

Auswirkungen von Examensstress auf die Cortisolreaktion:

Cortisol Awakening Response und Reaktion auf eine akute
psychische Belastung

Inauguraldissertation
zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
des Fachbereichs Medizin
der Justus-Liebig-Universität Gießen

vorgelegt von

Lara Ilona Becker
geb. Schneider
aus Wiesbaden

Gießen 2024

Auswirkungen von Examensstress auf die Cortisolreaktion:

Cortisol Awakening Response und Reaktion auf eine akute
psychische Belastung

Inauguraldissertation
zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
des Fachbereichs Medizin
der Justus-Liebig-Universität Gießen

vorgelegt von

Lara Ilona Becker
geb. Schneider
aus Wiesbaden

Gießen 2024

Aus dem Fachbereich Medizin der Justus-Liebig-Universität Gießen

Institut für Medizinische Psychologie

Gutachterin: Fr. Prof. Dr. Renate Deinzer

Gutachterin: Fr. Prof. Dr. Eva Peters

Tag der Disputation: 30.01.2025

Meiner Familie

Inhalt

1. Theorieteil	1
1.1 Einleitung	1
1.2 Stress und die Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-Achse (HHNA)	2
1.2.1 Stress	2
1.2.1.1 Wortherkunft	2
1.2.1.2 Stressmodelle.....	3
1.2.1.3 Ansätze der Stressforschung.....	4
1.2.1.4 Bedeutung der Stressdauer	7
1.2.2 Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-Achse (HHNA).....	9
1.2.2.1 Beschreibung der HHNA	9
1.2.2.2 Stressreaktion der HHNA.....	12
1.3 Ableitung der Fragestellung	27
2. Methodenteil.....	29
2.1 Ethik sowie Probandinnen- und Probandenaufklärung	29
2.2 Stichprobe.....	29
2.2.1 Studienteilnehmerinnen und Studienteilnehmer.....	29
2.2.1.1 Ein-/Ausschlusskriterien.....	30
2.2.1.2 Rekrutierung.....	31
2.3 Studienablauf.....	31
2.4 Operationalisierung von akutem und chronischem Stress.....	34
2.4.1 Operationalisierung der Variable Akuter Stress.....	34
2.4.1.1 Kontrolle potentiell konfundierender Variablen bei der Operationalisierung des Akutstresses.....	37
2.4.2 Operationalisierung der Variable chronischer Stress	38
2.4.2.1 Kontrolle potentiell konfundierender Variablen bei der Operationalisierung von chronischem Stress	39
2.5 Ergebnisvariablen.....	39
2.5.1 Erfassung akuten Stresses	40
2.5.1.1 Akute Cortisolstressreaktion	40
2.5.1.2 Akute psychische Stressreaktion	40
2.5.2 Erfassung chronischen Stresses.....	41
2.5.2.1 Cortisol Awakening Response (CAR).....	41
2.5.2.2 Subjektives Erleben von chronischem Stress	42
2.5.3 Cortisolbestimmung	43
2.6 Statistische Datenanalyse	45

3. Ergebnisse	48
3.1. Stichprobe.....	48
3.1.1 Kontrollvariable STADI-T	49
3.2 Ergebnisse des Manipulationschecks	50
3.2.1. Chronischer subjektiver Stress	50
3.2.2 Die akute psychische Stressreaktion	52
3.3 Beantwortung der Forschungshypothesen.....	57
3.3.1 Hypothese 1: Gruppenunterschiede in der Cortisolreaktion auf akuten Stress	57
3.3.2 Hypothese 2: Gruppenunterschiede in der Cortisol-Aufwachreaktion.....	58
3.3.2.1 Adhärenz zum Studienprotokoll.....	58
3.3.2.2 Resultate der CAR.....	59
4. Diskussion	61
4.1 Beantwortung der Forschungshypothesen.....	61
4.2 Kritische Analyse des Forschungsdesigns.....	62
4.2.1 Stärken des vorliegenden Designs.....	62
4.2.2 Schwächen des vorliegenden Designs.....	64
4.3 Interpretation der Forschungsergebnisse.....	68
4.3.1 Die akute Stressreaktion	68
4.3.2 Die chronische Stressreaktion	72
4.4 Schlussfolgerungen und Ausblick	76
Zusammenfassung	79
Summary	80
Abkürzungsverzeichnis	81
Literaturverzeichnis.....	82
Anhang	99
Ehrenwörtliche Erklärung	125
Danksagung.....	126

1. Theorieteil

1.1 Einleitung

Der Begriff „Stress“ ist zum ständigen Begleiter in der heutigen Zeit geworden. Längst spricht man nicht nur von beruflichem Stress, der aufgrund seiner volkswirtschaftlichen Bedeutung von Interesse ist. Auch der so genannte „Freizeitstress“ wird immer präsenter. Vor allem in seiner chronischen, andauernden Form wird Stress als Risikofaktor für diverse körperliche und psychische Erkrankungen betrachtet. Dazu zählen u. a. kardiovaskuläre Erkrankungen, Rheumatoide Arthritis sowie Depressionen, Angst- und Schlafstörungen sowie sogar Krebserkrankungen (Vignjević Petrinović et al. 2023; Xu et al. 2023; Zhang et al. 2023; Henein et al. 2022; Kivimäki und Kawachi 2015; Nicolaides et al. 2015; Bangasser und Valentino 2014; Steptoe und Kivimäki 2012; Chrousos 2009; Hammen et al. 2009; Miller et al. 2007; McEwen 1998; Stratakis und Chrousos 1995; Tsigos und Chrousos 1994; Chrousos und Gold 1992). Aufgrund dieser immensen Bedeutung von Stress für unsere Gesundheit muss es Ziel sein, die psychobiologischen Mechanismen besser zu verstehen, die hinter diesen Zusammenhängen stehen. Als ein bedeutender Mediator zwischen Stress und Morbidität sowie Mortalität wird häufig eine Dysregulation der Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-Achse (HHNA) als ein wichtiges Stressreaktionssystem diskutiert (O'Connor et al. 2021). Ihr primäres Endprodukt, das Glucocorticoid Cortisol, wirkt an einer Vielzahl unterschiedlichster Gewebe und spielt eine wichtige Rolle für die Aufrechterhaltung der Homöostase, des körpereigenen Gleichgewichts (Nicolaides et al. 2015). Für eine Reihe von Erkrankungen (z. B. chronisch entzündliche Erkrankungen, Krebs, Depressionen) konnten Veränderungen in der basalen Aktivität der HHNA aufgezeigt werden (Adam et al. 2010; Chrousos 2009). Allerdings sind die biopsychologischen Mechanismen, welche dem Zusammenhang zwischen Erkrankungen und Stress zugrunde liegen könnten, nicht vollständig geklärt. Neben der basalen HHNA-Aktivität erscheint es z. B. auch bedeutsam, die HHNA-Reaktivität (auf beispielsweise akuten psychischen Stress) zu betrachten. Bereits Selye wies darauf hin, dass die Fähigkeit auf einen akuten Stressor adäquat zu reagieren, unter anhaltender Belastung vermindert sei (Selye 1956). Studien, die einen solchen Zusammenhang, d. h. die HHNA-Reaktion auf eine akute Stressbelastung bei Menschen unter chronischem Stress, untersuchen, gibt es nur wenige und die Befundlage ist nicht eindeutig. Tatsächlich fehlt es in diesem Kontext an prospektiven Kohorten-Studien. Hier setzt die vorliegende Arbeit an, indem sie es sich zu

Nutze macht, dass umfangreiche akademische Prüfungen wie der Erste Abschnitt der Ärztlichen Prüfung im Medizinstudium mit anhaltender psychischer Belastung und Veränderungen in der HHNA-Aktivität einhergehen (Weik und Deinzer 2010; Deinzer et al. 2000a; Deinzer et al. 1999). Im Rahmen solcher Prüfungen kann unter Einbezug einer Kontrollgruppe untersucht werden, ob die Belastung durch das Examen mit einer veränderten Reagibilität der HHNA einhergeht. Ziel der vorliegenden Studie ist demnach zu prüfen, ob es unter chronischen, d. h. länger andauernden Stressbedingungen, zu einer Veränderung der HHNA-Reagibilität kommt, und zwar dies unter quasi-experimentellen, prospektiven, kontrollierten Bedingungen. Die Reagibilität der HHNA wird dabei über die akute Cortisolreaktion auf einen standardisierten Laborstressor (Redestressparadigma) erfasst, die längerfristig andauernde Belastungsphase wird über die Teilnahme von Medizinstudierenden am Ersten Abschnitt der Ärztlichen Prüfung operationalisiert.

Zunächst soll im Folgenden zum besseren Verständnis die Herkunft des Begriffs „Stress“ erläutert werden und mit der Skizzierung bedeutender Stressmodelle eine theoretische Einordnung dieser Arbeit erfolgen. Außerdem wird auf die Bedeutung der Stressdauer ausführlich eingegangen, da dies für die vorliegende Arbeit von besonderer Wichtigkeit ist. In den darauffolgenden Kapiteln wird dann die Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-Achse (HHNA) als ein primäres Stressreaktionssystem vorgestellt und das im Rahmen ihrer Reaktivität ausgeschüttete Glucocorticoid Cortisol in Wirkungsweise und Wirkung dargestellt.

1.2 Stress und die Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-Achse (HHNA)

1.2.1 Stress

1.2.1.1 Wortherkunft

Der Begriff „Stress“ stammt ursprünglich aus der Physik und wurde erstmals von dem englischen Physiker Hooke in seinem Gesetz zur Beschreibung von Längenveränderungen von elastisch verformbaren Körpern genutzt. Hierbei ist mit „stress“ die Kraft gemeint, welche in einem Körper aufgrund äußerer Anforderungen („load“) entsteht. Als Folge kommt es zu einer Formveränderung des Körpers („strain“),

deren Ausmaß durch die Wechselwirkung von „load“ und „stress“ bestimmt wird (Cooper 2004; Hooke 1678; nach Deinzer 2002).

1.2.1.2 Stressmodelle

Von Walter Cannon, einem US-amerikanischen Physiologen, wurde der Stressbegriff 1932 in die Biowissenschaften übernommen (Cannon 1932). Nach Cannon wird die körpereigene Homöostase durch Umweltreize physischer oder psychischer Natur gefährdet. Diese Gefährdung bezeichnet Cannon als „Stress“. Im Rahmen dieser Theorie beschrieb Cannon die „Flucht oder Kampf“-Reaktion des Organismus sowie die diesbezüglich wichtige Rolle des sympathoadrenomedullären Systems (Johnson et al. 1992; nach Deinzer 2002).

Aufbauend auf Cannons Homöostaseprinzip entwickelte Hans Selye sein Stressmodell. Er war es auch, der den Begriff „Stress“ im heute oftmals negativ besetzten Kontext populär machte (Selye 1956). In seinem reaktionsorientierten Ansatz beschrieb er „Biologic Stress“ als Äquivalent des unspezifischen „Stress“-Begriffs aus Physik und Technik und untersuchte Zusammenhänge mit körperlichen Symptomen wie Magen-/Darmerkrankungen, einer Schrumpfung lymphatischer Organe und dem Wachstum des Nebennierengewebes. Nach Selye verlaufen Stressreaktionen unspezifisch, was bedeutet, dass auf unterschiedliche Stimuli eine identisch verlaufende Reaktion auf Organismus- bzw. sogar auf Zellebene erfolgt. Diese Reaktion beschreibt er im dreiphasigen „General Adaptation Syndrome“, welches die unspezifische Stressreaktion in eine Alarm-, eine Widerstands- und eine Erschöpfungsphase unterteilt (Selye 1956). In der Alarmphase kommt es zu einer kurzfristigen Anpassungsreaktion des Organismus auf einen Stressor. Diese Reaktion ist unter anderem gekennzeichnet durch die Ausschüttung von Katecholaminen aus dem Nebennierenmark, auf welche Cannon seinen Fokus gelegt hatte. Selyes Aufmerksamkeit galt jedoch mehr der Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-Achse (HHNA) und dem Stresshormon Cortisol, welches aus der Nebennierenrinde ausgeschüttet wird. Auf die Alarmphase folgt nun die Widerstandsphase, d. h. eine Adaptation des Organismus an den Stressor. Wird der Stressor beseitigt, wird der körperliche Normalzustand wiederhergestellt. Gelingt dies in einem gewissen Zeitrahmen nicht, wird ein Erschöpfungsstadium erreicht. Die Adaptation kann nicht länger aufrechterhalten werden, was mit negativen Auswirkungen

auf den Organismus bis hin zum Tod verbunden sein kann (Deinzer 2002). Die von Selye postulierte Unspezifität der Stressreaktion wurde allerdings sehr bald schon in Frage gestellt. Die in seinen Tierexperimenten angewandten Stressoren waren alle sehr massiv und führten auch immer zu ausgeprägten emotionalen Reaktionen. Mason erkannte, dass eine Cortisolreaktion auf Stress durchaus unterschiedlich ausfallen kann und betonte bereits früh die Bedeutung situativer Merkmale, die sich auf die psychische Belastung in einer Stresssituation auswirken. Dies trifft vor allem auf Situationen zu, die als neu, unkontrollierbar und unvorhersagbar erlebt werden (Mason 1974, 1968; nach Deinzer 2002).

Ein Stressmodell, welches die psychologische Reizverarbeitung fokussiert, ist das dreistufige, transaktionale Stressmodell von Richard Lazarus (Lazarus und Folkman 1984). Der Fokus liegt hier zum einen auf der individuellen Bewertung einer Situation bzw. eines Ereignisses als stresshaft oder nicht stresshaft („primary appraisal“) und zum anderen auf psychologischen Prozessen, die zwischen Stressor und Stressreaktion vermitteln („secondary appraisal“), d. h. beispielsweise die Bewertung inwieweit Möglichkeiten zur Stressbewältigung zu Verfügung stehen. Darauf folgt nach Richard Lazarus eine Bewertung des Erfolgs der Bewältigungsstrategie, aus der sich eine Neubewertung der Situation ergibt („reappraisal“). Ob ein Reiz zu einem Stressor wird, ist also abhängig von der kognitiven Bewertung und den Bewältigungsfähigkeiten des Individuums, es besteht somit eine wechselseitige Beziehung von der Person und ihrer Umwelt (Deinzer 2002).

1.2.1.3 Ansätze der Stressforschung

Im vorangegangenen Kapitel wurde bereits deutlich, dass kein einheitliches Stressmodell existiert, sondern eine Reihe verschiedener Stresskonzepte. Dies ist der Tatsache geschuldet, dass Stress ein mehrdimensionales Geschehen widerspiegelt (Deinzer 2002; Cassidy 2001). Vom Grundsatz her kann zwischen drei verschiedenen Forschungsansätzen unterschieden werden, die Stress aus jeweils unterschiedlicher Perspektive betrachten. Im Folgenden sollen diese drei Ansätze kurz dargestellt werden.

Situationsorientierter Ansatz

Beim *situationsorientierten* Ansatz steht die Erforschung von Situationen oder

Ereignissen im Vordergrund, die als allgemein stresshaft definiert werden können. Aus diesem Ansatz heraus entstand beispielsweise die Identifizierung so genannter kritischer Lebensereignisse (Meyer 1951), d. h. objektiv definierter Ereignisse, von denen gezeigt wurde, dass sie mit einer erhöhten Morbidität wie z. B. betreffend Depressionen, kardiovaskulären Erkrankungen und Autoimmunerkrankungen in Verbindung stehen (Cohen et al. 2019; Cohen et al. 2007). Häufig in diesem Kontext genannte Lebensereignisse sind u. a. der Tod eines geliebten Menschen, Scheidung, Arbeitsverlust oder das Ausscheiden aus dem Arbeitsleben. Alle diese Ereignisse gehen mit psychologischen und physiologischen Stressreaktionen einher. Hinsichtlich der Beschreibung von Merkmalen, die ein Lebensereignis als stresshaft definieren, gibt es unterschiedliche Sichtweisen. So sind z. B. Ereignisse dann als belastend zu betrachten, wenn sie als schädlich oder bedrohlich wahrgenommen werden (Brown und Harris 1989), wobei die Unmittelbarkeit und Intensität des Schadens sowie das Ausmaß an Unkontrollierbarkeit die Stärke der Belastung mitbestimmen (Cohen et al. 2019). Eine andere Sichtweise bezieht sich auf die Anpassungsleistung, die ein Individuum erbringen muss, wenn es ein entsprechendes Ereignis erlebt, bzw. den dazu notwendigen individuell vorhandenen Ressourcen. Übersteigen die Anforderungen die Ressourcen, werden Ereignisse oder Situationen als stresshaft erlebt. Auch wenn diese Definition für die objektive Bewertung verschiedener Belastungssituationen herangezogen wird (Karasek et al. 1981), entspricht sie allerdings nicht mehr nur der objektiven Beschreibung eines Ereignisses, sondern bezieht bereits subjektive individuelle Bewertungen mit ein, wie sie im transaktionalen Ansatz fokussiert werden.

Transaktionaler Ansatz

Vom *transaktionalen* Ansatz spricht man, wenn es um die interne Repräsentation eines Ereignisses oder einer Situation bzw. die individuelle Bewertung dieser als stresshaft oder nicht stresshaft sowie der Bewertung potentiell vorhandener Bewältigungsstrategien geht (Lazarus und Folkman 1984). Dieser Ansatz ist bedeutsam, wenn es z. B. um das Verständnis interindividueller Unterschiede im Auftreten und im Ausmaß von Stressreaktionen geht. Während Selye noch von einer unspezifischen Reaktion auf eine Vielzahl verschiedener Stressoren ausging, hat Richard Lazarus als ein Begründer des transaktionalen Ansatzes der Beobachtung Rechnung getragen, dass nicht alle Menschen gleichermaßen auf objektiv gleiche Stressoren reagieren (siehe 1.2.1.2 Stressmodelle). Averill et al. beispielsweise beschrieben, dass die emotionale Einordnung einer

Stressexposition, die kognitive Neubewertung und die Lenkung der Aufmerksamkeit auf positive Aspekte eine essentielle Rolle hinsichtlich der Anfälligkeit oder Widerstandsfähigkeit gegenüber einer widrigen Situation spielen (Averill et al. 2018). Gaab et al. untersuchten in diesem Zusammenhang antizipierte, kognitive Bewertungsprozesse männlicher Probanden anhand eines Fragebogens in einer standardisierten psychosozialen Stresssituation unter wiederholter Erfassung der Speichelcortisolsekretion. In dieser Arbeit konnte rund ein Drittel der Varianz der Cortisolausschüttung über die antizipierte, kognitive Bewertung einer Situation als mehr oder weniger stressbehaftet erklärt werden und die Annahme stützen, dass der Einfluss situationsspezifischer Faktoren die Aktivierung der HHNA stärker beeinflussen kann als bspw. generelle Persönlichkeitsfaktoren oder das retrospektiv wahrgenommene Ausmaß des Stresses (Gaab et al. 2005). Wirtz et al. beschrieben, dass die antizipierte, kognitive Stressbewertung inflammatorische Prozesse im Anschluss an einen akuten Stressor modulieren kann, also dass, je höher die Erwartung ist, eine antizipierte Stresssituation kontrollieren zu können, die Zytokinexpression abnimmt, ohne jedoch in signifikantem Zusammenhang zu den ausgeschütteten Stresshormonen zu stehen (Wirtz et al. 2007). Kuebler et al. beobachteten, dass die antizipierte, kognitive Stressbewertung die Unterdrückung der verletzungsassoziierten Makrophagenaktivität modulieren kann und eine höhere antizipierte, kognitive Stressbewertung mit einem erniedrigten mikrobioziden Potential von Makrophagen bei akut gestressten Männern assoziiert sein kann (Kuebler et al. 2015).

Reaktionsorientierter Ansatz

Innerhalb dieses Ansatzes dominiert die Erforschung stressinduzierter Veränderungen im Organismus. Der *reaktionsorientierte* Ansatz stellt somit die Grundlage für die moderne psychobiologische Stressforschung dar, in welche sich auch die vorliegende Arbeit einreicht. Bedeutende Vertreter waren hier z. B. Walter Cannon und Hans Selye (Selye 1956; Cannon 1932), deren Stresskonzepte bereits oben dargestellt wurden (siehe 1.2.1.2 Stressmodelle). Eine Fülle von tierexperimentellen und Humanstudien hat in diesem Kontext physiologische Reaktionen auf Stress untersucht und Auswirkungen auf verschiedene physiologische Systeme nachweisen können. Wie bereits durch die Arbeiten von Cannon und Selye bekannt, führt psychischer Stress zu einer Aktivierung des sympathoadrenomedullären Systems und der HHNA (Nicolaidis et al. 2015). Psychoimmunologische Studien konnten darüber hinaus in den letzten Jahrzehnten

zeigen, dass auch verschiedene Immunparameter (z. B. pro- oder antiinflammatorische Zytokine) durch Stress vermehrt oder vermindert ausgeschüttet werden (O'Connor et al. 2021; Marsland et al. 2017; Cole 2013; Cohen et al. 2012; Miller et al. 2008; Segerstrom und Miller 2004). Es erscheint daher nicht verwunderlich, dass über Veränderungen in diesen Systemen nahezu jedes Organ im menschlichen Körper ebenfalls von Stress betroffen sein kann. Die aktuelle Befundlage weist entsprechend auch darauf hin, dass Stress einen Risikofaktor für die Entstehung oder auch Exazerbation verschiedener körperlicher und psychischer Erkrankungen darstellt, so z. B. für kardiovaskuläre Erkrankungen, Krebs, Autoimmunerkrankungen, chronisch entzündliche Erkrankungen, Depressionen und Angststörungen (Vignjević Petrinović et al. 2023; Xu et al. 2023; Zhang et al. 2023; Henein et al. 2022; Kivimäki und Kawachi 2015; Nicolaides et al. 2015; Bangasser und Valentino 2014; Steptoe und Kivimäki 2012; Chrousos 2009; Hammen et al. 2009; Miller et al. 2007; McEwen 1998; Stratakis und Chrousos 1995; Tsigos und Chrousos 1994; Chrousos und Gold 1992). Als Korrelat solcher Zusammenhänge werden z. B. eine anhaltend erhöhte Ausschüttung oder eine übersteigerte reaktive Sekretion von Stresshormonen betrachtet (Nicolaides et al. 2015). Aber auch eine reduzierte Reaktivität der HHNA erscheint mit Erkrankungen assoziiert (O'Connor et al. 2021). Vollständig geklärt sind die Mechanismen, die hinter dem Zusammenhang zwischen Stress und der Entstehung oder Exazerbation von Erkrankungen stehen, bis heute allerdings nicht. Hier setzt die vorliegende Arbeit an, welche ebenfalls dem reaktionsorientierten Ansatz folgt. Sie untersucht, ob andauernder Stress zu einer Dysregulation der HHNA führt, indem sie die Reagibilität der HHNA unter anhaltender Stressbelastung erfasst.

1.2.1.4 Bedeutung der Stressdauer

Neben der Darstellung verschiedener Konzeptualisierungen von Stress soll hier auch die Unterteilung von Stress nach Dauer im Rahmen der allgemeinen Stressdefinition aufgegriffen werden. Dies geschieht aus dem Grund, dass diese Arbeit sich mit dem Zusammenhang zwischen längerfristig anhaltender Belastung und der akuten Stressreaktion auf einen während dieser andauernden Belastungsphase applizierten kurzfristigen Stressor befasst.

In der aktuellen Literatur finden sich verschiedene Definitionen der Stressdauer. So kann

die Stressdauer in akut, wiederholt akut bzw. subakut oder chronisch untergliedert werden (Black 2003). Agarwal und Marshal sprechen von akut (Minuten bis Stunden), subchronisch (kürzer als einen Monat) oder chronisch (Monate bis Jahre) (Agarwal und Marshall 2001), wohingegen bspw. Segerstrom und Miller ihrer Arbeit eine umfassende „Taxonomie“ zugrunde legen, die die Stressdauer etwas differenzierter untergliedert, nämlich in akut und zeitlich begrenzt (akute Laborstressoren), in akut naturalistisch (z.B. eine Prüfung), in belastende Eventsequenzen (z.B. Naturkatastrophen) sowie in chronische bzw. zeitlich entfernte Stressoren (Segerstrom und Miller 2004). Epel et al. differenzieren zwischen akuten Stressoren einer Dauer von Minuten bis Stunden wie typischerweise im Labor induziert, täglich wiederkehrenden Events wie Zeitdruck oder Streitigkeiten, Lebens-Events begrenzter und episodischer Natur wie die Verwicklung in einen Unfall oder das Erhalten einer schwerwiegenden medizinischen Diagnose und zuletzt chronischen Stressoren wie Arbeitslosigkeit oder der Pflege Angehöriger, wobei hier eine Dauer von mindestens sechs Monaten zugrunde gelegt wird (Epel et al. 2018).

In der vorliegenden Arbeit wird zwischen chronischem, d. h. länger andauerndem Stress und akutem Stress unterschieden, da ein Anliegen sein soll, Veränderungen der akuten Cortisolstressreaktion unter längerfristigen Stressbedingungen zu erfassen. In einem quasi-experimentellen Untersuchungsdesign wird der Erste Abschnitt der Ärztlichen Prüfung mit schriftlicher und mündlicher Prüfung als Phase länger anhaltenden Stresses herangezogen. Die Prüfungsvorbereitung umfasst hierbei in der Regel mehrere Monate und beinhaltet neben dem Lernstress auch die Antizipation des Examens. Während die schriftliche Prüfung im Voraus terminiert wird, erfolgt die Mitteilung des mündlichen Prüfungstermins relativ kurzfristig, so dass ein Ende der Belastung für die Studierenden weder beeinflussbar noch langfristig vorhersehbar ist. In früheren Arbeiten der eigenen Arbeitsgruppe konnte bereits gezeigt werden, dass diese Phase mit einer deutlichen psychischen Belastung und physiologischen Veränderungen einhergeht (Weik und Deinzer 2010; Deinzer et al. 2000a; Deinzer et al. 1999).

Im Kontrast zum chronischen Stress sind die Auswirkungen akuter Stressbelastung auch im Humanexperiment oft untersucht. Typischerweise hält die Stressbelastung hier für einen Zeitraum im Bereich von Minuten bis Stunden an, Beginn und Ende sind klar definiert (Schreier und Chen 2017). Eine akute psychische Stressinduktion kann beispielsweise wie in vorliegender Arbeit durch das so genannte Redestressparadigma unter Laborbedingungen erfolgen (Dickerson und Kemeny 2004). Akutstress wird hier

definiert als Stressreaktion auf einen unmittelbar wirkenden Reiz, wie von Cannon beschrieben als Anstrengung, die Homöostase des Körpers aufrecht zu erhalten (Cannon 1932) oder nach Hobfoll als eine Situation mit drohendem Ressourcenverlust (Hobfoll 1989).

1.2.2 Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-Achse (HHNA)

Der menschliche Körper zeigt physiologische Reaktionen auf stressauslösende Reize, welche sowohl emotionaler wie auch physischer Natur sein können (Nicolaides et al. 2015; Chrousos 2009; Selye 1973). Diese Reaktionen werden im Zusammenhang mit dem Bestreben einer Aufrechterhaltung der körpereigenen Homöostase gebracht (Chrousos 2009). Das physiologische Stresssystem besteht aus zentralen und peripheren Komponenten. Zwei bedeutsame Subsysteme in diesem Kontext stellen das sympathische Nervensystem sowie die Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-Achse, kurz HHNA genannt, dar (O'Connor et al. 2021; Nicolaides et al. 2015; Chrousos 2009). Da die HHNA im Fokus der vorliegenden Arbeit steht, soll dieses System im Folgenden im Detail erläutert werden.

1.2.2.1 Beschreibung der HHNA

Der Ursprung der HHNA liegt im Hypothalamus, welcher als Teil des Diencephalons in Form des paraventriculären Nucleus (PVN) durch eine Vielzahl an Hirngebieten bei Stress eine Aktivierung erfährt. Der Input erfolgt beispielsweise aus Regionen, die in Verbindung mit somatischer Nozizeption stehen (Herman et al. 2003). Seinen Haupteintrag erhält der PVN aus dem Nucleus tractus solitarii (NTS) aus Pons bzw. Medulla oblongata, welcher vor allem die mediale parvocelluläre Zone innerviert (Herman et al. 2003) bzw. aus dem Locus coeruleus (Schweisthal 2007). Der paraventriculäre Nucleus des Hypothalamus aktiviert schließlich Regionen der Eminentia mediana am Hypophysenstiel, wodurch das Peptid Corticoliberin (CRH) ungeachtet der ansonsten zirkadianen Rhythmik vermehrt ins hypophysäre Pfortadersystem sezerniert wird. Eine vermehrte Sekretion von CRH wirkt auf so genannte Proopiomelanocortin-Zellen

(POMC-Zellen) im Hypophysenvorderlappen, die ihre Hormonproduktion in Form des Peptids ACTH (adrenocorticotropes Hormon) aufnehmen (Nicolaidis et al. 2015; Schmidt et al. 2011). Dieses Peptid gelangt über den Blutkreislauf zur Nebennierenrinde, genauer zur Zona fasciculata (Schmidt et al. 2011; Charmandari et al. 2005), wo es das Wachstum der Nebennierenrinde selbst sowie über Proteinaktivierung und Genexpression unter anderem die Synthese und Sezernierung des Glucocorticoids Cortisol fördert (O'Connor et al. 2021; Nicolaidis et al. 2015).

Cortisol gehört neben den Mineralcorticoiden und Sexualhormonen zu den Steroidhormonen und wird aus Cholesterin synthetisiert (Schmidt et al. 2011). Das hierbei an der Nebennierenrinde entstehende zunächst inaktive Kortison wird unter anderem in der Leber und im körperlichen Fettgewebe durch das Enzym 11-beta-Hydroxysteroiddehydrogenase in aktives Cortisol umgewandelt (Schmidt et al. 2011). Cortisol selbst bewirkt durch negative Rückkopplung eine Inhibition sowohl der Ausschüttung von CRH an der Eminentia mediana des Hypophysenstiels also auch des ACTHs an den POMC-Zellen des Hypophysenvorderlappens (Nicolaidis et al. 2015; Schmidt et al. 2011; Foley und Kirschbaum 2010; Charmandari et al. 2005; Kudielka und Kirschbaum 2005).

Die ACTH- sowie auch die Cortisolsekretion unterliegen einer zirkadianen Rhythmik mit den höchsten Konzentrationen in den frühen Morgenstunden und einem darauffolgenden sukzessiven Abfall über den Tag hinweg (Wilhelm et al. 2007; Linkowski et al. 1985; Weitzman et al. 1971).

Cortisol – Wirkung und Wirkweise

Nahezu alle einkernigen Körperzellen sind potenzielle Zielzellen für Cortisol (Charmandari et al. 2005; Kudielka und Kirschbaum 2005). Allerdings sind 90 bis 95 Prozent des Cortisols an Plasmaproteine gebunden, den Glucocorticoidspeicher des Körpers (Schweisthal 2007). Nur die restlichen fünf bis zehn Prozent zirkulieren als biologisch aktives, freies Cortisol im Blut. Das lipophile Steroidhormon Cortisol in seiner aktiven Form bindet an zytosolische Rezeptoren der Zielzelle, woraufhin durch die Bindung des so entstandenen Hormon-Rezeptor-Komplexes an hormonresponsive Elemente im Zellkern die zelluläre Proteinsynthese beeinflusst wird (Schmidt et al. 2011; Schweisthal 2007; Charmandari et al. 2005). Das pleiotrophe Hormon Cortisol (Chrousos 2009; Charmandari et al. 2005) kann sowohl eine katabole genomische Wirkung als auch eine nicht-genomische Wirkung entfalten (Nicolaidis et al. 2015). Cortisol stimuliert bzw.

steigert unter anderem die Lipolyse, Gluconeogenese, Glykogenolyse und Glucosefreisetzung aus hepatischen Speichern, erhöht Herzkraft und Blutdruck (Chrousos 2009). Es hemmt jedoch ebenfalls die Lipogenese in Fettzellen, die zelluläre Glucoseaufnahme, die Ausschüttung von Histamin sowie Serotonin und die Immunabwehr (Schmidt et al. 2011; Chrousos 2009) - zusammenfassend also eine Wirkung, die eine adäquate Reaktion auf Stress ermöglicht und die in dieser Situation vernachlässigbare körperliche Vorgänge wie bspw. Verdauungsprozesse unterdrückt (Averill et al. 2018; Charmandari et al. 2005). Weiterhin diskutiert wird die bereits erwähnte nicht-genomische und somit kurzfristigere Wirkung des Glucocorticoids Cortisol auf die Zellfunktion in einer Vielzahl von Geweben und Organstrukturen (Nicolaidis et al. 2015). Solche Mechanismen können via direkter Aktion an Membranlipiden die Membranfluidität betreffen, über Membranproteine wie Ionenkanäle oder über zytoplasmatische Proteine agieren (Haller et al. 2008). Die genomischen und nicht-genomischen Mechanismen lassen sich jedoch nicht getrennt betrachten, sondern stehen in Wechselwirkung (Haller et al. 2008). Weiterhin scheint nicht allein der messbare Cortisolspiegel, sondern ebenso die Empfänglichkeit seines Zielgewebes für die beschriebenen Effekte relevant zu sein (Cohen et al. 2012).

Dauerhaft veränderte Cortisolkonzentrationen stehen in Zusammenhang mit pathologischen Prozessen, so dass ihre Erfassung zur Prognose langfristiger Gesundheitsrisiken herangezogen werden kann (Berger et al. 2017). So kann sowohl eine erhöhte als auch eine abgeschwächte Cortisolantwort auf einen akuten Stressor mit erhöhten Gesundheitsrisiken assoziiert sein (O'Connor et al. 2021). Es ergaben sich Hinweise auf eine Assoziation einer erhöhten Aktivität der HHNA auf einen akuten Stressor und Bluthochdruck oder Koronararterienverkalkung (Hamer et al. 2010; al'Absi und Wittmers 2003). Ebenso fanden sich Hinweise, dass die Cortisolresponsivität zu gewissen Teilen als Mediator der Verbindung zwischen psychologischem Stress und zellulärem Altern gelten kann (Steptoe et al. 2017). Allerdings kann ebenso eine niedrigere Cortisolresponsivität auf akuten Stress auf eine Dysregulation der HHNA und resultierende Gesundheitsrisiken hindeuten (O'Connor et al. 2017; Zorn et al. 2017; Rooij 2013; Lovallo et al. 2000). So zeigten beispielsweise Alkohol- oder Polysubstanzabhängige eine verminderte Cortisolausschüttung auf Akutstress (Lovallo et al. 2000). Es fanden sich außerdem Hinweise auf eine Assoziation zwischen erniedrigter Cortisolstressreaktivität und Übergewicht, schlechterer Lungenfunktion, schlechterer kognitiver Funktion, Depression und Angst (Rooij 2013).

In der vorliegenden Studie wird die Frage verfolgt, ob anhaltende bzw. chronische psychische Belastung die Reaktivität der HHNA verändert. Als Maß für die Reaktivität dient dabei die Cortisolantwort auf einen akuten psychischen Stressor. Diese akute Cortisolstressreaktion auf psychischen Stress stellt in der vorliegenden Arbeit eine abhängige Variable dar und soll daher im folgenden Abschnitt etwas detaillierter erläutert werden. Neben der Cortisolstressreaktion wird in der vorliegenden Arbeit als weitere Variable die Cortisol-Aufwachreaktion, also der Anstieg der Cortisolkonzentration innerhalb der ersten Stunde nach dem morgendlichen Erwachen, vor dem Hintergrund chronischer Stressbelastung erhoben. Diesbezügliche Einflussgrößen sollen ebenfalls im Folgenden beschrieben werden (Clow et al. 2004; Pruessner et al. 1997).

1.2.2.2 Stressreaktion der HHNA

Die HHNA kann sowohl über physische Stressoren als auch über psychologische Stressoren aktiviert werden, wobei jedoch eine Cortisolausschüttung nicht durch alle Stressoren in gleicher Weise provoziert wird (Nicolaidis et al. 2015; Chrousos 2009; Dickerson und Kemeny 2004; Mason 1974; Selye 1956), siehe auch unter 1.2.1.2 Stressmodelle. Im Folgenden wird zunächst auf die akute Stressreaktion der HHNA sowie moderierende Einflussgrößen eingegangen, bevor die Reaktion auf chronischen Stress betrachtet wird.

Akute Stressreaktion der HHNA

Sieht sich ein Individuum einem akuten Stressgeschehen gegenüber, kommt es innerhalb von Minuten zu einer Aktivierung der HHNA und damit zu einer schnellen Ausschüttung von CRH sowie darauffolgend ACTH, welches über die Blutbahn die Sekretion von Cortisol aus der Nebennierenrinde einleitet (O'Connor et al. 2021), siehe auch unter 1.2.2.1 Beschreibung der HHNA. Die akute Cortisolstressreaktion induziert durch psychosoziale Stressoren ist unter Laborbedingungen vielfach untersucht, wobei zur Induktion einer akuten Cortisolstressreaktion verschiedene Stress-Paradigmen angewandt werden (z. B. kognitive Aufgaben, die Induktion verschiedener emotionaler Zustände, Verfahren sozialer Evaluation, „public-speech“-Paradigmen wie bspw. den Trier Social Stress Test (Zänkert et al. 2019; Kirschbaum et al. 1993)). Die höchsten Effektstärken zeigen sich bei Laborstressoren, die Aspekte der Unkontrollierbarkeit sowie

eine soziale Evaluation kombinieren, was in „public-speech“-Paradigmen häufig gegeben ist (Dickerson und Kemeny 2004). Die Cortisolreaktivität ist dabei gekennzeichnet durch einen raschen Anstieg der Cortisolkonzentrationen innerhalb der ersten 20 bis 45 Minuten nach Stressbeginn sowie einer darauffolgenden Reduktion derselben, je nach Untersuchungsdauer bis auf das Ausgangsniveau (Dickerson und Kemeny 2004).

In der eigenen Arbeitsgruppe hat sich in diesem Zusammenhang in einer Reihe von Studien ein „Redestressparadigma“ als valider Stressor erwiesen, welcher konsistent zu deutlichen Cortisolreaktionen führt (Schut et al. 2013; Weik et al. 2013; Keitel et al. 2011; Weik 2010; Weik et al. 2008; Deinzer et al. 2004). Dieses Redestressparadigma wurde auch in der vorliegenden Arbeit zur Induktion der akuten Stressreaktion genutzt und wird unter 2. Methodenteil ausführlich erläutert.

Moderierende Einflüsse auf die akute HHNA-Reaktion auf psychosoziale Laborstressoren konnten für verschiedene Variablen abgebildet werden (Kudielka et al. 2009). Hier sollen kurz diejenigen Moderatorvariablen dargestellt werden, die für die vorliegende Arbeit von Bedeutung sind. Eines der beständigsten Ergebnisse hinsichtlich der Identifikation von Moderatoren der akuten Cortisolstressreaktion stellen Geschlechtsunterschiede dar mit einer deutlich erhöhten Cortisolreaktion bei gesunden erwachsenen Männern im Vergleich zu Frauen (Liu et al. 2017; Stephens et al. 2016; Kudielka et al. 2009; Kajantie und Phillips 2006; Kudielka und Kirschbaum 2005; Kirschbaum et al. 1999). Allerdings scheint es hier auch bedeutsam, bei Frauen den menstruellen Zyklus sowie die Einnahme oraler Kontrazeptiva zu berücksichtigen. Diesbezüglich finden sich Hinweise auf eine reduzierte Cortisolfreisetzung bei Frauen, die entweder orale Kontrazeptiva einnehmen oder sich in der follikulären Zyklushälfte befinden. Bei Frauen ohne Kontrazeptiva, die sich in der Lutealphase befinden, zeigen sich Cortisolstressreaktionen, die durchaus mit den bei Männern beobachteten Reaktionen vergleichbar sind (Kudielka et al. 2009). Diese potentiellen Störvariablen werden in der vorliegenden Studie insofern kontrolliert, als dass das Ausmaß der akuten Stressreaktion in einem within-Vergleich untersucht wird, d. h. jede Probandin und jeder Proband durchlief eine akute Stress- vs. eine Ruhebedingung. Weiter geht das Geschlecht als separater Faktor in die statistischen Analysen ein. Die Einnahme oraler Kontrazeptiva wurden bei Frauen in der quasi-experimentellen Variable „Examens- vs. Kontrollprobandinnen“ ausbalanciert.

Auch verschiedene körperliche oder psychische Erkrankungen wurden als potentielle

Moderatoren erkannt. So zeigt sich bei chronisch entzündlichen Erkrankungen wie z. B. bei Atherosklerose oder bei Rheumatoider Arthritis eine reduzierte Cortisolreaktion auf einen akuten psychischen Stressor (Straub et al. 2013; Nijm und Jonasson 2009). Eine Hyporesponsivität der HHNA wurde auch für Schizophrenie oder eine Posttraumatische Belastungsstörung beobachtet (Kudielka und Wüst 2010). Der Einfluss weiterer psychischer und insbesondere depressiver Grunderkrankungen auf die HHNA ist vielfach untersucht (Zorn et al. 2017; Dedovic und Ngiam 2015; Adam et al. 2014; Bangasser und Valentino 2014; Miller et al. 2007; Young und Altemus 2004). Auch hier weisen die Probandinnen und Probanden eine veränderte Cortisolreaktion auf Akutstress auf, wobei es auch hier wichtig ist, Geschlechtsunterschiede zu berücksichtigen (Bangasser und Valentino 2014; Young und Altemus 2004). So konnte bei Frauen mit Depressionen oder Angststörungen eine reduzierte Cortisolstressreaktion im Vergleich zu gesunden Kontrollprobandinnen beobachtet werden, wohingegen sich bei Männern dem entgegengesetzt eine erhöhte Cortisolreaktion zeigte (Zorn et al. 2017). Auch Tsigos und Chrousos gehen von einer Hyperaktivität des Stresssystems bei depressiver Grunderkrankung aus (Tsigos und Chrousos 2002). Eine erhöhte Reagibilität der HHNA bzw. des kardiovaskulären oder noradrenergen Systems auf Akutstress konnte auch für Patientinnen und Patienten mit Angststörungen, sozialer Phobie, dissoziativen oder Borderline Persönlichkeitsstörungen beobachtet werden (Kudielka und Wüst 2010). Die Befundlage zu Veränderungen der Stressreagibilität bei psychischen und körperlichen Erkrankungen ist allerdings in der Gesamtschau durchaus heterogen und es werden eine Reihe von inter- und intraindividuellen Faktoren (z. B. Demographie, Genetik bzw. Epigenetik, frühkindlicher Lebensstress, Persönlichkeitsfaktoren, Lebensstil, Substanz- bzw. Medikamentenkonsum usw.) diskutiert (Zänkert et al. 2019; Wüst et al. 2004). In der vorliegenden Arbeit wurden solche potentiell konfundierenden bzw. moderierenden Einflüsse von Erkrankungen über Ausschlusskriterien kontrolliert, die sich auf das Vorliegen physischer und psychischer Erkrankungen bezogen.

Nicht zuletzt wird ebenfalls die Assoziation einer veränderten Akutstressreagibilität mit einer chronischen Stressbelastung diskutiert (Zänkert et al. 2019; Eddy et al. 2018; Epel et al. 2018; Bellingrath und Kudielka 2016; Jönsson et al. 2015; Lennartsson et al. 2015; Vente et al. 2015; Kudielka et al. 2009; Chida und Hamer 2008; Miller et al. 2007; Kudielka et al. 2006a; Kudielka et al. 2006b; Heim et al. 2000). Ein Ziel dieser Arbeit ist es zu prüfen, ob eine Veränderung der akuten Cortisolstressreaktion unter chronischen Stressbedingungen in einem prospektiv-kontrollierten Design beobachtbar ist. Dazu

sollen zunächst im folgenden Abschnitt basale Veränderungen der HHNA unter chronischen Stressbedingungen erläutert werden, bevor dann auf die Befundlage zur akuten Stressreaktion unter solchen anhaltenden Stressbedingungen eingegangen wird.

Stressreaktion der HHNA auf chronischen Stress

Bereits Selye beschrieb in seinem dreiphasigen „General Adaptation Syndrome“, dass unter anhaltender Belastung ein Erschöpfungsstadium erreicht wird und somit keine adäquate Reaktion mehr auf akute Stressoren erfolgen kann (Selye 1956), siehe unter 1.2.1.2 Stressmodelle. Im Gegensatz zu der Analyse der akuten Stressreaktion der HHNA gestaltet sich die Untersuchung von Zusammenhängen zu chronischem Stress jedoch deutlich schwieriger. Eine experimentelle Induktion von chronischem Stress ist im Humanbereich aus ethischen Gründen nicht umsetzbar. Daher wird in Studien entweder auf Gruppen zurückgegriffen, die sich in chronischen Stressbedingungen befinden (z. B. Arbeitslosigkeit, Pflege chronisch erkrankter Angehöriger, Kriegseinsätze von Soldatinnen und Soldaten oder Trauer um einen geliebten Menschen) oder der Zusammenhang wird auf korrelativer Ebene (z. B. im Hinblick auf subjektiv erlebten Stress) untersucht. Häufig werden auch Patientinnen und Patienten mit psychischen Erkrankungen, von denen bekannt ist, dass sie mit chronischem Stresserleben assoziiert sind oder als Folge von solchem betrachtet werden (z. B. Depression, Burnout oder Posttraumatische Belastungsstörung) mit gesunden Probandinnen und Probanden verglichen (Zänkert et al. 2019; Miller et al. 2007). Betrachtet man die Befundlage zur Reaktion der HHNA auf chronischen Stress, so muss festgehalten werden, dass entgegengesetzt der in Theorien häufig formulierten Annahme, dass diese auf chronischen Stress ähnlich reagiert wie auf akuten Stress, die Ergebnisse hierzu äußerst heterogen ausfallen (Chida und Steptoe 2009; Miller et al. 2007). Dies trifft auf alle der genannten HHNA-Parameter zu. Bei Menschen, die in der Nähe eines Atomkraftwerks lebten und welche im Vergleich zu Kontrollprobandinnen und -probanden erhöhte subjektive Stresslevel aufwiesen, war beispielsweise die diurnale Cortisolsekretion erhöht (Baum et al. 1983). Dies war ebenfalls bei arbeitslosen Frauen (Arnetz et al. 1987) oder Frauen mit hoher Arbeitsbelastung (Alderling et al. 2006) der Fall. Dem entgegengesetzt fand man bei Eltern, welche krebserkrankte Kinder pflegen, insgesamt eine reduzierte Cortisolfreisetzung über den Tag (Cohen et al. 2012; Miller et al. 2002).

