

Veränderungen der Konzentrationen von Cortisol, brain-derived neurotrophic factor (BDNF) und secreted Ly6/uPAR-related protein-1 (SLURP-1) im Haar von weiblichen Medizinstudierenden unter akutem akademischem Stress

Inauguraldissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin

des Fachbereichs Medizin

der Justus-Liebig-Universität Gießen

vorgelegt von Thalheimer, Lara Anna-Sophie

aus Heidelberg

Gießen 2024

Veränderungen der Konzentrationen von Cortisol, brain-derived neurotrophic factor (BDNF) und secreted Ly6/uPAR-related protein-1 (SLURP-1) im Haar von weiblichen Medizinstudierenden unter akutem akademischem Stress

Inauguraldissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin

des Fachbereichs Medizin

der Justus-Liebig-Universität Gießen

vorgelegt von Thalheimer, Lara Anna-Sophie

aus Heidelberg

Gießen 2024

Aus dem Fachbereich Medizin der Justus-Liebig-Universität Gießen

Klinik für Psychosomatik und Psychotherapie, Forschungsbereich
Psychoneuroimmunologie der Justus-Liebig-Universität Gießen

Betreuerin/Gutachterin: Prof. Dr. Eva Peters

Gutachter: Prof. Dr. Dr. Reinhard Dettmeyer

Vorsitzende der Prüfungskommission: Prof. Dr. Soni Savai Pullamsetti

Mitglied der Prüfungskommission: Prof. Dr. Malgorzata Kolodziej-Hübener

Tag der Disputation: 20.01.2025

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung.....	1
1.1 Modelle für Stressentstehung.....	1
1.1.1 Die Anfänge der Stressforschung: Das physiologische Stressmodell nach Hans Selye und die "fight or flight"-Reaktion nach Walter Cannon.....	1
1.1.2 Transaktionales Stressmodell nach Richard Lazarus.....	2
1.1.3 Psychoendokrines Stressmodell nach Henry.....	4
1.1.4 Warum unterschiedliche Arten von Stress unterschiedliche Auswirkungen auf den Körper haben.....	4
1.1.5 Sind Frauen anfälliger für Stress? Interindividuelle und geschlechtsspezifische Unterschiede im Stresserleben.....	5
1.1.6 Die historische Entwicklung der Stressmodelle und ihre Bedeutung für die aktuelle Fragestellung.....	6
1.2 Physiologische Grundlagen der Stressreaktion.....	7
1.2.1 Sympathische Stressachse.....	7
1.2.2 Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-Achse.....	8
1.2.3 Neuropeptid-Neutrophin-Achse.....	15
1.2.4 Neuronales und non-neuronales cholinerges System.....	17
1.3 Biologische Materialien für die Stressforschung: Das Haar als non-invasive Bioprobe.....	21
1.3.1 Der Aufbau der menschlichen Haare.....	21
1.3.2 Die Funktion der Haare.....	23
1.3.3 Der Zyklus des Haarwachstums.....	24
1.3.4 Einflüsse auf den Haarzyklus und die „Brain-Skin Connection“.....	26
1.3.5 Haare und Diagnostik.....	28
1.4 Zielsetzung und Hypothesen.....	29
2. Material und Methoden.....	30
2.1 Organisatorische Voraussetzungen.....	30
2.2 Ethik.....	30
2.3 Studiendesign.....	31
2.4 Kollektiv.....	32
2.4.1 Einschlusskriterien.....	32
2.4.2 Ausschlusskriterien.....	32
2.5 Studienverlauf.....	33
2.6 Fragebögen.....	33
2.6.1 MDBF-Langform (Mehrdimensionaler Befindlichkeitsfragebogen).....	34

2.6.2 PSQ-30 (Perceived-Stress-Questionnaire 30).....	34
2.6.3 PHQ (Patient Health Questionnaire)	34
2.6.4 PSS (Perceived Stress Scale)	35
2.6.5 HADS (Hospital Anxiety and Depression Scale).....	35
2.6.6 STAI (State-Trait Anxiety Inventory).....	36
2.6.7 SF-12 (Short-Form-12).....	36
2.6.8 COPE (Coping Orientation to Problems Experienced).....	36
2.6.9 SOMS-7T (Screening of Somatoform Disorders).....	37
2.6.10 IES (Impact of Event Scale)	37
2.7 Haarproben	38
2.7.1 Probenaufbereitung	38
2.7.1.1 Haarfollikel	38
2.7.1.2 Haarsträhnen.....	39
2.7.1.3 ELISA-Messungen (Enzyme-linked-Immunoassays)	40
2.7.1.4 Cortisol-ELISA	41
2.7.1.5 BDNF-ELISA.....	43
2.7.1.6 SLURP-1-ELISA	44
2.7.2 Puffer und Lösungsmittel	46
2.7.3 Verwendete Geräte.....	46
2.8 Statistik.....	48
2.8.1 Datenmanagement.....	48
2.8.2 Analyseform und Stichprobenumfang	49
2.8.3 Statistische Auswertung.....	49
3. Ergebnisse	50
3.1 Probandencharakteristika	50
3.2 Darstellung von Angst-, Stress- und Depressionserleben, sowie Somatisierung im Verlauf der Studienteilnahme.....	52
3.2.1 Auswertung der Veränderung in Abhängigkeit von Zeitpunkt und Gruppe	52
3.2.2 Auswertung der Unterschiede in den jeweiligen Gruppen zwischen beiden Zeitpunkten	59
3.3 Veränderung der Haar-Konzentrationen der biologischen Marker im Verlauf der Studienteilnahme	63
3.3.1 Cortisol	63
3.3.2 BDNF.....	64
3.3.3 SLURP-1	65

3.4 Korrelation zwischen psychisch und physisch wahrgenommenem Stress und den biologischen Markern im Haar	67
3.5 Unerwartete Ereignisse	68
4. Diskussion	69
4.1 Das Examen führt zu einem signifikant erhöhtem Stress- und Angsterleben sowie subklinisch depressiven Symptomen	70
4.2 Examensstress verursacht somatische Symptome	72
4.3 Examensstress führt zu einem Abfall der Cortisol-Konzentration und einem Anstieg der BDNF- und SLURP-1-Konzentration.....	72
4.3.1 Erstmaliger Nachweis von SLURP-1 im Haar sowie insgesamt verminderte SLURP-1-Konzentration im Haar der Examensgruppe.....	73
4.3.2 Cortisol verhält sich gegensätzlich zum Stress- Angst und Depressionserleben	74
4.3.3 BDNF korreliert negativ mit somatischen Beschwerden	76
4.4 Chronischer Stress, Praktisches Jahr oder kein Stress?.....	78
4.5 Relevanz der Messmethode	83
4.6 Repräsentativität der Studie	84
4.7 Limitationen der Arbeit	85
4.8 Ausblick	86
5. Zusammenfassung.....	88
Summary	89
6. Abbildungsverzeichnis.....	91
7. Tabellenverzeichnis	94
8. Literaturverzeichnis.....	95
9. Anhang.....	126
9.1 Fragebögen.....	126
9.2 Publikationsverzeichnis	154
Danksagung	156

1. Einleitung

Stress kann überlebenswichtig sein, um die körperliche Integrität aufrecht zu erhalten. Dennoch findet die Devise „Stress macht krank“ breiten Konsens in der modernen Gesellschaft. Häufig vermutete Gründe sind Zeitnot, Leistungsdruck, ständig wachsende Herausforderungen im beruflichen und privaten Leben. In unserer heutigen Gesellschaft scheinen solche Stressoren omnipräsent zu sein. Vor allem langanhaltendem Stress wird zugeschrieben, dass er weitreichende Folgen für den Organismus haben kann. Infolgedessen kann dieser zum Ausbruch von chronischen, nicht ansteckenden Krankheiten, den sogenannten non-communicable diseases, wie beispielsweise Magenulcera, Exazerbationen von atopischen Krankheiten oder Haarausfall, aber auch Depressionen oder Burn-outs führen (Herman et al. 2016; Levenstein et al. 2015; Peters 2016; Pratt et al. 2017; Yang et al. 2015).

Laut Dachverband der Betriebskrankenkassen (BKK) haben vor allem Depressionen beziehungsweise Burn-outs drastische Folgen bezüglich der Krankschreibungen: Durchschnittlich 39 Fehltag je Fall sind hierbei dokumentiert (Kliner et al. 2015). Was jedoch auf biologischer Ebene im Körper passiert und vor allem welche langfristigen Folgen sich daraus ergeben, wenn Stress biologisch wirksam wird, ist oft noch unklar. Insbesondere fehlen biologische Marker für die Identifikation von potenziell gesundheitsschädlichen Stressoren. In der hier vorgelegten Arbeit wird akademischer Stress psychometrisch und biologisch charakterisiert.

1.1 Modelle für Stressentstehung

1.1.1 Die Anfänge der Stressforschung: Das physiologische Stressmodell nach Hans Selye und die "fight or flight"-Reaktion nach Walter Cannon

Hans Selye war der erste Wissenschaftler, der unspezifische Symptome einer Krankheit wie Müdigkeit, Gewichtsverlust, Appetitlosigkeit, mit andauerndem Stress in Zusammenhang brachte (Selye 1976). Des Weiteren zeigte er an Tierexperimenten, dass akute Stresssituationen mit einer Aktivierung der Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-Achse (HPA-Achse) einhergehen. Selyes Ansatz war es zu zeigen, dass ein akuter Stressor eine andere Reaktion hervorruft als ein immerwährender, chronischer Stressor. Dieses Phänomen nannte er zunächst „general adaption syndrom“ und wurde später in der Literatur als „Selye’s Syndrome“ beschrieben (Selye 1998). Dem Syndrom zufolge gibt es verschiedene Stress-Phasen: Die Alarm Reaktion, die Phase des

Widerstandes und die Phase der Ermüdung. Stress ist hierbei sozusagen eine Ereignisabfolge, beschreibt also nicht nur den psychologischen Zustand und tritt bei allen Patienten auf, die eine Erkrankung haben (Selye 1976). Dieser Vorgang variiert stark vom Vorgang des „fight or flight“ Konzepts bei akutem Stress, welches erstmals von Walter Cannon 1915 beschrieben wurde. Laut Cannon kommt es hierbei zur Ausschüttung von Adrenalin und Noradrenalin (Tan und Yip 2018; Viner 1999). Selye war demzufolge der erste Wissenschaftler, der zwischen akutem und chronischem Stress unterschieden hat.

Sowohl bei mildem als auch bei moderatem bis hohem Stress ist die Stressantwort ein lebenswichtiger biologischer Prozess des Körpers, um sich vor umfeldbedingten und pathologischen Begebenheiten zu schützen und die körperliche Integrität aufrecht zu erhalten. Hans Selye hatte bereits 1975 verschiedene Stufen von Stress etabliert. Milder Stress, der mit einem Erfolgserlebnis verbunden ist, definierte er als sogenannten „Eustress“ („Eu“= Euphoria) und beschreibt diesen als durchaus positiv. Dieses Level an Stress fördert die Widerstands- und Leistungsfähigkeit des Körpers. Im Gegensatz dazu steht „Distress“, der durch nicht zu bewältigende Herausforderungen verbunden mit Scheitern, Frustration und selbstzerstörerischem Verhalten gekennzeichnet ist (Selye 1975; Selye 1976). Dies kann ebenso auf zellulärer Ebene beobachtet werden. Eustress (= milder-moderater Stress) kann hierbei zur Anpassung und ebenso erhöhter Widerstandsfähigkeit führen. Distress (= hoher Stress) führt unter anderem zum Zelltod (Peksel et al. 2017).

1.1.2 Transaktionales Stressmodell nach Richard Lazarus

Der Psychologe Richard Lazarus veröffentlichte 1984 das sogenannte „Transaktionale Stressmodell“ (Lazarus und Folkman 1984). Hierbei geht es vor allem um die interindividuellen Unterschiede der Bearbeitung von Stresssituationen. Im Zentrum steht hierbei die subjektive Bewertung der Situation durch die Betroffenen und nicht die situationsauslösenden Faktoren, auch Stressoren genannt. Wichtig ist außerdem, dass es zu einer dreistufigen Bewertung der bedrohlichen Situation kommt (s. Abbildung 1). Die Einstufung eines Stressors als „Distress“ wird demzufolge aufgrund der subjektiven Bewertung eines Ereignisses vorgenommen.

Während der *Primären Bewertung (Primary Appraisal)* wird die stressende Situation eingestuft als:

1. Herausforderung (challenge),

2. Bedrohung (threat),

3. Schädigung/Verlust (harm/loss).

Daran anschließend kommt die **Zweite Bewertung (Secondary Appraisal)**, während der die zur Verfügung stehenden Ressourcen überprüft werden. Unter diesen Ressourcen versteht man beispielsweise angeeignete Fähigkeiten, das Selbstbewusstsein, die finanzielle Situation oder das Vorhandensein von potenziell helfenden Personen. Werden diese als nicht ausreichend eingestuft, wird eine Stresssituation ausgelöst. Diese Stresssituation löst eine Anpassungsreaktion in Form einer Bewältigungsstrategie (coping) aus, um mit der Bedrohung umzugehen. Dies kann in Form von Aggressionen, Flucht oder Änderung der Bedingungen vonstattengehen. Durch Erfolg oder Misserfolg lernt der Mensch welche Bewältigungsstrategien sinnvoll und nützlich sind.

Die dritte Stufe ist die **Neubewertung (Reappraisal)**, die den Erfolg der Bewältigungsstrategie bewertet, um etwaige Anpassungen vorzunehmen. So kann beispielsweise eine vorerst als „Bedrohung“ eingestufte Situation nach der Neubewertung in eine „Herausforderung“ übergehen (Lazarus 1999).

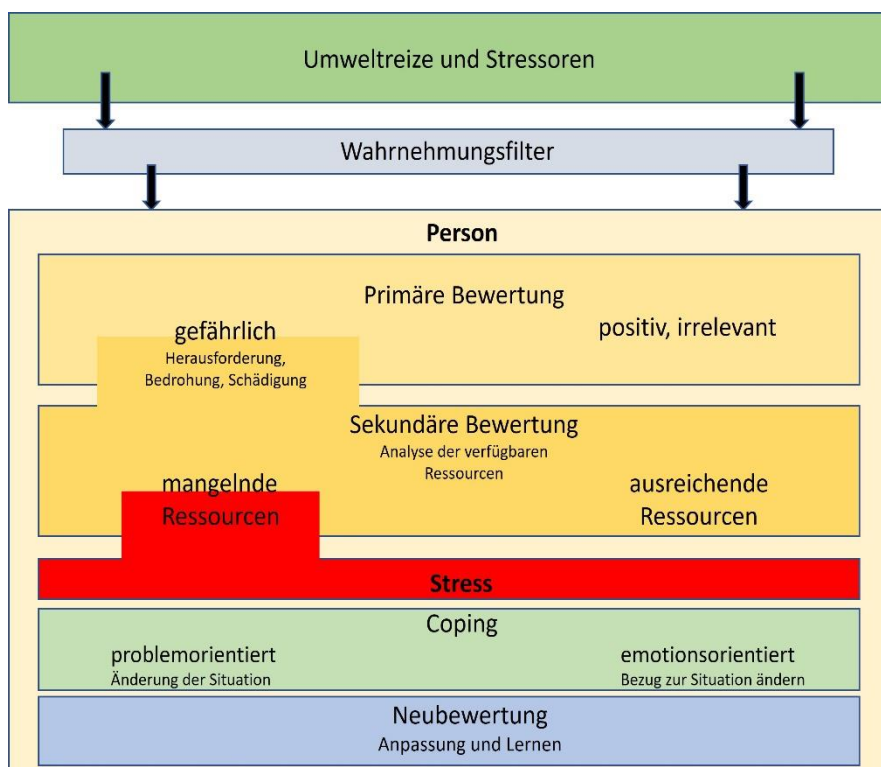


Abbildung 1: Transaktionales Stressmodell nach Lazarus mit drei Bewertungsstufen: Primäre Bewertung (Einstufung der Situation), Sekundäre Bewertung (Ressourcenüberprüfung) und Neubewertung.

1.1.3 Psychoendokrines Stressmodell nach Henry

James P. Henry veröffentlichte 1986 erstmals ein Stressmodell, das einen Zusammenhang herstellt zwischen der durch Stressreize ausgelösten Emotion und der spezifischen endokrinologischen und physiologischen Reaktion (Henry und Stephens 2013; Ising und Braun 2000; Ketz 1979; Henry 1986). Bestimmte Stressoren provozieren hierbei die Ausschüttung bestimmter Hormone, welche wiederum eine spezifische emotionale Reaktion hervorrufen. Diese mündet dann in einer physiologischen Reaktion. Durch Ärger und Wut ist ein Noradrenalin- und Testosteron-Anstieg zu verzeichnen, um den Körper kampfbereit zu machen. Eingeleitet wird demzufolge eine „fight-Reaktion“. Angst führt zu einer Steigerung von Adrenalin, triggert ein Fluchtverhalten, löst also eine „flight-Reaktion“ aus. Stressoren, bei denen weder das „fight“- noch das „flight“-Konzept eine Lösung bieten, münden schlussendlich in einer Depression mit einhergehendem Gefühl des Kontrollverlusts und der Unterordnung. Hier zeigt sich laut Henry ein Cortisol-Anstieg und ein Testosteron-Abfall. Mit diesem Stressmodell wird also eine stimulusspezifische, endokrinologische Reaktion beschrieben (Faller und Lang 2006; Henry 1986).

1.1.4 Warum unterschiedliche Arten von Stress unterschiedliche Auswirkungen auf den Körper haben

Stress ist ein komplexer physiologischer Zustand, der durch Anpassungsmechanismen des Individuums an Umstände und Situationen gekennzeichnet ist. Man unterscheidet hierbei zwischen akutem und chronischem Stress, aber auch zwischen physiologischem, psychologisch-sozialem und akademischem Stress.

Zwischen akutem und chronischem Stress zu unterscheiden, ist wichtig, da langanhaltender Stress negative Auswirkungen auf die Gesundheit haben kann (Yaribeygi et al. 2017; McGonagle und Kessler 1990). Der akute Stress, beispielsweise das morgendliche Aufstehen oder das Schreiben einer Klausur, bedeutet eine punktuelle, zeitlich begrenzte Belastung und bewirkt eine schnelle Anpassungsreaktion unseres Körpers durch die Aktivierung oder Inhibierung verschiedener biologischer Prozesse. Chronischer Stress entsteht, wenn der Stressor, der eine akute Stressreaktion auslöst über einen langen Zeitraum anhält. Beispielsweise bei Menschen, die einen fordernden Beruf ausüben, aber auch bei Menschen mit zu pflegenden Angehörigen. Darüber hinaus sind Patienten mit chronischen Erkrankungen einem dauerhaftem Stressor ausgesetzt (Straub und Cutolo 2018). Auch traumatisierte Patienten sind betroffen, da die Bedrohung, die

durch den Stimulus ausgelöst wird, für einen längeren Zeitraum präsent scheint, auch wenn dieser nicht mehr vorhanden ist (Miller et al. 2007).

Physiologischer Stress äußert sich durch eine unangenehme sensorisch-emotionale subjektive Wahrnehmung, die eine Gefahr für die körperliche Integrität bedeutet, einhergehend mit potenziellen Gewebeschäden. Beispiele hierfür wären Schmerzen, Hunger und oxidativer Stress (Colaianna et al. 2013; Kogler et al. 2015; Price 2000). Psychischer Stress, oder auch psychosozialer Stress genannt, wird durch Situationen der sozialen Bedrohung, wie beispielsweise soziale Bewertung und Ausgrenzung, aber auch durch Situationen, in denen eine zielgerichtete Leistung verlangt wird, hervorgerufen (Pruessner et al. 2010; Kogler et al. 2015). Akzeptanz in sozialen Situationen und die Aufnahme in soziale Gruppen stellt eines der fundamentalen psychologischen Grundbedürfnisse des Menschen dar (Dickerson und Kemeny 2004; Panksepp 2003). Soziale Ausgrenzung führt hierbei zur Aktivierung der gleichen Hirnareale wie körperliche Schmerzen (Eisenberger et al. 2003). Psychologischer Stress ist eines der Hauptursachen für mentale Erkrankungen wie Depression, Angstzustände und Halluzinationen, was wiederum zu einer erhöhten Mortalitätsrate führt (Huang et al. 2020; ul Haq et al. 2018). Psychologischer Stress ist überdurchschnittlich prominent bei Universitätsstudierenden, da akademischer Stress meistens eine Bedrohungssituation, aufgrund der fehlenden Kontrollierbarkeit des Zustandes, darstellt (Huang et al. 2020). Insbesondere Medizinstudierende sind häufiger davon betroffen, verglichen mit der gleichen Altersklasse in der Allgemeinbevölkerung. Dies führt zu einer erhöhten Rate an Depression, Angstzuständen und Suizidalität unter Medizinstudierenden (Bayram und Bilgel 2008; Dyrbye et al. 2006; Schwenk et al. 2010; Kumar et al. 2019). Weibliche Medizinstudierende sind darüber hinaus nochmals häufiger betroffen (Dyrbye et al. 2006; Schwenk et al. 2010).

1.1.5 Sind Frauen anfälliger für Stress? Interindividuelle und geschlechtsspezifische Unterschiede im Stresserleben

Jeder Mensch reagiert unterschiedlich auf Stress. Oder anders ausgedrückt werden ähnliche Situationen nicht als gleichwertig stressend wahrgenommen. Hierbei spricht man von interindividuellen Unterschieden des Stresserlebens. Es wird angenommen, dass diese durch interindividuell unterschiedliche Regulationsmechanismen der HPA-Achse entstehen (Haleem et al. 2015). Darüber hinaus gibt es auch geschlechtsspezifische Unterschiede, wobei angenommen wird, dass Frauen sensibler auf Stress reagieren als

Männer (Herman et al. 2016). Auf neuronaler Ebene zeigen weibliche Mäuse eine erhöhte Sensitivität für den Corticotrophin-releasing-Factor (CRF) (Bangasser et al. 2010). Generell geht man davon aus, dass die geschlechterspezifischen Unterschiede des Stresserlebens vor allem durch die Hormone der Keimdrüsen, insbesondere Östrogen und Testosteron, vermittelt werden. Verschiedene Studien haben gezeigt, dass Östrogen die HPA-Achsen-Antwort auf Stress sensibilisiert und die Aktivität steigert, wohingegen Testosteron den gegenteiligen Effekt hat (Herman et al. 2016; Rao und Androulakis 2017; Viau und Meaney 1996; Goel et al. 2014). Dadurch dass Stress und die damit sich anschließenden verschiedenen immunsuppressiven Prozesse die Entwicklung von verschiedenen psychiatrischen, sowie autoimmunen Erkrankungen begünstigen, wird vermutet, dass geschlechtsspezifische Unterschiede hier ebenso eine Rolle spielen (Kudielka und Kirschbaum 2005; Bailey und Silver 2014).

1.1.6 Die historische Entwicklung der Stressmodelle und ihre Bedeutung für die aktuelle Fragestellung

Stress kann also sehr unterschiedlich konzeptualisiert werden und kann daher viele Formen annehmen und durch verschiedenste Situationen ausgelöst werden. Historisch gesehen sah Cannon im Jahre 1915 Stress als eine Bedrohung für den Organismus an, der zur Folge hatte, dass das sympathische Nervensystem aktiviert wird und damit die „fight or flight“-response hervorruft. Er prägte damit den Begriff der Homöostase. Selye hingegen sah 1976 Stress als einen Zustand an, gekennzeichnet durch ein immer gleiches Reaktionsmuster bei egal welchem Stressor. Dieser Zustand konnte langfristig zu pathologischen Veränderungen führen, dem sogenannten „general adaption syndrome“ (Goldstein und Kopin 2007). Lazarus sagte 1984, dass abhängig von den persönlichen Ressourcen eine Stressreaktion ausgelöst wird oder nicht, es also durchaus auf die Art des Stressors ankommt. Henry war einer der ersten, der 1986 eine spezifische endokrine Reaktion auf Stress zeigen konnte. Rückblickend ergänzen sich alle Stressmodelle, im Mittelpunkt dieser Arbeit soll aber vor allem die Unterscheidung zwischen akutem und chronischem Stress stehen. Besonderes Augenmerk liegt hierbei auf akutem akademischem Stress.

1.2 Physiologische Grundlagen der Stressreaktion

Während einer Stressreaktion werden vereinfacht gesagt vier Achsen aktiviert: Die sympathische Stressachse, die Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-Achse, die Neuropeptid-Neutrophin-Achse, sowie das neuronale- und non-neuronale-cholinerge System.

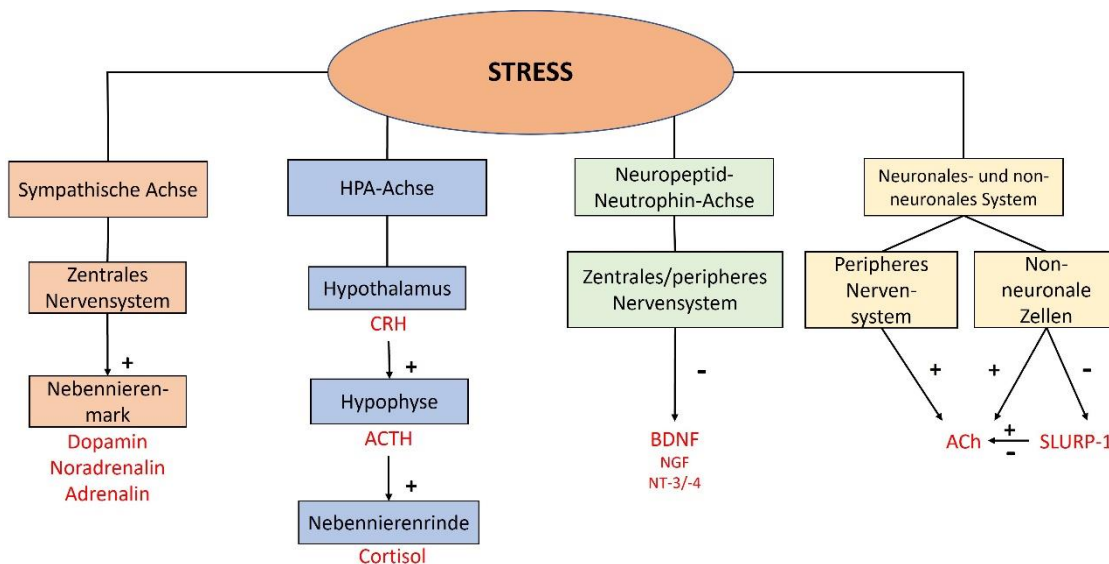


Abbildung 2: Die Stressachsen. Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-Achse (HPA), Corticotropin-Releasing-Hormon (CRH), Adrenocorticotropes-Hormon (ACTH), Brain-Derived-Neurotrophic-Factor (BDNF), Nerve-Growth-Factor (NGF), Neurotrophin-3/-4 (NT-3/-4), Acetylcholin (ACh), Secreted-mammal-ly-6/-urokinase-type-plasminogen-aktivator-receptor-related-protein (SLURP).

1.2.1 Sympathische Stressachse

Akuter Stress führt zu einer erhöhten Herzfrequenz, einer Steigerung des arteriellen Blutdrucks und einer erhöhten Hautleitfähigkeit (Wilfried Jänig 2017). Bei der sogenannten „fight-or-flight“-Response werden Transmitter aktiviert, um physiologisch adäquat auf eine Gefahr reagieren zu können (McEwen 2007). Vordergründig spielt sich im Körper vor allem die Aktivierung der sympathischen Stressachse ab. Das Herz schlägt schneller, man fängt an zu schwitzen, es kommt zur Ausschüttung von Adrenalin, Noradrenalin und Dopamin, den sogenannten Katecholaminen (s. Abbildung 2) (Goldstein 1987). Nicht nur als Reaktion auf Stress, auch bei körperlicher Aktivität kommt es zur Ausschüttung dieser Katecholamine (Euler und Hellner 1952). Viszerosomatosensorischer Stress stimuliert afferente Nervenfasern, diese wiederum aktivieren die Katecholamine und andere spinale und medulläre Nervenfasern. Diese Signale werden im Gehirn, vor allem in den Stammganglien, Hypothalamus und der Medulla,

registriert (William Tank und Lee Wong 2011). Als efferente Antwort wird unter anderem das Sympathische Nervensystem und mit diesem das Nebennierenmark aktiviert und die Konzentration der zirkulierenden Katecholamine gesteigert (Tosti-Croce et al. 1991; Mannelli et al. 1982; William Tank und Lee Wong 2011). Adrenalin wird im Nebennierenmark durch eine Methylierung aus Noradrenalin gebildet (Eisenhofer et al. 2004; Goldstein et al. 1972). Es wirkt steigernd auf die Herzfrequenz, den Blutdruck und die mentale Aktivität. Des Weiteren führt eine Adrenalinausschüttung zu einer Bronchodilatation und zur Erschlaffung der Muskulatur im Uterus (Oliver und Schäfer 1895). Neben Adrenalin wird auch Noradrenalin ausgeschüttet, welches vor allem eine effizientere Steigerung des Blutdrucks bewirkt (Kügelgen und Starke 1985). Dopamin ist ebenfalls der Gruppe der Katecholamine zuzuordnen. Dopamin wird durch die Dopamin- β -Hydroxylase in Noradrenalin umgewandelt. Es stellt somit die Vorstufe von Adrenalin und Noradrenalin dar (Flatmark 2000), was die Rolle in der Stressantwort hervorhebt. Dopamin ist außerdem ein Neurotransmitter im limbischen System des Gehirns, welches vor allem mit Belohnung und Entscheidungsfindung in Zusammenhang gebracht wird (Brooks und Berns 2013). Als vermeintlicher Gegenspieler zum sympathischen Nervensystem (Sympathikus) agiert das parasympathische Nervensystem (Parasympathikus). Zusammen mit dem enterischen Nervensystem ergeben sie das vegetative Nervensystem (Wilfried Jänig 2017). Sympathikus und Parasympathikus können nicht generalisiert als antagonistisch wirkend betrachtet werden, viel mehr ergänzen sich beide Systeme funktionell (Wilfried Jänig 2017).

1.2.2 Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-Achse

Bei einem Stressereignis kommt es zur Aktivierung der HPA-Achse, welche auch als neuroendokrine Achse bezeichnet wird (s. Abbildung 2) (Sayers und Sayers 1947). Das prominenteste Stresshormon, das Cortisol, welches bei Aktivierung der HPA-Achse ausgeschüttet wird, gilt als ein wichtiger Marker insbesondere für akuten Stress (Feldman et al. 1995). Es dient unter anderem durch Lipolyse und Gluconeogenese der Bereitstellung von Energie in Form von Glukose und wirkt antiinflammatorisch und immunsuppressiv (Florian Lang 2017). Die HPA-Achse besteht aus dem Hypothalamus, der Hypophyse und der Nebennierenrinde (s. Abbildung 2 u. 3). Im Hypothalamus werden Hormone gebildet, die zum einen Einfluss auf den Hypophysenvorderlappen und dessen Hormone haben (Saffran und Schally 1955). Zum anderen werden dort sogenannte Prohormone gebildet, die zum Hypophysenhinterlappen transportiert und dort

gespeichert werden. Diese Prohormone sind das Antidiuretische Hormon (ADH) und Oxytocin (Valiquette 1987). Die Hormone, die auf den Hypophysenvorderlappen wirken, werden in „Releasing“- und „Inhibiting“-Hormone unterteilt, also freisetzende und inhibierende Hormone. Zu den „Releasing“-Hormonen gehören Gonadotropin-Releasing-Hormon (GnRH), Cortisol-Releasing-Hormon (CRH) Thyreotropin-Releasing-Hormon (TRH), Prolaktin und Wachstumshormon-Releasing-Hormon (GHRH) (Schally und Saffran 1956; Reichlin 1960; Guillemin et al. 1982; Burgus et al. 1969). Jedes dieser Hormone bewirkt eine Freisetzung von korrespondierenden Hormonen in der Hypophyse. GnRH stimuliert dort die Freisetzung des Luteinisierenden Hormons (LH) sowie des Follikel-stimulierenden-Hormons (FSH), CRH stimuliert die Freisetzung des Adrenocorticotropen Hormons (ACTH) und TRH stimuliert die Freisetzung von Thyreotropin (TSH). Das Wachstumshormon (GH), das aus der Hypophyse freigesetzt wird, wird kontrolliert vom freisetzendem Hormon GHRH, sowie vom inhibierendem Hormon Somatostatin. Die Freisetzung von Prolaktin wird durch Dopamin gehemmt. Somatostatin und Dopamin sind somit die „Inhibiting“-Hormone des Hypothalamus (Butt und Srinivasan 2021; Alkhani et al. 1999). Bezogen auf die Stressantwort nimmt vor allem CRH, welches von Zellen des Paraventriculären Nucleus produziert wird (Swanson et al. 1983; Cunningham et al. 1990; Rodaros et al. 2007), eine zentrale Rolle ein, da ausgelöst durch psychologischen und physiologischen Stress ein CRH-Anstieg getriggert wird (s. Abbildung 3). Diesem Anstieg folgt wie oben beschrieben die ACTH-Ausschüttung (Guillemin und Rosenberg 1955). ACTH wirkt wiederum auf die Nebennierenrinde, und es kommt zur Ausschüttung der Glukokortikoide wie beispielsweise Cortison (Gu et al. 2012; Herman et al. 2016). Cortison ist hierbei die inaktive Form von Cortisol und wird mithilfe des Enzyms 11-beta-Hydroxysteroid-Dehydrogenase-Typ1 (11betaHSD1) in der Leber in seine aktive Form, das Cortisol, umgewandelt. Nicht nur in der Leber, auch in anderen Geweben wie Osteoblasten, Fibroblasten und im Gehirn findet diese Umwandlung statt. Korrespondierend dazu befindet sich in der Niere das Enzym 11-beta-Hydroxysteroid-Dehydrogenase-Typ2 (11betaHSD2) welches Cortisol in seine inaktive Form, das Cortison, umwandelt und daraufhin ausgeschieden wird (Edwards et al. 1988; Edwards 2012). Ein wichtiger Mechanismus der HPA-Achse ist das Prinzip der negativen Rückkopplung. Durch einen Cortisol-Anstieg kommt es dementsprechend zur Hemmung der Ausschüttung von CRH und ACTH (Dallman und Yates 1969; Yates et al. 1961; Rose und Nelson 1956; Keller-Wood und Dallman 1984). Ein Cortisol-Abfall unter seinen

konstanten Spiegel (Baseline) bewirkt wiederum einen Anstieg von CRH und ACTH (Liddle et al. 1958; Kloet et al. 1998).

