

Der Einfluß von Hypnose und Streß auf den Verlauf verzögerter allergischer Reaktionen: Eine Replikation

Josef Rothbauer und
Walter Bongartz

■ In einer früheren Studie hatte Bongartz (1993) eine Abnahme von zellvermittelten, allergischen Reaktionen vom verzögerten Typ nach Hypnose - im Vergleich zu einer Streßbedingung - berichtet, die von einer Verschiebung im Differentialblutbild begleitet war. Bei der Erfassung der Meßwerte dieses Versuches war die Versuchsleiterin allerdings nicht „blind“ gegenüber den Bedingungen (Hypnose/Streß), so daß ein Versuchseffekt nicht ausgeschlossen werden konnte. Mit dem vorliegenden Experiment konnten die Befunde von Bongartz (1993) bei strikter Kontrolle eines möglichen Versuchseffektes im wesentlichen repliziert werden: In der Hypnosebedingung traten signifikant mehr Lymphozyten und weniger neutrophile Granulozyten im Vergleich zur Streßbedingung auf. Im Vergleich zur Streßbedingung waren die allergischen Reaktionen vom verzögerten Typ in der Hypnosebedingung 48 Stunden nach Provokation signifikant reduziert.

Schlüsselbegriffe: Hypnose, Streß, verzögerte allergische Reaktion, Leukozyten, Differentialblutbild, Herzrate

Einleitung

Neben den Fallberichten aus der klinischen Praxis über die erfolgreiche Behandlung allergischer Hauterkrankungen (Crasileck & Hall, 1975, S. 267ff) zeigen auch kontrollierte Untersuchungen einen Einfluß von Hypnose auf allergische Reaktionen vom Soforttyp (Black, 1963 a,b; Zachariae & Bjerring, 1990) und vom verzögerten Typ. Black, Humphrey und Niven (1963) sowie Zachariae, Bjerring und Arendt-Nielsen (1989) berichten eine Minderung verzögerter allergischer Reaktionen (Rötung, Schwellung) nach Hypnose im Vergleich zu verschiedenen Kontrollbedingungen.

Die verzögerte allergische Reaktion (delayed type hypersensitivity) stellt, wie jede Entzündung, einen wichtigen Abwehrmechanismus des Körpers gegenüber Krankheitserregern dar. Eine allergische Reaktion zeichnet sich jedoch durch ihren überschießenden, der Gefährdung durch das Allergen nicht angemessenen Charakter aus. In diesem Sinne kann auch die verzögerte allergische Reaktion als Paradigma einer allergischen Erkrankung angesehen werden, da es hier, bei bestehender Sensibilisierung, zu einer überschießenden Reaktion gegenüber den eingedrungenen Antigenen kommt (Brostoff & Hall, 1991). Während eine allergische Reaktion vom Soforttyp (z.B. „Heuschnupfen“) vor allem durch Antikörper wie IgE vermittelt wird, handelt es sich bei einer verzögerten allergischen Reaktion um eine zellvermittelte Immunantwort. Hier spielen Lymphozyten, Bestandteile des weißen Blutbildes, eine große Rolle. Ein Beispiel für eine verzögerte allergische Reaktion ist die Tuberkulin-Reaktion (Turk, 1980). Ein geeignetes Instrument zur Provokation und Messung einer verzögerten allergischen Reaktion stellt der Multitest Mérieux® dar (Kniker, Anderson & Roumiantzeff, 1979). Er dient zur Ermittlung der zellvermittelten Immunität durch Messung der verzögerten allergischen Reaktion gegenüber sieben Antigenen (u.a. Alttuberkulin). Beim Menschen liegt die Mehrheit der Reaktionsmaxima bei ca. 48 Stunden nach Testung. Deshalb empfiehlt das Institut Mérieux, die Reaktion zu diesem Zeitpunkt abzulesen (Institut Mérieux, 1985).

In den Arbeiten von Black, Humphrey und Niven (1963) und Zachariae, Bjerring und Arendt-Nielsen (1989) wurde die allergische Reaktion durch intracutane Injektion von Tuberkulin provoziert. Danach wurden die Versuchspersonen mittels direkter Suggestion unter Hypnose aufgefordert, nicht allergisch zu reagieren.

In einer eigenen Untersuchung (Bongartz, 1993, Exp. 5) wurde der Einfluß von Hypnose und Streß auf den Verlauf verzögerter allergischer Reaktionen miteinander verglichen. Zur Provokation der allergischen Reaktion wurde hier der Multitest Mérieux® verwendet. Der Versuch fand an zwei verschiedenen Versuchstagen statt, wobei jeweils ein Tag für eine Versuchsbedingung (Streß oder Hypnose) vorgesehen war. Über einen Versuchstag verteilt wurden jeweils fünf Hypnosen bzw. fünf Streßphasen von je 25 Minuten Dauer im Abstand von je zwei Stunden durchgeführt. Jeweils vor und nach einer Bedingungsdurchführung wurde eine Blutprobe entnommen. Dabei traten Verschiebungen bei Untergruppen der Leukozyten im Differentialblutbild auf: Im Vergleich zur Streßbedingung nahmen in der Hypnosebedingung die Lymphozyten zu, die neutrophilen Granulozyten nahmen ab.

Die Leukozyten bilden den wesentlichen Teil des zellulären Immunsystems. Die Anzahl der Leukozyten und ihrer Untergruppen pro mm³ Blut wird als weißes Blutbild bezeichnet. Zu den Leukozyten gehören die neutrophilen, eosinophilen und basophilen Granulozyten, die Monozyten und die Lymphozyten. Der Anteil dieser Untergruppen an der Gesamtzahl der Leukozyten wird als Differentialblutbild bezeichnet (Begemann & Rastetter, 1987).