Hinsichtlich der HHNA werden verschiedene basale Aktivierungsparameter betrachtet,

wie z. B. Kennwerte des diurnalen Cortisolverlaufs, welche in diesem Kontext häufig Gegenstand früherer Forschungsarbeiten waren (Adam et al. 2017). Ab Beginn der 2000er Jahre lag das Augenmerk mehr auf der morgendlichen Cortisolausschüttung, d. h. der Cortisolausschüttung innerhalb einer kurzen Zeit (i. d. R. innerhalb der ersten Stunde) nach dem Aufwachen (Chida und Steptoe 2009). Dies wird auch in der vorliegenden Arbeit untersucht und daher im Verlauf detailliert beschrieben. In den letzten Jahren gewann das in der Haarwurzel gemessene Cortisol an Bedeutung (Stalder et al. 2017; Staufenbiel et al. 2013; Stalder et al. 2012a; Gow et al. 2011; Gow et al. 2010; Kirschbaum et al. 2009; Raul et al. 2004), welches abschließend eine kurze Erwähnung finden soll.

Die Cortisol Awakening Response (CAR)

Die Cortisol Awakening Response bzw. Cortisol-Aufwachreaktion, kurz CAR, bezeichnet einen 50 bis 100%igen Anstieg der freien Cortisolkonzentration im Speichel (Smyth et al. 2013; Clow et al. 2004; Wüst et al. 2000; Hucklebridge et al. 1998; Pruessner et al. 1997; Pruessner et al. 1995) in den ersten 30 bis 60 Minuten nach dem morgendlichen Erwachen. Die CAR ist Teil der bereits beschriebenen zirkadianen Rhythmik der HHNA (siehe unter 1.2.2.1 Beschreibung der HHNA), jedoch in ihrer Ausprägung unabhängig von der Cortisolsekretion über den restlichen Tag (Clow et al. 2010b; Edwards et al. 2001). Die Erfassung der CAR gilt als Methode, die sekretorische Aktivität der HHNA abzubilden (Pruessner et al. 1997). Zur Beschreibung und Auswertung der CAR bedarf es zum einen der Erfassung des Cortisolausgangswertes beim Erwachen, welcher als Berechnungsgrundlage für den Anstieg der Cortisolkonzentration dient. Zum anderen bedarf es in bestimmten Zeitintervallen wiederholt durchgeführter Messungen der Cortisolkonzentration, z.B. innerhalb der ersten 30 oder 60 Minuten nach dem Aufwachen (Stalder et al. 2016). Der in diesem zeitlichen Bezugsrahmen erfasste Anstieg in den Cortisolkonzentrationen nach dem Erwachen wird als CAR bezeichnet (Chida und Steptoe 2009; Clow et al. 2004; Pruessner et al. 2003; Wüst et al. 2000). Dieser Konzentrationsanstieg lässt sich bei bis zu 100% der Gesunden unter Laborbedingungen erfassen, unter ambulanten Bedingungen immerhin noch bei etwa 75% (Wilhelm et al. 2007), wobei diese Diskrepanz zu gewissen Teilen über Non-Compliance, bspw. hinsichtlich eines verspäteten Beginns der Speichelprobensammlung mit Zeitverzögerung nach dem Erwachen, erklärt werden kann (Smyth et al. 2013; Broderick et al. 2004; Kudielka und Kirschbaum 2003).

Zur Quantifizierung der CAR finden verschiedene Methoden Anwendung (Stalder et al. 2016; Clow et al. 2004), die im Folgenden kurz erläutert werden sollen. Beschrieben ist neben der einfachen Messung der Cortisolkonzentration unmittelbar nach dem Aufwachen bspw. die Erfassung des gesamt ausgeschütteten Cortisols innerhalb eines bestimmten Zeitraums nach dem Erwachen, welches i. d. R. über die Berechnung der Fläche unter der Kurve (area under the curve (AUC bzw. CARauc)) bestimmt wird (Chida und Steptoe 2009; Clow et al. 2004; Pruessner et al. 2003). Das bestimmte Integral bezieht sich hier auf die Basis- bzw. Grundlinie (x-Achse) und das Maß wird bspw. als AUCg (area under the curve relative to ground) oder AURC (area under the response curve) bezeichnet. Daneben gibt es Maße, über welche ausschließlich die Anstiege in den Cortisolkonzentrationen beschrieben werden, bspw. die AUCi (area under the curve with respect to increase), bei welcher die Ausgangskonzentration im Cortisol die Basis darstellt (Clow et al. 2004). Daneben kann auch nur der reine Anstieg als Differenz der maximalen Cortisolkonzentration zum Ausgangswert betrachtet werden (Cortisol increase).

Die CAR gilt als potentieller Indikator für chronischen psychosozialen Stress (Clow et al. 2010b; Chida und Steptoe 2009; Fries et al. 2009; Wüst et al. 2000). Eine Vielzahl an Studien hat innerhalb der letzten 25 Jahre diesen Parameter im Kontext psychischer Belastung untersucht. Erlebnisse von Einsamkeit, Traurigkeit oder Kontrollverlust am Vortag wurden bei gesunden Individuen mit einem erhöhten Cortisolanstieg am darauffolgenden Morgen in Verbindung gebracht (Clow et al. 2010a; Doane und Adam 2010; Adam et al. 2006). Erste Studien, die die CAR im Zusammenhang mit Stress untersuchten, ergaben einen positiven Zusammenhang zwischen erhöhter morgendlicher Cortisolfreisetzung (hier AUC und mittlerer Cortisol-Anstieg) und chronischer Arbeitsüberlastung (Wüst et al. 2000; Schulz et al. 1998). Eine positive Assoziation eines erhöhten Cortisolanstiegs mit anhaltender Belastung und antizipierten Herausforderungen wurde ebenfalls beschrieben (Schlotz et al. 2004; Wüst et al. 2000). Auch in einer Metaanalyse von Chida und Steptoe ergaben sich Hinweise darauf, dass genereller Berufs- oder Lebensstress in Zusammenhang mit erhöhten Cortisolanstiegen stehen kann. Chida und Steptoe beschrieben in ihrer Metaanalyse positive Assoziationen zwischen der Höhe der CARi und Berufs-/Lebensstress. Auch die Höhe der AUC und genereller Lebensstress zeigten positive Assoziationen (Chida und Steptoe 2009).

In mehreren Studien ergaben sich Hinweise auf einen Effekt von akademischem Stress auf die Aktivität der HHNA (Hewig et al. 2008). Die Verbindung zwischen erhöhten Cortisolwerten nach dem Erwachen und insbesondere akademischem Stress konnte ebenfalls abgebildet werden (Weik und Deinzer 2010; Weekes et al. 2008; Izawa et al. 2007). Im Kontext des Ersten Abschnitts der Ärztlichen Prüfung, über welchen in der vorliegenden Arbeit länger anhaltende psychische Belastung operationalisiert werden soll, wurde bereits von der eigenen Arbeitsgruppe eine prospektive und messwiederholte Analyse des morgendlichen Cortisolprofils im Verlauf der Ersten Ärztlichen Vorprüfung bei Düsseldorfer Studierenden durchgeführt (Weik und Deinzer 2010). Das Morgenprofil wurde dabei innerhalb der ersten Stunde nach dem Aufwachen mit insgesamt vier Cortisolmessungen in 15-minütigen Messintervallen erfasst. Die Studie zeigte, dass die Prüfungsprobandinnen und -probanden im Vergleich zu den Kontrollprobandinnen und -probanden in der Vorbereitungsphase, zwischen schriftlicher und mündlicher Prüfung sowie kurz nach der mündlichen Prüfung erhöhte Gesamtcortisolwerte (AUCg) sowohl bezogen auf einen Zeitraum von 30 Minuten als auch auf einen Zeitraum von 60 Minuten nach dem Erwachen aufwiesen. Die CAR, hier erfasst als Differenz der Cortisolkonzentrationen beim Erwachen und nach 30 Minuten, war nur am ersten Messzeitpunkt, welcher am Ende des dem Prüfungszeitraum vorangehenden Semesters lag, erhöht. Zum Referenzmesszeitpunkt, welcher zu Beginn des folgenden Semesters stattfand, waren keine Unterschiede mehr festzustellen zwischen den Gruppen. Die Stichprobe dieser Studie bestand mehrheitlich aus Frauen. Izawa et al. untersuchten bei fünf männlichen und sieben weiblichen Studierenden die CAR während der Vorbereitung und nach der Abgabe ihrer Abschlussarbeit (Izawa et al. 2007). Sie fanden erhöhte Gesamtcortisolwerte (AUCg) wenige Tage vor Abgabe der Arbeit im Vergleich zu vier bzw. zwei Wochen davor und nach Abgabe. Keine signifikanten Unterschiede fanden sich für die AUCi. Geschlechtsunterschiede wurden nicht berichtet, allerdings handelte es sich auch um eine sehr kleine Stichprobe. Weekes et al. erhoben Cortisolmorgenprofile von 52 Studierenden in einer Examensphase und verglichen diese mit denen in einer Periode ohne Examensbelastung (Weekes et al. 2008). Die Datenanalyse ergab eine signifikante Interaktion zwischen Geschlecht und Examensphase mit einer insgesamt höheren Cortisolausschüttung in den 60 Minuten nach dem Erwachen bei den Frauen. Bei den Männern gab es keinen Unterschied im Cortisol zwischen der Examensphase und der Periode ohne Examensbelastung.

Allerdings konnten einige neuere Studien in Kontrast hierzu auch eine verminderte Cortisolsekretion bzw. eine unveränderte CAR oder gar eine Abflachung der CAR in Bezug auf chronischen Stress aufzeigen (Law und Clow 2020; Mortensen et al. 2019; Duan et al. 2013; Saban et al. 2012; Juster et al. 2011; Chida und Steptoe 2009; O'Connor et al. 2009; Hewig et al. 2008; Gaab et al. 2006). O'Connor et al. beschrieben bspw. ein abgeflachtes Cortisolmorgenprofil (hier AURC) für die Gruppe hoch gestresster Frauen im Vergleich zu wenig gestressten Frauen (O'Connor et al. 2009). Duan et al. zeigten eine abgeflachte CAR (hier Cortisolanstieg 30 Minuten nach dem Erwachen und AUCi) für männliche Probanden unter chronischem akademischem Stress im Vergleich zu einer nicht belasteten männlichen Kontrollgruppe auf (Duan et al. 2013). Chida und Steptoe beschrieben negative Assoziationen zwischen CAR und Fatigue, Burnout, Erschöpfung (CARi) und Posttraumatischer Belastungsstörung (CARauc) (Chida und Steptoe 2009).

Die in Bezug auf Stress entstehenden Veränderungen in der CAR scheinen also unterschiedlich – dennoch bleibt festzuhalten, dass sowohl eine erniedrigte als auch erhöhte CAR mit Gesundheitsrisiken assoziiert sein kann (O'Connor et al. 2021). Es scheint von Bedeutung zu sein, zwischen den unterschiedlichen Parametern, die der morgendlichen Cortisolausschüttung zu entnehmen sind, zu differenzieren (Smyth et al. 2015; Clow et al. 2010a; Weik und Deinzer 2010): Der Cortisolanstieg selbst scheint womöglich eher einer akuten Stressreaktion zu gleichen und ist assoziiert mit akuten, d. h. ganz konkret mit aktuell an diesem Tag anstehenden Anforderungen bzw. deren kognitiver Vorwegnahme (Clow et al. 2010a). Die Gesamtmenge an morgendlich freigesetztem Cortisol hingegen, erfasst durch z. B. die Fläche unter der Kurve der messwiederholten Erhebungen, hängt eher mit einer allgemeiner längerfristiger Belastung geschuldeten Aktivierung der HHNA zusammen (Smyth et al. 2015).

Als weitere Einflussgrößen diskutiert wurden beispielsweise die Intensität und Dauer des Stressors (Juster et al. 2011). Dedovic und Ngiam beschrieben inkonsistent veränderte CAR-Messwerte in Bezug auf eine geschwächte mentale Gesundheit, was sie in Zusammenhang mit einer initial erhöhten CAR brachten, die schließlich in einer andauernden, nicht bewältigbaren Stresssituation herunterreguliert werde (Dedovic und Ngiam 2015). Relevant erschien hierbei die Wahl des Erhebungszeitpunktes: Ist seit Eintritt des Stressors eine gewisse Zeit vergangen, nimmt die anfängliche HHNA-Aktivierung ab und es kann sogar zu einer verminderten Cortisolausschüttung am Morgen kommen (Miller et al. 2007). Weiterhin werden moderierende Faktoren wie die Art des

Stressors und seine Kontrollierbarkeit bzw. durch ihn hervorgerufene Emotionen wie Schamgefühle diskutiert. Ist das soziale Selbst, beispielsweise durch Scheidung, in Gefahr, scheint dies mit erhöhtem Morgencortisol einherzugehen, wohingegen die HHNA-Aktivität mit abnehmender Kontrollierbarkeit bzw. zunehmender Dauer eines chronischen Stressors abzunehmen scheint – möglicherweise, da hier eine Ressourcenmobilisierung nicht erfolgsversprechend scheint (Miller et al. 2007; Kudielka et al. 2006a; Fries et al. 2005). Vergleichbar hierzu beschreiben Berger et al. eine abgeflachte CAR bei ethnischen Minderheiten, die im Vergleich zur Restbevölkerung ein erhöhtes Risiko für psychische Erkrankungen oder soziale Herausforderungen aufwiesen: Chronischer Stress korrelierte in dieser Studie bei erster Gruppe negativ mit der CAR, ein Hinweis auf höheren Distress in dieser Bevölkerungsgruppe (Berger et al. 2017). Bei der Interpretation der inkonsistenten Befundlage muss ebenfalls einbezogen werden, dass die Erhebung der CAR anfällig für Messungenauigkeiten hinsichtlich der exakten Einhaltung der Messzeitpunkte ist und ebenfalls das Studiendesign sowie die Auswahl der Stichprobe beispielsweise bezüglich Alter oder Geschlecht relevant erscheinen (Smyth et al. 2016; Stalder et al. 2016; Smyth et al. 2013; Doane und Adam 2010). Im Folgenden wird daher nun erläutert, welche potentiell moderierenden Effekte auf die CAR Beachtung finden sollten.

Die CAR wurde hinsichtlich vielzähliger möglicher Einflussfaktoren untersucht, wobei das Geschlecht besondere Relevanz zu haben scheint. So ergaben sich Hinweise, dass Männer die höchsten Cortisolspitzenkonzentrationen nach dem Erwachen deutlich früher als Frauen erreichen (Law und Clow 2020; Oskis et al. 2009; Pruessner et al. 1997). Frauen jedoch scheinen eine größere Gesamtsekretion (AUC) aufzuweisen, da die Cortisolkonzentration nach Erreichen des Spitzenwertes langsamer abzufallen scheint (Wright und Steptoe 2005; Wüst et al. 2000). Bezogen auf den weiblichen Menstruationszyklus erscheint die Phase der Ovulation mit einer erhöhten CAR assoziiert zu sein (Law et al. 2013; Wolfram et al. 2011).

Als weitere Einflussgröße wurde das Alter der Probandinnen und Probanden vielfach untersucht. Während bspw. Wüst et al. oder Pruessner et al. keine Assoziation zwischen dem Alter und der CAR aufzeigen konnten (Wüst et al. 2000; Pruessner et al. 1997), fanden Kudielka und Kirschbaum Assoziationen zwischen Alter, Aufwachzeitpunkt und Cortisol-Aufwachreaktion: Ältere Probandinnen zeigten bei insgesamt früherem Aufwachzeitpunkt eine höhere Cortisolaufwachkonzentration bei ansonsten verminderter

Cortisolausschüttung (Kudielka und Kirschbaum 2003). Almeida et al. beschrieben, dass die Höhe und die tagesabhängige, intraindividuelle Variabilität der CAR mit steigendem Alter bei Männern zunehme, jedoch nicht bei Frauen (Almeida et al. 2009). In der vorliegenden Arbeit wurde aufgrund dessen mit Probandinnen und Probanden einer begrenzten Altersspanne gearbeitet, siehe hierzu 2. Methodenteil.

Neben Alter, Geschlecht und Schlafsituation wie bspw. Umgebungslicht oder Aufwachzeitpunkt (Law et al. 2013; Weekes et al. 2008; Clow et al. 2004; Schweisthal 2007; Kudielka und Kirschbaum 2003; Wüst et al. 2000; Pruessner et al. 1997) wurden insbesondere Zusammenhänge zwischen dem Ausmaß des morgendlichen Cortisolanstiegs und gesundheitlicher Belastung vielfach diskutiert. Adam et al. beschrieben stärkere Cortisolanstiege als erste Anzeichen einer Depression bzw. einer Angststörung (Dedovic und Ngiam 2015; Adam et al. 2014; Miller et al. 2007). Während traumatisierte, unter Posttraumatischer Belastungsstörung leidende Personen zu einem Hypocortisolismus zu tendieren scheinen, sollen traumatisierte, depressive Personen eher zu erhöhten Cortisolwerten neigen (Miller et al. 2007). Mit einer erhöhten Aktivierung der HHNA einherzugehen scheinen Erkrankungen wie Anorexia nervosa, Mangelernährung, Panikstörungen, chronischer Alkoholismus oder Diabetes mellitus, wohingegen bei Hypothyreose oder Morbus Cushing eine verminderte Aktivität zu erwarten sei (Charmandari et al. 2005). Zusammenfassend müssen deshalb psychische und metabolische Erkrankungen, wie auch geltend für den Akutstress, als potentielle Störvariablen Beachtung finden.

Beim Studiendesign muss zudem beachtet werden, dass die CAR auch bei gesunden Individuen sehr große Schwankungen im Vergleich mehrerer Tage aufweisen kann (Law et al. 2013). Die Erhebung der CAR an zwei aufeinander folgenden Tagen zeigt zwar eine mittlere bis hohe Stabilität bezogen auf die AUC (Oskis et al. 2009; Hucklebridge et al. 2005; Wüst et al. 2000), insgesamt wird die CAR aber tagtäglich zu einem großen Umfang von situativen Faktoren bestimmt (Dienes et al. 2019; Hellhammer et al. 2007). Diese Flexibilität der CAR, diskutiert auch als Hinweis auf eine gesunde Funktion der HHNA, erschwert jedoch den interindividuellen Vergleich von CAR-Messwerten (Law et al. 2013).

Auch individuelle Verhaltensweisen wie der Zigaretten- oder Kaffeekonsum bzw. die Einnahme oraler Kontrazeptiva können in Zusammenhang mit abweichenden Messergebnissen stehen, wobei die Auswirkungen eher gering scheinen (Kudielka und

Wüst 2010; Clow et al. 2004; Kudielka und Kirschbaum 2003; Wüst et al. 2000). Dies findet weitere Erläuterung im Methodenteil dieser Arbeit.

Zusammenfassend ist die Studienlage zur morgendlichen Cortisolausschüttung umfangreich. Durch eine teils inkonsistente Nomenklatur der unterschiedlichen Quantifizierungsmethoden der morgendlichen Cortisolausschüttung wird der Vergleich verschiedener Arbeiten jedoch erschwert.

Haarcortisol

Die Erfassung der langfristigen Cortisolsekretion ist herausfordernd. Neben den Cortisolparametern, die im Speichel, Blut oder Urin gemessen werden können, wurde ab den 2010er Jahren die endogene Cortisolkonzentration zunehmend auch im menschlichen Haar bestimmt, um so eine valide retrospektive Erfassung der Cortisolsekretion über eine Zeitperiode mehrerer Monate zu erlangen (Gow et al. 2010; Kirschbaum et al. 2009; Raul et al. 2004). Positive Assoziationen zwischen Speichelcortisolkonzentrationen und Haarcortisolkonzentrationen (HCC) konnten aufgezeigt werden (Stalder et al. 2017). Vorteile dieses Verfahrens sind beispielsweise seine Noninvasivität, die Möglichkeit einer standardisierten Probenerhebung und die Möglichkeit, Haar als langfristigen retrospektiven Biomarker der Cortisolexposition nutzen zu können (Staufenbiel et al. 2013). In Kenntnis des mittleren Haarwachstums kann durch die Haaranalyse die durchschnittliche Langzeitaktivität der HHNA erfasst werden ohne auf die punktuelle Erfassung der Cortisolsekretion im Speichel zurück greifen zu müssen. Durch den Vergleich mehrerer Haarsegmente können unterschiedliche Lebensphasen hinsichtlich der Cortisolausschüttung retrospektiv miteinander verglichen werden (Staufenbiel et al. 2013; Stalder et al. 2012a; Stalder et al. 2012b).

Vorangegangener oder andauernder Stress scheint mit erhöhtem Haarcortisol assoziiert zu sein (Stalder et al. 2017; Staufenbiel et al. 2013). Eine erhöhte HCC konnte beispielsweise bei Langzeitarbeitslosen im Vergleich zu arbeitenden Personen erhoben werden, einer Personengruppe, für die bereits eine Assoziation zu erhöhtem Speichel-/Blutcortisollevel belegt worden ist (Dettenborn et al. 2010). Ebenfalls erhöhte Cortisolwerte konnten bei Überlebenden eines Erdbebens in China erhoben werden (Luo et al. 2012). Diese Gruppen wiesen auch häufiger erhöhte Angst- und Depressionswerte auf. In einer Untersuchung von Schwangeren konnte eine positive Assoziation zwischen der HCC und wahrgenommenem Stress, erfasst über die „Perceived Stress Scale“ (PSS),

aufgezeigt werden (Kalra et al. 2007). Eine positive Assoziation zeigten weitere Studien auf, Gow et al. jedoch nur für männliche Studienteilnehmer (Faresjö et al. 2014; O'Brien et al. 2013; Gow et al. 2011; Karlén et al. 2011). Eine positive Assoziation der HCC mit sozialer Überlastung, erhoben über das Trier Inventar zur Erfassung von chronischem Stress (TICS), konnte von Stalder et al. belegt werden (Stalder et al. 2012a).

Im Gegensatz dazu konnte bei Personen nach Stressbelastung im Sinne einer Traumaexposition, Posttraumatischer Belastungsstörung oder Angststörung eine Assoziation zu einer erniedrigten Langzeitcortisolsekretion aufgezeigt werden (Stalder et al. 2017; Steudte-Schmiedgen et al. 2015; Luo et al. 2012). Die Befundlage hinsichtlich einer Assoziation zwischen einer erhöhten HCC und selbstberichtetem, wahrgenommenen Stress bleibt ebenso inkonsistent (Stalder et al. 2017). Im Gegensatz zur erwähnten Studie von Kalra et al. konnte eine aktuellere Arbeit keine positive Assoziation zwischen der HCC und selbst wahrgenommenem Stress bei Schwangeren aufzeigen (Kramer et al. 2009). Keine Assoziation zwischen der HCC und dem selbst wahrgenommenen Stress fanden ebenso diverse weitere Arbeiten (Stalder et al. 2017; Stalder et al. 2012a; Stalder et al. 2012b; Dettenborn et al. 2010; Dowlati et al. 2010; Stalder et al. 2010b; van Uum et al. 2008), erfasst wurde der selbst wahrgenommene Stress hier unter anderem durch das TICS (Stalder et al. 2012a; Stalder et al. 2012b; Dettenborn et al. 2010) oder die PSS (Dowlati et al. 2010). Einschränkend muss jedoch erwähnt werden, dass hier dennoch eine erhöhte HCC unter als stressbelastet anzunehmenden Bedingungen erfasst werden konnte, wenn auch nicht in Zusammenhang mit dem selbst wahrgenommenen Stress (Stalder et al. 2012a; Dettenborn et al. 2010; van Uum et al. 2008).

Gründe für die inkonsistente Befundlage hinsichtlich des Haarcortisols vor dem Hintergrund chronischen Stresses könnten die Stressdauer und der Erfassungszeitpunkt der Stressexposition sein (Stalder et al. 2017; Stalder et al. 2012a; Miller et al. 2007). Stalder et al. zeigten einen langfristigen Hypercortisolismus für zum Zeitpunkt der Studiendurchführung andauernden Stress auf, wohingegen dies nicht für bereits in der Vergangenheit liegenden, chronischen Stress möglich war (Stalder et al. 2017). Bezogen auf die unklare Befundlage in Zusammenhang mit selbst wahrgenommenem Stress könnte mangelnde Validität bei der oftmals nur punktuell erfolgten, retrospektiven Erhebung des subjektiven Stresses ein Erklärungsansatz sein (Epel et al. 2018; Stalder et al. 2012a; Yoshiuchi et al. 2008). Unterschiede im Studiendesign betreffend

beispielsweise die Länge des untersuchten Haarsegments und der Erfassung möglicher konfundierender Variablen wie psychischer Erkrankungen schränken die Vergleichbarkeit der oben dargelegten Resultate ein (Stalder et al. 2017; Staufenbiel et al. 2013).

Insgesamt hat sich die Erfassung der Cortisolsekretion über Haarproben in den letzten Jahren als vielversprechendes Verfahren zur Beschreibung der langfristigen, kumulativen Cortisolsekretion aus retrospektiver Perspektive erwiesen, welches eine qualitativ unterschiedliche Dimension zur Stressforschung beitragen könnte (Stalder et al. 2012a). In der aktuellen Literatur dominiert die Erfassung der langfristigen Cortisolsekretion über Haarsegmente aufgrund vorgenannter Vorteile, wohingegen die Bestimmung der CAR zum Zeitpunkt der Datenerhebung für die vorliegende Arbeit der gängige Parameter war und somit nachfolgend als endokrines Maß für eine anhaltende Stressbelastung im Verlauf des Ersten Abschnitts der Ärztlichen Prüfung herangezogen wird. Die Aufwachphase gilt als konsistenter, sich täglich wiederholender Stimulus der HHNA (Wilhelm et al. 2007), was für die Eignung der CAR als „Messinstrument“ zur Erfassung der Reaktivität der HHNA spricht. Die prospektive messwiederholte Analyse der CAR im Verlauf des Ersten Abschnitts der Ärztlichen Prüfung (Weik und Deinzer 2010) wurde bereits erfolgreich durchgeführt: Prüfungsprobandinnen und -probanden hatten im Vergleich zu Kontrollprobandinnen und -probanden in der Vorbereitungsphase, zwischen schriftlichem und mündlichen Examen und kurz nach letzterer Prüfung erhöhte Cortisolwerte, die sich zum Referenzzeitpunkt am folgenden Semesterbeginn wieder angeglichen hatten. Diese Schwankung der Cortisolwerte innerhalb weniger Wochen bis Monate könnte über Haarcortisolkonzentrationen nicht abgebildet werden. Zudem lässt sich die CAR über Speichelcortisol abbilden, folglich eine für die Probandinnen und -probanden schmerzfreie Messmethode mit nur geringem Aufwand. Zuletzt ist eine ambulante Messung unter natürlichen Bedingungen möglich, was einer hohen Generalisierbarkeit der Messergebnisse zuträglich ist (Kudielka und Wüst 2010; Wilhelm et al. 2007).

Chronischer Stress als Moderator der akuten Stressreaktion der HHNA

Anhaltender Stress kann wie auch Erschöpfung oder Burnout mit einer veränderten Stressreaktivität assoziiert sein (Zänkert et al. 2019; Eddy et al. 2018; Epel et al. 2018; Bellingrath und Kudielka 2016; Jönsson et al. 2015; Lennartsson et al. 2015; Vente et al. 2015; Kudielka et al. 2009; Chida und Hamer 2008; Miller et al. 2007; Kudielka et al.

2006a; Kudielka et al. 2006b; Heim et al. 2000). Bereits Selye beschrieb unter chronischer Belastung eine verminderte Fähigkeit, auf einen akuten Stressor adäquat reagieren zu können (Selye 1956). Im Folgenden soll nun die aktuelle Studienlage hinsichtlich akuter Stressreaktionen vor dem Hintergrund chronischen Stresses dargelegt werden, bevor auf die Ableitung der Fragestellung dieser Arbeit eingegangen wird.

Eine Metaanalyse (Chida und Hamer 2008) analysierte Studien der vorangegangenen dreißig Jahre, die Zusammenhänge zwischen psychologischen Faktoren wie einer anhaltenden Belastung und einer veränderten akuten physiologischen Stressreaktion untersuchten. Hier wurde deutlich, dass chronische psychologische Faktoren, wie beispielsweise eine anhaltende Arbeitsbelastung oder berufliche Verausgabung, zu einer veränderten akuten Stressantwort betroffener Personen im Vergleich zu nicht betroffenen Kontrollprobandinnen und -probanden führen können. Im Detail wurde je nach psychosozialem Hintergrund eine Hypo- bzw. Hyperaktivität verschiedener Stresssysteme aufgezeigt. Von den 729 einbezogenen Studien untersuchten zwanzig arbeitsbezogenen Stress, 116 allgemeinen Lebensstress, also beispielsweise die Exposition gegenüber Gewalt, Missbrauch in der Kindheit, Eheproblemen oder Einsamkeit, und 38 eingeschlossene Studien erfassten Variablen der HHNA. Lediglich acht Arbeiten untersuchten die Veränderungen der Cortisolausschüttung in Assoziation mit allgemeinem Lebensstress und eine bezogen auf chronischen Arbeitsstress. Hier wiesen Männer mittleren Alters mit chronischem Arbeitsstress eine reduzierte Cortisolausschüttung im Rahmen eines modifizierten Stroop-Tests (Farbe-Wort-Interferenz-Test) auf (Siegrist et al. 1997). In der Metaanalyse zeigte sich keine Assoziation von Veränderungen der HHNA hinsichtlich des allgemeinen Lebensstresses analog zu den Studienergebnissen von Pike et al. und Benschop et al. (Pike et al. 1997; Benschop et al. 1994), auch wenn einzelne Studien für Probandinnen und Probanden mit höherem chronischen Stresslevel oder übersteigter Verausgabungsbereitschaft eine verminderte Cortisolausschüttung beobachteten (Wirtz et al. 2008; Matthews et al. 2001). Hinsichtlich des sympathischen Nervensystems wurde in Situationen mit hohem allgemeinem Lebensstress eine geringere Erholung von physiologischen Parametern wie der Herzfrequenz oder des Blutdrucks beobachtet. Chronischer Stress kann das kardiovaskuläre und neuroendokrine Ansprechen auf Akutstress und die darauffolgende Erholungsphase beeinflussen (Matthews et al. 2001). Während Angst, Neurotizismus und negative Affekte mit einer erniedrigten kardiovaskulären Reaktivität assoziiert waren, schienen Feindseligkeit, Aggression und ein Typ-A-Verhalten mit erhöhter

kardiovaskulärer Reaktivität in Verbindung zu stehen. Zusammengefasst ergaben sich folglich entsprechend dieser Metaanalyse zwar auch Hinweise auf eine veränderte Cortisolstressreaktion bei Personen mit z. B. anhaltender Arbeitsbelastung, beruflicher Verausgabung oder allgemein chronischem Stresserleben im Vergleich zu nicht betroffenen Kontrollprobandinnen und -probanden. Allerdings ist die dargestellte Befundlage sehr uneinheitlich und die Richtung der Veränderung teilweise unterschiedlich bzw. werden teils auch keine Zusammenhänge gefunden (Chida und Hamer 2008).

Auf diese Heterogenität verweisen ebenfalls aktuellere Übersichtsarbeiten von Kudielka et al. und Zänkert et al. (Zänkert et al. 2019; Kudielka et al. 2009). Während ein Hypocortisolismus bei Individuen unter chronischem Stress aufgezeigt werden konnte (Heim et al. 2000), erscheint die Studienlage bezüglich chronischen Arbeitsstress inkonsistent, wobei auch hier überwiegend Hinweise auf eine Hyporeaktivität der HHNA auf einen akuten Stressor vorliegen (Zänkert et al. 2019; Eddy et al. 2018; Bellingrath und Kudielka 2016; Kudielka et al. 2006a). Dies deckt sich mit der Studienlage zu Burnout bzw. Erschöpfungssyndromen (Zänkert et al. 2019; Eddy et al. 2018; Bellingrath und Kudielka 2016; Jönsson et al. 2015; Lennartsson et al. 2015; Vente et al. 2015). Vor dem Hintergrund depressiver Erkrankungen befassten sich Hammen et al. in einer Interview-basierten Studie mit moderierenden Effekten chronischen Stresses auf akuten Stress (Hammen et al. 2009). Sie beschrieben, dass höhere chronische Stresslevel den Einfluss akuter Stressgeschehen auf den Organismus verstärken können und dass Akutstress und die Entwicklung einer Depression vor dem Hintergrund hohen chronischen Stresses assoziiert seien. Marin et al. zeigten bei weiblichen Teenagern mit hohem Risiko bezüglich der Entwicklung einer schweren Depression eine erhöhte Cortisolsekretion auf einen episodischen Stressor vor dem Hintergrund eines chronischen interpersonellen Stressgeschehens, definiert bspw. als ein konfliktbehaftetes familiäres Umfeld oder die Ablehnung durch Gleichaltrige (Marin et al. 2007). Auch Schreier und Chen diskutieren Interaktionseffekte zwischen akutem und chronischem Stress, hier vor dem Hintergrund einer Überaktivierung oder Dysregulation von Entzündungsprozessen (Schreier und Chen 2017). Carpenter et al. fanden Hinweise darauf, dass stressbelastetes Heranwachsen von Kindern, bspw. aufgrund von Missbrauch oder Vernachlässigung, mit Veränderungen der HHNA auf Akutstress assoziiert sein kann. Es zeigte sich hier auf Akutstressinduktion (hier: TSST) eine verminderte Cortisolsekretion (Carpenter et al. 2011). Marin et al. fanden vor dem Hintergrund eines Zusammenkommens von

chronischem und akutem Stress ein erhöhtes Exazerbationsrisiko bei an Asthma erkrankten Kindern (Marin et al. 2009). Im Sinne der „fetalen Programmierung“ werden sogar Zusammenhänge zwischen pränatalem Stress oder dem peripartalen Outcome mit der Akutstressreagibilität diskutiert (Kudielka und Wüst 2010; Wüst et al. 2005). Nicht allein hinsichtlich der HHNA finden sich Assoziationen zwischen wahrgenommenem chronischem Stress und der Akutstressreaktion, auch bspw. hinsichtlich kognitiver Effekte oder der Zellalterung (Knauff et al. 2021; Radenbach et al. 2015; O'Donovan et al. 2012).

Die Gründe für die Heterogenität der Befundlage bezüglich chronischen (Arbeits-) Stressses und Akutstressses werden unter anderem in der unterschiedlichen Operationalisierung von chronischem Stress gesehen (Zänkert et al. 2019; Chida und Hamer 2008), die beispielsweise eine Spannweite von Arbeitslosigkeit über finanzielle Belastung bis hin zu häuslicher Pflege umfasste sowie teilweise lediglich über einen Selbstbericht erfolgte. Auch bezüglich Belastungen durch einen Burnout existieren keine konsistenten Definitionen, jedoch eine gewisse Schnittmenge zum depressiven Formenkreis (Zänkert et al. 2019). Zudem wurde die Cortisolstressreaktion der betroffenen Personen zwar i. d. R. im Vergleich zu Kontrollprobandinnen und -probanden analysiert, es fehlte allerdings eine entsprechende Kontrollbedingung innerhalb der betroffenen Personen, wodurch verschiedene konfundierende intraindividuelle Variablen kontrolliert werden könnten (Kudielka et al. 2009).

Zusammenfassend scheint es also ein Zusammenspiel zwischen chronischen und akut wirkenden Stressoren zu geben, so dass eine Interpretation von Akutstressreaktionen auch im Kontext dauerhaft wirkender Stressoren erfolgen sollte (Epel et al. 2018). Es ergeben sich zwar Hinweise, dass chronischer Stress zu einer veränderten akuten Stressantwort führen kann (Chida und Hamer 2008), jedoch bleibt die Richtung dieser Veränderungen nach aktueller Studienlage unklar. Die vorliegende Studie möchte an diesem Punkt ansetzen und prüfen, ob es unter chronischen, d. h. länger andauernden Stressbedingungen zu einer Veränderung der HHNA-Reagibilität kommt.

1.3 Ableitung der Fragestellung

Die Studienlage hinsichtlich der Reaktion der HHNA auf chronische wie auch akute Stressoren bleibt uneinheitlich. In Hinblick auf mögliche Moderatoren der Stressreaktion

wurden auch Interaktionseffekte zwischen chronischem und akutem Stress diskutiert (Knauff et al. 2021; Epel et al. 2018; Schreier und Chen 2017; Radenbach et al. 2015; O'Donovan et al. 2012; Carpenter et al. 2011; Marin et al. 2009; Chida und Hamer 2008; Marin et al. 2007; Miller und Chen 2006). Wie sich das Zusammenspiel zwischen akuter und chronischer Stressreaktion hinsichtlich einer veränderten Reaktivität der HHNA abbildet, bleibt aufgrund der inkonsistenten Befundlage weiterhin unklar. Die hier vorliegende Arbeit möchte an genau dieser Stelle mit einem prospektiv kontrollierten Studiendesign ansetzen. Sie vergleicht Studierende im Verlauf einer Examensphase mit solchen, bei denen gerade keine andauernde Prüfungsbelastung anliegt, und hat zum Ziel, die aufgrund retrospektiver Analysen generierte Hypothese, dass eine chronische Stresssituation Reaktionen des gesunden Organismus auf akute Stressoren verändern kann, zu prüfen und die Befundlage zu Veränderungen der akuten Cortisolstressreaktion unter chronischen Stressbedingungen zu erweitern. Zudem soll untersucht werden, inwiefern Personen unter andauernder Stressbelastung im Vergleich zu unbelasteten Personen eine veränderte Cortisol-Aufwachreaktion aufweisen.

Somit prüft die vorliegende Studie die folgenden beiden Hypothesen:

- 1.) Die Cortisolreaktion auf akuten Stress unterscheidet sich je nachdem, ob die betreffende Person gerade zusätzlich einer chronischen Stressbelastung ausgesetzt ist oder nicht.
- 2.) Solange Personen einer chronischen Stressbelastung ausgesetzt sind, haben sie eine veränderte CAR gegenüber Personen, die keiner chronischen Stressbelastung ausgesetzt sind.

2. Methodenteil

2.1 Ethik sowie Probandinnen- und Probandenaufklärung

Die Ethikkommission des Fachbereichs 11 der Justus-Liebig-Universität, Gießen, hat in ihrem Votum (AZ 244/12) den eingereichten Ethikantrag zur vorliegenden Arbeit positiv begutachtet. Alle Probandinnen und Probanden wurden ausführlich mündlich und schriftlich über Ziel und Ablauf der geplanten Studie aufgeklärt. Voraussetzung für eine Studienteilnahme war ein schriftliches Einverständnis einer jeden Probandin bzw. eines jeden Probanden. Die Probandinnen und Probanden wurden schriftlich darüber aufgeklärt, dass sie dieses Einverständnis jederzeit ohne Angabe von Gründen widerrufen können, ohne dass ihnen dadurch Nachteile entstehen. Zudem erhielt jede Probandin und jeder Proband aus Gründen der Pseudonymisierung personenbezogener Daten eine dreistellige Probandinnen- bzw. Probandennummer, die eine Bearbeitung der erhobenen Daten unter Gewährleistung des gebotenen Datenschutzes ermöglicht. Sämtliche Unterlagen wurden den Probandinnen und Probanden in Kopie ausgehändigt.

2.2 Stichprobe

In diesem Kapitel werden im Folgenden die Stichprobenzusammensetzung, Ein- und Ausschlusskriterien sowie der Rekrutierungsverlauf beschrieben.

2.2.1 Studienteilnehmerinnen und Studienteilnehmer

In dieser Studie wurden männliche und weibliche Studierende der Humanmedizin der Justus-Liebig-Universität, Gießen, untersucht, welche entweder gerade den Ersten Abschnitt der Ärztlichen Prüfung, das Physikum, absolvierten (Examensgruppe), oder sich im Semester davor bzw. danach befanden und im Untersuchungszeitraum nicht am Ersten Abschnitt der Ärztlichen Prüfung teilnahmen (Kontrollgruppe). Die Datenerhebung erfolgte innerhalb von vier Erhebungszyklen, d. h. im Rahmen von vier aufeinanderfolgenden Prüfungsdurchgängen mit je 20 Teilnehmerinnen und Teilnehmern in Examens- und Kontrollgruppe. Die gesamte Stichprobe umfasst demnach 40 Studierende in der Examensgruppe und 40 Studierende in der Kontrollgruppe. Diese Stichprobengröße erlaubt es bei einer α -Fehlerwahrscheinlichkeit von $\alpha = 0,05$ und einer

Power von $1 - \beta = 0,95$ Gruppenunterschiede mit kleinen Effektstärken ($f = 0,15$) in der akuten Cortisolstressreaktion zu detektieren (überprüft durch das Poweranalyse-Programm G*Power, Version 3 (Faul et al. 2007)).

Davor wurde in einem Probezyklus eine Untersuchung von 16 Studierenden durchgeführt, um im Anschluss gegebenenfalls die Studienabläufe optimieren zu können. Für diesen Probezyklus standen für die Erfassung der Cortisol-Aufwachreaktion noch keine Geräte zur elektronischen Überprüfung der Aufwach- und Speichelentnahmezeiten (siehe 2.3 Studienablauf) zur Verfügung, so dass die erhobenen Daten aufgrund mangelnder Vergleichbarkeit und Validität keinen Eingang in die Gesamtauswertung finden.

2.2.1.1 Ein-/Ausschlusskriterien

Einschlusskriterien für eine Studienteilnahme waren ein Studium der Humanmedizin und a) die Teilnahme am Ersten Abschnitt der Ärztlichen Prüfung im 4. Fachsemester oder b) keine Teilnahme am Ersten Abschnitt der Ärztlichen Prüfung und Studium im 3. bis 5. Fachsemester sowie ein Alter von maximal 30 Jahren. Außerdem musste ein Gefrierfach zur Verfügung stehen, in dem die gewonnenen Speichelproben bis zum Transport ins Institut gelagert werden konnten.

Zu Steigerung der internen Validität kamen zusätzlich eine Reihe von Ausschlusskriterien zum Tragen, welche sich auf Faktoren bezogen, von denen eine Beeinflussung der endokrinen und psychischen Stressreagibilität angenommen werden kann und die somit zu einer Verzerrung der Ergebnisse führen könnten. Dazu zählten: akute oder chronische Infektionen, akute Allergien, Erkrankungen des endokrinen Systems sowie regelmäßige Medikamenteneinnahme (außer oralen Kontrazeptiva), ein Nikotinkonsum über fünf Zigaretten täglich, Schwangerschaft oder Stillzeit. Auch vergangene oder akute psychische Erkrankungen sowie eine psychiatrische oder psychotherapeutische Behandlung führten zu einem Ausschluss von einer Studienteilnahme - auch um eine psychische Überlastung während der Akutstressinduktion zu vermeiden.

2.2.1.2 Rekrutierung

Die Rekrutierung der Stichprobe erfolgte in fünf Wellen in den folgenden Semestern: WS 2012/2013, SS 2013, WS 2013/2014, SS 2014, WS 2014/2015, wobei die erste Welle der Rekrutierung für den Probezyklus diente und die weiteren dann der finalen Datenerhebung. Rekrutiert wurde durch Aushänge auf dem Universitätscampus, durch eine Studieninformation in den jeweiligen Semester-Facebook-Gruppen und durch die persönliche Ansprache im Institut für Medizinische Psychologie der Justus-Liebig-Universität, Gießen, während der Scheinausgabe (Klausur der Medizinischen Psychologie und Medizinischen Soziologie im 3. Fachsemester). Alle Interessierten erhielten eine kurze Information zum Studienziel und hinterließen bei weiterem Interesse ihre Kontaktdaten zur Kontaktaufnahme für ausführlichere Informationen.

2.3 Studienablauf

An einer Studienteilnahme interessierte Studierende meldeten sich entweder telefonisch oder per E-Mail. Daraufhin erhielten diese eine E-Mail, welche den Studienablauf und die Ein- und Ausschlusskriterien zusammenfasste. Innerhalb der nächsten Tage wurde dann ein ausführliches Telefoninterview durchgeführt, in welchem der Studienablauf detailliert durchgesprochen wurde und die Ein- und Ausschlusskriterien mit Hilfe eines Anamnesebogens abgefragt wurden (siehe Anhang). Erfüllten die Probandinnen und Probanden sämtliche Kriterien und waren weiterhin an einer Studienteilnahme interessiert, erfolgte kurz vor Beginn der Datenerhebung ein persönliches Treffen in den Räumen des Instituts für Medizinische Psychologie. Im Rahmen dieses Treffens erhielt jede Probandin bzw. jeder Proband eine schriftliche Probandinnen- bzw. Probandenaufklärung und wurde darüber aufgeklärt, dass er/sie jederzeit ohne Angabe von Gründen die Studienteilnahme beenden könne. Abschließend unterschrieben die Probandinnen und Probanden die Einverständniserklärung (Dokumente siehe Anhang).

Bei diesem Termin wurden alle Probandinnen und Probanden zudem mit allen für die Datenerhebung benötigten Materialien ausgestattet und erhielten entsprechende schriftliche und zusätzlich mündliche Instruktionen für die Durchführung. Die Erfassung der Cortisol-Aufwachreaktion (CAR) erfolgte jeweils an zwei aufeinanderfolgenden Tagen zu vier Erhebungsterminen, deren Auswahl sich an den Ergebnissen

vorangegangener Studien orientierte (Weik und Deinzer 2010; Waschul et al. 2003; Deinzer et al. 2000a; Deinzer et al. 2000b; Deinzer et al. 1999; Deinzer und Schüller 1998): 1.) am Ende des dem Ersten Abschnitt der Ärztlichen Prüfung vorangehenden Semesters in den ersten beiden vorlesungsfreien Wochen; 2.) innerhalb der 10 Tagen vor dem schriftlichen Teil des Ersten Abschnitts der Ärztlichen Prüfung; 3.) in der Woche nach dem schriftlichen und vor dem mündlichen Teil des Ersten Abschnitts der Ärztlichen Prüfung; 4.) zu Beginn des Folgesemesters in den ersten beiden Tagen nach Vorlesungsbeginn.