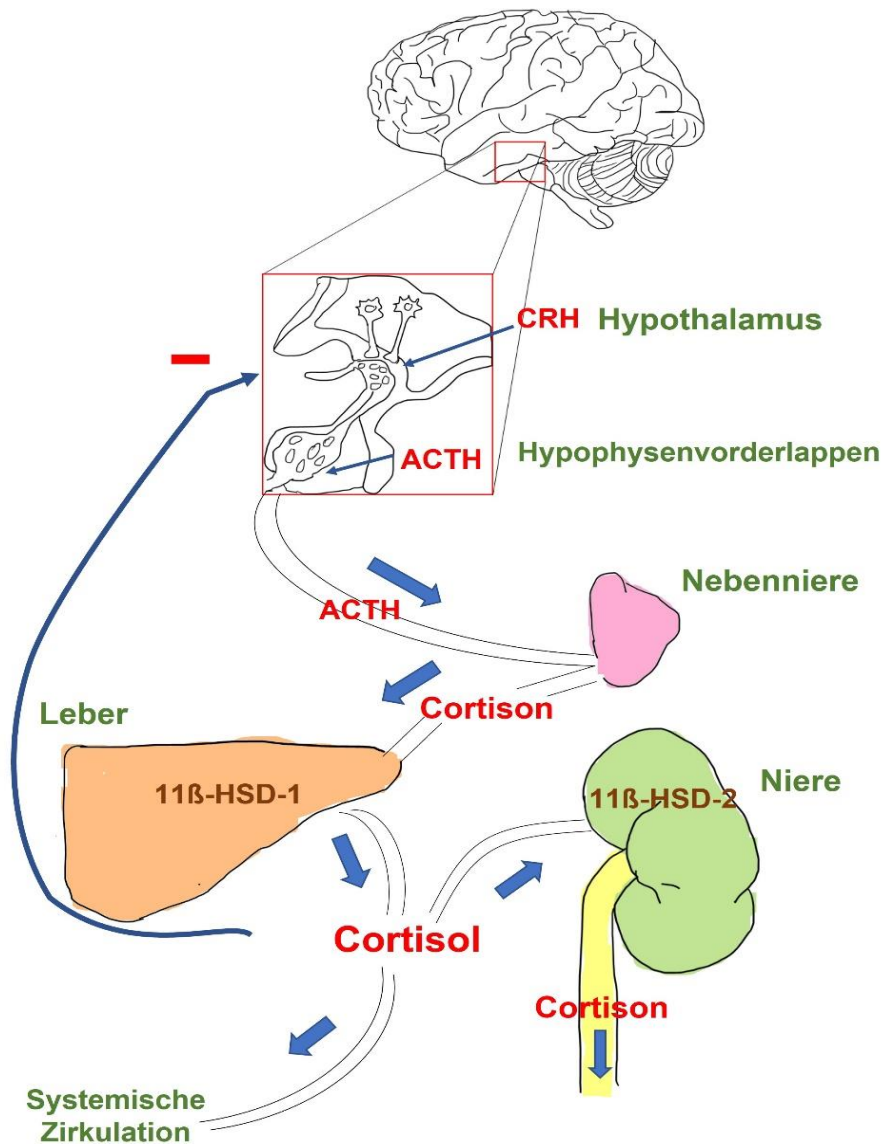


Abbildung 3: Hypophysen-Hypothalamus-Nebennierenrinden-Achse. Die Ausschüttung des Cortisol-Releasing-Hormons (CRH) im Hypothalamus bewirkt die Ausschüttung vom Adrenocorticotropen-Hormon (ACTH). ACTH bewirkt in der Nebennierenrinde eine Freisetzung von Cortison, welches durch die 11-beta-Hydroxysteroid-Dehydrogenase-Typ1 (11β-HSD-1) in der Leber in Cortisol umgewandelt wird und somit im systemisch aktiv wirken kann. Cortisol wird dann wiederum in der Niere durch die 11-beta-Hydroxysteroid-Dehydrogenase-Typ-2 (11β-HSD-2) in Cortison umgewandelt und ausgeschieden.

Cortisol unterliegt einem zirkadianen Rhythmus. Das bedeutet, die Ausschüttung orientiert sich an einem Muster, das mit der Tages- und Nachtzeit korreliert. Es wird überwiegend in der zweiten Nachthälfte produziert und dem Körper morgens zwischen 7.00 Uhr und 8.00 Uhr zur Verfügung gestellt. Danach kommt es zu einem massiven Abfall, so dass am Abend nur noch ungefähr 10% der ursprünglichen Konzentration vorhanden sind (Weitzman et al. 1971; Whitnall 1993). Cortisol an sich hat viele Wirkungsweisen. Bei einem Anstieg wirkt es antiphlogistisch, immunsuppressiv und katabol auf den Stoffwechsel. Energiereserven werden durch Lipolyse und Proteolyse mobilisiert (Munck et al. 1984). Aufgrund der immunsuppressiven Eigenschaft eignet es sich zur Therapie von autoimmunen und entzündlichen Krankheiten wie beispielsweise der rheumatoiden Arthritis (Kendall 1959; Hench und Kendall 1949). Glukokortikoide haben außerdem einen herunterregulierenden Effekt auf Neurotrophin-Rezeptoren (Barbany und Persson 1992; Schaaf et al. 2000) und einen aktivierenden Effekt auf das cholinerge System (Gilad et al. 1985; Gilad 1987) sowie die sympathische Stressachse (Valentino et al. 1983; Lavicky und Dunn 1993).

Verschiedene Faktoren haben einen Einfluss auf die individuelle Stressantwort und damit auch auf die Wirkungsweise der HPA-Achse. Stress in den ersten Lebensjahren führt beispielsweise zu einer vermehrten Expression des Glukokortikoidrezeptors, was zu einer lebenslang erhöhten HPA-Antwort führen kann (McGowan et al. 2009; Suderman et al. 2012). Bei akutem Stress kommt es außerdem zu einer veränderten Expression von MicroRNAs (miRNA) (Olejniczak et al. 2018). miRNAs sind kleine, nicht-kodierende RNAs, welche durch ihre Bindung an spezifische mRNAs die Translation der jeweiligen Proteine unterdrücken oder fördern können (Katsuura et al. 2012). Unter akutem Stress kommt es zu einem signifikanten Anstieg von bestimmten miRNAs im Blut. Diesen wird eine Beeinflussung des Glukokortikoidrezeptors im präfrontalen Cortex nachgesagt (mi18a), sowie mit psychologischem Stress und psychiatrischen Erkrankungen in Verbindung gebracht (miR- 144, 16, 26b, 19a, 19b) (Katsuura et al. 2012). Die miRNA-Antwort scheint sich dabei ähnlich wie die Zytokin-Ausschüttung zu verhalten (Katsuura et al. 2012). Darüber hinaus kommt es zu unterschiedlichen Cortisol-Konzentrationen im Serum, abhängig davon, wie stressig die jeweilige Person die Situation bewertet. Wenn die Situation als weniger stressig empfunden wird, wird dementsprechend weniger Cortisol vom Körper ausgeschüttet. Wenn die Situation als sehr stressig empfunden wird, wird dementsprechend auch mehr Cortisol ausgeschüttet. Bei gleichem Stimulus, wie

beispielsweise einem Examen, kommt es demzufolge zu einer unterschiedlichen Ausschüttung von Cortisol (Haleem et al. 2015). Ebenso hat Cortisol einen Einfluss auf die Leistungsfähigkeit. In einer Examenssituation können bei schwachem bis moderatem Stressempfinden und den korrelierenden niedrigeren Cortisol-Konzentrationen bessere Ergebnisse erzielt werden als bei hohen oder gar keinem Stressempfinden und den dementsprechend hohen oder sehr niedrigen Cortisol-Konzentrationen (Haleem et al. 2015).

Die HPA-Achse und das Immunsystem stehen in wechselseitiger Beziehung zueinander. Beispielsweise führt eine Infektion oder Inflammation zu einer gesteigerten Aktivität der HPA-Achse. Umgekehrt würde eine stress-induzierte Aktivierung der HPA-Achse zu einer Suppression des Immunsystems führen (John und Buckingham 2003; Dantzer et al. 2008). Viele Zytokine, wie Interleukin-1 (IL-1) und -13 (IL-13), Interleukin-4 bis -6 (IL-4 – IL-6) und Interleukin-13 (IL-13), sowie Tumornekrose-Faktor- α (TNF- α) und Nervenwachstumsfaktor (β -NGF) sind an den Prozessen, die die HPA-Achse und Immunantworten triggern, beteiligt (Chen et al. 2017; Turnbull und Rivier 1995). Während eines entzündlichen Prozesses kommt es zu einem Anstieg, der durch Zytokine getriggerten Produktion von Glukokortikoiden. Bei diesen Zytokinen handelt es sich um proinflammatorische und Zytokine, die als Wachstums- und Differenzierungsfaktoren für B-Zellen und Eosinophile agieren, die von Typ-2-T-Helferzellen (Th2-Zellen) produziert werden. Unter den proinflammatorischen Zytokinen scheint β -NGF ein äußerst sensibler Marker zu sein. β -NGF ist ein neurotrophisches Hormon, welches als Regulator von Immunzellen, sowie als Aktivator der HPA-Achse agiert. Hierbei führt NGF zu einer vermehrten Ausschüttung von ACTH und dementsprechend Cortisol (Kamezaki et al. 2012). Die getriggerte Ausschüttung von Cortisol führt wiederum zu einer Abmilderung der Inflammation (Besedovsky et al. 1991; Normann et al. 1988). Bei atopischen Krankheitsbildern wie Asthma oder atopische Dermatitis kommt es zu einem Th-1/Th-2-Shift zugunsten der Th2-Zellen und somit zu einer Überrepräsentation von proinflammatorischen Zytokinen (Buske-Kirschbaum et al. 2002; Werfel et al. 2016) und infolgedessen zu einer chronischen Triggerung der HPA-Achse. Ähnliche Folgen kann auch chronischer Stress nach sich ziehen, daher ist es wichtig, zwischen akutem und chronischem Stress zu unterscheiden. Chronischer Stress sollte hierbei als kumulativer Prozess betrachtet werden (Herman et al. 2016). Es kommt zu vermehrten Stressspitzen und der dementsprechenden Anpassungsreaktion des Körpers. Auf lange Sicht verändert

diese anhaltende Stresssituation jedoch auch die Reaktion des Körpers. Dadurch, dass die HPA-Achse bei jedem individuellen Stressor aktiviert wird, kommt es zur Anreicherung von Glukokortikoiden im System (Herman et al. 1995). Eines der Resultate der vermehrten Stimulation durch ACTH ist, dass die Nebennierenrinde größer werden kann. Das bedeutet ferner, dass die Nebennierenrinde sensitiver gegenüber ACTH ist, was bedeutet, dass der Glukokortikoid-Anstieg bei Stress höher ausfällt. Dies kann dazu führen, dass glukokortikoid-abhängige immunologische Organe durch übermäßige Exposition zu Glukokortikoiden den Zelltod erfahren (Herman et al. 2016; Ulrich-Lai et al. 2006).

Des Weiteren kann es unter chronischem Stress zu einer erhöhten Glukokortikoid-Baseline kommen, da es durch die kumulierte Ausschüttung von Glukokortikoiden zu einer verminderten Expression von Glukokortikoid-Rezeptoren im Hippocampus und präfrontalen Cortex kommt. Durch dieses verminderte Feedback kommt es zur generellen Steigerung der HPA-Achsen-Aktivität (s. Abbildung 4) (McKlveen et al. 2013; Mizoguchi et al. 2003; Herman 2013; Chiba et al. 2012; Lee et al. 2015).

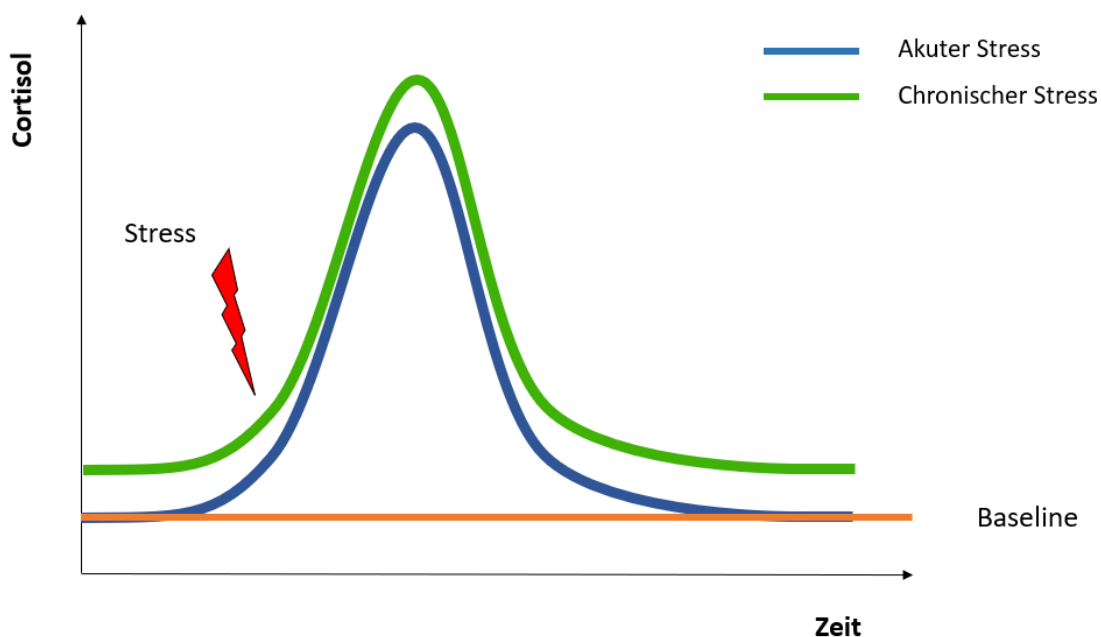


Abbildung 4: Hypercortisolismus bei chronischem Stress. Anstieg der Cortisol-Baseline durch Anreicherung von Glukocortikoiden im System, potenzieller Vergrößerung der Nebennierenrinde und fehlendem negativem Feedback.

Ebenso kann die wiederholte Exposition zu demselben gleichartigen Stressor auf lange Sicht zu einer Art Gewöhnung der HPA-Achse-Antwort führen (Herman 2013; Miller et al. 2007; Miller et al. 2002). Dies zeigt sich vor allem nach einiger Zeit durch eine verminderte Glukokortikoid-Antwort. Dadurch kann die Cortisol-Konzentration unter die normale „Baseline“ fallen (s. Abbildung 5) (Bhatnagar et al. 2002, 2002; Miller et al. 2007).

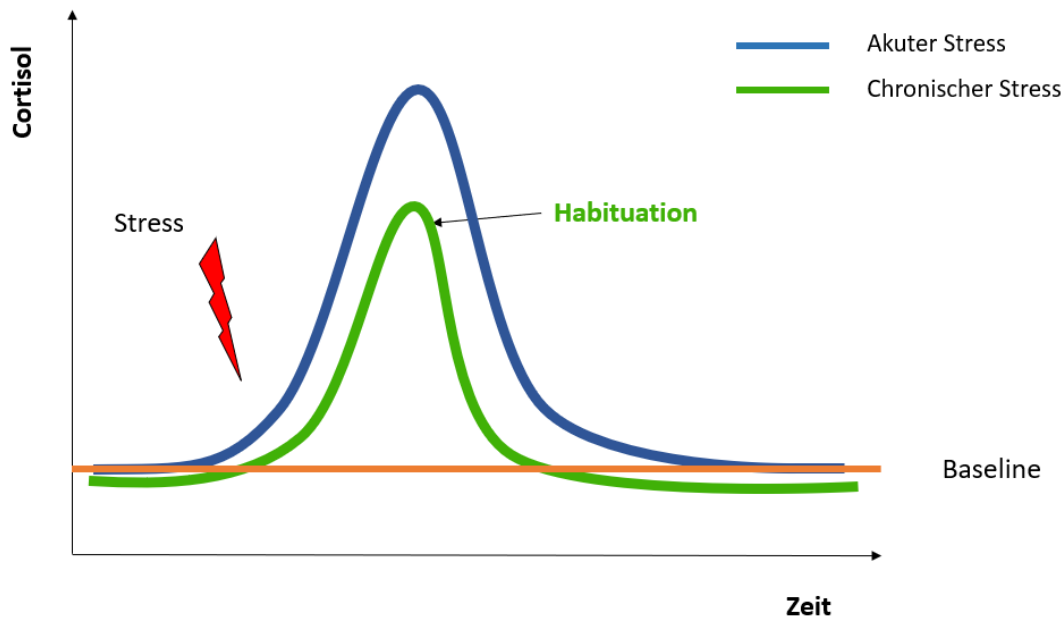


Abbildung 5: Hypocortisolismus bei chronischem Stress durch Habituation der HPA-Achse. Darauf folgend ist ein Absinken der Cortisol-Konzentration unter die Baseline zu beobachten.

Ob chronischer Stress zu einer Aktivierung oder Gewöhnung der HPA-Achse führt, lässt sich also nicht leicht beantworten. Vor allem die Art des Stressors, die Person, die unter Stress steht, sowie die vergangene Zeit seit Stressbeginn, spielen eine wichtige Rolle. Aus einer anfangs überaktivierten HPA-Achse kann nach einiger Zeit eine habituierte HPA-Achse werden und das Cortisol unter die Baseline fallen (Miller et al. 2007; Miller et al. 2002). Situationen, die die körperliche Integrität gefährden und unkontrollierbar scheinen, resultieren in einer niedrigeren morgendlichen, jedoch über den Tagesverlauf erhöhten Cortisol-Ausschüttung (Miller et al. 2007). Eine Aktivierung der HPA-Achse ist vor allem bei sozialem Stress, wie eine Trennung oder Scheidung, zu beobachten. Wohingegen eine verminderte Cortisol-Ausschüttung bei Erkrankungen wie Depression oder einer posttraumatischen Belastungsstörung zu beobachten ist (Miller et al. 2007).

1.2.3 Neuropeptid-Neutrophin-Achse

Seit einigen Jahren gewinnt die Neuropeptid-Neutrophin-Achse einen höheren Stellenwert in der Stress-Forschung (s. Abbildung 2). Insbesondere der brain-derived-neurotrophic-factor (BDNF) scheint eine wichtige Rolle zu spielen. Er wirkt unter physiologischen Umständen neuroprotektiv und neuroregenerativ. BDNF ist stresssensitiv. Unter akutem Stress wird meist weniger freigesetzt (Smith et al. 1995; Ueyama et al. 1997; Vaidya et al. 1997; Nibuya et al. 1999; Rasmusson 2002; Barrientos et al. 2003; Pizarro et al. 2004; Krishnan und Nestler 2008; Duman und Monteggia 2006). BDNF ist ein Protein, das zur Gruppe der Neurotrophine gezählt wird (Chao 2003). Weitere wichtige Vertreter der Neurotrophine sind der Nerve-Growth-Factor (NGF) und Neurotrophin-3 und -4 (NT-3/-4) (Dechant und Neumann 2002). BDNF findet sich sowohl im zentralen als auch im peripheren Nervensystem. Die Hauptfunktion des Proteins ist der Schutz und die Regeneration der Nervenzellen (Zheng et al. 2016; Davies 1994; Kromer 1987). Im zentralen Nervensystem findet es sich vor allem in der Großhirnrinde, im Hippocampus und im Vorderhirn. Dies sind alles Gebiete, die mit Lernen, Denkstrukturen und Gedächtnis in Zusammenhang gebracht werden (Bekinschtein et al. 2014). BDNF ist also für die Neuroplastizität des Gehirns und des Gedächtnisses wichtig. Darüber hinaus schützt das Neurotrophin das Gehirn vor der Abnahme der kognitiven Fähigkeiten, was ein Merkmal von Krankheiten wie Demenz und Morbus Alzheimer ist (Buchman et al. 2016). Des Weiteren stimuliert das Neurotrophin hauptsächlich das Wachstum und die Neubildung von Nervenzellen, beziehungsweise Synapsen (Lohof et al. 1993; Wang et al. 1995). BDNF bindet an den TrkB-Rezeptor und aktiviert dadurch nervenschützende Signalwege (Chao 2003; Kimura et al. 2016). Dadurch werden Pro-Apoptose-Mechanismen deaktiviert und durch eine Aktivierung der extrazellulären signal-regulierenden Kinase (ERK) das cAMP-bindende Protein (CREB) phosphoryliert. Dadurch wird die Transkription von Genen induziert, die mit der Regeneration von Nervenzellen in Verbindung stehen (Arthur et al. 2004). BDNF wirkt vor allem in der Retina stark neuroprotektiv (Kimura et al. 2016). Bei Glaukompatienten ist das Neurotrophin in den Nervenzellen der Retina verringert und wird als Biomarker der Erkrankung diskutiert (Ghaffariyeh et al. 2011). BDNF und andere Neurotrophine, wie Neurotrophin-3 (NT-3) und Neurotrophin-4 (NT-4) wurden darüber hinaus im Haarfollikel nachgewiesen. Diese werden vor allem in der katagenen Phase des Haarzyklus vermindert, aber auch vermehrt exprimiert (Botchkarev et al. 2000; Botchkareva et al. 2000). Die genaue Rolle im Haarzyklus ist jedoch noch unklar.

Ein Abfall von BDNF begünstigt vermutlich psychiatrische Erkrankungen wie posttraumatische Belastungsstörungen, Panikstörungen und Phobien (Andero et al. 2014). Auch bei Depressionen sind die BDNF-Konzentrationen im Serum verglichen mit der Normalbevölkerung vermindert. Eine Behandlung mit Serotonin und anderen Antidepressiva führt zu einer signifikanten Anhebung der BDNF-Konzentrationen (Gervasoni et al. 2005; Shimizu et al. 2003; Karege et al. 2002; Aydemir et al. 2005; Castrén und Rantamäki 2010; Molendijk et al. 2011; Jiang et al. 2016). Bei Mäusen führen verminderte BDNF-Konzentrationen zu einer erhöhten Ängstlichkeit und depressivem Verhalten (Chen et al. 2006; Duman und Monteggia 2006). Sport und ein antidepressives Regime erhöhen BDNF im Hippocampus und werden mit einer verminderten Ängstlichkeit und einem positiven Outcome assoziiert (Garza et al. 2004; Chen und Russo-Neustadt 2007; Nibuya et al. 1996; Russo-Neustadt et al. 2001; Koponen et al. 2004; Schmidt und Duman 2010). Es gibt außerdem Vermutungen, dass BDNF eine Rolle bei der Schmerzwahrnehmung spielt (Huang et al. 2016).

Inwiefern Stress die BDNF-Konzentration verändert, ist jedoch nicht einfach zu beantworten. In den meisten Fällen führt vor allem akuter, psychologischer und physiologischer Stress zu einer Reduzierung der BDNF-Konzentration (Smith et al. 1995; Ueyama et al. 1997; Vaidya et al. 1997; Nibuya et al. 1999; Rasmusson 2002; Krishnan und Nestler 2008; Pizarro et al. 2004; Barrientos et al. 2003). Auf epigenetischer Ebene kommt es hierbei zu einer Acetylierung der Histonabschnitte (H3 und H4), die vermutlich zuständig für die Synthetisierung von BDNF sind. Dadurch kommt es zu einem Abfall der BDNF-Konzentration (Seo et al. 2016; Fuchikami et al. 2010; Harb et al. 2017). Daraus könnte geschlossen werden, dass Stress aufgrund daraus resultierender verringerter Neuroprotektion schädlich für das Gehirn sein kann. Jedoch gibt es auch hier Ausnahmen, abhängig von der Art und Dauer des Stresses sowie dem Alter und biologischem Geschlecht der Person. Je nachdem kommt es zu einem Anstieg oder Abfall der BDNF-Konzentration. Steroide, die geschlechtsspezifisch produziert werden, spielen beispielsweise eine modulierende Rolle bei der Expressierung von BDNF (Chan und Ye 2017). Testosteron wirkt hier als positiver Regulator der BDNF-Produktion (Fanaei et al. 2014). Progesteron hat einen ähnlichen Effekt und kann ebenfalls die BDNF-Produktion steigern (Kaur et al. 2007). Die Auswirkung von Östrogen auf die BDNF-Produktion ist komplex, da es über vier verschiedene Mechanismen modulierend wirkt. Alle Wirkungsweisen führen zu einer vermehrten Produktion von BDNF (Chan und Ye 2017).

Bei kurzem, sozialem Stress kommt es zu einem Anstieg von BDNF (Hermann et al. 2021; Linz et al. 2019). In Studien, in denen jedoch soziale Isolation als Stressor verwendet wurde, führte dies zu einer verminderten BDNF-Konzentration (Zaletel et al. 2017). Chronischer Stress erzeugt ebenfalls verminderte BDNF-Konzentrationen (Mallei et al. 2019). Stresssituationen oder Traumata in der Kindheit, wie beispielsweise der Verlust der Mutter, führen zu einer dauerhaft erniedrigten BDNF-Konzentration (Roceri et al. 2002; Roceri et al. 2004). Zusammengefasst scheint BDNF sich negativ korrelierend zur Cortisol-Konzentration zu verhalten. Dies konnte sowohl in Blutproben (Ambrus et al. 2016; Naveen et al. 2016; Şimşek et al. 2015) auf epigenetischer Ebene, als auch 2017 zum ersten Mal in Haarproben gezeigt werden (Harb et al. 2017).

1.2.4 Neuronales und non-neuronales cholinerges System

Auch Akteure des neuronalen und des non-neuronalen cholinergen Systems, deren Wirkungsweisen teilweise noch unerforscht sind, könnten eine wichtige Rolle in der Stressverarbeitung und ihren Folgen spielen. Spricht man vom cholinergen System ist vor allem der Neurotransmitter Acetylcholin (ACh) gemeint. ACh wurde Anfang des 20. Jahrhunderts durch Henry Dale und Arthur Erwins entdeckt, und im Jahre 1920 gelang durch Otto Loewi der Nachweis des Neurotransmitters in den Nervenzellen von Froschherzen (Karczmar 1996; Loewi 1952). 1933 gelang es Wilhelm Feldberg ACh als Neurotransmitter in Säugetieren nachzuweisen (Tansey 2006). ACh wird durch die Acetylcholin-Transferase aus Acetyl-Coenzym-A und Cholin synthetisiert. Nach der Synthese wird der Neurotransmitter in Vesikeln in cholinergen Nervenendigungen gespeichert und via Exozytose bei entsprechendem Stimulus in den synaptischen Spalt freigesetzt. Im synaptischen Spalt wird ACh durch die Acetylcholinesterase zu Acetat und Cholin gespalten. Cholin wird hierbei wieder in die Nervenendigungen aufgenommen (s. Abbildung 6) (MacIntosh 1963). ACh bindet an Muskarin- und Nikotinrezeptoren (mAChR/nAChR). Es wirkt sowohl an Motorneuronen, der motorischen Endplatte, als auch im Gehirn und im autonomen Nervensystem (Brown 2006). Im Gehirn spielt ACh vor allem eine Rolle bei der Gedächtnisbildung und dem Lernen (Hasselmo 2006). Nach akutem Stress sind die ACh-Ausschüttung und die Cholin-Wiederaufnahme erhöht, eine Cortisol-Ausschüttung wirkt also aktivierend auf das cholinerge System (Gilad et al. 1985). Man geht inzwischen davon aus, dass dies sogar pränatal nach einem Stressereignis der Fall ist (Day et al. 1998).

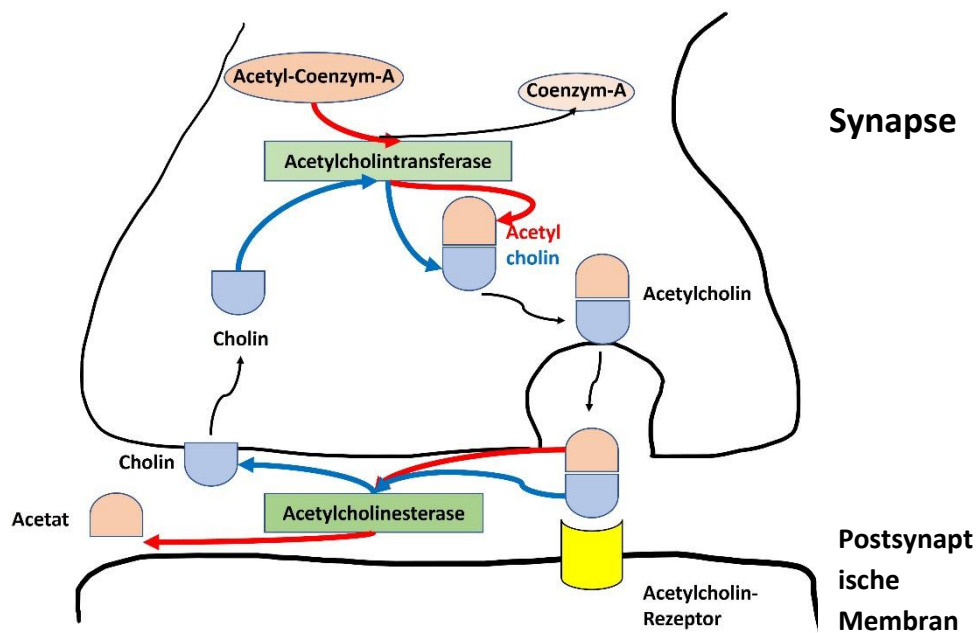


Abbildung 6: Synthese und Abbau von Acetylcholin. Cholin und Acetyl-Coenzym-A werden durch die Acetylcholintransferase zu Acetylcholin synthetisiert. Die Ausschüttung erfolgt im synaptischen Spalt, die Wirkung am Acetylcholinrezeptor an der postsynaptischen Membran. Dort erfolgt durch die Acetylcholinesterase die Aufspaltung in Cholin und Acetat. Cholin wird wieder aufgenommen und zur weiteren Synthese verwendet.

ACh ist nicht nur ein Neurotransmitter, sondern kann auch von non-neuronalen Zellen freigesetzt werden oder auf diese wirken. Diese Zellen, die durch ihre Transporter, Enzyme und Rezeptoren ACh synthetisieren, werden als das non-neuronale cholinerge System (NNCS) bezeichnet (Beckmann und Lips 2013). Vertreter der non-neuronalen Zellen sind beispielsweise Keratinozyten und Immunzellen (Grando et al. 1993). In Keratinozyten modelliert ACh diverse Zellfunktionen inklusive Zellzyklus, Zelldifferenzierung, Apoptose, Organisation des Zytoskeletts, Zell-Zell-Kontakte und Zell-Migration (Grando et al. 2006; Nguyen et al. 2001; Wessler und Kirkpatrick 2008; Bloch et al. 1989). ACh wurde außerdem in Epithelzellen der Atemwege, des Verdauungssystems, dem Urogenitaltrakt, in Drüsengewebe sowie der Placenta und der Kornea nachgewiesen. Des Weiteren wird es von Immunzellen wie Makrophagen, Leukozyten und Mastzellen sezerniert und ebenso in mesenchymalen und mesothelialen Zellen der Atemwege gefunden (Grando et al. 2006; Kawashima und Fujii 2000; Kawashima et al. 1998; Sastry und Sadavongvivad 1978; Wessler und Kirkpatrick 2008; Kawashima et al. 2007). Die Proteine SLURP-1 und SLURP-2: Secreted mammal ly-6/urokinase-type plasminogen activato receptor related protein 1&2, Vertreter der Ly6/uPar-Protein-Familie, agieren als endogene Modulatoren des nAChRs und sind somit Teil des NNCS (Peters et al. 2014). Secreted Ly-6/uPAR-related protein-1 und -2

(SLURP-1 und SLURP-2) gehören zu den Ly6-Proteinen, welche zunächst als Differenzierungs-Antigene in Lymphozyten nachgewiesen wurden (Kong und Park 2012). SLURP-1 und -2 werden unter anderem von Hautzellen produziert und bisher nur in Zusammenhang mit einer bestimmten Hauterkrankung, Mal de Meleda oder auch Keratosis palmoplantaris transgrediens genannt, gebracht (Fischer et al. 2001; Bergqvist et al. 2018). Auch unsere Haut reagiert sehr sensibel auf Stress. Es liegt also nahe, dass diese Proteine ebenfalls eine tragende Rolle in der Stressverarbeitung des Körpers spielen. SLURP-1 und -2 werden von Keratinozyten und inflammatorischen Zellen produziert (Lyukmanova et al. 2016a; Chimienti 2003; Kawashima et al. 2015). SLURP-1 befindet sich in der Haut vorwiegend in den oberen äußeren Epithelschichten, wohingegen SLURP-2 vor allem in den tieferen Schichten zu finden ist. SLURP-1 ist wichtig für die Reifung und terminalen Differenzierung der Keratinozyten, SLURP-2 für das Überleben der Keratinozyten (Arredondo et al. 2007; Arredondo et al. 2005; Chernyavsky et al. 2012b). Der Aufbau der Vertreter dieser Proteinfamilie ist durch ein β -strukturiertes Kernstück gekennzeichnet, welches durch vier invariante Disulfidbrücken sowie drei erweiterte Schleifen stabilisiert wird (Adermann et al. 1999; Shulepko et al. 2013). Daher werden Proteine der Ly6-/uPar-Familie oft „Dreifinger-Proteine“ genannt (Lyukmanova et al. 2016a). Bisher wurden Ly6/uPar-Proteine bei Säugetieren im Nerven- und Immunsystem sowie dem endokrinen und reproduktiven System nachgewiesen. Manche Proteine können sich mit der Zellmembran via Glycosylphosphatidylinositol-Anker verbinden und andere werden von ihr sekretiert, wie SLURP-1 und -2 (Vasilyeva et al. 2017; Lyukmanova et al. 2016a). Strukturell verwandt sind die Proteine vor allem mit Neurotoxinen von Schlangen, die ebenfalls Dreifinger-Domänen aufweisen (Adermann et al. 1999; Vasilyeva et al. 2017). Diese Neurotoxine beeinflussen diverse Rezeptoren wie beispielsweise den nAChR, den mAChR, den α/β -adrenergen Rezeptor, den Gamma-Aminobuttersäure (GABA) Rezeptor sowie säuresensitive Ionenkanäle (ASIC) (Vasilyeva et al. 2017).