Die in der Untersuchung gefundenen Differentialblutbildverschiebungen sind zumindest für Streß schon länger bekannt und werden hier vor allem als Folge vermehrter Adrenalin- und Kortisolausschüttung angesehen (Gabrilove et al., 1949; Haus, 1959; Dale et al., 1975).

Bezüglich der allergischen Reaktionen zeigten sich 36 und 48 Stunden nach Provokation signifikante Unterschiede zwischen Streß und Hypnose bezüglich der geröteten Hautfläche. Wurde

aber - wie vom Hersteller des Multitest Mérieux® für die klinische Prüfung allergischer Reaktionen empfohlen - die Schwellung nur für den Meßzeitpunkt 48 Stunden nach allergischer Provokation beurteilt, zeigte sich beim Vergleich von Streß und Hypnose nach 48 Stunden auch ein signifikanter Unterschied bezüglich der Schwellung (nicht berichtet in Bongartz, 1993).

In der beschriebenen Untersuchung wußte die Versuchsleiterin allerdings sowohl bei der Bestimmung des Differentialblutbildes wie bei der Messung der allergischen Reaktionen, aus welcher Bedingung das zu differenzierende Blutbild bzw. die zu beurteilenden allergischen Reaktionen stammten. Daher ist die Möglichkeit eines Versuchsleitereffekts nicht ausgeschlossen, zumal die Versuchsleiterin über die Hypothesen des Experimentes informiert war (Abnahme der allergischen Reaktionen nach Hypnose im Vergleich zur Streßbedingung). Mit anderen Worten, die Versuchsleiterin könnte bei der Beurteilung der Daten unwillentlich einer Tendenz in Richtung der Hypothesen des Experimentes gefolgt sein (Rosenthal, 1979).

Das vorliegende Experiment soll den geschilderten Befund replizieren, d.h. es wird geprüft, ob auch bei strikter Kontrolle eines Versuchsleitereffektes ein zentralnervöser Einfluß (Hypnose, Streß) auf den Verlauf allergischer Reaktionen vom verzögerten Typ zusammen mit Veränderungen im Differentialblutbild nachweisbar ist. Die Differentialblutbildbestimmung und die Ablesung der allergischen Reaktion werden daher den Experimentalbedingungen gegenüber „blind“ erfolgen.

Methode

Probanden

An der Untersuchung nahmen 12 hochsugestible Probanden (9 Frauen, 3 Männer) teil. Zehn Probanden waren Studierende an der Universität Konstanz, zwei waren berufstätig. Die Probanden waren Teil einer größeren Stichprobe, deren hypnotische Suggestibilität mit den deutschen Versionen (Übersetzung von Bongartz, 1982a, b) der „Stanford Hypnotic Susceptibility Scales“, Formen A und C (Weitzenhoffer & Hilgard, 1959, 1962) bestimmt worden war. Die Probanden, die am Experiment teilnahmen, waren hochsugestibel und erreichten in den Skalen einen Wert von mindestens neun von zwölf möglichen Punkten. Alle Probanden waren zum Zeitpunkt der Untersuchung gesund und litten nicht an einer Infektionskrankheit. Die Teilnahme wurde mit 10 DM pro Stunde vergütet.

Reizmaterial und Versuchsbedingungen

In der Originalarbeit waren Hypnose- bzw. Streßbedingung jeweils nur an einem Tag durchgeführt worden. Um den Einfluß von Hypnose und Streß auf den Verlauf der allergischen Reaktionen zu intensivieren, wurden die Bedingungen „verdoppelt“: Sowohl Hypnose- wie Streßbedingung wurden jeweils an zwei aufeinanderfolgenden Tagen durchgeführt und dabei jede Bedingung jeweils fünfmal pro Tag. Die Durchführung der beiden Bedingungen lag mindestens drei Wochen auseinander.

Hypnosebedingung: Für die Hypnosebedingung wurden fünf Tonbandkassetten von jeweils 25 Minuten Dauer erstellt. Alle Bänder begannen mit einer Hypnoseinduktion über Fixation eines Punktes. Anschließend wird eine Spannungsszene mit jeweils unterschiedlichen Inhal-

ten vorgegeben. Die Probanden hörten die Hypnosetexte über Kopfhörer, während sie auf einem bequemen Sessel im schallgeschützten Raum des Hypnoselabors saßen.

Stressbedingung: Wie die Hypnosebedingung war auch die Stressbedingung über zwei Tage verteilt. An beiden Tagen nahmen die Probanden fünf mal an einer Stresssequenz von jeweils 25 Minuten teil. Zwei verschiedene Laborstressoren wurden eingesetzt, und zwar der Farb-Wort-Konflikt nach Stroop (1935) sowie das Lesen eines komplexen Textes. Beide Aufgaben waren mit verzögerter auditiver Rückkopplung (VAR; Röck, 1977) kombiniert, d.h. den Probanden wurden deren verbale Äußerungen (Lesen der Farbnamen bzw. des vorgelesenen Textes) über Kopfhörer verzögert eingespielt. Pro 25minütiger Stresssequenz wurde jeweils nur eine der Aufgaben verwendet. Für die Probanden war dabei nicht vorhersehbar, welche der beiden Stressaufgaben durchzuführen war.

Messung der abhängigen Variablen

Die *Puls- und Blutdruckmessungen* wurden manuell vom Versuchsleiter durchgeführt. Beide Maße wurden an dem Arm, der der Mérieux-Teststelle gegenüberlag, erhoben. Die Pulsmessung erfolgte am distalen Unterarm, an der Arteria radialis. Zur Blutdruckmessung wurde ein analoges Manschetten-Blutdruckmeßgerät (Hestia HS 50-visocor C) verwendet.