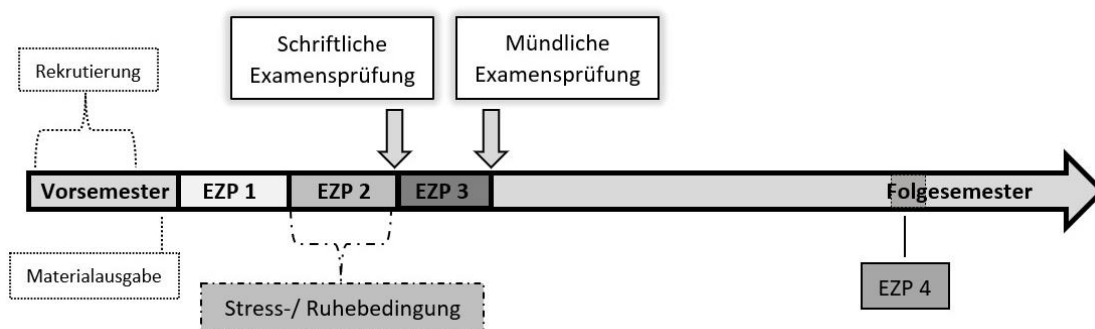


Abbildung 1: Studienablauf (EZP entsprechend Erhebungszeitpunkt).

Der letzte Termin sollte als Referenzmaß gelten, denn aufgrund der Ergebnisse vorheriger Studien war zu erwarten, dass sich zu diesem Zeitpunkt Stressreaktionen in der Examensgruppe vollständig zurückgebildet haben (Weik und Deinzer 2010; Deinzer et al. 2000a; Deinzer et al. 2000b). Erhebungstermin 1 war als Referenzmaß ungeeignet, da die subjektive Belastung zu Beginn der Semesterferien des dem Examen vorausgehenden Semesters aufgrund ausstehender, für die Examenszulassung relevanter Klausurergebnisse sowie aufgrund der bereits begonnen Prüfungsvorbereitung als erhöht angenommen werden kann (Weik und Deinzer 2010). Die Erhebungstermine für die Kontrollgruppe wurden entsprechend oben beschriebener Erhebungszeitpunkte angepasst.

Zu jedem dieser Termine führten die Probandinnen und Probanden morgens direkt nach dem Aufwachen bei sich selbst je drei Speichelprobensammlungen durch. Des Weiteren protokollierten sie den Zeitpunkt des Zubettgehens, Aufwachzeitpunkt und Schlafqualität. Zusätzlich zu diesen subjektiven Angaben erfolgte in den vier Zyklen für die finale Datenerhebung eine elektronische Überprüfung der Studienprotokoll-

Compliance. Dies geschah über ein Aktometer (Actiwatch, Firma Philips Respironics), mittels welchem Schlafdauer und Aufwachzeitpunkt ermittelt werden konnten, sowie einer MEMS-Dose (Firma AARDEX Group), in welcher sich die Watteröllchen (Salivetten®; Sarstedt, Rommeldorf, Deutschland) für die Speichelproben befanden und deren jeweiliger Entnahmezeitpunkt gespeichert wurde (zu Actiwatch und MEMS-Dose siehe 2.5.3 Cortisolbestimmung). Die Actiwatches und MEMS-Dosen mit den Watteröllchen sowie die benötigten Dokumente erhielten die Probandinnen und Probanden direkt nach Unterschrift der Einverständniserklärung.

Die Probandinnen und Probanden lagerten die bearbeiteten Materialien bei sich zu Hause, die benutzten Salivetten® (Sarstedt, Rommeldorf, Deutschland) wurden im heimischen Gefrierfach aufbewahrt. Im Anschluss an den 4. Erhebungstermin wurde mit den Probandinnen und Probanden ein Abgabetermin vereinbart, zu welchem sie die zuhause gesammelten Materialien und Salivetten® im Institut für Medizinische Psychologie der Justus-Liebig-Universität Gießen einreichen sollten. Die Aufwandsentschädigung in Höhe von 150 Euro (Examensgruppe) bzw. 100 Euro (Kontrollgruppe) wurde im Anschluss ausgezahlt.

Im ersten Zyklus erfolgte zu diesem Zeitpunkt auch erstmals die Abgabe der Actiwatches und MEMS-Dosen. Hier stellte sich allerdings heraus, dass entgegen der Herstellerangaben die Akkulaufzeit einiger Geräte den Studienzeitraum nicht vollständig abdeckte. Daher wurden die Actiwatches und MEMS-Dosen in den drei folgenden Zyklen nicht für den gesamten Erhebungszeitraum ausgegeben, sondern zusätzlich nach dem zweiten und dritten Messzeitpunkt ausgelesen und wieder aufgeladen. Wenn möglich fand die Materialabgabe/-ausgabe im Institut für Medizinische Psychologie statt – in seltenen Fällen musste aus Termingründen eine Ausgabe an der Wohnadresse einzelner Probandinnen und Probanden durch die Versuchsleitung erfolgen.

An den Nachmittagen der beiden Untersuchungstage des 2. Erhebungstermins unterliefen die Probandinnen und Probanden in den Laborräumen des Instituts für Medizinische Psychologie in gegenbalancierter Abfolge eine Stress- und eine Ruhebedingung, die der Operationalisierung des Faktors „Akutstress“ diente (siehe 2.4.1 Operationalisierung der Variable Akuter Stress). Parallel wurden immer zwei Probandinnen bzw. Probanden untersucht, eine Person durchlief die Stressbedingung, die andere zeitgleich die Ruhebedingung. Beginn der Stress-/Ruhebedingung war entweder 13 oder 15 Uhr, so dass an einem Tag vier Probandinnen bzw. Probanden das Untersuchungsprotokoll

durchlaufen konnten. Abbildung 1 gibt einen Überblick über den Gesamtablauf der Studie. Abbildung 2 zeigt schematisch den Ablauf der Akutstress- vs. Ruhebedingung, auf den weiter unten noch im Detail eingegangen wird.

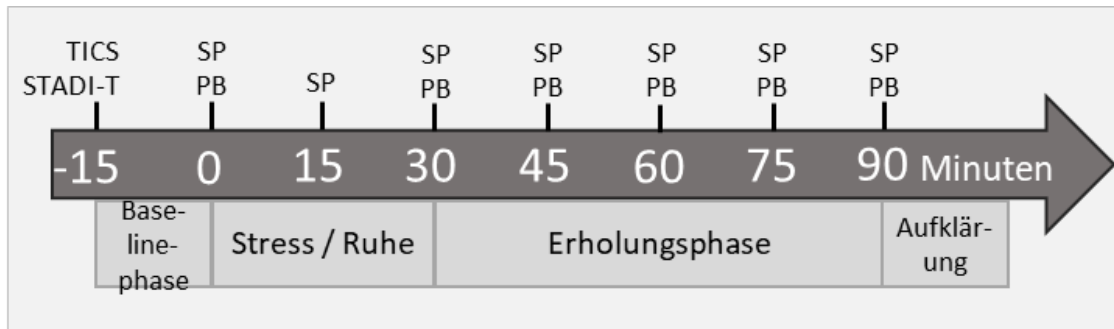


Abbildung 2: Zeitlicher Ablauf der Stress-/Ruhebedingung mit Darstellung der Zeitpunkte der Erhebung von Speichelproben (SP) sowie der Erhebung der psychischen Befindlichkeit (PB). TICS: Trier Inventar zur Erfassung von chronischem Stress; STADI-T: State-Trait-Anxiety-Depression-Inventar (Trait-Teil).

2.4 Operationalisierung von akutem und chronischem Stress

Die Studie untersucht die Auswirkungen von chronischem Stress auf eine Akutstressreaktion. Im folgenden Kapitel werden daher zunächst die Operationalisierung der Variablen „akuter Stress“ und „chronischer Stress“ erläutert und es wird beschrieben, welche Maßnahmen ergriffen wurden, um Konfundierungen mit anderen möglichen Einflussfaktoren auf die Stressreaktion zu vermeiden.

2.4.1 Operationalisierung der Variable Akuter Stress

An den beiden Untersuchungstagen des zweiten Erhebungszeitpunkts (siehe Abbildung 1) durchliefen die Studienteilnehmerinnen und Studienteilnehmer in randomisiert-gegenbalancierter Abfolge eine akute Stress- bzw. eine Ruhebedingung. Dieser zweite Messzeitpunkt sollte möglichst nah am schriftlichen Teil des Examens liegen und fand daher nach individueller Terminierung der Probandinnen bzw. Probanden innerhalb der davorliegenden zehn Tage statt.

Bei Ankunft in den Räumlichkeiten des Instituts für Medizinische Psychologie wurden die Probandinnen und Probanden von der Versuchsleitung und Autorin dieser

Dissertation (LB) empfangen und in jeweils einen der beiden neutralen Untersuchungsräume geführt. Dort wurden sie alleingelassen und füllten zunächst einen Fragebogen zum chronischen Stresserleben und zur Neigung zu Angst oder Depression aus, den sie dann in einen dafür bereitgelegten Umschlag legten (siehe 2.5.2.2 Subjektives Erleben von chronischem Stress sowie 2.4.1.1 Kontrolle potentiell konfundierender Variablen bei der Operationalisierung des Akutstress). Nach 15 Minuten erfolgte die Entnahme der ersten Speichelprobe mittels einer Salivette® (Sarstedt, Rommeldorf, Deutschland). Dazu entnahmen die Probandinnen und Probanden das Watteröllchen aus dem Aufbewahrungsröhrchen und behielten es drei Minuten im Mund unter der Zunge. In dieser Zeit füllten sie außerdem die Fragebogen zur aktuellen Befindlichkeit aus (siehe 2.5.1.2 Akute psychische Stressreaktion). Unmittelbar danach wurden die Probandinnen und Probanden in jeweils den Raum geschickt, in welchem die insgesamt 30-minütige Stress- vs. Ruhebedingung stattfand, welche die Probandinnen und Probanden in gegenbalancierter Abfolge an den beiden aufeinanderfolgenden Tagen durchliefen. Stress- und Ruhebedingung wurden jeweils von zwei anderen Personen geleitet, die die Probandinnen und Probanden je nach Bedingung in Empfang nahmen.

Während der Stress-/Ruhebedingung im Untersuchungsraum wurden zwei Speichelsammlungen durchgeführt und die Fragebogen zur psychischen Befindlichkeit bearbeitet. Nachdem die Stress- bzw. Ruhebedingung beendet war, kehrten die Probandinnen und Probanden wieder in den jeweiligen ursprünglichen Raum, in welchem die Ausgangswerte erfasst wurden, zurück und es erfolgte eine Erholungsphase, während welcher messwiederholt im Abstand von jeweils 15 Minuten Speichelentnahmen sowie die Erfassung der aktuellen psychischen Befindlichkeit durchgeführt wurden (siehe Abbildung 2).

Insgesamt wurden so sieben Speichelproben und sechs Paar Fragebogen gesammelt. Die Messzeitpunkte orientieren sich an denen früherer Untersuchungen (Schut et al. 2013; Weik et al. 2013; Keitel et al. 2011; Weik und Deinzer 2010; Weik 2010; Weik et al. 2008; Deinzer et al. 2004). Die lange Untersuchungsphase nach der Stressinduktion erklärt sich dadurch, dass der Cortisolanstieg in der Regel erst 15-30 Minuten nach Beginn einer akuten Belastungssituation erfolgt und erhöhte Cortisolwerte sich erst 30 und mehr Minuten nach Beendigung der Situation wieder normalisieren (Foley und Kirschbaum 2010; Dickerson und Kemeny 2004).

Nach Absolvierung beider Erhebungstage der Stress-/Ruhebedingung wurde mit den Probandinnen und Probanden ein abschließendes Gespräch durch die Versuchsleitung geführt, in welchem Zweck und Ablauf insbesondere der Stressbedingung ausführlich erläutert wurden.

Die Stressbedingung

Die Stressbedingung stellte ein Redestress-Paradigma (Rede vor einer Videokamera) dar, welches im Folgenden im Detail erläutert wird. In mehreren Studien hat sich dieses Konzept als valider Stressor erwiesen und die Erhebung deutlicher, kurzfristiger Cortisolreaktionen ermöglicht (Schut et al. 2013; Weik et al. 2013; Keitel et al. 2011; Weik und Deinzer 2010; Weik 2010; Deinzer et al. 2004).

Der Ablauf der Stress- bzw. Ruhebedingung ist in Abbildung 2 dargestellt. Nach Erfassung der Ausgangswerte im neutralen Versuchsraum wurden die Probandinnen und Probanden nun in einen anderen Raum geführt. Zur Stressbedingung durchquerten die Probandinnen und Probanden zuerst gemeinsam mit einer Institutsmitarbeiterin einen Beobachtungsraum. Hier befanden sich diverse Monitore, die mit den Kameras im Untersuchungsraum verbunden waren. In diesem mit drei Videokameras ausgestatteten Raum sollten die Probandinnen und Probanden schließlich allein Platz nehmen. Die beobachtenden Kameras befanden sich zum einen in der rechten und linken Ecke der Zimmerdecke, zum anderen in Form einer Kamera mit Stativ frontal auf den Sitzplatz der Probandinnen und Probanden gerichtet. Es folgten Instruktionen zum Ablauf der Stressbedingung durch die betreuende Institutsmitarbeiterin: *„Ich informiere Sie jetzt nur kurz über Ihre Aufgabe. Sie besteht darin, hier in diesem Raum vor der Videokamera eine Rede vorzubereiten und zu halten. Die Rede muss 10 Minuten lang sein. Wir zeichnen die Rede auf und sie wird hinterher von Psychologen hinsichtlich Form und Inhalt ausgewertet. Mehr sage ich Ihnen gleich dazu.“*, und eine zehnminütige Antizipationsphase. Im Anschluss erhielten die Probandinnen und Probanden detailliertere Informationen zu ihrer Aufgabe. Innerhalb von weiteren zehn Minuten sollte eine zehnminütige Rede vorbereitet werden, die die folgenden Inhalte umfasste: *„Meine positiven und negativen Eigenschaften, wie ich sie sehe, beurteile und wie sie sich bisher auf mein Leben ausgewirkt haben.“*. Den Probandinnen und Probanden wurde ebenfalls ein umfassendes Regelwerk an die Hand gegeben: *„Strukturieren Sie Ihre Rede! Begründen Sie Ihre Ansichten! Achten Sie auf klare und genaue Formulierungen! Sprechen Sie in ganzen Sätzen! Sprechen Sie deutlich! Sprechen Sie in normaler*

Lautstärke und Tonlage! Sprechen Sie in normaler Geschwindigkeit! Kontrollieren Sie Ihre Mimik und Gestik!“.

Die Probandinnen und Probanden sollten nach Abschluss der Vorbereitungszeit vor die Front-Kamera treten und nach Aufforderung über eine Sprechanlage aus dem Beobachtungsraum mit der Rede beginnen, allerdings wurden diese ganz unabhängig von Qualität und Inhalt ihrer Rede nach genau zwei Minuten über die Sprechanlage mit folgenden Worten unterbrochen: *„Nein, hören Sie, so geht das nicht. Ich schalte das Videoband noch mal ab. Erinnern Sie sich bitte an die Anforderungen, die Sie bei Ihrer Rede erfüllen sollen. Ich wiederhole diese noch mal für Sie.“* Die bekannten Instruktionen wurden erneut verlesen und die Probandinnen und Probanden aufgefordert, noch einmal mit ihrer Rede zu beginnen. Nach insgesamt zehn Minuten Redezeit wurde die Stressbedingung beendet.

Die Ruhebedingung

Die Ruhebedingung startete für die Probandinnen und Probanden genauso wie die Stressbedingung gemeinsam mit der Versuchsleitung. Anstelle in den Raum mit Kameras wurden die Probandinnen und Probanden zu Beginn der Ruhebedingung in einen ruhigen, reizarmen Raum geführt und gebeten, auf einem bequemen Sessel Platz nehmen. Sie durften sich ausruhen und bei Interesse Comics oder Reisemagazine lesen (Keitel et al. 2011; Weik et al. 2008).

2.4.1.1 Kontrolle potentiell konfundierender Variablen bei der Operationalisierung des Akutstresses

Die Stress-/Ruhebedingung wurde nachmittags in zwei aufeinanderfolgenden Zeitslots (Beginn 13 Uhr sowie 15 Uhr) durchgeführt, denn durch die zirkadiane Rhythmik des Cortisolspiegels können insbesondere nachts und morgens stark schwankende Werte erwartet werden, die die Effekte des Akutstresses maskieren könnten. Durch eine Messung der Akutstressreaktion am Nachmittag sind folglich deutlich größere Effektstärken zu erwarten (Dickerson und Kemeny 2004). Die Zuteilung zu den Zeitslots (Beginn 13 Uhr oder 15 Uhr) wurde hinsichtlich Zugehörigkeit zur Examens- oder Kontrollgruppe, Geschlecht, Nikotinkonsum und Einnahme oraler Kontrazeptiva stratifiziert.

Die Abfolge der Stress- vs. Ruhebedingung an den beiden Versuchstagen erfolgte randomisiert und gegenbalanciert, um Reihenfolgeeffekte kontrollieren zu können. Die Randomisierung führte eine ansonsten nicht in die Datenerhebung involvierte Person durch.

Zur Kontrolle von Versuchsleitereffekten war die Versuchsleiterin, die die Personen in Empfang nahm und die Ausgangswertemessung sowie die Messungen in der Erholungsphase durchführte (LB), gegenüber der Abfolge Stress-Ruhe verblindet. Die Stress- bzw. Ruhebedingung wurde von anderen Versuchsleiterinnen (Mitarbeiterinnen des Instituts für Medizinische Psychologie), durchgeführt, die hinsichtlich der quasi-unabhängigen Variablen (Zugehörigkeit zur Examens- oder Kontrollgruppe) verblindet waren, so dass auch diesbezügliche Erwartungseffekte kontrolliert werden konnten.

Als weitere potentielle Störvariablen wurden der Aufwachzeitpunkt, der Alkoholkonsum, körperliche Belastung und die Nahrungsaufnahme kontrolliert. Die Probandinnen und Probanden wurden instruiert, bis 24 Stunden vor der Messung keinen Alkohol zu sich zu nehmen, intensive körperliche Belastung zu vermeiden sowie vier Stunden vor Untersuchungsbeginn keinerlei Flüssigkeiten oder Nahrung außer Wasser zu sich zu nehmen. An den beiden Tagen der Stress-/Ruhebedingung sollten die Probandinnen und Probanden bis acht Uhr morgens aufstehen, so dass die Cortisol-Aufwachreaktion (siehe 2.5.2.1 Cortisol Awakening Response (CAR)) ausreichend zeitlichen Abstand zur Stress-/Ruhebedingung haben würde.

Über den Trait-Teil des State-Trait-Anxiety-Depression-Inventar (STADI-T (Laux et al. 2013)) wurde die überdauernde Neigung, Angst bzw. Depression zu erleben, abgebildet, um somit potentielle Einflüsse auf die akute Stressreaktion zu kontrollieren. Angst und Depression werden hier über jeweils 10 Items erfasst, die internen Konsistenzen der beiden Skalen liegen bei Cronbachs $\alpha = 0,88$ und $0,89$.

2.4.2 Operationalisierung der Variable chronischer Stress

Chronischer Stress wurde über die Teilnahme am Ersten Abschnitt der Ärztlichen Prüfung (sog. Physikum) im Untersuchungszeitraum vs. keine Prüfungsbelastungen im Untersuchungszeitraum operationalisiert. Wie bereits im Theorieteil dieser Arbeit dargelegt, geht dieses Examen mit deutlichen und langanhaltenden Veränderungen

psychologischer, endokriner und immunologischer Stressmarker einher (Weik und Deinzer 2010; Deinzer et al. 2000b; Deinzer et al. 1999). Die Teilnahme am Ersten Abschnitt der Ärztlichen Prüfung erfolgt beim Studium in Regelstudienzeit nach dem vierten Fachsemester und stellt den Abschluss der vorklinischen Studienphase dar. Inhaltlich beschäftigt es sich mit den Grundlagenfächern Biologie, Anatomie, Physiologie, Biochemie, Medizinische Psychologie und Soziologie sowie Physik und Chemie, welche im Rahmen einer schriftlichen Prüfung durch 320 Multiple-Choice-Fragen abgeprüft werden. Wenige Tage bis vier Wochen nach dieser schriftlichen Prüfung erfolgt eine mündlich-praktische Prüfung in den Fächern Anatomie, Biochemie und Physiologie. Den genauen Zeitrahmen dieser mündlich-praktischen Prüfung erfahren die Teilnehmerinnen und Teilnehmer erst wenige Tage im Voraus, was aufgrund der mangelnden Vorhersagbarkeit (Chida und Hamer 2008) neben dem hohen Prüfungsvolumen zu einer deutlichen Belastung beiträgt. Studierende, welche zu den jeweiligen Untersuchungszyklen am Ersten Abschnitt der Ärztlichen Prüfung teilnahmen, stellten in der vorliegenden Untersuchung die Examensgruppe dar. Als Vergleichsgruppe wurden Studierende der Humanmedizin untersucht, welche sich im 3. bis 5. Fachsemester befanden und im Untersuchungszeitraum an keinen Prüfungen teilnahmen.

2.4.2.1 Kontrolle potentiell konfundierender Variablen bei der Operationalisierung von chronischem Stress

Zur Kontrolle der Störvariablen Alter, Studiendauer und Studienfach wurden als Vergleichsgruppe Studierende ausgewählt, die ebenfalls Humanmedizin studierten und deren Fachsemester maximal ein Semester von dem der Examensgruppe abwich. Zusätzlich wurden die Probandinnen und Probanden so ausgewählt, dass die Verteilung der potentiellen Störvariablen Geschlecht, Einnahme oraler Kontrazeptiva und Nikotinkonsum in beiden Gruppen vergleichbar war.

2.5 Ergebnisvariablen

In dieser Arbeit wurden zwei abhängige Variablen erfasst: Die akute Cortisolstressreaktion auf den Redestress sowie die veränderte CAR vor dem Hintergrund einer andauernden Stressbelastung. Die Erhebung der morgendlichen

Cortisolausschüttung diente auch der Replikation der Befunde früherer Studien, die eine Veränderung in der Examensphase bei vorrangig weiblichen Probanden beobachtet hatten (Weik und Deinzer 2010) und der Prüfung der Übertragbarkeit dieser Befunde auf männliche Probanden. Um die Einordnung der Befunde zu erleichtern, wurden als weitere Parameter die psychische Reaktion auf den akuten Stress sowie die subjektiv wahrgenommene chronische Belastung erfasst. Diese Variablen können auch als Manipulationskontrolle verstanden werden: Sie dienen der Kontrolle, ob der Redestress tatsächlich auch subjektiv belastend gewirkt hat (psychische Reaktion auf den akuten Stress) und ob der Examensstress eine im Vergleich zur Kontrollgruppe erhöhte psychische Belastung mit sich brachte.

2.5.1 Erfassung akuten Stresses

2.5.1.1 Akute Cortisolstressreaktion

Als akute Cortisolstressreaktion wurde die Differenz der unter der Stress- und der Ruhebedingung (siehe Abbildung 2) erfassten Konzentrationen des Speichelcortisols herangezogen. Der Ablauf der Stress- und Ruhebedingung ist unter 2.4.1 Operationalisierung der Variable Akuter Stress im Detail beschrieben. Unter 2.5.3 Cortisolbestimmung finden sich Erläuterungen zur Erhebung der Cortisolkonzentrationen im Speichel.

2.5.1.2 Akute psychische Stressreaktion

Die Erfassung der psychischen Befindlichkeit unter der Stress- bzw. Ruhebedingung erfolgte zu insgesamt sechs Zeitpunkten über verschiedene validierte Messinstrumente. Zum Einsatz kamen drei Subskalen der Differentiellen Affektskala (DAS (Merten und Krause 1993), worüber Freude, Trauer und Wut (bestehend aus jeweils drei Items mit internen Konsistenzen zwischen $\alpha = 0,54$ und $0,80$) erfasst wurden; drei Subskalen der Kurzform des Mehrdimensionalen Befindlichkeitsfragebogens (MDBF (Steyer, R., Schwenkmezger, P., Notz, P., Eid, M 1997), welche die Stimmung (Gute Stimmung - Schlechte Stimmung), die Wachheit (Wachheit - Müdigkeit) sowie Ruhe (Ruhe - Unruhe) erfassen. Diese drei Skalen bestehen jeweils aus vier Items und weisen interne

Konsistenzen von $\alpha = 0,74$ bis $0,88$ auf. Alle Items wurden hierbei von den Probandinnen und Probanden in Form einer visuellen Analogskala (Länge zehn Zentimeter mit den Polen „trifft gar nicht zu“ und „trifft voll zu“) beantwortet, indem sie je nach erlebter Ausprägung eine Markierung auf der Skala setzten, welche zur Auswertung vom Pol „trifft gar nicht zu“ ausgemessen wurde.

Als drittes Messinstrument wurde der State-Teil des State-Trait-Anxiety-Depression-Inventar (STADI-S (Laux et al. 2013)) verwendet. Erfasst wurden über zwei Skalen der jeweils aktuelle Angst- bzw. Depressionszustand (jeweils zehn Items mit internen Konsistenzen von $\alpha = 0,90$ und $\alpha = 0,87$). Hier konnten die Probandinnen und Probanden zwischen fünf Abstufungen von „trifft gar nicht zu“ bis „trifft voll zu“ wählen.

2.5.2 Erfassung chronischen Stresses

2.5.2.1 Cortisol Awakening Response (CAR)

Als physiologisches Maß für eine andauernde Belastung wurde die Cortisol-Aufwachreaktion bzw. Cortisol Awakening Response (CAR) zu vier Erhebungsterminen erfasst (siehe Abbildung 1). Zur Erhöhung der Reliabilität wurde die CAR von zwei aufeinanderfolgenden Tagen erhoben und deren Werte gemittelt (Hellhammer et al. 2007; Clow et al. 2004). Die Verteilung der Messzeitpunkte ist in Abschnitt 2.3 Studienablauf dargelegt. Zur Steigerung der Compliance wurden die Probandinnen und Probanden am Vorabend vor jedem Erhebungstermin per SMS kontaktiert. Sie erhielten die Erinnerung, dass am kommenden Morgen Speichelsammlungen zur Erhebung der Cortisol-Aufwachreaktion wie in den Versuchsinstruktionen aufgeführt durchzuführen waren. Sie legten einige Minuten vor dem Schlafengehen ihre Actiwatch um das Handgelenk, die mittels aktometrischer Messung die exakte Erfassung des Aufwachzeitpunktes ermöglichte und außerdem Aussagen zu Schlafdauer und -qualität zuließ, und legten sich die MEMS-Dose mit den Watteröllchen zur Speichelentnahme auf dem Nachttisch bereit. Durch Zusammenschau von Actiwatch-/MEMS-Protokoll und zusätzlich den individuell berichteten Uhrzeiten auf einem Protokollbogen wurde es ermöglicht, Unregelmäßigkeiten und ein Nichtbeachten der Versuchsinstruktionen zu erfassen.

Zur aus Gründen der Vergleichbarkeit vereinbarten Aufwachzeit zwischen sechs und acht Uhr am kommenden Morgen nahmen die Probandinnen und Probanden das erste

Watteröllchen aus der MEMS-Dose, welche ihre Öffnung automatisch registrierte, umgehend in den Mund, hielten es etwa drei Minuten unter der Zunge und gaben es in das entsprechend beschriftete Aufbewahrungsröhrchen (Salivette® (Sarstedt, Rommeldorf, Deutschland)). Parallel zum Beginn der Speichelsammlung wurde einmalig der Markierungsknopf auf der Actiwatch gedrückt, um die Durchführung der Speichelprobe im automatisch generierten Schlafprotokoll zu vermerken, und die Zeit im Protokollbogen händisch notiert. Nach erfolgreicher erster Speichelsammlung durften die Probandinnen und Probanden aufstehen, jedoch nicht frühstücken, Zähne putzen, rauchen oder Sport treiben. Dreißig Minuten nach dem Aufwachen erfolgte die zweite Speichelsammlung nach beschriebenem Ablauf, weitere zehn Minuten später die dritte Speichelsammlung (Weik 2010; Clow et al. 2004). Nun durften die Probandinnen und Probanden die Actiwatch abnehmen und ihrem normalen Tagesablauf nachgehen. Eventuelle Besonderheiten oder Abweichungen vom Untersuchungsablauf wurden im Protokollbogen notiert. Die Erhebung der CAR erfolgte im häuslichen Umfeld der Probandinnen und Probanden. Details zu Lagerung und Analyse siehe unter 2.5.3 Cortisolbestimmung. Am folgenden Abend begannen die Probandinnen und Probanden mit der erneuten Durchführung des Untersuchungsablaufes zur Erhebung der zweiten Cortisol-Aufwachreaktion im Rahmen dieses Erhebungstermins. Der Ablauf der Erhebung aller weiteren Cortisol-Aufwachreaktionen war identisch. Diese Speichelsammlungen fanden für alle Probandinnen und Probanden eines Erhebungszyklus an den exakt gleichen Tagen statt, lediglich der zweite Messzeitpunkt vor dem schriftlichen Examen war individuell festgelegt, da an diesen Tagen auch die Stress-/Ruhebedingung durchgeführt wurde (siehe Abbildung 1).

2.5.2.2 Subjektives Erleben von chronischem Stress

Mithilfe des Trier Inventar zur Erfassung von chronischem Stress (Schulz et al. 2004) wurde der subjektiv erlebte, anhaltende Stress abgefragt. Der TICS umfasst insgesamt 57 Items, über welche verschiedene Aspekte chronischen Stresserlebens gemessen werden. Über zehn Skalen werden Überforderung, Arbeitsüberlastung, Arbeitsunzufriedenheit, Erfolgsdruck, Mangel an sozialer Anerkennung, Besorgnisneigung, Soziale Überlastung, Soziale Isolation und Soziale Spannungen erfasst. Zusätzlich gehen zwölf Items auch in eine „Screening-Skala zum chronischen Stress“ ein, welche ein globales Maß für

chronisches Stresserleben darstellt. Die internen Konsistenzen der Skalen variieren zwischen Cronbachs $\alpha = 0,84$ und $0,90$.

2.5.3 Cortisolbestimmung

Wie zuvor erläutert, erfolgten sowohl die Erfassung der akuten Cortisolstressreaktion als auch die Erhebung der CAR über Speichelcortisol. Dieses gilt nicht nur als zuverlässiger Parameter der HHNA-Aktivierung, seine Erfassung ist für die Probandinnen und Probanden außerdem nicht-invasiv und stressfrei (Hellhammer et al. 2009). Eine hohe Korrelation zwischen freiem Blutcortisol und im Speichel messbarem Cortisol wurde bereits mehrfach dargestellt (Foley und Kirschbaum 2010; Kudielka und Kirschbaum 2005; Dickerson und Kemeny 2004; Kirschbaum und Hellhammer 1994).

Die Speichelproben wurden mithilfe von Salivetten[®] (Sarstedt, Rommeldorf, Deutschland) zu definierten Messzeitpunkten entnommen. Die Versuchsteilnehmerinnen und Versuchsteilnehmer wurden instruiert, die Watteröllchen jeweils drei Minuten unter der Zunge zu behalten. Bis zu ihrer Analyse wurden die Proben bei -20°C im Institut für Medizinische Psychologie tiefgefroren gelagert. Soweit die Proben von den Probandinnen und Probanden zuhause entnommen worden waren, lagerten diese die Proben bis zum Transport ins Institut im heimischen Gefrierschrank bei -18°C . Vorangegangene Untersuchungen konnten die Stabilität des Speichelcortisols auch bei längeren Lagerungsintervallen bei Zimmertemperatur nachweisen und dessen Unempfindlichkeit gegenüber einmaligem Auftauen und erneutem Einfrieren (Nalla et al. 2015; Garde und Hansen 2005). Die quantitative Bestimmung des Speichelcortisols wurde im Institut für Medizinische Psychologie mit Hilfe eines Photometers (Tecan Group AG) und kompetitiven Enzymimmunoassays (ELISA; IBL International, Hamburg, Deutschland) im Anschluss an alle Erhebungszyklen durch die Autorin dieser Arbeit (LB) durchgeführt. Die Bestimmungen erfolgten entsprechend der Herstellerangaben mit einer intra-assay Variabilität zwischen $3,1$ und $7,3\%$ und einem inter-assay-Variationskoeffizienten zwischen $6,4$ und $9,3\%$.

Kontrolle von potentiellen Störvariablen / Maßnahmen zur Reliabilitätssteigerung

Um die Compliance der Probandinnen und Probanden hinsichtlich der exakten Entnahmezeitpunkte bei der Erhebung von Speichelproben im häuslichen Umfeld zu

erhöhen, erhielten die Probandinnen und Probanden zusätzlich zum selbst zu führenden Schlaf-/Messprotokoll eine MEMS-Dose der Firma AARDEX Group sowie eine Actiwatch der Firma Philips Respironics.

Die Watteröllchen zur Speichelsammlung wurden in einer MEMS-Dose gelagert, einer schlichten, weißen Dose, deren Deckel jede Öffnung mit Uhrzeit registrierte. Die Öffnungsuhrzeiten konnten vom Versuchsleiter im Anschluss an die Datenerhebung mittels eines Computerprogramms ausgelesen werden, waren für die Probandinnen und Probanden jedoch nicht einsehbar. Im Bauch der MEMS-Dose befanden sich Watteröllchen zur Durchführung der Speichelsammlungen zur Erhebung der Cortisol-Aufwachreaktion. Da jede Öffnung der Dose registriert wurde, konnte der Zeitpunkt einer jeden Speichelsammlung unabhängig vom durch die Probandinnen und Probanden geführten Messprotokoll erfasst werden.

Die Actiwatch wurde von den Probandinnen und Probanden am Abend vor der Erhebung einer Cortisol-Aufwachreaktion an das Handgelenk angelegt und über Nacht bis nach Abschluss der morgendlichen Speichelsammlung getragen. Über eine Erfassung der Bewegungsaktivität ermöglichte die Actiwatch die Erfassung von Schlafdauer und -qualität. Zusätzlich konnten mittels eines kleinen Knöpfchens an der Seite der Actiwatch Markierungen auf dem von der Actiwatch automatisch generierten Schlafprotokoll gesetzt werden. Die Probandinnen und Probanden wurden instruiert, hier die morgendlichen Speichelsammlungen zu markieren.

Der Vergleich vom durch die Probandinnen und Probanden selbst geführtem Schlaf-/Messprotokoll mit den Daten von MEMS-Dose und Actiwatch sollte eine objektive Erfassung von Aufwachzeitpunkt und Speichelsammlungen ermöglichen, da insbesondere die selbst berichtete Aufwachzeit später als die tatsächliche liegen kann (Smyth et al. 2013). Es sollten nur Daten in die Auswertung einfließen, die unter Beachtung des Studienprotokolls erhoben worden waren, um so eine Vergleichbarkeit hinsichtlich der Cortisol-Aufwachreaktionen herzustellen. Da den Probandinnen und Probanden die Kontrollmechanismen durch MEMS-Dose und Actiwatch bekannt waren, wurde zudem eine höhere Compliance der Probandinnen und Probanden bezogen auf die Einhaltung des Studienprotokolls erwartet.

Aus der statistischen Datenanalyse ausgeschlossen wurden Morgenprofile, bei denen die Verzögerung zwischen Aufwachen und erster Speichelsammlung auf Basis der Actiwatch-/MEMS-Protokolle mehr als fünf Minuten betrug (Smyth et al. 2013). Auch

bei den Messungen nach 30 bzw. 40 Minuten betrug die tolerierte Zeitabweichung fünf Minuten. Lagen von einer Probandin bzw. einem Probanden an einem Messzeitpunkt von beiden aufeinander folgenden Tagen verwertbare Morgenprofile vor, wurde ein Mittelwert gebildet. War nur einer der Tage verwertbar, wurden nur diese Messwerte einbezogen. War keine der Messungen entsprechend des Studiendesigns durchgeführt worden, wurde die Probandin bzw. der Proband aus der Erhebung der „gültigen Fälle“ ausgeschlossen. In diese sollten nur Probandinnen und Probanden Eingang finden, die an jedem Messzeitpunkt mindestens einen Versuchstag bestehend aus drei Messungen protokollkonform absolviert hatten.

Wie auch für die Speichelsammlungen in der Stress-/Ruhebedingung geltend, sollten die Studienteilnehmerinnen und Studienteilnehmer im Untersuchungszeitraum keine Nahrung oder Getränke außer Wasser zu sich nehmen, nicht die Zähne putzen oder rauchen und keinen Sport treiben.

2.6 Statistische Datenanalyse

Die vorliegende Arbeit überprüft zwei Forschungshypothesen, nämlich:

- 1.) Die Cortisolreaktion auf akuten Stress unterscheidet sich je nachdem, ob die betreffende Person gerade zusätzlich einer chronischen Stressbelastung ausgesetzt ist oder nicht.
- 2.) Solange Personen einer chronischen Stressbelastung ausgesetzt sind, haben sie eine veränderte CAR gegenüber Personen, die keiner chronischen Stressbelastung ausgesetzt sind.

Zunächst erfolgte als Manipulationscheck die Überprüfung, inwieweit die Examensgruppe zum Zeitpunkt der Akutstressinduktion tatsächlich ein höheres Stresserleben aufwies als die Kontrollgruppe. Ein weiterer Manipulationscheck bestand darin zu prüfen, inwieweit das für die vorliegende Arbeit genutzte Laborstressparadigma tatsächlich auch Stress bei den Probandinnen und Probanden induziert hatte. Die statistische Vorgehensweise dazu sowie das Vorgehen zur Überprüfung der beiden Fragestellungen werden im Folgenden dargestellt. Alle statistischen Analysen erfolgten mit SPSS, Version 27. Da, wie unter 1.2.2.2 Stressreaktion der HHNA sowie unter 2.4

Operationalisierung von akutem und chronischem Stress dargelegt, das Geschlecht einen moderierenden Faktor für die Cortisolausschüttung darstellt, ging das Geschlecht als zusätzlicher Faktor in die statistischen Analysen mit ein.

Manipulationscheck „chronisches Stresserleben“:

Zur Überprüfung, ob die untersuchten Studierenden in der Examensgruppe tatsächlich gegenüber der Kontrollgruppe ein erhöhtes Stresserleben aufwiesen, wurde die „Screening-Skala zum chronischen Stress“ des TICS herangezogen. Der Vergleich der jeweiligen Skalenwerte erfolgte mittels univariater Varianzanalyse (Faktoren: Gruppe und Geschlecht). Signifikant höhere Skalenwerte in der Examensgruppe sind ein Indikator dafür, dass die Examensgruppe in der Examensphase ein höheres Stresserleben aufweist.

Manipulationscheck „akutes Stresserleben“:

Zur Überprüfung, inwieweit das angewandte akute Stressparadigma (Rede vor der Videokamera) eine valide Methode zur Induktion von akutem Stress darstellte, wurde das psychische Befinden, welches messwiederholt im Verlauf der akuten Stressphase erfasst wurde, herangezogen. Die Analyse erfolgte über eine Varianzanalyse mit Messwiederholung (Zwischenfaktoren: Gruppe (Examen vs. Kontrolle) und Geschlecht; Binnenfaktor: Zeit (6 Messzeitpunkte)). Eine signifikante Verschlechterung im Befinden über die Zeit (signifikanter Haupteffekt „Zeit“) ist entsprechend ein Indikator für eine gelungene Stressinduktion.

Überprüfung der Forschungshypothese 1:

Zur Überprüfung der ersten Fragestellung, nämlich, dass sich die akute Cortisolreaktion der Examensgruppe und der Kontrollgruppe unterscheiden, wurde eine Varianzanalyse mit Messwiederholung durchgeführt (Zwischenfaktoren: Gruppe (Examen vs. Kontrolle) und Geschlecht; Binnenfaktor: Zeit (7 Messzeitpunkte)). Ein signifikanter Haupteffekt „Gruppe“ bzw. eine signifikante Interaktion „Gruppe“ x „Zeit“ stellen Indikatoren dafür dar, dass sich die beiden Gruppen in der akuten Cortisolstressreaktion unterscheiden.

Überprüfung der Forschungshypothese 2:

Zur Überprüfung der zweiten Fragestellung, nämlich, dass die Examensgruppe eine veränderte CAR aufweist im Vergleich zur Kontrollgruppe, wurde eine Varianzanalyse

mit Messwiederholung durchgeführt (Zwischenfaktoren: Gruppe (Examen vs. Kontrolle) und Geschlecht; Binnenfaktoren: Zeitpunkt der Entnahme der Speichelproben am Morgen (drei Zeitpunkte (0 Minuten, 30 Minuten sowie 40 Minuten nach dem Aufwachen)) und die Messzeitpunkte im Verlauf der Examensperiode (vier Messzeitpunkte (1.) am Ende des dem Ersten Abschnitt der Ärztlichen Prüfung vorangehenden Semesters in den ersten beiden vorlesungsfreien Wochen; 2.) innerhalb der 10 Tagen vor dem schriftlichen Teil des Ersten Abschnitts der Ärztlichen Prüfung; 3.) in der Woche nach dem schriftlichen und vor dem mündlichen Teil des Ersten Abschnitts der Ärztlichen Prüfung; 4.) zu Beginn des Folgesemesters in den ersten beiden Tagen nach Vorlesungsbeginn)). Ein signifikanter Haupteffekt „Gruppe“, eine signifikante Interaktion „Gruppe“ x „Messzeitpunkt in der Examensperiode“ oder eine signifikante Interaktion „Gruppe“ x „Zeitpunkt Probenentnahme“ x „Messzeitpunkt in Examensperiode“ sind Indikatoren für einen Unterschied in der CAR zwischen Examens- und Kontrollgruppe.

3. Ergebnisse

3.1. Stichprobe

In die statistische Analyse gingen 80 Probandinnen und Probanden aus vier Untersuchungszyklen ein. Diese Untersuchungszyklen erstreckten sich über die jeweiligen Durchgänge des Ersten Abschnitts der Ärztlichen Prüfung (Examen) vom Sommersemester 2013 bis einschließlich Wintersemester 2014/15. Alle Untersuchungszyklen umfassten jeweils 20 Probandinnen und Probanden (je zehn Teilnehmende am Ersten Abschnitt der Ärztlichen Prüfung und je zehn Kontrollprobandinnen und -probanden).

Zur Beschreibung der Gesamtstichprobe hinsichtlich Alter, Geschlecht, Fachsemester sowie Anzahl der Studentinnen mit Einnahme oraler Kontrazeptiva siehe Tabelle 1.

Tabelle 1: Beschreibung der Stichprobe n = 80

	Examensgruppe	Kontrollgruppe	p
Alter (Jahre)	21,6 +/- 1,8	23,0 +/- 2,6	p = 0,04 ¹
Semester [3. / 4. ohne Examen / 4. mit Examen / 5.]	0 / 0 / 40 / 0	16 / 3 / 0 / 21	
Geschlecht [männlich / weiblich]	20 / 20	19 / 21	p = 0,82 ²
Orale Kontrazeptiva [Einnahme / keine Einnahme]	11/9	15/6	p = 0,28 ²

(¹t-Test; ²Chi-Quadrat-Test).

In Abbildung 3 erfolgt die Darstellung des Rekrutierungsverlaufs und der daraus resultierenden Stichprobenzusammensetzung. Besonders zu beachten ist, dass die Kontrollgruppe aufgrund der Ergebnisse des Manipulationschecks auf die Teilnehmerinnen und Teilnehmer aus dem fünften Fachsemester reduziert werden musste (siehe 3.2 Ergebnisse des Manipulationschecks). Aufgrund fehlender Werte zur Erfassung der psychischen Variablen mussten in der Examens- und der Kontrollgruppe einzelne Probandinnen bzw. Probanden ausgeschlossen werden. Hinweise hierzu finden sich in der Beschreibung der Einzelergebnisse.

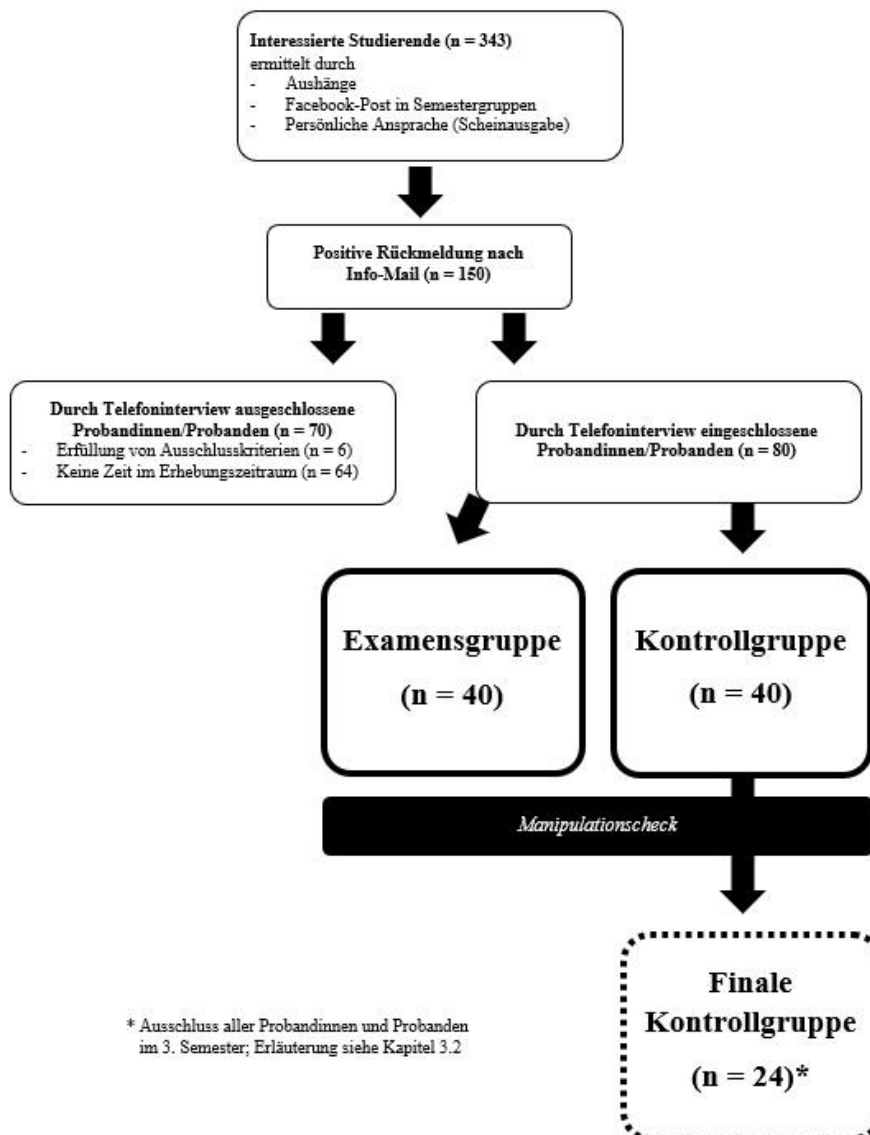


Abbildung 3: Übersicht zu Rekrutierungsverlauf, Stichprobenzusammensetzung und Zusammensetzung der Kontrollgruppe nach Ausschluss der Probandinnen und Probanden im dritten Fachsemester.