Humanes SLURP-1 konnte zunächst aus Blut und Urin isoliert werden (Adermann et al. 1999). Mutationen auf Genlokationen, die für SLURP-1 kodieren, können eine schwerwiegende Form der Palmoplantarkeratose, Mal de Meleda, zur Folge haben (Bergqvist et al. 2018; Fischer et al. 2001; Adeyo et al. 2014; Bchetnia et al. 2013; Oh et al. 2011). Bei Psoriasis-Patienten wurde wiederum eine Erhöhung von SLURP-2 in betroffenen Hautabschnitten gefunden, was eine Verbindung zwischen erhöhten SLURP-

2-Werten und Psoriasis wahrscheinlich macht (Tsuji et al. 2003). Sowohl SLURP-1 als auch SLURP-2 spielen bei der Wundheilung eine Rolle (Chernyavsky et al. 2012b). SLURP-1 scheint auf die Epithelisation von Wunden eher eine drosselnde Wirkung zu haben. Es verlangsamt die Bewegung der Keratinozyten, hat jedoch eine starke antiinflammatorische Aktivität im Wundgewebe. SLURP-2 erhöht die Epithelisationsrate, indem es die laterale Migration der Keratinozyten erleichtert, hat jedoch eine weniger stark ausgeprägte antiinflammatorische Aktivität. Kombiniert erleichtern die Proteine die Epithelisation, wobei die Kontrolle der Entzündung eine wichtige Rolle spielt (Chernyavsky et al. 2012a; Chernyavsky et al. 2012b). Sowohl SLURP-1 als auch SLURP-2 bewirken eine Verringerung des Tumornekrosefaktors- α (TNF- α). Starke Immunreaktionen, die eine Neutrophilie und Eosinophilie erzeugen, sind charakterisiert durch ein Fehlen von SLURP-1 (Chernyavsky et al. 2010; Matoso et al. 2013; Narumoto et al. 2013). SLURP-1 und -2 wirken antiinflammatorisch und könnten eine neue Therapiemöglichkeit für Patienten mit chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen bereithalten (Chernyavsky et al. 2014). Es gibt starke Hinweise darauf, dass sowohl SLURP-1 als auch SLURP-2 antiproliferativ auf Tumorzellen im Gastrointestinaltrakt wirken (Lyukmanova et al. 2014; Pettersson et al. 2009).

Über einige Wirkungsweisen ist man sich allerdings noch uneins. SLURP-1 und -2 agieren vermutlich als autokrine Regulatoren, und ihre Wirkungsweise wird durch den nAChR auf der Oberfläche der Keratinozyten und Immunzellen vermittelt (Lyukmanova et al. 2014). Es wird jedoch diskutiert, ob SLURP-1 ein Agonist oder Antagonist des $\alpha 7$ -nikotinergen Acetylcholinrezeptors ist. Laut einer Studie wirkt es als allosterischer Antagonist am nAChR, da die Proliferation von Keratinozyten durch SLURP-1 reduziert wurde (Lyukmanova et al. 2016a). Andere Studien zeigen jedoch auf, dass SLURP-1 eine erhöhte Synthese von non-neuronalem ACh hervorruft, dementsprechend also eine agonistische Funktion hat (Grando et al. 2006; Kawashima et al. 2007; Peters et al. 2014). SLURP-2 kontrolliert und reguliert das Wachstum und die Differenzierung der Epithelzellen und interagiert vor allem mit M1 und M3, den muskarinergen Acetylcholinrezeptoren, aber auch an dem nAChR (Lyukmanova et al. 2016b). Letzteres dient vor allem der Differenzierung und Aufrechterhaltung der Keratinozyten (Arredondo et al. 2006).

Unter akutem, psychosozialem Stress kommt es zu einer Verringerung von SLURP-1 und -2 in gesunder Haut (Peters et al. 2014). Ein Erklärungsansatz ist, dass starker, akuter

Stress zu einer Förderung des zytokinen Profils des Immunsystems, auch T-Helferzellen-1 Profil genannt, führt. Dieses besteht aus Tumor-Nekrose-Faktor- α (TNF- α) und anderen Zytokinen, die das erworbene Immunsystem aktivieren. Diese Verschiebung der Immunantwort könnte ein Grund für den Abfall der SLURP-1-Konzentrationen sein (Peters et al. 2014).

1.3 Biologische Materialien für die Stressforschung: Das Haar als non-invasive Bioprobe

Die wohl am häufigsten in der Stressforschung verwendeten biologischen Materialien sind Blut und Speichel. Speichel eignet sich besonders gut, da eine Gewinnung non-invasiv und weder abhängig vom Untersucher oder der Untersucherin noch dem Probanden oder der Probandin ist. Das Konzentrations-Niveau kann dann genutzt werden, um eine Aussage über die Stressantwort des Individuums zu treffen (Giacomello et al. 2020; Steckl und Ray 2018). Die Blutentnahme hat den entscheidenden Nachteil, dass sie invasiv ist und abhängig ist von Untersucher oder Untersucherin, aufgrund der praktischen Fertigkeiten, und dem Probanden oder der Probandin, aufgrund der Venenverhältnisse. Des Weiteren bietet die Haardiagnostik den Vorteil, dass in der Haarmatrix die jeweiligen Substanzen über einen langen Zeitraum gespeichert werden können (Lademann et al. 2006; Carfora et al. 2020). Messungen in Blut oder Speichel bieten hingegen nur eine Momentaufnahme und eignen sich nicht oder nur eingeschränkt zur retrospektiven Beurteilung eines Stresserlebens (Steckl und Ray 2018). Auch Messungen im Urin können störanfällig sein (Carfora et al. 2020). All diese Nachteile bestehen nicht bei der Verwendung von Haaren. Die Entnahme ist non-invasiv und eine retrospektive Beurteilung der Konzentrationen von biologischen Markern ist möglich.

1.3.1 Der Aufbau der menschlichen Haare

Das Haar entsteht aus zylindrischen Epidermiseinstülpungen, die je nach Haarzyklus bis in die Subkutis oder Dermis hineinreichen. Diese Einstülpungen nennt man Haarfollikel und werden bereits pränatal angelegt (Lüllmann-Rauch 2009, S. 536). Der Haarfollikel ist aus mehreren Bestandteilen aufgebaut. Er lässt sich aufteilen in Haarschaft, Haarwurzel und Haarbulbus (Haarzwiebel). Der Haarschaft ist sowohl Teil des Haarfollikels und ist mit dem unteren Ende darin verankert, als auch der sichtbare Teil des Haars, welcher den Hauptanteil bildet und über die Hautoberfläche hinausragt (Lüllmann-Rauch 2009, S. 536; Buffoli et al. 2014). Der Haarschaft besteht hauptsächlich aus der Rinde, welche aus Hornzellen besteht, die Melanosomen enthalten und die

Haarfarbe bestimmen (Lüllmann-Rauch 2009, S. 536–537). Umgeben ist die Rinde von Haarcuticula, bestehend aus platten Hornzellen. Das Mark findet man nur im Terminalhaar (Lüllmann-Rauch 2009, S. 537–538). Der Haarschaft geht über in die Haarwurzel. Diese dient der Verankerung des Haares in der Kopfhaut und hat denselben Aufbau wie der Schaft, jedoch mit unverhornten Zellen. Den Übergang zwischen Haarschaft und Haarwurzel bildet die keratogene Zone, in welcher die Verhornung der Zellen stattfindet (Lüllmann-Rauch 2009, S. 538). Der Haarbulbus, die knollenartige Verdickung am Ende der Haarwurzel, bildet den epithelialen Anfang des Haares und befindet sich am Boden des Follikels (Lüllmann-Rauch 2009, S. 538). Die Zellen des Bulbus sind sogenannte Matrixzellen, welche den Ursprung jeder Zelle des Haares bilden. Sie können sich dementsprechend zu Zellen der Rinde, des Marks oder der Cuticula differenzieren. Auch Melanozyten befinden sich im Bulbus, welche sich zu den Melanosomen weiterentwickeln (Lüllmann-Rauch 2009, S. 538). Die Haarpapille befindet sich am Grund des Haarbulbus und bildet den Fortsatz der Dermis. Sie enthält Kapillaren zur Versorgung des Haares, sowie Fibroblasten, welche durch Sezernierung von Faktoren Einfluss auf das Wachstumsverhalten des Haares nehmen (Lüllmann-Rauch 2009, S. 539). Innerhalb des Haarfollikels bilden epitheliale Wurzelscheiden Hüllen um Haarwurzel und Haarschaft. Die innere Schicht umhüllt Haarwurzel und Haarschaft bis zu dessen Austritt aus der Dermis und bildet einen festen Komplex. Die äußere Schicht enthält den sogenannten „Wulst“, aus dem multipotente Stammzellen hervorgehen, aus denen sich wiederum die Matrixzellen bilden (Lüllmann-Rauch 2009, S. 539). An die Papille angeschlossen findet sich eine Talgdrüse, welche zur Aufgabe hat, das Haar einzufetten. Unterhalb der Talgdrüse befindet sich ein Muskel (Musculus arrector pili), welcher durch Nervenzellen des Sympathikus innerviert wird. Kontrahiert der Muskel kommt es zur Aufrichtung des Haares und so zur Ausbildung der sogenannten „Gänsehaut“ (Lüllmann-Rauch 2009, S. 539).

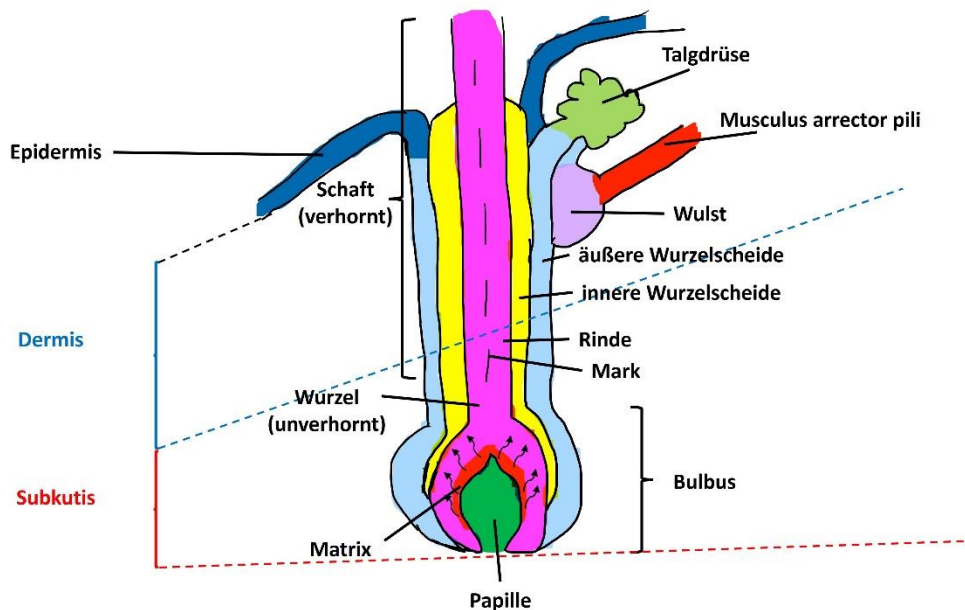


Abbildung 7: Schematischer Aufbau des Haarfollikels zum Ende der Anagenphase.

Das Zusammenspiel zwischen den inneren (dermalen) und äußeren (epithelialen) Zellschichten im Haarfollikel ist wichtig für die verschiedenen Wachstumsphasen des Haares. Die inneren, dermalen Zellen sind in der Lage Neurotrophine wie NGF und BDNF zu exprimieren und dadurch die Differenzierung der äußeren, epithelialen Zellen zu beschleunigen oder verlangsamen (Botchkareva et al. 2000).

1.3.2 Die Funktion der Haare

Die Haut (Kutis) ist aufgeteilt in drei Schichten: Epidermis, Dermis und Subkutis. Die Epidermis bildet die oberste Schicht der Haut und besteht unter anderem aus Keratinozyten (Epithelzellen). Die Dermis liegt darunter und besteht aus Bindegewebe. Die Subkutis bestehend aus Fett- und Bindegewebe bildet streng genommen die Schicht unter der Haut (Lüllmann-Rauch 2009). Haare werden als sogenannte „Hautanhangsgebilde“ bezeichnet, da sie Derivate, genauer gesagt Einstülpungen, der Epidermis sind (Lüllmann-Rauch 2009; Fritsch 2009). Haare werden bereits in utero angelegt, entfalten ihr volle Funktion jedoch erst postpartal. Circa 8 Wochen nach Geburt kommt es zu einem meist restlosen Haarausfall, in den folgenden Monaten bildet sich langsam die kindliche Behaarung (Fritsch 2009).

Im Laufe der Evolution kam es bei unseren Vorfahren zu einer Verringerung der Haardichte, gefolgt von einer Vermehrung der ekkrinen Drüsen und letztendlich zu einer fortschreitenden Reduktion des Felles. Gründe dafür sind zum einen das bessere Kühlen

des Körpers durch Schwitzen und eine insgesamt erhöhte Ausdauer durch den Fellverlust (Kamberov et al. 2018). Der menschliche Körper zur heutigen Zeit ist jedoch nur scheinbar unbehaart. Tatsächlich haarlos sind nur die Handflächen, Fußsohlen und die Umschlagstellen zwischen Haut zu Schleimhaut, wie beispielsweise das Lippenrot und Teile der Genitalien (Fritsch 2009, S. 21). Alle anderen Regionen sind mit Haaren versehen. Abhängig der Region gibt es große Unterschiede und Charakteristiken vor allem in Beschaffenheit, Wachstumsrate, Pigmentierung und Dauer des Haarzyklus. Diese Charakteristiken sind biologisch festgelegt und bestehen sogar nach einer Transplantation in eine andere Umgebung (Fritsch 2009, S. 21).

Tabelle 1: Übersicht über die verschiedenen Haartypen und deren Lokalisation.

Haartypen		
Vellus (Flaum)-Haar marklos Dicke bis 20µm		Gesamtes Integument (kaum pigmentiert)
Terminalhaar markhaltig Dicke bis 100µm	Langhaar	Kopf, Bart
	Kräuselhaar	Achseln, perigenital
	Borstenhaar	Wimpern, Augenbrauen, äußerer Gehörgang, Nase

(Fritsch 2009, S. 21; Lüllmann-Rauch 2009, S. 536)

Alle Haare sind spezifisch pigmentierte Keratinfäden und ein Verhornungsprodukt der Epidermis. Sie unterliegen einem intrinsischen Zyklus (Fritsch 2009, S. 21; Lüllmann-Rauch 2009, S. 536). Die Hauptaufgabe der Haare besteht vorwiegend im mechanischen Schutz und der Wärmeregulation (Buffoli et al. 2014; Choi 2018). Das Kopfhaar schützt den Kopf und Nacken vor Sonne und sorgt für Wärme bei Kälte. Wimpern verhindern, dass Fremdkörper ins Auge gelangen. Des Weiteren haben Haare eine sensorische Aufgabe und erhöhen die Wahrnehmung von taktilen Stimuli der Haut (Buffoli et al. 2014).

1.3.3 Der Zyklus des Haarwachstums

Der Zyklus des Haarwachstums verläuft in drei Phasen, die sich immer wieder wiederholen. Diese Zyklusphasen der einzelnen Follikel verlaufen beim Menschen asynchron. Die Initiierung des Haarzyklusses erfolgt durch die Fibroblasten der Papille, die Faktoren sezernieren, welche wiederum die Matrixzellen stimulieren (Lüllmann-

Rauch 2009, S. 540). Genaue Auslöser dieser Initiierung werden diskutiert (Stenn und Paus 2001). Das Folgende bezieht sich auf das Kopfhaar.

1. Anagenphase (Wachstumsphase)

Das Haar befindet sich in dieser Phase im Wachstum. Die Papille wächst, und die Zellen der Haarwurzel teilen und differenzieren sich und bilden somit Anteile des Haarschafts aus (Pratt et al. 2017). Die Anagenphase kann in sechs Unterkategorien eingeteilt werden, wobei jede Kategorie eine Wachstumsphase der verschiedenen Bestandteile des Haarfollikels repräsentiert (Stenn und Paus 2001). Des Weiteren kommt es zur Pigmentierung des Haars. Diese Phase dauert 3-7 Jahre an. Ein Großteil der Haare befindet sich in dieser Phase. Am Ende der Anagenphase befinden sich die Haarfollikel der Terminalhaare in der Subcutis und sind somit optimal verankert (Lüllmann-Rauch 2009, S. 540).

2. Katagenphase (Übergangsphase)

Das Ende der Zellteilung bedeutet das Ende der Anagen- und Beginn der Katagenphase. Während der Katagenphase wird das Haar nicht mehr mit Nährstoffen versorgt. Es finden Umbauvorgänge statt, und die Haarwurzel verhornt nach und nach, die Papille schrumpft und ist inaktiv (Pratt et al. 2017). Die Haarpapille löst sich vom Bulbus. Die Katagenphase ist gekennzeichnet durch Zelldifferenzierung und Apoptose. Diese Phase dauert einige Wochen (Lüllmann-Rauch 2009; Pratt et al. 2017; Stenn und Paus 2001). Zusammenfassend kann man sagen, dass in der Katagenphase die Maschinerie des „alten“ Haarschafts zerstört wird, um Platz zu machen für einen sich aus den Stammzellen der Papille neu formenden Haarfollikel.

3. Telogen- und Exogenphase (Ruhe- und Abstoßungsphase)

Die Telogenphase markiert den Übergang zwischen Follikelrückbildung und Beginn einer neuen Anagenphase (Pratt et al. 2017). Bedingt durch die weitere Verhornung der Haarwurzel lockert sich die Befestigung des Haares und kann schon durch leichte mechanische Beanspruchung, wie beispielsweise Kämmen oder Haarwäsche, gelöst werden. Der Haarfollikel reicht hierbei nur bis in die Dermis. In dieser Phase trennt sich der Haarschaft vom Follikel (Exogenphase) (Stenn und Paus 2001). Diese Phase dauert 2-4 Monate an (Fritsch 2009, S. 22).

Während der Anagen-Phase ist die Papille am größten und befindet sich im subkutanen Fettgewebe. Parallel dazu ist die Zellzahl währenddessen doppelt so groß wie in der Telogen-Phase. In der Telogen-Phase wandert die dermale Papille in die Dermis (Yang und Cotsarelis 2010).

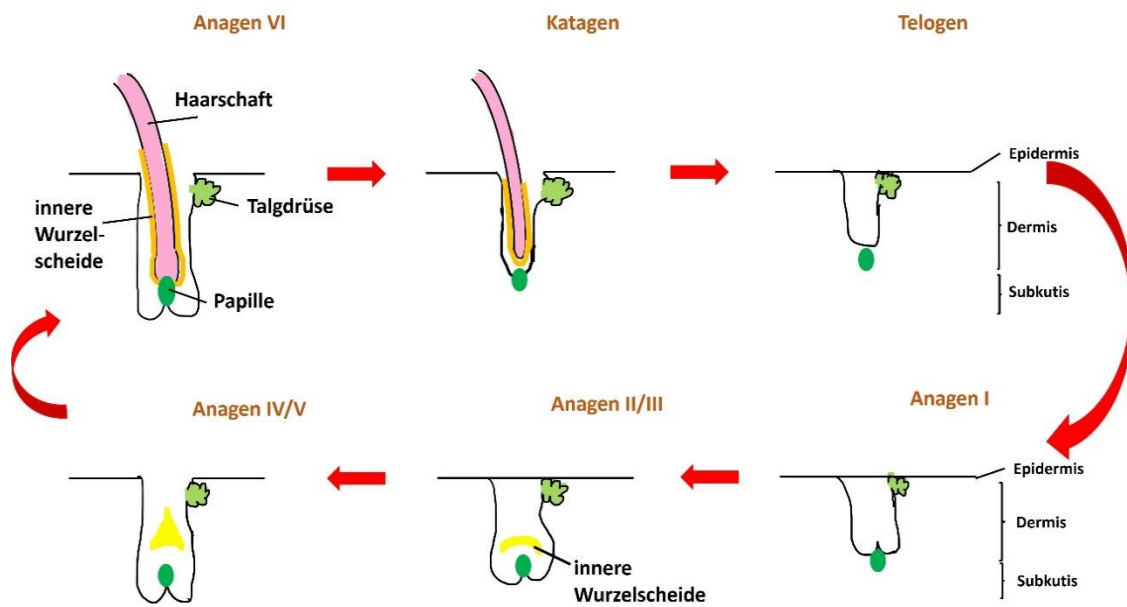


Abbildung 8: Der Haarzyklus mit den verschiedenen, sich wiederholenden Phasen. Zur Wahrung der Übersicht sind hierbei nur die Papille, die innere Wurzelscheide, der Haarschaft und die Talgdrüse dargestellt.

1.3.4 Einflüsse auf den Haarzyklus und die „Brain-Skin Connection“

Die Haut, inklusive der Hautanhangsgebilde, hat sowohl eine Barrierefunktion als auch eine immunologische Funktion, um die körperliche Integrität aufrecht zu erhalten. Demzufolge agiert sie sowohl als direkter Stressempfänger als auch als Ziel einer ablaufenden Stressantwort (Chen und Lyga 2014). Psychoemotionaler Stress bei Patienten mit einer chronisch inflammatorischen Erkrankung, wie zum Beispiel Neurodermitis, Prurigo oder Psoriasis, führt zu Exazerbationen oder agiert als primärer Auslöser der Erkrankungen (Arck et al. 2006; Zouboulis und Böhm 2004). Ebenfalls wirken sich Umwelteinflüsse, Hormone und andere, teilweise unbekannte Faktoren auf das Haarwachstum und den Haarzyklus aus (Hadshiew et al. 2004; Pratt et al. 2017). Wachstumshormone, aber auch das Immunsystem mit TNF- α und Interleukinen spielen eine Rolle beim Haarwachstum (Stenn und Paus 2001). Interleukin 1 β führt beispielsweise zu einer Hochregulation des Rezeptors nexin-1 an der Papille. Dieser ist

für Haarwachstum im Sinne einer Induktion der Zellen der Papille zuständig (Guttridge et al. 1993; Stenn und Paus 2001). Beim Krankheitsbild Alopecia areata, kreisrunder Haarausfall, kommt es zu einer Infiltration von inflammatorischen Zellen in den Haarbulbus. Dort werden degenerative Prozesse in Gang gesetzt, welche wiederum den Haarschaft schwächen und zu Haarbruch und -ausfall führt (Pratt et al. 2017; Paus und Bertolini 2013). Androgene und Glukokortikoide nehmen ebenfalls über den nexin-1-Rezeptor Einfluss auf das Wachstum der Haare. Während Androgene sowohl eine Hoch- als auch Runterregulation des Rezeptors bewirken, führen Glukokortikoide hierbei zur Runterregulation des Rezeptors (Yang und Cotsarelis 2010; Stenn und Paus 2001). Unter den Androgenen spielt darüber hinaus Testosteron eine entscheidende Rolle bezüglich der Alopecia androgenetica (Kaliyadan et al. 2013). Diese Alopezie ist durch eine frühzeitige androgen-induzierte Beendigung der Anagenphase und einen daraus resultierenden frühzeitigen Beginn der Katagenphase gekennzeichnet. Es kommt also zu einer Verkürzung der Anagenphase und einer Verlängerung der Telogenphase. Dies führt letztendlich dazu, dass Haare im androgensensiblen Bereich des Kopfes kürzer werden als ihre Vorgänger und schlussendlich verschwinden (Kaliyadan et al. 2013; Lolli et al. 2017). Umwelteinflüsse wie Chemikalien, Trauma, aber auch Cortisol können die Katagenphase ebenfalls frühzeitig induzieren (Thom 2016; Ito et al. 2005).

Psychoemotionaler Stress kann ebenfalls Auswirkungen auf das Haarwachstum, im Sinne von Haarausfall, oder auf die Haarstruktur haben (Paus 2000; Hadshiew et al. 2004; Botchkarev 2003). Bei starker Exposition zu Stress kann es zur Wachstumsinhibierung kommen (Peters et al. 2006). Hierbei kommt es zur Induktion einer perifollikulären neurogenen Inflammation (Arck et al. 2001; Botchkarev 2003). Dies führt zu einem Einstrom von perifollikulären Mastzellen, welche wiederum sehr sensibel auf CRH, Nerve Growth Factor (NGF) und Substanz P reagieren. Diese werden vom Nervengeflecht rund um den Haarfollikel sezerniert. Die Ausschüttung dieser Substanzen kann zur Degranulierung besagter Mastzellen führen, was einen wachstumsinhibierenden Effekt hat (Hadshiew et al. 2004; Arck et al. 2006; Peters et al. 2006). BDNF hat ebenfalls einen Einfluss auf den Haarzyklus: Die BDNF-Konzentration schwankt abhängig vom Stadium des Haarzyklus. Das Neutrophin und sein Rezeptor (TrkB) werden vor allem während der Entstehung des Haarfollikels und anschließend durch das Epithelium des Haarfollikels während der weiteren Morphogenese exprimiert (Botchkareva et al. 2000). Eine Überproduktion hat beispielsweise einen katagenen Effekt, wirkt also inhibierend

auf das Haarschaftwachstum und die Keratinozytenproliferation (Botchkarev et al. 1998; Peters et al. 2005). Demzufolge haben Neutrophine und Neurotransmitter Einfluss auf die Wachstumsphasen des Haares. Diese Wechselbeziehung zwischen Gehirn (BDNF, Substanz P, NGF) und Haut (Haarfollikel), wird Brain-Skin-Connection oder auch Brain-Skin-Axis genannt (Paus 2016).

Der Haarfollikel reagiert auf eine große Vielzahl von Hormonen und Transmitter, welche sowohl Einfluss auf das Haarwachstum als auch die Pigmentierung und die Haarschaftproduktion nehmen. Neben CRH, NGF, Substanz P und BDNF nimmt auch ACTH Einfluss auf diese Vorgänge (Paus et al. 2006; Botchkarev 2003). Der Follikel reagiert nicht nur auf diese Hormone, sondern sezerniert sie auch selbst. Unter Stimulation mit CRH kommt es im Haarfollikel zu einer erhöhten Konzentration von ACTH, welches eine Ausschüttung von Cortisol triggert. Cortisol inhibiert wiederum im Haarfollikel eine intrafollikuläre Expression von CRH (Paus et al. 2006; Paus 2016; Ito et al. 2005). Es handelt sich um eine Art periphere HPA-Achse, welche ebenfalls in den Zellen der Haut vorkommt. Die Haut nimmt also einerseits aktiv an der Stressantwort teil. Andererseits lassen sich anhand der sezernierten Hormone und Biomarker in den Zellen von Haut und Haaren Rückschlüsse auf eine ablaufende Stressreaktion im Körper ziehen (Chen und Lyga 2014; Paus 2016; Paus et al. 2006).

1.3.5 Haare und Diagnostik

Um also Rückschlüsse auf eine ablaufende Stressantwort im Körper zu ziehen, eignen sich Haarproben zum Nachweis der Biomarker der Brain-Skin-Axis. Haarproben bieten gegenüber Hautproben vor allem den Vorteil der geringen Invasivität und der langen Speicherkapazität von Biomarkern. Im Haar werden die Hormone und Biomarker hauptsächlich über die Blutgefäße zu den Kapillaren an der dermalen Papille am Haarfollikel transportiert, um dort aufgenommen zu werden. Die Wachstumsrate des Kopfhaares beträgt 1cm pro Monat, dementsprechend repräsentiert jeder Zentimeter des Haares einen Monat in dem die entsprechenden Hormone und Proteine gespeichert werden (Russell et al. 2012; Wennig 2000). Somit kann eine retrospektive Untersuchung über mehrere Monate erfolgen. Die Haaranalysen eignen sich daher auch sehr gut zum Nachweis eines toxikologischen Substanzmissbrauchs (Carfora et al. 2020) und gewinnt in der Stressforschung immer mehr Bedeutung zum Nachweis von biologischen Markern (Russell et al. 2012). Jedoch muss man auch beachten, dass ein intra- und interindividuelles Haarwachstum, die Anwesenheit von katagenem und telogenem Haar

sowie verschiedene Ablagerungen an Talg und Schweiß und die individuelle Haarbeschaffenheit und Schmerztoleranz die Diagnostik beeinträchtigen können (Wennig 2000). Einen großen Vorteil bietet die Überlebensdauer der Haarzellen. Haare an sich sind von sehr robuster Natur und man kann bei entsprechender Lagerung noch Jahre nach der Entnahme Substanzen, vor allem im Haarschaft, nachweisen (Gow et al. 2010). Die ersten Hormone, die im Haar nachgewiesen werden konnten, waren Estradiol, Progesteron und Testosteron (Gow et al. 2010; Yang et al. 1998). Die Unterschiede der Konzentrationen im Haar waren vergleichbar mit den unterschiedlichen Konzentrationen im Blut (Yang et al. 1998). Der erste Nachweis von Cortisol im Haar gelang 2004 (Raul et al. 2004). Die nachgewiesenen Konzentrationen von Cortisol waren vergleichbar mit gemessenen Konzentrationen im Urin (Sauvé et al. 2007). Weitere Transmitter und Proteine wie Substanz P und NGF wurden ebenfalls im Haar nachgewiesen (Staufenbiel et al. 2013; Peters et al. 2007; Harb et al. 2017). Der erste Nachweis von BDNF im Haar gelang 2017 (Harb et al. 2017). All dies sind Biomarker, die auf das Nervensystem wirken oder im Nervensystem sezerniert werden und in der Stressverarbeitung eine Rolle spielen. Weitere Biomarker der Stressverarbeitung, allen voran Vertreter des NNCS, könnten ebenfalls im Haar nachgewiesen werden. Hierbei wäre es dann möglich SLURP-1, Teil des NNCS, gemeinsam mit BDNF, Vertreter der Neuropeptid-Neutrophin-Achse, und Cortisol, Teil der HPA-Achse, als Marker bei einer akuten Stressreaktion zu etablieren.

1.4 Zielsetzung und Hypothesen

Ziel dieser Arbeit ist es, die Bedeutung der Neuropeptid-Neutrophin-Achse, insbesondere das Protein BDNF, und Teile des Non-neuronalen-cholinergen Systems, SLURP-1, im Zusammenhang mit akutem, akademischem Stress herauszuarbeiten. Cortisol, als bereits gut erforschtes Hormon, fungiert hierbei als Vergleichsparameter. Darüber hinaus soll eine neue Methode etabliert werden, die es ermöglicht die jeweiligen Biomarker in den Haaren der gestressten Personen und der Kontrollgruppe nachzuweisen. Eine retrospektive Untersuchung ist hierbei möglich. Cortisol und BDNF wurden bereits im Haar nachgewiesen, jedoch sind Nachweise im Blut und im Speichel weiterverbreitete, gängigere Messmethoden. SLURP-1 wurde bisher nur in der Haut nachgewiesen. Stress gilt als Auslöser vieler Krankheiten oder führt zu Exazerbationen von bereits bestehenden Krankheiten. Das Wissen um die genauen biologischen Vorgänge im Körper im Zuge einer Stressreaktion ist also unerlässlich, um neue Therapieansätze zu finden, damit der Ausbruch, beziehungsweise eine Exazerbation einer bereits bestehenden Krankheit,

verhindert werden kann. Als Stresszeitpunkt fungiert das zweite schriftliche medizinische Staatsexamen. Um zu eruieren, ob die Probandinnen zum Stresszeitpunkt subjektiv gestresst sind, werden, von den Probandinnen ausgefüllte, Fragebögen analysiert. Die im Folgenden aufgeführten Fragen sollen mithilfe der Studienergebnisse beantwortet werden und darstellen, zu welchen Veränderungen akuter akademischer Stress auf psychologischer und biologischer Ebene führt.

- Eignet sich das zweite medizinische schriftliche Staatsexamen als akutes akademisches Stressereignis:
 - Zeigen sich signifikante Änderungen im Stress- und Angsterleben?
 - Zeigen sich Änderungen in weiteren Indikatoren im physischen und psychischen Belastungserleben?
- Führt das Examen zu einer Veränderung der Cortisol-, BDNF- und SLURP-1-Konzentration im Haar im Vergleich zu einem Zeitpunkt 12 Wochen nach dem Examen ohne Examensstress (Erholungszeitpunkt)?
- Korreliert psychisch wahrgenommener Stress mit den biologischen Markern im Haar?
- Eignet sich das Haar als non-invasive Bioprobe zum Nachweis von stressrelevanten Biomarkern?

2. Material und Methoden

2.1 Organisatorische Voraussetzungen

Es handelt sich hierbei um eine klinische-experimentelle Studie mit kontrolliertem Design. Die Haarentnahmen wurden in den Räumen der Psychosomatischen Klinik des UKGM Gießens, sowie in den Räumen der Anatomie der Justus-Liebig-Universität Gießen durchgeführt. Die Probenaufbereitung und -auswertung erfolgte im Labor der Psychoneuroimmunologie unter der Leitung von Frau Prof. Dr. Eva Peters.

2.2 Ethik

Vor Beginn der Studie wurde das im Anhang beigefügte Votum der Ethikkommission mit der Antragsnummer EA1/134/14 am 30.07.2014 eingeholt. Den Auflagen zufolge wurden die Studienteilnehmer vor Beginn der Studie ausführlich über Studienziel und -inhalte sowie potenzielle Risiken informiert. Den Probandinnen wurde ein angemessener Zeitraum zum Entschluss zur Teilnahme an der Studie sowie zu Fragestellungen

bezüglich des Studienaufbaus und -ablaufs gewährt. Besonderer Wert wurde auf die freiwillige Teilnahme, die Option des jederzeit möglichen Ausscheidens sowie der anonymisierten Weiterverarbeitung der Daten gelegt.