Weißes Blutbild: Das Blut wurde vom Versuchsleiter kapillär aus dem Ohr entnommen. Nach Zerstörung der roten Blutkörperchen durch Zugabe von Essigsäure zur Blutprobe und durch mechanisches Schütteln mittels Mischgerät wurde eine vorbereitete Neubauer-Zählkammer mit der Blut-Essigsäuresuspension gefüllt. Unter dem Mikroskop konnten nun anhand des Zählnetzes der Neubauer-Kammer die Leukozyten gezählt und auf die Menge pro mm³ Blut umgerechnet werden (Rick, 1990).

Zur Bestimmung des *Differentialblutbildes* entnahm der Versuchsleiter zwei weitere Tropfen Blut aus dem punktierten Ohr. Daraus wurden zwei Blutausschläge angefertigt und nach Papenheim gefärbt (Rick, 1990). Die gefärbten Blutausschläge wurden im Labor der Krankennastischen Konstanz von einem, den Versuchsbedingungen gegenüber „blinden“, medizinisch technischen Angestellten unter dem Mikroskop differenziert.

Messung der Mérieux-Reaktion: Während bei Bongartz (1993) die Versuchsleiterin selbst das Ausmaß von Rötung und Schwellung bestimmte, wurden nun alle Messungen von einer Person durchgeführt, die gegenüber den Versuchsbedingungen „blind“ und kein Mitglied der Universität war.

Das Ausmaß von Rötung und Schwellung wurde, wie vom Institut Mérieux empfohlen, durch die Ermittlung des mittleren Durchmessers bestimmt. Daneben wurde für das vorliegende Experiment eine andere Ablese-Methode entwickelt: Auf die Reaktionsstelle wurde selbstklebende Klarsichtfolie aufgebracht. Mit einem roten Folienschreiber umrandete die ablesende Person nun die Rötungen. Anschließend wurde die Folie entfernt und auf Millimeter-Papier geklebt. Dasselbe Vorgehen wurde noch einmal wiederholt, allerdings wurden nun die Schwellungen mit einem schwarzen Schreiber umrandet. Abschließend erfolgte, ebenfalls „blind“ gegenüber der Bedingung, die Bestimmung der Größe von Rötung und Schwellung durch Auszählen der umrandeten Kästchen des Millimeterpapiers (Planimetrie). Für jede Rötung und Schwellung wurde so ein Flächenmaß bestimmt.

Provokation der allergischen Reaktion

Zur Provokation allergischer Hautreaktionen vom verzögerten Typ wurde wie in der Arbeit von Bongartz (1993) der Multitest Mérieux® verwendet. Der Multitest Mérieux® erzeugt keine Sensibilisierung gegenüber den verwendeten Antigenen und eignet sich daher für wiederholte Messungen (Lesourd & Winters, 1982), die eine hohe Reliabilität aufweisen (Kniker, Anderson & Roumiantzeff, 1979; Frazer et al., 1985). Es handelt sich dabei um einen Teststempel mit acht Testköpfen, der fest auf den Unterarm des Probanden gedrückt wird. Sieben der Testköpfe enthalten je ein in Glycerin gelöstes Antigen (Alttuberkulin, Tetanus-Toxoid, Diphtherie-Toxoid, Streptokokken-Antigen, Trichophyton-Antigen, Candida-Antigen, Proteus-Antigen). Der achte Testkopf dient zur Kontrolle. Er enthält nur Glycerin, mit dem über den Vergleich mit den anderen Testköpfen geprüft werden kann, ob überhaupt immunologische Prozesse ausgelöst wurden. Die Testung mit den Stempeln erfolgte immer am volaren Unterarm, ca. 5 cm unterhalb der Ellenbeuge. Rechter und linker Arm wurden bei jeder Experimentalbedingung abgewechselt. Nach Desinfektion der Teststelle wurde der Teststempel gemäß Fachinformation (Institut Mérieux, 1985) appliziert.

Versuchsdurchführung

Das Experiment wurde im Hypnoselabor der Universität Konstanz durchgeführt. Jeder Proband nahm sowohl an der Hypnose- als auch an der Stressbedingung teil. Das Experiment dauerte daher für jeden Probanden insgesamt vier Tage. Davon waren zwei Tage für die Hypnosebedingung und zwei Tage für die Stressbedingung vorgesehen. Zwischen den Bedingungen lagen mindestens drei Wochen Abstand, um ein Abklingen der allergischen Reaktion zu gewährleisten. Die Probanden wurden kontrolliert über die Bedingungen verteilt. Eine Hälfte der Probanden nahm zuerst an der Hypnosebedingung und dann an der Stressbedingung teil, bei der anderen Hälfte war es umgekehrt.

Das Experiment begann jeweils um 9.00 Uhr morgens. Die Probanden mußten zur Ermittlung der Blutdruck- und Puls-Baseline zuerst 15 Minuten ruhig auf einem Stuhl im Hypnoselabor sitzen. Während dieser Zeit wurden sie vom Versuchsleiter über den Ablauf des Experimentes informiert sowie um Angaben über aktuelle Krankheiten (insbesondere Infektionskrankheiten), Einnahme von Medikamenten und außergewöhnliche Stresssituationen in letzter Zeit gebeten.

Nach Ablauf der 15 Minuten wurden Blutdruck und Puls gemessen. Am Morgen des ersten Tages einer Bedingung applizierte der Versuchsleiter unmittelbar anschließend den Multitest Mérieux®. Die erste Experimentalbedingung begann um 9.30 Uhr mit der kapillären Blutentnahme vom Ohr. Danach setzte sich der Proband auf einen Sessel im schallgeschützten Raum des Hypnoselabors. Nun wurde der Proband für die entsprechende Bedingung (Hypnose oder Stress) instruiert. Nach Beendigung der Experimentalphase wurde erneut eine Blutdruck- und Pulsmessung durchgeführt sowie, nach Verlassen des schallgeschützten Raumes, eine Blutentnahme vom Ohr. Am ersten Tag des Experiments erfolgte nun die erste Ablesung (45 min nach Applikation) der Reaktion auf die Applikation des Multitest Mérieux®, die weiteren erfolgten 24, 33 und 48 Stunden nach Applikation. Vor Beginn der nächsten Experimentalphase hatten

die Probanden 1,5 Stunden Zeit, die zu ihrer freien Verfügung stand. Das Experiment endete am ersten Tag um ca. 18.15 Uhr mit der zweiten Ableseung der Mérieux-Reaktion. Der Ablauf des zweiten Tages war mit dem des ersten bis auf die Mérieuxtestung identisch. Am dritten Tag wurde um 9.15 Uhr die letzte Ableseung der Mérieuxreaktion (48 Stunden nach Testung) vorgenommen.