3.1.1 Kontrollvariable STADI-T

Als potentielle Störvariablen im Hinblick auf die akute Stressreaktion wurden die Depressions- und Angstwerte der Probandinnen und Probanden als Trait-Variablen mit Hilfe des STADI-T erfasst. Die Ergebnisse beziehen sich auf die Stichprobe ohne Probandinnen und Probanden im 3. Studiensemester, siehe hierzu 3.2 Ergebnisse des Manipulationschecks. In die Auswertung eingeschlossen wurden $n = 40$ in der Examensgruppe und $n = 24$ in der Kontrollgruppe.

Eine multivariate Varianzanalyse unter Einschluss beider Variablen (Angst und Depression) ergab keinen signifikanten Unterschied zwischen der Examens- und der Kontrollgruppe ($F_{2/61} = 0,62$; $p = 0,54$; $\eta^2 = 0,02$).

3.2 Ergebnisse des Manipulationschecks

3.2.1. Chronischer subjektiver Stress

Im Folgenden soll beleuchtet werden, inwiefern ein Gruppenunterschied bezogen auf den chronischen subjektiv wahrgenommenen Stress bestand. Ein Gruppenunterschied (Examens- vs. Kontrollgruppe) muss vorhanden sein, um eine Prüfung der Forschungshypothesen dieser Arbeit zu ermöglichen. Da das Geschlecht als Moderator hinsichtlich des subjektiven Stresserlebens sowie auch hinsichtlich der CAR und der akuten Cortisolstressreaktion gilt, sind diese und alle folgenden Resultate nach Geschlecht aufgegliedert (siehe hierzu 1.2.2.2 Stressreaktion der HHNA).

Eine erste globale Analyse in der „Screening-Skala zum chronischen Stress“ des Trier Inventar zum chronischen Stress ergab keinen Unterschied zwischen den beiden Gruppen ($F_{3/75} = 0,11$; $p = 0,74$; Effektstärken von $d = 0,07$ und $d = 0,08$ für männliche und weibliche Studierende (Graphik siehe Anhang)). Eine tiefergehende Analyse der Daten ergab, dass sich die Kontrollprobandinnen und -probanden aus dem dritten Semester ($n = 16$) deutlich von den Kontrollprobandinnen und -probanden aus viertem ($n = 2$) und fünftem ($n = 21$) Semester unterschieden. Die Drittsemester wiesen dabei höhere Stresswerte auf als die Kontrollprobandinnen und -probanden aus dem vierten und fünften Semester [$p = 0,05$; $d = 0,65$ (CI 95%: $-0,01 - 1,30$)]. Ein daran anschließender deskriptiver Vergleich zwischen den Kontrollprobandinnen und -probanden aus dem 3. Semester und den Examensprobandinnen und -probanden ergab darüber hinaus, dass diese Kontrollprobandinnen und -probanden höhere Stresswerte als die Probandinnen und Probanden der Examensgruppe aufwiesen (Drittsemester vs. Examensgruppe (MW $\pm$ SD: $19,75\pm 9,34$ vs. $16,89\pm 1,53$)). Dieses Ergebnis zeigt an, dass die Operationalisierung der Kontrollbedingung (unter Einbezug von Kontrollprobandinnen und -probanden des 3. Semesters) als eine Bedingung mit geringer chronischer Belastung nicht gelang. Lediglich für die Kontrollprobandinnen und -probanden aus dem 4. bzw. 5. Semester zeigte sich, dass diese weniger subjektiv erlebten chronischen Stress hatten als die

Probandinnen und Probanden der Examensgruppe. Wie im folgenden Absatz detailliert beschrieben, kann nach Ausschluss der Probandinnen und Probanden aus dem 3. Semester ein Gruppenunterschied bezüglich des subjektiv wahrgenommenen chronischen Stresses aufgezeigt werden. Um nicht a priori die quasi-unabhängige Variable damit zu invalidieren, werden alle weiteren Analysen unter Ausschluss der Kontrollprobandinnen und -probanden aus dem 3. Semester durchgeführt (zur Stichprobenzusammensetzung siehe Abbildung 3).

Nach Ausschluss dieser Probandinnen und Probanden ergab sich in der zweifaktoriellen MANOVA mit den beiden Faktoren Gruppe und Geschlecht ein signifikanter Haupteffekt Gruppe ($F_{10/50} = 4,94$; $p < 0,001$; $\eta^2 = 0,50$) bezüglich des subjektiv wahrgenommenen chronischen Stresses, welcher an den beiden Tagen der Laborstressinduktion (Stress- vs. Ruhebedingung) über den TICS erfasst wurde. Für den Faktor Geschlecht ($F_{10/50} = 1,46$; $p = 0,18$; $\eta^2 = 0,23$) sowie für den Interaktionseffekt Gruppe x Geschlecht ($F_{10/50} = 0,68$; $p = 0,74$; $\eta^2 = 0,12$) zeigten sich keine signifikanten Ergebnisse. In den Abbildungen 4 und 5 sind die jeweiligen Ausprägungen in den TICS-Subskalen für Männer respektive Frauen mit zusätzlicher Angabe der Effektstärke Cohen's d dargestellt. Aufgrund fehlender Werte erfolgte die Auswertung unter Ausschluss einer Kontrollprobandin.

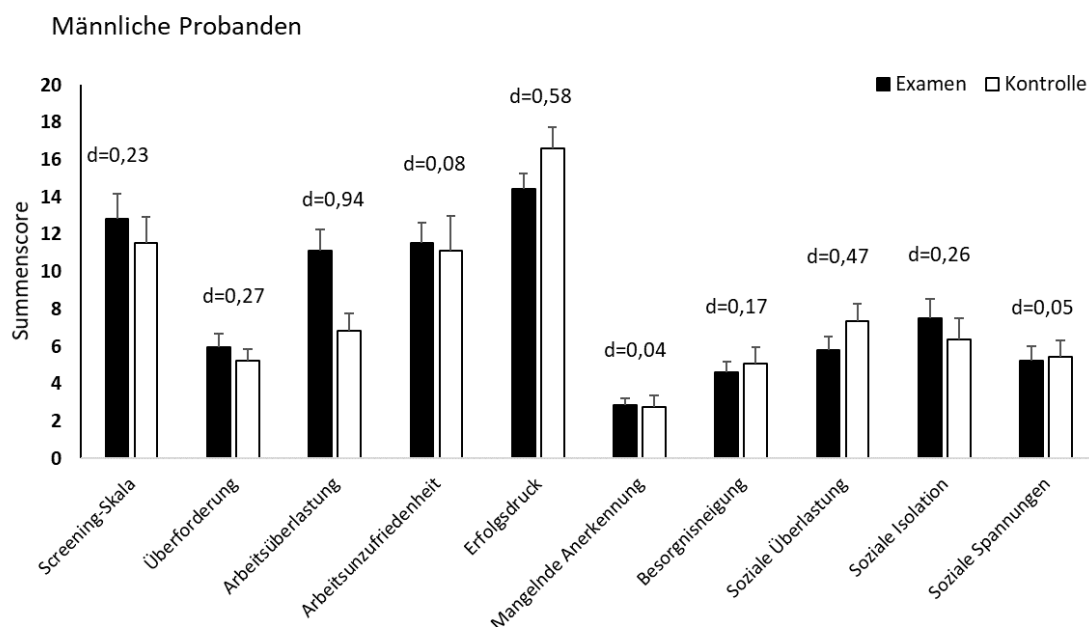


Abbildung 4: Ausprägung in den TICS-Subskalen der männlichen Studienteilnehmer (Examen: $n = 20$; Kontrolle: $n = 13$).

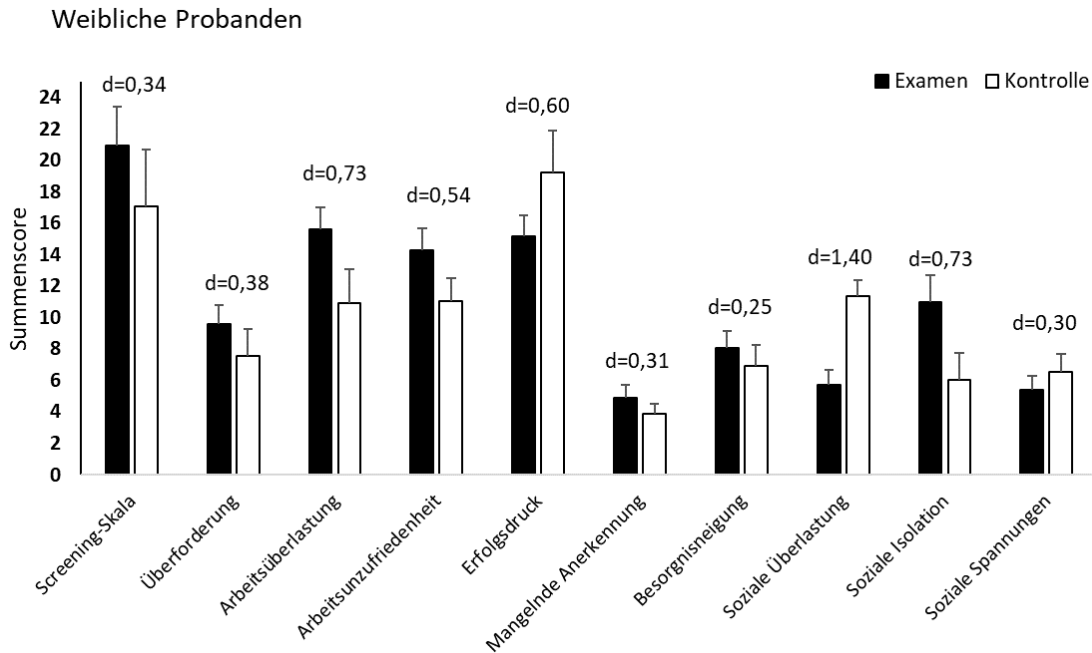


Abbildung 5: Ausprägung in den TICS-Subskalen der weiblichen Studienteilnehmern (Examen: n = 20; Kontrolle: n = 10).

3.2.2 Die akute psychische Stressreaktion

Die Erfassung der akuten psychischen Stressreaktion mit der Stress-/Ruhebedingung diente der Manipulationskontrolle der Intervention zur Erzeugung akuten Stresses. Die akute psychische Stressreaktion wurde über den STADI-S sowie über jeweils drei Skalen der differentiellen Affektskala (DAS) und des Mehrdimensionalen Befindlichkeitsfragebogen (MDBF) erfasst. Ein signifikanter Hauptfaktor „Zeit“ über alle erfassten Skalen weist auf eine erfolgreiche Manipulation hin. Im Folgenden werden die Ergebnisse zur akuten psychischen Stressreaktion für die einzelnen Fragebogen dargestellt.

STADI-S

Die ANCOVA mit Messwiederholung für die state-Angst (erfasst über die entsprechende Subskala des STADI-S) erfolgte unter Ausschluss von n = 3 in der Examensgruppe und n = 2 in der Kontrollgruppe aufgrund fehlender Werte zu einem oder zwei Messzeitpunkten. Ein signifikanter Haupteffekt Zeit ($F_{4/216} = 31,93$; $p < 0,001$; $\eta^2 = 0,37$;

$\varepsilon = 0,48$) konnte beobachtet werden. Weitere Effekte siehe Anhang. In Abbildung 6 sind die Ausprägungen in dieser Skala für die Examens- und Kontrollgruppe getrennt nach Geschlecht dargestellt.

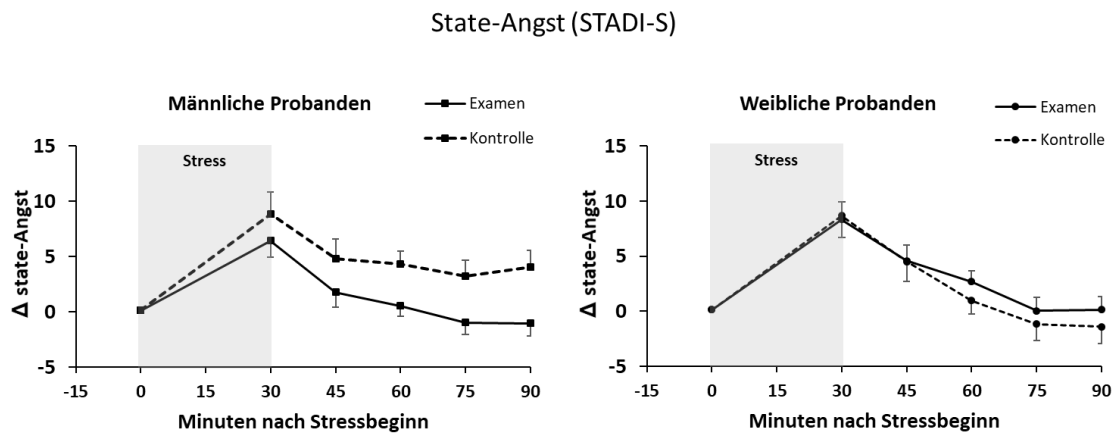


Abbildung 6: Nach Ausgangswert adjustierte Mittelwerte der Differenzwerte Stress-Ruhe und Standardfehler der adjustierten Mittelwerte für die state-Angst bei Examens- und Kontrollgruppe getrennt nach männlichen Studienteilnehmern (Examen: $n = 20$; Kontrolle: $n = 11$) und weiblichen Studienteilnehmern (Examen: $n = 17$; Kontrolle: $n = 11$) im Verlauf der Stress-/Ruhebedingung.

Die ANCOVA mit Messwiederholung erfolgte für die state-Depression (erfasst über die entsprechende Subskala des STADI-S) unter Ausschluss von $n = 2$ in der Examensgruppe und $n = 2$ in der Kontrollgruppe aufgrund fehlender Werte zu einem oder zwei Messzeitpunkten.

Auch hier ergab sich ein signifikanter Haupteffekt Zeit ($F_{4/220} = 13,34$; $p < 0,001$; $\eta^2 = 0,20$; $\varepsilon = 0,54$). Weitere Effekte siehe Anhang. In Abbildung 7 sind die Ausprägungen in dieser Skala für die Examens- und Kontrollgruppe getrennt nach Geschlecht dargestellt.

State-Depression (STADI-S)

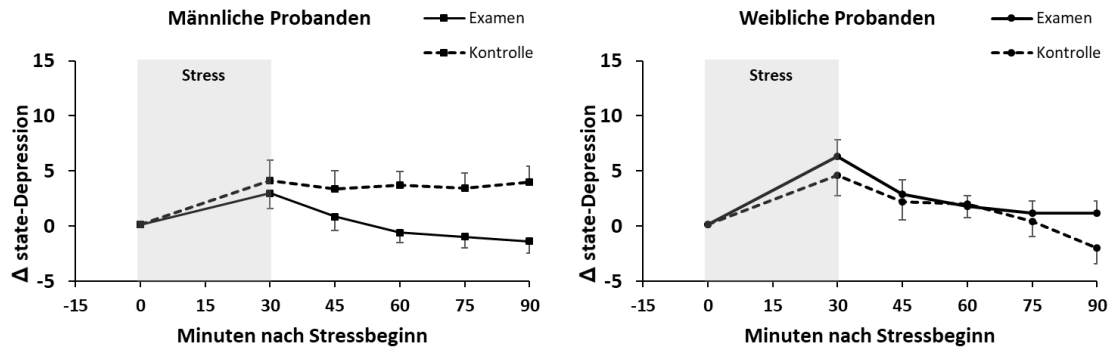


Abbildung 7: Adjustierte Mittelwerte der Differenzwerte Stress-Ruhe und Standardfehler der adjustierten Mittelwerte für die state-Depression bei Examens- und Kontrollgruppe getrennt nach männlichen Studienteilnehmern (Examen: $n = 20$; Kontrolle: $n = 11$) und weiblichen Studienteilnehmern (Examen: $n = 18$; Kontrolle: $n = 11$) im Verlauf der Stress-/Ruhebedingung.

MDBF und DAS

Die ANCOVA mit Messwiederholung ergab für die MDBF-Subskalen „Gute/Schlechte Stimmung“ ($F_{4/236} = 44,84$; $p = 0,00$; $\eta^2 = 0,43$; $\varepsilon = 0,65$), „Ruhe/Unruhe“ ($F_{4/236} = 74,16$; $p = 0,00$; $\eta^2 = 0,56$; $\varepsilon = 0,58$) und „Wachheit/Müdigkeit“ ($F_{4/236} = 11,27$; $p = 0,00$; $\eta^2 = 0,16$; $\varepsilon = 0,84$) einen signifikanten Haupteffekt Zeit.

Auch für die DAS-Subskalen „Freude“ ($F_{4/236} = 21,56$; $p = 0,00$; $\eta^2 = 0,27$; $\varepsilon = 0,59$), „Trauer“ ($F_{4/236} = 7,10$; $p = 0,00$; $\eta^2 = 0,11$; $\varepsilon = 0,54$) und „Wut“ ($F_{4/236} = 9,35$; $p = 0,00$; $\eta^2 = 0,14$; $\varepsilon = 0,48$), ergab die ANCOVA mit Messwiederholung einen signifikanten Haupteffekt Zeit.

Die Veränderungen dieser Befindlichkeitsmaße über die Zeit werden in den Abbildungen 8 (drei Skalen der MDBF) und 9 (drei Skalen des DAS) dargestellt. Die deskriptiven Daten und die Darstellung weiterer Effekte befinden sich aus Gründen der Übersichtlichkeit im Anhang.

MDBF

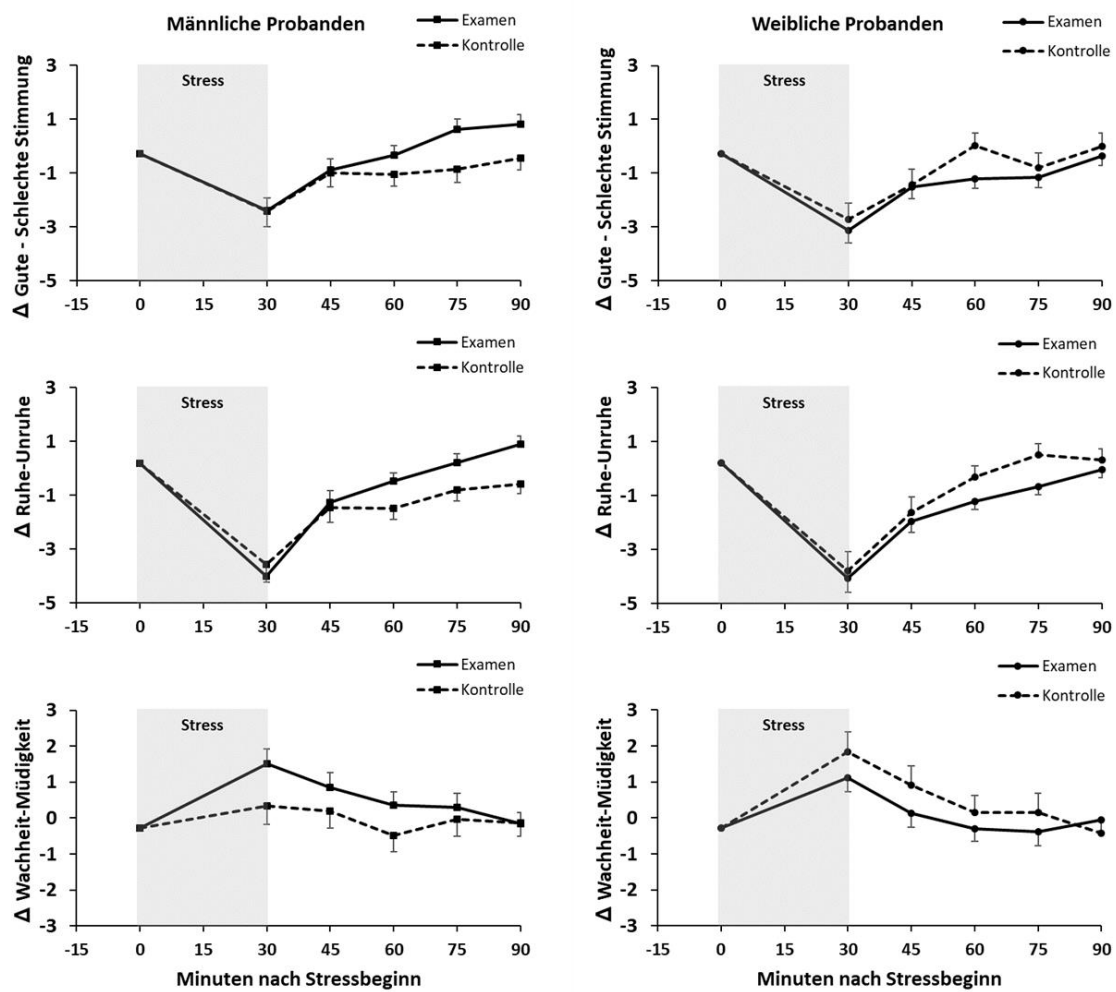


Abbildung 8: Adjustierte Mittelwerte der Differenzwerte Stress-Ruhe und Standardfehler der adjustierten Mittelwerte für die MDBF-Subskalen „Gute/Schlechte Stimmung“, „Ruhe/Unruhe“ und „Wachheit/Müdigkeit“ bei Examens- und Kontrollgruppe getrennt nach männlichen Studienteilnehmern (Examen: n = 20; Kontrolle: n = 13) und weiblichen Studienteilnehmern (Examen: n = 20; Kontrolle: n = 11) im Verlauf der Stress-/Ruhebedingung.

DAS

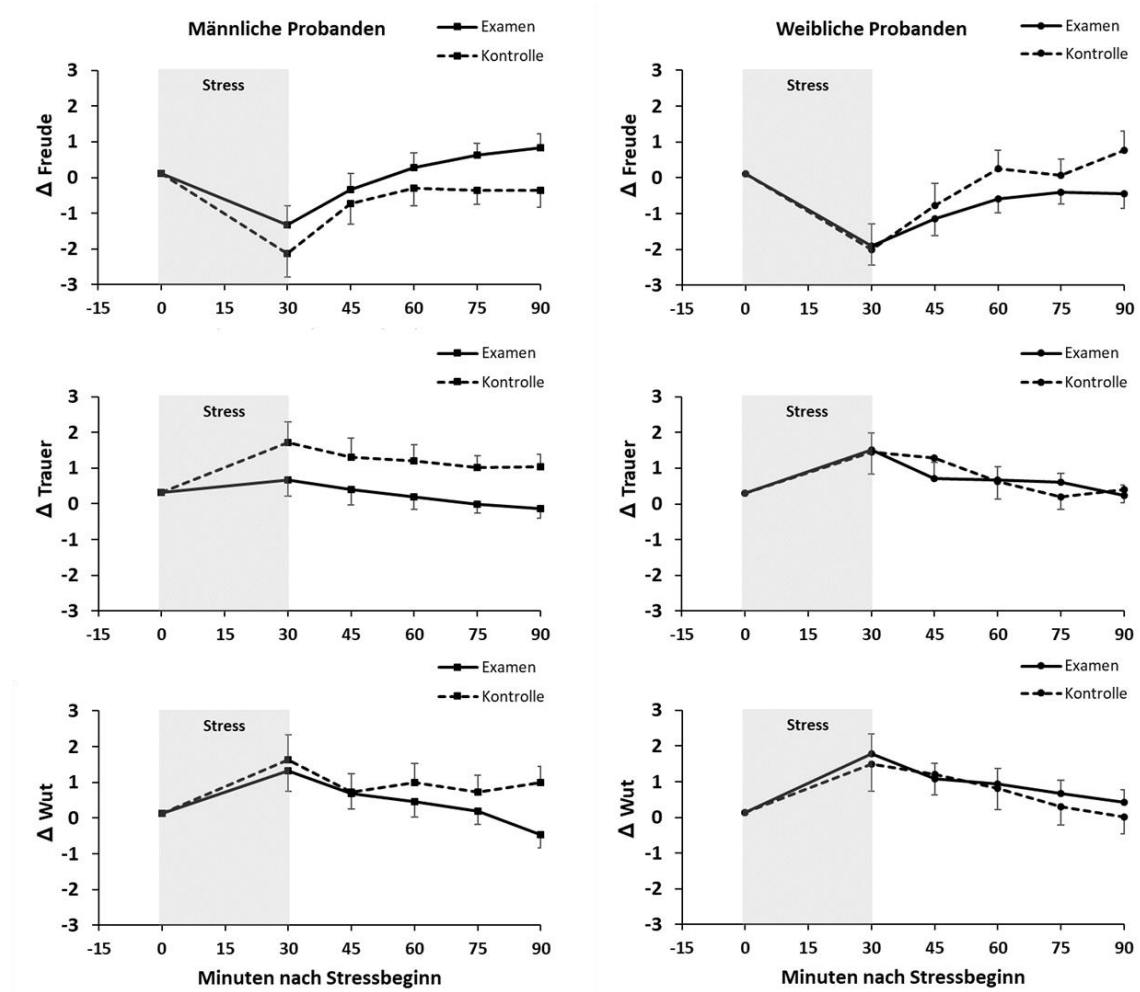


Abbildung 9: Adjustierte Mittelwerte der Differenzwerte Stress-Ruhe und Standardfehler der adjustierten Mittelwerte für die DAS-Subskalen „Freude“, „Trauer“ und „Wut“ bei Examens- und Kontrollgruppe getrennt nach männlichen Studienteilnehmern (Examen: $n = 20$; Kontrolle: $n = 13$) und weiblichen Studienteilnehmern (Examen: $n = 20$; Kontrolle: $n = 11$) im Verlauf der Stress-/Ruhebedingung.

3.3 Beantwortung der Forschungshypothesen

Im Folgenden wird auf die Ergebnisse bezogen auf die Akutstressreaktion unter chronischen Stressbedingungen sowie auf die CAR unter chronischer Stressbelastung als Hauptfragestellungen dieser Arbeit eingegangen. Wie in Abbildung 3 unter 3.1. Stichprobe ausgeführt, erfolgten sämtliche Analysen unter Ausschluss von Kontrollprobandinnen und -probanden aus dem 3. Semester. Eine Übersicht über die Resultate unter Einschluss der Probandinnen und Probanden aus dem 3. Semester befindet sich im Anhang.

3.3.1 Hypothese 1: Gruppenunterschiede in der Cortisolreaktion auf akuten Stress

In der ANCOVA mit Messwiederholung der im Verlauf der Stress-/Ruhebedingung erhobenen Cortisolwerte zeigte sich kein signifikanter Effekt der Gruppe, weder als Haupteffekt noch in Form einer Interaktion mit den anderen Variablen (alle $F \leq 2,30$, alle $p \geq 0,14$, alle $\eta^2 \leq 0,04$). Es zeigte sich jedoch ein signifikanter Haupteffekt Zeit ($F_{5/295} = 36,74$; $p = 0,00$; $\eta^2 = 0,38$; $\varepsilon = 0,40$). Darüber hinaus ergaben sich keine signifikanten Haupt- oder Interaktionseffekte (alle $F \leq 3,13$ alle $p \geq 0,07$, alle $\eta^2 \leq 0,05$). In Abbildung 10 sind die Cortisolstressreaktionen der männlichen und weiblichen Probanden dargestellt, deskriptive Daten siehe Anhang.

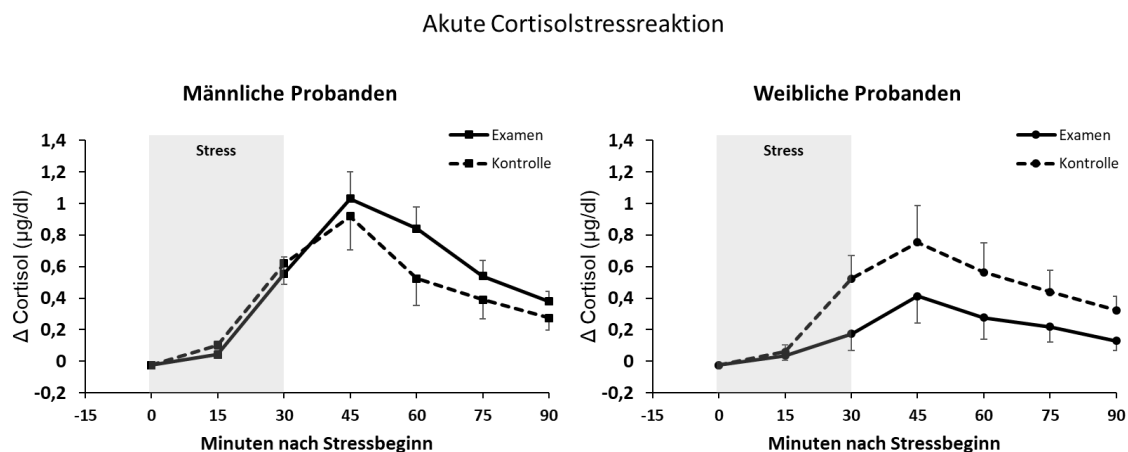


Abbildung 10: Adjustierte Mittelwerte der Differenzwerte Stress-Ruhe und Standardfehler der adjustierten Mittelwerte für die Cortisolwerte bei Examens- und Kontrollgruppe getrennt nach männlichen Studienteilnehmern (Examen: $n = 20$; Kontrolle: $n = 13$) und weiblichen Studienteilnehmern (Examen: $n = 20$; Kontrolle: $n = 11$) im Verlauf der Stress-/Ruhebedingung.

3.3.2 Hypothese 2: Gruppenunterschiede in der Cortisol-Aufwachreaktion

3.3.2.1 Adhärenz zum Studienprotokoll

Für eine valide Erfassung der CAR ist es erforderlich, dass die Entnahme der Speichelproben zu den angegebenen Uhrzeiten (direkt nach dem Aufwachen sowie 30 bzw. 40 Minuten danach) eingehalten wurde (siehe 2. Methodenteil). Zu Überprüfung der Adhärenz wurde daher in der vorliegenden Studie der Aufwachzeitpunkt über eine Actiwatch sowie die Entnahmezeitpunkte der jeweiligen Salivetten® (Sarstedt, Rommeldorf, Deutschland) über die MEMS-Dosen erfasst. Die Auswertung dieser Daten ergab die in Tabelle 2 dargestellten Adhärenzraten. Wie der Tabelle zu entnehmen ist, zeigte sich über die Messzeitpunkte hinweg eine deutliche Abnahme der Adhärenz in beiden Gruppen. Dies erschwerte eine valide Auswertung der CAR bzw. machte sie unmöglich. Eine Analyse der CAR wurde in der vorliegenden Studie nur für die Messzeitpunkte vorgenommen, bei welchen über 75% der Probandinnen und Probanden in beiden Gruppen eine entsprechende Adhärenz aufwiesen. Dies traf nur auf die ersten beiden Messzeitpunkte zu. In die Auswertung dieser beiden Messzeitpunkte ging die Anzahl der Probandinnen und Probanden ein, die zu beiden Messzeitpunkten eine dem Studienprotokoll entsprechende Adhärenz aufwies ($n = 54$; davon $n = 34$ in der Examensgruppe, je 17 Frauen und 17 Männer, und $n = 20$ in der Kontrollgruppe, davon 10 Frauen und 10 Männer nach Ausschluss von Probandinnen und Probanden aus dem 3. Studiensemester).

Tabelle 2: Adhärenzrate hinsichtlich Einhaltung der definierten Speichelentnahmezeitpunkte zur Erfassung der CAR

		MZP 1	MZP 2	MZP 3	MZP 4
		N (%)			
Examensgruppe	40				
Adhärente Probandinnen und Probanden		38 (95,0 %)	34 (85,0 %)	33 (82,5 %)	30 (75,0 %)
männlich	20	20	17	19	18
weiblich	20	18	17	14	12
Non-adhärente Probandinnen und Probanden		2	6	7	10
Kontrollgruppe	24				
Adhärente Probandinnen und Probanden		21 (87,5 %)	20 (83,3 %)	18 (75,0 %)	14 (58,3 %)
4. Semester *	3				
männlich	2	0	0	1	1
weiblich	1	1	1	1	1
5. Semester	21				
männlich	11	11	10	10	7
weiblich	10	9	9	6	5
Non-adhärente Probandinnen und Probanden		3	4	6	10

MZP 1: Ende des dem Ersten Abschnitt der Ärztlichen Prüfung vorangegangenen Semesters, innerhalb der ersten zwei vorlesungsfreien Wochen; MZP 2: Innerhalb von zehn Tagen vor dem schriftlichen Examen; MZP 3: In der Woche nach dem schriftlichen Examen, somit vor dem mündlichen Examen; MZP 4: An den ersten beiden Vorlesungstagen des Folgesemesters.

*: Ohne Teilnahme am Ersten Abschnitt der Ärztlichen Prüfung

3.3.2.2 Resultate der CAR

Innerhalb der adhärennten $n = 54$ Studierenden zeigte sich in der ANOVA mit Messwiederholung mit den within-Faktoren MZP und Zeitpunkt der Entnahme der Speichelproben am Morgen sowie den between-Faktoren Gruppe und Geschlecht für die Messzeitpunkte 1 und 2 der Cortisol-Aufwachreaktion kein signifikanter Effekt der

Gruppe, weder als Haupteffekt noch in Form einer Interaktion mit den anderen Variablen (alle $F \leq 3,42$, alle $p \geq 0,07$, alle $\eta^2 \leq 0,06$).

Jedoch ließ sich ein signifikanter Haupteffekt „Zeitpunkt der Entnahme der Speichelproben am Morgen“ darstellen ($F_{2/100} = 67,50$; $p < 0,001$; $\eta^2 = 0,57$; $\varepsilon = 0,72$).

Die Darstellung der zeitlichen Veränderungen in den ersten 40 Minuten nach Aufwachen in der Stichprobe ohne Probandinnen und Probanden aus dem 3. Semesters erfolgt für die Messzeitpunkte 1 und 2 in Abbildung 11 separat für Männer und Frauen.

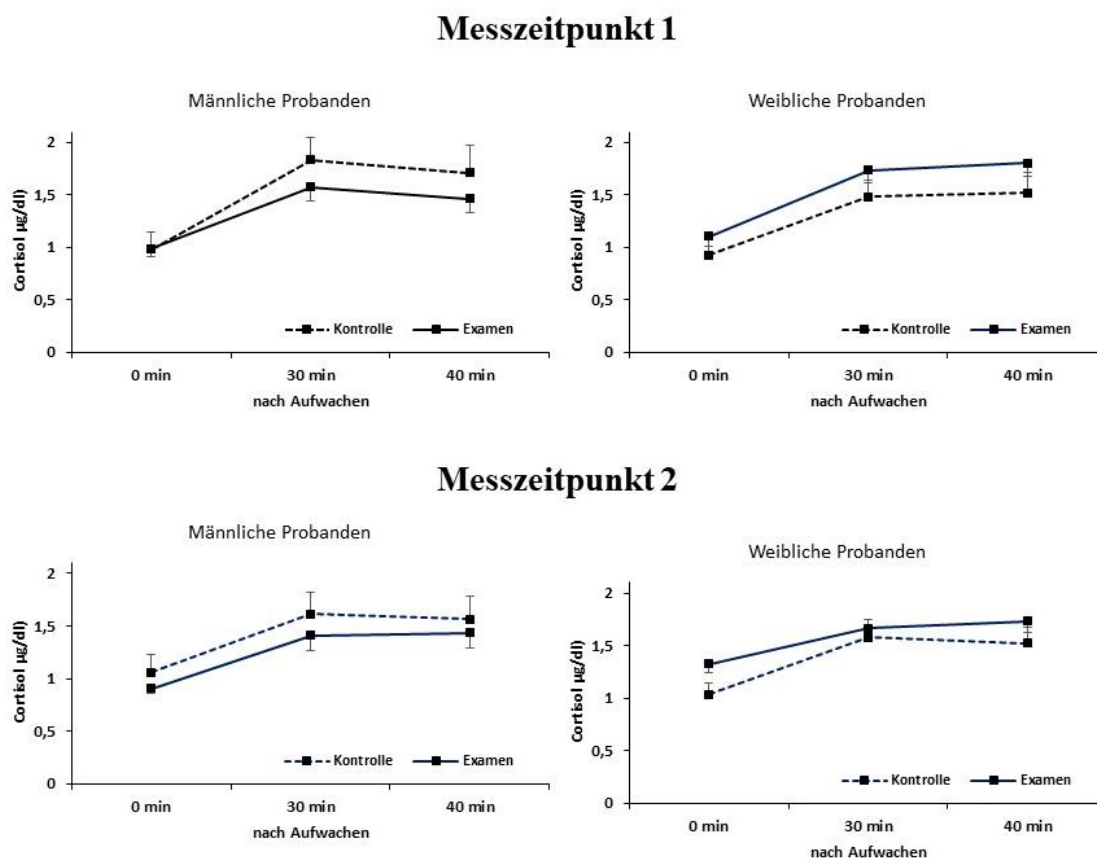


Abbildung 11: Zeitlicher Verlauf des Speichelcortisols der Stichprobe $n = 54$ ($n = 34$ in der Examensgruppe, je 17 Frauen und 17 Männer, und $n = 20$ in der Kontrollgruppe, je 10 Frauen und 10 Männer) in den ersten 40 Minuten nach dem Aufwachen separat für Männer und Frauen (jeweils für die Examens- und die Kontrollgruppe für die Messzeitpunkte 1 (MZP 1: Ende des dem Ersten Abschnitts der Ärztlichen Prüfung vorangegangenen Semesters, innerhalb der ersten zwei vorlesungsfreien Wochen) und 2 (MZP 2: Innerhalb von zehn Tagen vor dem schriftlichen Examen)).

4. Diskussion

4.1 Beantwortung der Forschungshypothesen

In dieser Studie wurden zwei Hypothesen geprüft, nämlich erstens inwiefern es unter chronischen, d. h. länger andauernden, Stressbedingungen zu einer Veränderung der Reagibilität der Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-Achse (HHNA) kommt, also konkret die Fragestellung, ob längerfristige Belastung ein Moderator für die Reagibilität der HHNA in einer Akutstresssituation ist, und zweitens inwiefern Personen unter chronischer Stressbelastung eine veränderte CAR gegenüber Personen aufweisen, die keiner chronischen Stressbelastung ausgesetzt sind.

Beginnend mit der Prüfung der ersten Forschungshypothese kann zunächst festgehalten werden, dass sich das Redestressparadigma auf psychischer Ebene und ebenso in Bezug auf die Cortisolausschüttung wie auch in früheren Untersuchungen erneut als valider Stressor erwiesen hat (Schut et al. 2013; Weik et al. 2013; Keitel et al. 2011; Weik et al. 2010; Weik et al. 2008; Deinzer et al. 2004). So zeigten sich nicht nur in der Betrachtung der Cortisolwerte im Verlauf der Stressinduktion signifikante Veränderungen über die Zeit, sondern ebenfalls in allen psychischen Befindlichkeitsparametern mit ansteigenden negativen bzw. abfallenden positiven Befindlichkeitsmaßen. Daraus lässt sich ableiten, dass die Stressinduktion auf psychischer wie physischer Ebene gelungen ist. Jedoch unterschieden sich - entgegen der ersten Hypothese dieser Arbeit - die Examens- und Kontrollgruppe nicht bezogen auf die akute Cortisolstressreaktion und ebenso nicht hinsichtlich der akuten psychischen Stressreaktion.

Die zweite Forschungshypothese dieser Arbeit implizierte eine veränderte CAR bei chronisch gestressten Personen. Die Erhebung von Cortisolveränderungen im Sinne einer Cortisol-Aufwachreaktion, dargestellt über signifikante Veränderungen über die Zeit, war in dieser Arbeit erfolgreich. Die CAR konnte somit valide erfasst werden. Hinsichtlich des Verlaufs über die Messzeitpunkte jedoch ergab sich kein Unterschied und es zeigten sich auch keine Unterschiede zwischen Examens- und Kontrollgruppe. Bezüglich des subjektiv wahrgenommenen chronischen Stresses konnte ein Gruppenunterschied aufgezeigt werden.

Zusammengefasst müssen beide Forschungshypothesen dieser Arbeit abgelehnt werden.

4.2 Kritische Analyse des Forschungsdesigns

4.2.1 Stärken des vorliegenden Designs

Nun erfolgt eine kritische Auseinandersetzung mit dem Forschungsdesign dieser Arbeit beginnend mit den Stärken des vorliegenden Studiendesigns, um sich den Faktoren anzunähern, die zur Ablehnung der beiden dieser Arbeit zugrundeliegenden Forschungshypothesen beigetragen haben könnten.

Zunächst hervorzuheben ist, dass diese Arbeit unter prospektiven und kontrollierten Bedingungen erfolgte, was die Erhebung exakt auf die Hypothese passenden Datenmaterials ermöglichte. Dies ist besonders relevant vor dem Hintergrund, dass die Studienlage hinsichtlich der Verbindung der verschiedenen Stressreaktionen untereinander, also in Bezug auf die Zusammenhänge zwischen chronischen und akuten Reaktionsweisen, inkonsistent ist und oftmals auf retrospektiv gewonnenen Erkenntnissen beruht (Chida und Hamer 2008).

Beachtenswert ist die ausgewogene Zusammensetzung der Stichprobe mit nahezu ausgeglichenem Geschlechterverhältnis (siehe 3.1. Stichprobe). Das Geschlecht scheint sowohl hinsichtlich der akuten Cortisolsstressreaktion als auch betreffend der CAR ein relevanter Einflussfaktor zu sein (Law und Clow 2020; Liu et al. 2017; Stephens et al. 2016; Law et al. 2013; Wolfram et al. 2011; Kudielka et al. 2009; Oskis et al. 2009; Kajantie und Phillips 2006; Kudielka und Kirschbaum 2005; Wright und Steptoe 2005; Wüst et al. 2000; Kirschbaum et al. 1999; Pruessner et al. 1997). Hervorzuheben ist zudem, dass zur Steigerung der internen Validität eine Reihe von Ausschlusskriterien angewendet wurden, um eine Verzerrung der Ergebnisse zu vermeiden. Diese umfassten beispielsweise Erkrankungen des endokrinen Systems, Schwangerschaft und Stillzeit oder einen Nikotinkonsum über fünf Zigaretten täglich. Beachtenswert ist darüber hinaus, dass die Ausprägung von Depression oder Angst als Persönlichkeitsmerkmal kontrolliert wurde. Da sich die Examens- und die Kontrollgruppe nicht signifikant bezüglich der Ausprägung von Depression oder Angst unterschieden, ergab sich kein Einfluss auf die erste Forschungshypothese. Dies ist bedeutsam für die Interpretierbarkeit der Resultate, da bei einem signifikanten Gruppenunterschied betreffend die generellen Angst- und Depressionswerte ein Einfluss auf die Ergebnisse der Akutstressreaktion möglich gewesen wäre. Aus diesem Grund waren auch psychische Vorerkrankungen ein Ausschlusskriterium für die Teilnahme an dieser Studie.

Positiv hervorgehoben werden kann zudem, dass sich sowohl hinsichtlich der Akutstressinduktion mittels Redestressparadigma als auch hinsichtlich der Erhebung der CAR in Bezug zum Ersten Abschnitt der Ärztlichen Prüfung auf Vorbefunde der eigenen Arbeitsgruppe gestützt werden konnte. So sollte die Erhebung der morgendlichen Cortisolausschüttung Befunde früherer Studien (Weik und Deinzer 2010) replizieren und um die Resultate männlicher Probanden erweitern. Das Redestressparadigma hatte sich bereits mehrfach als valider Stressor erwiesen, welcher konsistent zu deutlichen Cortisolreaktionen führte (Schut et al. 2013; Weik et al. 2013; Keitel et al. 2011; Weik 2010; Weik et al. 2008; Deinzer et al. 2004). Trotz dieser Vorbefunde erfolgte zudem eine Manipulationskontrolle. Über die Erfassung der akuten psychischen Reaktion in der Stress-/Ruhebedingung konnte belegt werden, dass die Akutstressinduktion auch auf psychischer Ebene erfolgreich war. Über die Erhebung der „Screening-Skala zum chronischen Stress“ des TICS konnte – nach Ausschluss von Probandinnen und Probanden aus dem 3. Studiensemester – ein Gruppenunterschied bezogen auf den chronischen subjektiv wahrgenommenen Stress dargelegt werden. Ohne Manipulationscheck wäre das initiale Misslingen der Operationalisierung der Kontrollbedingung nicht aufgefallen und eine a priori Invalidierung der quasi-unabhängigen Variablen die Folge gewesen. Eine Prüfung der zugrunde liegenden Forschungshypothesen dieser Arbeit ist nur vor dem Hintergrund einer erfolgreichen Manipulation möglich gewesen.

