

DISS. ETH Nr. 11087

**Psychoneuroimmunologie und HIV-Infektion:
Eine Längsschnittstudie mit HIV-infizierten Personen**

Abhandlung

zur Erlangung des Titels

DOKTOR DER NATURWISSENSCHAFTEN

der

EIDGENÖSSISCHEN TECHNISCHEN HOCHSCHULE

ZÜRICH

vorgelegt von

Peter Brauchli

Dipl. Natw. ETH

geboren am 26. März 1963

von Diessenhofen, TG

Angenommen im Antrag von:

Prof. Dr. Hans Zeier, Referent

Prof. Dr. Helmut Krueger, Korreferent

Prof. Dr. Meinrad Perrez, Korreferent

1995

Kurzfassung

Die Fragestellung der vorliegenden Längsschnittstudie war, ob es Zusammenhänge zwischen psychosozialen Variablen und dem Verlauf der HIV-Infektion gibt. 36 HIV-infizierte Personen (23 Männer und 13 Frauen) nahmen freiwillig an dieser Untersuchung teil. Zu Beginn der Studie befanden sich 11 Personen im klinischen Stadium CDC II, 11 im Stadium CDC III und 14 im Stadium CDC IV. Immunmarker (CD4-Zellenzahl, CD4-Prozent-Wert, CD4/CD8-Ratio) standen von 21 HIV-infizierten Personen zur Verfügung. Diese Probanden nahmen keine antiretrovirale Medikamente zu sich und kannten in der Regel ihre aktuellen Immunmarker nicht, als sie die Fragebogen ausfüllten. Eine Kontrollgruppe, bestehend aus 16 Männern und 13 Frauen ohne HIV-Diagnose, wurde nach demselben Versuchsplan untersucht. Hypothesen wurden aufgrund des biopsychosozialen Krankheitsmodells formuliert.

Drei Erhebungen fanden im Abstand von je etwa sieben Monaten statt. Zu jedem dieser Termine füllten die Teilnehmer validierte Fragebogen zu den folgenden Bereichen aus: Einschätzung der persönlichen Situation, psychisches Befinden, subjektive Beeinträchtigung durch körperliche Beschwerden und transaktionales Coping. Die Probanden beider Gruppen machten Angaben zu verschiedenen Kontrollvariablen. Bei den HIV-infizierten Teilnehmern wurden zusätzlich Formen der Krankheitsbewältigung, die Anamnese und die HIV-assoziierten körperlichen Beschwerden erhoben.

Die Teilnehmer führten zu jedem der drei Termine eine Entspannungsübung (Entspannungsmusik oder audiovisuelle Stimulation) durch. Dabei wurden die folgenden physiologischen Variablen vor und während der Entspannungsübung registriert: tonisches Elektromyogramm, phasisches Elektromyogramm, elektrischer Hautleitwert, Fingertemperatur und Pulsrate. Prä- und Post-Werte wurden für Speichel-Cortisol, Speichel-Immunglobulin A und die selbsteingeschätzte Zustandsangst erhoben.

Die HIV-infizierten Personen schätzten ihre momentane Situation als bedrohlicher ein im Vergleich mit den Teilnehmern der Kontrollgruppe. Erstere zeichneten sich zudem durch mehr Angstgefühle und erhöhte Depressivität aus. Ferner fühlten sie sich stärker durch körperliche Beschwerden beeinträchtigt.

Beide Gruppen zeigten eine deutliche physiologische und psychische Entspannungsreaktion. Diese äusserte sich in einer Verringerung der Werte des tonischen und phasischen Elektromyogramms, des Hautleitwerts, der Pulsrate, des Speichel-Cortisols und der Zustandsangst. Die Fingertemperatur und die Konzentration des Speichel-Immunglobulin A nahmen zu. Entspannungsübungen können somit im Kontext einer HIV-Infektion zur Senkung der physiologischen Aktiviertheit und zur Steigerung des subjektiven Befindens eingesetzt werden.