Resultate

Puls, Blutdruck

Die Varianzanalyse der Pulsfrequenzdaten mit den Faktoren 'Bedingung' (Streß/Hypnose), 'Pulsmessung' (vor/nach Streß bzw. Hypnose), 'Meßzeitpunkt' (fünffmal pro Tag), 'Tag' (erster/zweiter Tag) sowie 'Reihenfolge der Bedingungen' (Streß-Hypnose/Hypnose-Streß) ergab einen signifikanten Effekt für 'Bedingung' ($F_{1,10}=8,1, p<0,02$), wobei die Pulsfrequenz in der Streßbedingung ($M=78$) höher war als in der Hypnosebedingung ($M=73$). Die Interaktionen waren nicht signifikant.

Die Analyse der Blutdruckdaten ergab eine signifikante Interaktion 'Bedingung' x 'Blutdruckmessung' (vor/nach Streß bzw. Hypnose) nur für den diastolischen Blutdruck ($F_{1,10}=31,56, p<0,01$). Einzelvergleiche mit Bonferroni-Anpassung ($p<0,05$) ergaben einen signifikanten Abfall des diastolischen Blutdrucks jeweils nach den Hypnosesequenzen ('vor' vs. 'nach Hypnose').

Gesamtzahl der Leukozyten

Wie in der Arbeit von Bongartz (1993) berichtet, nahm auch hier die Gesamtzahl der Leukozyten über die fünf Meßzeitpunkte eines Versuchstages hinweg zu ($F_{4,40}=27,46, p<0,001$), wobei der Unterschied zwischen den Bedingungen (Hypnose, Streß), den Bongartz (1993) ebenfalls berichtet, hier das Signifikanzniveau knapp „verpasste“ ($F_{1,10}=3,85, p=0,07$). Obwohl der durchschnittliche Anstieg der Leukozytenzahl über einen Versuchstag hinweg in der Hypnosebedingung geringer war (1200 Leukozyten) als in der Streßbedingung (1700 Leukozyten), erreichte die Interaktion 'Bedingung' x 'Meßzeitpunkt' ebenfalls nicht das Signifikanzniveau.

Differentialblutbild

Die wesentlichen Leukozytengruppen des Differentialblutbildes (Neutrophile Granulozyten, Lymphozyten, Monozyten) wurden im Faktor 'Zelltyp' zusammengefaßt. Es wurde eine Varianzanalyse unter Berücksichtigung der Faktoren 'Zelltyp', 'Bedingung' (Streß/Hypnose), 'Tag' (erster/zweiter Tag), 'Blutentnahme' (vor/nach Streß bzw. Hypnose), 'Meßzeitpunkt' (fünffmal pro Tag) und 'Reihenfolge der Bedingungen' durchgeführt. Dabei erwies sich die Interaktion 'Zelltyp' x 'Bedingung' als hochsignifikant ($F_{2,20}=16,12, p<0,001$). Einzelvergleiche mit Bonferroni-Anpassung ($p<0,05$) erbrachten signifikante Unterschiede für die Paare 'Neutrophile: Streß vs. Hypnose' sowie 'Lymphozyten: Streß vs. Hypnose'. Aus Tabelle 1 ist ersichtlich, daß in der Hypnosebedingung durchgehend über alle fünf Meßzeitpunkte (gemittelt über die beiden Tage einer Bedingung) mehr Lymphozyten und weniger neutrophile Granulozyten als in der Streßbedingung zu beobachten sind.

Bei den eosinophilen Granulozyten zeigten sich ebenfalls signifikante Effekte bezüglich der

Bedingung	Meßzeitpunkt	Neutrophile		Lymphozyten	
		M	SD	M	SD
Streß	1	59.58	8.33	32.33	6.99
	2	62.23	9	30.66	7.3
	3	62.85	8.52	30.85	6.86
	4	61.01	7.27	32.23	6.18
	5	57.59	7.73	35.10	6.98
Hypnose	1	55.19	5.55	35.91	5.9
	2	55.93	6.85	35.85	6.29
	3	57.76	6.69	35.15	5.95
	4	57.04	6.06	35.4	5.48
	5	53.4	4.63	39.15	4.09

Tabelle 1: Mittelwerte (M) und Standardabweichungen (SD) für Neutrophile und Lymphozyten (Anteil an 100 differenzierten Zellen im Ausstrich) in Abhängigkeit von Bedingung (Streß/Hypnose) und den Meßzeitpunkten eines Tages, gemittelt über den 1. und 2. Tag einer Bedingung.

Reaktion	Bedingung	Zeit	M	SD
Rötung	Streß	24h	121.09	94.47
		33h	207.55	196.85
		48h	168.91	214.91
	Hypnose	24h	71.00	44.21
		33h	132.73	128.17
		48h	45.36	56.95
Schwellung	Streß	24h	28.82	26.66
		33h	38.64	33.66
		48h	29.09	24.78
	Hypnose	24h	17.45	10.73
		33h	38.55	46.31
		48h	13.00	8.02

Tabelle 2: Durchschnittlicher Verlauf der verzögerten allergischen Reaktion. Rötung und Schwellung, gemessen 24, 33 und 48 Stunden nach Applikation des Multitest Mérieux®. Angaben in mm= (M=Mittelwert; SD=Standardabweichung).