Der Kontrolle potentiell konfundierender Variablen bei der Operationalisierung von Akutstress bzw. von chronischem Stress wurde ebenfalls Beachtung geschenkt. Bei der Operationalisierung von chronischem Stress wurden das Alter, die Studiendauer und das Studienfach kontrolliert. Die Auswahl der Studienteilnehmerinnen und -teilnehmer erfolgte so, dass potentielle Störvariablen wie Geschlecht, Nikotinkonsum und die Einnahme oraler Kontrazeptiva in Examens- und Kontrollgruppe vergleichbar waren. Bei der Ausgestaltung der Abläufe der Stress-/Ruhebedingung wurde die zirkadiane Rhythmik des Cortisolspiegels einbezogen, da durch eine Messung der Akutstressreaktion am Nachmittag ausgeprägtere Effektstärken zu erwarten sind. Zudem wurde die Zuteilung zu den jeweiligen Zeitslots zur Durchführung der Stress-/Ruhebedingung hinsichtlich Gruppenzugehörigkeit, Geschlecht, Nikotinkonsum und Einnahme oraler Kontrazeptiva stratifiziert. Zusammenhänge beispielsweise zwischen der im Speichel messbaren Cortisolkonzentrationen auf einen akuten psychologischen

Stressor und der Einnahme oraler Kontrazeptiva sind gut bekannt (Kumsta et al. 2007; Kajantie und Phillips 2006; Kirschbaum et al. 1999). Die Abfolge der Stress-/Ruhebedingung erfolgte zur Kontrolle von Reihenfolgeeffekten randomisiert und gegenbalanciert. Zudem wurden Versuchsleitereffekte kontrolliert, indem die involvierten Versuchsleitungen sofern möglich hinsichtlich Gruppenzugehörigkeit und Abfolge der Stress-/Ruhebedingung verblindet wurden. Als weitere mögliche Störvariablen wurden der Aufwachzeitpunkt, der Alkoholkonsum, die körperliche Belastung und die Nahrungsaufnahme kontrolliert.

Als eine weitere Stärke der vorliegenden Arbeit muss die konsequente Überprüfung der Adhärenz zum Studienprotokoll im Rahmen häuslicher Speichelsammlungen hervorgehoben werden. In der vorliegenden Studie wurden der Aufwachzeitpunkt über eine Actiwatch sowie die Entnahmezeitpunkte der jeweiligen Salivetten® (Sarstedt, Rommeldorf, Deutschland) zur Speichelsammlung über MEMS-Dosen erfasst. Obwohl die Probandinnen und Probanden von den Kontrollmechanismen durch Actiwatch und MEMS-Dose wussten und daher zunächst von einer guten Compliance ausgegangen werden konnte, war die Adhärenzrate über die Dauer des Erhebungszeitraums deutlich abnehmend (siehe 3.3.2.1 Adhärenz zum Studienprotokoll). Somit bleibt festzuhalten, dass eine valide Erfassung der Cortisol-Aufwachreaktion lediglich unter apparativer Kontrolle des Aufwachzeitpunktes und unter Einhaltung der definierten Zeitpunkte der Speichelsammlung möglich ist, wie in dieser Studie erfolgt. Die Verlässlichkeit von Studien, die die CAR nur auf Basis selbst berichteter Einhaltung des Studienprotokolls auswerten, ist somit begrenzt (Smyth et al. 2013).

Weiterhin beachtenswert ist die Durchführung des Probezyklus vor Beginn der eigentlichen Stichprobenrekrutierung. Dies ermöglichte im Bedarfsfall eine Anpassung der Abläufe und garantierte eine routinierte Versuchsdurchführung.

4.2.2 Schwächen des vorliegenden Designs

Im Folgenden soll auf limitierende Faktoren hinsichtlich des Studiendesigns der vorliegenden Arbeit eingegangen werden. Diese betreffen sowohl die Stichprobenzusammensetzung als auch die Erfassung der CAR und die Durchführung der Stress-/Ruhebedingung.

Bezüglich der Stichprobenzusammensetzung ergeben sich relevante Einschränkungen. Beachtenswert ist das quasi-experimentelle Studiendesign dieser Arbeit mit limitierendem Einfluss auf die interne Validität. Da die Zuordnung der Teilnehmerinnen und Teilnehmer zu Examens- und Kontrollgruppe nicht randomisiert erfolgen konnte, können nicht erfasste Gruppenunterschiede abseits des chronischen Prüfungsstress nicht ausgeschlossen werden. Die Gruppen wurden in Hinblick auf vielerlei Faktoren wie das Geschlecht oder die Einnahme oraler Kontrazeptiva gegenbalanciert, jedoch beispielsweise hinsichtlich der Zyklusphase und der Art und Dauer der hormonellen Kontrazeption insbesondere betreffend den Östrogengehalt nicht. Das Aufzeigen kausaler Beziehungen wird durch diese Gegebenheiten erschwert. Die Generalisierbarkeit der Resultate ist aufgrund der Stichprobenzusammensetzung mit Studierenden einer begrenzten Altersspanne, des gleichen Studienfachs und Studienortes zudem gering.

Des Weiteren ergaben sich Besonderheiten bei der Operationalisierung der Kontrollgruppe und der Erhebung der CAR. Zunächst muss festgehalten werden, dass die Operationalisierung der quasi-experimentellen Variablen nicht gelang. Kontrollprobandinnen und -probanden aus dem dritten Studiensemester zeigten höhere Stresswerte als Probandinnen und Probanden der Examensgruppe, was in Kontrast zu früheren Studien steht, die ebenfalls Medizinstudierende in einer Examensphase untersuchten (Weik und Deinzer 2010; Waschul et al. 2003; Deinzer et al. 2000b; Deinzer et al. 2000a; Deinzer et al. 1999; Deinzer et al. 1998; Deinzer und Schüller 1998). Um nicht a priori die quasi-unabhängige Variable zu invalidieren, wurden zur Überprüfung der Forschungshypothesen der vorliegenden Arbeit entsprechend die Kontrollprobandinnen und -probanden aus dem dritten Semester von den statistischen Datenanalysen ausgeschlossen, was leider dazu führte, dass sich die Kontrollgruppe deutlich verkleinerte.

Als Schwäche dieser Arbeit muss zudem die mangelhafte Adhärenz zum Studienprotokoll bei Speichelsammlungen im häuslichen Umfeld zur Erhebung der CAR gewertet werden. Bei über den Untersuchungszeitraum abnehmender Adhärenz konnte eine valide Auswertung für die Cortisol-Aufwachreaktion nur für die ersten zwei Messzeitpunkte durchgeführt werden, wo Adhärenzraten von über 75% erreicht wurden. Die anfänglich hohe Motivation zur Studienteilnahme konnte somit über den Erhebungszeitraum von mehreren Monaten nicht gehalten werden. Zu allen Messzeitpunkten erhielten die Probandinnen und Probanden am Vorabend eine

Erinnerungsnachricht – folglich konnte trotz vorlesungsfreier Zeit kein Messzeitpunkt in Vergessenheit geraten sein. Da die fehlerhaft durchgeführten Speichelsammlungen zu Beginn der Studie auch auf Verständnisprobleme zurückgeführt werden konnten und von einem Lerneffekt über die Dauer der Studie ausgegangen werden musste, erscheint die mehrmonatige Dauer mit dem vierten Messzeitpunkt zu Beginn des Folgesemesters vor allem problematisch in Hinblick auf die Compliance der Probandinnen und Probanden. Die Examensgruppe wies über alle Messzeitpunkte eine höhere Adhärenz auf. Trotz hoher zeitlicher Beanspruchung durch die Prüfungsvorbereitung konnten diese die vierzigminütige Speichelsammlung scheinbar problemloser in ihren Alltag integrieren. Ursächlich hierfür kann der generell strukturiertere Tagesablauf in einer Lernphase im Vergleich zu einer vorlesungsfreien Erholungszeit sein. Nicht erklärbar jedoch ist hierdurch, warum die Adhärenz auch zum letzten Messzeitpunkt zu Beginn des Folgesemesters in der Examensgruppe höher war. Ein Grund für ihre höhere Compliance zu allen vier Messzeitpunkten könnte eine durchdachtere Entscheidung für die Studienteilnahme sein – die Studienteilnahme kostete die Examenskandidatinnen und Examenskandidaten immerhin Zeit, die sie zur Prüfungsvorbereitung hätten nutzen können. Zu erwarten wäre, dass hauptsächlich diejenigen sich während einer so relevanten Prüfungsphase für eine Studienteilnahme entschieden, die von einem Prüfungserfolg überzeugt waren, einen gut organisierten Lernplan aufwiesen oder denen es tatsächlich ein Bedürfnis war, ein Forschungsprojekt zu unterstützen. Die Kontrollprobandinnen und -probanden hatten in diesem Zeitraum Semesterferien und somit umfasste eine Studienteilnahme weniger Risiken für sie, was durchaus Auswirkungen auf die Zusammensetzung der Gruppe der Kontrollprobandinnen und -probanden gehabt haben könnte, wenn bspw. weniger persönliche Forschungsinteressen als vielmehr der monetäre Vorteil im Vordergrund stand.

Neben der Compliance der Probandinnen und Probanden erschwerten auch technische Herausforderungen die Erhebung von Speichelproben im häuslichen Umfeld. Bezüglich der Actiwatches ergaben sich mit einigen Geräten Probleme mit der Akkukapazität: Eine Datenerfassung über den gesamten Erhebungszeitraum von mehreren Monaten war hier aufgrund begrenzter Akkulaufzeiten nicht möglich, obwohl die vom Hersteller angegebene Akkulaufzeit der neu angeschafften Geräte eigentlich hätte ausreichen sollen. In zum Durchführungszeitpunkt der Datenerhebung vorliegenden Studien, die die Adhärenz zum Studienprotokoll mittels Actiwatches überprüften, wurden nie vergleichbar lange Zeiträume mit mehreren Messungen abgebildet. Die begrenzte

Akkukapazität führte aufgrund vereinzelter, jedoch vermeidbarer Datenverluste zu einer Veränderung des vorgesehenen Prozederes dahingehend, dass zwischenzeitliches Aufladen der Actiwatches stattfinden konnte. Um Vergleichswerte zu generieren, erfassten die Probandinnen und Probanden die Durchführung ihrer Speichelproben unabhängig ihrer eigenen Berichterstattung zudem mit der MEMS-Dose. In der Anwendung über mehrere Erhebungszyklen wiesen die Dosen technisch nicht korrigierbare, geringfügige Abweichungen in der angegebenen Uhrzeit auf, die nach Rücksprache mit dem Hersteller nach dessen Anleitung bei der Datenauswertung manuell angepasst werden mussten. Zusammenfassend ist eine valide Erfassung der Cortisol-Aufwachreaktion nur unter apparativer Kontrolle des Aufwachzeitpunktes und einer Einhaltung der definierten Zeitpunkte der Speichelsammlung möglich (Smyth et al. 2013), gerade in Hinblick auf längere Erhebungsintervalle fehlten zum Zeitpunkt der Studiendurchführung jedoch adäquate technische Möglichkeiten.

Die niedrige Adhärenz in Bezug auf die CAR und die misslungene Operationalisierung der Kontrollgruppe, die zum Ausschluss von Probandinnen und Probanden aus dem dritten Studiensemester führte, ließ die Zahl der einzubeziehenden Daten deutlich sinken. Die reduzierte Stichprobengröße, teils klar zu Ungunsten der Kontrollgruppe, führte zu einer niedrigeren Test-Power als angestrebt. Selbst diese Stichprobengröße konnte aufgrund begrenzter räumlicher wie personeller Kapazitäten nur durch eine Erfassung über mehrere Erhebungszyklen erreicht werden. Auch wenn die Probandinnen und Probanden ihr Stillschweigen über Studienablauf und -ziel schriftlich zusicherten, konnte ein Einfluss auf die Verblindung nachfolgender Teilnehmerinnen und Teilnehmer nicht ausgeschlossen werden. Jahreszeitliche Einflüsse oder eine veränderte Semesterstruktur über die vier Erhebungszyklen sind ebenso möglich.

Betreffend die Stress-/Ruhebedingung muss erwähnt werden, dass diese aus organisatorischen Gründen in einem Zeitraum von bis zu zehn Tagen vor dem Prüfungstag erfolgen musste, da nur jeweils vier Probandinnen und Probanden diese am selben Tag durchlaufen konnten. An den Tagen der Stress-/Ruhebedingung erfolgte ebenfalls die Erhebung der CAR (siehe Abbildung 1). Idealerweise wäre eine Erhebung der CAR möglichst nah am Zeitpunkt der Prüfung und zeitgleich für alle Probandinnen und Probanden. Aufgrund der Durchführung über einen größeren Zeitraum können auch hier Einflüsse auf die Verblindung der Probandinnen und Probanden nicht ausgeschlossen werden. Es ließ sich nicht vermeiden, dass die Probandinnen und Probanden sich

untereinander näher kannten oder aufgrund der Durchführung am überschaubaren Hochschulstandort Gießen bereits Berührungspunkte mit der Versuchsleitung, den Betreuerinnen der Stress-/Ruhebedingung oder den Räumlichkeiten des Instituts für Medizinische Psychologie hatten.

4.3 Interpretation der Forschungsergebnisse

Im Folgenden sollen die dargestellten Forschungsergebnisse vor dem Hintergrund der Stärken und Schwächen des Studiendesigns und ebenso vor dem Hintergrund der sonstigen Literatur beleuchtet werden. In diesem Zusammenhang erfolgt zudem eine ausführliche Analyse der beobachteten Geschlechtsunterschiede.

4.3.1 Die akute Stressreaktion

Zusammengefasst konnte in vorliegender Arbeit kein signifikanter Gruppenunterschied von chronisch gestressten Probandinnen und Probanden im Vergleich zu unbelasteten Probandinnen und Probanden bezogen auf die akute Cortisolstressreaktion sowie die akute psychische Stressreaktion aufgezeigt werden, was der ersten Forschungshypothese dieser Arbeit entgegensteht. Dies steht in Widerspruch zu vorausgegangenen Arbeiten, die Zusammenhänge zwischen chronischer Stressbelastung und einer veränderten akuten Stressreaktion aufzeigen konnten (Lam et al. 2019; Chida und Hamer 2008). Lam et al. beschrieben den Zusammenhang einer verminderten Cortisolausschüttung auf einen akuten sozialen Stressor unter Laborbedingungen bei jungen Erwachsenen mit größerem kumulativem Lebensstress (Lam et al. 2019). Chida und Hamer beschrieben in einer Metaanalyse unter Einbezug von Studien aus den vorangegangenen dreißig Jahren, dass chronische psychologische Faktoren wie eine anhaltende Arbeitsbelastung mit einer veränderten Akutstressantwort assoziiert waren (Chida und Hamer 2008) - allerdings war je nach Studiendesign und Operationalisierung des chronischen wie des akuten Stresses eine Hypo- oder Hyperaktivität der HHNA beobachtet worden. Die Resultate waren also uneinheitlich, teils in entgegengesetzter Richtung signifikant! In der Detailbetrachtung zeigt sich, dass nur eine einzige Arbeit in die Metaanalyse eingegangen war, die Veränderungen der HHNA in Zusammenschau mit chronischem Arbeitsstress

untersuchte. Hier konnte eine reduzierte Cortisolausschüttung bei Männern mittleren Alters im Rahmen eines Farbe-Wort-Interferenz-Tests aufgezeigt werden (Siegrist et al. 1997). Eine Assoziation zwischen allgemeinem Lebensstress und einer veränderten HHNA konnte jedoch beispielsweise nicht dargestellt werden – auch wenn einzelne der einbezogenen Arbeiten durchaus eine verminderte Cortisolausschüttung bei Probandinnen und Probanden mit höherem allgemeinen Lebensstress beobachteten (Chida und Hamer 2008; Wirtz et al. 2008; Matthews et al. 2001). Die Operationalisierung des akuten und chronischen Stresses kann also eine Ursache sein, warum in der vorliegenden Arbeit keine veränderte Akutstressreaktion unter chronischen Stressbedingungen aufgezeigt werden konnte. Bei der Betrachtung der Metaanalyse von Chida und Hamer muss zudem beachtet werden, dass die Autoren selbst die Aussagekraft ihrer Arbeit einschränkten. Sie vermuteten eine gewisse Publikationsverzerrung, die dazu geführt haben könnte, eher signifikante als nicht signifikante Studien zu publizieren. Außerdem wurde insbesondere die Steigerung der Studienqualität mit konsequenter Kontrolle potentieller Störvariablen von den Autoren gefordert, explizit genannt wurde hierbei das Geschlecht (Chida und Hamer 2008). Dies soll im Weiteren tiefergehend diskutiert werden.

Geschlechtsassoziierte Unterschiede bezüglich der nach Stressexposition erhobenen Cortisollevel sind vielfach untersucht, die Richtung der beobachteten Effekte bleibt jedoch inkonsistent - was auch an der unterschiedlichen Operationalisierung der Stressoren liegen könnte (Bangasser und Valentino 2014; Uhart et al. 2006; Kudielka und Kirschbaum 2005; Kirschbaum et al. 1999; Frankenhaeuser et al. 1978). Kudielka et al. benannten eine in vielen Arbeiten erfasste, ausgeprägtere akute Cortisolreaktion bei Männern im Vergleich zu Frauen auf eine psychologische Akutstressinduktion (Kudielka et al. 2009). In der vorliegenden Arbeit kann in der Betrachtung der akuten Cortisolreaktion aufgeteilt nach Geschlechtern zumindest deskriptiv ein Unterschied in der Differenz der Cortisolausschüttung zwischen Männern und Frauen aufgezeigt werden, auch wenn das „Geschlecht“ ($p = 0,08$) und die Interaktion „Zeit x Geschlecht“ ($p = 0,07$) knapp nicht statistisch signifikant wurden. Männliche Probanden wiesen auch in dieser Arbeit tendenziell eine ausgeprägtere Cortisolreaktion auf, was sich mit dem aktuellen Kenntnisstand zur akuten Reaktion auf (psychosozialen) Stress deckt (Liu et al. 2017; Reschke-Hernández et al. 2017; Stephens et al. 2016; Kudielka et al. 2009; Kajantie und Phillips 2006; Kudielka und Kirschbaum 2005; Kirschbaum et al. 1999).

In diesem Zusammenhang wird die Rolle des weiblichen Zyklus insbesondere auf die im Speichel messbaren Cortisolkonzentrationen auf einen akuten psychologischen Stressor diskutiert. Frauen in der ersten Zyklushälfte und Frauen, die mittels oraler Kontrazeptiva verhüteten, zeigten signifikant niedrigere Werte als Männer, wohingegen Frauen in der zweiten Zyklushälfte ähnliche Speichelcortisolkonzentrationen erreichten (Kajantie und Phillips 2006; Kirschbaum et al. 1999). Als ursächlich werden eine mögliche modulierende Rolle des antidiuretischen Hormons und des Transcortins (Corticosteroid Binding Globulin) diskutiert (Kudielka et al. 2009; Kajantie und Phillips 2006). Eine negative Korrelation zwischen diesem Plasmaprotein und der Cortisolreaktion auf einen akuten psychischen Stressor bei mittels oraler Kontrazeption verhütenden Frauen konnte aufgezeigt werden (Kumsta et al. 2007). Ebenso könnte die abschwächende Wirkung einer Östrogenexposition auf die sympathoadrenale Ansprechbarkeit im Kontext einer schwächeren Cortisolreaktion bei Frauen relevant sein – möglicherweise um eine potentielle Schwangerschaft vor Stressexposition zu schützen (Kajantie und Phillips 2006). Über die Kontrolle der Einnahme oraler Kontrazeptiva hinausgehend könnten daher die Kontrolle von Zyklusphase und Art sowie Dauer der hormonellen Kontrazeption interessante Ansätze zukünftiger Forschungsvorhaben darstellen.

Weiterhin beobachtbar war in vorliegender Studie, dass die männlichen und weiblichen Kontrollprobanden eine ähnliche Cortisolstressreaktion aufzeigen, die männlichen Examenskandidaten jedoch eine größere Differenz in der Cortisolausschüttung präsentieren als die weiblichen Examenskandidaten. Dies bedeutet, dass die weiblichen Probanden unter chronischen Stressbedingungen nicht nur eine geringere Cortisolreagibilität nach Akutstressinduktion aufweisen als die männlichen Examenskandidaten – sondern sogar auch als die Kontrollprobandinnen. Betrachtet man auf deskriptiver Ebene die Cortisolstressreaktion der Examens- bzw. Kontrollprobandinnen, so fällt auf, dass die Examensgruppe einen geringeren stressinduzierten Cortisolanstieg aufweist. Unter Anwendung des gleichen Redestressparadigmas wie in der vorliegenden Arbeit konnte in Studien, die die akute Cortisolstressreaktion bei sozial ausgegrenzten Frauen untersuchten, eine signifikant niedrigere Cortisolausschüttung bei diesen Frauen beobachtet werden (Weik et al. 2017). Je nach zeitlichem Zusammenhang zwischen einer experimentellen Induktion sozialer Ausgrenzung und Redestress konnte sogar ein Fehlen der akuten Cortisolreaktion aufgezeigt werden (Weik et al. 2013; Weik et al. 2010). Interessanterweise wurde dieser Effekt in jenen Studien nur für Frauen beobachtet, nicht für Männer (Weik et al. 2010).

Ein möglicher Erklärungsansatz für dieses Ergebnis einer ausbleibenden bzw. reduzierten Cortisolstressreaktion bei sozial ausgegrenzten Frauen im Vergleich zu Kontrollprobandinnen besteht darin, dass die soziale Ausgrenzung das Bedürfnis nach Anbindung bzw. Zugehörigkeit bei den betroffenen Frauen erhöhte. Eine Aktivierung dieses Bedürfnisses vermag womöglich andere Stressregulierungssysteme zu triggern als die HHNA, wie in der Tend-and-Befriend-Hypothese von Taylor vorgeschlagen (Taylor et al. 2000). Neuropeptide wie Oxytocin scheinen hierbei eine wesentliche Rolle zu spielen; eine durch Oxytocin induzierte Verringerung der Cortisolausschüttung konnte in Studien bereits nachgewiesen werden (Meyer-Lindenberg et al. 2011). In der vorliegenden Studie fanden sich für die Examens- im Vergleich zu den Kontrollprobandinnen deutlich höhere Werte im Erleben von sozialer Isolation (siehe 3.2.1. Chronischer subjektiver Stress). Es könnte daher vermutet werden, dass ein ausgeprägtes Erleben sozialer Isolation möglicherweise auch hier einhergeht mit einem erhöhten Bedürfnis nach Anbindung, was wiederum mit der beobachteten geringer ausgeprägten Cortisolstressreaktion in der Gruppe der Examensteilnehmerinnen zusammenhängen könnte. Allerdings wurde das Bedürfnis nach Zugehörigkeit nicht explizit erfragt, so dass die aufgeführte Herleitung lediglich auf Vermutungen basiert.

Die männlichen Examensteilnehmer zeigten im Kontrast hierzu eine größere Cortisolreagibilität unter Akutstressbedingungen als die männlichen Kontrollprobanden, obwohl die männlichen Kontrollprobanden ausgeprägtere akute Angst- und Depressionswerte angaben und ebenfalls deskriptiv ausgeprägtere Werte bezüglich der DAS-Subskalen „Wut“ und „Trauer“. Somit finden sich auf deskriptiver Basis gegensätzliche Entwicklungen für Aspekte des psychisch erlebten Akutstresses bzw. der gemessenen Cortisolreaktion.

Zusammenfassend ließ sich für die psychischen Befindlichkeitsparameter jedoch wie für die Cortisolstressreaktion im Verlauf der Stressinduktion kein Gruppenunterschied aufzeigen, aber ein deskriptiver Geschlechtsunterschied. Somit kann festgehalten werden, dass die männlichen Kontrollprobanden unter Akutstressbedingungen deskriptiv eher eine größere psychische Stressreagibilität zeigten, die männlichen Examensteilnehmer aber eine größere Cortisolreagibilität. Die weiblichen Examensteilnehmer zeigten einen tendenziell geringeren stressinduzierten Cortisolanstieg als die Kontrollprobandinnen, wohingegen ihre psychische Stressreagibilität sehr ähnlich war.

4.3.2 Die chronische Stressreaktion

Die Aktivität der Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-Achse sollte über die Cortisol-Aufwachreaktion (CAR) erfasst werden (Pruessner et al. 1997), welche als möglicher Indikator für chronischen Stress gilt (Clow et al. 2010a; Chida und Steptoe 2009; Fries et al. 2009). So wurde auch eine erhöhte Cortisolkonzentration nach dem Erwachen in einer Phase akademischen Stresses beobachtet (Weik und Deinzer 2010; Weekes et al. 2008; Izawa et al. 2007; Miller et al. 2007).

Hinsichtlich des subjektiv wahrgenommenen chronischen Stresserlebens konnte in der vorliegenden Arbeit ein signifikanter Unterschied zwischen Examens- und Kontrollgruppe aufgezeigt werden. Bezogen auf die Cortisol-Aufwachreaktion konnte allerdings kein signifikanter Gruppenunterschied festgehalten werden. Dass ebenfalls kein signifikanter Unterschied über den Verlauf der Messzeitpunkte dargestellt werden konnte, lässt sich vermutlich auch dadurch erklären, dass insbesondere der Referenz-Messzeitpunkt vier zu Beginn des Folgesemesters aufgrund mangelhafter Adhärenz ausgeklammert werden musste.

Warum in dieser Untersuchung kein signifikanter Unterschied zwischen Examens- und Kontrollprobandinnen und -probanden dargestellt werden konnte, soll nun näher erörtert werden. In einer ähnlichen Studie von Weik und Deinzer konnten bei Examenskandidatinnen und -kandidaten eine Erhöhung des Gesamtcortisols nach dem Erwachen und eine Erhöhung der basalen Cortisolsekretion aufgezeigt werden, was die These einer erhöhten Cortisolkonzentration nach dem Erwachen in einer Phase akademischen Stresses stützt (Weik und Deinzer 2010; Weekes et al. 2008; Izawa et al. 2007; Miller et al. 2007). González-Cabrera et al. jedoch argumentieren in Kontrast hierzu, dass die CAR zwar geeignet sei, antizipierten Stress abzubilden, von langfristiger Examensvorbereitung aber unberührt bliebe (González-Cabrera et al. 2014).

Eine Ursache für die abweichenden Resultate in Hinblick auf die Arbeit von Weik und Deinzer könnte in der Erfassung der Adhärenz liegen. Die subjektiven Aufwachzeiten und die Zeitpunkte der Speichelcortisolmessungen wurden in der Studie von Weik und Deinzer nicht durch Actiwatches oder MEMS-Dosen überprüft (Weik und Deinzer 2010). Wie bereits aufgeführt, spielt die Adhärenz zum Studienprotokoll zur Vergleichbarkeit der Cortisol-Aufwachreaktion jedoch eine bedeutende Rolle. In älteren Studien, die ebenfalls eine erhöhte Cortisolkonzentration nach dem Erwachen unter chronischen

Stressbedingungen beschrieben, wurde sogar auf eine Kontrollgruppe verzichtet (Weekes et al. 2008; Izawa et al. 2007). Dies schränkt die Vergleichbarkeit vorausgegangener Studien mit der vorliegenden Arbeit ein.

Zu beachten ist jedoch insbesondere, dass Weik und Deinzer in ihrer Studie mit einer kleinen Stichprobe bestehend hauptsächlich aus weiblichen Studierenden arbeiteten. Betrachtet man in hier vorliegender Arbeit nur die weiblichen Probanden, so zeigt sich zumindest deskriptiv ein ähnliches Profil der CAR mit einer Erhöhung der basalen Cortisolsekretion und tendenziell höheren Cortisolkonzentrationen für die Examenskandidatinnen im Vergleich zu den Kontrollprobandinnen. Für die männlichen Examenskandidaten konnte auch deskriptiv keine erhöhte basale Cortisolsekretion aufgezeigt werden, sie zeigten tendenziell sogar niedrigere Cortisolkonzentrationen als die männlichen Kontrollprobanden.

Daher soll im Folgenden nun näher auf Geschlechtsunterschiede bezogen auf die Cortisol-Aufwachreaktion eingegangen werden. Pruessner et al. berichteten bereits von Geschlechtsunterschieden bezogen auf die Cortisolkonzentrationen nach dem morgendlichen Erwachen (Pruessner et al. 1997). Geschlechtsunterschiede zeigen sich auch in vorliegender Arbeit in der näheren Betrachtung des zeitlichen Verlaufs des Speichelcortisols (Abbildung 11). Hier wird erkennbar, dass alle Probandinnen und Probanden auf einem ähnlichen Ausgangsniveau starteten. Die männlichen Probanden zeigten insgesamt einen steileren Anstieg und erreichten den Cortisolhöchstwert etwa nach 30 Minuten, wohingegen die weiblichen Probanden diesen später zu erreichen schienen. Dieser Effekt konnte auch durch Pruessner et al. beobachtet werden (Pruessner et al. 1997). Während die weiblichen Examenskandidaten zu beiden Messzeitpunkten über alle Erhebungszeitpunkte höhere Cortisolkonzentrationen als die Kontrollprobandinnen aufwiesen, ist dieser Effekt bei den männlichen Probanden umgekehrt. Weekes et al. beschrieben bereits höhere Cortisolkonzentrationen unter Stressbedingungen bei Frauen, nicht jedoch bei Männern (Weekes et al. 2008). Der Effekt einer verminderten CAR bei jungen Männern in einer Phase andauernden akademischen Stresses konnte durch Duan et al. abgebildet werden (Duan et al. 2013). Warum die Speichelkonzentrationen der männlichen Examensteilnehmer aber sogar unter denen der männlichen Kontrollprobanden blieben, erscheint unklar.

Eine Veränderung der CAR in Bezug zum zeitlichen Eintritt des Stressors ist bekannt. Nach einer anfänglichen Aktivierung der HHNA kann es zu einer verminderten CAR

kommen, wenn die Stresssituation beispielsweise als nicht bewältigbar erscheint. Um diese Veränderungen abzubilden, ist die Wahl des Erhebungszeitraumes von Bedeutung (Dedovic und Ngiam 2015; Miller et al. 2007) – und muss möglicherweise geschlechtsbezogen angepasst werden. Ob diese Hinunterregulierung der HHNA es den männlichen Examensteilnehmern dann ermöglicht, unter Akutstressbedingungen eine größere Cortisolausschüttung zu erreichen, bleibt ebenfalls unklar.

Ein weiterer geschlechtsbezogener Aspekt kann die Bewertung des Stressors sein. Art und Kontrollierbarkeit können mit einer veränderten Cortisol-Aufwachreaktion als moderierende Faktoren assoziiert sein. Miller et al. beschrieben, dass bei Bedrohung des sozialen Selbst ein erhöhtes Morgencortisol, bei abnehmender Kontrollierbarkeit des Stressors jedoch eine verringerte HHNA-Aktivität zu beobachten sei (Miller et al. 2007). Möglicherweise bewerten männliche Examensteilnehmer den Ersten Abschnitt der Ärztlichen Prüfung als unkontrollierbaren Stressor, weibliche Examensteilnehmer sehen sich eher in ihrem Selbstbild bedroht – dies passt zu den bei ihnen tendenziell höheren Ausprägungen der TICS-Subskalen „Besorgnisneigung“, „Arbeitsunzufriedenheit“ und „soziale Isolation“. Die Examenskandidatinnen erscheinen durch die Prüfungsvorbereitung insgesamt etwas belasteter, es ließen sich jedoch keine signifikanten Unterschiede bezogen auf das Geschlecht darstellen ($p = 0,18$). Eine Vielzahl an Studien konnte Geschlechtsunterschiede hinsichtlich des Stresserlebens aufzeigen. So gaben Frauen bspw. an, stressempfindlicher zu sein, sie berichteten von mehr (chronischen) Stresserfahrungen und vom Erleben negativer Emotionen in höherer Frequenz und Intensität im Vergleich zu Männern (Kelly et al. 2008; Schulz et al. 2002).

In der Gesamtbetrachtung des chronischen Stresserlebens erfasst über das Trier Inventar zum chronischen Stress (TICS) konnte in der vorliegenden Arbeit ein signifikanter Gruppeneffekt aufgezeigt werden und insbesondere die für diese Arbeit sehr relevante „Screening-Skala zum chronischen Stress“ des TICS zeigte nach Ausschluss von Probandinnen und Probanden aus dem dritten Studiensemester einen signifikanten Gruppeneffekt. Die Einzelbetrachtung der Subskalen weist jedoch auf unterschiedliche Richtungen der Ausprägungen zwischen Examens- und Kontrollgruppe hin. Insgesamt problematisch zu werten ist, dass das TICS nach Erfahrungen in den letzten drei Monaten fragt, so dass ein Großteil des Vorsemesters miterfasst worden ist. Hier waren die Examensteilnehmerinnen und -teilnehmer noch nicht in der aktiven Prüfungsvorbereitung, die Kontrollprobandinnen und -probanden jedoch hatten eine

gewisse Prüfungsbelastung. Interessant ist in diesem Zusammenhang auch wie unter 3.2 Ergebnisse des Manipulationschecks dargestellt, dass sich die Kontrollprobandinnen und -probanden aus dem dritten Semester deutlich von den übrigen Kontrollprobandinnen und -probanden unterschieden und höhere Stresswerte aufwiesen – diese waren sogar höher als die der Examensgruppe (Drittsemester vs. Examensgruppe). In früheren Studien, die ebenfalls psychische und physiologische Veränderungen während einer Examensphase bei Medizinstudierenden untersuchten, zeigten die Kontrollprobandinnen und -probanden aus dem dritten Fachsemester deutlich reduzierte Stresswerte als die Examenskandidatinnen und -kandidaten (Weik und Deinzer 2010; Waschul et al. 2003; Deinzer et al. 2000b; Deinzer et al. 2000a; Deinzer et al. 1999; Deinzer et al. 1998; Deinzer und Schüller 1998). Es stellt sich nun natürlich die Frage nach den Gründen für diese Unterschiede. Hier muss festgehalten werden, dass alle der genannten Studien an der Heinrich-Heine-Universität, Düsseldorf, durchgeführt wurden. Dies könnte ggf. eine Erklärung für die diskrepanten Ergebnisse liefern. Der vorklinische Studienabschnitt ist an jeder Universität anders gestaltet, z. B. was die Abfolge der Einfächer und die Prüfungsmodalitäten betrifft. So erscheint das dritte Studiensemester an der Justus-Liebig-Universität, Gießen, für die Studierenden offensichtlich belastender zu sein. Dies kann auch mit der Zusammensetzung der Studierenden zusammenhängen: In Gießen studieren traditionell viele Studierende, die zuvor eine Berufsausbildung absolviert haben und es somit schwieriger haben könnten, sich im verschulten vorklinischen Studienabschnitt zurecht zu finden. Inwiefern dies auf die in diese Arbeit einbezogene Stichprobe zutrifft, wurde jedoch nicht explizit erfasst. Weiterhin schneiden Gießener Studierende i. d. R. im schriftlichen Teil des Ersten Abschnitts der Ärztlichen Prüfung unterdurchschnittlich ab. Auch dies könnte die Anspannung bereits in den Vorsemestern im Vergleich zu anderen Universitäten erhöhen. Um nicht a priori die quasi-unabhängige Variable zu invalidieren, wurden die Kontrollprobandinnen und -probanden aus dem dritten Semester wie zuvor bereits beschrieben von den statistischen Datenanalysen ausgeschlossen. Dies hatte eine deutlich verkleinerte Kontrollgruppe als Konsequenz (siehe auch unter 4.2.2 Schwächen des vorliegenden Designs).

Zusammengefasst ist die Datenlage zu Assoziationen zwischen akademischem Stress, psychischer Befindlichkeit und veränderter Cortisol-Aufwachreaktion uneinheitlich, geschlechtsbezogene Unterschiede erscheinen jedoch möglich. Abschließend bleibt jedoch festzuhalten, dass – trotz oben aufgeführter Beobachtungen – in dieser wie auch in Vorgängerstudien zur CAR kein signifikanter Geschlechtsunterschied aufgezeigt

werden konnte (Schlotz et al. 2004). Auch in einer Metaanalyse von Schweisthal konnte nur ein geringer Teil der Effektvarianz über den Faktor Geschlecht geklärt werden, so dass der Einfluss des Geschlechts auf die Cortisol-Aufwachreaktion als eher gering eingeschätzt wurde (Schweisthal 2007). Auch wenn, wie oben ausgeführt, die Cortisolverläufe von Examens- und Kontrollprobandinnen und -probanden je nach Geschlecht in unterschiedlichem Verhältnis zueinanderstehen, ist auffällig, dass die Diskrepanz zwischen Examens- und Kontrollgruppe bei Messzeitpunkt eins in beiden Geschlechtern größer als beim zweiten Messzeitpunkt ist. An den Erhebungstagen des Messzeitpunktes zwei fand auch die Stress-/Ruhebedingung statt. Möglicherweise lassen sich die geringeren Konzentrationsunterschiede zwischen Examens- und Kontrollgruppe über einen Antizipationseffekt erklären (Stalder et al. 2010a; Schlotz et al. 2004). So könnte die Erwartung der im Ablauf für die Probandinnen und Probanden völlig ungewissen Stress-/Ruhebedingung den Verlauf der tagesaktuellen Cortisol-Aufwachreaktion stärker beeinflusst haben als die Gruppenunterschiede bezogen auf die chronische Stressbelastung.

4.4 Schlussfolgerungen und Ausblick

Um auf die erste Forschungshypothese dieser Arbeit zurückzukommen, inwiefern es zu einer Veränderung der HHNA-Reagibilität unter chronischen Stressbedingungen kommt, konnte weder für die psychische Akutstressreaktion noch für die akute Cortisolausschüttung ein signifikanter Unterschied zwischen Probandinnen und Probanden unter chronischer Belastung und unbelasteten Probandinnen und Probanden aufgezeigt werden. Allerdings ließen sich zumindest deskriptiv Geschlechtsunterschiede feststellen, die für eine unterschiedliche Bewertung und daraus folgend eine unterschiedliche Reaktion von Männern und Frauen auf Akutstress unter chronischer Stressbelastung sprechen.

In diesem Zusammenhang Beachtung finden muss, dass es – anders als in Vorgängerstudien – nicht gelang, die chronische Stressbelastung über die Teilnahme am Ersten Abschnitt der Ärztlichen Prüfung zu operationalisieren. Es konnte erst nach Ausschluss von Probandinnen und Probanden aus dem 3. Studiensemester auf psychischer Ebene ein signifikanter Unterschied zwischen Examens- und Kontrollgruppe hinsichtlich der „Screening-Skala zum chronischen Stress“ des TICS aufgezeigt werden.

Es gelang jedoch nicht, einen signifikanten Gruppenunterschied hinsichtlich der Cortisol-Aufwachreaktion darzustellen, so dass ebenso die zweite Forschungshypothese dieser Arbeit abgelehnt werden muss.

Auch wenn auf die Hauptfragestellungen keine positive Antwort gegeben werden kann, so trägt diese Arbeit in mehreren Punkten entscheidend dazu bei, Erkenntnisse hinsichtlich des Zusammenspiels von chronischer und akuter Stressreaktion zu gewinnen. So unterstreichen die dargestellten Ergebnisse die Bedeutung des Faktors „Geschlecht“ sowohl für die psychische als auch die physische Stressreaktion auf einen akuten und auch einen andauernden Stressor. Nicht nur die vielfach untersuchte Cortisol-Aufwachreaktion kann geschlechtsassoziiert abweichende Verläufe beispielsweise bezogen auf das Erreichen des Cortisolhöchstwertes aufweisen. Auch das unter Akutstressbedingungen ausgeschüttete Cortisol kann in Dauer und Konzentration geschlechtsbezogene Tendenzen aufweisen.

Gerade in Hinblick auf die Auswahl des Stressors sollte die geschlechtsassoziierte Bewertung dessen miteinbezogen werden. Wie die Diskussion des chronischen Stresserlebens aufzeigen konnte, messen weibliche und männliche Probanden einer längerfristigen, akademischen Belastung unterschiedliche Qualitäten zu, was unterschiedliche Copingstrategien unseres Stresssystems mit daraus folgend einem abweichenden Aktivierungsmuster der HHNA zur Folge haben könnte.

Weiterhin lässt der Blick auf die niedrigen Adhärenzraten bei der selbstständigen Erhebung von Speichelproben zur Erfassung der CAR den Schluss zu, dass entsprechend der Erkenntnisse von Smyth et al. der Einbezug von unabhängigen Kontrollmechanismen zur validen Erfassung von Aufwachzeitpunkt und Zeitpunkt der Speichelsammlung unabdingbar ist (Smyth et al. 2013). Eine Weiterentwicklung der zur Verfügung stehenden technischen Hilfsmittel, die auch eine längerfristige, zeitlich exakte Anwendung ohne Datenverluste ermöglichen, ist nötig.

Es bedarf nun weiterer, prospektiver Studien mit größeren Stichproben und breiter gefächerter Stichprobenzusammensetzung zur Untersuchung einer akuten Stressreaktion unter chronischen Stressbedingungen. Empfehlenswert wäre hierbei nach Kenntnis dieser Studie der Einbezug der geschlechtsassoziierten Bewertung der jeweiligen Stressoren und der daraus resultierenden Einflüsse auf die Aktivierung der HHNA. Ein fokussierter Studienaufbau mit einer reduzierten Zahl an Speichelproben und Messzeitpunkten und einer präziseren Nutzung von exakt angepassten Fragebögen könnte zukünftig

möglicherweise den Arbeitsaufwand der Probandinnen und Probanden reduzieren und somit die Adhärenz erhöhen.

Zusammenfassung

Stress gilt als Risikofaktor hinsichtlich der Entwicklung einer Vielzahl an physischen wie psychischen Erkrankungen, wobei eine Dysregulation der Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-Achse (HHNA) in diesem Kontext als Mediator zwischen chronischem Stress und Morbidität diskutiert wird. Die vorliegende Arbeit untersucht unter quasi-experimentellen, prospektiven und kontrollierten Bedingungen, ob es unter chronischen, d. h. länger andauernden, Stressbedingungen, zu einer veränderten Reagibilität der HHNA kommt. Eine andauernde Stressphase wurde über die Teilnahme am Ersten Abschnitt der Ärztlichen Prüfung operationalisiert. Als Maß für die Reagibilität der HHNA wurde die akute Cortisolreaktion auf einen standardisierten Laborstressor (Redestressparadigma) über messwiederholt entnommene Speichelproben erfasst. Verglichen wurden Medizinstudierende, die sich in der Examensphase befanden ($n = 40$), mit Medizinstudierenden ohne Examensbelastung ($n = 40$). In einem Zeitraum von insgesamt zehn Tagen vor der schriftlichen Prüfung durchliefen alle Teilnehmenden an jeweils zwei aufeinanderfolgenden Tagen eine akute Stress- sowie eine Ruhebedingung in randomisierter, gegenbalancierter Abfolge. Parallel zur akuten Cortisolstressreaktion erfolgte hier eine Erfassung der akuten psychischen Stressreaktion. Als physiologisches Maß für eine andauernde Belastung wurde zusätzlich die Cortisol-Aufwachreaktion (CAR) an insgesamt vier Messzeitpunkten über die Examensphase hinweg erhoben. Dazu entnahmen die Probandinnen und Probanden an jedem Messzeitpunkt unmittelbar nach dem Aufwachen sowie 30 und 40 Minuten danach je eine Speichelprobe. Es sollte als zweite Hauptfragestellung dieser Arbeit eine veränderte CAR bei Studierenden unter chronischer Stressbelastung dargestellt werden.

Entgegen der Hypothese, dass längerfristige Belastung einen möglichen Moderator für die Reagibilität der HHNA in einer Akutstresssituation darstellt, konnten trotz erfolgreicher Akutstressinduktion weder für die psychische noch für die Cortisolreaktion ein signifikanter Unterschied zwischen den Studierenden mit und ohne Examensbelastung aufgezeigt werden. Aufgrund mangelnder Compliance bei der Entnahme der morgendlichen Speichelproben erfolgte die Auswertung der CAR bei einer reduzierten Stichprobengröße ($n = 54$). Während alle Probandinnen und Probanden eine typische Aufwachreaktion mit ansteigenden Cortisolkonzentrationen aufwiesen, zeigten sich auch hier keine signifikanten Gruppenunterschiede.

Trotz nicht signifikanter Resultate hinsichtlich der Fragestellungen konnten deskriptiv Geschlechtsunterschiede sowohl für die psychische als auch die physische Stressreaktion auf einen akuten und auch einen andauernden Stressor festgestellt werden, die für eine unterschiedliche Bewertung und daraus folgend eine unterschiedliche Reaktion von Männern und Frauen auf Akutstress unter chronischer Stressbelastung sprechen. Weibliche und männliche Probanden scheinen einer längerfristigen, akademischen Belastung unterschiedliche Qualitäten beizumessen, was in unterschiedlichen Copingstrategien unseres Stresssystems und daraus folgend einem abweichenden Aktivierungsmuster der HHNA resultieren könnte. Dieser Ansatz sollte in prospektiven Studien unter Einbezug größerer Stichproben und breiter gefächerter Stichprobenzusammensetzung weiterverfolgt werden.

Summary

Stress is widely recognized as a risk factor for the development of various physical and mental illnesses. The present study aims to investigate whether chronic stress leads to an altered responsiveness of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis (HHNA), which is considered a mediator between chronic stress and morbidity. A prolonged stress phase was operationalized via participation in a major medical exam (Erster Abschnitt der Ärztlichen Prüfung). The responsiveness of the HHNA was assessed by the acute cortisol response to a standardized laboratory stressor (speech stress paradigm). Medical students participating in the exam ($n = 40$) were compared with medical students without exam stress ($n = 40$). During a 10-day period prior to the written exam, all participants experienced both an acute stress condition and a rest condition on two consecutive days in a randomized and counter-balanced order. The acute cortisol stress response was measured by analyzing cortisol concentrations in saliva samples taken repeatedly in the course of the acute stress vs. control session. In order to assess the psychological stress response, the participants' well-being was also recorded in parallel. In addition to acute stress, the cortisol awakening response (CAR) was recorded as a physiological measure of ongoing stress at four different time points in the course of the exam period. For this purpose, participants provided saliva samples at each measurement time point immediately upon waking up, as well as 30 and 40 minutes thereafter, respectively. The second main question of this study was to show a changed CAR in test subjects under chronic stress.