Die Pulsrate war in der Gruppe der HIV-infizierten Personen sowohl vor, als auch während der Entspannungsübung höher als in der Kontrollgruppe. Zudem korrelierten die Werte der Pulsrate vor der Entspannungsübung in der Gruppe der HIV-infizierten Personen positiv mit der selbsteingeschätzten Depressivität ($r = .40$). Die beobachtete Erhöhung könnte somit eine Folge der beeinträchtigten Befindlichkeit sein.

Bei den Speichel-Cortisol-Werten vor der Entspannungsübung zeigte sich kein Gruppenunterschied. Hingegen waren die Werte nach der Entspannungsübung bei den HIV-infizierten Personen deutlich höher als bei den Teilnehmern der Kontrollgruppe. Dies deutet auf eine geringere Fähigkeit der HIV-infizierten Personen hin, die Aktivität der Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinde-Achse zu senken.

Die Speichel-Cortisol-Werte vor der Entspannungsübung korrelierten positiv mit der Depressivität ($r = .23$). Die Cortisol-Werte nach der Entspannungsübung hingen negativ mit der CD4-Zellenzahl ($r = -.28$), dem CD4-Prozent-Wert ($r = -.26$) und der CD4/CD8-Ratio ($r = -.27$) zusammen. Diese Befunde legen nahe, dass eine beeinträchtigte Befindlichkeit in dieser Stichprobe zu einem erhöhten Cortisol-Spiegel führen kann. Zudem könnte sich dieser erhöhte Cortisol-Spiegel bei den HIV-infizierten Personen immunsuppressiv auswirken.

Im Querschnitt zeigten sich inkonsistente Zusammenhänge zwischen den Indikatoren des Befindens und den Immunmarkern. Im Längsschnitt hingen erhöhte depressive Gefühle bei der Ersterhebung mit einem stärkeren Abfall der CD4-Prozent-Werte und der CD4/CD8-Ratio zusammen. Dieser Befund zeigte sich über die Periode zwischen Erst- und Zweiterhebung (7 Monate), aber nicht über die Periode zwischen Erst- und Dritterhebung (15 Monate). Diese Ergebnisse bedeuten, dass eine psychische Beeinträchtigung zu Beginn der Studie für einen stärkeren Abfall der Immunmarker über die folgenden sieben Monate mitverantwortlich sein könnte.

Innerhalb der Gruppe der HIV-infizierten Personen wurden Untergruppen gebildet. Dabei wurde unterschieden zwischen Personen, deren CD4/CD8-Ratio zwischen Erst- und Zweiterhebung stark abfiel und solchen, bei denen die CD4/CD8-Ratio relativ stabil blieb. Zwischen diesen Untergruppen ergaben sich bei der Erst- und der Zweiterhebung bedeutsame Unterschiede in mehreren Bereichen. Personen mit einem Abfall der CD4/CD8-Ratio zeichneten sich durch eine negativere Einschätzung der momentanen persönlichen Situation, mehr Angstgefühle und erhöhte Depressivität aus. Zudem fühlten sie sich stärker durch körperliche Beschwerden beeinträchtigt als Personen, deren Immunstatus relativ konstant blieb. Dagegen zeigten sich keine signifikanten Unterschiede beim Genussmittelkonsum, Medikamentengebrauch und bei den HIV-assoziierten körperlichen Beschwerden. Eine analoge Untergruppenbildung mit den Daten der Ersterhebung und der Dritterhebung bestätigte im wesentlichen die Ergebnisse, die bei der Einteilung über die Periode von 7 Monaten gefunden wurden.

Die Studie liefert Hinweise, dass die Veränderung des Immunstatus bei HIV-infizierten Personen mit dem psychischen Befinden zusammenhängt. Eine beeinträchtigte psychische Befindlichkeit muss deshalb bei HIV-infizierten Personen als mögliche Mitursache für eine voranschreitende Immunsuppression in Betracht gezogen werden.