Bedingungen: Der signifikante Haupteffekt 'Bedingung' für die Eosinophilen ($F_{1,10}=5,29, p<0,05$) gründet auf dem signifikant größeren Anteil der Eosinophilen am Differentialblutbild für die Hypnosebedingung im Vergleich zur Streßbedingung, wobei die Eosinophilen am zweiten Tag signifikant zugenommen hatten ($F_{1,10}=5,84, p<0,05$).

Bei den basophilen Granulozyten erwies sich die Interaktion 'Bedingung' x 'Zeitpunkt der Blutprobenentnahme „vor/nach“ als signifikant ($F_{1,10}=9,26, p<0,02$). Einzelvergleiche mit Bonferroni-Anpassung ergaben für 'vor Hypnose' vs. 'nach Hypnose' einen signifikanten Unterschied ($p<0,05$).

Allergische Reaktion

Die verzögerte allergische Reaktion entwickelt sich erst im Zeitraum von 24 bis 48 Stunden

nach der Mérieux-Testung. Deshalb ging in die Auswertung der verzögerten allergischen Reaktion nur die Summe der Reaktionen auf jene Antigene ein, die sich zu den letzten drei Meßzeitpunkten (24, 33 und 48 Stunden nach Testung) signifikant von Glycerin unterschieden.

Flächenmaß: Für Rötung und Schwellung wurde jeweils eine Varianzanalyse mit den Faktoren 'Reihenfolge der Bedingungen', 'Applikationsort' und 'Bedingung' berechnet. Tabelle 2 zeigt die in die Berechnung eingegangenen Werte für Rötung und Schwellung über alle Meßzeitpunkte hinweg.

Für Schwellung trat eine hochsignifikante Interaktion 'Bedingung' x 'Meßzeitpunkte' ($F_{2,14}=7,063$, $p<0,008$) auf. Einzelvergleiche mit Bonferroni-Anpassung ($p<0,05$) zeigten, daß die Schwellung in der Hypnosebedingung nach 48 Stunden im Vergleich zur vorherigen Messung nach 33 Stunden signifikant abnahm (siehe Abb. 1). Für Rötung waren weder 'Bedingung' noch die Interaktion 'Bedingung' x 'Meßzeitpunkte' signifikant.

Mittlerer Durchmesser als klinisch relevantes Maß: Der klinischen Praxis entsprechend (Institut Mérieux, 1985), wurden hier für die Auswertung nur die Ablesungen der Schwellung nach 48 Stunden berücksichtigt. Eine Varianzanalyse mit den Faktoren 'Bedingung', 'Reihenfolge der Bedingungen' und 'Applikationsort' ergaben einen signifikanten Effekt für 'Bedingung' ($F_{1,6}=7,02$, $p<0,04$), d.h. in der Hypnosebedingung war die Schwellung 48 Stunden nach Provokation der allergischen Reaktion signifikant geringer als in der Streßbedingung (siehe Abb. 2).

Diskussion

Bei genauer Kontrolle eines möglichen Versuchsleitereffektes konnte der Befund von Bongartz (1993) im wesentlichen repliziert werden: Ein unterschiedliches Differentialblutbild, d.h. für

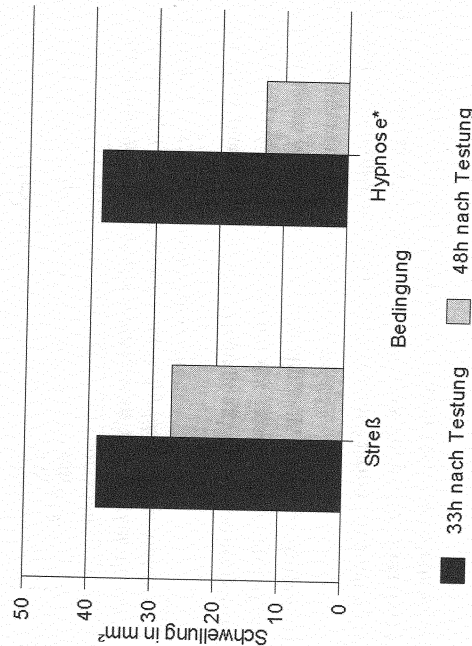


Abbildung 1: Rückgang der Schwellung vom Meßzeitpunkt 2 (33h nach Mérieux-Testung) zum Meßzeitpunkt 3 (48h nach Testung). Nur bei Hypnose ist der Rückgang statistisch signifikant ($n=11$).

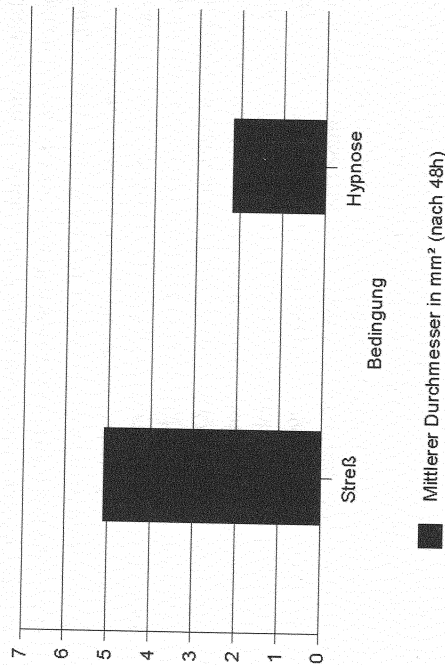


Abbildung 2: Mittlerer Durchmesser der Schwellung, 48h nach Applikation des Multitest Mérieux®. Es zeigt sich ein signifikanter Unterschied zwischen Streß und Hypnose (Streß: $M=5,10$; $SD=2,18$ / Hypnose: $M=2,22$; $SD=1,03$ / $n=10$).