Despite successful acute stress induction, there was no significant difference in the psychological or cortisol response to stress between exam students and those without exam stress. This was in contrast to the hypothesis that long-term stress moderates the responsiveness of the HHNA in an acute stress situation. The CAR was analyzed in a reduced sample ($n = 54$) due to non-compliance regarding the time points of taking the saliva samples in the morning. While all students exhibited a typical wake-up reaction with increasing cortisol concentrations, no significant differences were observed between groups.

Although the results were not statistically significant, descriptive data show gender differences in both the psychological and cortisol responses to acute as well as prolonged stress, which speaks in favour of a different appraisal and consequently a different response of men and women to acute stress under chronic stress conditions. Long-term academic stress appears to be attributed with different qualities by female and male persons. This could result in different coping strategies of our stress system and consequently a different activation pattern of the HHNA. Further prospective studies with larger samples and a broader sample composition should pursue this approach.

Abkürzungsverzeichnis

ACTH	adrenocorticotropes Hormon, Kortikotropin
AUC	Erfassung CAR: Gesamtcortisol mittels Integration der „area under the curve“
AUCg	Erfassung CAR: Gesamtcortisol mittels Integration der „area under the curve“ bezogen auf „null“
AUCi	Erfassung CAR: Gesamtcortisol mittels Integration der „area under the curve“ im Verhältnis zum Cortisolanstieg
AURC	Erfassung CAR: Gesamtcortisol mittels Integration der „area under the curve“ bezogen auf Cortisolaufwachswert
CAR	Cortisol-Aufwachreaktion
CARauc	Erfassung CAR: Gesamtcortisol mittels Integration der „area under the curve“
CARi	Erfassung CAR: Cortisolveränderung bezogen auf den Aufwachswert
CRH	Corticoliberin, Corticotropin-releasing Hormone
DAS	Fragebogen „Differentielle Affektskala“
EZP	Erhebungszeitpunkt, synonym MZP
HCC	Haarcortisolkonzentrationen
HHNA	Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-Achse
MDBF	Mehrdimensionaler Befindlichkeitsfragebogen
MZP	Messzeitpunkt, synonym EZP
NTS	Nucleus tractus solitarii
PB	Psychische Befindlichkeit
POMC	Proopiomelanocortin
PSS	Fragebogen „Perceived Stress Scale“
PVN	Paraventriculärer Nucleus
SP	Speichelprobe
SS	Sommersemester
STADI-S	State-Teil des Fragebogens „State-Trait-Anxiety-Depression-Inventar“
STADI-T	Trait-Teil des Fragebogens „State-Trait-Anxiety-Depression-Inventar“
TICS	Fragebogen „Trier Inventar zur Erfassung von chronischem Stress“
TSST	Trier Social Stress Test
WS	Wintersemester

Literaturverzeichnis

- Adam, Emma K.; Doane, Leah D.; Zinbarg, Richard E.; Mineka, Susan; Craske, Michelle G.; Griffith, James W. (2010): Prospective prediction of major depressive disorder from cortisol awakening responses in adolescence. In: *Psychoneuroendocrinology* 35 (6), S. 921–931. DOI: 10.1016/j.psyneuen.2009.12.007.
- Adam, Emma K.; Hawkley, Louise C.; Kudielka, Brigitte M.; Cacioppo, John T. (2006): Day-to-day dynamics of experience--cortisol associations in a population-based sample of older adults. In: *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 103 (45), S. 17058–17063. DOI: 10.1073/pnas.0605053103.
- Adam, Emma K.; Quinn, Meghan E.; Tavernier, Royette; McQuillan, Mollie T.; Dahlke, Katie A.; Gilbert, Kirsten E. (2017): Diurnal cortisol slopes and mental and physical health outcomes: A systematic review and meta-analysis. In: *Psychoneuroendocrinology* 83, S. 25–41. DOI: 10.1016/j.psyneuen.2017.05.018.
- Adam, Emma K.; Vrshek-Schallhorn, Suzanne; Kendall, Ashley D.; Mineka, Susan; Zinbarg, Richard E.; Craske, Michelle G. (2014): Prospective associations between the cortisol awakening response and first onsets of anxiety disorders over a six-year follow-up--2013 Curt Richter Award Winner. In: *Psychoneuroendocrinology* 44, S. 47–59. DOI: 10.1016/j.psyneuen.2014.02.014.
- Agarwal, S. K.; Marshall, G. D. (2001): Stress effects on immunity and its application to clinical immunology. In: *Clinical and experimental allergy : journal of the British Society for Allergy and Clinical Immunology* 31 (1), S. 25–31.
- al'Absi, Mustafa; Wittmers, Lorentz E. (2003): Enhanced adrenocortical responses to stress in hypertension-prone men and women. In: *Annals of behavioral medicine : a publication of the Society of Behavioral Medicine* 25 (1), S. 25–33. DOI: 10.1207/S15324796ABM2501_04.
- Alderling, Magnus; Theorell, Töres; La Torre, Bartolomé de; Lundberg, Ingvar (2006): The demand control model and circadian saliva cortisol variations in a Swedish population based sample (The PART study). In: *BMC public health* 6, S. 288. DOI: 10.1186/1471-2458-6-288.
- Almeida, David M.; Piazza, Jennifer R.; Stawski, Robert S. (2009): Interindividual differences and intraindividual variability in the cortisol awakening response: an examination of age and gender. In: *Psychology and aging* 24 (4), S. 819–827. DOI: 10.1037/a0017910.
- Arnetz, B. B.; Wasserman, J.; Petrini, B.; Brenner, S. O.; Levi, L.; Eneroth, P. et al. (1987): Immune function in unemployed women. In: *Psychosomatic medicine* 49 (1), S. 3–12. DOI: 10.1097/00006842-198701000-00001.
- Averill, Lynnette A.; Averill, Christopher L.; Kelmendi, Benjamin; Abdallah, Chadi G.; Southwick, Steven M. (2018): Stress Response Modulation Underlying the Psychobiology of Resilience. In: *Current psychiatry reports* 20 (4), S. 27. DOI: 10.1007/s11920-018-0887-x.

- Bangasser, Debra A.; Valentino, Rita J. (2014): Sex differences in stress-related psychiatric disorders: neurobiological perspectives. In: *Frontiers in neuroendocrinology* 35 (3), S. 303–319. DOI: 10.1016/j.yfrne.2014.03.008.
- Baum, Andrew; Gatchel, Robert J.; Schaeffer, Marc A. (1983): Emotional, behavioral, and physiological effects of chronic stress at Three Mile Island. In: *Journal of Consulting and Clinical Psychology* 51 (4), S. 565–572. DOI: 10.1037/0022-006X.51.4.565.
- Bellingrath, Silja; Kudielka, Brigitte M. (2016): Psychobiological Pathways from Work Stress to Reduced Health: Naturalistic and Experimental Studies on the ERI Model. In: Johannes Siegrist und Morten Wahrendorf (Hg.): *Work Stress and Health in a Globalized Economy*. Cham: Springer International Publishing (Aligning Perspectives on Health, Safety and Well-Being), S. 145–170.
- Benschop, R. J.; Brosschot, J. F.; Godaert, G. L.; Smet, M. B. de; Geenen, R.; Olf, M. et al. (1994): Chronic stress affects immunologic but not cardiovascular responsiveness to acute psychological stress in humans. In: *The American journal of physiology* 266 (1 Pt 2), R75–80. DOI: 10.1152/ajpregu.1994.266.1.R75.
- Berger, Maximus; Leicht, Anthony; Slatcher, Angela; Kraeuter, Ann Katrin; Ketheesan, Sarangan; Larkins, Sarah; Sarnyai, Zoltán (2017): Cortisol Awakening Response and Acute Stress Reactivity in First Nations People. In: *Scientific reports* 7, S. 41760. DOI: 10.1038/srep41760.
- Black, Paul H. (2003): The inflammatory response is an integral part of the stress response: Implications for atherosclerosis, insulin resistance, type II diabetes and metabolic syndrome X. In: *Brain, Behavior, and Immunity* 17 (5), S. 350–364. DOI: 10.1016/S0889-1591(03)00048-5.
- Broderick, Joan E.; Arnold, Daniel; Kudielka, Brigitte M.; Kirschbaum, Clemens (2004): Salivary cortisol sampling compliance: comparison of patients and healthy volunteers. In: *Psychoneuroendocrinology* 29 (5), S. 636–650. DOI: 10.1016/S0306-4530(03)00093-3.
- Brown, George William; Harris, Tirril O. (Hg.) (1989): *Life events and illness*. New York: Guilford Press. Online verfügbar unter <http://www.loc.gov/catdir/bios/guilford051/88021283.html>.
- Cannon, Walter B. (1932): *The wisdom of the body*. New York: W W Norton & Co.
- Carpenter, Linda L.; Shattuck, Thaddeus T.; Tyrka, Audrey R.; Geraciotti, Thomas D.; Price, Lawrence H. (2011): Effect of childhood physical abuse on cortisol stress response. In: *Psychopharmacology* 214 (1), S. 367–375. DOI: 10.1007/s00213-010-2007-4.
- Cassidy, Tony (2001): *Stress, cognition and health*. Reprinted. Hove: Psychology Press (Psychology focus).
- Charmandari, Evangelia; Tsigos, Constantine; Chrousos, George (2005): Endocrinology of the stress response. In: *Annual review of physiology* 67, S. 259–284. DOI: 10.1146/annurev.physiol.67.040403.120816.
- Chida, Yoichi; Hamer, Mark (2008): Chronic psychosocial factors and acute physiological responses to laboratory-induced stress in healthy populations: a quantitative review of 30 years of investigations. In: *Psychological bulletin* 134 (6), S. 829–885. DOI: 10.1037/a0013342.

- Chida, Yoichi; Steptoe, Andrew (2009): Cortisol awakening response and psychosocial factors: a systematic review and meta-analysis. In: *Biological psychology* 80 (3), S. 265–278. DOI: 10.1016/j.biopsycho.2008.10.004.
- Chrousos, G. P.; Gold, P. W. (1992): The concepts of stress and stress system disorders. Overview of physical and behavioral homeostasis. In: *JAMA* 267 (9), S. 1244–1252.
- Chrousos, George P. (2009): Stress and disorders of the stress system. In: *Nature reviews. Endocrinology* 5 (7), S. 374–381. DOI: 10.1038/nrendo.2009.106.
- Clow, A.; Thorn, L.; Evans, P.; Hucklebridge, F. (2004): The awakening cortisol response: methodological issues and significance. In: *Stress (Amsterdam, Netherlands)* 7 (1), S. 29–37. DOI: 10.1080/10253890410001667205.
- Clow, Angela; Hucklebridge, Frank; Stalder, Tobias; Evans, Phil; Thorn, Lisa (2010a): The cortisol awakening response: more than a measure of HPA axis function. In: *Neuroscience and biobehavioral reviews* 35 (1), S. 97–103. DOI: 10.1016/j.neubiorev.2009.12.011.
- Clow, Angela; Hucklebridge, Frank; Thorn, Lisa (2010b): The Cortisol Awakening Response in Context. In: *Science of Awakening*, Bd. 93: Elsevier (International Review of Neurobiology), S. 153–175.
- Cohen, Sheldon; Janicki-Deverts, Denise; Doyle, William J.; Miller, Gregory E.; Frank, Ellen; Rabin, Bruce S.; Turner, Ronald B. (2012): Chronic stress, glucocorticoid receptor resistance, inflammation, and disease risk. In: *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 109 (16), S. 5995–5999. DOI: 10.1073/pnas.1118355109.
- Cohen, Sheldon; Janicki-Deverts, Denise; Miller, Gregory E. (2007): Psychological stress and disease. In: *JAMA* 298 (14), S. 1685–1687. DOI: 10.1001/jama.298.14.1685.
- Cohen, Sheldon; Murphy, Michael L. M.; Prather, Aric A. (2019): Ten Surprising Facts About Stressful Life Events and Disease Risk. In: *Annual review of psychology* 70, S. 577–597. DOI: 10.1146/annurev-psych-010418-102857.
- Cole, Steven W. (2013): Social regulation of human gene expression: mechanisms and implications for public health. In: *American journal of public health* 103 Suppl 1, S84–92. DOI: 10.2105/AJPH.2012.301183.
- Cooper, Cary L. (2004): Stress. A brief history. Malden, MA: Blackwell Pub (Blackwell brief histories of psychology, 1). Online verfügbar unter <http://site.ebrary.com/lib/alltitles/docDetail.action?docID=10236707>.
- Dedovic, Katarina; Ngiam, Janice (2015): The cortisol awakening response and major depression: examining the evidence. In: *Neuropsychiatric disease and treatment* 11, S. 1181–1189. DOI: 10.2147/NDT.S62289.
- Deinzer, R.; Förster, P.; Fuck, L.; Herforth, A.; Stiller-Winkler, R.; Idel, H. (1999): Increase of crevicular interleukin 1beta under academic stress at experimental gingivitis sites and at sites of perfect oral hygiene. In: *Journal of clinical periodontology* 26 (1), S. 1–8. DOI: 10.1034/j.1600-051X.1999.260101.x.

- Deinzer, R.; Kottmann, W.; Förster, P.; Herforth, A.; Stiller-Winkler, R.; Idel, H. (2000a): After-effects of stress on crevicular interleukin-1beta. In: *Journal of clinical periodontology* 27 (1), S. 74–77. DOI: 10.1034/j.1600-051x.2000.027001074.x.
- Deinzer, R.; Rüttermann, S.; Möbes, O.; Herforth, A. (1998): Increase in gingival inflammation under academic stress. In: *Journal of clinical periodontology* 25 (5), S. 431–433. DOI: 10.1111/j.1600-051x.1998.tb02467.x.
- Deinzer, R.; Schüller, N. (1998): Dynamics of stress-related decrease of salivary immunoglobulin A (sIgA): relationship to symptoms of the common cold and studying behavior. In: *Behavioral medicine (Washington, D.C.)* 23 (4), S. 161–169. DOI: 10.1080/08964289809596372.
- Deinzer, Renate (2002): Stress und Parodontitis. Studien zum Einfluss von Stress auf parodontitisrelevante Parameter. Lengerich: Papst Science Publishers.
- Deinzer, Renate; Granrath, Nicole; Stuhl, Holger; Twork, Lars; Idel, Helga; Waschul, Bernd; Herforth, Armin (2004): Acute stress effects on local Il-1beta responses to pathogens in a human in vivo model. In: *Brain, Behavior, and Immunity* 18 (5), S. 458–467. DOI: 10.1016/j.bbi.2003.11.008.
- Deinzer, Renate; Kleineidam, Christian; Stiller-Winkler, Renate; Idel, Helga; Bachg, Doris (2000b): Prolonged reduction of salivary immunoglobulin A (sIgA) after a major academic exam. In: *International Journal of Psychophysiology* 37 (3), S. 219–232. DOI: 10.1016/s0167-8760(99)00112-9.
- Dettenborn, L.; Tietze, A.; Bruckner, F.; Kirschbaum, C. (2010): Higher cortisol content in hair among long-term unemployed individuals compared to controls. In: *Psychoneuroendocrinology* 35 (9), S. 1404–1409. DOI: 10.1016/j.psyneuen.2010.04.006.
- Dickerson, Sally S.; Kemeny, Margaret E. (2004): Acute stressors and cortisol responses: a theoretical integration and synthesis of laboratory research. In: *Psychological bulletin* 130 (3), S. 355–391. DOI: 10.1037/0033-2909.130.3.355.
- Dienes, Kimberly; Gartland, Nicola; Ferguson, Eamonn (2019): The relationship between the cortisol awakening response and cortisol reactivity to a laboratory stressor. In: *British journal of health psychology* 24 (2), S. 265–281. DOI: 10.1111/bjhp.12352.
- Doane, Leah D.; Adam, Emma K. (2010): Loneliness and cortisol: momentary, day-to-day, and trait associations. In: *Psychoneuroendocrinology* 35 (3), S. 430–441. DOI: 10.1016/j.psyneuen.2009.08.005.
- Dowlati, Yekta; Herrmann, Nathan; Swardfager, Walter; Thomson, Steven; Oh, Paul I.; van Uum, Stan et al. (2010): Relationship between hair cortisol concentrations and depressive symptoms in patients with coronary artery disease. In: *Neuropsychiatric disease and treatment* 6, S. 393–400.
- Duan, Hongxia; Yuan, Yiran; Zhang, Liang; Qin, Shaozheng; Zhang, Kan; Buchanan, Tony W.; Wu, Jianhui (2013): Chronic stress exposure decreases the cortisol awakening response in healthy young men. In: *Stress (Amsterdam, Netherlands)* 16 (6), S. 630–637. DOI: 10.3109/10253890.2013.840579.

- Eddy, Pennie; Wertheim, Eleanor H.; Hale, Matthew W.; Wright, Bradley J. (2018): A Systematic Review and Meta-analysis of the Effort-Reward Imbalance Model of Workplace Stress and Hypothalamic-Pituitary-Adrenal Axis Measures of Stress. In: *Psychosomatic medicine* 80 (1), S. 103–113. DOI: 10.1097/PSY.0000000000000505.
- Edwards, S.; Clow, A.; Evans, P.; Hucklebridge, F. (2001): Exploration of the awakening cortisol response in relation to diurnal cortisol secretory activity. In: *Life Sciences* 68 (18), S. 2093–2103. DOI: 10.1016/s0024-3205(01)00996-1.
- Epel, Elissa S.; Crosswell, Alexandra D.; Mayer, Stefanie E.; Prather, Aric A.; Slavich, George M.; Puterman, Eli; Mendes, Wendy Berry (2018): More than a feeling: A unified view of stress measurement for population science. In: *Frontiers in neuroendocrinology* 49, S. 146–169. DOI: 10.1016/j.yfrne.2018.03.001.
- Faresjö, Åshild; Jullander, Miriam; Götmalm, Sara; Theodorsson, Elvar (2014): Higher perceived stress and poorer health reflected in elevated cortisol concentrations measured in extracts of hair from middle-aged healthy women. In: *BMC Psychol* 2 (1). DOI: 10.1186/s40359-014-0030-7.
- Faul, Franz; Erdfelder, Edgar; Lang, Albert-Georg; Buchner, Axel (2007): G*Power 3: a flexible statistical power analysis program for the social, behavioral, and biomedical sciences. In: *Behavior research methods* 39 (2), S. 175–191. DOI: 10.3758/BF03193146.
- Foley, Paul; Kirschbaum, Clemens (2010): Human hypothalamus-pituitary-adrenal axis responses to acute psychosocial stress in laboratory settings. In: *Neuroscience and biobehavioral reviews* 35 (1), S. 91–96. DOI: 10.1016/j.neubiorev.2010.01.010.
- Frankenhaeuser, M.; Wright, M. R. von; Collins, A.; Wright, J. von; Sedvall, G.; Swahn, C. G. (1978): Sex differences in psychoneuroendocrine reactions to examination stress. In: *Psychosomatic medicine* 40 (4), S. 334–343. DOI: 10.1097/00006842-197806000-00006.
- Fries, Eva; Dettenborn, Lucia; Kirschbaum, Clemens (2009): The cortisol awakening response (CAR): facts and future directions. In: *International journal of psychophysiology : official journal of the International Organization of Psychophysiology* 72 (1), S. 67–73. DOI: 10.1016/j.ijpsycho.2008.03.014.
- Fries, Eva; Hesse, Judith; Hellhammer, Juliane; Hellhammer, Dirk H. (2005): A new view on hypocortisolism. In: *Psychoneuroendocrinology* 30 (10), S. 1010–1016. DOI: 10.1016/j.psyneuen.2005.04.006.
- Gaab, J.; Rohleder, N.; Nater, U. M.; Ehlert, U. (2005): Psychological determinants of the cortisol stress response: the role of anticipatory cognitive appraisal. In: *Psychoneuroendocrinology* 30 (6), S. 599–610. DOI: 10.1016/j.psyneuen.2005.02.001.
- Gaab, J.; Sonderegger, L.; Scherrer, S.; Ehlert, U. (2006): Psychoneuroendocrine effects of cognitive-behavioral stress management in a naturalistic setting--a randomized controlled trial. In: *Psychoneuroendocrinology* 31 (4), S. 428–438. DOI: 10.1016/j.psyneuen.2005.10.005.
- Garde, A. H.; Hansen, A. M. (2005): Long-term stability of salivary cortisol. In: *Scandinavian journal of clinical and laboratory investigation* 65 (5), S. 433–436. DOI: 10.1080/00365510510025773.

- González-Cabrera, J.; Fernández-Prada, M.; Iribar-Ibabe, C.; Peinado, J. M. (2014): Acute and chronic stress increase salivary cortisol: a study in the real-life setting of a national examination undertaken by medical graduates. In: *Stress (Amsterdam, Netherlands)* 17 (2), S. 149–156. DOI: 10.3109/10253890.2013.876405.
- Gow, R.; Thomson, S.; Rieder, M.; van Uum, S.; Koren, G. (2010): An assessment of cortisol analysis in hair and its clinical applications. In: *Forensic science international* 196 (1-3), S. 32–37. DOI: 10.1016/j.forsciint.2009.12.040.
- Gow, Rachel; Koren, Gideon; Rieder, Michael; van Uum, Stan (2011): Hair cortisol content in patients with adrenal insufficiency on hydrocortisone replacement therapy. In: *Clinical endocrinology* 74 (6), S. 687–693. DOI: 10.1111/j.1365-2265.2011.04001.x.
- Haller, József; Mikics, Eva; Makara, Gábor B. (2008): The effects of non-genomic glucocorticoid mechanisms on bodily functions and the central neural system. A critical evaluation of findings. In: *Frontiers in neuroendocrinology* 29 (2), S. 273–291. DOI: 10.1016/j.yfrne.2007.10.004.
- Hamer, Mark; O'Donnell, Katie; Lahiri, Avijit; Steptoe, Andrew (2010): Salivary cortisol responses to mental stress are associated with coronary artery calcification in healthy men and women. In: *European heart journal* 31 (4), S. 424–429. DOI: 10.1093/eurheartj/ehp386.
- Hammen, Constance; Kim, Eunice Y.; Eberhart, Nicole K.; Brennan, Patricia A. (2009): Chronic and acute stress and the prediction of major depression in women. In: *Depression and anxiety* 26 (8), S. 718–723. DOI: 10.1002/da.20571.
- Heim, Christine; Ehler, Ulrike; Hellhammer, Dirk H. (2000): The potential role of hypocortisolism in the pathophysiology of stress-related bodily disorders. In: *Psychoneuroendocrinology* 25 (1), S. 1–35. DOI: 10.1016/S0306-4530(99)00035-9.
- Hellhammer, Dirk H.; Wüst, Stefan; Kudielka, Brigitte M. (2009): Salivary cortisol as a biomarker in stress research. In: *Psychoneuroendocrinology* 34 (2), S. 163–171. DOI: 10.1016/j.psyneuen.2008.10.026.
- Hellhammer, J.; Fries, E.; Schweisthal, O. W.; Schlotz, W.; Stone, A. A.; Hagemann, D. (2007): Several daily measurements are necessary to reliably assess the cortisol rise after awakening: state- and trait components. In: *Psychoneuroendocrinology* 32 (1), S. 80–86. DOI: 10.1016/j.psyneuen.2006.10.005.
- Henein, Michael Y.; Vancheri, Sergio; Longo, Giovanni; Vancheri, Federico (2022): The Role of Inflammation in Cardiovascular Disease. In: *International journal of molecular sciences* 23 (21). DOI: 10.3390/ijms232112906.
- Herman, James P.; Figueiredo, Helmer; Mueller, Nancy K.; Ulrich-Lai, Yvonne; Ostrander, Michelle M.; Choi, Dennis C.; Cullinan, William E. (2003): Central mechanisms of stress integration: hierarchical circuitry controlling hypothalamo-pituitary-adrenocortical responsiveness. In: *Frontiers in neuroendocrinology* 24 (3), S. 151–180. DOI: 10.1016/j.yfrne.2003.07.001.
- Hewig, Johannes; Schlotz, Wolff; Gerhards, Friedemann; Breitenstein, Caterina; Lürken, Alexander; Naumann, Ewald (2008): Associations of the cortisol awakening response (CAR) with cortical activation asymmetry during the course of an exam stress period. In: *Psychoneuroendocrinology* 33 (1), S. 83–91. DOI: 10.1016/j.psyneuen.2007.10.004.

- Hobfoll, Stevan E. (1989): Conservation of resources: A new attempt at conceptualizing stress. In: *American Psychologist* 44 (3), S. 513–524. DOI: 10.1037/0003-066X.44.3.513.
- Hooke, Robert (1678): *De Potentia Restitutiva, or of Spring. Explaining the Power of Springing Bodies*. Printed for John Martyn Printer to the Royal Society, London.
- Hucklebridge, F.; Hussain, T.; Evans, P.; Clow, A. (2005): The diurnal patterns of the adrenal steroids cortisol and dehydroepiandrosterone (DHEA) in relation to awakening. In: *Psychoneuroendocrinology* 30 (1), S. 51–57. DOI: 10.1016/j.psyneuen.2004.04.007.
- Hucklebridge, F.; Sen, S.; Evans, P. D.; Clow, A. (1998): The relationship between circadian patterns of salivary cortisol and endogenous inhibitor of monoamine oxidase a. In: *Life Sciences* 62 (25), S. 2321–2328. DOI: 10.1016/S0024-3205(98)00213-6.
- Izawa, Shuhei; Sugaya, Nagisa; Ogawa, Namiko; Nagano, Yuichiro; Nakano, Masako; Nakase, Emiko et al. (2007): Episodic stress associated with writing a graduation thesis and free cortisol secretion after awakening. In: *International Journal of Psychophysiology* 64 (2), S. 141–145. DOI: 10.1016/j.ijpsycho.2007.01.004.
- Johnson, E. O.; Kamilaris, T. C.; Chrousos, G. P.; Gold, P. W. (1992): Mechanisms of stress: a dynamic overview of hormonal and behavioral homeostasis. In: *Neuroscience and biobehavioral reviews* 16 (2), S. 115–130. DOI: 10.1016/s0149-7634(05)80175-7.
- Jönsson, Peter; Österberg, Kai; Wallergård, Mattias; Hansen, Åse Marie; Garde, Anne Helene; Johansson, Gerd; Karlson, Björn (2015): Exhaustion-related changes in cardiovascular and cortisol reactivity to acute psychosocial stress. In: *Physiology & behavior* 151, S. 327–337. DOI: 10.1016/j.physbeh.2015.07.020.
- Juster, Robert-Paul; Sindi, Shireen; Marin, Marie-France; Perna, Andrea; Hashemi, Alireza; Pruessner, Jens C.; Lupien, Sonia J. (2011): A clinical allostatic load index is associated with burnout symptoms and hypocortisolemic profiles in healthy workers. In: *Psychoneuroendocrinology* 36 (6), S. 797–805. DOI: 10.1016/j.psyneuen.2010.11.001.
- Kajantie, Eero; Phillips, David I. W. (2006): The effects of sex and hormonal status on the physiological response to acute psychosocial stress. In: *Psychoneuroendocrinology* 31 (2), S. 151–178. DOI: 10.1016/j.psyneuen.2005.07.002.
- Kalra, Sanjog; Einarson, Adrienne; Karaskov, Tatyana; van Uum, Stan; Koren, Gideon (2007): The relationship between stress and hair cortisol in healthy pregnant women. In: *Clinical and investigative medicine. Medecine clinique et experimentale* 30 (2), E103-7. DOI: 10.25011/cim.v30i2.986.
- Karasek, R.; Baker, D.; Marxer, F.; Ahlbom, A.; Theorell, T. (1981): Job decision latitude, job demands, and cardiovascular disease: a prospective study of Swedish men. In: *American journal of public health* 71 (7), S. 694–705. DOI: 10.2105/ajph.71.7.694.
- Karlén, Jerker; Ludvigsson, Johnny; Frostell, Anneli; Theodorsson, Elvar; Faresjö, Tomas (2011): Cortisol in hair measured in young adults - a biomarker of major life stressors? In: *BMC clinical pathology* 11, S. 12. DOI: 10.1186/1472-6890-11-12.
- Keitel, Ariane; Ringleb, Matthias; Schwartges, Ingo; Weik, Ulrike; Picker, Olaf; Stockhorst, Ursula; Deinzer, Renate (2011): Endocrine and psychological stress responses in a simulated emergency situation. In: *Psychoneuroendocrinology* 36 (1), S. 98–108. DOI: 10.1016/j.psyneuen.2010.06.011.

Kelly, Megan M.; Tyrka, Audrey R.; Anderson, George M.; Price, Lawrence H.; Carpenter, Linda L. (2008): Sex differences in emotional and physiological responses to the Trier Social Stress Test. In: *Journal of behavior therapy and experimental psychiatry* 39 (1), S. 87–98. DOI: 10.1016/j.jbtep.2007.02.003.

Kirschbaum, C.; Kudielka, B. M.; Gaab, J.; Schommer, N. C.; Hellhammer, D. H. (1999): Impact of gender, menstrual cycle phase, and oral contraceptives on the activity of the hypothalamus-pituitary-adrenal axis. In: *Psychosomatic medicine* 61 (2), S. 154–162. DOI: 10.1097/00006842-199903000-00006.

Kirschbaum, C.; Pirke, K. M.; Hellhammer, D. H. (1993): The 'Trier Social Stress Test'-a tool for investigating psychobiological stress responses in a laboratory setting. In: *Neuropsychobiology* 28 (1-2), S. 76–81. DOI: 10.1159/000119004.

Kirschbaum, Clemens; Hellhammer, Dirk H. (1994): Salivary cortisol in psychoneuroendocrine research: Recent developments and applications. In: *Psychoneuroendocrinology* 19 (4), S. 313–333. DOI: 10.1016/0306-4530(94)90013-2.

Kirschbaum, Clemens; Tietze, Antje; Skoluda, Nadine; Dettenborn, Lucia (2009): Hair as a retrospective calendar of cortisol production-Increased cortisol incorporation into hair in the third trimester of pregnancy. In: *Psychoneuroendocrinology* 34 (1), S. 32–37. DOI: 10.1016/j.psyneuen.2008.08.024.

Kivimäki, Mika; Kawachi, Ichiro (2015): Work Stress as a Risk Factor for Cardiovascular Disease. In: *Current cardiology reports* 17 (9), S. 630. DOI: 10.1007/s11886-015-0630-8.

Knauff, Katherine; Waldron, Alexander; Mathur, Mishali; Kalia, Vrinda (2021): Perceived chronic stress influences the effect of acute stress on cognitive flexibility. In: *Scientific reports* 11 (1), S. 23629. DOI: 10.1038/s41598-021-03101-5.

Kramer, Michael S.; Lydon, John; Séguin, Louise; Goulet, Lise; Kahn, Susan R.; McNamara, Helen et al. (2009): Stress pathways to spontaneous preterm birth: the role of stressors, psychological distress, and stress hormones. In: *American journal of epidemiology* 169 (11), S. 1319–1326. DOI: 10.1093/aje/kwp061.

Kudielka, B. M.; Bellingrath, S.; Hellhammer, D. H. (2006a): Cortisol in burnout and vital exhaustion: an overview. In: *Giornale italiano di medicina del lavoro ed ergonomia* 28 (1 Suppl 1), S. 34–42.

Kudielka, B. M.; Kirschbaum, C. (2003): Awakening cortisol responses are influenced by health status and awakening time but not by menstrual cycle phase. In: *Psychoneuroendocrinology* 28 (1), S. 35–47. DOI: 10.1016/S0306-4530(02)00008-2.

Kudielka, Brigitte M.; Hellhammer, D. H.; Wüst, Stefan (2009): Why do we respond so differently? Reviewing determinants of human salivary cortisol responses to challenge. In: *Psychoneuroendocrinology* 34 (1), S. 2–18. DOI: 10.1016/j.psyneuen.2008.10.004.

Kudielka, Brigitte M.; Känel, Roland von; Preckel, Daniel; Zgraggen, Lilian; Mischler, Katharina; Fischer, Joachim E. (2006b): Exhaustion is associated with reduced habituation of free cortisol responses to repeated acute psychosocial stress. In: *Biological psychology* 72 (2), S. 147–153. DOI: 10.1016/j.biopsycho.2005.09.001.

- Kudielka, Brigitte M.; Kirschbaum, Clemens (2005): Sex differences in HPA axis responses to stress: a review. In: *Biological psychology* 69 (1), S. 113–132. DOI: 10.1016/j.biopsycho.2004.11.009.
- Kudielka, Brigitte M.; Wüst, Stefan (2010): Human models in acute and chronic stress: assessing determinants of individual hypothalamus-pituitary-adrenal axis activity and reactivity. In: *Stress (Amsterdam, Netherlands)* 13 (1), S. 1–14. DOI: 10.3109/10253890902874913.
- Kuebler, Ulrike; Wirtz, Petra H.; Sakai, Miho; Stemmer, Andreas; Meister, Rebecca E.; Ehler, Ulrike (2015): Anticipatory cognitive stress appraisal modulates suppression of wound-induced macrophage activation by acute psychosocial stress. In: *Psychophysiology* 52 (4), S. 499–508. DOI: 10.1111/psyp.12368.
- Kumsta, R.; Entringer, S.; Hellhammer, D. H.; Wüst, S. (2007): Cortisol and ACTH responses to psychosocial stress are modulated by corticosteroid binding globulin levels. In: *Psychoneuroendocrinology* 32 (8-10), S. 1153–1157. DOI: 10.1016/j.psyneuen.2007.08.007.
- Lam, Jovian C. W.; Shields, Grant S.; Trainor, Brian C.; Slavich, George M.; Yonelinas, Andrew P. (2019): Greater lifetime stress exposure predicts blunted cortisol but heightened DHEA responses to acute stress. In: *Stress and health : journal of the International Society for the Investigation of Stress* 35 (1), S. 15–26. DOI: 10.1002/smi.2835.
- Laux, Lothar; Hock, Michael; Bergner-Köther, Ralf; Hodapp, Volker; Renner, Karl-Heinz (2013): *Das State-Trait-Angst-Depressions-Inventar*. Göttingen: Hogrefe Verlag für Psychologie.
- Law, Robin; Clow, Angela (2020): Stress, the cortisol awakening response and cognitive function. In: *International review of neurobiology* 150, S. 187–217. DOI: 10.1016/bs.irn.2020.01.001.
- Law, Robin; Hucklebridge, Frank; Thorn, Lisa; Evans, Phil; Clow, Angela (2013): State variation in the cortisol awakening response. In: *Stress (Amsterdam, Netherlands)* 16 (5), S. 483–492. DOI: 10.3109/10253890.2013.817552.
- Lazarus, R. S.; Folkman, S. (1984): *Stress, appraisal and coping*. New York: Springer.
- Lennartsson, Anna-Karin; Sjörs, Anna; Währborg, Peter; Ljung, Thomas; Jonsdottir, Ingibjörg H. (2015): Burnout and Hypocortisolism - A Matter of Severity? A Study on ACTH and Cortisol Responses to Acute Psychosocial Stress. In: *Frontiers in psychiatry* 6, S. 8. DOI: 10.3389/fpsyt.2015.00008.
- Linkowski, P.; Mendlewicz, J.; Leclercq, R.; Brasseur, M.; Hubain, P.; Golstein, J. et al. (1985): The 24-hour profile of adrenocorticotropin and cortisol in major depressive illness. In: *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* 61 (3), S. 429–438. DOI: 10.1210/jcem-61-3-429.
- Liu, Jenny J. W.; Ein, Natalie; Peck, Katlyn; Huang, Vivian; Pruessner, Jens C.; Vickers, Kristin (2017): Sex differences in salivary cortisol reactivity to the Trier Social Stress Test (TSST): A meta-analysis. In: *Psychoneuroendocrinology* 82, S. 26–37. DOI: 10.1016/j.psyneuen.2017.04.007.

- Lovallo, W. R.; Dickensheets, S. L.; Myers, D. A.; Thomas, T. L.; Nixon, S. J. (2000): Blunted stress cortisol response in abstinent alcoholic and polysubstance-abusing men. In: *Alcoholism, clinical and experimental research* 24 (5), S. 651–658.
- Luo, Hongrong; Hu, Xun; Liu, Xiang; Ma, Xiaohong; Guo, Wanjun; Qiu, Changjian et al. (2012): Hair cortisol level as a biomarker for altered hypothalamic-pituitary-adrenal activity in female adolescents with posttraumatic stress disorder after the 2008 Wenchuan earthquake. In: *Biological psychiatry* 72 (1), S. 65–69. DOI: 10.1016/j.biopsych.2011.12.020.
- Marin, Teresa J.; Chen, Edith; Munch, Jennifer A.; Miller, Gregory E. (2009): Double-exposure to acute stress and chronic family stress is associated with immune changes in children with asthma. In: *Psychosomatic medicine* 71 (4), S. 378–384. DOI: 10.1097/PSY.0b013e318199dbc3.
- Marin, Teresa J.; Martin, Tara M.; Blackwell, Ekin; Stetler, Cinnamon; Miller, Gregory E. (2007): Differentiating the impact of episodic and chronic stressors on hypothalamic-pituitary-adrenocortical axis regulation in young women. In: *Health psychology : official journal of the Division of Health Psychology, American Psychological Association* 26 (4), S. 447–455. DOI: 10.1037/0278-6133.26.4.447.
- Marsland, Anna L.; Walsh, Catherine; Lockwood, Kimberly; John-Henderson, Neha A. (2017): The effects of acute psychological stress on circulating and stimulated inflammatory markers: A systematic review and meta-analysis. In: *Brain, Behavior, and Immunity* 64, S. 208–219. DOI: 10.1016/j.bbi.2017.01.011.
- Mason, J. W. (1968): A review of psychoendocrine research on the pituitary-adrenal cortical system. In: *Psychosomatic medicine* 30 (5), Suppl:576-607.
- Mason, J. W. (1974): The integrative approach in medicine--implications of neuroendocrine mechanisms. In: *Perspectives in biology and medicine* 17 (3), S. 333–347. DOI: 10.1353/pbm.1974.0066.
- Matthews, K. A.; Gump, B. B.; Owens, J. F. (2001): Chronic stress influences cardiovascular and neuroendocrine responses during acute stress and recovery, especially in men. In: *Health psychology : official journal of the Division of Health Psychology, American Psychological Association* 20 (6), S. 403–410.
- McEwen, B. S. (1998): Stress, adaptation, and disease. Allostasis and allostatic load. In: *Annals of the New York Academy of Sciences* 840, S. 33–44. DOI: 10.1111/j.1749-6632.1998.tb09546.x.
- Merten, Jörg; Krause, Rainer (1993): DAS (Differentielle Affekt Skala). Arbeiten der Fachrichtung Psychologie an der Universität des Saarlandes Nr. 173. Saarbrücken.
- Meyer, Adolf (Hg.) (1951): The Collected Papers of Adolf Meyer. Baltimore: The John Hopkins Press.
- Meyer-Lindenberg, Andreas; Domes, Gregor; Kirsch, Peter; Heinrichs, Markus (2011): Oxytocin and vasopressin in the human brain: social neuropeptides for translational medicine. In: *Nature reviews. Neuroscience* 12 (9), S. 524–538. DOI: 10.1038/nrn3044.
- Miller, Gregory E.; Chen, Edith (2006): Life stress and diminished expression of genes encoding glucocorticoid receptor and beta2-adrenergic receptor in children with asthma.

In: *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 103 (14), S. 5496–5501. DOI: 10.1073/pnas.0506312103.

Miller, Gregory E.; Chen, Edith; Sze, Jasmen; Marin, Teresa; Arevalo, Jesusa M. G.; Doll, Richard et al. (2008): A functional genomic fingerprint of chronic stress in humans: blunted glucocorticoid and increased NF-kappaB signaling. In: *Biological psychiatry* 64 (4), S. 266–272. DOI: 10.1016/j.biopsych.2008.03.017.

Miller, Gregory E.; Chen, Edith; Zhou, Eric S. (2007): If it goes up, must it come down? Chronic stress and the hypothalamic-pituitary-adrenocortical axis in humans. In: *Psychological bulletin* 133 (1), S. 25–45. DOI: 10.1037/0033-2909.133.1.25.

Miller, Gregory E.; Cohen, Sheldon; Ritchey, A. Kim (2002): Chronic psychological stress and the regulation of pro-inflammatory cytokines: a glucocorticoid-resistance model. In: *Health psychology : official journal of the Division of Health Psychology, American Psychological Association* 21 (6), S. 531–541. DOI: 10.1037//0278-6133.21.6.531.

Mortensen, Jesper; Dich, Nadya; Clark, Alice Jessie; Ramlau-Hansen, Cecilia Høst; Head, Jenny; Kivimäki, Mika et al. (2019): Informal caregiving and diurnal patterns of salivary cortisol: Results from the Whitehall II cohort study. In: *Psychoneuroendocrinology* 100, S. 41–47. DOI: 10.1016/j.psyneuen.2018.09.030.

Nalla, Anjana A.; Thomsen, Gerda; Knudsen, Gitte M.; Frokjaer, Vibe G. (2015): The effect of storage conditions on salivary cortisol concentrations using an enzyme immunoassay. In: *Scandinavian journal of clinical and laboratory investigation* 75 (1), S. 92–95. DOI: 10.3109/00365513.2014.985252.

Nicolaides, Nicolas C.; Kyratzi, Elli; Lamprokostopoulou, Agaristi; Chrousos, George P.; Charmandari, Evangelia (2015): Stress, the stress system and the role of glucocorticoids. In: *Neuroimmunomodulation* 22 (1-2), S. 6–19. DOI: 10.1159/000362736.

Nijm, Johnny; Jonasson, Lena (2009): Inflammation and cortisol response in coronary artery disease. In: *Annals of medicine* 41 (3), S. 224–233. DOI: 10.1080/07853890802508934.

O'Brien, K. M.; Tronick, E. Z.; Moore, C. L. (2013): Relationship between hair cortisol and perceived chronic stress in a diverse sample. In: *Stress and health : journal of the International Society for the Investigation of Stress* 29 (4), S. 337–344. DOI: 10.1002/smi.2475.

O'Connor, D. B.; Hendrickx, H.; Dadd, T.; Elliman, T. D.; Willis, T. A.; Talbot, D. et al. (2009): Cortisol awakening rise in middle-aged women in relation to psychological stress. In: *Psychoneuroendocrinology* 34 (10), S. 1486–1494. DOI: 10.1016/j.psyneuen.2009.05.002.

O'Connor, Daryl B.; Green, Jessica A.; Ferguson, Eamonn; O'Carroll, Ronan E.; O'Connor, Rory C. (2017): Cortisol reactivity and suicidal behavior: Investigating the role of hypothalamic-pituitary-adrenal axis responses to stress in suicide attempters and ideators. In: *Psychoneuroendocrinology* 75, S. 183–191. DOI: 10.1016/j.psyneuen.2016.10.019.

- O'Connor, Daryl B.; Thayer, Julian F.; Vedhara, Kavita (2021): Stress and Health: A Review of Psychobiological Processes. In: *Annual review of psychology* 72, S. 663–688. DOI: 10.1146/annurev-psych-062520-122331.
- O'Donovan, Aoife; Tomiyama, A. Janet; Lin, Jue; Puterman, Eli; Adler, Nancy E.; Kemeny, Margaret et al. (2012): Stress appraisals and cellular aging: a key role for anticipatory threat in the relationship between psychological stress and telomere length. In: *Brain, Behavior, and Immunity* 26 (4), S. 573–579. DOI: 10.1016/j.bbi.2012.01.007.
- Oskis, A.; Loveday, C.; Hucklebridge, F.; Thorn, L.; Clow, A. (2009): Diurnal patterns of salivary cortisol across the adolescent period in healthy females. In: *Psychoneuroendocrinology* 34 (3), S. 307–316. DOI: 10.1016/j.psyneuen.2008.09.009.
- Pike, J. L.; Smith, T. L.; Hauger, R. L.; Nicassio, P. M.; Patterson, T. L.; McClintick, J. et al. (1997): Chronic life stress alters sympathetic, neuroendocrine, and immune responsivity to an acute psychological stressor in humans. In: *Psychosomatic medicine* 59 (4), S. 447–457. DOI: 10.1097/00006842-199707000-00015.
- Pruessner, J. C.; Kirschbaum, C.; Hellhammer, D. H. (1995): Waking up - the first stressor of the day? Free cortisol levels double within minutes after awakening. In: *International Journal of Psychophysiology* (9), S. 365.
- Pruessner, J. C.; Wolf, O. T.; Hellhammer, D. H.; Buske-Kirschbaum, A.; Auer, K. von; Jobst, S. et al. (1997): Free Cortisol Levels after Awakening: A Reliable Biological Marker for the Assessment of Adrenocortical Activity. In: *Life Sciences* 61 (26), S. 2539–2549. DOI: 10.1016/s0024-3205(97)01008-4.
- Pruessner, Marita; Hellhammer, Dirk H.; Pruessner, Jens C.; Lupien, Sonia J. (2003): Self-reported depressive symptoms and stress levels in healthy young men: associations with the cortisol response to awakening. In: *Psychosomatic medicine* 65 (1), S. 92–99. DOI: 10.1097/01.psy.0000040950.22044.10.
- Radenbach, Christoph; Reiter, Andrea M. F.; Engert, Veronika; Sjoerds, Zsuzsika; Villringer, Arno; Heinze, Hans-Jochen et al. (2015): The interaction of acute and chronic stress impairs model-based behavioral control. In: *Psychoneuroendocrinology* 53, S. 268–280. DOI: 10.1016/j.psyneuen.2014.12.017.
- Raul, Jean-Sébastien; Cirimele, Vincent; Ludes, Bertrand; Kintz, Pascal (2004): Detection of physiological concentrations of cortisol and cortisone in human hair. In: *Clinical biochemistry* 37 (12), S. 1105–1111. DOI: 10.1016/j.clinbiochem.2004.02.010.
- Reschke-Hernández, Alaine E.; Okerstrom, Katrina L.; Bowles Edwards, Angela; Tranel, Daniel (2017): Sex and stress: Men and women show different cortisol responses to psychological stress induced by the Trier social stress test and the Iowa singing social stress test. In: *Journal of neuroscience research* 95 (1-2), S. 106–114. DOI: 10.1002/jnr.23851.
- Rooij, Susanne R. de (2013): Blunted cardiovascular and cortisol reactivity to acute psychological stress: a summary of results from the Dutch Famine Birth Cohort Study. In: *International journal of psychophysiology : official journal of the International Organization of Psychophysiology* 90 (1), S. 21–27. DOI: 10.1016/j.ijpsycho.2012.09.011.