2.3 Studiendesign

Bei der Studie handelt es sich um eine prospektive, klinisch-experimentelle Fall-Kontrollstudie. Sowohl die Studienteilnehmerinnen der Examensgruppe als auch die der Kontrollgruppe waren Studentinnen der Humanmedizin der Justus-Liebig-Universität (JLU) Gießen, der Goethe-Universität Frankfurt sowie der Phillips-Universität Marburg. Die Probandinnen wurden über Aushänge, Facebook-Einträge sowie über den E-Mail-Verteiler der JLU Gießen rekrutiert. Die Probenentnahmen für beide Gruppen fanden gleichzeitig statt. Die erste Probenentnahme erfolgte innerhalb von 4 Tagen nach dem Staatsexamen, welches als Stressereignis fungierte. Die zweite 12 Wochen nach dem Staatsexamen, dem Erholungszeitpunkt. Mithilfe der beiden Zeitpunkte sollten die kurzfristigen und langfristigen Auswirkungen eines akuten Stressereignisses auf psychischer und hormoneller Ebene dargestellt werden. Wichtig war hierbei, dass ausschließlich weibliche Probandinnen in die Studie impliziert wurden, um geschlechtsspezifische Unterschiede im Stresserleben von vorneherein auszuschließen. Die Probenentnahmen wurden morgens zwischen 8 Uhr und 9 Uhr durchgeführt. Die Probandinnen mussten nicht nüchtern kommen, jedoch durften sie weder Nikotin, Koffein oder Alkohol an diesem Tag konsumiert haben. Des Weiteren sollten sie sich vor der Probenentnahme nicht ausgiebig körperlich betätigt haben. Im Zuge der Probenentnahme wurden ca. 100 Haare am seitlichen Kopf mit einem kräftigen Ruck entnommen. Der seitliche Kopf als Entnahmeort ist dahingehend wichtig, da an dieser Stelle das Haarwachstum nicht von Sexualhormonen beeinflusst wird. Des Weiteren kam es in vorhergehenden Studien in dieser Region zu keiner großen Variabilität der Cortisol-Konzentrationen (Sauvé et al. 2007; Harb et al. 2017). Anschließend erhielten die Probandinnen das Fragebogenset. Die Haarproben wurden währenddessen zur langfristigen Konservierung eines Protokolls entsprechend aufbereitet und zwischengelagert. Die Ergebnisse der Fragebögen wurden in eine Excel-Tabelle eines laboreigenen Rechners eingetragen.

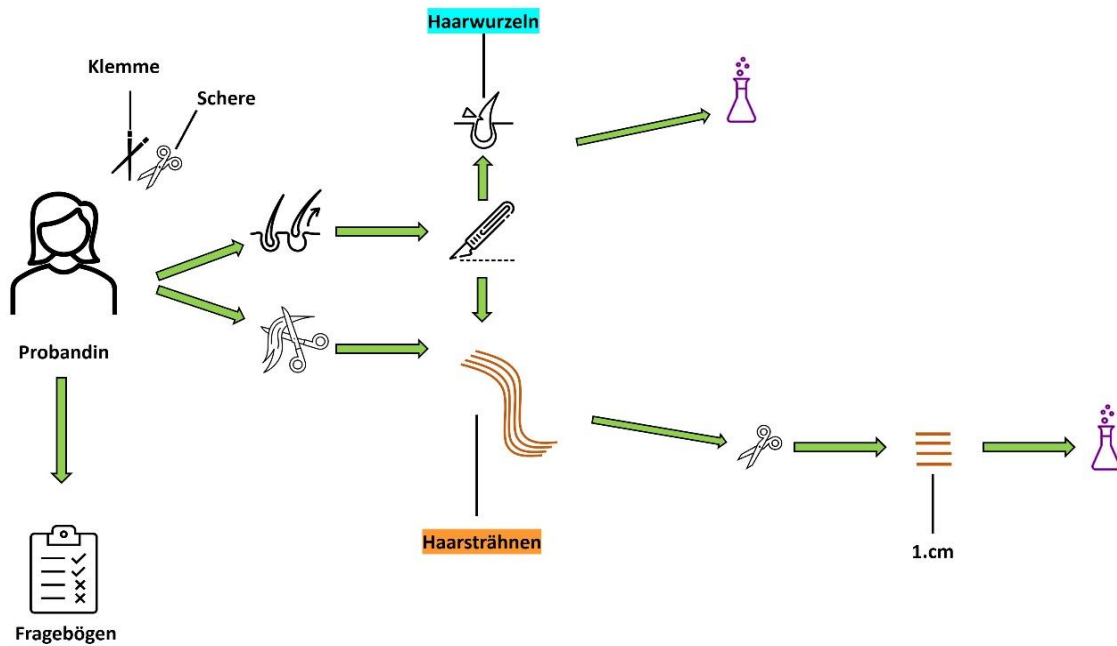


Abbildung 9: Versuchsaufbau. 1. Haarprobenentnahme mittels Klemme zur Haarwurzelnengewinnung, sowie mittels Schere zur Haarsträhnenengewinnung. Anschließend getrennte Weiterverarbeitung der Haarwurzeln und des 1.cm der Haarsträhnen sowie Ausfüllen der Fragebögen durch die Probandinnen.

2.4 Kollektiv

Um eine möglichst homogene Gruppe zu generieren, mussten die Teilnehmer beider Gruppen weibliche Medizinstudierende sein. Die Examensgruppe bestand aus Studierenden, die im zweiten schriftlichen Staatsexamen standen. Die Kontrollgruppe setzte sich aus Studierenden jeden anderen Semesters ohne relevante Abschlussprüfung (Physikum) zusammen. Bei der Rekrutierung waren diverse Ein- und Ausschlusskriterien zu beachten.

2.4.1 Einschlusskriterien

Folgende Kriterien waren essenziell, um bei der Studie teilnehmen zu können:

- weiblich
- Einnahme einer hormonellen Verhütung (homogene Hormonlevel)
- kaukasische Abstammung
- Haarlänge > 5cm

2.4.2 Ausschlusskriterien

Die im Folgenden zusätzlichen Kriterien führten zum Ausschluss aus der Studie, um mögliche Störfaktoren zu vermeiden:

- Chronische Stressoren, wie beispielsweise kleine Kinder oder zu pflegende Angehörige
- Chronische Erkrankungen des Immunsystems
- Medikamentenpflichtige schwere Grunderkrankung
- Leistungssportlerin

Mittels vorhergehenden E-Mail-Verkehrs wurden die Ein- und Ausschlusskriterien ermittelt.

2.5 Studienverlauf

Die Planung der Studie begann am 01.10.2015. Nach Bewilligung durch die Ethikkommission begann die Rekrutierung. Das schriftliche Staatsexamen findet in Gießen, Frankfurt und Marburg zwei Mal im Jahr statt. Davon konnten jeweils durchschnittlich 4-5 Probandinnen pro Examens- beziehungsweise Kontrollgruppe rekrutiert werden. Die angestrebte Anzahl von 40 Probandinnen, beziehungsweise je 20 Probandinnen für die jeweilige Gruppe konnte aufgrund der Ein- und Ausschlusskriterien nicht erreicht werden. Die Rekrutierung der Kontrollgruppe stellte sich als unproblematisch dar. Bei der Rekrutierung der Examensgruppe war die Bereitschaft der Teilnahme an der Studie geringer, da die Studentinnen oft durch den Lernaufwand hinreichend gestresst waren und keinen zusätzlichen Termin auf sich nehmen wollten. Insgesamt dauerte die Rekrutierung der Studienteilnehmerinnen 1,5 Jahre. Die letzte Probenentnahme fand im Juli 2017 statt.

Die Auswertungen wurden mit den Proben von insgesamt 38 Probandinnen durchgeführt. Zur Ergebnisbeurteilung wurden verschiedene Zielparameter festgelegt. Zum einen die biologischen Marker im Haar, zum anderen subjektive, durch Fragebögen erhobene Parameter. Ziel war es außerdem die Examens- und Kontrollgruppe zu den beiden Zeitpunkten gegenüberzustellen, um einen direkten Vergleich der Parameter zu haben.

2.6 Fragebögen

Begleitend zur Haarprobenentnahme wurden am selben Tag verschiedene Fragebögen durch die Probanden ausgefüllt, um einen subjektiven Eindruck der psychischen Gesundheit zu erhalten. Es handelte sich hierbei ausschließlich um international anerkannte, validierte Fragebögen: MDBF-Langform, PSQ-30, PHQ-Fragebogen, PSS, HADS, STAI, SF-12, COPE, SOMS-7T und IES.

2.6.1 MDBF-Langform (Mehrdimensionaler Befindlichkeitsfragebogen)

Mithilfe der Langform des mehrdimensionalen Befindlichkeitsfragebogen (MDBF-Langform), bestehend aus 24 Items und 5-stufiger Antwortmöglichkeit, wurde die aktuelle psychische Befindlichkeit analysiert. Dies geschah auf drei bipolaren Skalen: Gute -/Schlechte Stimmung, Wachheit/Müdigkeit, Ruhe/Unruhe. Ein hoher Skalenwert deutete auf eine positive Stimmungslage, gesteigerte Wachheit und Ruhe hin. Niedrige Skalenwerte hingegen werden von innerlich unruhigen, angespannten Probanden erzielt (R. Steyer, P. Schwenkmezger, P. Notz & M. Eid 1997).

2.6.2 PSQ-30 (Perceived-Stress-Questionnaire 30)

Der Perceived-Stress-Questionnaire-30 (PSQ-30) zielt darauf ab, die subjektive Wahrnehmung, Bewertung und Weiterverarbeitung von Stress und die spezifischen Stressoren zu analysieren. Der PSQ-30 wurde von Fliege et al. 2001 und 2005 ins Deutsche übersetzt und weiterentwickelt. Der Fragebogen besteht aus 30 Items, bei denen es sich um Aussagen handelt, auf die die Probanden gemäß einer Skala antworten: *1 = fast nie, 2 = manchmal, 3 = häufig, 4 = meistens*. Der Zeitraum ist auf die vergangenen 4 Wochen festgelegt. Dabei gibt es vier Teilbereiche: Sorgen, Anspannung, Freude, Anforderung und einen Gesamt-Score für die subjektive Belastung. Berechnet wird der Mittelwert aus den entsprechenden Items, welcher im Anschluss auf einen Wert zwischen 0 und 1 (im Schaubild zur besseren Übersicht zwischen 0 und 100) transformiert wird. Die Items des Teilbereichs Freude wurden entsprechend invertiert. Je höher die einzelnen Scores sind, desto größer die Skalenausprägung (Fliege et al. 2005).

2.6.3 PHQ (Patient Health Questionnaire)

Den Patient Health Questionnaire (PHQ), oder auch Gesundheitsfragebogen, gibt es in mehreren verschiedenen Ausführungen. Der Fragebogen bezieht sich, nach Löwe et al. (2004), auf psychische Komorbiditäten und die somatische Symptomstärke. Er ist ein anerkanntes Instrument zur Erfassung von psychischen Erkrankungen (Löwe et al. 2004). In dieser Studie wurden zwei PHQ-Fragebögen verwendet: Zum einen das Stressmodul des PHQ-D-Fragebogens, welcher einen Schweregrad des Stressempfindens abbildet und zum anderen der PHQ-9 zur spezifischen Erfassung von Depressionen. Die jeweiligen Fragebögen setzen sich aus 10, beziehungsweise 9 Items zusammen. Die Items des PHQ-D-Fragebogens werden mittels einer dreistufigen Skala beantwortet (*0=nicht, 1=wenig, 2=stark*). Die Items des PHQ-9 Fragebogens werden auf einer vierstufigen Skala beantwortet (*0=überhaupt nicht, 1=an einzelnen Tagen, 2=an mehr als der Hälfte der*

Tage, 3=beinahe jeden Tag). Darin geht es vor allem um die Beeinträchtigung durch eventuelle Beschwerden. Zur Auswertung werden sogenannte „cut-off“ Werte, oder auch Testtrennwerte, verwendet. Bei einem Trennwert von 12 kann die Diagnose „Major Depression“ gestellt werden (Kroenke et al. 2002). Die Werte-Bereiche 0-4 (minimal), 5-9 (mild), 10-14 (mittelgradig) und 15-20 (schwer) geben das Ausmaß der Ausprägung von psychosozialen Stressfaktoren an (Gräfe et al. 2004).

2.6.4 PSS (Perceived Stress Scale)

Der Perceived-Stress-Scale-Fragebogen (PSS) wurde durch Cohen, Kamarck und Mermelstein entwickelt und misst die psychologische Belastung durch Stress (Cohen et al. 1983). Oder, vereinfacht gesagt, wird durch den Test das Ausmaß gemessen ab wann Situationen im Leben als stressig wahrgenommen werden. In der Ursprungsform bestand der Test aus 14 Items (PSS-14), wurde aber auf 10 Items gekürzt, da die eliminierten Items keine genügende Aussagekraft besaßen. Die gekürzte Version zeigt eine größere Reliabilität und wurde in dieser Studie verwendet. Die 10 Items beziehen sich auf den vergangenen Monat. Auf einer Likert-Skala von „0= nie“ bis „4= sehr oft“ wird angegeben, wie stressig die Situationen empfunden wurden. Des Weiteren geht aus den verschiedenen Items hervor, wie unvorhersehbar und unkontrollierbar die Probanden ihr Leben empfanden. Je höher der Wert, desto höher das Stressempfinden (Klein et al. 2016).

2.6.5 HADS (Hospital Anxiety and Depression Scale)

Der Hospital-Anxiety-and-Depression-Scale-Fragebogen (HADS) erfasst auf zwei Subskalen zu je 7 Items das Ausmaß ängstlicher oder depressiver Symptomatik (bei Patienten mit einer körperlichen Erkrankung) und wurde von Zigmond & Snaith 1983 entwickelt, die Übersetzung ins Deutsche erfolgte 1994 durch Herrmann et al. In dieser Studie wurde die deutsche Fassung verwendet. Der Zeitraum des Fragebogens bezieht sich nur auf die vergangenen zwei Wochen und die Fragen sind so formuliert, dass eine Vermischung mit der somatischen Komorbidität vermieden werden kann. Die 14 Items sind in Aussagen formuliert und die Antwortmöglichkeiten reichen von „meistens“ und „fast immer“ bis zu „überhaupt nicht“, „selten“ und „nie“. Die Antworten werden unterschiedlich gewichtet. Der Gesamtscore liefert eine Orientierung bezüglich einer depressiven Symptomatik oder Angststörung. Ein Score bis zu 7 Punkten gilt als unauffällig, 8-10 Punkte= grenzwertig, ab 11 Punkten ist der Score als auffällig einzustufen (Zigmond und Snaith 1983).

2.6.6 STAI (State-Trait Anxiety Inventory)

Der State-Trait-Anxiety-Inventory-Fragebogen (STAI) wurde entwickelt, um Angstzustände zu messen, und wurde 1983 von Spielberger et al. etabliert und ebenfalls in dieser Studie verwendet (Spielberger, C. D., Gorsuch, R. L., Lushene, R., Vagg, P. R., & Jacobs, G. A. 1983). Unterschieden wird hier zwischen einem vorübergehenden Zustand (*State*) und einem lange anhaltenden Zustand, beziehungsweise einer Eigenschaft, mit der eine Person ausgestattet ist (*Trait*). Der Fragebogen besteht aus 40 Items, wobei jeweils 20 der State- oder der Trait-Skala zugeordnet werden können. In der von uns durchgeführten Studie wurde lediglich die State-Skala verwendet. In dieser werden vor allem Fragen zum momentanen Angstzustand gestellt. Die Summenwerte liegen zwischen 20 - 80, wobei höhere Werte auf eine höhere Ängstlichkeit hinweisen (Spielberger, C. D., Gorsuch, R. L., Lushene, R., Vagg, P. R., & Jacobs, G. A. 1983).

2.6.7 SF-12 (Short-Form-12)

Beim Short-Form-12-Fragebogen (SF-12) handelt es sich um einen allgemeinen Fragebogen zur physischen und psychischen Gesundheit und wurde von Stieglitz et al etabliert (Stieglitz 1999). Er ist eine Kurzform des SF-36, jedoch mit annähernd gleicher Aussagekraft. Er besteht aus 12 Items, welche zum Teil auf einer binären („ja“ und „nein“) und zum anderen Teil auf einer bis sechsstufigen Antwortskala bewertet werden. Der Fragebogen ist in die Subkategorie „physical health“ und „mental health“ unterteilt, und die Fragen beziehen sich auf die letzten zwei Wochen. Die beantworteten Fragen werden gemäß einem Wichtigkeitsfaktor umkodiert und somit der Gesamtscore ermittelt. Die Scores werden in Vergleich zu dem Bevölkerungsdurchschnitt gesetzt, welcher in beiden Kategorien bei jeweils 50 Punkten liegt. Eine Abweichung von 10 Punkten darüber oder darunter entspricht einer Standardabweichung weg vom Durchschnitt (Turner-Bowker und Hogue 2014).

2.6.8 COPE (Coping Orientation to Problems Experienced)

Der Coping-Orientations-to-Problems-Experienced-Fragebogen (COPE), etabliert von Carver ist ein Fragebogen zur Messung von situativem Coping-Verhalten in vergangenen, schwierigen Situationen (Carver 1997). Der Fragebogen besteht aus 28 Items, die als Aussagen formuliert sind. Diese werden 14 verschiedenen Skalen zugeordnet (2 Items pro Skala). Die Antwortmöglichkeiten bewegen sich innerhalb einer 4-stufigen Likert-ähnlichen Skala von *1 = überhaupt nicht* bis *4 = sehr*. Der Zeitraum des Fragebogens bezieht sich auf die vergangenen vier Wochen. Im Zuge der Auswertung werden die 14

Skalen in 4 Sub-Skalen zusammengefasst: „Focus on positive“, „Support seeking“, „Active coping“ und „Evasive coping“ (Carver 1997; Knoll et al. 2005). Je größer der Skalenausschlag, desto intensiver wurden die Coping-Strategien angewandt.

2.6.9 SOMS-7T (Screening of Somatoform Disorders)

Der Screening-Of-Somatoform-Disorders-Fragebogen (SOMS-7T) wurde von Rief et al. etabliert, um ein Screening auf somatoforme Störungen durchzuführen (Rief et al. 2001). Es werden hierbei Kriterien nach den Klassifikationssystemen Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-IV) und International Classification of Diseases (ICD-10) berücksichtigt. Der SOMS-7T bietet eine Form zur zeitlichen Veränderungsmessung. Er bildet vier verschiedene Somatisierungsindizes ab: (1) Somatisierungsindex nach DSM-IV, (2) Somatisierungsindex nach ICD-10 und (3) Somatoforme-Autonome-Dysfunktions-Index (SAD-Index) zur Abklärung einer somatoformen, autonomen Funktionsstörung (4) Beschwerdeindex Somatisierung. (1) und (2) bilden jeweils die Summe der klassifikationsrelevanten Somatisierungssymptome nach ICD-10 und DSMIV ab. (3) beschreibt die Summe aller somatischen Symptome, die nach ICD-10 diagnoserelevant für eine somatoforme autonome Funktionsstörung sind. (4) bildet die Symptom-Gesamtzahl ab, ohne eine Klassifikation vorzunehmen. Der Fragebogen besteht aus 53 Items, die auf binären Antwortskalen eingestuft werden („ja“ oder „nein“) und er bezieht sich auf die letzten 7 Tage. Nach Auszählung und Auswertung der Items lassen sich Somatisierungsstörungen nach ICD-10 beziehungsweise DSMO-IV angeben. Er eignet sich vor allem zur Verlaufsmessung. Es sollte beachtet werden, dass körperliche Beschwerden zu den häufigsten Symptomen psychosomatischen Erkrankungen gehört. In einer Bevölkerungsstichprobe geben bereits 80% Beschwerden mindestens leichter Intensität für ein Symptom an (Rief und Hiller 2003).

2.6.10 IES (Impact of Event Scale)

Der Impact-of-Event-Scale-Fragebogen (IES) wurde von Maercker et al. etabliert und ist ein Fragebogen, aus 16 Items bestehend zur Messung individueller Belastungsreaktionen nach vergangenen, extrem belastenden Lebensereignissen (Horowitz et al. 1979). Im ersten Teil werden traumatische Ereignisse vorgegeben, die im gesamten Leben passiert sein könnten. Die Antwortmöglichkeiten sind binär, beschränken sich auf „Ja“ und „Nein“. Der zweite Teil gibt 16 Belastungsreaktionen vor, der Zeitraum ist begrenzt auf die letzten 7 Tage. Die Antwortmöglichkeiten reichen auf einer Skala von 1 = *überhaupt nicht* bis 4 = *oft*. Der zweite Teil ist nur zu beantworten, wenn ein traumatisches Ereignis

im Leben stattgefunden hat. Die Auswertung des IES erfolgt zunächst in folgenden beiden Subskalen: Intrusion und Vermeidung. Intrusion hat eine Skalenrange von 0 – 35, Vermeidung von 0 – 40. Diese bilden die Bewältigungsstrategien der Probanden mit dem traumatischen Ereignis ab. Es erfolgt die Auswertung der Belastungsreaktionen. 0 – 8 ist klinisch unauffällig, 9 – 25 zeigt eine leichte, 26 – 43 eine mäßige und über 43 eine schwere Belastungsreaktion. Des Weiteren wird ein Gesamtscore ermittelt, welcher sich auf die Symptomintensität bezieht. Ein Gesamtscore <8,5 bedeutet niedrige Intensität, 8,6 – 19 mittlere Intensität und >19 hohe Intensität (Joseph 2000).

2.7 Haarproben

Insgesamt wurde von 38 Probanden Haarproben genommen. Die Probanden wurden unterteilt in die Experimental- oder Examensgruppe sowie die Kontrollgruppe. Die Examensgruppe umfasste hierbei 17 weibliche Humanmedizinstudierende, die im schriftlichen zweiten Staatsexamen standen. Die Kontrollgruppe bestand aus 21 weiblichen Humanmedizinstudierenden jeglichen anderen Semesters ohne relevante Abschlussprüfung.

Das entnommene Haar wurde wie folgt weiterverarbeitet: Die Haarwurzeln wurden nach der Entnahme sofort vom restlichen Haar abgetrennt und in Phosphate-Buffered-Saline (PBS) getränkt und in ein 15 ml Falcon transferiert, um ein Absterben der Zellen zu verhindern. Danach wurden diese bis zur anschließenden Weiterverarbeitung auf Eis gelagert. Ziel war es, die Keratinozyten, beziehungsweise Bestandteile der DNA der Keratinozyten zu isolieren. Das restliche Haar wurde vorerst gelagert und später wurde zur weiteren Aufbereitung der 1.cm beginnend von den Haarwurzeln abgeschnitten, um in diesem Abschnitt des Haarschafts die biologischen Marker Cortisol, BDNF und SLURP-1 nachzuweisen.

2.7.1 Probenaufbereitung

Das Protokoll zur Aufbereitung der Haarwurzeln wurde direkt im Anschluss an die Probenentnahmen durchgeführt. Da Haarsträhnen robuster sind und Monate bis Jahre gelagert werden können, wurde die weitere Aufbereitung zu einem späteren Zeitpunkt durchgeführt.

2.7.1.1 Haarfollikel

Alle Haarwurzeln wurden zu allererst in jeweils einem 15 ml Falcon 3 - 4 min bei 900 - 1000 rpm zentrifugiert. Der Überstand bestehend aus PBS wurde anschließend mit einer

sterilen Pipette verworfen. Danach wurden 1 ml Trypsin/EDTA zu den Wurzeln hinzugefügt und 5 min bei 37 °C inkubiert. Nach der Inkubation wurde das Probenröhrchen kurz geschwenkt. Der flüssige Anteil des Gemisches wurde mittels Pipette in ein neues 15 ml Falcon transferiert. Daraufhin wurden zum neuen Falcon 3 ml RPMI-1640-Medium (Roswell-Park-Memorial-Institute-Medium) mit 10% fetales Kälberserum hinzugefügt. Zu den verbliebenen Haarwurzeln wurde nun wieder 1 ml Trypsin/Ethylene-Diamine-Tetraacetic-Acid (EDTA) hinzugefügt und die vorangegangenen Schritte wiederholt. Insgesamt wurden alle Schritte zwei Mal wiederholt, um möglichst viele Zellen von den Haarwurzeln zu lösen. Das Falcon mit den Haarwurzeln konnte anschließend entsorgt werden. Die anderen Falcons mit dem flüssigen Anteil wurden 3 - 4 min bei 900 - 1000 rpm zentrifugiert. Daraufhin wurde jeweils der Überstand verworfen und das Pellet in 1 ml PBS resuspendiert. Anschließend wurde das resuspendierte Pellet aufgeteilt und 800 µl zur Histon-Isolation (a) in ein 1,5 ml Eppendorf-tube und 200 µl zur Methylyationsanalyse (b) ebenso in ein 1,5 ml Eppendorf-Gefäß überführt.

Zu (a) wurde daraufhin je 1ml 1%-iges Paraformaldehyd (PFA) hinzugefügt, mittels Pipette vermischt und 8 min bei Raumtemperatur inkubiert. Danach wurden die Röhrchen für 5 min bei 8000 rpm zentrifugiert, der Überstand verworfen und das Pellet in je 1 ml Lysis-Puffer resuspendiert. Abschließend wurden die Proben bis zur weiteren Verarbeitung bei – 20 °C gelagert.

Zu (b) wurde zuerst je 1 ml PBS hinzugefügt, mittels Pipette vermischt und die Zellen darin resuspendiert. Danach wurden die Proben 5 min bei 8000 rpm und Raumtemperatur zentrifugiert. Daraufhin wurde der Überstand verworfen und 160 µl ATL-Puffer hinzugefügt und das Pellet darin resuspendiert. Abschließend wurden die Proben bis zur weiteren Verarbeitung bei -80°C eingefroren.

2.7.1.2 Haarsträhnen

Begonnen wurde mit der Abmessung und Abtrennung des 1. Zentimeters der Haarsträhnen. Der 1. Zentimeter der Haarsträhnen wurden jeweils auf der Analysenwaage gewogen, das Gewicht notiert und in 2 ml Safe-Seal-Tubes transferiert. Das erzielte Gewicht sollte zwischen 10 mg – 20 mg liegen. Zu den Safe-Seal-Tubes mit den eingewogenen Haarsträhnen wurde dann eine Metallkugel hinzugefügt und 2 min in flüssigem Stickstoff schockgefroren. Daraufhin wurden die Gefäße in die Kugelmühle

gespannt und die Haare 2 min lang bei 25 hz zerkleinert, bis sie pulverisiert waren. Anschließend wurden die Safe-Seal-Tubes mit den pulverisierten Haaren für 10 sec zentrifugiert. Ziel war hierbei das Pulver möglichst an eine Stelle im Gefäß zu bewegen. Daraufhin wurde 99 %-iges Methanol im Verhältnis 1 ml : 10 mg hinzugefügt. Zur Inkubation wurden die Gefäße für 2 h bei Raumtemperatur auf den Shaker (Schüttelapparat) gestellt und anschließend 18,5 h ebenfalls bei Raumtemperatur über Nacht stehen gelassen.

Nach der Inkubationszeit wurden die Proben zunächst 10 sec gevortext und anschließend wieder für 2 h auf den Shaker gestellt. Danach wurden die Safe-Seal-Tubes für 3 min bei 3000 rpm zentrifugiert, der Überstand abgenommen und in ein neues Gefäß überführt. Abschließend wurde sowohl das verbleibende Pulver als auch der Überstand in einer Vakuum-Zentrifuge für 4 - 6 h getrocknet. Das getrocknete Pulver wurde zur Messung von BDNF und SLURP-1, der getrocknete Überstand zur Messung von Cortisol benutzt.

Falls keine zeitnahe Auswertung durch einen ELISA (Enzyme-linked-Immunoassay) durchgeführt werden konnte, wurden die Proben bei – 80 °C eingefroren.

2.7.1.3 ELISA-Messungen (Enzyme-linked-Immunoassays)

Mittels ELISA-Verfahren wurden die Konzentrationen von Cortisol (ng/ml), BDNF (ng/ml), sowie SLURP-1 (ng/ml) im jeweils 1. cm der Haarsträhnen gemessen.

Bei diesem Verfahren handelt es sich um ein Antikörper-basiertes Nachweisverfahren. Mithilfe dessen können beispielsweise Proteine, Hormone und Viren, vornehmlich in Körperflüssigkeiten nachgewiesen werden. Beim Nachweis in Haaren handelt es sich um eine neuere Methodik. Das Prinzip des ELISA-Messverfahrens lässt sich in mehrere Schritte gliedern:

1. An eine feste Phase, hierbei eine 96 Well-Mikrotiterplatte, wird der erste Antikörper, auch coating buffer/antibody genannt, gebunden.
2. Die Proben, inklusive gesuchtem Antigen, sowie die unterschiedlichen Standardlösungen werden hinzugegeben und inkubiert. Die in ihren Konzentrationen unterschiedlichen Standardlösungen geben die Standardkurve und somit eine Ober- und Untergrenze an. Innerhalb dieses Messbereichs können Werte gemessen werden. Während einer bestimmten Inkubationszeit bindet der spezifische Antikörper, der bereits

mit der Platte verbunden ist, das in der Lösung befindliche Antigen. Dessen Konzentration gilt es zu bestimmen.

3. Im Anschluss wird die Platte gewaschen und somit alle ungebundenen Anteile des Proteins entfernt, sodass nur noch der Antigen-Antikörper Komplex vorhanden ist. Diesem wird ein Reporterenzym hinzugefügt, welches an das zu detektierende Antigen bindet. Bei der Sonderform, dem sogenannten Doppel-Sandwich-ELISA wird ein zusätzlicher Antikörper hinzugefügt, der an ein anderes Epitop des Antigens bindet. Dieser bindet dann das Reporterenzym.

4. Als letzten Schritt wird ein Puffer hinzugefügt, der vom gebundenen Enzym gespalten wird und somit einen graduellen Farbumschlag hervorruft, der intensiver ausfällt je höher die Konzentration des Antigens ist. Die Farbintensität kann dann über die Wellenlänge von einem Lesegerät (ELISA-Reader) gemessen und mithilfe der Standardkurve in eine Konzentration pro Volumen umgerechnet werden.

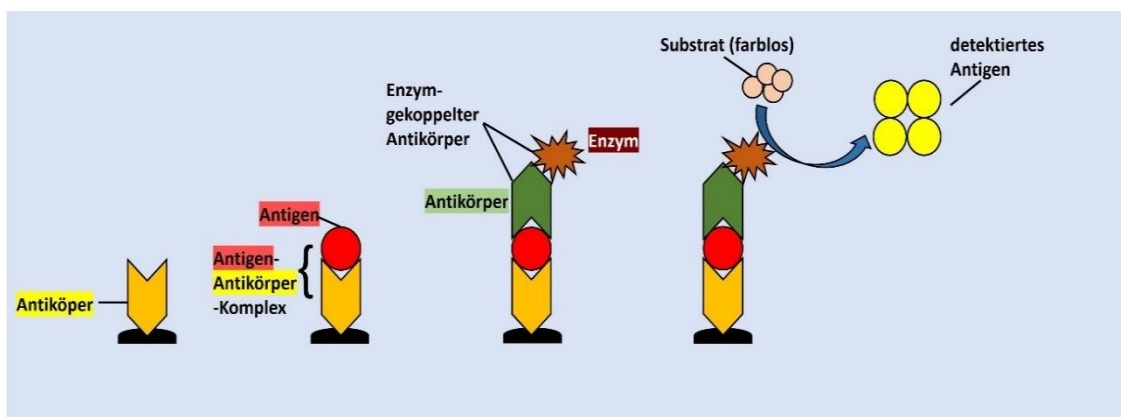


Abbildung 10: Sandwich-ELISA-Verfahren (Bspw. Cortisol), das Antigen ist Bestandteil des gesuchten biologischen Markers. Mithilfe des Antigen-Antikörper-Komplexes wird das Antigen in der Wellplatte „verankert“, der daran bindende enzym-gekoppelter Antikörper detektiert mit Zugabe des Substrates das gesuchte Antigen. Nicht dargestellt sind, zur Wahrung der Übersicht, die zwischengeschalteten Waschvorgänge sowie die Zugabe des Stopp-Puffers.

2.7.1.4 Cortisol-ELISA

Für die Messung der Cortisol-Konzentration wurde das Competitive Festphasen Sandwich Enzym Immunoassay Kit (Catalog No. RE 52611) 96 Well Kit von IBL International für Human Saliva und Gesamt-Cortisol in verdünntem Serum verwendet.

Durchführung:

Zur Unterstützung ist es sinnvoll ein Pipettierschema mit einer Nummerierung der Proben und Standards, sowie der Kontrollen zu verwenden. Zur Fehlerreduktion wurde ein Doppelansatz der Proben durchgeführt. Die Bestandteile des Kits sowie die Proben mussten vor der Durchführung auf Raumtemperatur gebracht werden. Dies traf auch auf die ELISA-Kits und Proben von BDNF und SLURP-1 zu.

Die Haarsträhnen mussten angepasst an das jeweilige Gewicht in PBS resuspendiert werden. Anschließend wurden diese 40 sec gevortext und 10 sec herunterzentrifugiert, um eine suffiziente Resuspendierung sicherzustellen. Wenn das Volumen der Probe nicht für eine Doppelbestimmung reichte ($<100 \mu\text{l}$), wurde die Probe 1:10 mit PBS verdünnt, damit ausreichend Material für eine Doppelbestimmung vorhanden war. Die verdünnte Probe wurde ebenfalls kurz gevortext und herunterzentrifugiert.