Hypnose signifikant mehr Lymphozyten und weniger Neutrophile im Vergleich zum Streß, sowie eine - im Vergleich zur Streßbedingung - reduzierte verzögerte allergische Reaktion in der Hypnosebedingung, d.h. eine signifikant geringere Schwellung 48 Stunden nach Provokation der allergischen Reaktionen. Zu berücksichtigen ist, daß dieser Effekt nur bei Verwendung des mittleren Durchmessers der Schwellung als Ablesemethode (wie vom Institut Mérieux empfohlen) auftrat, wie sie auch in der Untersuchung von Bongartz (1993) verwendet wurde. Bei Verwendung des an sich genaueren Flächenmaßes durch Planimetrie zeigte sich zwar ebenfalls eine Tendenz in Richtung geringerer Ausprägung der Schwellung bei Hypnose nach 48h, sie erreichte jedoch nicht das Signifikanzniveau. Allerdings ging die Schwellung bei Hypnose zwischen den Meßzeitpunkten 33h und 48h nach Testung signifikant zurück, während der Rückgang bei Streß sich als nicht signifikant erwies.

In dieser Studie wurde der Befund der Arbeit von Bongartz (1993) bestätigt, die erstmalig belegte, daß die Reduktion allergischer Reaktionen nach Hypnose auch mit einer quantitativen Veränderung von Zellpopulationen einhergeht (Lymphozyten, neutrophile, basophile und eosinophile Granulozyten), die eine wichtige Rolle bei zellvermittelten Immunantworten spielen.

Hypnose wurde in dieser Studie als eine Methode verwendet, um Entspannung und damit eine Dämpfung des sympathischen Erregungsniveaus zu bewirken, was offensichtlich gelungen ist, wie die Daten für Pulsrate und diastolischen Blutdruck im wesentlichen bestätigen. Die verminderte Sympathikusaktivität scheint über hormonelle Regulation, v.a. durch Adrenalin und Kortisol, zu den berichteten Differentialblutbildverschiebungen zu führen und entspricht den Befunden zur längerfristigen Beeinflussung des weißen Blutbildes durch Adrenalin (Gabrilove et al., 1949; Dale et al., 1975; Melmed et al., 1987; siehe dazu auch die Diskussion unseres

zweiten Artikels in dieser Zeitschrift - Bongartz, 1998).

Der Hypothalamus gilt als wichtigstes Integrationszentrum des Gehirns für die Steuerung vegetativer, somatischer und hormoneller Prozesse (Jänig, 1990) und reguliert über direkte neuronale Verbindungen sowohl den Sympathikus als auch den Parasympathikus (Moss, Dudley & Gosnell, 1989). Vereinfacht gesehen wirken die beiden Anteile des autonomen Nervensystems antagonistisch auf die von ihnen innervierten Organsysteme ein. Da der Sympathikus direkt das Nebennierenmark innerviert, führt seine Aktivierung auch zur Ausschüttung der Katecholamine Adrenalin und Noradrenalin in das Blut (Campese & DeQuattro, 1989). Über das sogenannte Releasinghormon CRH („Corticotropin-Releasing-Hormone“) reguliert der Hypothalamus die Ausschüttung von ACTH (Adrenocorticotropes Hormon) aus der Hypophyse und damit die Kortisolfreisetzung der Nebennierenrinde (Wuttke, 1990). Die Leukozyten weisen sowohl Rezeptoren für Katecholamine (Bishopric, Cohen & Lefkowitz, 1980; Motulsky & Insel, 1982) als auch für Kortisol auf (Munck & Leung, 1977; Neifeld, Lippman & Torney, 1977). Psychische Prozesse, die die Ausschüttung dieser Hormone beeinflussen, können also über diese Bindeglieder auch auf die Leukozyten einwirken. Darüberhinaus werden die Produktions- und Speicherorgane der Leukozyten, wie Knochenmark, Milz und Lymphknoten, auch direkt sympathisch innerviert (Felten & Felten, 1991).

Bei allergischen Reaktionen vom verzögerten Typ handelt es sich, wie bereits erwähnt, um eine zellvermittelte Immunantwort. Den komplexen Ablauf einer verzögerten allergischen Reaktion (von der Identifikation eindringender Antigene mittels antigenpräsentierender Zellen bis hin zur Aktivierung von T-Helfer-Zellen, die über das Freiwerden von Lymphokinen T-cytotoxische Zellen, Makrophagen etc. aktivieren) wollen wir hier nicht nachzeichnen (zum Überblick siehe z.B. Turk, 1980; Barnetson & Gawkrödger, 1991).

Im Vergleich zu möglichen Verbindungen zwischen Zentralem Nervensystem (ZNS) und der Physiologie des weißen Blutbildes gibt es bei der verzögerten allergischen Reaktion noch wenig gesicherte Erkenntnisse. Es könnte sein, daß der Hypothalamus auch eine Rolle bei der zentralnervösen Steuerung der verzögerten allergischen Reaktion spielt. Läsionsexperimente an Meerschweinchen haben ergeben, daß die Entfernung des anterioren Hypothalamus zur signifikanten Verringerung der allergischen Reaktion vom Tuberkulintyp führt (Stein, Schleifer & Keller, 1981).

Das Hautimmunsystem wird über sogenannte Neuropeptide auch vom ZNS erreicht (Baranuk, Kowalski & Kaliner, 1990). Vor allem das Neuropeptid Substanz P, das unter anderem an den Nervenendigungen in der Haut zu finden ist, könnte ein wichtiges Bindeglied zwischen ZNS und verzögerter allergischer Reaktion darstellen (Payan, Levine & Goetzl, 1984). Substanz P führt zur Verstärkung entzündlicher Reaktionen, vor allem durch seine permeabilitätsverändernden Wirkungen auf lokale Blutgefäße (McGillis, Mitsuhashi & Payan, 1991). Wallengren (1991) konnte mit einem Substanz P-Antagonisten eine verzögerte allergische Reaktion vom Tuberkulintyp unterdrücken.