Saban, Karen L.; Mathews, Herbert L.; Bryant, Fred B.; O'Brien, Timothy E.; Janusek, Linda Witek (2012): Depressive symptoms and diurnal salivary cortisol patterns among female caregivers of stroke survivors. In: *Biological research for nursing* 14 (4), S. 396–404. DOI: 10.1177/1099800412439458.

Schlotz, Wolff; Hellhammer, Juliane; Schulz, Peter; Stone, Arthur A. (2004): Perceived work overload and chronic worrying predict weekend-weekday differences in the cortisol awakening response. In: *Psychosomatic medicine* 66 (2), S. 207–214. DOI: 10.1097/01.psy.0000116715.78238.56.

Schmidt, Robert F.; Lang, Florian; Heckmann, Manfred (2011): *Physiologie des Menschen*. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg.

Schreier, Hannah M. C.; Chen, Edith (2017): Low-Grade Inflammation and Ambulatory Cortisol in Adolescents: Interaction Between Interviewer-Rated Versus Self-Rated Acute Stress and Chronic Stress. In: *Psychosomatic medicine* 79 (2), S. 133–142. DOI: 10.1097/PSY.0000000000000377.

Schulz, Peter; Kirschbaum, Clemens; Prüssner, Jens; Hellhammer, Dirk (1998): Increased free cortisol secretion after awakening in chronically stressed individuals due to work overload. In: *Stress Med.* 14 (2), S. 91–97. DOI: 10.1002/(SICI)1099-1700(199804)14:2<91::AID-SMI765>3.0.CO;2-S.

Schulz, Peter; Schlotz, Wolff; Becker, Peter (2004): *Manual zum Trierer Inventar zum chronischen Stress*. Göttingen: Hogrefe Verlag für Psychologie.

Schulz, Peter; Schlotz, Wolff; Wolf, Jutta; Wüst, Stefan (2002): Geschlechtsunterschiede bei stressbezogenen Variablen. In: *Zeitschrift für Differentielle und Diagnostische Psychologie* 23 (3), S. 305–326. DOI: 10.1024//0170-1789.23.3.305.

Schut, Christina; Weik, Ulrike; Tews, Natalia; Gieler, Uwe; Deinzer, Renate; Kupfer, Jörg (2013): Psychophysiological effects of stress management in patients with atopic dermatitis: a randomized controlled trial. In: *Acta dermato-venereologica* 93 (1), S. 57–61. DOI: 10.2340/00015555-1415.

Schweisthal, O. W. (2007): *Der Cortisol Awakening Response in der Diagnostik stressbezogener Erkrankungen*. Dissertation zur Erlangung der naturwissenschaftlichen Doktorwürde durch den Fachbereich I - Psychobiologie der Universität Trier.

Segerstrom, Suzanne C.; Miller, Gregory E. (2004): Psychological stress and the human immune system: a meta-analytic study of 30 years of inquiry. In: *Psychological bulletin* 130 (4), S. 601–630. DOI: 10.1037/0033-2909.130.4.601.

Selye, H. (1973): The evolution of the stress concept. In: *American scientist* 61 (6), S. 692–699.

Selye, Hans (1956): *The Stress of Life*: McGraw-Hill.

Siegrist, J.; Klein, D.; Voigt, K. H. (1997): Linking sociological with physiological data: the model of effort-reward imbalance at work. In: *Acta physiologica Scandinavica. Supplementum* 640, S. 112–116.

Smyth, Nina; Clow, Angela; Thorn, Lisa; Hucklebridge, Frank; Evans, Phil (2013): Delays of 5-15 min between awakening and the start of saliva sampling matter in

assessment of the cortisol awakening response. In: *Psychoneuroendocrinology* 38 (9), S. 1476–1483. DOI: 10.1016/j.psyneuen.2012.12.013.

Smyth, Nina; Thorn, Lisa; Hucklebridge, Frank; Clow, Angela; Evans, Phil (2016): Assessment of the cortisol awakening response: Real-time analysis and curvilinear effects of sample timing inaccuracy. In: *Psychoneuroendocrinology* 74, S. 380–386. DOI: 10.1016/j.psyneuen.2016.09.026.

Smyth, Nina; Thorn, Lisa; Hucklebridge, Frank; Evans, Phil; Clow, Angela (2015): Post awakening salivary cortisol secretion and trait well-being: The importance of sample timing accuracy. In: *Psychoneuroendocrinology* 58, S. 141–151. DOI: 10.1016/j.psyneuen.2015.04.019.

Stalder, Tobias; Evans, Phil; Hucklebridge, Frank; Clow, Angela (2010a): Associations between psychosocial state variables and the cortisol awakening response in a single case study. In: *Psychoneuroendocrinology* 35 (2), S. 209–214. DOI: 10.1016/j.psyneuen.2009.06.006.

Stalder, Tobias; Kirschbaum, Clemens; Heinze, Kareen; Steudte, Susann; Foley, Paul; Tietze, Antje; Dettenborn, Lucia (2010b): Use of hair cortisol analysis to detect hypercortisolism during active drinking phases in alcohol-dependent individuals. In: *Biological psychology* 85 (3), S. 357–360. DOI: 10.1016/j.biopsycho.2010.08.005.

Stalder, Tobias; Kirschbaum, Clemens; Kudielka, Brigitte M.; Adam, Emma K.; Pruessner, Jens C.; Wüst, Stefan et al. (2016): Assessment of the cortisol awakening response: Expert consensus guidelines. In: *Psychoneuroendocrinology* 63, S. 414–432. DOI: 10.1016/j.psyneuen.2015.10.010.

Stalder, Tobias; Steudte, Susann; Alexander, Nina; Miller, Robert; Gao, Wei; Dettenborn, Lucia; Kirschbaum, Clemens (2012a): Cortisol in hair, body mass index and stress-related measures. In: *Biological psychology* 90 (3), S. 218–223. DOI: 10.1016/j.biopsycho.2012.03.010.

Stalder, Tobias; Steudte, Susann; Miller, Robert; Skoluda, Nadine; Dettenborn, Lucia; Kirschbaum, Clemens (2012b): Intraindividual stability of hair cortisol concentrations. In: *Psychoneuroendocrinology* 37 (5), S. 602–610. DOI: 10.1016/j.psyneuen.2011.08.007.

Stalder, Tobias; Steudte-Schmiedgen, Susann; Alexander, Nina; Klucken, Tim; Vater, Annika; Wichmann, Susann et al. (2017): Stress-related and basic determinants of hair cortisol in humans: A meta-analysis. In: *Psychoneuroendocrinology* 77, S. 261–274. DOI: 10.1016/j.psyneuen.2016.12.017.

Staufenbiel, Sabine M.; Penninx, Brenda W. J. H.; Spijker, Anne T.; Elzinga, Berniet M.; van Rossum, Elisabeth F. C. (2013): Hair cortisol, stress exposure, and mental health in humans: a systematic review. In: *Psychoneuroendocrinology* 38 (8), S. 1220–1235. DOI: 10.1016/j.psyneuen.2012.11.015.

Stephens, Mary Ann C.; Mahon, Pamela B.; McCaul, Mary E.; Wand, Gary S. (2016): Hypothalamic-pituitary-adrenal axis response to acute psychosocial stress: Effects of biological sex and circulating sex hormones. In: *Psychoneuroendocrinology* 66, S. 47–55. DOI: 10.1016/j.psyneuen.2015.12.021.

- Step toe, Andrew; Hamer, Mark; Lin, Jue; Blackburn, Elizabeth H.; Erusalimsky, Jorge D. (2017): The Longitudinal Relationship Between Cortisol Responses to Mental Stress and Leukocyte Telomere Attrition. In: *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* 102 (3), S. 962–969. DOI: 10.1210/jc.2016-3035.
- Step toe, Andrew; Kivimäki, Mika (2012): Stress and cardiovascular disease. In: *Nature reviews. Cardiology* 9 (6), S. 360–370. DOI: 10.1038/nrcardio.2012.45.
- Steudte-Schmiedgen, Susann; Stalder, Tobias; Schönfeld, Sabine; Wittchen, Hans-Ulrich; Trautmann, Sebastian; Alexander, Nina et al. (2015): Hair cortisol concentrations and cortisol stress reactivity predict PTSD symptom increase after trauma exposure during military deployment. In: *Psychoneuroendocrinology* 59, S. 123–133. DOI: 10.1016/j.psyneuen.2015.05.007.
- Steyer, R., Schwenkmezger, P., Notz, P., Eid, M (1997): Der Mehrdimensionale Befindlichkeitsfragebogen (MDBF). Handanweisung.
- Stratakis, C. A.; Chrousos, G. P. (1995): Neuroendocrinology and pathophysiology of the stress system. In: *Annals of the New York Academy of Sciences* 771, S. 1–18. DOI: 10.1111/j.1749-6632.1995.tb44666.x.
- Straub, Rainer H.; Bijlsma, Johannes W. J.; Masi, Alfonse; Cutolo, Maurizio (2013): Role of neuroendocrine and neuroimmune mechanisms in chronic inflammatory rheumatic diseases--the 10-year update. In: *Seminars in arthritis and rheumatism* 43 (3), S. 392–404. DOI: 10.1016/j.semarthrit.2013.04.008.
- Taylor, S. E.; Klein, L. C.; Lewis, B. P.; Gruenewald, T. L.; Gurung, R. A.; Updegraff, J. A. (2000): Biobehavioral responses to stress in females: tend-and-befriend, not fight-or-flight. In: *Psychological review* 107 (3), S. 411–429. DOI: 10.1037/0033-295x.107.3.411.
- Tsigos, C.; Chrousos, G. P. (1994): Physiology of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis in health and dysregulation in psychiatric and autoimmune disorders. In: *Endocrinology and metabolism clinics of North America* 23 (3), S. 451–466.
- Tsigos, Constantine; Chrousos, George P. (2002): Hypothalamic–pituitary–adrenal axis, neuroendocrine factors and stress. In: *Journal of Psychosomatic Research* 53 (4), S. 865–871. DOI: 10.1016/s0022-3999(02)00429-4.
- Uhart, Magdalena; Chong, Rachel Y.; Oswald, Lynn; Lin, Ping-I; Wand, Gary S. (2006): Gender differences in hypothalamic-pituitary-adrenal (HPA) axis reactivity. In: *Psychoneuroendocrinology* 31 (5), S. 642–652. DOI: 10.1016/j.psyneuen.2006.02.003.
- van Uum, S. H. M.; Sauv  , B.; Fraser, L. A.; Morley-Forster, P.; Paul, T. L.; Koren, G. (2008): Elevated content of cortisol in hair of patients with severe chronic pain: a novel biomarker for stress. In: *Stress (Amsterdam, Netherlands)* 11 (6), S. 483–488. DOI: 10.1080/10253890801887388.
- Vente, Wieke de; van Amsterdam, Jan G. C.; Olff, Miranda; Kamphuis, Jan H.; Emmelkamp, Paul M. G. (2015): Burnout Is Associated with Reduced Parasympathetic Activity and Reduced HPA Axis Responsiveness, Predominantly in Males. In: *BioMed research international* 2015, S. 431725. DOI: 10.1155/2015/431725.

Vignjević Petrinović, Sanja; Milošević, Maja S.; Marković, Dragana; Momčilović, Sanja (2023): Interplay between stress and cancer-A focus on inflammation. In: *Frontiers in physiology* 14, S. 1119095. DOI: 10.3389/fphys.2023.1119095.

Waschul, Bernd; Herforth, Armin; Stiller-Winkler, Renate; Idel, Helga; Granrath, Nicole; Deinzer, Renate (2003): Effects of plaque, psychological stress and gender on crevicular Il-1beta and Il-1ra secretion. In: *Journal of clinical periodontology* 30 (3), S. 238–248. DOI: 10.1034/j.1600-051X.2003.00270.x.

Weekes, Nicole Y.; Lewis, Richard S.; Goto, Sharon G.; Garrison-Jakel, Jared; Patel, Falgooni; Lupien, Sonia (2008): The effect of an environmental stressor on gender differences on the awakening cortisol response. In: *Psychoneuroendocrinology* 33 (6), S. 766–772. DOI: 10.1016/j.psyneuen.2008.03.003.

Weik, Ulrike (2010): Akutstresseffekte auf die lokale Entzündungsregulation am Modell der Gingivitis : der Entzündungszustand als moderierende Variable.

Weik, Ulrike; Deinzer, Renate (2010): Alterations of postawakening cortisol parameters during a prolonged stress period: Results of a prospective controlled study. In: *Hormones and behavior* 58 (3), S. 405–409. DOI: 10.1016/j.yhbeh.2010.06.001.

Weik, Ulrike; Herforth, Armin; Kolb-Bachofen, Viktoria; Deinzer, Renate (2008): Acute stress induces proinflammatory signaling at chronic inflammation sites. In: *Psychosomatic medicine* 70 (8), S. 906–912. DOI: 10.1097/PSY.0b013e3181835bf3.

Weik, Ulrike; Kuepper, Yvonne; Hennig, Juergen; Deinzer, Renate (2013): Effects of pre-experience of social exclusion on hypothalamus-pituitary-adrenal axis and catecholaminergic responsiveness to public speaking stress. In: *PloS one* 8 (4), e60433. DOI: 10.1371/journal.pone.0060433.

Weik, Ulrike; Maroof, Patrick; Zöller, Cäcilia; Deinzer, Renate (2010): Pre-experience of social exclusion suppresses cortisol response to psychosocial stress in women but not in men. In: *Hormones and behavior* 58 (5), S. 891–897. DOI: 10.1016/j.yhbeh.2010.08.018.

Weik, Ulrike; Ruhweza, Jennifer; Deinzer, Renate (2017): Reduced Cortisol Output during Public Speaking Stress in Ostracized Women. In: *Frontiers in psychology* 8, S. 60. DOI: 10.3389/fpsyg.2017.00060.

Weitzman, E. D.; Fukushima, D.; Nogeire, C.; Roffwarg, H.; Gallagher, T. F.; Hellman, L. (1971): Twenty-four hour pattern of the episodic secretion of cortisol in normal subjects. In: *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* 33 (1), S. 14–22. DOI: 10.1210/jcem-33-1-14.

Wilhelm, Ines; Born, Jan; Kudielka, Brigitte M.; Schlotz, Wolff; Wüst, Stefan (2007): Is the cortisol awakening rise a response to awakening? In: *Psychoneuroendocrinology* 32 (4), S. 358–366. DOI: 10.1016/j.psyneuen.2007.01.008.

Wirtz, Petra H.; Känel, Roland von; Emini, Luljeta; Suter, Tobias; Fontana, Adriano; Ehlert, Ulrike (2007): Variations in anticipatory cognitive stress appraisal and differential proinflammatory cytokine expression in response to acute stress. In: *Brain, Behavior, and Immunity* 21 (6), S. 851–859. DOI: 10.1016/j.bbi.2007.02.003.

- Wirtz, Petra H.; Siegrist, Johannes; Rimmel, Ulrike; Ehler, Ulrike (2008): Higher overcommitment to work is associated with lower norepinephrine secretion before and after acute psychosocial stress in men. In: *Psychoneuroendocrinology* 33 (1), S. 92–99. DOI: 10.1016/j.psyneuen.2007.10.003.
- Wolfram, Maren; Bellingrath, Silja; Kudielka, Brigitte M. (2011): The cortisol awakening response (CAR) across the female menstrual cycle. In: *Psychoneuroendocrinology* 36 (6), S. 905–912. DOI: 10.1016/j.psyneuen.2010.12.006.
- Wright, Caroline E.; Steptoe, Andrew (2005): Subjective socioeconomic position, gender and cortisol responses to waking in an elderly population. In: *Psychoneuroendocrinology* 30 (6), S. 582–590. DOI: 10.1016/j.psyneuen.2005.01.007.
- Wüst, Stefan; Entringer, Sonja; Federenko, Ilona S.; Schlotz, Wolff; Hellhammer, Dirk H. (2005): Birth weight is associated with salivary cortisol responses to psychosocial stress in adult life. In: *Psychoneuroendocrinology* 30 (6), S. 591–598. DOI: 10.1016/j.psyneuen.2005.01.008.
- Wüst, Stefan; Federenko, Ilona S.; van Rossum, Elisabeth F. C.; Koper, Jan W.; Kumsta, Robert; Entringer, Sonja; Hellhammer, Dirk H. (2004): A psychobiological perspective on genetic determinants of hypothalamus-pituitary-adrenal axis activity. In: *Annals of the New York Academy of Sciences* 1032, S. 52–62. DOI: 10.1196/annals.1314.005.
- Wüst, Stefan; Wolf, Jutta; Hellhammer, Dirk H.; Federenko, Ilona; Schommer, Nicole; Kirschbaum, Clemens (2000): The cortisol awakening response - normal values and confounds. In: *Noise & health* 2 (7), S. 79–88.
- Xu, Weize; Fang, Lingyan; Bai, Hemanyun; Ke, Kangling; Li, Weiyan; Huang, Haitao et al. (2023): The influence of psychological factors on coronary heart disease: A review of the evidence and implications for psychological interventions. In: *Medicine* 102 (27), e34248. DOI: 10.1097/MD.00000000000034248.
- Yoshiuchi, Kazuhiro; Yamamoto, Yoshiharu; Akabayashi, Akira (2008): Application of ecological momentary assessment in stress-related diseases. In: *BioPsychoSocial medicine* 2, S. 13. DOI: 10.1186/1751-0759-2-13.
- Young, Elizabeth A.; Altemus, Margaret (2004): Puberty, ovarian steroids, and stress. In: *Annals of the New York Academy of Sciences* 1021, S. 124–133. DOI: 10.1196/annals.1308.013.
- Zänkert, Sandra; Bellingrath, Silja; Wüst, Stefan; Kudielka, Brigitte M. (2019): HPA axis responses to psychological challenge linking stress and disease: What do we know on sources of intra- and interindividual variability? In: *Psychoneuroendocrinology* 105, S. 86–97. DOI: 10.1016/j.psyneuen.2018.10.027.
- Zhang, Hongyun; Wang, Ziyang; Wang, Guangqiang; Song, Xin; Qian, Yangyang; Liao, Zhuan et al. (2023): Understanding the Connection between Gut Homeostasis and Psychological Stress. In: *The Journal of nutrition* 153 (4), S. 924–939. DOI: 10.1016/j.tjnut.2023.01.026.
- Zorn, Jelle V.; Schür, Remmelt R.; Boks, Marco P.; Kahn, René S.; Joëls, Marian; Vinkers, Christiaan H. (2017): Cortisol stress reactivity across psychiatric disorders: A systematic review and meta-analysis. In: *Psychoneuroendocrinology* 77, S. 25–36. DOI: 10.1016/j.psyneuen.2016.11.036.

Anhang

Deskriptive Statistik und Statistik der Gesamtstichprobe

Wie dem Ergebnisteil dieser Arbeit zu entnehmen ist, gingen in die statistische Analyse insgesamt 80 Probandinnen und Probanden aus vier Untersuchungszyklen ein. Allerdings gelang wie unter 3.2 Ergebnisse des Manipulationschecks erläutert die Operationalisierung der Kontrollgruppe initial nicht, so dass zunächst alle Analysen unter Ausschluss der Kontrollprobandinnen und -probanden aus dem 3. Semester durchgeführt wurden. Im Folgenden werden nun zusätzlich die Ergebnisse der Gesamtstichprobe $n = 80$ aufgeführt. Zudem werden ergänzende Daten der Stichprobe ohne Kontrollprobandinnen und -probanden aus dem 3. Semester dargestellt.

Da das Geschlecht als Moderator hinsichtlich des subjektiven Stresserlebens sowie auch hinsichtlich der CAR und der akuten Cortisolstressreaktion gilt, sind die folgenden Resultate wie im Ergebnisteil dieser Arbeit nach Geschlecht aufgegliedert.

Beschreibung der Stichprobe - Kontrollvariable STADI-T

Es folgen die Resultate zum STADI-T nach Geschlecht aufgegliedert, zuerst für die Stichprobe ohne Probandinnen und Probanden im 3. Studiensemester, dann für die Gesamtstichprobe.

In der Analyse der Zwischenssubjekteffekte kann für die Stichprobe ohne Probandinnen und Probanden aus dem 3. Studiensemester weder für die Skala „Depression“ (männliche Examensteilnehmer ($n = 20$) $MW 16,60 \pm 3,26$; weibliche Examensteilnehmer ($n = 20$) $MW 17,08 \pm 4,27$; männliche Kontrollprobanden ($n = 13$) $MW 16,27 \pm 4,42$; weibliche Kontrollprobanden ($n = 11$) $MW 17,14 \pm 3,71$; $F_{1/60} = 0,02$; $p = 0,90$; $\eta^2 = 0,00$) noch für die Skala „Angst“ (männliche Examensteilnehmer $MW 17,60 \pm 3,11$; weibliche Examensteilnehmer $MW 21,58 \pm 5,95$; männliche Kontrollprobanden $MW 19,38 \pm 5,14$; weibliche Kontrollprobanden $MW 22,36 \pm 7,10$; $F_{1/60} = 0,88$; $p = 0,35$; $\eta^2 = 0,02$) ein signifikanter Gruppenunterschied (Examensgruppe vs. Kontrollgruppe; Zuordnung zu Examens- und Kontrollgruppe im Folgenden als Hauptfaktor „Gruppe“ aufgeführt) dargestellt werden. Die Examens- und die Kontrollgruppe unterschieden sich nicht signifikant bezüglich der Ausprägung von Depression oder Angst als Persönlichkeitsmerkmal.

Die MANOVA mit den between-Faktoren Gruppe und Geschlecht ergab keinen signifikanten Haupteffekt Gruppe ($F_{2/59} = 0,77$; $p = 0,47$; $\eta^2 = 0,03$) sowie keine signifikante Interaktion Gruppe x Geschlecht ($F_{2/59} = 0,18$; $p = 0,83$; $\eta^2 = 0,01$). Hinsichtlich des Faktors Geschlecht zeigte sich ein signifikanter Haupteffekt ($F_{2/59} = 3,64$; $p = 0,03$; $\eta^2 = 0,11$) mit höheren Angstwerten bei Frauen.

In der Analyse der Zwischensubjekteffekte für die Gesamtstichprobe $n = 80$ kann weder für die Skala „Depression“ (männliche Examensteilnehmer ($n = 20$) MW 16,60 +/- 3,26; weibliche Examensteilnehmer ($n = 20$) MW 17,08 +/- 4,27; männliche Kontrollprobanden ($n = 19$) MW 16,63 +/- 4,95; weibliche Kontrollprobanden ($n = 21$) MW 16,64 +/- 3,98; $F_{1/77} = 0,05$; $p = 0,82$; $\eta^2 = 0,00$) noch für die Skala „Angst“ (männliche Examensteilnehmer MW 17,60 +/- 3,11; weibliche Examensteilnehmer MW 21,58 +/- 5,95; männliche Kontrollprobanden MW 19,29 +/- 4,44; weibliche Kontrollprobanden MW 21,76 +/- 6,48; $F_{1/77} = 0,63$; $p = 0,43$; $\eta^2 = 0,01$) ein signifikanter Gruppenunterschied dargestellt werden.

Die MANOVA mit den between-Faktoren Gruppe und Geschlecht ergab keinen signifikanten Haupteffekt Gruppe ($F_{2/75} = 0,69$; $p = 0,51$; $\eta^2 = 0,02$) sowie keine signifikante Interaktion Gruppe x Geschlecht ($F_{2/75} = 0,22$; $p = 0,80$; $\eta^2 = 0,01$). Hinsichtlich des Faktors Geschlecht zeigte sich ein signifikanter Haupteffekt ($F_{2/75} = 5,24$; $p = 0,01$; $\eta^2 = 0,12$) mit höheren Angstwerten bei Frauen.

Ergänzende Daten zum Manipulationscheck

Chronischer subjektiver Stress (TICS)

Die zweifaktorielle MANOVA mit den beiden Faktoren Gruppe und Geschlecht ergab für die Gesamtstichprobe einen signifikanten Haupteffekt Gruppe ($F_{10/66} = 3,43$; $p = 0,00$; $\eta^2 = 0,34$) sowie Geschlecht ($F_{10/66} = 2,68$; $p = 0,01$; $\eta^2 = 0,29$). Für den Interaktionseffekt Gruppe x Geschlecht ($F_{10/66} = 1,01$; $p = 0,45$; $\eta^2 = 0,13$) zeigten sich keine signifikanten Ergebnisse. In den Abbildungen I und II sind die jeweiligen Ausprägungen in den TICS-Subskalen für Männer respektive Frauen mit zusätzlicher Angabe der Effektstärke Cohen's d für die Gesamtstichprobe unter Ausschluss eines Kontrollprobanden bei fehlenden Daten dargestellt.

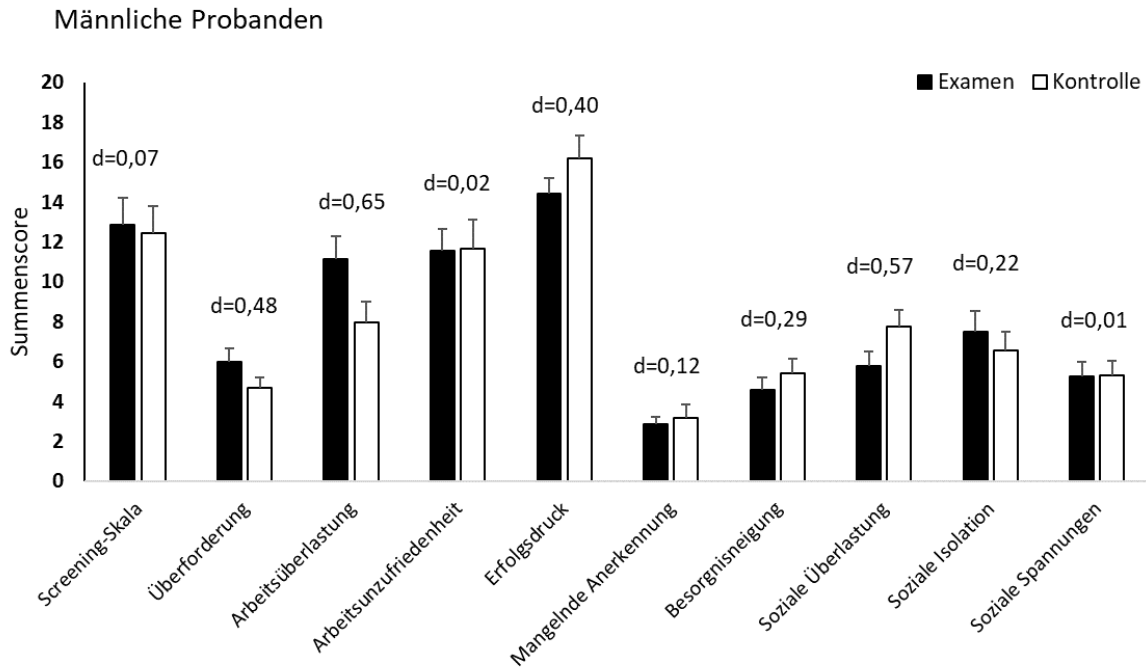


Abbildung I: Ausprägung in den TICS-Subskalen der männlichen Studienteilnehmer (Examen: n = 20; Kontrolle: n = 19).

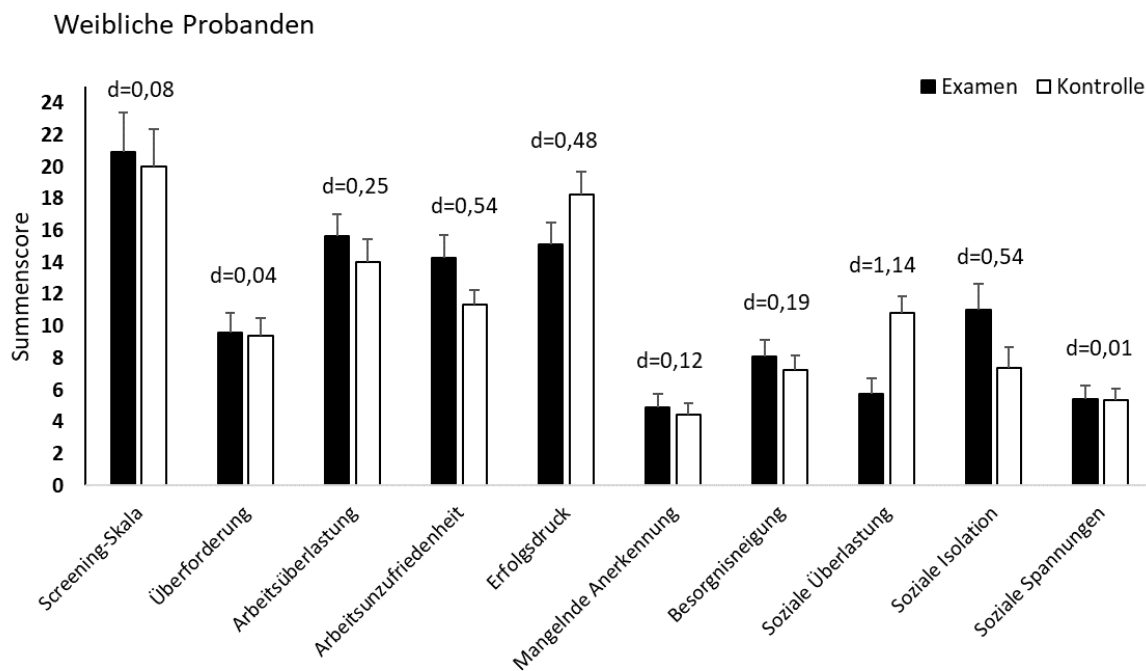


Abbildung II: Ausprägung in den TICS-Subskalen der weiblichen Studienteilnehmer (Examen: n = 20; Kontrolle: n = 20).

Die akute psychische Stressreaktion

STADI-S

Im Folgenden werden zunächst die deskriptiven Daten zur ANCOVA mit Messwiederholung für die state-Angst und state-Depression der Stichprobe ohne 3. Semester in Tabelle I dargestellt. Daran anschließend folgt die Darstellung der Ergebnisse der Gesamtstichprobe.

Die ANCOVA mit Messwiederholung für die state-Angst (erfasst über die entsprechende Subskala des STADI-S; siehe Tabelle I) erfolgte unter Ausschluss von $n = 3$ in der Examensgruppe und $n = 2$ in der Kontrollgruppe aufgrund fehlender Werte zu einem oder zwei Messzeitpunkten. Die ANCOVA mit Messwiederholung ergab einen signifikanten Haupteffekt Zeit ($F_{4/216} = 31,93$; $p < 0,001$; $\eta^2 = 0,37$; $\varepsilon = 0,48$) und einen signifikanten Interaktionseffekt Gruppe x Geschlecht ($F_{1/54} = 4,91$; $p = 0,03$; $\eta^2 = 0,08$). Darüber hinaus ergab die Analyse keine weiteren signifikanten Haupt- oder Interaktionseffekte (alle $F \leq 1,95$; alle $p \geq 0,15$).

Die ANCOVA mit Messwiederholung erfolgte für die state-Depression (erfasst über die entsprechende Subskala des STADI-S; siehe Tabelle I) unter Ausschluss von $n = 2$ in der Examensgruppe und $n = 2$ in der Kontrollgruppe aufgrund fehlender Werte zu einem oder zwei Messzeitpunkten.

Die ANCOVA mit Messwiederholung ergab einen signifikanten Haupteffekt Zeit ($F_{4/220} = 13,34$; $p < 0,001$; $\eta^2 = 0,20$; $\varepsilon = 0,54$) und einen signifikanten Interaktionseffekt Gruppe x Geschlecht ($F_{1/55} = 4,37$; $p = 0,04$; $\eta^2 = 0,07$). Beachtenswert ist zudem der Interaktionseffekt Zeit x Geschlecht ($F_{4/220} = 2,45$; $p = 0,05$; $\eta^2 = 0,04$). Darüber hinaus zeigten sich keine weiteren signifikanten Haupt- oder Interaktionseffekte (alle $F \leq 1,74$; alle $p \geq 0,14$).

Tabelle I: Resultate der ANCOVA mit Messwiederholung für die Subskalen „Angst“ und „Depression“ des STADI-S für die Stichprobe ohne Probandinnen und Probanden aus dem 3. Semester.

	F	p	η^2	ε
<i>Angst</i>				
Zeit	$F_{4/216} = 31,93$	<0,001	0,37	0,48
Zeit x Gruppe	$F_{4/216} = 0,06$	0,99	0,00	
Zeit x Geschlecht	$F_{4/216} = 1,73$	0,15	0,03	
Zeit x Gruppe x Geschlecht	$F_{4/216} = 0,68$	0,61	0,01	
Gruppe	$F_{1/54} = 1,95$	0,17	0,04	
Geschlecht	$F_{1/54} = 0,21$	0,65	0,00	
Gruppe x Geschlecht	$F_{1/54} = 4,91$	0,03	0,08	
<i>Depression</i>				
Zeit	$F_{4/220} = 13,34$	<0,001	0,20	0,54
Zeit x Gruppe	$F_{4/220} = 1,33$	0,26	0,02	
Zeit x Geschlecht	$F_{4/220} = 2,45$	0,05	0,04	
Zeit x Gruppe x Geschlecht	$F_{4/220} = 1,74$	0,14	0,03	
Gruppe	$F_{1/55} = 1,06$	0,31	0,02	
Geschlecht	$F_{1/55} = 0,01$	0,93	0,00	
Gruppe x Geschlecht	$F_{1/55} = 4,37$	0,04	0,07	

Nun folgt die Darstellung der Ergebnisse der Gesamtstichprobe. Aufgrund fehlender Werte zu einem oder zwei Messzeitpunkten erfolgte die ANCOVA mit Messwiederholung der Gesamtstichprobe für die state-Angst unter Ausschluss von $n = 3$ in der Examensgruppe und $n = 4$ in der Kontrollgruppe. Die ANCOVA mit Messwiederholung ergab einen signifikanten Haupteffekt Zeit ($F_{4/272} = 49,35$; $p < 0,001$; $\eta^2 = 0,42$; $\varepsilon = 0,52$). Darüber hinaus ergab die Analyse keine weiteren signifikanten Haupt- oder Interaktionseffekte (alle $F \leq 2,97$; alle $p \geq 0,09$; alle $\eta^2 \leq 0,04$). In Abbildung III sind die Ausprägungen in dieser Skala für die Examens- und Kontrollgruppe getrennt nach Geschlecht dargestellt.

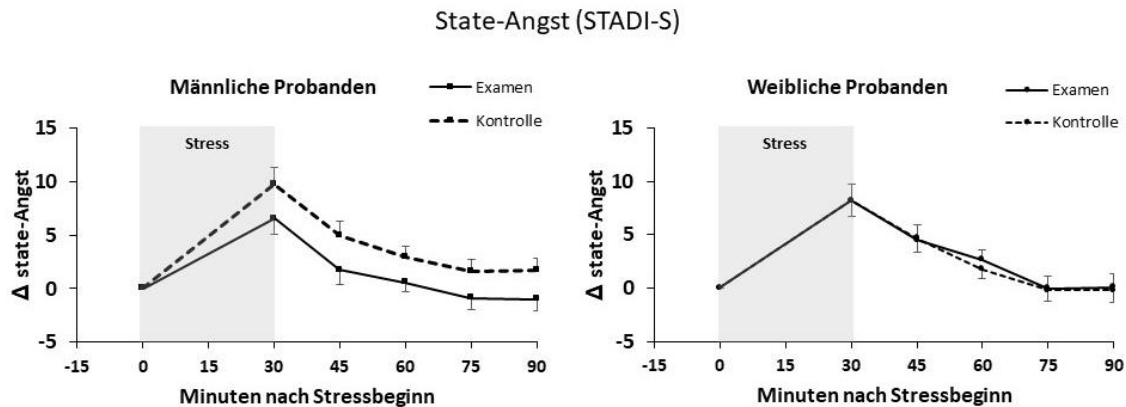


Abbildung III: Adjustierte Mittelwerte der Differenzwerte Stress-Ruhe und Standardfehler der adjustierten Mittelwerte für die state-Angst bei Examens- und Kontrollgruppe getrennt nach männlichen und weiblichen Probanden im Verlauf der Stress-/Ruhebedingung für die Gesamtstichprobe.

Aufgrund fehlender Werte zu einem oder zwei Messzeitpunkten erfolgte die ANCOVA mit Messwiederholung der Gesamtstichprobe für die state-Depression unter Ausschluss von $n = 2$ in der Examensgruppe und $n = 4$ in der Kontrollgruppe.

Die ANCOVA mit Messwiederholung ergab einen signifikanten Haupteffekt Zeit ($F_{4/276} = 18,68$; $p < 0,001$; $\eta^2 = 0,21$; $\varepsilon = 0,59$). Darüber hinaus zeigten sich keine weiteren signifikanten Haupt- oder Interaktionseffekte (alle $F \leq 1,83$; alle $p \geq 0,12$; alle $\eta^2 \leq 0,03$). In Abbildung IV sind die Ausprägungen in dieser Skala für die Examens- und Kontrollgruppe getrennt nach Geschlecht dargestellt.

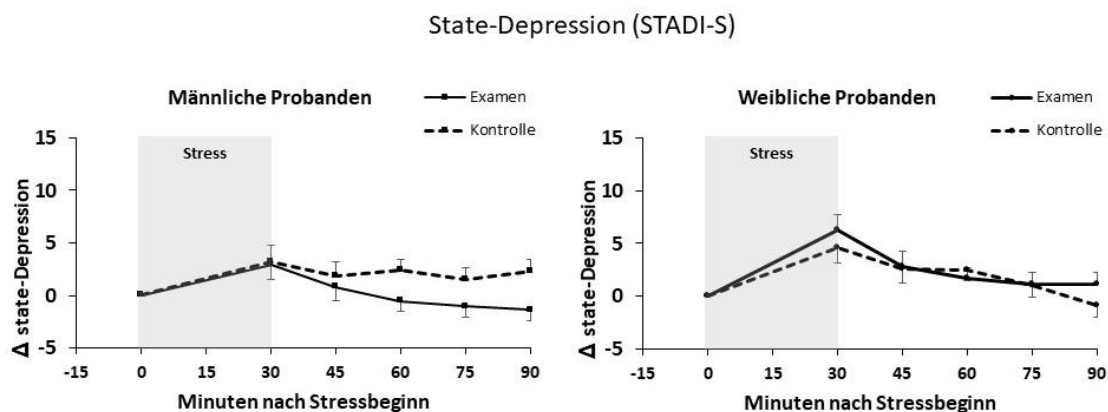


Abbildung IV: Adjustierte Mittelwerte der Differenzwerte Stress-Ruhe und Standardfehler der adjustierten Mittelwerte für die state-Depression bei Examens- und Kontrollgruppe getrennt nach männlichen und weiblichen Probanden im Verlauf der Stress-/Ruhebedingung für die Gesamtstichprobe.

MDBF und DAS

Zunächst folgen die deskriptiven Daten zu den ANCOVAs für die jeweils drei Subskalen des MDBF und der DAS der Stichprobe ohne 3. Semester in den Tabellen II und III.

Tabelle II: Resultate der ANCOVA mit Messwiederholung für die MDBF-Subskalen „Gute/Schlechte Stimmung“, „Ruhe/Unruhe“ und „Wachheit/Müdigkeit“ für die Stichprobe ohne Probandinnen und Probanden aus dem 3. Semester.

MDBF-Subskalen	F	p	η^2	ϵ
<i>Gute/Schlechte Stimmung</i>				
Zeit	$F_{4/236} = 44,84$	0,00	0,43	0,65
Zeit x Gruppe	$F_{4/236} = 1,53$	0,21	0,03	
Zeit x Geschlecht	$F_{4/236} = 1,34$	0,27	0,02	
Zeit x Gruppe x Geschlecht	$F_{4/236} = 1,87$	0,15	0,03	
Gruppe	$F_{1/59} = 0,09$	0,77	0,00	
Geschlecht	$F_{1/59} = 1,34$	0,25	0,02	
Gruppe x Geschlecht	$F_{1/59} = 2,45$	0,12	0,04	
<i>Ruhe/Unruhe</i>				
Zeit	$F_{4/236} = 74,16$	0,00	0,56	0,58
Zeit x Gruppe	$F_{4/236} = 0,82$	0,46	0,01	
Zeit x Geschlecht	$F_{4/236} = 0,54$	0,61	0,01	
Zeit x Gruppe x Geschlecht	$F_{4/236} = 1,92$	0,14	0,03	
Gruppe	$F_{1/59} = 0,01$	0,93	0,00	
Geschlecht	$F_{1/59} = 0,01$	0,92	0,00	
Gruppe x Geschlecht	$F_{1/59} = 4,31$	0,04	0,07	
<i>Wachheit/Müdigkeit</i>				
Zeit	$F_{4/236} = 11,27$	0,00	0,16	0,84
Zeit x Gruppe	$F_{4/236} = 0,21$	0,91	0,00	
Zeit x Geschlecht	$F_{4/236} = 0,77$	0,52	0,01	
Zeit x Gruppe x Geschlecht	$F_{4/236} = 1,55$	0,20	0,03	
Gruppe	$F_{1/59} = 0,09$	0,76	0,00	
Geschlecht	$F_{1/59} = 0,02$	0,89	0,00	
Gruppe x Geschlecht	$F_{1/59} = 2,95$	0,09	0,05	

Tabelle III: Resultate der ANCOVA mit Messwiederholung für die DAS-Subskalen „Freunde“, „Trauer“ und „Wut“ für die Stichprobe ohne Probandinnen und Probanden aus dem 3. Semester.

DAS-Subskalen	F	p	η^2	ε
<i>Freude</i>				
Zeit	$F_{4/236} = 21,56$	0,00	0,27	0,59
Zeit x Gruppe	$F_{4/236} = 0,41$	0,70	0,01	
Zeit x Geschlecht	$F_{4/236} = 0,14$	0,90	0,00	
Zeit x Gruppe x Geschlecht	$F_{4/236} = 0,89$	0,43	0,02	
Gruppe	$F_{1/59} = 0,09$	0,77	0,00	
Geschlecht	$F_{1/59} = 0,41$	0,53	0,01	
Gruppe x Geschlecht	$F_{1/59} = 3,16$	0,08	0,05	
<i>Trauer</i>				
Zeit	$F_{4/236} = 7,10$	0,00	0,11	0,54
Zeit x Gruppe	$F_{4/236} = 0,38$	0,70	0,01	
Zeit x Geschlecht	$F_{4/236} = 0,46$	0,65	0,01	
Zeit x Gruppe x Geschlecht	$F_{4/236} = 0,55$	0,59	0,01	
Gruppe	$F_{1/59} = 2,28$	0,14	0,04	
Geschlecht	$F_{1/59} = 0,01$	0,94	0,00	
Gruppe x Geschlecht	$F_{1/59} = 1,96$	0,17	0,32	
<i>Wut</i>				
Zeit	$F_{4/236} = 9,35$	0,00	0,14	0,48
Zeit x Gruppe	$F_{4/236} = 0,41$	0,66	0,01	
Zeit x Geschlecht	$F_{4/236} = 0,33$	0,71	0,01	
Zeit x Gruppe x Geschlecht	$F_{4/236} = 1,26$	0,29	0,02	
Gruppe	$F_{1/59} = 0,17$	0,68	0,00	
Geschlecht	$F_{1/59} = 0,12$	0,73	0,00	
Gruppe x Geschlecht	$F_{1/59} = 0,91$	0,34	0,02	

Im Folgenden werden die deskriptiven Daten zu den ANCOVAs für die jeweils drei Subskalen des MDBF und der DAS der Gesamtstichprobe in den Tabellen IV und V dargestellt. Die Veränderungen dieser Befindlichkeitsmaße über die Zeit werden in den Abbildungen V (drei Skalen der MDBF) und VI (drei Skalen des DAS) dargestellt.

Tabelle IV: Resultate der ANCOVA mit Messwiederholung für die MDBF-Subskalen „Gute/Schlechte Stimmung“, „Ruhe/Unruhe“ und „Wachheit/Müdigkeit“ für die Gesamtstichprobe $n = 80$.