In die ELISA-Well-Platte, welche bereits den Coating-Antikörper (Coating buffer) gebunden hatte, wurde zuallererst jeweils $50 \mu\text{l}$ des Standards, der Kontrollen und der Proben (= Antigen) in die vorgesehenen Wells pipettiert. Anschließend wurden jeweils $100 \mu\text{l}$ Enzymkonjugat (= enzymgekoppelter Antikörper) zu jedem Well mittels Multihubpipette hinzugefügt und die Platte mit einer Schutzfolie abgeklebt und vorsichtig, mittels leichten Schüttelns, vermischt. Daraufhin inkubierten die Proben 120 min bei Raumtemperatur auf einem Orbitalschüttler (500 U/min). Währenddessen wurde der Waschpuffer bestehend aus 50 ml Konzentrat und 450 ml Aqua bidest (zweifach destilliertes Wasser) hergestellt. Nach der Inkubation wurde die Platte 4-mal mit der vorher angesetzten Waschlösung gewaschen. Im Anschluss wurde jeweils $100 \mu\text{l}$ 3,3',5,5'-Tetra-Methyl-Benzidin (TMB)-Substratlösung mit der Multihubpipette hinzugefügt, was zu einer Blaufärbung führte. Dies wurde in einem abgedunkelten Raum durchgeführt, da die TMB-Substratlösung stark lichtempfindlich war. Daraufhin schloss sich eine Inkubationszeit von 30 min bei Raumtemperatur auf dem Orbitalschüttler (500 U/min) an. Als letzten Schritt wurde $100 \mu\text{l}$ TMB-Stopplösung mit der Multihubpipette hinzugefügt, welches den Farbumschlag hervorrief. Die Platte wurde daraufhin sofort bei einer Wellenlänge von 450 nm im ELISA-Reader gemessen.

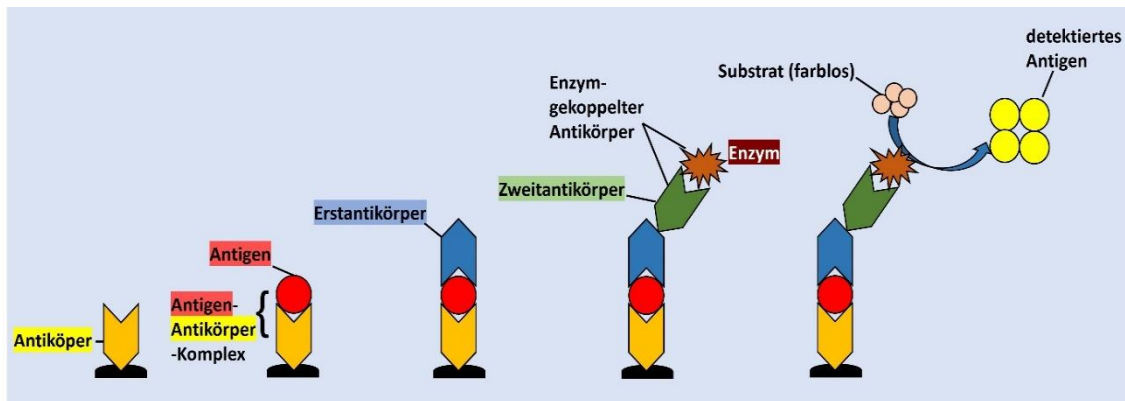


Abbildung 11: Doppel-Sandwich-ELISA (Bspw. BDNF und SLURP), Durchführung entspricht dem Sandwich-ELISA. Darüber hinaus erfolgt zur Quantifizierung des Ergebnisses die Zugabe eines Zweitantikörpers. Nicht dargestellt sind, zur Wahrung der Übersicht, die zwischengeschalteten Waschvorgänge sowie die Zugabe des Stopp-Puffers.

2.7.1.5 BDNF-ELISA

Für die Messung der BDNF-Konzentration wurde das Human BDNF ELISA der Firma Promega (G7610) für Serum, Plasma, Zellkultur und Gewebeproben verwendet. Des Weiteren wurde eine 96 Well Mikrotiterplatte, Firma Thermo, benötigt, da diese nicht im Kit enthalten war.

Durchführung:

Das Protokoll zur BDNF-Konzentrationsmessung gliederte sich in zwei Tage, da bei diesem Kit keine bereits beschichtete 96 Well Mikrotiterplatte mitgeliefert wurde. Am ersten Tag erfolgte die Beschichtung der 96 Well Mikrotiterplatte mit je 100 µl des coating-buffers pro Well. Dieser besteht aus 2,649 g Natriumcarbonat und 2,1 g Natriumbicarbonat, sowie ca. 9 ml Aqua destillata und 10 µl des Antikörpers Anti-BDNF-mAb. Der pH-Wert wurde auf 9,7 eingestellt. Die Mikrotiterplatte inkubierte daraufhin über Nacht bei 4°C im Kühlschrank. Am nächsten Tag erfolgte zunächst die Herstellung vom verdünnten Block and Sample Buffer (B&S), bestehend aus 53 ml Aqua destillata und 13,25 ml Block & Sample-Buffer. Ebenso erfolgte die Herstellung des Tris-Buffered-Saline-with-Tween20-(TBST)-Puffers, bestehend aus 3,152 g TRIS Wasserstoffchlorid und 8,766 g Natriumchlorid sowie 500 µl Tween und ca. 990 ml Aqua destillata. Hierbei war es wichtig den pH-Wert auf 7,6 einzustellen. Nach der Inkubationszeit wurde die 96 Well Mikrotiterplatte 3-mal mit TBST-Puffer gewaschen. Anschließend wurde der B&S-Buffer hinzugefügt, die Platte mit einer Schutzfolie abgeklebt und 1 Stunde bei Raumtemperatur inkubiert. In dieser Zeit wurden die Haarsträhnen auf Raumtemperatur aufgetaut und anschließend in der jeweiligen

gewichtsadaptierten Menge an PBS resuspendiert sowie eine Verdünnung von 1:1000 pro Probe angesetzt. Des Weiteren wurde die Standardreihe vorbereitet. Der unverdünnte Standard wurde zunächst gevortext und zentrifugiert. Anschließend wurde der Standard mit dem verdünntem B&S-Buffer auf 1:2000 verdünnt, was einer Konzentration von 500 pg/ml entspricht, und entsprechend weiterverdünnt, um die Standardreihe herzustellen.

Die Platte wurde nach ihrer Inkubationszeit einmal mit TBST-Puffer gewaschen und daraufhin je 100 µl Standard, sowie die Proben in die vorgesehenen Wells pipettiert, mit einer Schutzfolie abgeklebt und für eine weitere Stunde bei Raumtemperatur auf einem Schüttler inkubiert. In dieser Zeit wurde der erste Antikörper (= Erstantikörper) bestehend aus 9,98 ml B&S-Buffer und 20 µl Anti-Human-BDNF-pAb hergestellt. Nach Ablauf der Inkubationszeit wurde die Platte 5-mal mit dem TBST-Puffer gewaschen und anschließend jeweils 100 µl des Antikörpers mit der Multihubpipette hinzugefügt. Die Platte wurde daraufhin mit einer Schutzfolie abgeklebt und inkubiert für weitere zwei Stunden auf dem Schüttler bei Raumtemperatur. In dieser Zeit wurde der zweite Antikörper (= Zweitantikörper) bestehend aus 9,95 ml B&S-Buffer und 50 µl Anti-IgY-HRP-Conjugate (= enzymgekoppelter Antikörper) hergestellt. Nach Ablauf der Inkubationszeit wurde die Platte wieder 5-mal mit dem TBST Puffer gewaschen und je 100 µl des zweiten Antikörpers mit der Multihubpipette hinzugefügt. Die Platte wurde mit einer Schutzfolie abgeklebt und inkubiert für eine weitere Stunde bei Raumtemperatur auf dem Schüttler. In dieser Zeit wurde das TMB-Substrat auf Raumtemperatur gebracht. Daraufhin wurde dieser in einem abgedunkelten Raum zu je 100 µl mittels Multihubpipette in die Wells pipettiert. Dies bewirkte eine Blaufärbung. Die Platte inkubiert für weitere 10 min bei Dunkelheit auf dem Schüttler. Anschließend wurde je 100 µl Salzsäure hinzugefügt, welche als Stopplösung fungierte und den Farbumschlag nach Gelb bewirkte. Die Mikrotiterplatte wurde innerhalb von 30 min im ELISA-Reader bei einer Wellenlänge von 450 nm ausgelesen.

2.7.1.6 SLURP-1-ELISA

Für die Messung der SLURP-1-Konzentration wurde das Human Secreted Ly-6/uPAR-related protein1 (SLURP1) ELISA Kit von Hölzel (CSB-EL021784HU) für Serum, Plasma und Homogenisat verwendet.

Durchführung:

Als ersten Schritt mussten sowohl alle Komponenten des ELISA-Kits als auch die Haarsträhnen auf Raumtemperatur gebracht werden. Daraufhin wurde die Standardreihe vorpipettiert. Um die Stocklösung herzustellen, wurde dem Standard nach 30-sekündigem Vortexen 1 ml Sample Diluent beigefügt und für 15 min bei Raumtemperatur stehen gelassen. Zwischendurch sollte dieser leicht in der Hand gemischt werden. Die Konzentration der Stocklösung entsprach 300 ng/ml. Anschließend wurde die Standardreihe verdünnt und pipettiert.

Die Haarsträhnen mussten angepasst an das jeweilige Gewicht in PBS resuspendiert werden. Anschließend wurden diese 40 sec gevortext und 10 sec herunterzentrifugiert, um eine suffiziente Resuspension sicherzustellen. Die resuspendierten Proben wurden in einem Verhältnis von 1:1000 mit PBS verdünnt, da dies in einem Testlauf die besten Ergebnisse erzielt hatte. Die verdünnte Probe wurde ebenfalls kurz gevortext und herunterzentrifugiert.

Daraufhin wurde jeweils 100 µl Standard und Proben in Doppelbestimmung in die 96 Well Mikrotiterplatte mittels Multihubpipette pipettiert, mit einer Schutzfolie abgeklebt und bei 37 °C für zwei Stunden inkubiert. In dieser Zeit wurde der erste Antikörper (= Erstantikörper) bestehend aus 110 µl Biotin-Antibody und 10890 µl Biotin-Antibody-Diluent angesetzt. Nach Ablauf der Inkubationszeit wurden jeweils 100 µl des Antikörpers der Mikrotiterplatte mittels Multihubpipette hinzugefügt, mit einer Schutzfolie abgeklebt und für eine weitere Stunde bei 37 °C inkubiert. In dieser Zeit erfolgte die Herstellung des zweiten Antikörpers (= Zweitantikörper) mit 110 µl HRP-Avidin und 10890 µl HRP-Konzentrat, sowie des Waschpuffers, der mit 20ml Waschpuffer und 480 ml Aqua destillata hergestellt wurde. Die Mikrotiterplatte wurde daraufhin 3-mal mit dem zuvor verdünnten Waschpuffer gewaschen. Der Waschpuffer musste nach jedem Hinzufügen für 2 min inkubieren. Im Anschluss wurde jeweils 100 µl des zuvor verdünnten HRP-Avidin (= enzymgekoppelter-Antikörper) mittels Multihubpipette hinzugefügt, mit einer Schutzfolie abgeklebt und für eine weitere Stunde bei 37 °C inkubiert. Nach Ablauf der Inkubationszeit wurde die Mikrotiterplatte 5-mal mit dem verdünnten Waschpuffer gewaschen. Auch hierbei musste der Puffer nach jedem Hinzufügen für 2 min inkubieren. Daraufhin wurden im Dunkeln 90 µl des TMB-Substrates hinzugefügt und die Platte für weitere 15 min bei 37 °C im Dunkeln inkubiert. Als letzten Schritt wurden jeweils 50 µl der Stopplösung mittels Multihubpipette hinzugefügt, welches den Farbumschlag bewirkte. Die Platte wurde innerhalb von 5 min im ELISA-Reader bei 450 nm gemessen.

2.7.2 Puffer und Lösungsmittel

Tabelle 2: Aufgelistet sind die verwendeten Puffer und Lösungsmittel zur Weitererarbeitung und Auswertung der Haarproben.

Produkt	Name	Firma	Bestell-/Referenznummer
Aqua dest	Aqua dest 1000ml	Braun	
Ethanol	Ethanol 70%	Roth	T868.1
RPMI	RPMI 1640 Medium 500ml	Merck	FG1215
PBS	Dulbecco's Phosphate Buffered Saline 500ml	Gibco life technologies	1490-094
FCS	Fetal Calf Serum	Thermo Scientific	SH3007102
Trypsin/EDTA	Trypsin 0,05%/EDTA phenolred	Gibco life technologies	23500-054
ATL	ATL tissue lysis buffer	Qiagen	1014758
cOplete	cOplete Protease Inhibitor Cocktail Tabletten	Sigma Aldrich	11697498001
PFA	Paraformaldehyd	Merck	8.187.851.000
Lysis Puffer	Pipes	Sigma Aldrich	P6757-100G
	KCL (potassium chloride)	Sigma Aldrich	P9541-1KG
	Igepal CA-630	Sigma Aldrich	I3021-50ML
	5M HCL (hydrochlorid acid)	Merck	1.099.110.001
	5M NaOH (sodium hydroxide) Tabletten	Merck	1.064.950.250
Methanol	Methanol Sigma ≥99,8%	Sigma	32213-25
Liquid Nitrogen			
Citric Acid	Citric acid reagent grade	Sigma	CO759-1Kg
BDNF ELISA buffers	Salzsäure	Merck	10905710
	Natronlauge	Merck	1.091.371
	0,025M Sodium carbonate	Sigma-Aldrich	S5761-500g
	0,025M Sodium bicarbonate	Sigma-Aldrich	S57795-500g
	Tris-HCL	Sigma-Aldrich	T3253-500g
	NaCl	Roth	3975.1
	Tween 20	Sigma-Aldrich	P1379

2.7.3 Verwendete Geräte

Tabelle 3: Aufgelistet sind die verwendeten Produkte und Geräte zur Weiterverarbeitung und Auswertung der Haarproben.

Produkt	Name	Firma	Referenz-/Bestellnummer
Sterilwerkbank	Hera Safe	Heraeus	
Skalpell	Feather Disposable Scalpel No. 20	Feather	02.001.30.020
Falcon Röhrchen	Cellstar Tubes 15 ml	Greiner bio-one	188271
	Cellstar Tubes 50 ml		227261

Pipetten	Transferpipetten 3,5ml	Sarstedt	861.171.001
	50µl	Eppendorf	4700, 22047 N
	100µl	Eppendorf	
Zentrifuge	Rotina 380 R	Hettich	
	Mikroliter Zentrifuge	Hettich	ID 1007778
Vakuum Zentrifuge	Savant™ SpeedVac™ High Capacity Concentrators	Thermo Scientific	SC210A-115
Inkubator	Heraeus 6000	Heraeus	
Vortexer	Reax top	Heidolph	541-10000-00
Pipetten Sterilwerkbank	Eppendorf Research 100-1000µl	Eppendorf	
	Eppendorf Research 500-5000µl		
Eppis	Safe Seal Gefäß 1,5ml	Sarstedt	72.706
	Safe Seal Gefäß 2,0 ml	Sarstedt	72.695.500
Aluminiumfolie	Aluminiumfolie	Prime Source	18750
PCR Bank	Ultraviolet Sterilizing PCR Workstation	Peqlab	
Pinzette	Student Tissue Forceps	Fine Science Tools	
Schere	Student Surgical Scissors (stumpf/stumpf)	Fine Science Tools	91400-14
Klemme			
Eismaschine	Flake Line	Wessamat perfect ice	
Handschuhe	Micro-Touch, Nitra-Tex S	Ansell	700112
Wasserbad	MSZ 2850	Kottermann	
Kühlschränke	20°C -	Bosch	2233526
	80°C -		
Pipettenspitzen	Biosphere Filter Tips 100-1000µl	Sarstedt AG&Co	70.762.211
	Pipettenspitze 5ml		701.183.002
	1000µl		70.762.010
	200µl		70.760.012
pH- Eichgerät	pH 521	Wissenschaftlich-Technische Werkstätten	1.012.511
Oberflächen Heizplatte	IKAMAG RCT	IKA-Labortechnik	3810000
Shaker	IKA-VIBRAX-VXR electronic	Pharmica diagnostics	357.016
	Mini Shaker Modell Kühner	B. Braun	884.062
Analysenwaage	Analysenwaage ABS-N/ABJ-NM	Kern & Sohn GmbH	WB 1130007
Kugelmühle	Retsch MM400	Retsch	207.450.001
Behälter	Retsch LIFT	Retsch	220.080.005
Beads	Stainless Steel Beads 7 mm	Qiagen	69990
Parafilm			
Kanüle	BD Microlance 3 26 G (0,45mm x 16mm)	Becton Dickinson	304300

Lyophilisator mit Gefriertrocknungs-anlage	Lyovac GT2	Leybold-Heraeus	
ELISA Kit	Cortisol ELISA kit for human saliva	IBL Int©.	RE52611
	BDNF Emax ImmunoAssay System	Promega	G7611
	Human Secreted Ly-6/uPar-related protein 1 (SLURP 1) Elisa kit	Cusabio	CSB-EL021784HU
ELISA Reader	DLReady TriStar LB941	Berthold Technologies	ID 49178-25 LB941 TriS
Software ELISA Reader	Software ELISA Reader Mikrowin 2000	Mikrotek Laborsysteme GmbH	
Well Platte	96 Well Plate	Thermo Fischer Scientific	439.454
Pipette ELISA	Eppendorf Multipipette	Eppendorf Vertrieb Deutschland	No.5.620.660
	Dispenser Tips 5,0 ml mit Hub 100 µl	Eppendorf AG & Co	147.870.135
	Dispenser Tips 2,5 ml mit Hub 50 µl	Eppendorf AG & Co	147.870.120
	Eppendorf Pipette 10 – 100 µl	Eppendorf Vertrieb Deutschland	3.120.000.046
	BRAND 8-Channel manifold	Sigma-Aldrich	BR704526-IEA
	Stat-Matic II Plate Washer	Milipore Merck KGaA	2.402
Saugpapier			
Messzylinder	VWR Messzylinder 1 L	VWR International	6.123.847
Spritzflasche	Spritzflasche Dest. Wasser 250 ml	Kautex Textron GmbH & Co.KG	KA303770019
Edding	Edding 140 S (schwarz)	Edding Vertrieb GmbH	4-140-4
Weißes Klebeband	Weißes Klebeband Durapore 3 M	3M Deutschland GmbH	30.202.455

2.8 Statistik

2.8.1 Datenmanagement

Um eine Standardisierung, Qualitätssicherung und Plausibilität der Datensätze durch die Fragebögen zu gewährleisten, wurden die Fragebogenscores nach Eingabe in einen laboreigenen Computer anonymisiert und nach Abschluss der Auswertungen durch die Ergebnisse der ELISA-Messungen ergänzt. Anschließend erfolgte die Datenübertragung in ein Statistikprogramm (IBM SPSS Statistics 21).

2.8.2 Analyseform und Stichprobenumfang

Es wurden zwei Gruppen entsprechend der Zielsetzung gebildet. Da vor der Probenentnahme die Aus- und Einschlusskriterien geklärt werden konnten, mussten keine Teilnehmer nachträglich ausgeschlossen werden. Fehlende Ergebnisse sind zum einen auf eine für die entsprechenden ELISA Verfahren zu niedrigen Konzentrationen der jeweiligen Zielparameter zurückzuführen. Dies wurde im Einzelfall mit einer Messwiederholung bestätigt. Zum anderen war bei den an letzter Stelle durchgeführten Messungen nicht mehr genug Probenmaterial vorhanden, was zu einem Ausschluss von Probandinnen führte.

2.8.3 Statistische Auswertung

Insgesamt waren 38 Probandinnen mit einem Altersdurchschnitt von $MW = 24,83$ Jahren (Standardabweichung $SD = 2,95$) an der Studie beteiligt. Die Aufteilung der Probandinnen erfolgte in die beiden Studienarme Examensgruppe (EX) und Kontrollgruppe (KO). Die Anzahl der Studienteilnehmerinnen betrug in der Examensgruppe 17 und in der Kontrollgruppe 21. Zur Ermittlung der geeigneten Testverfahren wurde in der deskriptiven Analyse zunächst ein Test auf Normalverteilung durchgeführt. Aufgrund der kleinen Stichprobe wurde dafür der Kolmogorov-Smirnov-Test angewandt. Der t-Test für unabhängige Stichproben wurde für Alter und Body-Mass-Index (BMI) berechnet um Unterschiede zwischen den beiden Gruppen (EX, KO) herauszuarbeiten. Unabhängig von der Normalverteilung wurde anschließend eine ANOVA mit Messwiederholung mit den Innersubjektfaktoren „Zeitpunkt“ sowie den Zwischensubjektfaktoren „Gruppe“ angewandt um Unterschiede in Abhängigkeit von Zeitpunkt (Examenszeitpunkt, Erholungszeitpunkt) und Gruppe (EX, KO) aufzuzeigen. Auf eine Normalverteilung musste hierbei nicht geachtet werden, da die Teststärke bei der Durchführung einer ANOVA auch bei nicht normal verteilten Daten robust genug ist (Blanca et al. 2017; Glass et al. 1972; Harwell et al. 1992). Zusätzlich wurden post-hoc zur weiteren Signifikanzbestimmung innerhalb der jeweiligen Gruppen zu den verschiedenen Messzeitpunkten der t-Test für gepaarte Stichproben angewandt. Bei nicht gegebener Normalverteilung wurde zur weiteren Signifikanzbestimmung der Wilcoxon-Test, ein nicht-parametrisches Testverfahren für zwei gepaarte Stichproben, angewandt. Wir führten außerdem eine Pearson-Korrelation sowohl in der jeweiligen Gruppe zu den definierten Zeitpunkten als auch über beide Gruppen und Zeitpunkte hinweg durch, um mögliche Zusammenhänge zwischen den ausgewerteten Fragebögen, den biologischen

Markern und Eigenschaften wie Alter und BMI zu erkennen. Die Irrtumswahrscheinlichkeiten von $p \leq 0,01$ wurden als hochsignifikant und $p \leq 0,05$ wurden als signifikant angenommen. Traten Irrtumswahrscheinlichkeiten von $p \geq 0,05$ jedoch $p \leq 0,099$ auf wurde ein Trend angenommen. * gilt als signifikant **gilt als hochsignifikant.

3. Ergebnisse

3.1 Probandencharakteristika

Zur Gewährleistung der Vergleichbarkeit wurden die Gruppen mittels Varianzanalyse hinsichtlich Alter und BMI verglichen. Weitere soziodemographischen Merkmale wie Geschlecht, höchster Bildungsabschluss, Raucher/Nichtraucher und Lebensumstände (alleinlebend oder nicht) wurden ebenfalls mit einbezogen. Auf eine Varianzanalyse bezüglich des Geschlechts, höchstem Bildungsabschluss und Raucher/Nichtraucher konnte verzichtet werden, da ausschließlich nichtrauchende Frauen mit Abitur an der Studie teilgenommen hatten. Knapp die Hälfte der Probandinnen aus der Examens- und Kontrollgruppe lebten allein.

Tabelle 4: Darstellung der soziodemographischen Merkmale in der Examens- und Kontrollgruppe zur Überprüfung der Homogenität der zu vergleichenden Gruppen.

Untersuchtes Merkmal	Examensgruppe in %	Kontrollgruppe in %
Geschlecht: weiblich	100	100
Raucher	0	0
Abitur	100	100
Alleinlebend	47,05	52,38

Bezüglich des Alters und BMIs war eine Normalverteilung sowohl in der Examens- als auch in der Kontrollgruppe in beiden Kategorien gegeben. Daraufhin führten wir separate t-Tests für unabhängige Stichproben durch, die Alter und BMI zwischen den beiden Gruppen verglichen. Da der BMI zu beiden Testzeitpunkten bestimmt wurde, wurde für den Gruppenvergleich das arithmetische Mittel für jeden Probanden gebildet. Wir konnten in beiden Kategorien signifikante Unterschiede ($p < 0,05$) zwischen Examens- und

Kontrollgruppe feststellen. Die Examensgruppe wies ein höheres Alter sowie einen höheren BMI auf.

Tabelle 5: Hochsignifikante bis signifikante Unterschiede in Alter und Body-Maß-Index (BMI) zwischen der Examensgruppe, und der Kontrollgruppe. Alle Werte sind hier normalverteilt. MW= Mittelwert, SE=Standardfehler, p=Irrtumswahrscheinlichkeit.

Untersuchtes Merkmal	Examensgruppe	Kontrollgruppe	p
	MW±SE	MW±SE	
Alter in Jahren	26,62±0,56	23,38±0,58	<0,01**
BMI in kg/m ²	22,55±0,75	20,44±0,42	0,017*

Trotz des gemessenen signifikanten Varianzunterschieds in beiden Kategorien betrug der absolute Unterschied zwischen den beiden Gruppen bezüglich des Alters 3,24 Jahre und bezüglich des BMIs 2,11 kg/m². Unterschiede in der Stresswahrnehmung bezogen auf die Cortisol-Ausschüttung sind erst ab größeren Altersunterschieden zu erwarten. Zwischen 20-80 Jahren kommt es hierbei im Verlauf zu einer 20-50%igen Steigerung der Cortisol-Ausschüttung (van Cauter et al. 1996; Sherman et al. 1985). Bezüglich des BMIs lässt sich feststellen, dass sich die Werte weder in der Examens- noch in der Kontrollgruppe in einem pathologischen Bereich befinden. Der Normbereich liegt zwischen 18,5-24,9 kg/m² (Caballero 2019). Sowohl Über- als auch Untergewicht wird mit einer Hyperaktivität der HPA-Achse assoziiert (Hewagalamulage et al. 2016). Auch wenn ein signifikanter Varianzunterschied zwischen den Gruppen bestand, war eine Vergleichbarkeit nach wissenschaftlichem Standard weiterhin gewährleistet.

Zur weiteren Analyse führten wir bezüglich des BMI eine 2x2 ANOVA mit den Innersubjektfaktoren „Zeitpunkt“ und den Zwischensubjektfaktoren „Gruppe“ mit dem

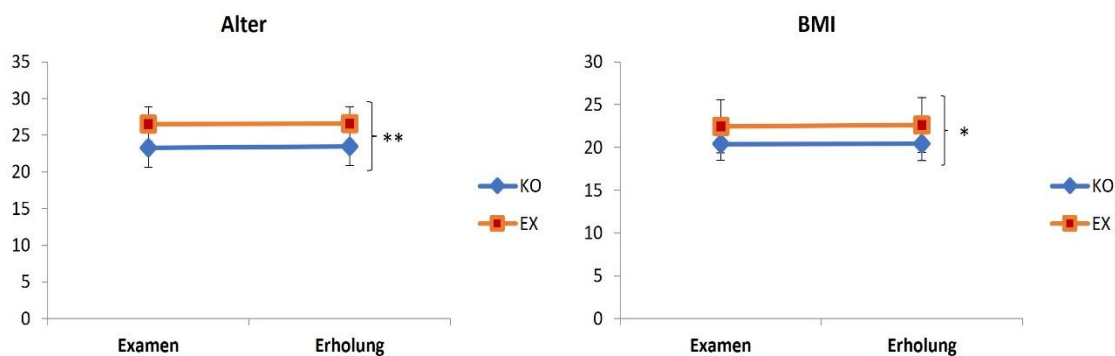


Abbildung 12: Hochsignifikante bis signifikante Unterschiede zwischen beiden Gruppen. Gezeigt sind Mittelwert und Standardabweichung (MW, SD) von Alter und BMI während des Studienzeitraums in den Gruppen Examen (EX) und Kontrolle (KO). T-Test für unabhängige Stichproben: Alter $p < 0,01$, BMI $p = 0,017$. 2x2 ANOVA mit Innersubjektfaktoren „Zeitpunkt“ und dem Zwischensubjektfaktor „Gruppe“, Alter als Kovariate. Haupteffekt Zeitpunkt $p = 0,157$, Haupteffekt Gruppe $p = 0,166$.

Alter als Kovariate durch. Hierbei konnten keine signifikanten Unterschiede des BMIs in Bezug auf die Zeitpunkte und Gruppen in Abhängigkeit vom Alter festgestellt werden. Von einem Einfluss des BMIs in Abhängigkeit vom Alter ist demnach nicht auszugehen.

3.2 Darstellung von Angst-, Stress- und Depressionserleben, sowie Somatisierung im Verlauf der Studienteilnahme

3.2.1 Auswertung der Veränderung in Abhängigkeit von Zeitpunkt und Gruppe

Bei Berechnung der ANOVA mit Messwiederholung konnte ein signifikanter Unterschied, überwiegend bezogen auf den Haupteffekt Zeitpunkt sowie den Interaktionseffekt Gruppe mal Zeitpunkt in den angst-, stress- und depressivitätsassoziierten Fragebögen (PSQ-30, PHQ, PSS, HADS, SF-12-Mental Health) sowie einem Teil der Somatisierungsfragebögen (SOMS-7T, PHQ, SF-12-Physical Health) festgestellt werden. Darüber hinaus konnten im Haupteffekt Gruppe im Fragebogen PSQ-Gesamt, -Anspannung und -Freude, sowie SF12-Mental Health signifikante bis hochsignifikante Unterschiede festgestellt werden. Des Weiteren zeigten sich in allen Subskalen des PSQ-Fragebogens die Scores zum Examenszeitpunkt vergleichsweise erhöht, bis auf die Subskala „Freude“, in der konsequenterweise ein niedrigerer Score gemessen wurde.

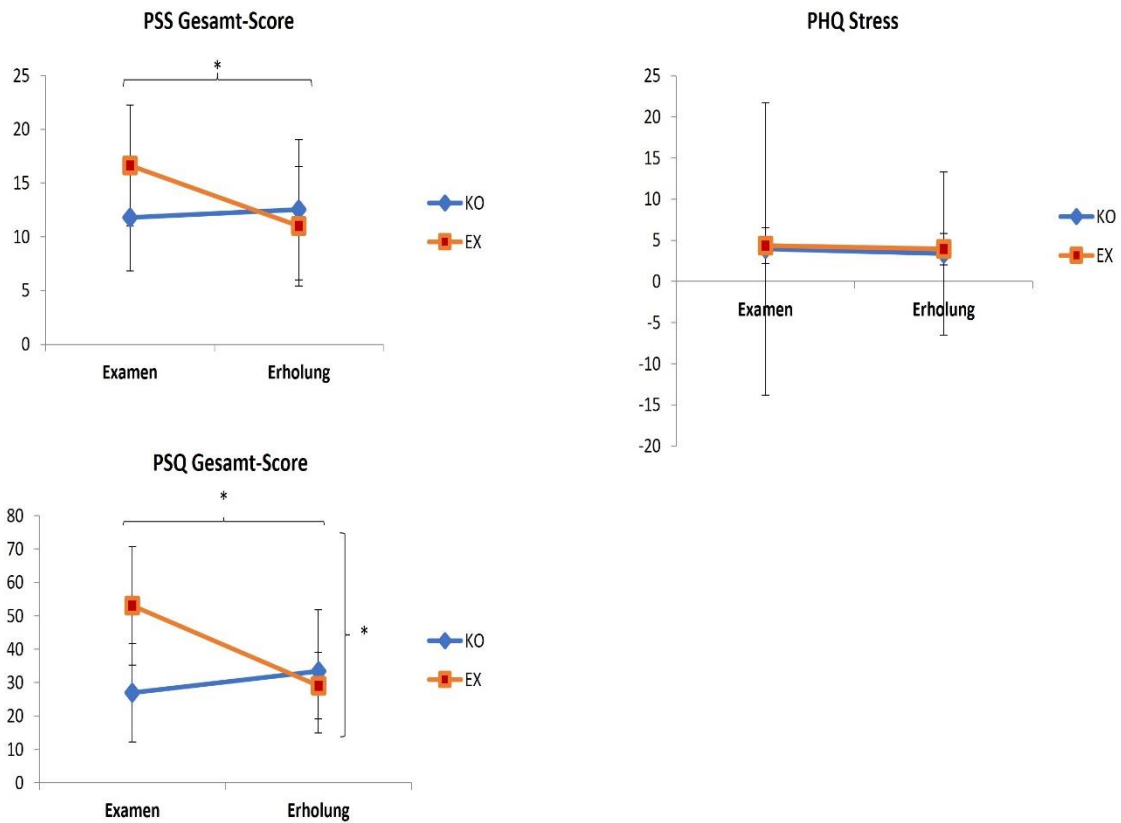


Abbildung 13: Signifikante Unterschiede in den abgebildeten Fragebögen. Gezeigt sind Mittelwert und Standardabweichung (MW, SD) während des Studienzeitraums in den Gruppen Examen (EX) und Kontrolle (KO). PSS Gesamt-Score: Haupteffekt Zeitpunkt $p = 0,06$, Haupteffekt Gruppe $p = 0,325$, Interaktionseffekt Zeitpunkt*Gruppe $p = 0,001$. PHQ Stress: Haupteffekt Zeitpunkt $p = 0,168$, Haupteffekt Gruppe $p = 0,468$, Interaktionseffekt Zeitpunkt*Gruppe $p = 0,821$. PSQ-Gesamt-Score: Haupteffekt Zeitpunkt $p = 0,02$, Haupteffekt Gruppe $p = 0,019$, Interaktionseffekt Zeitpunkt*Gruppe $p < 0,001$.