Die aktuelle Befundlage der psychoneuroimmunologischen Forschung ist noch zu unsicher, um sinnvolle Aussagen über mögliche neurophysiologische Verbindungen zwischen den durch Hypnose und Streß bewirkten Veränderungen im weißen Blutbild und einer verzögerten allergischen Reaktion machen zu können. Angesichts der auch in klinischen Studien berichteten

Wirksamkeit von Hypnose bei allergischen Hauterkrankungen (Sokol et al., 1993; Stewart & Thomas, 1995) ist hier weiterer Forschungsbedarf gegeben, insbesondere auch unter Einbeziehung von Befunden auf molekularbiologischer Ebene.

Literatur

- Baranuk, J.N., Kowalski, M.L. & Kaliner, M.A. (1990). Neuropeptides in the skin. In J.D. Bos (Ed.), *Skin immune system (SIS)* (S. 307-326). Boca Raton, FL: CRC Press.
- Barnetson, R.S.C. & Gawkrödger, D. (1991). Überempfindlichkeits-Typ-IV-Reaktion. In I.M. Roitt, J. Brostoff & D.K. Male (Hrsg.), *Kurzes Lehrbuch der Immunologie* (S. 253-273). Stuttgart: Thieme.
- Begemann, H. & Rastetter, J. (1987). Atlas der klinischen Hämatologie. Berlin: Springer.
- Bishopric, N.H., Cohen, H.J. & Lefkowitz, R.J. (1980). Beta adrenergic receptors in lymphocyte subpopulations. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 65, 29-33.
- Björkstén, B., Jung, B., Taglio, B.B. & Broth, D. (1987). Delayed hypersensitivity responses in children after local cutaneous anaesthesia. *Acta Paediatrica Scandinavica*, 76, 935-938.
- Black, S. (1963a). Inhibition of immediate-type hypersensitivity response by direct suggestion under hypnosis. *British Medical Journal*, 6, 925-929.
- Black, S. (1963b). Shift in dose-response curve of Prausnitz-Küstner reaction by direct suggestion under hypnosis. *British Medical Journal*, 13, 990-992.
- Black, S., Humphrey, J.H. & Niven, J.S.F. (1963). Inhibition of Mantoux reaction by direct suggestion under hypnosis. *British Medical Journal*, 6, 1649-1652.
- Bongartz, W. (1982 a). Harvard Group Scale of Hypnotic Susceptibility, Form A. (Deutsche Übersetzung), Universität Konstanz.
- Bongartz, W. (1982 b). Stanford Hypnotic Susceptibility Scale, Form C. (Deutsche Übersetzung), Universität Konstanz.
- Bongartz, W. (1986). Abnahme von Plasmacortisol und weissen Blutzellen nach Hypnose. Experimentelle und Klinische Hypnose, 2, 101-108.
- Bongartz, W. (1993). Der Einfluß von Hypnose und Streß auf das Blutbild. Habilitation, Universität Konstanz (Gedruckt bei Lang, Frankfurt, 1996).
- Bongartz, W. (1998). Beeinflussung der Haftfähigkeit (Adhärenz) von weissen Blutzellen (Granulozyten) durch Hypnose und Streß, Hypnose und Kognition, 15, in diesem Band.
- Brostoff, J. & Hall, T. (1991). Überempfindlichkeit-Typ-I-Reaktion. In I.M. Roitt, J. Brostoff & D.K. Male (Hrsg.), *Kurzes Lehrbuch der Immunologie* (S. 253-273). Stuttgart: Thieme.
- Campese, V.M. & DeQuattro, V. (1989). Functional components of the sympathetic nervous system: regulation of organ systems. In L.J. De Groot (Ed.), *Endocrinology*, Vol. 1 (S. 254-263). Philadelphia: Saunders.
- Crasinneck, H.B. & Hall, J.A. (1975) *Clinical Hypnosis: Principles and Applications*. New York: Grune & Stratton, 1975.
- Dale, D.C., Fauci, A.S., Guerry, D. & Wolff, S.M. (1975). Comparison of agents producing a neutrophilic leukocytosis in man. *Journal of clinical investigation*, 56, 808-813.
- Felten, S.Y. & Felten, D.L. (1991). Innervation of lymphoid tissue. In R. Ader, D. Felten & N. Cohen (Eds.), *Psychoneuroimmunology II* (S. 27-70). San Diego, Cal.: Academic Press.
- Frazer, I.H., Collins, E.J., Fox, J.S., Jones, B., Oliphant, R.C. & Mackay, I.R. (1985). Assessment of delayed-type hypersensitivity in man: A comparison of the „Multitest“ and conventional injection of six antigens. *Clinical Immunology and Immunopathology*, 35, 182-190.
- Gabrilove, J.L., Volterra, M., Jacobs, M.D. & Soffer, L.J. (1949). The effect of the parenteral injection of epinephrin on leukocyte counts in normal subjects and in patients with Addison's disease. *Blood*, 4, 646-652.
- Haus, E. (1959). *Endokrines System und Blut*. In L. Heilmeyer & A. Hittmair (Hrsg.), *Handbuch der gesamten Hämatologie*. 2. Bd., 2. Teil, 1. Halbbd. (S. 181-286). München: Urban & Schwarzenberg.
- Institut Mérieux (1985). *Multitest Mérieux®-Fachinformation*. Leimen.
- Jänig, W. (1990). Vegetatives Nervensystem. In R.F. Schmidt & G. Thews (Hrsg.), *Physiologie des Menschen* (S. 349-389). Berlin: Springer.
- Knicker, W.T., Anderson, C.T. & Roumianzeff, M. (1979). The Multi-Test System: A standardized approach to evaluation of delayed hypersensitivity and cell-mediated immunity. *Annals of Allergy*, 43, 73-79.

