipients. *Folia Neuropathologica* 55, 86-109.
66. Ponticelli, C. (2005). Cyclosporine: from renal transplantation to autoimmune diseases. *Annals of the New York Academy of Sciences* 1051, 551-558.
67. Powers, S. I., Laurent, H. K., Gunlicks-Stoessel, M., Balaban, S., Bent, E. (2016). Depression and anxiety predict sex-specific cortisol responses to interpersonal stress. *Psychoneuroendocrinology* 69, 172-179.
68. Pudlo, R., Piegza, M., Zakliczynski, M., Zembala, M. (2009). The occurrence of mood and anxiety disorders in heart transplant recipients. *Transplantation Proceedings* 41, 3214-3218.
69. Puig-Perez, S., Villada, C., Pulopulos, M. M., Hidalgo, V., Salvador, A. (2016). How are neuroticism and depression related to the psychophysiological stress response to acute stress in healthy older people? *Physiology and Behavior* 156, 128-136.
70. Qato, D., Ozenberger, K., Olsson, M. (2018). Prevalence of prescription medications with depression as a potential adverse effect among adults in the United States. *JAMA* 319, 2289-2298.
71. Reece, D. E., Frei-Lahr, D. A., Shepherd, J. D., Dorovini-Zis, K., Gascoyne, R. D., Graeb, D. A., Spinelli, J. J., Barnett, M. J., Klingemann, H. G., Herzig, G. P., et al. (1991). Neurologic complications in allogeneic bone marrow transplant patients receiving cyclosporin. *Bone Marrow Transplantation* 8, 393-401.
72. Rosmarin, D. M., Lebwohl, M., Elewski, B. E., Gottlieb, A. B. (2010). Cyclosporine and psoriasis: 2008 National Psoriasis Foundation Consensus Conference. *Journal of the American Academy of Dermatology* 62, 838-853.
73. Russo, E., Leo, A., Crupi, R., Aiello, R., Lippiello, P., Spiga, R., Chimirri, S., Citraro, R., Cuzzocrea, S., Constanti, A., De Sarro, G. (2016). Everolimus improves memory and learning while worsening depressive- and anxiety-like behavior in an animal model of depression. *Journal of Psychiatric Research* 78, 1-10.

74. Sato, Y., Takayanagi, Y., Onaka, T., Kobayashi, E. (2007). Impact of cyclosporine upon emotional and social behavior in mice. *Transplantation* 83, 1365-1370.
75. Sheth, T. N., Ichise, M., Kucharczyk, W. (1999). Brain perfusion imaging in asymptomatic patients receiving cyclosporin. *AJNR: American Journal of Neuroradiology* 20, 853-856.
76. Silbernagl, S., Despopoulos jr, A., Draguhn, A. (2018). Nebennierenrinde: Glucocortico(steroid)e. In: S. Silbernagl, A. Despopoulos jr, A. Draguhn (Eds.): *Taschenatlas Physiologie*. 9., vollständig überarbeitete Auflage ed.: Georg Thieme Verlag
77. Somers, J. M., Goldner, E. M., Waraich, P., Hsu, L. (2006). Prevalence and incidence studies of anxiety disorders: a systematic review of the literature. *Canadian Journal of Psychiatry. Revue Canadienne de Psychiatrie* 51, 100-113.
78. Spielberger, C. D., Gorsuch, R. L., Lushene, R. E. (1970). *State-Trait Anxiety Inventory, Manual for the State-Trait Anxiety Inventory*. Palo Alto, CA.
79. Stein, D. J., Scott, K. M., de Jonge, P., Kessler, R. C. (2017). Epidemiology of anxiety disorders: from surveys to nosology and back. *Dialogues in Clinical Neuroscience* 19, 127-136.
80. Stephanou, A., Sarlis, N. J., Knight, R. A., Lightman, S. L., Chowdrey, H. S. (1992). Effects of cyclosporine A on the hypothalamic-pituitary-adrenal axis and anterior pituitary interleukin-6 mRNA expression during chronic inflammatory stress in the rat. *Journal of Neuroimmunology* 41, 215-222.
81. Su, L., Yin, L., Yang, J., Sun, L. (2019). Correlation between gene polymorphism and blood concentration of calcineurin inhibitors in renal transplant recipients: An overview of systematic reviews. *Medicine (Baltimore)* 98, e16113.
82. Tedesco, D., Haragsim, L. (2012). Cyclosporine: a review. *J Transplant* 2012, 230386.