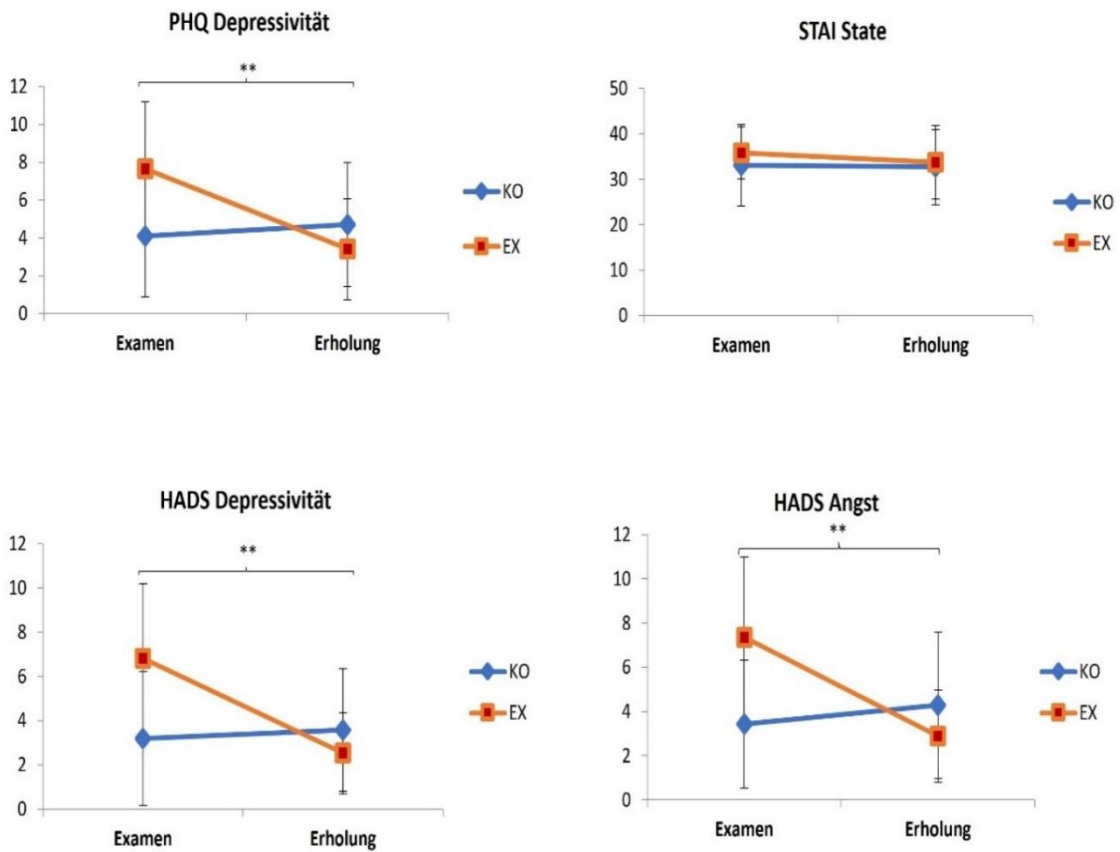


Abbildung 14: Hochsignifikante Unterschiede in den Fragebögen PHQ Depressivität, HADS Depressivität und HADS Angst. Gezeigt sind Mittelwert und Standardabweichung (MW, SD) während des Studienzeitraums in den Gruppen Examen (EX) und Kontrolle (KO). Haupteffekt Zeitpunkt PHQ Depressivität $p = 0,001$, STAI State $p = 0,368$, HADS Angst $p = 0,002$, HADS Depressivität $p = 0,001$. Haupteffekt Gruppe PHQ Depressivität $p = 0,225$, STAI State $p = 0,405$, HADS Angst $p = 0,142$, HADS Depressivität $p = 0,225$. Interaktionseffekt Zeitpunkt*Gruppe PHQ Depressivität $p < 0,001$, STAI State $p = 0,527$, HADS Angst $p < 0,001$, HADS Depressivität $p < 0,001$.

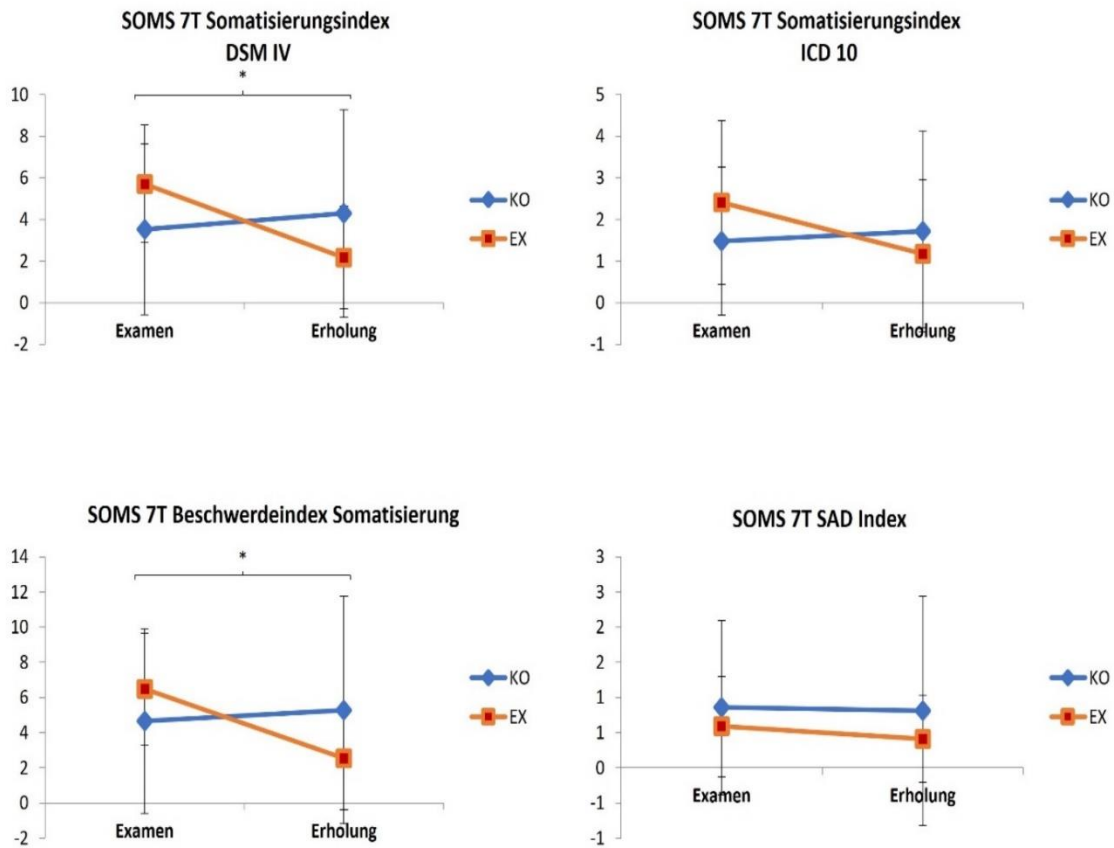


Abbildung 15: Signifikante Unterschiede in den Subgruppen -Somatisierungsindex DSMIV und -Beschwerdeindex Somatisierung. Gezeigt sind Mittelwert (MW) und Standardabweichung (SD) während des Studienzeitraums in den Gruppen Examen (EX) und Kontrolle (KO) der Fragebogenscores SOMS 7T in den Subgruppen -Somatisierungsindex DSMIV (DSMIV), -Somatisierungsindex ICD 10 (ICD10), -Beschwerdeindex Somatisierung und -SAD Index. Haupteffekt Zeitpunkt -DSMIV $p = 0,014$, -ICD10 $p = 0,115$, -Beschwerdeindex Somatisierung $p = 0,015$, -SAD Index $p = 0,536$. Haupteffekt Gruppe -DSMIV $p = 0,975$, -ICD10 $p = 0,734$, -Beschwerdeindex Somatisierung $p = 0,743$, -SAD Index $p = 0,328$. Interaktionseffekt Zeitpunkt*Gruppe -DSMIV $p < 0,001$, -ICD10 $p = 0,022$, -Beschwerdeindex Somatisierung $p = 0,001$, -SAD Index $p = 0,721$.

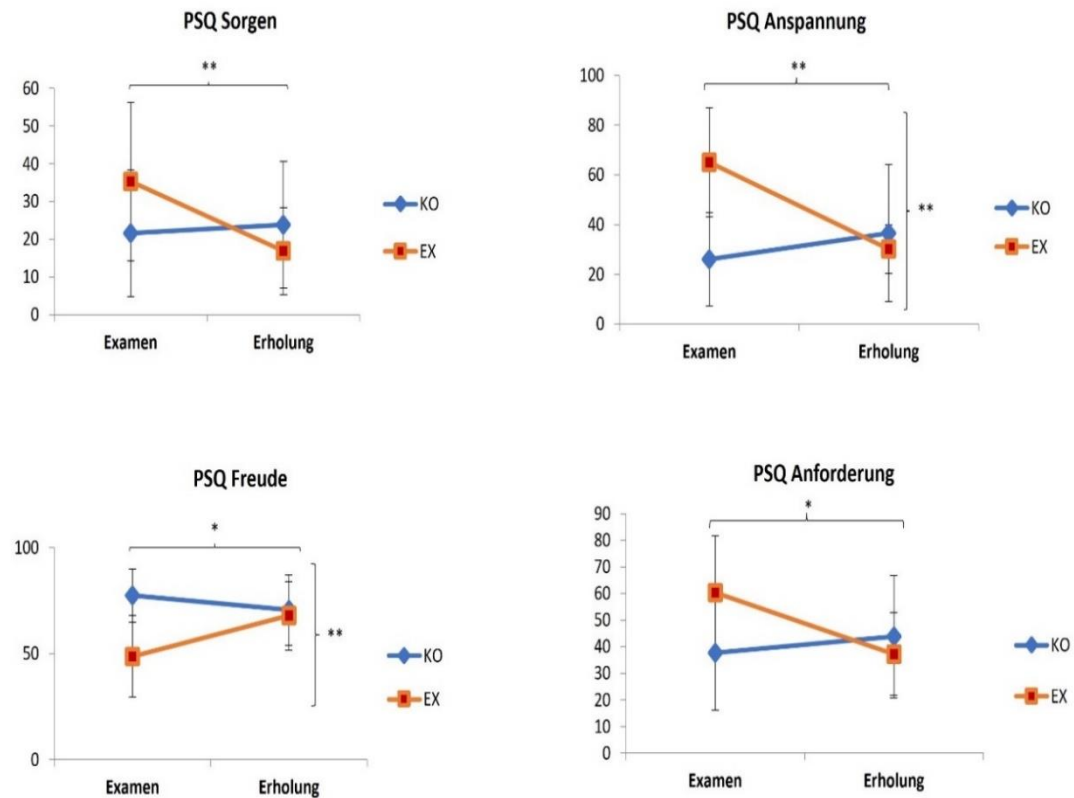


Abbildung 16: Hochsignifikante bis signifikante Unterschiede in allen Subgruppen des PSQ-Fragebogens. Gezeigt sind Mittelwert und Standardabweichung (MW, SD) während des Studienzeitraums in den Gruppen Examen (EX) und Kontrolle (KO) der Unterkategorien -Sorgen, -Anspannung, -Freude und -Anforderung des PSQ Fragebogens. Haupteffekt Zeitpunkt -Sorgen $p = 0,004$, -Anspannung $p = 0,003$, -Freude $p = 0,021$, -Anforderung $p = 0,018$. Haupteffekt Gruppe -Sorgen $p = 0,488$, -Anspannung $p = 0,006$, -Freude $p = 0,002$, -Anforderung $p = 0,177$. Interaktionseffekt Zeitpunkt*Gruppe -Sorgen $p < 0,001^{**}$, -Anspannung $p > 0,001^{**}$, -Freude $p < 0,001^{**}$, -Anforderung $p < 0,001^{**}$.

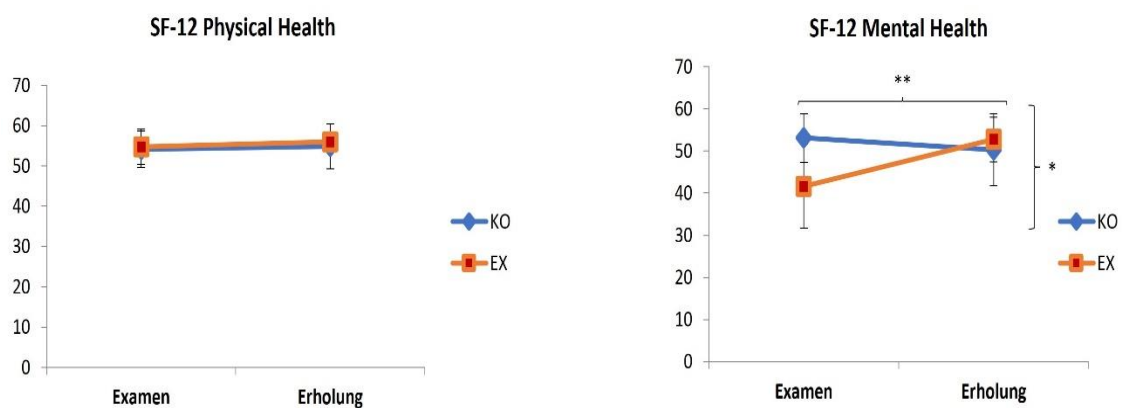


Abbildung 17: Signifikante bis hochsignifikante Unterschiede im SF-12 Mental Health Fragebogen. Gezeigt sind Mittelwert und Standardabweichung (MW, SD) während des Studienzeitraums in den Gruppen Examen (EX) und Kontrolle (KO) für die Fragebögen SF-12 Physical Health (SF12ph) und SF-12 Mental Health (SF12mh). Haupteffekt Zeitpunkt SF12ph $p = 0,171$, SF12mh $p = 0,008$. Haupteffekt Gruppe SF12ph $p = 0,478$, SF12mh $p = 0,030$. Interaktionseffekt Zeitpunkt*Gruppe SF12ph $p = 0,686$, SF12mh $p < 0,001$.

Ebenfalls hochsignifikante Unterschiede konnten im Haupteffekt Gruppe im Fragebogen MDBF-Wachheit/Müdigkeit und COPE-Support Seeking signifikante bis hochsignifikante Unterschiede festgestellt werden.

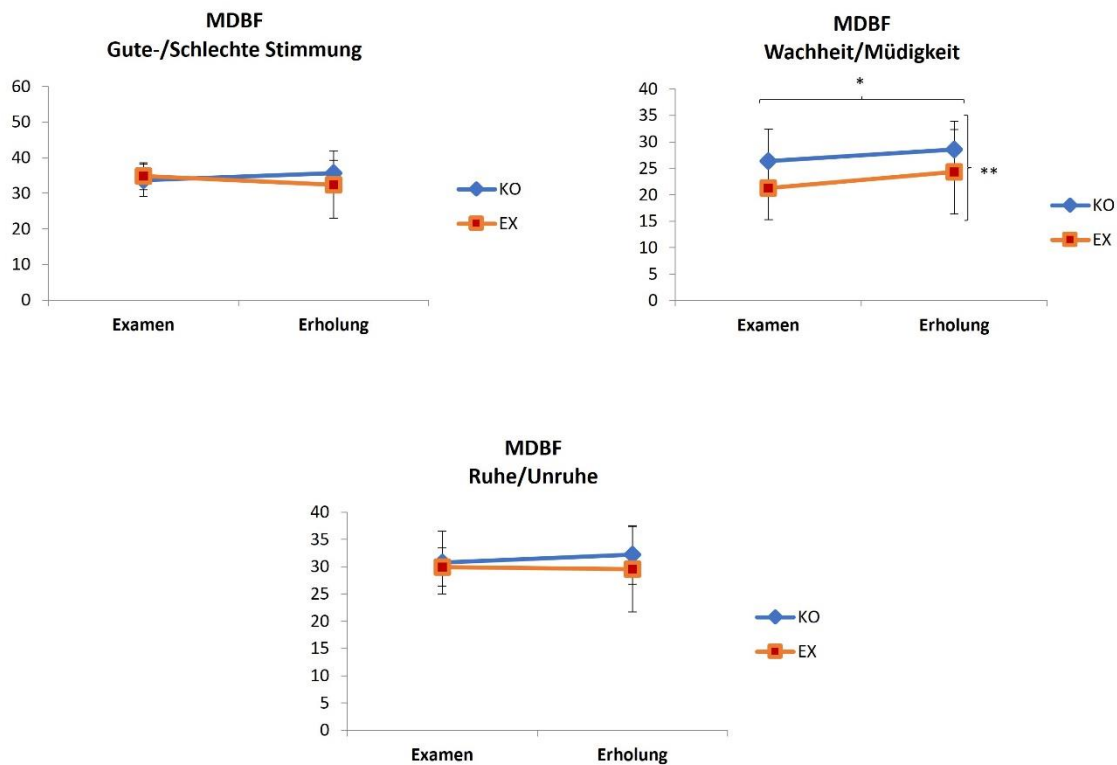


Abbildung 18: Signifikante Unterschiede in der Subskala „Wachheit/Müdigkeit“. Gezeigt sind Mittelwert und Standardabweichung (MW, SD) während des Studienzeitraums in den Gruppen Examen (EX) und Kontrolle (KO) des Fragebogens MDBF in den Subskalen -Gute-/Schlechte Stimmung (GS), -Wachheit/Müdigkeit (WM), -Ruhe/Unruhe (RU). Haupteffekt Zeitpunkt GS $p = 0,631$, WM $p = 0,04$, RU $p = 0,625$. Haupteffekt Gruppe GS $p = 0,714$, WM $p = 0,008$, RU $p = 0,279$. Interaktionseffekt Zeitpunkt*Gruppe GS $p = 0,59$, WM $p = 0,744$, RU $p = 0,379$.

Lediglich in den Fragebögen STAI-State, IES und COPE konnte kein signifikanter Unterschied im Haupteffekt Zeitpunkt gemessen werden, wobei die Fragebögen STAI-State und IES auf eine klinisch manifeste Angststörung sowie Traumatisierung screenen, was Zustände sind, die sich nur langsam verändern. Darüber hinaus konnte weder im MDBF noch im STAI-State Fragebogen ein signifikanter Unterschied im Interaktionseffekt Zeitpunkt und Gruppe gemessen werden.

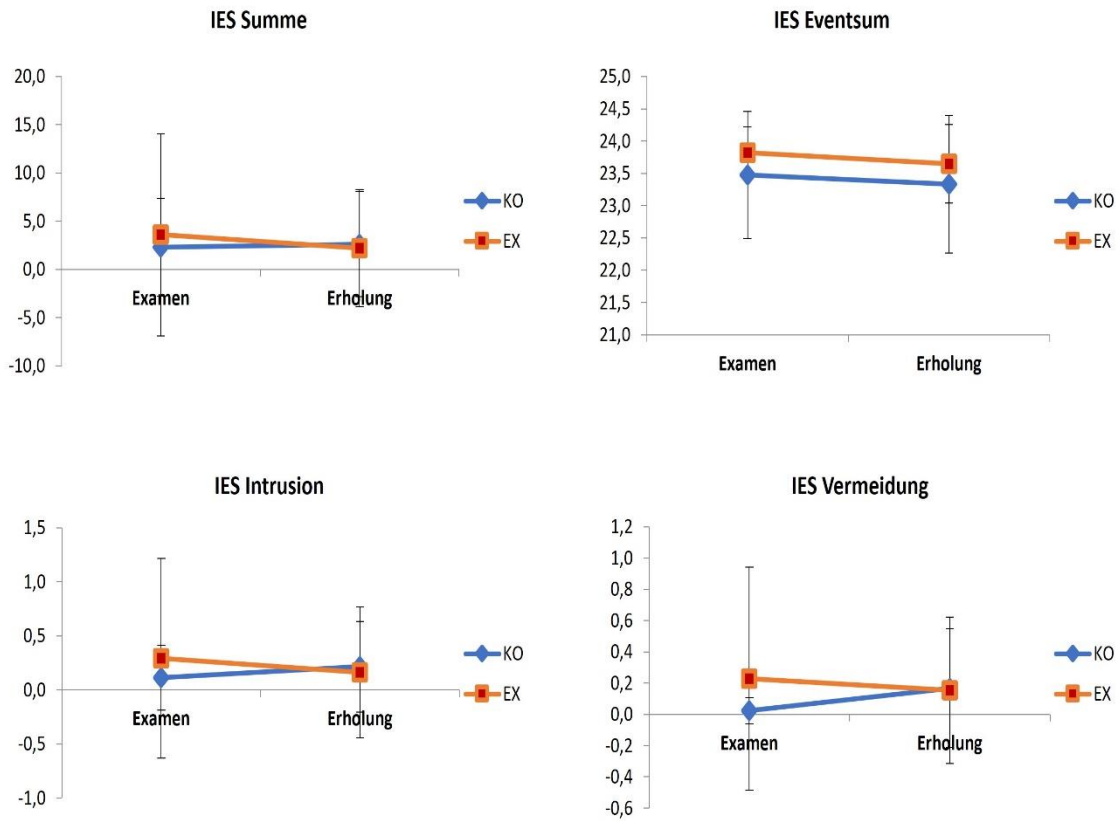


Abbildung 19: Keine signifikanten Unterschiede im gesamten IES-Fragebogen. Gezeigt sind Mittelwert (MW) und Standardabweichung (SD) während des Studienzeitraums in den Gruppen Examen (EX) und Kontrolle (KO) der Fragebogenscores IES in den Teilgruppen -Summe, -Eventsum, -Intrusion, -Vermeidung. Haupteffekt Zeitpunkt - Summe $p = 0,533$, -Eventsum $p = 0,314$, -Intrusion $p = 0,764$, -Vermeidung $p = 0,520$. Haupteffekt Gruppe -Summe $p = 0,839$, -Eventsum $p = 0,148$, -Intrusion $p = 0,730$, -Vermeidung $p = 0,490$. Interaktionseffekt Zeitpunkt*Gruppe -Summe $p = 0,315$, -Eventsum $p = 0,915$, -Vermeidung $p = 0,050$, -Intrusion $p = 0,030$.

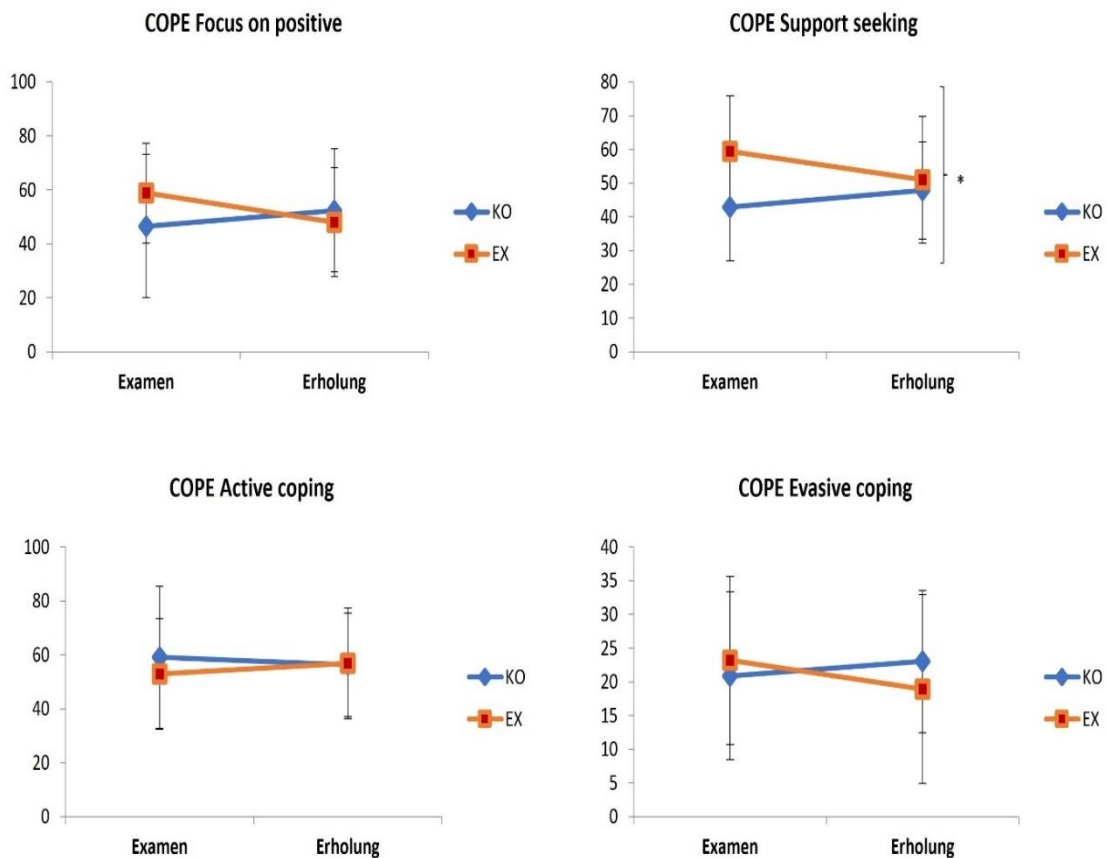


Abbildung 20: Signifikante Unterschiede in der Subgruppe Support Seeking des COPE-Fragebogens. Gezeigt sind Mittelwert (MW) und Standardabweichung (SD) in den Gruppen Examen (EX) und Kontrolle (KO) der Fragebogenscores der Untergruppen -Focus on positive (Fp), -Support seeking (Ss), -Active coping (Ac), -Evasive coping (Ec). Haupteffekt Zeitpunkt Fp $p = 0,592$, Ss $p = 0,548$, Ac $p = 0,901$, Ec $p = 0,580$. Haupteffekt Gruppe Fp $p = 0,494$, Ss $p = 0,035$, Ac $p = 0,609$, Ec $p = 0,805$. Interaktionseffekt Zeitpunkt*Gruppe Fp $p = 0,79$, Ss $p = 0,023$, Ac $p = 0,466$, Ec $p = 0,104$.

3.2.2 Auswertung der Unterschiede in den jeweiligen Gruppen zwischen beiden Zeitpunkten

Der post-hoc durchgeführte t-Test für abhängige Stichproben innerhalb der jeweiligen Gruppe ergab für die Examensgruppe in nahezu allen Fragebögen signifikante Unterschiede zwischen den beiden Zeitpunkten Examen und Erholung. Besonderes Augenmerk lag auf den stress-, anforderungs- und angstbezogenen Fragebögen. Hochsignifikante Unterschiede zeigten sich im PSS-Gesamtscore-Fragebogen ($T = 8,515$, $p = 0,001$, $N = 17$), im PSQ-Fragebogen sowohl in den verschiedenen Abschnitten als auch im Gesamtscore (Gesamt-Score: $T = 33,014$, $p < 0,001$, Sorgen: $T = 28,092$, $p = 0,001$; Anspannung: $T = 46,745$, $p < 0,001$; Freude: $T = -10,403$, $p < 0,001$; Anforderung: $T = 35,016$, $p = 0,001$, $N = 17$). Die Ergebnisse zeigen sich hier kongruent mit dem PSS-Fragebogen. Die subjektiv empfundenen Sorgen, die Anspannung und das

Anforderungsgefühl sind am Examenszeitpunkt in der Examensgruppe hoch und fallen dementsprechend zum Erholungszeitpunkt. Gespiegelt dazu zeigt sich eine verminderte Freude zum Examenszeitpunkt sowie eine gesteigerte Freude zum Erholungszeitpunkt. Auch der Gesamtscore zeigt an, dass der empfundene Stress am Examenszeitpunkt signifikant höher ist als am Erholungszeitpunkt. In den angst- beziehungsweise depressivitätsbezogenen Fragebögen HADS (-Angst, -Depressivität) und PHQ-Depressivität, ergab der t-Test für abhängige Stichproben in allen Abschnitten hochsignifikante Unterschiede für die Examensgruppe zwischen den beiden Zeitpunkten Examen und Erholung (HADS-Angst: $T = 6,395$, $p < 0,001$; -Depressivität: $T = 6,25$, $p < 0,001$; PHQ-Depressivität: $T = 5,877$, $p < 0,001$, $N = 17$). Auch hierbei zeigt sich deutlich die hohe subjektiv wahrgenommene Belastung zum Examenszeitpunkt in der Examensgruppe und die empfundene Entspannung zum Erholungszeitpunkt. Dies kann auch im SF-12 Mental Health Fragebogen, jedoch in beiden Gruppen beobachtet werden. Es zeigten sich sowohl für die Examens- als auch die Kontrollgruppe hochsignifikante, beziehungsweise signifikante Unterschiede zwischen den beiden Zeitpunkten Examen und Erholung (EX: $T = -6,152$, $p < 0,001$, $N = 17$; KO: $T = 2,603$, $p = 0,017$, $N = 21$). Des Weiteren ergab der t-Test, beziehungsweise der Wilcoxon-Test für abhängige Stichproben hochsignifikante Unterschiede zwischen den beiden Zeitpunkten in der Examensgruppe im Somatisierungsfragebogen SOMS7-T, in den Subskalen Somatisierungsindex DSM-IV ($T = 2,342$, $p < 0,001$, $N = 17$) sowie Beschwerdeindex Somatisierung ($W = -2,395$, $p < 0,001$, $N = 17$). Signifikante Unterschiede wurden darüber hinaus in der Subgruppe des SOMS7-T Fragebogens Somatisierungsindex ICD-10 ($W = 0,065$, $p = 0,022$, $N = 17$) sowie im MDBF-Fragebogen für Wachheit und Müdigkeit festgestellt ($T = -0,586$, $p = 0,024$, $N = 17$).

Zusammengefasst lässt sich sagen, dass es in der Examensgruppe in nahezu allen stress-, angst- und depressivitätsbezogenen sowie Somatisierungs-Fragebögen zwischen beiden Zeitpunkten signifikante Unterschiede gab. Für die Kontrollgruppe ergab der t-Test lediglich signifikante Unterschiede im Fragebogen SF 12-Mental Health. Zur Wahrung der Übersicht werden die jeweiligen Werte in folgenden Tabellen dargestellt. Hoch signifikante, sowie signifikante Varianzunterschiede sind fett markiert.

Tabelle 6: Vergleich der Ergebnisse der Fragebögen innerhalb der Examens- sowie der Kontrollgruppe über die beiden Zeitpunkte. In der Examensgruppe zeigten sich in nahezu allen stress- angst- und depressivitätsbezogenen sowie Somatisierungs-Fragebögen zwischen beiden Zeitpunkten signifikante Unterschiede. In der Kontrollgruppe konnte lediglich im Fragebogen SF-12 Mental Health ein signifikanter Unterschied gemessen werden. Hoch signifikante Unterschiede sind fett markiert. Alle Werte sind hier normalverteilt. MW = Mittelwert, SE = Standardfehler, p = Irrtumswahrscheinlichkeit.

Untersuchtes Merkmal	Examensgruppe (EX)			Kontrollgruppe (KO)		
	MW±SE		p	MW±SE		p
	Examen	Erholung		Examen	Erholung	
PSQ Sorgen	35,29±5,11	16,86±2,81	0,001	21,59±3,68	23,81±3,67	0,761
PSQ Anspannung	65,10±5,32	30,20±2,37	<0,001	26,03±4,11	36,51±6,01	0,081
PSQ Freude	48,63±4,67	67,84±3,93	<0,001	77,46±2,74	70,48±3,64	0,056
PSQ Anforderungen	60,39±5,16	37,26±3,75	0,001	37,78±4,72	43,81±5,03	0,222
PSQ Gesamtscore	53,04±2,36	29,12±2,41	<0,001	26,98±3,21	33,41±4,03	0,091
PHQ Depressivität	7,65±0,86	3,41±0,65	<0,001	4,10±0,70	4,71±0,72	0,177
PSS Gesamtscore	16,65±1,36	11,00±1,35	0,001	11,81±1,09	12,52±1,42	0,624
HADS-Angst	7,35±0,88	2,88±0,51	<0,001	3,43±0,63	4,29±0,72	0,066
HADS-Depressivität	6,82±0,82	2,53±0,45	<0,001	3,19±0,66	3,57±0,60	0,173
SF12-Mental Health	41,65±2,40	52,77±1,28	<0,001	53,12±1,26	50,29±1,86	0,017
MDBF Wachheit-Müdigkeit (WM)	21,29±1,46	24,35±1,94	0,024	26,33±1,32	28,57±1,16	0,885
SOMS 7T Somatisierungsindex nach DSM IV	5,71±0,68	2,18±0,60	<0,001	3,52±0,90	4,29±1,10	0,365
SOMS 7T Somatisierungsindex nach ICD-10	2,41±0,48	1,18±0,43	0,022			
SOMS 7T Beschwerde-Index Somatisierung	6,47±0,78	2,53±0,71	<0,001	4,67±1,45	5,29±1,41	0,640

Tabelle 7: Vergleich der Ergebnisse der Fragebögen innerhalb der Examensgruppe sowie der Kontrollgruppe über die beiden Zeitpunkte. Der Wilcoxon-Test für abhängige Stichproben ergab weder in der Examens- noch in der Kontrollgruppe signifikante Varianzunterschiede im SOMS-7T-Fragebogen in der Subskala SAD-Index. Darüber hinaus konnte ebenfalls kein signifikanter Unterschied im SOMS-7T-Fragebogen in der Subskala Somatisierungsindex nach ICD-10 in der Kontrollgruppe festgestellt werden. Im IES-Fragebogen konnte ebenfalls weder in der Examens- noch in der Kontrollgruppe signifikante Unterschiede in keiner der Subskalen gemessen werden. Auch zeigte der COPE-Fragebogen in der Subskala -Evasive Coping in der Examensgruppe keine signifikanten Unterschiede. Alle Werte sind hier nicht normalverteilt. MW= Mittelwert, SE=Standardfehler, p=Irrtumswahrscheinlichkeit.

Untersuchtes Merkmal	Examensgruppe (EX)			Kontrollgruppe (KO)		
	MW±SE		p	MW±SE		p
	Examen	Erholung		Examen	Erholung	
SOMS 7T Somatisierungsindex nach ICD-10				1,48±0,039	1,71±0,53	0,547
SOMS 7T SAD Index (somatoform autonomic dysfunction)	0,59±0,17	0,41±0,15	0,366	0,86±0,27	0,81±0,36	0,886
IES Intrusion	0,29±0,22	0,16±0,15	0,109	0,11±0,07	0,21±0,09	0,673
IES Vermeidung	0,23±0,17	0,15±0,11	0,273	0,02±0,02	0,17±0,08	0,147
IES eventsum	23,82±0,10	23,65±0,15	0,18	23,48±0,21	23,33±0,23	0,518
IES Sum	3,59±2,54	2,18±1,48	0,273	2,29±1,11	2,62±1,19	0,779
COPE Evasive Coping (Ec100)	23,20±3,02	18,95±3,40	0,058			

Tabelle 8: Vergleich der Ergebnisse der Fragebögen innerhalb der Examensgruppe sowie der Kontrollgruppe über die beiden Zeitpunkte. In keiner der beiden Gruppen konnte ein signifikanter Unterschied gemessen werden. Alle Werte sind hier normalverteilt. MW= Mittelwert, SE=Standardfehler, p=Irrtumswahrscheinlichkeit.