- Kniker, W.T., Lesourd, B.M., McBryde, J.L. & Corriel, R.N. (1985). Cell-mediated immunity assessed by Multitest CMI skin testing in infants and preschool children. *American Journal of Diseases of Children*, 139, 840-845.
- Lesourd, B. & Winters, W.D. (1982). Specific immune responses to skin test antigens following repeated multiple antigen skin tests in normal individuals. *Clinical and Experimental Immunology*, 50, 635-643.
- McGillis, J.P., Mitsuhashi, M. & Payan, D.G. (1991). Immunologic properties of substance P. In R. Ader, D. Felten & N. Cohen (Eds.), *Psychoneuroimmunology II* (S. 27-70). San Diego, Cal.: Academic Press.
- Melmed, R.N., Roth, D., Weinstock-Rosin, M. & Edelstein, E.L. (1987). The influence of emotional state on the mobilization of marginal pool leukocytes after insulin-induced hypoglycemia. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 496, 467-476.
- Moss, R.L., Dudley, C.A. & Gosnell, B.A. (1989). Behavior and the hypothalamus. In L.J. De Groot (Ed.), *Endocrinology*, Vol. 1 (S. 254-263). Philadelphia: Saunders.
- Montusky, H.J. & Insel, P.A. (1982). Adrenergic receptors in man. *New England Journal of Medicine*, 307, 18-29.
- Munck, A. & Leung, K. (1977). Glucocorticoid receptors and mechanisms of action. In J.R. Pasqualini (Ed.), *Receptors and mechanisms of action of steroid hormones* (S. 311-397). New York: Marcel Dekker.
- Neifeld, J.P., Lippman, M.E. & Tormey, D.C. (1977). Steroid hormone receptors in normal human lymphocytes. *Journal of Biological Chemistry*, 252, 2972-2977.
- Payan, D.G., Levine, J.D. & Goetzl, E.J. (1984). Modulation of immunity and hypersensitivity by sensory neuropeptides. *Journal of Immunology*, 132, 1601-1604.
- Rick, W. (1990). *Klinische Chemie und Mikroskopie*. Berlin: Springer.
- Röck, E. (Hrsg.). (1977). *Verzögerte auditive Rückkopplung (VAR)*. Bern: Huber.
- Rosenthal, R. (1979). How often are our numbers wrong? *American Psychologist*, 33, 1005-1008.
- Sokel, B., Christie, D., Kent, A., Lansdown, R. et al. (1993). A comparison of hypnotherapy and biofeedback in the treatment of childhood atopic eczema. *Contemporary Hypnosis*, 10, 145-154.
- Stewart, A.C. & Thomas, S.E. (1995). Hypnotherapy as a treatment for atopic dermatitis in adults and children. *British Journal of Dermatology*, 132, 778-783.
- Stein, M., Schleifer, S.J. & Keller, S.E. (1981). Hypothalamic influences on immune responses. In R. Ader (Ed.), *Psychoneuroimmunology* (S. 429-447). Orlando: Academic Press.
- Stroop, J.P. (1935). Studies of Interference in Serial Verbal Reactions. *Journal of Experimental Psychology*, 18, 643-662.
- Turk, J.L. (1980). *Delayed Hypersensitivity*. Amsterdam: Elsevier.
- Wallgren, J. (1991). Substance P antagonist inhibits immediate and delayed type cutaneous hypersensitivity reactions. *British Journal of Dermatology*, 124, 324-328.
- Weitzenhoffer, A. M. & Hilgard, E. R. (1959). *Stanford Hypnotic Susceptibility Scale*, Form A and B. Pablo Alto, Cal.: Consulting Psychologists Press.
- Weitzenhoffer, A. M. & Hilgard, E. R. (1962). *Stanford Hypnotic Susceptibility Scale*, Form C. Pablo Alto, Cal.: Consulting Psychologists Press.
- Wuttke, W. (1990). *Endokrinologie*. In R.F. Schmidt & G. Thews (Hrsg.), *Physiologie des Menschen* (S. 349-389). Berlin: Springer.
- Zachariae, R. & Bjerring, P. (1990). The effect of hypnotically induced analgesia on flare reaction of the cutaneous histamine prick test. *Archives of Dermatological Research*, 282, 539-543.
- Zachariae, R., Bjerring, P. & Arendt-Nielsen, L. (1989). Modulation of Type I immediate and Type IV delayed immunoreactivity using direct suggestion and guided imagery during hypnosis. *Allergy*, 44, 537-542.

The influence of hypnosis and stress on delayed-type allergic reactions.

A replication

Abstract: In an earlier study, Bongartz (1993) had observed a decrease of delayed-type allergic reactions after hypnosis - as compared to stress - that was accompanied by a shift in differential count. While recording the data in that experiment the experimenter has not been 'blind' with regard to the conditions of the experiment, i.e. an experimenter effect could not be excluded. Under the conditions of the reported experiment, the results of Bongartz (1993) could essentially be replicated while controlling for a possible experimenter effect: In the hypnosis condition, significantly more lymphocytes and less neutrophils were observed as compared to the stress condition. 48 hours after provocation, the delayed-type allergic reactions were significantly reduced in the hypnosis condition as compared to the stress condition.

Keywords: hypnosis, stress, delayed allergic reaction, leukocytes, differential count, heart rate.

Dipl.-Psych. Josef Rothbauer
Bezirksklinikum Regensburg
Universitätsstr. 84
D-93042 Regensburg

erhalten 15.1.1998, revidierte Version akzeptiert 22.4.1998