83. Tolou-Ghamari, Z., Mortazavi, M., Palizban, A. A., Najafi, M. R. (2015). The investigation of correlation between Iminoral concentration and neurotoxic levels after kidney transplantation. *Adv Biomed Res* 4, 59.
84. Trullemans, F., Grignard, F., Van Camp, B., Schots, R. (2001). Clinical findings and magnetic resonance imaging in severe cyclosporine-related neurotoxicity after allogeneic bone marrow transplantation. *European Journal of Haematology* 67, 94-99.
85. Truwit, C. L., Denaro, C. P., Lake, J. R., DeMarco, T. (1991). MR imaging of reversible cyclosporin A-induced neurotoxicity. *AJNR: American Journal of Neuroradiology* 12, 651-659.
86. Tsuji, A., Tamai, I., Sakata, A., Tenda, Y., Terasaki, T. (1993). Restricted transport of cyclosporin A across the blood-brain barrier by a multidrug transporter, P-glycoprotein. *Biochemical Pharmacology* 46, 1096-1099.
87. Vitko, S., Viklicky, O. (2004). Cyclosporine renal dysfunction. *Transplantation Proceedings* 36, 243s-247s.
88. von Hörsten, S., Exton, M. S., Voge, J., Schult, M., Nagel, E., Schmidt, R. E., Westermann, J., Schedlowski, M. (1998). Cyclosporine A affects open field behavior in DA rats. *Pharmacology, Biochemistry and Behavior* 60, 71-76.
89. Vorspan, F., Mehtelli, W., Dupuy, G., Bloch, V., Lepine, J. P. (2015). Anxiety and substance use disorders: co-occurrence and clinical issues. *Curr Psychiatry Rep* 17, 4.
90. Vreeburg, S. A., Zitman, F. G., van Pelt, J., Derijk, R. H., Verhagen, J. C., van Dyck, R., Hoogendijk, W. J., Smit, J. H., Penninx, B. W. (2010). Salivary cortisol levels in persons with and without different anxiety disorders. *Psychosomatic Medicine* 72, 340-347.
91. Wagner, O., Schreier, E., Heitz, F., Maurer, G. (1987). Tissue distribution, disposition, and metabolism of cyclosporine in rats. *Drug Metabolism and Disposition: The Biological Fate of Chemicals* 15, 377-383.
92. Wijdicks, E. F. M. (2001). Neurotoxicity of immunosuppressive drugs. *Liver Transplantation* 7, 937-942.

93. Wong, W., Venetz, J. P., Tolkoﬀ-Rubin, N., Pascual, M. (2005). 2005 immunosuppressive strategies in kidney transplantation: which role for the calcineurin inhibitors? *Transplantation* 80, 289-296.
94. Yardimci, N., Colak, T., Sevmis, S., Benli, S., Zileli, T., Haberal, M. (2008). Neurologic complications after renal transplant. *Experimental and Clinical Transplantation* 6, 224-228.
95. Yi, H., Kim, S. H., Park, H. G., Yu, H. S., Kim, Y. S. (2011). The effect of systemic injection of cyclosporin A on the phosphorylation of the PKC substrates MARCKS and GAP43 in the rat hippocampus. *Neuroscience Letters* 497, 17-21.
96. Young, A. H. (2004). Cortisol in mood disorders. *Stress* 7, 205-208.
97. Yu, J. J., Zhang, Y., Wang, Y., Wen, Z. Y., Liu, X. H., Qin, J., Yang, J. L. (2013). Inhibition of calcineurin in the prefrontal cortex induced depressive-like behavior through mTOR signaling pathway. *Psychopharmacology* 225, 361-372.
98. Zigmond, A. S., Snaith, R. P. (1983). The Hospital Anxiety and Depression Scale. *Acta Psychiatrica Scandinavica* 67, 361-370.
99. Zorn, J. V., Schür, R. R., Boks, M. P., Kahn, R. S., Joëls, M., Vinkers, C. H. (2017). Cortisol stress reactivity across psychiatric disorders: A systematic review and meta-analysis. *Psychoneuroendocrinology* 77, 25-36.