Untersuchtes Merkmal	Examensgruppe (EX)			Kontrollgruppe (KO)		
	MW±SE		p	MW±SE		p
	Examen	Erholung		Examen	Erholung	
Gute-Schlechte Stimmung (GS)	34,77±0,91	32,41±2,31	0,326	33,67±0,99	35,62±0,79	0,352
Ruhe-Unruhe (RU)	29,94±0,85	29,53±1,90	0,153	30,76±1,26	32,19±1,17	0,650
PHQ 12 Stress	4,35±0,52	3,94±0,47	0,423	3,95±0,51	3,38±0,56	0,339
STAI-State	35,82±1,39	33,71±1,96	0,273	33,10±1,96	32,71±1,81	0,659
SF12-Physical Health	54,75±1,05	55,99±0,50	0,254	54,12±0,99	54,80±1,22	0,131
COPE Focus on Positive (Fp100)	58,82±4,47	48,04±4,90	0,065	46,56±5,81	52,38±4,98	0,334

COPE Support Seeking (Sc100)	59,48±3,98	50,98±4,55	0,062	42,86±3,48	47,88±3,15	0,391
COPE Active Coping (Ac100)	52,94±4,95	56,86±4,96	0,562	59,13±5,72	56,35±4,18	0,658
COPE Evasive Coping (Ec100)				20,90±2,71	23,02±2,31	0,408

3.3 Veränderung der Haar-Konzentrationen der biologischen Marker im Verlauf der Studienteilnahme

Der Kolmogorov-Smirnov-Test auf Normalverteilung ergab sowohl für Cortisol und BDNF in beiden Gruppen als auch für SLURP-1 in der Kontrollgruppe eine Normalverteilung. Lediglich für SLURP-1 in der Examensgruppe war die Normalverteilung nicht gegeben.

3.3.1 Cortisol

Beim Anwenden der ANOVA konnten wir einen signifikanten Unterschied bei den Cortisol-Konzentrationen bezogen auf den Innersubjektfaktor „Zeitpunkt“ feststellen. Die Irrtumswahrscheinlichkeit betrug hierbei $p = 0,013$. Keine signifikanten Unterschiede zeigten sich beim Zwischensubjektfaktor „Gruppe“, sowie beim Interaktionseffekt „Zeitpunkt*Gruppe“.

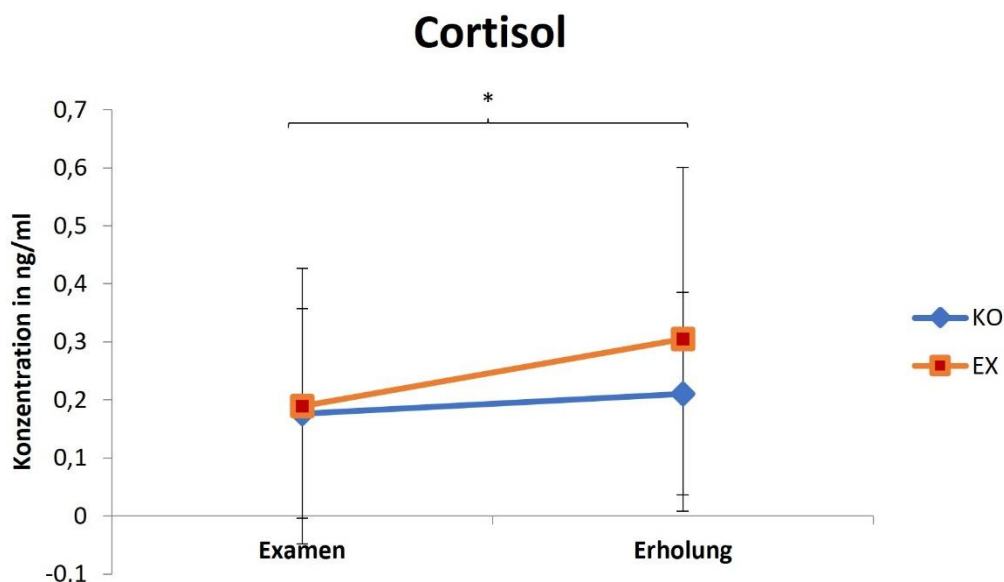


Abbildung 21: Signifikanter Unterschied im Haupteffekt Zeitpunkt des Biomarkers Cortisol. Gezeigt sind Mittelwert (MW) und Standardabweichung (SD) der Gruppen Examen (EX) und Kontrolle (KO) während des Studienzeitraums. Haupteffekt Zeitpunkt $p = 0,013$, Haupteffekt Gruppe $p = 0,428$, Interaktionseffekt Zeitpunkt*Gruppe $p = 0,162$.

Des Weiteren konnten im t-Test für abhängige Stichproben in der Examensgruppe signifikante Unterschiede in der Cortisol-Konzentration gemessen werden ($T = -2,257$, $p = 0,038$, $N = 17$). In der Kontrollgruppe war kein signifikanter Unterschied messbar ($T = -1,104$, $p = 0,283$, $N = 21$).

Tabelle 9: Signifikante Unterschiede in der Cortisol-Konzentration in der Examensgruppe (EX) über die beiden Zeitpunkte. Keine gemessenen Unterschiede in der Kontrollgruppe (KO). Alle Werte sind hier normalverteilt. Mittelwert = MW, Standardfehler = SE, Irrtumswahrscheinlichkeit = p. Signifikante Unterschiede sind fett markiert.

Untersuchtes Merkmal	EX			KO		
	MW ± SE		p	MW ± SE		p
	Examen	Erholung		Examen	Erholung	
Cortisol	0,19±0,06	0,30±0,07	0,038	0,18±0,04	0,21±0,04	0,283

3.3.2 BDNF

Bei Berechnung der ANOVA konnte in Bezug auf die BDNF-Konzentration weder signifikante Unterschiede im Innersubjektfaktor „Zeitpunkt“ noch im Zwischensubjektfaktor „Gruppe“ gemessen werden. Auch der Interaktionseffekt zwischen „Zeitpunkt*Gruppe“ zeigte keine signifikanten Unterschiede.

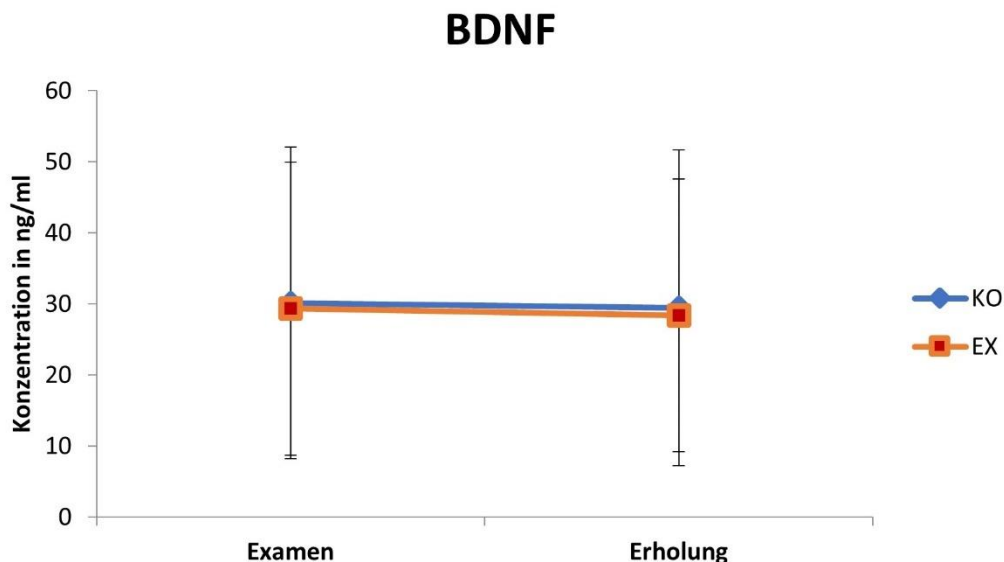


Abbildung 22: Keine signifikanten Unterschiede über den Studienzeitraum des Biomarkers BDNF. Gezeigt sind Mittelwert (MW) und Standardabweichung (SD) der Gruppen Examen (EX) und Kontrolle (KO) während des Studienzeitraums. Haupteffekt Zeitpunkt $p = 0,479$, Haupteffekt Gruppe $p = 0,894$, Interaktionseffekt Zeitpunkt*Gruppe $p = 0,902$.

Beim post-hoc durchgeführten t-Test für abhängige Stichproben konnte weder in der Examens- noch in der Kontrollgruppe ein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Zeitpunkten gemessen werden (EX: $T = 0,566$, $p = 0,579$, $n = 17$; KO: $T = 0,439$, $p = 0,666$, $n = 21$). Es zeigte sich jedoch eine insgesamt geringere Konzentration in der Examensgruppe. Dieser Unterschied war jedoch nicht statistisch relevant.

Tabelle 10: Keine signifikanten Unterschiede in der Examensgruppe (EX) und Kontrollgruppe (KO) über den Studienzeitraum. Die gezeigten Werten sind normalverteilt. MW = Mittelwert, SE = Standardfehler, p = Irrtumswahrscheinlichkeit.

Untersuchtes Merkmal	EX			KO		
	MW ± SE		p	MW ± SE		p
	Examen	Erholung		Examen	Erholung	
BDNF	29,33±5,00	28,39±4,65	0,579	30,12±5,03	29,46±5,10	0,666

3.3.3 SLURP-1

Beim Anwenden der ANOVA konnten bezüglich der SLURP-1-Konzentration keine signifikanten Unterschiede im Innersubjektfaktor „Zeitpunkt“ und im Zwischensubjektfaktor „Gruppe“ gemessen werden. Auch der Interaktionseffekt „Zeitpunkt*Gruppe“ zeigte keine signifikanten Unterschiede.

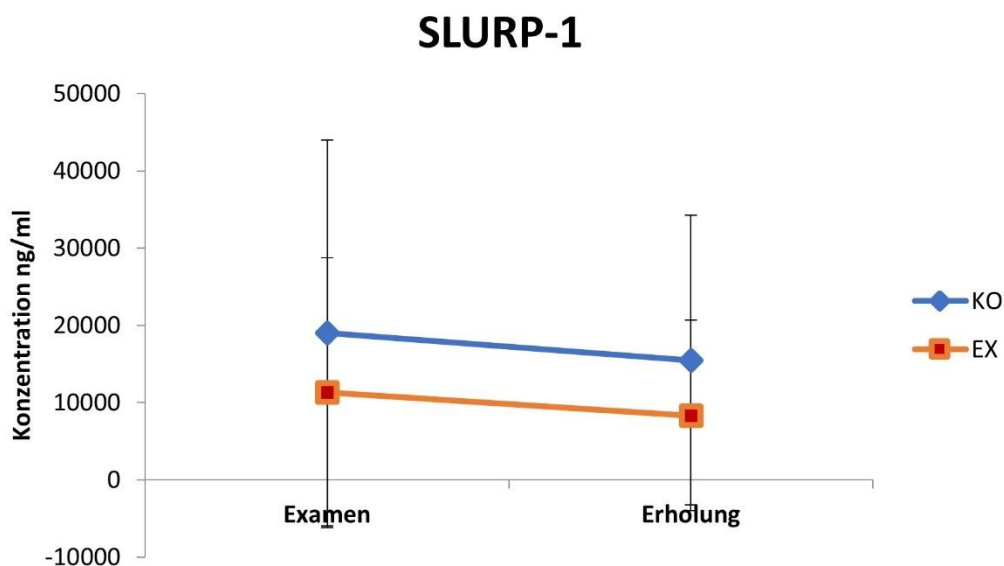


Abbildung 23: Keine signifikanten Unterschiede über den Studienzeitraum des Biomarkers SLURP-1. Gezeigt sind Mittelwert (MW) und Standardabweichung (SD) der Gruppen Examen (EX) und Kontrolle (KO) während des Studienzeitraums. Haupteffekt Zeitpunkt $p=0,132$, Haupteffekt Gruppe $p=0,350$, Interaktionseffekt Zeitpunkt*Gruppe $p=0,893$.

Auch beim Vergleich der SLURP-1-Konzentration innerhalb der Examens- und Kontrollgruppe zwischen den beiden Zeitpunkten ergab der t-Test, beziehungsweise in der Kontrollgruppe der Wilcoxon-Test für abhängige Stichproben keine signifikanten Unterschiede (EX: $W = -1,344$, $p = 0,182$, $n = 17$; KO: $T = 1,002$, $p = 0,34$, $n = 21$).

Tabelle 11: Kein signifikanter Unterschied in der SLURP-1-Konzentration in beiden Gruppen über den Studienzeitraum. Die gezeigten Werte in der Examensgruppe (EX) sind normalverteilt. Die gezeigten Werte der Kontrollgruppe (KO) sind nicht normalverteilt. MW = Mittelwert, SE = Standardfehler, p = Irrtumswahrscheinlichkeit.

Untersuchtes Merkmal	EX			KO		
	MW ± SE		p	MW ± SE		p
	Examen	Erholung		Examen	Erholung	
SLURP-1	11282,53± 5254,99	8318,75± 3712,19	0,182	19017,46± 7532,27	15491,70± 5654,06	0,34

Die erstmals im Haar gemessenen Konzentrationen von SLURP-1 zeigten sich in einem weit gestreuten Bereich. Der niedrigste Wert betrug 2,983 ng/ml, der höchste Wert betrug 66165,5 ng/ml.

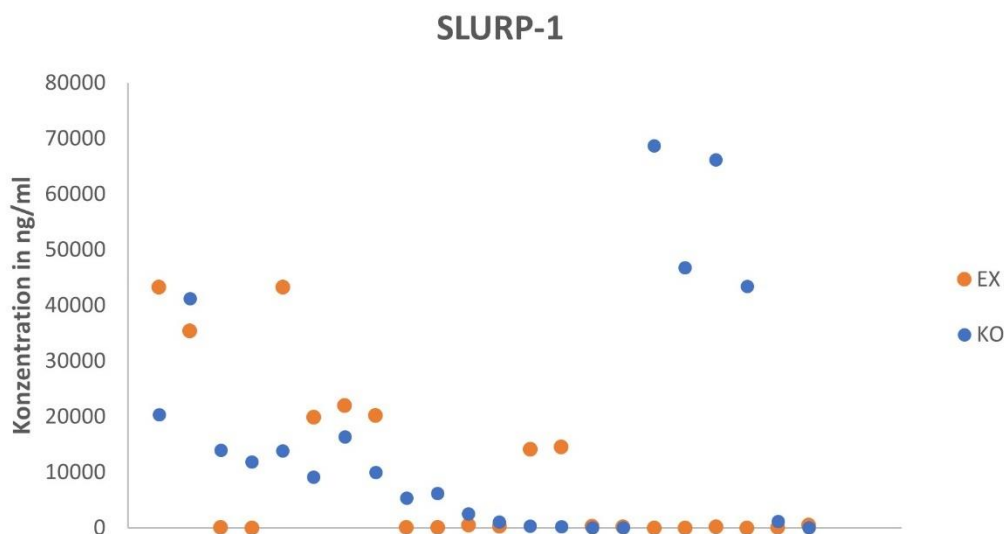


Abbildung 24: Dargestellt sind die gemessenen Konzentrationen von SLURP-1 im Haar während des Studienverlaufs. EX = Examensgruppe, KO = Kontrollgruppe.

Es lässt sich jedoch feststellen, dass die gemessene Konzentration in der Examensgruppe insgesamt niedriger ist als in der Kontrollgruppe. In der Kontrollgruppe sind darüber hinaus eine höhere Anzahl und stärker ausgeprägte Ausreiser zu verzeichnen.

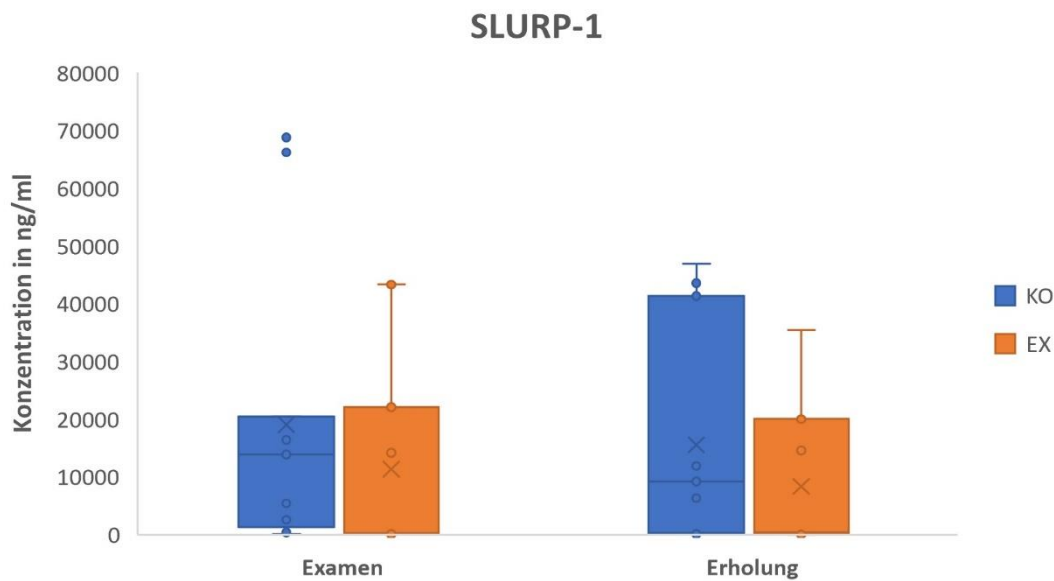


Abbildung 25: Dargestellt sind die Konzentrationen aufgeteilt in Gruppe und Zeitpunkt mit Standardabweichung. Innerhalb und außerhalb der Balken sind die Einzelwerte dargestellt. X = Mittelwert, KO = Kontrollgruppe, EX = Examensgruppe.

3.4 Korrelation zwischen psychisch und physisch wahrgenommenem Stress und den biologischen Markern im Haar

Um mögliche Zusammenhänge zwischen den Fragebögen und biologischen Markern festzustellen, führten wir Pearson-Korrelationen durch. Diese waren gruppen- und zeitpunktspezifisch. Es zeigten sich hierbei in der Examensgruppe lediglich eine positive Korrelation zwischen Cortisol und dem SF12-Fragebogen in der Untergruppe „physical health“ ($r = 0,534$, $p = 0,027$) zum Examenszeitpunkt sowie eine negative Korrelation zwischen BDNF und dem PSQ-Fragebogen in der Untergruppe „Anforderung“ ($r = -0,566$, $p = 0,020$) zum Erholungszeitpunkt. In der Kontrollgruppe zeigte sich eine positive Korrelation zwischen dem MDBF-Fragebogen in der Untergruppe „Wachheit/Müdigkeit“ und SLURP-1 ($r = 0,615$, $p = 0,44$) zum Examenszeitpunkt, sowie eine negative Korrelation zwischen dem MDBF-Fragebogen in der Untergruppe „Gute-/Schlechte Stimmung“ und BDNF ($r = -0,562$, $p = 0,012$) und eine negative Korrelation zwischen dem PSQ-Fragebogen in der Untergruppe „Anspannung“ und Cortisol ($r = -0,575$, $p = 0,006$) zum Erholungszeitpunkt. Negative Korrelationen bestanden des Weiteren zwischen dem PHQ-Fragebogen in der Untergruppe „Depressivität“ ($r = -0,483$, $p = 0,026$) sowie zwischen dem PSQ-Fragebogen in der Untergruppe „Gesamt“ und Cortisol ($r = -0,505$, $p = 0,019$) und SLURP-1 ($r = -0,657$, $p = 0,028$) zum Erholungszeitpunkt. Da in der Kontrollgruppe eine größere Anzahl an Korrelationen zu

verzeichnen war, führten wir eine weitere Pearson-Korrelation durch, welche jedoch nicht gruppenspezifisch, aber zeitpunktspezifisch war. Dabei zeigte sich eine negative Korrelation sowohl zwischen Cortisol und dem PSQ-Fragebogen in der Subgruppe „Anspannung“ ($r = -0,329$, $p = 0,44$), als auch zwischen SLURP-1 und dem PSQ-Fragebogen in der Subgruppe „Anspannung“ ($r = -0,477$, $p = 0,025$) sowie zwischen BDNF und dem MDBF-Fragebogen in der Subgruppe „Gute-/Schlechte Stimmung“ ($r = -0,354$, $p = 0,034$) jeweils zum Erholungszeitpunkt. Eine positive Korrelation war zwischen SLURP-1 und dem MDBF-Fragebogen in der Subgruppe „Wachheit/Müdigkeit“ zu beiden Zeitpunkten zu verzeichnen ($r(1) = 0,442$, $p = 0,039$; $r(2) = 0,432$, $p = 0,045$), als auch zwischen SLURP-1 und dem PSQ-Fragebogen in der Subgruppe „Freude“ ($r = 0,433$, $p = 0,044$). Weitere negative Korrelationen zeigten sich zwischen SLURP-1 und dem PSQ-Fragebogen in der Subgruppe „Anforderung“ ($r(1) = -0,553$, $p = 0,008$; $r(2) = -0,557$, $p = 0,007$), sowie im Gesamtscore ($r(1) = -0,473$, $p = 0,026$; $r(2) = -0,508$, $p = 0,016$) zu beiden Zeitpunkten. Weitere negative Korrelationen zeigten sich zwischen SLURP-1 und dem HADS-Fragebogen in der Subgruppe „Angst“ ($r(1) = -0,457$, $p = 0,033$; $r(2) = -0,441$, $p = 0,040$), sowie in der Subgruppe „Depressivität“ ($r(1) = -0,452$, $p = 0,035$; $r(2) = -0,431$, $p = 0,045$) zu beiden Zeitpunkten. Es zeigte sich außerdem eine negative Korrelation zwischen BDNF und dem SOMS-7T-Fragebogen in der Subgruppe „Somatisierungsindex nach ICD 10“ zu beiden Zeitpunkten ($r(1) = -0,358$, $p = 0,032$; $r(2) = -0,378$, $p = 0,023$).

3.5 Unerwartete Ereignisse

Während der Datenerhebung und bei der späteren Datenauswertung traten mehrere unerwartete Ereignisse auf, die im Folgenden genauer besprochen werden. Ein paar Dropouts waren zu verzeichnen, da Probanden zum zweiten Termin nicht kamen und somit aus der Studie ausgeschlossen werden mussten. Zu Beginn war ein weiterer Studienarm von Neurodermitikern angedacht, was sich aber aufgrund der niedrigen Probandenanzahl nicht durchführen ließ. Bei der Haarprobenentnahme stellte sich heraus, dass das Haupthaar bei den verschiedenen Probanden unterschiedlich fest durch die Haarwurzel in der Haut verankert war. Dies führte unter anderem dazu, dass teilweise weniger Probenmaterial verwendet werden konnte, sodass eine zusätzliche Haarsträhne abgeschnitten wurde. Die Datenauswertung fand aus organisatorischen Gründen erst circa 1 Jahr nach abgeschlossener Probenentnahme statt, was sich ebenfalls negativ auf die Qualität der Proben ausgewirkt haben könnte.

Da SLURP-1 vor dieser Studie noch nicht im Haar gemessen worden war, wurde diese Auswertung als letzte durchgeführt. Dies führte dazu, dass nicht von allen Probanden genügend Probenmaterial zur Verfügung stand und sich dementsprechend die Anzahl verringerte. Auch befindet sich die Methode der Auswertung noch in der Pilotphase.

Des Weiteren muss überlegt werden, ob Medizinstudierende jeglichen anderen Semesters als optimale Kontrollgruppe fungieren, da die Ergebnisse darauf hindeuten, dass auch diese Gruppe chronisch gestresst sein könnte. Bei einer ähnlichen Folgestudie sollte dementsprechend eine andere Kontrollgruppe gewählt werden.

4. Diskussion

Ziel dieser Arbeit war es, die Bedeutung der Neurotrophin-Neuropeptid-Achse (BDNF), sowie des Non-cholinergen Systems (SLURP-1) unter akutem akademischem Stress herauszuarbeiten. Des Weiteren wurde eine neue Methode angewendet, um diese biologischen Marker in den Haaren nachzuweisen. Den ELISA-Messungen zur Auswertung der biologischen Marker waren Fragebögen zur psychischen und physischen subjektiven Gesundheit sowie dem subjektiven Stressempfinden der Probandinnen gegenübergestellt. Im Rahmen der durchgeführten Studie wurden diese Parameter sowohl jeweils innerhalb als auch zwischen den Gruppen miteinander verglichen. Die Konzentrationen von Cortisol, BDNF und SLURP-1 wurden im 1. cm des Haarschafts, welcher den vergangenen Monat repräsentiert, bestimmt. Die Ergebnisse wurden zuerst auf Unterschiede zwischen den Gruppen und Zeitpunkten sowie deren Interaktion untersucht, wobei sich vor allem signifikante Unterschiede auf den Zeitpunkt bezogen zeigten. Innerhalb der jeweiligen Gruppe wurden die Ergebnisse dann zum Examens- und Erholungszeitpunkt miteinander verglichen. Hierbei zeigte sich ein signifikant erhöhtes Stressempfinden, eine beeinträchtigte physische und psychische Gesundheit in der Examensgruppe zum Examenszeitpunkt sowie ein signifikanter Unterschied bezüglich der gemessenen Cortisol-Konzentration in der Examensgruppe zwischen den beiden Zeitpunkten. In den BDNF- und SLURP-1-Konzentrationen konnte kein signifikanter Unterschied festgestellt werden, jedoch zeigte sich hier eine insgesamt verminderte Konzentration der biologischen Marker. Darüber hinaus gelang es uns, unseres Wissens als Erste, SLURP-1 im Haar nachzuweisen.

Auf die einzelnen Auswertungsergebnisse in Relation zu der Zielsetzung der Arbeit wird in den folgenden Abschnitten genauer eingegangen und aktuellen wissenschaftlichen Arbeiten gegenübergestellt.

4.1 Das Examen führt zu einem signifikant erhöhtem Stress- und Angsterleben sowie subklinisch depressiven Symptomen

Zum Examenszeitpunkt, welcher als Stressereignis in unserer Studie diente, kam es zu einem signifikant erhöhtem Stress- und Angsterleben verglichen mit dem gewählten Erholungszeitpunkt 12 Wochen nach dem Stressereignis. In den stress- und angstbezogenen Fragebögen zeigten sich demzufolge hochsignifikante bis signifikante Unterschiede in der Examensgruppe zwischen den beiden Zeitpunkten. Vor allem die signifikanten Unterschiede in den Subskalen „Anspannung“ und „Freude“ des PSQ-30 Fragebogens, sowie der hochsignifikante Unterschied in der Subskala „Mental Health“ des SF-12 Fragebogens zeigen deutlich die Eignung des zweiten schriftlichen medizinischen Examens als Stressereignis. Bestätigt wird dies ebenso durch den PSS-Fragebogen, welcher explizit auf das erlebte Stressempfinden des vergangenen Monats eingeht. Im Rahmen einer ähnlich konzipierten Stressstudie mit einem zusätzlichen Testzeitpunkt 12 Wochen vor dem Examen konnte ebenfalls das zweite schriftliche medizinische Examen als Stressevent etabliert werden (Peters et al. 2017). Auch hier kam es zu signifikanten Unterschieden im Stresserleben zwischen dem Examenszeitpunkt und dem Erholungszeitpunkt 12 Wochen nach dem Examen. Insgesamt konnte Examensstress bereits als wirklichkeitsnahes (naturalistisches) Stressmodell etabliert werden, mit einem demzufolge signifikant größerem Stresserleben am Examenszeitpunkt verglichen mit dem gewählten Baseline-Zeitpunkt (Haleem et al. 2015; Zunhammer et al. 2013; Dahlin et al. 2005; Irshad et al. 2020). Das durch Examensstress hervorgerufene subjektive Stresserleben kann darüber hinaus zu psychischen Belastungen in Form von Depression und erhöhtem Angsterleben führen (Haleem et al. 2015; Dahlin et al. 2005; Irshad et al. 2020), dies konnten wir anhand unserer Ergebnisse ebenfalls feststellen. Generell führt akuter Stress zu nicht-somatischen Symptomen wie Depression und Angst (Fiksdal et al. 2019; Powers et al. 2016). Derartige psychische Belastungen konnten wir ebenfalls beobachten. In unserer Examensgruppe zeigten sich bezüglich des PHQ-Fragebogens für Depressivität signifikante Unterschiede mit erhöhten Scores zum Examenszeitpunkt. Der Mittelwert lag hierbei bei 7,65 zum Examenszeitpunkt, während zum Erholungszeitpunkt ein Mittelwert von 3,41 zu beobachten war. Im Vergleich lag der Mittelwert der

Kontrollgruppe zum Examenszeitpunkt bei 4,1 und zum Erholungszeitpunkt bei 4,71. Die Diagnose einer klinisch manifesten Depression kann ab einem Score von 12 in Betracht gezogen werden. Demzufolge lag keine klinisch manifeste Depression vor, jedoch zeigen die Ergebnisse eine deutliche psychische Belastung in Form von subklinisch depressiven Symptomen durch das Examen. Gleiche signifikante bis hochsignifikante Unterschiede zeigten sich im HADS-Fragebogen für Depressivität und Angst, wobei die Scores der Examensgruppe hier noch stärker auf subklinische Depressivitätssymptomatik zum Examenszeitpunkt hinwiesen. Es wurde bereits an Studierenden ebenfalls anhand des HADS-Fragebogens gezeigt, dass alleine das fortschreitende Semester zu einem signifikanten Anstieg des Depressions- und Angsterlebens führt (Andrews und Wilding 2004). Dies konnten wir ebenfalls in der Kontrollgruppe beobachten, wo sich ein erhöhtes Stress- und Angsterleben, sowie eine erhöhte Depressivität und Somatisierung am Erholungszeitpunkt, welcher am Ende des Semesters lag, zeigten. Einen signifikanten Unterschied zum Stresszeitpunkt war jedoch nicht festzustellen. Vor allem aber Examensstress resultiert in einem signifikant erhöhten Depressions- und Angsterleben (Irshad et al. 2020; Peters et al. 2017). Gefestigt wurden unsere Beobachtungen bezüglich der depressiven Symptomatik durch den MDBF-Fragebogen, welcher auf mehreren Stufen die psychische Befindlichkeit der Probandinnen screenete. Hierbei zeigten sich, dass in der Examensgruppe die Studierenden zum Examenszeitpunkt signifikant müder, schläfriger und schlapper fühlten als zum Erholungszeitpunkt. Müdigkeit, Schlapheit und Schläfrigkeit können bereits Symptome einer Depression darstellen (Mowery et al. 2017). Auch die Scores des SF-12-Fragebogens bestätigen die psychische Belastung durch das Examen und einer daraus folgenden eingeschränkten mentalen Gesundheit. Unsere Beobachtungen stimmen mit weiteren bereits durchgeführten Studien überein, welche allesamt eine erhöhte psychische Belastung im Sinne von Stress- und Angsterleben, sowie eine erhöhte Depressivität durch Examensstress bei Medizinstudierenden beschreiben (Dayalan et al. 2010; Stowell 2003; Kurokawa et al. 2011; Hashmat et al. 2008; Lyndon et al. 2014). Medizinstudierende haben während des Studiums eine höhere Prävalenz für Depression und Angsterleben verglichen mit der Allgemeinbevölkerung (Dyrbye et al. 2006; Voltmer et al. 2012; Wild et al. 2014). Unsere Kontrollgruppe zeigte zum Examenszeitpunkt kein vergleichbares Stress-, Depressivitäts- und Angstempfinden bezogen auf die Examensgruppe. Auf der Stressebene zeigte sich ein Gruppenunterschied. Dadurch können wir ausschließen, dass das Stresserleben der Examensgruppe lediglich auf das Medizinstudium an sich zurückzuführen ist, sondern

das Examen den Ausschlag gab. In Angesicht des subjektiven Stresserlebens eignet sich das Examen also als akutes akademisches Stressereignis.

4.2 Examensstress verursacht somatische Symptome

Examensstress führte nicht nur zu einer psychologischen Belastung, sondern löste in unserer Examensgruppe auch eine Somatisierungssymptomatik aus. Dies zeigte sich im SOMS Fragebogen, der auf somatoforme Störungen screenet. Es zeigten sich in der Subkategorie „Somatisierungsindex nach ICD 10“ und „Beschwerdeindex Somatisierung“ signifikante Unterschiede in der Examensgruppe zwischen den beiden Zeitpunkten. Die Scores waren in allen Subskalen des Fragebogens zum Examenszeitpunkt höher als die Scores der Kontrollgruppe und höher als zum Erholungszeitpunkt. Somit kam es zu einer gesteigerten Somatisierung zum Examenszeitpunkt. In der Kontrollgruppe konnten keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Zeitpunkten gemessen werden. Die am häufigsten angegebenen Symptome waren gastrointestinale Probleme wie „Durchfall“ und „Blähungen“, aber auch „Schmerzen an Armen und Beinen“ und „Rückenschmerzen“. Dass körperliche Beschwerden durch Examenssituationen verursacht werden können, wurde bisher selten untersucht, gewinnt aber zunehmend an Bedeutung (Zunhammer et al. 2013; Stowell 2003; Vajda et al. 2017). Dass somatische Symptome durch Examensstress nicht nur provoziert werden können, sondern sich dadurch auch chronifizieren können wurde bereits gezeigt (Vajda et al. 2017). Auch in unserer Studie kam es auffallend oft (38%) zu einer Persistenz der Symptome bis hin zum Erholungszeitpunkt. Es konnte ebenfalls bereits gezeigt werden, dass die akademische Leistung mit den körperlichen Beschwerden korreliert. Hierbei führt ein Misserfolg oder eine schlechte Leistung zur Persistenz der körperlichen Beschwerden (Vajda et al. 2017). Das Abschneiden im Examen der Studierenden unserer Studie wurde jedoch nicht erfasst, könnte aber durchaus eine Rolle in der persistierenden Somatisierung gespielt haben und wäre in Folgestudien ein weiterer Aspekt, der bedacht werden sollte.