Summary

The aim of the present study was to reveal whether there are any relationships between psychosocial variables and the course of HIV-infection. Thirty-six HIV-infected persons (23 males and 13 females) volunteered to participate in a longitudinal study. At the beginning of the study, 11 persons met criteria for clinical stage CDC II, 11 for CDC III, and 14 for CDC IV. Immune measures (CD4-count, CD4-percentage and CD4/CD8-ratio) were available for 21 HIV-infected persons. These participants did not take antiretroviral medication and they usually were not aware of their actual immune measures when filling out questionnaires. A control group, composed of 16 males and 13 females without HIV-diagnosis, was investigated according to the same design.

There were three investigations (T1, T2, T3), each separated by approximately seven months. At each investigation, participants answered validated questionnaires on the following themes: evaluation of personal situation, anxiety, depression, physical symptoms and coping. Participants of both groups indicated several control variables. HIV-associated physical symptoms were evaluated for the HIV-infected persons additionally.

At each of the three investigations, a 20-min relaxation session (audio-visual stimulation or relaxing sounds) took place, whereby the following physiological variables were continuously recorded: tonic electromyogram, phasic electromyogram, skin conductance level, finger temperature, and heart rate. Pre- and post-values of salivary cortisol, salivary immunoglobulin A, and state anxiety were also assessed.

HIV-infected persons evaluated their personal situation as more threatening in comparison with controls. They had higher scores of anxiety and depression and indicated to suffer from more physical symptoms.

Both groups showed a physiological and psychological relaxation response. Tonic and phasic electromyogram, skin conductance level, heart rate, salivary cortisol, and state anxiety decreased during relaxation. Finger temperature and salivary immunoglobulin A increased. Thus, relaxation procedures may be recommended in the context of HIV-infection for reducing physiological activation and anxiety.

Heart rate was higher for HIV-infected persons prior to relaxation as well as during relaxation as compared with controls. Furthermore, heart rate prior to relaxation was positively associated with self-rated depression ($r = .40$) for HIV-infected participants. Therefore, the observed increase could be a consequence of higher distress level in HIV-infected persons.

Salivary cortisol prior to relaxation did not differ between groups. However, values after relaxation were higher for HIV-infected persons. These findings indicate a restricted ability to lower activity of the hypothalamico-pituitary-adrenocortical-system in HIV-infected persons.

Salivary cortisol prior to relaxation was positively related to depression ($r = .23$). Cortisol after relaxation was negatively correlated with CD4-count ($r = -.28$), CD4-percentage ($r = -.26$), and CD4/CD8-ratio ($r = -.27$). These findings indicate that distress

XII

might increase cortisol secretion. Furthermore, the elevated cortisol level might be immunosuppressive in the present sample of HIV-infected persons.

Cross-sectional data of anxiety and depression were inconsistently associated with immune measures. In the longitudinal analysis, however, higher depression at the first investigation (T1) was associated with a steeper decrease of CD4-percentage and CD4/CD8-ratio. This association was obvious for the seven-month period (T1 to T2) but not for the 15-month-period (T1 to T3). These findings indicate that higher distress level at the beginning of the study could be associated with a steeper decrease of immune measures during the following seven month.

Subgroups were constructed, in the way that HIV-infected persons with the steepest decrease in CD4/CD8-ratio over the period from T1 to T2 were dissociated from persons who's CD4/CD8-ratio remained relatively stable. Several significant differences were found between these two groups. Participants with a decrease in CD4/CD8-ratio had a more negative evaluation of their personal situation and higher level of anxiety and depression at T1 and at T2. Furthermore, they complained of more physical symptoms as compared with persons, whose immune measures kept relatively stable. On the other hand, there were no significant group-differences with respect to alcohol and coffee intake, consumption of medication and number of HIV-associated physical symptoms. Similar constructed subgroups across the period from T1 to T3 confirmed the findings obtained with the subgroups formed across T1 and T2.

Data of the present study suggest that changes in immune status in HIV-infected subjects are associated with the level of distress. It is recommended that a high level of distress is taken into account as a cofactor for progressing immunosuppression with HIV-infected persons.