7 TABELLENVERZEICHNIS

Tabelle 1: Soziodemographische, psychologische Charakteristika und Vitalparameter der Probanden zur Baseline 32

Tabelle 2: Kardiovaskuläre Parameter vor (T1) und nach (T3) der Gabe von CsA bzw. Placebo..... 34

8 ABBILDUNGSVERZEICHNIS

Abbildung 1: Studiendesign	24
Abbildung 2: Il-2 mRNA Expression vor und nach der Gabe von CsA bzw. Placebo..	35
Abbildung 3: Cortisol-Spiegel vor und nach der Gabe von CsA bzw. Placebo	36
Abbildung 4: CsA-Spiegel vor und nach der Gabe von CsA bzw. Placebo.....	37
Abbildung 5: STADI state anxiety und STADI state depression vor und nach der Gabe von CsA bzw. Placebo.....	39

9 ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

ACTH	Adrenocorticotropes Hormon
ANOVA	Analysis of variance
BHS	Blut-Hirn-Schranke
BMI	Body-Mass-Index
cDNA	Komplementäre DNS
CRH	Corticotropin-releasing Hormon
CsA	Cyclosporin A
CYP3A4	Cytochrom P450 3A4
CYP450 3A	Cytochrom P450 3A

EDTA	Ethylendiamintetraessigsäure
EEG	Elektroenzephalogramm
ELISA	Enzyme linked immunosorbent Assays
HADS	Hospital Anxiety and Depression Scale
HBSS	Hanks' Balanced Salt Solution
HHN-Achse	Hypothalamus-Hypophysen-Nebennieren-Achse
Il-2	Interleukin-2
mRNA	Messenger Ribonukleinsäure
MRT	Magnetresonanztomographie
mTOR	mammalian target of rapamycin
MW	Mittelwert

n.d.	nicht detektierbar
NFAT	nuklearer Faktor aktivierter T-Zellen
PBMC	Mononukleäre Zellen des peripheren Blutes
PCR	Polymerase-Kettenreaktion
Schl./Min	Schläge/Minute
SD	Standardabweichung
STADI	State-Trait-Angst-Depressions-Inventar
STAI	State-Trait-Angstinventar
T1	Tag 1
T3	Tag 3
USA	United States of America

ZNS

Zentrales Nervensystem

10 DANKSAGUNG

Besonders bedanken möchte ich mich zunächst bei meinem Doktorvater Prof. Dr. Manfred Schedlowski für die Möglichkeit der Anfertigung dieser Dissertation und der Betreuung während dieser Zeit.

Des Weiteren möchte ich dem gesamten Team des Institutes für Medizinischen Psychologie des Universitätsklinikums Essen meinen herzlichen Dank für die freundliche Aufnahme ins Team aussprechen sowie die stetige Unterstützung während der Studie.

Ein besonderer Dank gilt hier meinen Betreuerinnen Dr. Julia Kirchhoff und vor allem Dr. Anna Lena Friedel, die mir sowohl während der Studie als auch danach bei jeglichen Problemen und Fragen zur Seite standen und mich zur Fertigstellung dieser Arbeit motiviert haben. An dieser Stelle möchte ich zudem den anderen medizinischen Doktoranden für eine entspannte Arbeitsatmosphäre und eine gute Zusammenarbeit während der Studie danken.

Zuletzt möchte ich mich bei meinem Ehemann Gerrit und meiner Familie bedanken, die mich vertrauensvoll in jeglichen Lebenslagen begleiten und unterstützen und so auch maßgeblich dazu beigetragen haben, dass ich diese Arbeit fertigstellen konnte.

11 LEBENSLAUF

Der Lebenslauf ist in der Online-Version aus Gründen des Datenschutzes nicht enthalten.