MDBF-Subskalen	F	p	η^2	ϵ
<i>Gute/Schlechte Stimmung</i>				
Zeit	$F_{4/300} = 64,41$	<0,001	0,46	0,71
Zeit x Gruppe	$F_{4/300} = 1,22$	0,30	0,02	
Zeit x Geschlecht	$F_{4/300} = 0,86$	0,49	0,01	
Zeit x Gruppe x Geschlecht	$F_{4/300} = 2,10$	0,08	0,03	
Gruppe	$F_{1/75} = 0,12$	0,74	0,00	
Geschlecht	$F_{1/75} = 3,89$	0,05	0,05	
Gruppe x Geschlecht	$F_{1/75} = 0,87$	0,35	0,01	
<i>Ruhe/Unruhe</i>				
Zeit	$F_{4/300} = 105,77$	<0,001	0,59	0,68
Zeit x Gruppe	$F_{4/300} = 0,34$	0,85	0,01	
Zeit x Geschlecht	$F_{4/300} = 0,48$	0,75	0,01	
Zeit x Gruppe x Geschlecht	$F_{4/300} = 1,76$	0,14	0,02	
Gruppe	$F_{1/75} = 0,15$	0,70	0,00	
Geschlecht	$F_{1/75} = 0,97$	0,33	0,01	
Gruppe x Geschlecht	$F_{1/75} = 2,11$	0,15	0,03	
<i>Wachheit/Müdigkeit</i>				
Zeit	$F_{4/300} = 17,12$	<0,001	0,19	0,91
Zeit x Gruppe	$F_{4/300} = 0,11$	0,98	0,00	
Zeit x Geschlecht	$F_{4/300} = 0,77$	0,55	0,01	
Zeit x Gruppe x Geschlecht	$F_{4/300} = 0,92$	0,45	0,01	
Gruppe	$F_{1/75} = 1,22$	0,27	0,02	
Geschlecht	$F_{1/75} = 0,25$	0,62	0,00	
Gruppe x Geschlecht	$F_{1/75} = 2,13$	0,15	0,03	

MDBF

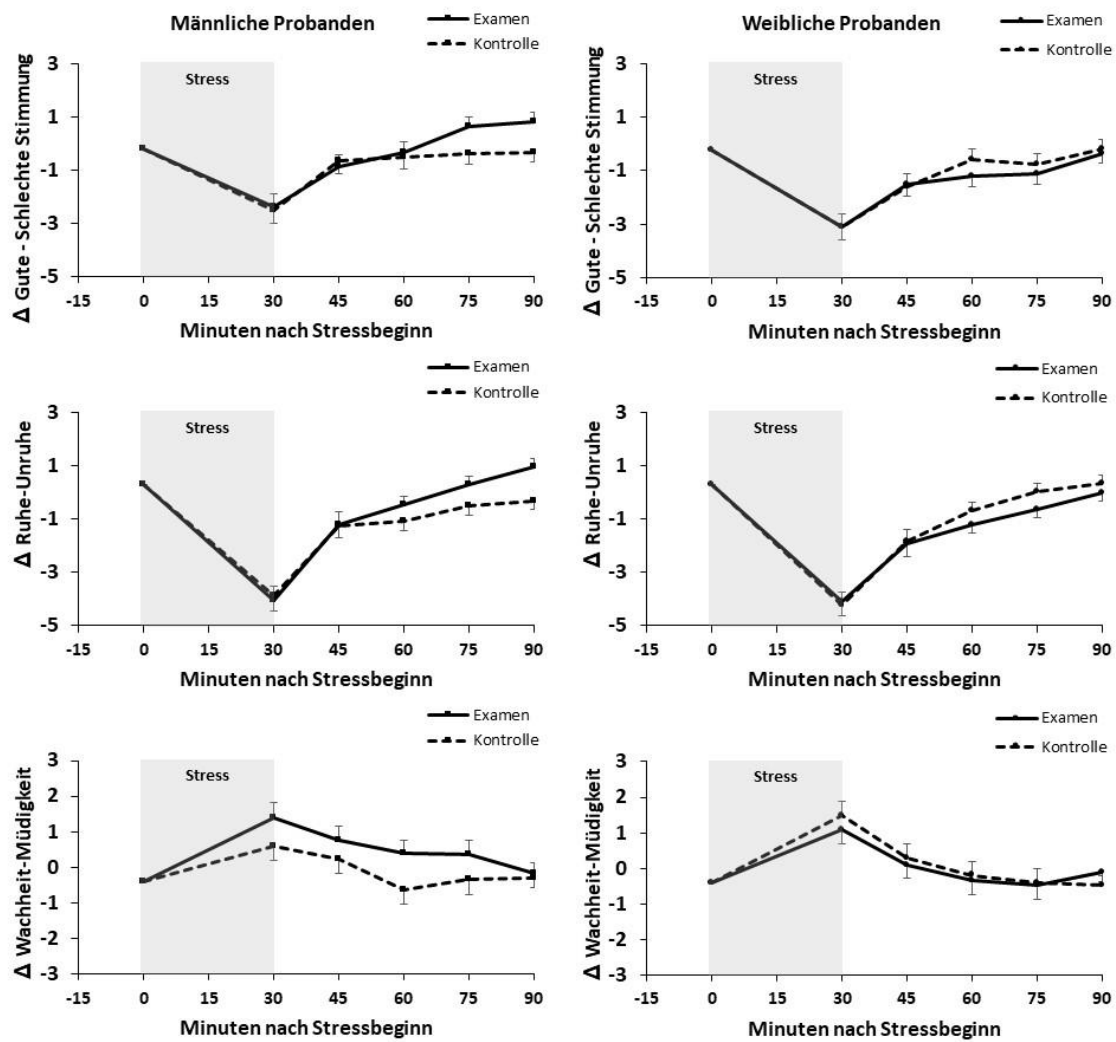


Abbildung V: Adjustierte Mittelwerte der Differenzwerte Stress-Ruhe und Standardfehler der adjustierten Mittelwerte für die MDBF-Subskalen „Gute/Schlechte Stimmung“, „Ruhe/Unruhe“ und „Wachheit/Müdigkeit“ bei Examens- und Kontrollgruppe getrennt nach männlichen und weiblichen Probanden der Gesamtstichprobe im Verlauf der Stress-/Ruhebedingung.

Tabelle V: Resultate der ANCOVA mit Messwiederholung für die DAS-Subskalen „Freude“, „Trauer“ und „Wut“ für die Gesamtstichprobe n = 80.

DAS-Subskalen	F	p	η^2	ε
<i>Freude</i>				
Zeit	$F_{4/300} = 28,57$	<0,001	0,28	0,63
Zeit x Gruppe	$F_{4/300} = 0,55$	0,70	0,01	
Zeit x Geschlecht	$F_{4/300} = 0,30$	0,88	0,00	
Zeit x Gruppe x Geschlecht	$F_{4/300} = 1,33$	0,26	0,02	
Gruppe	$F_{1/75} = 0,31$	0,58	0,00	
Geschlecht	$F_{1/75} = 2,73$	0,10	0,04	
Gruppe x Geschlecht	$F_{1/75} = 0,36$	0,55	0,01	
<i>Trauer</i>				
Zeit	$F_{4/300} = 10,51$	<0,001	0,12	0,57
Zeit x Gruppe	$F_{4/300} = 0,55$	0,70	0,01	
Zeit x Geschlecht	$F_{4/300} = 0,47$	0,76	0,01	
Zeit x Gruppe x Geschlecht	$F_{4/300} = 0,78$	0,54	0,01	
Gruppe	$F_{1/75} = 2,27$	0,14	0,03	
Geschlecht	$F_{1/75} = 0,21$	0,65	0,00	
Gruppe x Geschlecht	$F_{1/75} = 1,55$	0,22	0,02	
<i>Wut</i>				
Zeit	$F_{4/300} = 15,16$	<0,001	0,17	0,52
Zeit x Gruppe	$F_{4/300} = 0,27$	0,90	0,00	
Zeit x Geschlecht	$F_{4/300} = 0,75$	0,56	0,01	
Zeit x Gruppe x Geschlecht	$F_{4/300} = 2,26$	0,06	0,03	
Gruppe	$F_{1/75} = 0,13$	0,72	0,00	
Geschlecht	$F_{1/75} = 0,56$	0,46	0,01	
Gruppe x Geschlecht	$F_{1/75} = 0,50$	0,48	0,01	

DAS

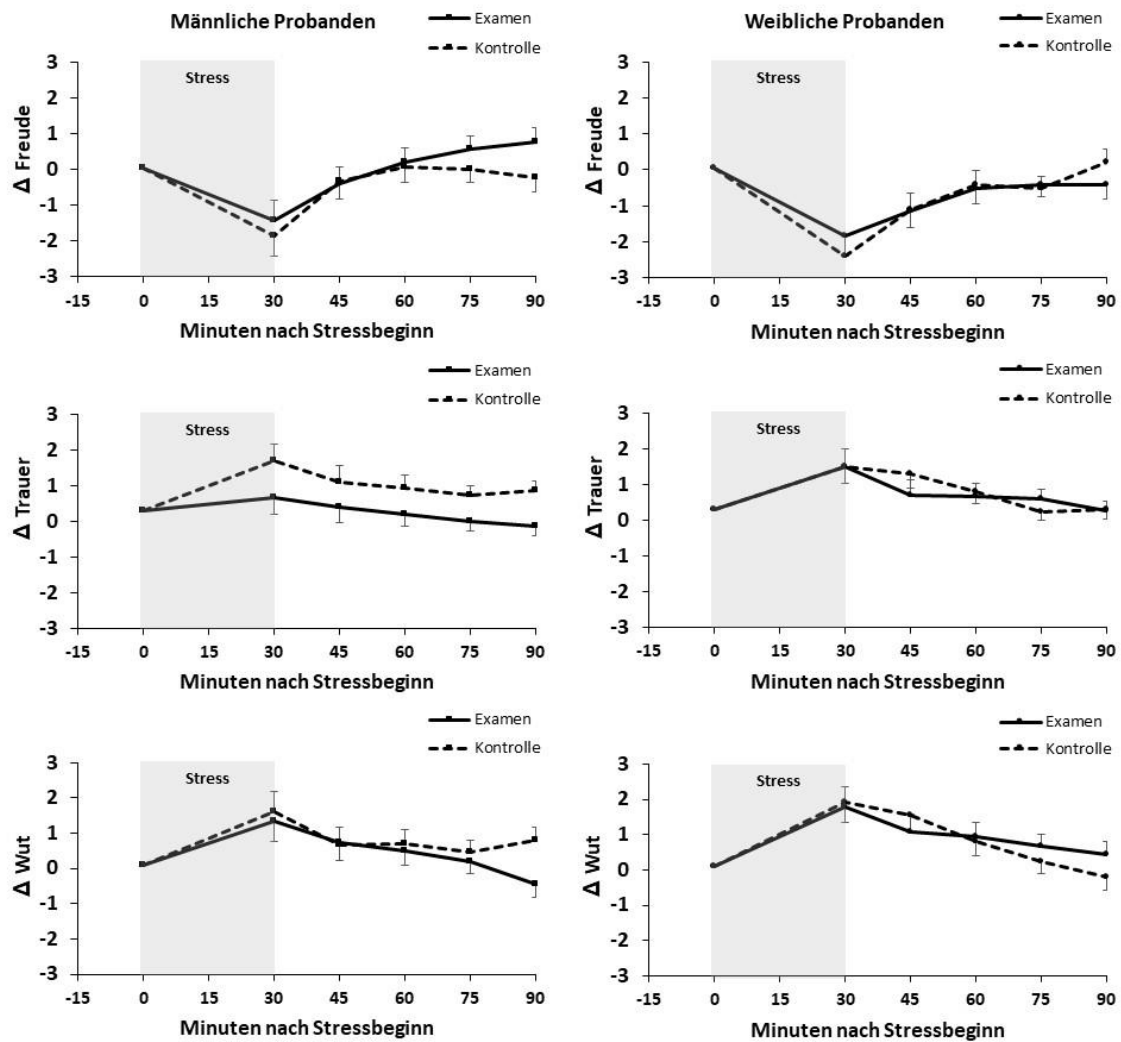


Abbildung VI: Adjustierte Mittelwerte der Differenzwerte Stress-Ruhe und Standardfehler der adjustierten Mittelwerte für die DAS-Subskalen „Freude“, „Trauer“ und „Wut“ bei Examens- und Kontrollgruppe getrennt nach männlichen und weiblichen Probanden der Gesamtstichprobe im Verlauf der Stress-/Ruhebedingung.

Die akute Cortisolstressreaktion

Zunächst werden die deskriptiven Daten der ANCOVA mit Messwiederholung der im Verlauf der Stress-/Ruhebedingung erhobenen Cortisolwerte für die Stichprobe ohne 3. Semester in Tabelle VI dargestellt.

Anschließend folgen die deskriptiven Daten für die Gesamtstichprobe in Tabelle VII sowie die Darstellung der Cortisolstressreaktionen der männlichen und weiblichen Probanden in Abbildung VII.

Tabelle VI: Resultate der ANCOVA mit Messwiederholung für die Cortisolwerte in der Stress-/Ruhebedingung ohne Probandinnen und Probanden des 3. Semesters (n = 64).

	F	p	η^2	ε
Zeit	$F_{5/295} = 36,74$	0,00	0,38	0,40
Zeit x Gruppe	$F_{5/295} = 0,98$	0,38	0,02	
Zeit x Geschlecht	$F_{5/295} = 2,71$	0,07	0,04	
Zeit x Gruppe x Geschlecht	$F_{5/295} = 1,77$	0,18	0,03	
Gruppe	$F_{1/59} = 0,46$	0,50	0,01	
Geschlecht	$F_{1/59} = 3,13$	0,08	0,05	
Gruppe x Geschlecht	$F_{1/59} = 2,30$	0,14	0,04	

Tabelle VII: Resultate der ANCOVA mit Messwiederholung für die Cortisolwerte in der Stress-/Ruhebedingung unter Einschluss der Probandinnen und Probanden des 3. Semesters (n = 80).

	F	p	η^2	ε
Zeit	$F_{5/375} = 47,39$	<0,001	0,39	0,42
Zeit x Gruppe	$F_{5/375} = 0,94$	0,45	0,01	
Zeit x Geschlecht	$F_{5/375} = 8,20$	<0,001	0,10	
Zeit x Gruppe x Geschlecht	$F_{5/375} = 0,97$	0,44	0,01	
Gruppe	$F_{1/75} = 0,35$	0,56	0,01	
Geschlecht	$F_{1/75} = 9,71$	0,001	0,12	
Gruppe x Geschlecht	$F_{1/75} = 0,41$	0,52	0,01	

In der ANCOVA mit Messwiederholung der im Verlauf des Experiments erhobenen Cortisolwerte zeigte sich für die Gesamtstichprobe n = 80 kein signifikanter Effekt der

Gruppe, weder als Haupteffekt noch in Form einer Interaktion mit den anderen Variablen (alle $F \leq 0,97$, alle $p \geq 0,44$, alle $\eta^2 = 0,01$). Ein signifikanter Haupteffekt Zeit ($F_{5/375} = 47,39$; $p < 0,001$; $\eta^2 = 0,39$; $\varepsilon = 0,42$) sowie ein signifikanter Haupteffekt Geschlecht ($F_{1/75} = 9,71$; $p = 0,001$; $\eta^2 = 0,12$) konnten dargestellt werden. Die Interaktion zwischen Zeit und Geschlecht wurde ebenfalls signifikant ($F_{5/375} = 8,20$; $p < 0,001$; $\eta^2 = 0,10$). In der folgenden Abbildung VII sind die Cortisolstressreaktionen der männlichen und weiblichen Probanden dargestellt.

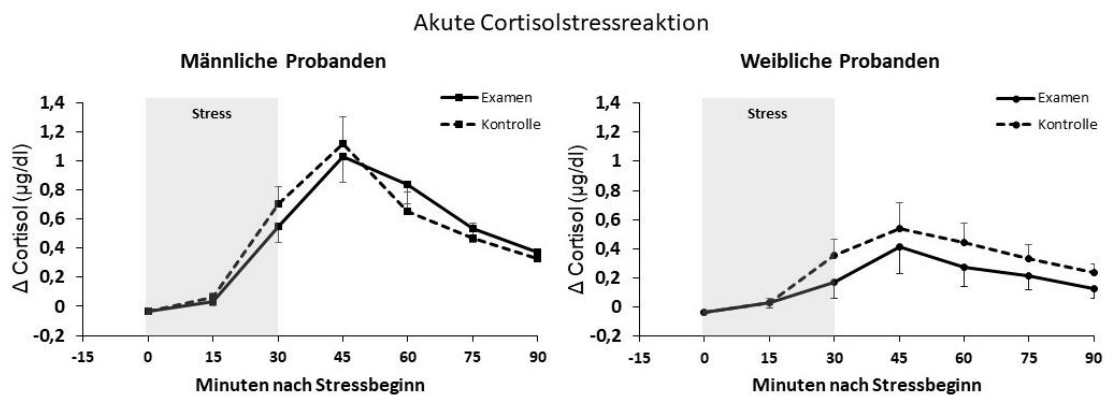


Abbildung VII: Adjustierte Mittelwerte der Differenzwerte Stress-Ruhe und Standardfehler der adjustierten Mittelwerte für die Cortisolwerte bei Examens- und Kontrollgruppe getrennt nach männlichen und weiblichen Probanden im Verlauf der Stress-/Ruhebedingung für die Stichprobe $n = 80$.

CAR

In Tabelle VIII sind die deskriptiven Daten der ANOVA mit Messwiederholung für die Cortisol-Aufwachreaktion für die Stichprobe ohne Studierende aus dem 3. Studiensemester ($n = 54$) aufgeführt. Aufgrund mangelnder Adhärenz fanden nur Daten betreffend die Messzeitpunkte 1 und 2 Eingang in die Auswertung (siehe unter 3.3.2.1 Adhärenz zum Studienprotokoll).

Tabelle VIII CAR: Resultate der ANOVA mit Messwiederholung ($n = 54$)

CAR MZP 1 + 2	F	p	η^2	ε
MZP	$F_{1/50} = 0,13$	0,72	0,00	1,00
MZP x Gruppe	$F_{1/50} = 0,03$	0,86	0,00	
MZP x Geschlecht	$F_{1/50} = 1,37$	0,25	0,03	
MZP x Gruppe x Geschlecht	$F_{1/50} = 0,03$	0,86	0,00	
Uhrzeit*	$F_{2/100} = 67,50$	<0,001	0,57	0,72
Uhrzeit* x Gruppe	$F_{2/100} = 0,50$	0,61	0,01	
Uhrzeit* x Geschlecht	$F_{2/100} = 0,59$	0,56	0,01	
Uhrzeit* x Gruppe x Geschlecht	$F_{2/100} = 0,17$	0,85	0,00	
MZP x Uhrzeit*	$F_{2/100} = 2,66$	0,08	0,05	0,91
MZP x Uhrzeit* x Gruppe	$F_{2/100} = 0,12$	0,89	0,00	
MZP x Uhrzeit* x Geschlecht	$F_{2/100} = 0,50$	0,61	0,01	
MZP x Uhrzeit* x Gruppe x Geschlecht	$F_{2/100} = 1,52$	0,22	0,03	
Gruppe	$F_{1/50} = 0,06$	0,81	0,00	
Geschlecht	$F_{1/50} = 0,51$	0,48	0,01	
Gruppe x Geschlecht	$F_{1/50} = 3,42$	0,07	0,06	

MZP (Messzeitpunkt): MZP 1: Ende des dem Ersten Abschnitts der Ärztlichen Prüfung vorangegangenen Semesters, innerhalb der ersten zwei vorlesungsfreien Wochen; MZP 2: Innerhalb von zehn Tagen vor dem schriftlichen Examen; MZP 3: In der Woche nach dem schriftlichen Examen, somit vor dem mündlichen Examen; MZP 4: An den ersten beiden Vorlesungstagen des Folgesemesters;
 Uhrzeit*: Zeitpunkt der Entnahme der Speichelproben am Morgen: 0, 30 bzw. 40 Minuten nach dem morgendlichen Erwachen.

Es folgt nun die Darstellung der Ergebnisse der erhobenen Cortisol-Aufwachreaktion für die Messzeitpunkte 1 und 2 für die Gesamtstichprobe (n = 65) unter Einbezug von Probandinnen und Probanden aus dem 3. Semester. Zunächst werden in Tabelle IX die zugrunde liegenden Adhärenzraten aufgezeigt.

Tabelle IX: Adhärenzrate hinsichtlich Einhaltung der definierten Speichelentnahmezeitpunkte zur Erfassung der CAR einschließlich Probandinnen und Probanden aus dem 3. Semester.

			MZP 1	MZP 2	MZP 3	MZP 4
			N (%)			
Examensgruppe 40						
Adhärente Probandinnen und Probanden			38 (95,0 %)	34 (85,0 %)	33 (82,5 %)	30 (75,0 %)
männlich	20		20	17	19	18
weiblich	20		18	17	14	12
Non-adhärente Probandinnen und Probanden			2	6	7	10
Kontrollgruppe 40						
Adhärente Probandinnen und Probanden			33 (82,5 %)	31 (77,5 %)	29 (72,5 %)	24 (60,0 %)
3. Semester	16					
männlich	6		5	5	5	4
weiblich	10		7	6	6	6
4. Semester *	3					
männlich	2		0	0	1	1
weiblich	1		1	1	1	1
5. Semester	21					
männlich	11		11	10	10	7
weiblich	10		9	9	6	5
Non-adhärente Probandinnen und Probanden			7	9	11	16

MZP 1: Ende des dem Ersten Abschnitts der Ärztlichen Prüfung vorangegangenen Semesters, innerhalb der ersten zwei vorlesungsfreien Wochen; MZP 2: Innerhalb von zehn Tagen vor dem schriftlichen Examen; MZP 3: In der Woche nach dem schriftlichen Examen, somit vor dem mündlichen Examen; MZP 4: An den ersten beiden Vorlesungstagen des Folgesemesters.

*: Ohne Teilnahme am Ersten Abschnitt der Ärztlichen Prüfung

In Tabelle X sind die deskriptiven Daten der ANOVA mit Messwiederholung für die Cortisol-Aufwachreaktion für die Gesamtstichprobe ($n = 65$) aufgeführt. Aufgrund mangelnder Adhärenz fanden nur Daten betreffend die Messzeitpunkte 1 und 2 Eingang in die Auswertung).

Tabelle X: CAR: Resultate der ANOVA mit Messwiederholung ($n = 65$)

CAR MZP 1 + 2	F	p	η^2	ε
MZP	$F_{1/60} = 0,74$	0,39	0,01	1,00
MZP x Gruppe	$F_{1/60} = 0,07$	0,80	0,00	
MZP x Geschlecht	$F_{1/60} = 6,42$	0,01	0,10	
MZP x Gruppe x Geschlecht	$F_{1/60} = 2,00$	0,16	0,03	
Uhrzeit*	$F_{2/120} = 82,22$	<0,001	0,58	0,71
Uhrzeit* x Gruppe	$F_{2/120} = 0,16$	0,86	0,00	
Uhrzeit* x Geschlecht	$F_{2/120} = 1,16$	0,32	0,02	
Uhrzeit* x Gruppe x Geschlecht	$F_{2/120} = 0,75$	0,48	0,01	
MZP x Uhrzeit*	$F_{2/120} = 4,74$	0,01	0,07	0,85
MZP x Uhrzeit* x Gruppe	$F_{2/120} = 0,30$	0,74	0,01	
MZP x Uhrzeit* x Geschlecht	$F_{2/120} = 0,72$	0,50	0,01	
MZP x Uhrzeit* x Gruppe x Geschlecht	$F_{2/120} = 1,49$	0,23	0,02	
Gruppe	$F_{1/60} = 0,43$	0,51	0,01	
Geschlecht	$F_{1/60} = 0,24$	0,63	0,00	
Gruppe x Geschlecht	$F_{1/60} = 5,60$	0,02	0,09	

MZP (Messzeitpunkt): MZP 1: Ende des dem Ersten Abschnitts der Ärztlichen Prüfung vorangegangenen Semesters, innerhalb der ersten zwei vorlesungsfreien Wochen; MZP 2: Innerhalb von zehn Tagen vor dem schriftlichen Examen; MZP 3: In der Woche nach dem schriftlichen Examen, somit vor dem mündlichen Examen; MZP 4: An den ersten beiden Vorlesungstagen des Folgesemesters;
Uhrzeit*: Zeitpunkt der Entnahme der Speichelpuben am Morgen: 0, 30 bzw. 40 Minuten nach dem morgendlichen Erwachen.

Abbildung VIII zeigt die zeitlichen Veränderungen in den ersten 40 Minuten nach Aufwachen in der Gesamtstichprobe separat für Männer und Frauen für die Messzeitpunkte 1 und 2.

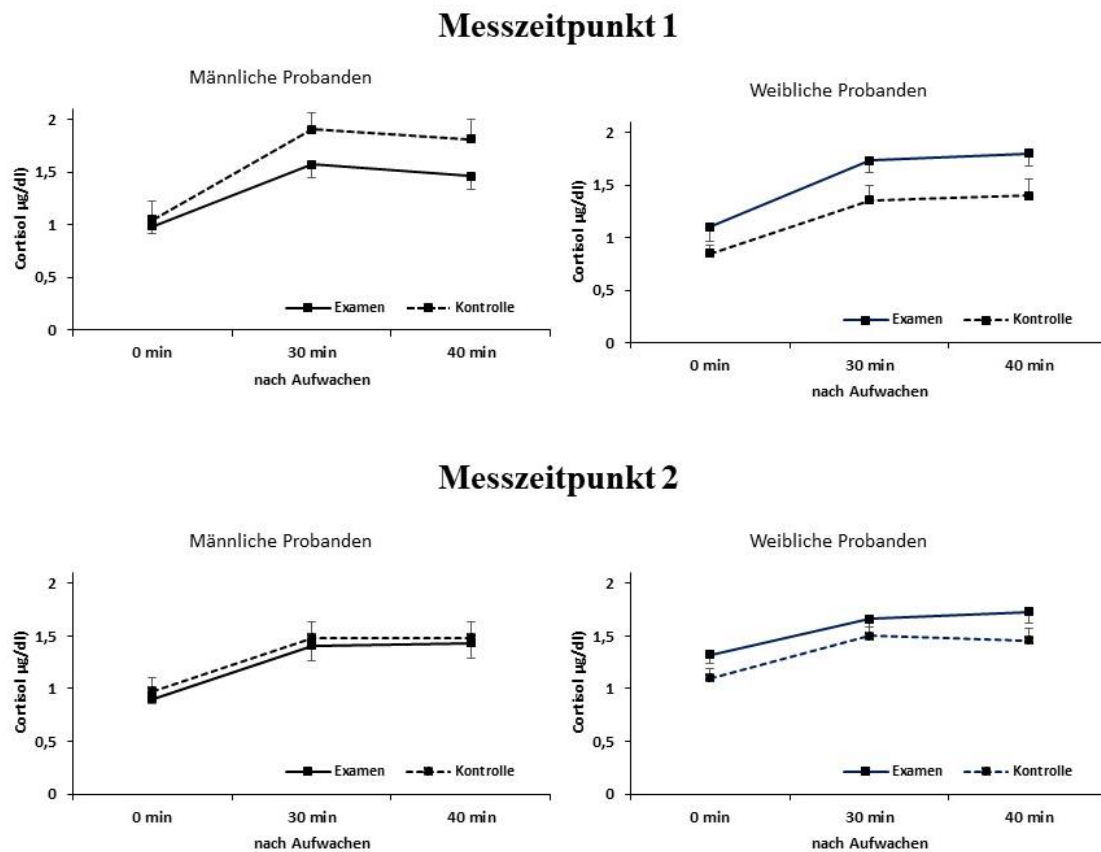


Abbildung VIII: Zeitlicher Verlauf des Speichelcortisols der Stichprobe $n = 65$ ($n = 34$ in der Examensgruppe, je 17 Frauen und 17 Männer, und $n = 31$ in der Kontrollgruppe, davon 16 Frauen und 15 Männer) in den ersten 40 Minuten nach dem Aufwachen separat für Männer und Frauen (jeweils für die Examens- und die Kontrollgruppe für die Messzeitpunkte 1 (MZIP 1: Ende des dem Ersten Abschnitts der Ärztlichen Prüfung vorangegangenen Semesters, innerhalb der ersten zwei vorlesungsfreien Wochen) und 2 (MZIP 2: Innerhalb von zehn Tagen vor dem schriftlichen Examen)).

Ergänzende Materialien

Aushang auf dem Universitätscampus bzw. in jeweiligen Semester-Facebook-Gruppen



Liebe Studierende der Humanmedizin,

im Rahmen eines Forschungsprojektes des Instituts für Medizinische Psychologie der Universität Gießen möchten wir „Endokrinologische Veränderungen im Verlauf des Medizinstudiums“ untersuchen.

Die TeilnehmerInnen sollen insgesamt acht Mal direkt nach dem Aufwachen Speichelproben entnehmen und an zwei Nachmittagen eine psychologische Aufgabe im Institut für Medizinische Psychologie, Friedrichstrasse 24 in Gießen lösen. An diesen beiden Nachmittagen werden ebenfalls Speichelproben entnommen und psychologische Fragebögen bearbeitet.

Als Entschädigung für Ihren zeitlichen Aufwand erhalten alle TeilnehmerInnen bei vollständiger Teilnahme eine Aufwandsentschädigung in Höhe von 100-150 Euro.

Voraussetzung für die Studienteilnahme:

Sie können an der Studie teilnehmen, wenn Sie StudentIn der Humanmedizin sind und im Untersuchungszeitraum am Ersten Abschnitt der Ärztlichen Prüfung teilnehmen bzw. sich ein Semester davor oder danach befinden. Sie sollten nicht älter als 30 Jahre sein und keines der folgenden Ausschlusskriterien darf auf Sie zutreffen:

- Vorliegen akuter oder chronischer Infektionen
- Vorliegen akuter Allergien
- Vorliegen von Erkrankungen des endokrinen Systems
- Regelmäßige Einnahme von Medikamenten
- Nikotinkonsum von mehr als 5 Zigaretten pro Tag oder Drogenkonsum
- Bei Frauen: Schwangerschaft
- Vergangene oder gegenwärtige psychische Erkrankungen bzw. psychiatrische oder psychologische Behandlung
- Vorherige Teilnahme an einer Studie des Instituts für Medizinische Psychologie der Universität Gießen

Wenn Sie an der Studie teilnehmen möchten oder Rückfragen haben, melden Sie sich bitte unter 0176-47755713 oder schreiben Sie uns eine E-Mail an Lara.I.Schneider@med.uni-giessen.de

Wir würden uns freuen, wenn Sie Zeit und Lust hätten, uns bei diesem Projekt zu unterstützen!

Anamnesebogen

Liebe Versuchsteilnehmerin, lieber Versuchsteilnehmer,

Vpn-Nr:

nachstehend finden Sie eine Reihe von Fragen. Bitte beantworten Sie diese wahrheitsgemäß und so genau wie möglich. Ihre Daten werden streng vertraulich behandelt werden und sind gegen unbefugten Zugriff gesichert.

Geschlecht: _____ **Alter:** _____ **Geburtsdatum (TT.MM.JJ):** _____

Größe: _____ [cm] **Gewicht:** _____ [kg] **Semester:** _____ **Physikum:** ja ☐ nein ☐

Wie belastend ist der aktuelle Studienabschnitt für Sie?

Ganz wenig bis gar nicht ☐ ein bisschen ☐ einigermaßen ☐ erheblich ☐ äusserst ☐

- | | ja | nein |
|---|--------------------------|--------------------------|
| 1. Haben Sie bisher bereits einmal an einer Studie unseres Instituts teilgenommen? | ☐ | ☐ |
| 2. Rauchen Sie? | ☐ | ☐ |
| 3. Verwenden Sie hormonelle Verhütungsmittel (Pille, Vaginalring, Implantat)? | ☐ | ☐ |
| 4. Sind Sie schwanger oder stillen Sie? | ☐ | ☐ |
| 5. Bestehen aktuelle oder chronische Infektionen / Erkrankungen?
(inkl. allergischen Erkrankungen) | ☐ | ☐ |

Wenn ja, welche? _____

- | | | |
|--|--------------------------|--------------------------|
| 6. Leiden Sie an einer Erkrankung der Nebenniere oder der Schilddrüse? | ☐ | ☐ |
| Wenn ja, welche? | _____ | _____ |

- | | | |
|--|--------------------------|--------------------------|
| 7. Sind oder waren Sie in psychiatrischer, neurologischer oder psychotherapeutischer Behandlung? | ☐ | ☐ |
|--|--------------------------|--------------------------|

- | | | |
|---|--------------------------|--------------------------|
| 8. Nehmen Sie regelmäßig Medikamente oder Nahrungsergänzungsmittel ein? | ☐ | ☐ |
|---|--------------------------|--------------------------|

Wenn ja, welche und wie oft? _____

9. Wann war der erste Tag ihrer letzten Regelblutung (Datum)? _____
- Wie sicher sind Sie sich? ☐ sehr sicher ☐ sicher ☐ weiß nicht ☐ unsicher ☐ sehr unsicher

10. Wie lange dauert bei Ihnen gewöhnlich ein Zyklus (Zeitspanne zwischen zwei Blutungen, in Tagen)? _____
- Wie sicher sind Sie sich? ☐ sehr sicher ☐ sicher ☐ weiß nicht ☐ unsicher ☐ sehr unsicher

- | | | |
|--|--------------------------|--------------------------|
| 11. Hatten Sie vor kurzem eine Impfung oder steht eine solche bevor? | ☐ | ☐ |
| Wenn ja, welche Art von Impfung und wann? | _____ | _____ |

- | | | |
|--|--------------------------|--------------------------|
| 12. Hatten Sie vor kurzem eine Prüfung oder steht eine solche bevor? | ☐ | ☐ |
| Wenn ja, welche Art von Prüfung und wann? | _____ | _____ |

- | | | |
|-----------------------------------|--------------------------|--------------------------|
| 13. Treiben Sie regelmäßig Sport? | ☐ | ☐ |
| Wenn ja, welche Form und wie oft? | _____ | _____ |

- | | | |
|--|--------------------------|--------------------------|
| 14. Waren Sie vor kurzem Blutspenden oder haben Sie vor, Blutspenden zu gehen? | ☐ | ☐ |
| Wenn ja, wann? | _____ | _____ |

- | | | |
|--|--------------------------------|---------------------------------|
| 15. Sind Sie Links- oder Rechtshänder? | links ☐ | rechts ☐ |
|--|--------------------------------|---------------------------------|

Merkblatt zur Studie „Endokrinologische Veränderungen im Verlauf des Medizinstudiums“

Liebe Probandin, lieber Proband,

für die Untersuchung „Endokrinologische Veränderungen im Verlauf des Medizinstudiums“ ist zur Erhebung der endokrinologischen Parameter das morgendliche Sammeln von Speichel notwendig.

Am Abend vor einer Speichelsammlung füllen Sie bitte den beiliegenden Fragebogen aus und legen Sie vor dem Schlafengehen die so genannte Actiwatch® an Ihr Handgelenk der nicht dominanten Hand an. Als Rechtshänder müssen Sie die Actiwatch® also am linken Handgelenk tragen.

Die Actiwatch® wird nun Ihre Schlafphasen aufzeichnen, sodass wir die Qualität, die Dauer und die Effizienz Ihres Nachtschlafes erheben können.

Die morgendliche Speichelsammlung besteht aus drei Proben. Sie werden diese morgendliche Speichelsammlung zu vier verschiedenen festgelegten Terminen an jeweils zwei aufeinanderfolgenden Tagen morgens direkt nach dem Aufwachen mithilfe von Salivetten (Anwendungshinweise siehe unten) selbst durchführen.

An den jeweiligen Tagen wachen Sie bitte zwischen 6:00 und 8:00 Uhr auf (Wecker stellen!) und gehen mindestens sechs Stunden vor dem geplanten Aufwachzeitpunkt zu Bett. Bitte vermeiden Sie am Vorabend exzessiven Alkoholkonsum oder ähnliches, da hierdurch die Laborparameter verfälscht werden könnten!

An den Tagen der Speichelentnahme ist es sehr wichtig, dass Sie bis nach der 3. Speichelprobe (40 Minuten nach dem Aufwachen):

- **nicht die Zähne putzen**
- **nichts trinken außer Wasser**
- **nicht rauchen**
- **nichts essen**
- **keinen anstrengenden Sport betreiben**

Die erste der beiden Proben entnehmen Sie **unmittelbar** nach dem Aufwachen, d. h. noch im Bett liegend - dies ist äußerst wichtig! Die zweite Probe erfolgt dann 30 Minuten später, die dritte Probe noch einmal 10 Minuten danach (d. h. 40 Minuten nach dem Aufwachen).

1. Speichelprobe: direkt nach dem Aufwachen **OHNE** aufzustehen
2. Speichelprobe: 30 Minuten nach dem Aufwachen
3. Speichelprobe: 40 Minuten nach dem Aufwachen

Danach dürfen Sie dann alles tun, was gefällt!

Zusätzlich erhalten Sie für die Speichelentnahmen jeweils einen Protokollbogen, den Sie bitte parallel zu den Speichelentnahmen ausfüllen.

Sollten Sie die Messzeitpunkte durcheinandergebracht oder in anderer Weise das Protokoll nicht eingehalten haben, dokumentieren Sie dies bitte!

Instruktion für die Anwendung von Salivetten:

Die Speichelproben führen Sie durch, indem Sie **genau eine** Watterolle aus dem weißen Kunststoffbehälter entnehmen und solange darauf kauen, bis sie mit Speichel gefüllt ist (ca. 3 Minuten).

Durch einen Chip im Deckel des weißen Kunststoffbehälters, welcher jede Öffnung des Gefäßes speichert, erlangen wir eine objektive Kontrolle darüber, ob und wann Sie die Speichelproben gesammelt haben!

Nach etwa drei Minuten Speichelsammlung entnehmen Sie das nun mit Speichel vollgesaugte Watteröllchen und geben es in das entsprechend beschriftete Kunststoffröhrchen, welches Sie fest verschließen.

Bitte achten Sie besonders darauf, die entsprechenden Proben in das richtige Kunststoffröhrchen zu geben, da nur so eine Auswertung im Labor stattfinden kann!

Lagern Sie die Salivetten ab dann möglichst kühl, am besten im Gefrierfach Ihres Kühlschranks oder in der Tiefkühltruhe und bringen Sie Ihre Speichelproben zum nächsten Termin mit ins Institut.

Bitte gehen Sie sorgsam mit der Actiwatch ® und dem Kunststoffbehälter um! Beides sollte trocken und bei Raumtemperatur aufbewahrt werden! Bitte geben Sie beides am Ende der Studie im Institut ab!

Sollten Sie Rückfragen haben, kontaktieren Sie uns jederzeit unter:

Cand. med. Lara Schneider, 0176 477 55 713

Einwilligungserklärung

Name des Probanden in Druckbuchstaben

geb. am _____ Teilnehmer-Nr. _____

Anhand der ausgehändigten Probandeninformation habe ich mir einen Überblick über die wissenschaftliche Studie „endokrinologische Veränderungen im Verlauf des Medizinstudiums“ verschafft. Außerdem ist am _____ ein ausführliches Gespräch mit mir geführt worden. Gegenstand des Gesprächs war der nähere Inhalt und der praktische Ablauf. Eine Studienteilnahme ist mit keinen Risiken verbunden. Weiterhin wurde ich dabei über bestimmte Verhaltenskriterien informiert, die ich im Untersuchungszeitraum einzuhalten habe. Dies dient der Vergleichbarkeit meiner Daten mit denen von anderen und verhindert eine Verzerrung der Ergebnisse. Ich habe die Probandeninformation sowie die hier nachfolgend abgedruckte Datenschutzerklärung gelesen und verstanden und hatte Gelegenheit, mit der Versuchsleitung über die Durchführung dieser wissenschaftlichen Studie zu sprechen. Alle meine Fragen wurden zufriedenstellend beantwortet und ich hatte genügend Zeit, mich zu entscheiden.

Datenschutz:

Die Durchführung der Studie erfordert es, dass von mir personenbezogene Daten, insbesondere Angaben zu meiner Gesundheit, erhoben, aufgezeichnet und weiter bearbeitet werden. Die Daten sowie persönliche Informationen von mir, die zur Abklärung einer möglichen Studienteilnahme in einem Erstgespräch erfragt werden, werden pseudonymisiert, d.h. unter anderem Namen ohne Zuordnung zu meiner Person, niedergeschrieben oder elektronisch gespeichert. Dies unterliegt strengen spezialgesetzlichen Bestimmungen bezüglich des Datenschutzes, die restriktiv eingehalten werden. **Alle darüber hinaus von mir gewonnen Daten werden pseudonymisiert (verschlüsselt) behandelt und somit Dritten eine Zuordnung meiner Person zu den Daten nicht ermöglicht.**

Ich erkläre mich damit einverstanden, dass meine Daten in Papierform sowie auf elektronischen Datenträgern im Institut für Medizinische Psychologie der Universität Gießen aufgezeichnet werden. Die erhobenen Daten dürfen zum Zwecke der wissenschaftlichen Auswertung weiterverarbeitet werden. Eine Nutzung der von mir entnommenen Proben über die für diese Untersuchung relevanten und genannten Analysen hinaus ist nicht gestattet bzw. bedarf meiner erneuten schriftlichen Einwilligung.

Außerdem erkläre ich mich damit einverstanden, dass meine Daten nach Beendigung oder Abbruch der Studie zehn Jahre aufbewahrt werden. Danach werden alle Daten gelöscht. Sollte ich es wünschen, darf ich Einsicht in die von mir erhobenen Daten erhalten. Für den Fall, dass ich meine Studienteilnahme widerrufe sollte, kann ich darauf bestehen, dass die von mir bis dahin erhobenen Daten gelöscht werden.

Ich verpflichte mich, zu den mit der Versuchsleitung vereinbarten Terminen pünktlich am

vereinbarten Ort zu erscheinen. Sollte ich zu einem Termin aus dringenden Gründen verhindert sein, verpflichtet sich die Versuchsleitung, wohlwollend zu prüfen, ob eine Verschiebung des Termins und damit eine Gewährung des Probandenhonorars trotzdem möglich ist. Sollte ich während der Dauer der Studie am ersten Abschnitt der Ärztlichen Prüfung teilnehmen, verpflichte ich mich, den Termin für meine mündliche Prüfung der Versuchsleitung unverzüglich mitzuteilen, sobald ich diesen Termin selbst erfahren habe.

Ich weiß, dass mir ein Probandenhonorar nur dann zusteht, wenn ich alle bis hierhin genannten Bedingungen erfülle.

Ich wurde darüber informiert, dass ich vor jedem Einsatz als ProbandIn der Versuchsleitung gegenüber alle ärztlichen Behandlungen und diagnostischen Maßnahmen (auch Impfungen, Blutspenden, Arzneimittelleinnahmen, Diätaufgaben, psychotherapeutische Behandlung), die Auswirkungen auf meinen Gesundheitszustand haben könnten, anzugeben habe. Ich leide im Moment unter keiner Erkrankung oder gesundheitlichen Störung bzw. habe die Versuchsleitung über folgende Störungen informiert:

Ich weiß, dass ich an der Untersuchung nicht teilnehmen darf, wenn eines der folgenden *Ausschlusskriterien* auf mich zutrifft:

- Vorliegen akuter oder chronischer Infektionen, akuter Allergien oder von Erkrankungen des endokrinen Systems,
- regelmäßige Einnahme von Medikamenten
- Nikotinkonsum von mehr als 5 Zigaretten pro Tag oder Drogenkonsum
- Schwangerschaft
- Vergangene oder gegenwärtige psychische Erkrankungen bzw. psychiatrische oder psychologische Behandlung

Außerdem erkläre ich mich bereit einen Tag vor und an den Untersuchungstagen folgende Verhaltensregeln einzuhalten:

An den Tagen vor den morgendlichen Speichelentnahmen:

- Keinen Alkoholkonsum
- Keine übermäßige sportliche Betätigung
- Mindestmaß an Schlaf von 6 Stunden in den Nächten vor den Erhebungstagen

An den Tagen der morgendlichen Speichelentnahmen:

- keine Nahrungs- oder Flüssigkeitszufuhr, kein Zähneputzen und kein Nikotinkonsum in der Zeit der Speichelentnahmen (vom Aufwachen bis 40 Minuten danach).

Am den jeweiligen Tagen vor der Laboruntersuchung:

- Keinen Alkoholkonsum
- Keine übermäßige sportliche Betätigung
- Mindestmaß an Schlaf von 6 Stunden in den Nächten vor den Erhebungstagen

Am Tag der Untersuchung:

Ehrenwörtliche Erklärung

„Hiermit erkläre ich, dass ich die vorliegende Arbeit selbständig und ohne zulässige Hilfe oder Benutzung anderer als der angegebenen Hilfsmittel angefertigt habe. Alle Textstellen, die wortwörtlich oder sinngemäß aus veröffentlichten oder nichtveröffentlichten Schriften entnommen sind, und alle Angaben, die auf mündlichen Auskünften beruhen, sind als solche kenntlich gemacht. Bei den von mir durchgeführten und in der Dissertation erwähnten Untersuchungen habe ich die Grundsätze guter wissenschaftlicher Praxis, wie sie in der „Satzung der Justus-Liebig-Universität Gießen zur Sicherung guter wissenschaftlicher Praxis“ niedergelegt sind, eingehalten sowie ethische, datenschutzrechtliche und tierschutzrechtliche Grundsätze befolgt. Ich versichere, dass Dritte von mir weder unmittelbar noch mittelbar geldwerte Leistungen für Arbeiten erhalten haben, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertation stehen, und dass die vorgelegte Arbeit weder im Inland noch im Ausland in gleicher oder ähnlicher Form einer anderen Prüfungsbehörde zum Zweck einer Promotion oder eines anderen Prüfungsverfahrens vorgelegt wurde. Alles aus anderen Quellen und von anderen Personen übernommene Material, das in der Arbeit verwendet wurde oder auf das direkt Bezug genommen wird, wurde als solches kenntlich gemacht. Insbesondere wurden alle Personen genannt, die direkt und indirekt an der Entstehung der vorliegenden Arbeit beteiligt waren. Mit der Überprüfung meiner Arbeit durch eine Plagiatserkennungssoftware bzw. ein internetbasiertes Softwareprogramm erkläre ich mich einverstanden.“

Ort/Datum

Unterschrift

Danksagung

Mit Beendigung meiner Dissertation bedanke ich mich bei meiner Hauptbetreuerin Frau Prof. Dr. Renate Deinzer und meiner Nebenbetreuerin Frau Dr. Ulrike Weik für die engagierte Begleitung während der Planung, Durchführung und Niederschrift dieser Arbeit. Beide Betreuerinnen standen mir mit fachlichen Hinweisen und kritischen Anregungen in allen Arbeitsphasen stets hilfreich und motivierend zur Seite. Im Besonderen danke ich Frau Dr. Ulrike Weik für die vielen Ratschläge und Tipps, die mir die Datenerhebung, die Auswertung und schließlich das Verfassen meiner Dissertation maßgeblich erleichterten. Durch ihre zugewandte, unterstützende Begleitung im wissenschaftlichen aber auch im persönlichen Kontext leistete sie einen entscheidenden Beitrag zum Gelingen meines Promotionsvorhabens.

Weiterhin gilt mein Dank dem gesamten Team des Instituts für Medizinische Psychologie der Justus-Liebig-Universität, Gießen. Nur durch die persönliche Mitwirkung an der Durchführung des Experiments, aber auch durch die kontinuierliche Unterstützung in formellen wie organisatorischen Fragestellungen konnte diese Studie erfolgreich durchgeführt werden.

Großer Dank gilt meiner Familie und meinen Eltern, die mir mein Studium der Humanmedizin und die daran anschließende Promotion ermöglichten. Im Besonderen danke ich meinem Ehemann, der mich während meines Promotionsverfahrens bedingungslos unterstützt hat und mir auch in schwierigen Arbeitsphasen seelisch-moralisch zur Seite stand.