4.3 Examensstress führt zu einem Abfall der Cortisol-Konzentration und einem Anstieg der BDNF- und SLURP-1-Konzentration

Ausgehend vom aktuellen Stand der Forschung haben wir erwartet, dass es in der Examensgruppe zum gewählten Stressereignis, dem Examenszeitpunkt, zu einer erhöhten Cortisol-Konzentration, verminderten BDNF-Konzentration und verminderten SLURP-

1 Konzentration kommt. Korrelierend dazu wäre zum Erholungszeitpunkt ein Abfall der Cortisol-Konzentration und jeweils ein Anstieg der BDNF- und SLURP-1-Konzentration zu erwarten gewesen. In unserer Studie kam es jedoch zu einer niedrigeren Cortisol-, höheren BDNF- und SLURP-1-Konzentration zum Examenszeitpunkt, sowie einem Anstieg der Cortisol-Konzentration und einem Abfall der BDNF- und SLURP-1-Konzentration zum Erholungszeitpunkt.

4.3.1 Erstmaliger Nachweis von SLURP-1 im Haar sowie insgesamt verminderte SLURP-1-Konzentration im Haar der Examensgruppe

SLURP-1 konnte bisher in Blut, Keratinozyten, Epithelzellen des Intestinaltrakts sowie der Kornea nachgewiesen werden. Nun ist es uns gelungen erstmals SLURP-1 im Haar nachzuweisen. Somit ist mittels der Haarproben eine non-invasive Extraktion möglich, um Erkenntnisse über die aktuelle und vergangene SLURP-1 Konzentration im Körper zu gewinnen. Auffallend war, dass die nachgewiesenen Konzentrationen sich in einem recht breit gestreuten Bereich bewegten. Die niedrigste Konzentration betrug 2,983 ng/ml, die höchste betrug 66165,5 ng/ml. Zum Vergleich wurde 2015 in einer Studie erstmals SLURP-1 in Tränen von Probanden nachgewiesen. Der Mittelwert der Konzentrationen in entzündeten Augen betrug hierbei 0,34ng/100ng tear protein und in gesunden Augen 0,77ng/100ng tear protein (Swamynathan et al. 2015). Die Tränen wurden mithilfe einer speziellen Methode direkt aus dem Tränensack extrahiert. Die genaue Menge wurde nicht preisgegeben und mit 100 ng tear protein definiert. Der Vorgang der Tränenextraktion wurde außerdem bei nicht gegebener Toleranz der ProbandInnen abgebrochen. Würde man der Einfachheit halber 100ng tear protein mit 1 ml gleichsetzen, ergäbe das deutlich niedrigere Konzentrationen als in unserer Studie. Daraus könnte man schließen, dass die Methode der Haarextraktion sensibler SLURP-1 nachweisen kann und darüber hinaus besser toleriert wird als die Tränenextraktion. Jedoch ist es unerlässlich, die Methode weiter anzupassen, um eine weniger weite Range der Konzentrationen zu provozieren und somit auch stabilere Werte zu detektieren, damit zuverlässige Aussagen getroffen werden können. Beide Methoden sind per se non-invasiv, die Haarentnahmen mussten jedoch nie aufgrund nicht gegebener Toleranz seitens der ProbandInnen abgebrochen werden.

Bei unserer durchgeführten Studie konnten keine signifikanten Unterschiede zwischen der SLURP-1-Konzentration in den jeweiligen Gruppen zwischen den jeweiligen Zeitpunkten festgestellt werden. Wir konnten festzustellen, dass zum Erholungszeitpunkt

in beiden Studiengruppen niedrigere Konzentrationen an SLURP-1 gemessen werden konnten als zum Examenszeitpunkt. Insgesamt konnte in den Haaren der Examensgruppe weniger SLURP-1 gemessen werden als in der Kontrollgruppe. Dass es unter akutem Stress zu einer Supprimierung von SLURP-1-Konzentrationen in der Haut kommen kann, wurde bereits 2014 in einer Studie von Peters et al. beobachtet (Peters et al. 2014). Diese Ergebnisse sind des Weiteren konkordant zu den Konzentrationen von Cortisol und BDNF. SLURP-1 scheint sich gegensätzlich zur Cortisol-Konzentration zu verhalten. Da wir davon ausgehen, dass sich die Konzentrationen in Haut und Haaren nach demselben Muster verändern, hätten wir erwartet, dass der Examenszeitpunkt zu einer geringeren SLURP-1-Konzentration führt, wohingegen der Erholungszeitpunkt zu einer vergleichsweise höheren Konzentration führt. Da es jedoch ebenfalls auf der HPA-Achsen-Ebene zu einer umgekehrten Dynamik kam, bestätigt sich hierbei, dass sich SLURP-1 gegensätzlich zu Cortisol zu verhalten scheint. Die insgesamt verminderte Konzentration von SLURP-1 in der Examensgruppe im Vergleich zur Kontrollgruppe könnte ein Indikator dafür sein, dass es sich in unserer Studie um ein chronisches Stressgeschehen handelt. Wie genau sich SLURP-1 jedoch in einer chronischen Stresssituation verhält, ist bisher noch nicht erforscht, die genaue Dynamik in akuten Stresssituationen noch nicht schlüssig. Den größten Einfluss scheint jedoch die Dynamik innerhalb der Biomarker zu haben, sprich dass höhere Cortisol-Konzentrationen im Haar zu einer reduzierten Konzentration von SLURP-1 im Haar führt.

4.3.2 Cortisol verhält sich gegensätzlich zum Stress- Angst und Depressionserleben

Da die Ausschüttung von Cortisol unter Stress schon hinreichend erforscht ist, diente uns die Messung der Cortisol-Konzentration im Haar als Referenz- beziehungsweise Kontrollwert. Wir konnten einen signifikanten Unterschied der Konzentration in der Examensgruppe zwischen Examenszeitpunkt und Erholungszeitpunkt beobachten. Jedoch anders als erwartet war der Anstieg der Cortisol-Konzentration zum Erholungszeitpunkt zu verzeichnen. Ob akademischer Stress zu einer erhöhten oder supprimierten Aktivität der HPA-Achse führt, wird mittlerweile kontrovers diskutiert. Viele Studien deuten darauf hin, dass es zu einer Aktivierung kommt, also zu einer erhöhten Ausschüttung von Cortisol (González-Cabrera et al. 2014; Hewig et al. 2008; van Dulmen et al. 2007). Andere Studien zeigen jedoch gegenteilige Effekte, also eine supprimierte Aktivität der HPA-Achse und dadurch eine verminderte Ausschüttung von Cortisol (Duan et al. 2013; Kenwright et al. 2011; Vedhara et al. 2000). Anderweitig

zeigte sich bereits, dass der subjektiv wahrgenommene Stress während Examensperioden erhöht ist, jedoch keine robuste Korrelation mit der HPA-Achsen-Aktivität zeigt (Weekes et al. 2006; O'Flynn et al. 2018; Mayer et al. 2018). Stressoren, die lange anhalten, führen oftmals zu Depressionen, welche wiederum Auswirkungen auf die HPA-Achsen-Aktivität haben (Mayer et al. 2018; Ross et al. 2017). Auch Examensstress kann demnach in einen langanhaltenden Stressor übergehen. Zu einer Beeinflussung der Cortisol-Ausschüttung könnten ebenfalls die in der Examensgruppe gezeigten depressiven Symptome geführt haben. Durch metaanalytische Studien konnte bereits die Vermutung angestellt werden, dass die Cortisol-Reaktivität bei Patienten mit einer klinisch manifesten Depression auf einen Stressor gedämpft ist (Burke et al. 2005). Auch auf klinischer Ebene konnte dies bezüglich der Cortisol-Konzentration im Haar sowie im Speichel bei Patienten mit einer bereits diagnostizierten Depression nach einem sozialen Stressor beobachtet werden (Stedte-Schmiedgen et al. 2017; Rooij et al. 2010). Des Weiteren wurde ein Zusammenhang zwischen dem Auftreten einer posttraumatischen Belastungsstörung und einer abgeschwächten Cortisol-Ausschüttung festgestellt (Stedte-Schmiedgen et al. 2015). Bezüglich der mentalen Gesundheit und deren Auswirkung auf die Ausschüttung von biologischen Markern zeigt sich ebenfalls eine geschlechtsspezifische Reaktion. Bedeutet vor allem bei weiblichen Patienten mit einer klinisch manifesten Depression kommt es zu einer abgeschwächten Cortisol-Reaktion nach Stress (Zorn et al. 2017). Eine klinisch manifeste Depression konnte in unserer Studie durch den PHQ- und HADS-Fragebogen bei den teilnehmenden Probandinnen ausgeschlossen werden. Depressive Verstimmungen zum Examenszeitpunkt konnten jedoch gezeigt werden. Diese könnten ein Grund für die verminderte Cortisol-Konzentration darstellen. Im Großen und Ganzen ist der Zusammenhang zwischen depressiven Symptomen und der Cortisol-Reaktion bei Personen ohne klinisch manifeste Depression ungeklärt. Jedoch zeichnet sich auch hier ab, dass bereits subklinische Depression und Angststörungen Auswirkungen auf die Cortisol-Ausschüttung haben können (Fiksdal et al. 2019; Rooij et al. 2010). Zusammengefasst gibt es also mehrere Erklärungsansätze für den fehlenden Anstieg der Cortisol-Konzentration zum Examenszeitpunkt: die supprimierte HPA-Achsen-Aktivität, der für biologische Effekte nicht ausreichende akademischer Stressor, subklinische depressive Symptomatik, sowie das weibliche Geschlecht, das diesen Effekt noch verstärkt.

4.3.3 BDNF korreliert negativ mit somatischen Beschwerden

Weder konnten wir einen signifikanten Unterschied der BDNF-Konzentrationen in der Examensgruppe zwischen den beiden Zeitpunkten feststellen, noch zeigte sich die erwartete niedrigere Konzentration von BDNF zum Examenszeitpunkt. Auffällig war jedoch, dass insgesamt die Konzentration von BDNF in den Haaren der Examensgruppe etwas niedriger war als die der Kontrollgruppe. BDNF gilt als stresssensitives Neutrophin, jedoch ist noch nicht abschließend geklärt, wie es sich unter akutem Stress verhält. Es wird sowohl ein Anstieg der Konzentration als auch ein Abfall beschrieben (Linz et al. 2019; Jeanneteau und Chao 2013). Wohingegen die Annahme, dass es durch chronischen Stress zu einem Abfall der BDNF-Konzentrationen kommt sich in der Stress-Forschung etabliert hat (Castrén und Rantamäki 2010; Linz et al. 2019). Die insgesamt verminderte Konzentration an BDNF in der Examensgruppe und die fehlende Dynamik über die beiden Zeitpunkte könnte hier für ein chronisches Stresserleben sprechen. Darüber hinaus konnten wir jedoch einen anderen, weitaus stärkeren Effekt beobachten. In einer zuvor durchgeführten Studie, in der wir erstmals BDNF im Haar nachweisen konnten, zeigte sich vor allem ein enger Zusammenhang zwischen einer Somatisierung und der BDNF-Konzentration. Je stärker die somatischen Beschwerden waren, desto niedriger war hierbei die BDNF-Konzentration (Harb et al. 2017). Diese Ergebnisse können wir bestätigen, da sich in der durchgeführten Korrelation der gleiche Zusammenhang, in Form einer negativen Korrelation zeigte. Das bedeutet auch hier, je mehr somatische Symptome angegeben wurden, desto geringer war die BDNF-Konzentration im Haar. Eine weitere Studie, die ebenfalls einen Zusammenhang zwischen der BDNF-Konzentration und somatoformen Störungen zeigen wollte, kam zu ähnlichen Ergebnissen. Hierbei zeigte sich die BDNF-Konzentration im Serum der Patienten mit somatoformer Störung signifikant vermindert im Vergleich zu Gesunden (Kang et al. 2016). Liesen sich die Ergebnisse in größerem Umfang weiter bestätigen, könnte BDNF als Biomarker für somatoforme Störungen diskutiert werden. Somatische Symptome, welche auf eine somatoforme Störung hinweisen, sind ebenfalls sehr häufige Symptome bei Patienten mit einer depressiven Erkrankung (Kang et al. 2016). BDNF wird seit einiger Zeit als Biomarker für Depression diskutiert. Es zeigt sich ein enger Zusammenhang zwischen dem Vorliegen einer Depression und einer niedrigen BDNF-Konzentration (Peng et al. 2018; Caviedes et al. 2017). Verglichen mit einer Studie, die einen Zusammenhang zwischen BDNF-Konzentrationen und Depressionen in onkologischen Patienten untersuchte, bewegten sich die BDNF-Konzentrationen sowohl

der Examensgruppe als auch der Kontrollgruppe unserer Studie zwischen den Konzentrationen von mental gesunden und klinisch depressiven. Demnach sind unsere gemessenen Konzentrationen im Vergleich zu nicht-depressiven Probanden geringer, im Vergleich zu depressiven Probanden höher (Becker 2008). Ein Grund für diese geringere BDNF-Konzentration könnte sein, dass die teilnehmenden Medizinstudentinnen unabhängig von ihrer Gruppenzugehörigkeit eine depressive Symptomatik zeigten, ausgelöst durch einen chronischen Stresszustand. Dies bestätigt auch die Ergebnisse, die wir bereits in unserer Pilotstudie beobachtet haben. Dort kam es zu einer signifikanten negativen Korrelation zwischen der BDNF-Konzentration und den Scores des PHQ-Fragebogens, der die psychische Belastung abbildet. Das bedeutet: Je höher die Scores des PHQ-Fragebogens waren, desto ausgeprägter die psychische Belastung und desto weniger BDNF-Konzentration war vorhanden (Harb et al. 2017). Darüber hinaus konnten wir beobachten, dass die BDNF-Konzentration unserer Probandinnen der Examensgruppe zum Examenszeitpunkt höher war als die gemessene Konzentration zum Erholungszeitpunkt. In mehreren Studien wurde bereits gezeigt, dass BDNF sich gegensätzlich zur HPA-Achse verhält. Das bedeutet, dass es bei hohen Cortisol-Konzentrationen zu niedrigen BDNF-Konzentrationen kommt und umgekehrt (Ambrus et al. 2016; Harb et al. 2017; Jeanneteau et al. 2012; Linz et al. 2019). Diese Dynamik lässt sich ansatzweise auch in unserer Studie beobachten. Jedoch auch Neutrophine haben eine modulierende Wirkung auf die HPA-Achse (Jeanneteau und Chao 2013; Linz et al. 2019; Snyder et al. 2011) Insgesamt ist es jedoch unmöglich herauszufiltern welche Interaktion hierbei den größten Effekt hatte. Ob es durch die niedrige Cortisol-Konzentration am Examenszeitpunkt zu einer minimal höheren BDNF-Konzentration im Vergleich zum Erholungszeitpunkt kam, ist durchaus möglich. Was jedoch vor allem auffällt, ist, dass die Konzentration von BDNF im Haar unabhängig von den Zeitpunkten sowohl in der Examensgruppe als auch in der Kontrollgruppe verglichen zu mental gesunden Probanden niedriger war. Den größten Effekt auf die BDNF-Konzentration konnten wir jedoch auf Ebene der Somatisierung beobachten, da hier ein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen Somatisierung und einer niedrigen BDNF-Konzentration im Haar gemessen werden konnte.

4.4 Chronischer Stress, Praktisches Jahr oder kein Stress?

Vor Durchführung der Studie und unter der Annahme eines akuten Stressgeschehens durch das Examen vermuteten wir, dass es zu einem Anstieg der Cortisol-Konzentration und korrelierend dazu zu einem Abfall der BDNF- und SLURP-1-Konzentration zum Examenszeitpunkt in der Examensgruppe kommen würde. Die biologischen Marker zeigten jedoch bezogen auf das subjektive Stressempfinden eine gegenteilige Dynamik. Im Verhalten zueinander zeigten sie sich konsistent. Verschiedene Erklärungsansätze kommen hierbei in Frage. Es ist zu vermuten, dass Medizinstudierende während ihrer gesamten Studienzzeit unter Stress stehen, also chronisch gestresst sind und je weiter das Studium fortschreitet, desto ausgeprägter stellt sich das chronische Stressgeschehen dar. Das Staatsexamen ist ein zusätzlicher Stressor, fällt aber dementsprechend nicht annähernd stark ins Gewicht wie vor der Studie vermutet. Zum Erholungszeitpunkt kommt es dann zu einer Normalisierung der Konzentrationen von Cortisol, BDNF und SLURP-1. Sie erreichen ihr Ausgangslevel, welches sich im Falle von Cortisol vermeintlich erhöht zeigt. Dadurch wäre die niedrige Cortisol-Konzentration zum Examenszeitpunkt bedingt durch eine Habituation der HPA-Achse bei chronischem Stress erklärt. Auch in anderen Studien konnten niedrige Cortisol-Konzentrationen mit chronischem Stress in Zusammenhang gebracht werden (Duan et al. 2013; Faresjö et al. 2013). Der Anstieg der Cortisol-Konzentration Monate nach der chronischen Stresssituation wird bedingt durch eine Erholung der HPA-Achse (Herman 2013; Miller et al. 2007; Zarković et al. 2003). Korrelierend dazu verhält sich die BDNF-Konzentration. BDNF ist ein stresssensitiver Biomarker, die Konzentrationen sind jedoch stark davon abhängig welche Art von Stress dem Körper widerfährt. Durch nicht physiologischen chronischen Stress kommt es zu einer verminderten BDNF-Ausschüttung (Bennett und Lagopoulos 2014; Chiba et al. 2012; Linz et al. 2019; Castrén und Rantamäki 2010; Zaletel et al. 2017). Akuter, sowie chronischer physiologischer Stress führt zu einer Steigerung der BDNF-Konzentration (Szuhany et al. 2015; Rojas Vega et al. 2006; Bennett und Lagopoulos 2014). Es ist zu vermuten, dass die Interaktion zwischen der HPA-Achse und Neutrophin-Achse hier ebenfalls Auswirkungen auf die BDNF-Konzentration hatte und demzufolge höhere Cortisol-Konzentrationen zu niedrigeren BDNF-Konzentrationen geführt hat. Die nahezu fehlende Dynamik der BDNF-Konzentration könnte auf ein chronisches Stressgeschehen hindeuten. Auch die während des Studienverlaufs insgesamt verminderten BDNF- und SLURP-1-Konzentrationen in den Haaren der Examensgruppe im Vergleich zur Kontrollgruppe

deuten auf ein chronisches Ereignis hin (Zaletel et al. 2017; Murakami et al. 2005). Gegen die Vermutung des chronischen Stressgeschehens spricht, dass die Cortisol-Konzentration der Examensgruppe während des Studienverlaufs insgesamt höher war als die der Kontrollgruppe. Bei einem chronischen Stressgeschehen wäre eine insgesamt niedrigere Konzentration in der Examensgruppe schlüssiger gewesen. Auch die gemessene Konzentration an Cortisol im Haar der Examensgruppe ist vergleichbar zu anderen Studien, die ebenfalls Cortisol im Haar bei gestressten Medizinstudierenden gemessen haben (Harb et al. 2017). Was jedoch ebenfalls auffiel, war, dass beim Durchführen der Korrelationen viele zum Erholungszeitpunkt einen signifikanten Zusammenhang zeigten. Wenn man davon ausgeht, dass es durch chronischen Stress zu einer Gewöhnung der HPA- und der Neurotrophin-Achse, sowie dem cholinergen System kommt und zum Erholungszeitpunkt zu einer Erholung der Stressachsen kommt, scheint es schlüssig, dass verschiedene Emotionen und Empfindungen dann stärkere Effekte auf biologischer Ebene zeigen und somit stärker mit den biologischen Markern korrelieren können. Insgesamt scheinen alle Stress-Achsen eine gedämpfte Stressantwort zu produzieren, sodass ein chronisches Stressgeschehen einen möglichen Erklärungsansatz darstellt.

Der zweite Erklärungsansatz wäre, dass das Praktische Jahr, welches in Deutschland knapp zwei Monate nach dem schriftlichen Staatsexamen beginnt, einen viel größeren Stressor darstellt als das schriftliche Examen. In einer Studie von Mayer et al. zeigte sich eine ähnliche Cortisol-Dynamik mit erhöhten Cortisol-Konzentrationen zu Beginn des amerikanischen „Internships“, welches mit dem „Praktischen Jahr“ (PJ) in Deutschland vergleichbar ist (Mayer et al. 2018). Übertragen auf unsere Studie würde der Eintritt in das PJ, welcher zum Erholungszeitpunkt stattfindet, einen größeren Stressor darstellen, als das schriftliche Staatsexamen und somit die erhöhte Cortisol-Konzentration erklären. Der Beginn des PJs markiert den Eintritt in die Arbeitswelt, was die Studierenden vor neue Herausforderungen, wie ein neues soziales Umfeld und eine neue Umgebung, stellt, sie aber auch in eine dauerhafte Bewertungssituation versetzt. Cortisol reagiert nachgewiesen vor allem sensibel auf Situationen wie beispielsweise die Erwartung eines Stressereignisses, Auftreten von Neuheiten im Gegensatz zu Gewohntem, Kontrollverlust sowie das Gefühl der dauerhaften Bewertung (Davis et al. 1981; Dickerson und Kemeny 2004; Gaab et al. 2005; Peters et al. 2011; Mayer et al. 2017). Des Weiteren konnte ebenfalls bereits gezeigt werden, dass das praktische Jahr oder „Internship“ mit einem

Inzidenzanstieg von Depressionen einhergeht (Sen et al. 2010). Daraus könnte man schließen, dass der Eintritt ins Praktische Jahr eine akute Stresssituation darstellt, welche sich im Verlauf chronifiziert (Mayer et al. 2018). Übertragen auf unsere Studie wäre eine erneute Probenentnahme im Verlauf des PJs sicherlich aufschlussreich, um zu detektieren, ob sich eine chronische Stresssituation entwickelt oder ob der Beginn des PJs eine akute Stresssituation darstellt.

Die Ergebnisse der Fragebögen sprechen jedoch eine andere Sprache, da hierbei deutlich hervorgeht, dass der Examenszeitpunkt als Stressereignis wahrgenommen wird. Vor allem in den Fragebögen SF-12, PSS und PSQ zeigte sich eine signifikant größere Stresswahrnehmung in der Examensgruppe zum Examenszeitpunkt. Die Studierenden der Examensgruppe fühlten sich also laut Fragebogenergebnissen am Examenszeitpunkt signifikant gestresster als am Erholungszeitpunkt 12 Wochen später. Diese fehlende Kovarianz von Stressempfinden und der Aktivität der HPA-Achse wurde bereits in anderen Studien gezeigt (Mayer et al. 2017; Dickerson und Kemeny 2004) und konnte ebenfalls bei Cortisol-Messungen im Haar festgestellt werden (Staufenbiel et al. 2013; Stalder et al. 2017). Aber auch hier gibt es Studien, die Gegenteiliges festgestellt haben (Oldehinkel et al. 2011; Schlotz et al. 2008). Die Ergebnisse müssen jedoch insgesamt etwas differenzierter betrachtet werden, da das subjektive Empfinden eine große Rolle in der Stresswahrnehmung spielt. Wie schon James Henry in seinem Psychoendokrinen Stressmodell beschrieben hat, haben bestimmte Emotionen einen Einfluss auf die Hormon-Ausschüttung (Faller und Lang 2006). Cortisol ist bekannt dafür, sensibel auf sozial-bewertende Bedrohungen und Situationen, Neuheiten und Stresserwartung zu reagieren, anstatt auf einen subjektiv-emotionalen Stressor (Curtis et al. 1976; Davis et al. 1981; Dickerson und Kemeny 2004; Gaab et al. 2005; Mayer et al. 2017; Peters et al. 2011). Darüber hinaus kommt es vor allem durch Sorgen und Grübeln zu einer Unterdrückung der Cortisol-Ausschüttung (Vrshek-Schallhorn et al. 2018; Admon et al. 2017), was auch in unserer Studie in der Examensgruppe zu beobachten war. Diese zeigten zum Examenszeitpunkt beispielsweise hohe Scores im PSQ-Fragebogen in der Subgruppe „Sorgen“, die Cortisol-Ausschüttung zeigte sich vermindert. Zum Erholungszeitpunkt kam es hingegen zu einer umgekehrten Entwicklung mit dementsprechend niedrigen Scores in der Subgruppe „Sorgen“, wodurch es zu einer Normalisierung der Cortisol-Ausschüttung kam. Eine signifikante Korrelation zeigte sich außerdem zwischen Cortisol und dem subjektiven Gefühl der Anspannung. Je mehr

Anspannung vorhanden war, desto weniger Cortisol wurde freigesetzt. Bestimmte Emotionen und somatische Empfindungen haben nicht nur einen Einfluss auf die Ausschüttung von Cortisol, sondern auch auf die von BDNF und SLURP-1. Auch das konnten wir in den durchgeführten Korrelationen feststellen. Während bei vermehrter Somatisierung und vermehrter Anwendung von ausweichenden Bewältigungsstrategien weniger BDNF im Haar vorhanden war, fiel auf, dass vor allem SLURP-1 mit der subjektiven Wahrnehmung korrelierte. Mehr Anspannung führte zu einem geringeren Vorhandensein von SLURP-1, wohingegen Freude und Wachheit zu höheren SLURP-1-Konzentrationen führten. Subjektives Empfinden von mehr Anforderung führte zu einer Reduktion von SLURP-1. Angst und Depression korrelierten ebenfalls negativ mit SLURP-1, was bedeutet, dass ein erhöhtes Angst- und Depressionsempfinden zu einer verminderten SLURP-1-Konzentration führte.

Ob eine Examensprüfung als Stressereignis ausreicht, um einen Anstieg von ACTH und infolgedessen von Cortisol zu provozieren, wird mittlerweile stark diskutiert (Malarkey et al. 1995; Glaser et al. 1994; Koh et al. 2006). Eine verminderte Cortisol-Konzentration in Folge von akutem akademischen Stress wurde auch an anderer Stelle beobachtet (Vedhara et al. 2000; Loft et al. 2007). Weitere Ansätze zeigen, dass andere Stressparameter wie beispielsweise die sympathische Stressachse sensibler auf einen akuten Stressor reagiert (Landmann et al. 1984; Koh et al. 2006). Es könnte außerdem sein, dass Cortisol, BDNF und SLURP-1 eine gewisse Latenzzeit zum Stressgeschehen haben, dementsprechend also nicht die sensibelsten Marker für eine akute Stressreaktion sind. Die Cortisol-Konzentration scheint darüber hinaus von vielen Faktoren beispielsweise psychischen Erkrankungen wie einer Angststörung, aber auch von hämodynamischen Messwerten (bspw. systolischer Blutdruck) abzuhängen (Stalder et al. 2017). Ein Zusammenhang, der stärker zu sein scheint als der Cortisol-Konzentrations-Anstieg bei subjektiv erlebtem Stress (Stalder et al. 2017). Kritisch hinterfragen sollte man an dieser Stelle auch, ob das zweite Staatsexamen, das eine monatelange Vorbereitungszeit mit sich bringt, tatsächlich als akuter Stressor fungiert oder eine chronische Stresssituation erzeugt. Ob akademischer Stress überhaupt als akuter Stressor fungieren kann, wird auch an anderer Stelle in Frage gestellt (Maydych et al. 2017; Stowell 2003; Weekes et al. 2006). Ein wichtiger Aspekt hierbei ist, dass es zwangsläufig zu einer gewissen Gewöhnung der Studierenden an akademischen Stress im Verlauf ihres Studiums kommt. Dies lässt sich bereits in unserer Kontrollgruppe beobachten, welche

aus Medizinstudierenden jeglichen anderen Semesters ohne relevante Abschlussprüfung besteht. Hierbei fällt der Erholungszeitpunkt teilweise in den Zeitraum, in dem die Semesterabschlussprüfungen stattfinden. Es zeigte sich zwar ein Trend zu erhöhten Cortisol-Konzentrationen zum Erholungszeitpunkt, jedoch kein signifikanter Unterschied zu den Cortisol-Konzentrationen zum Examenszeitpunkt. Dass sich die Prüfungen demzufolge nicht auf biologischer Ebene bemerkbar machen spricht auch hier schon für eine Gewöhnung der HPA-Achse bei den Probandinnen der Kontrollgruppe (Murphy et al. 2010). Des Weiteren muss daran gedacht, dass Examenssituationen vorhersehbar und im Verlauf des Studiums eine sich oft wiederholende Situation sind (Vedhara et al. 2000). Darüber hinaus muss auch in Augenschein genommen werden, dass das untersuchte Material (1. cm der Haarsträhne) einen ganzen Monat repräsentiert und nicht nur den Examenszeitpunkt.

Um die Ergebnisse besser einordnen zu können wäre es sinnvoll gewesen, zur Verlaufskontrolle zusätzliche Messung der biologischen Parameter und der mentalen Gesundheit durchzuführen. Ein wichtiger Zeitpunkt stellt hier der Beginn der Vorbereitungszeit auf das Examen, das dann wahrgenommene Stressempfinden und die Konzentration von Cortisol, BDNF und SLURP-1 dar. Wenn man vom vielfach verwendeten „100-Tage-Lernplan“ für das zweite schriftliche Staatsexamen ausgeht, wäre eine Messung circa 12 Wochen vor dem Examen sinnvoll gewesen. Dies wurde von unserer Seite begonnen, aber aufgrund einer zu geringen Probandenzahl nicht mit in die Studie aufgenommen. Der zweite zusätzliche Zeitpunkt wäre am sinnvollsten 12 Wochen nach Beginn des PJs, also 6 Monate nach dem Examen. Dies könnte stärkere Hinweise darüber liefern, ob es sich tatsächlich um ein chronisches Stressempfinden handelt und ob der Eintritt in das PJ ein signifikantes Stressereignis darstellt. Darüber hinaus wäre eine größere Probandenzahl vonnöten, um die Ergebnisse zu untermauern und um eine bessere Teststärke zu erreichen.

Nach Zusammenschau der Ergebnisse mit einem deutlichen Stress-, Depressions- und Angsterleben, sowie gesteigerter Somatisierung auf subjektiver Ebene und einer supprimierten Stressantwort auf biologischer Ebene zum Examenszeitpunkt, einhergehend mit einer vermeintlichen Normalisierung der HPA-Achsen-Aktivität zum Erholungszeitpunkt, und in Anbetracht dem aktuellen Stand der Forschung zeigt sich gewissermaßen ein Mischbild mit verschiedenen Erklärungsmöglichkeiten. Der Ansatz des chronischen Stressgeschehens scheint vordergründig am schlüssigsten, kann jedoch

nicht alle Dynamiken erklären. Die Beeinflussung der Ausschüttung der biologischen Marker durch verschiedene Emotionen, sowie durch Somatisierung spielt offensichtlich eine nicht zu unterschätzende Rolle und konnte in der Studie in ihrer Relevanz nochmals bestätigt werden. Jeder Biomarker spielt eine wichtige Rolle während des Stressgeschehens und repräsentiert unterschiedliche Auswirkungen auf das psychische und physische Wohlbefinden. Vor allem aber auch die gegenseitige Beeinflussung gilt es noch genauer herauszufiltern, auch um Therapieansätze etablieren zu können. Chronischer Stress spielt eine wichtige Rolle als Verursacher oder Akzelerator von verschiedensten Krankheitsbildern. Daher ist es wichtig dementsprechende Biomarker für ein chronisches Stressgeschehen bestimmen zu können, um besser einzuschätzen wann es wichtig ist Stressfaktoren zu vermeiden. „Stress vermeiden“ ist eine Floskel, die im medizinischen Bereich in vielen Fachbereichen angewandt wird, da man weiß, dass Stress Krankheiten auslöst oder chronifizieren kann. Umso wichtiger wäre es ein Diagnostik-Tool zu haben, um eben diesen Zustand des akuten und chronischen Stress im Körper festzustellen und effektiv einer Erkrankung vorzubeugen. Die Haarentnahme als non-invasive Methode wäre hierbei Mittel der Wahl.

4.5 Relevanz der Messmethode

Es gibt viele verschiedene Methoden um in der Medizin Proteine, Hormone und andere Biomarker im Zuge eines diagnostischen Verfahrens zu gewinnen. Dabei stellen die Blut- und Speichelentnahme sowie die Urin-Diagnostik die am häufigsten verwendeten Methoden dar. Beide Verfahren bringen sowohl Vor- als auch Nachteile mit sich. Die Urindiagnostik geht schnell und einfach, es können aber nur vergleichsweise wenige biologische Marker im Urin gemessen werden. Die Einsetzbarkeit ist dadurch beschränkt. Die Blutentnahme ist etwas aufwendiger, invasiver und abhängig vom Venenstatus des Patienten oder der Patientin, sowie von den Fertigkeiten des Untersuchers oder der Untersucherin. Im Blut lassen sich jedoch Proteine, Hormone und diverse andere Biomarker nachweisen. Das Gleiche gilt für die Speichelentnahme. Hierbei fällt jedoch die Invasivität der Entnahme weg, Speichel entnehmen kann bei fast allen Personen durchgeführt werden, inklusive Neugeborene und sehr alte Personen. Das bedeutet eine große Überlegenheit gegenüber anderen Methoden. Alle genannten Methoden zeigen jedoch einen Ist-Zustand und lassen kaum Rückschlüsse auf vergangene Prozesse zu. Die Haardiagnostik ist nicht invasiv, weder vom Patienten noch vom Untersucher abhängig, und es lassen sich diverse Proteine, Hormone und andere Substanzen im Haar

nachweisen. Die Methode bietet darüber hinaus die Möglichkeit, vergangene Prozesse abzubilden, da die Biomarker im Haarschaft gespeichert werden und nicht zerfallen (Gow et al. 2010). Haare sind somit widerstandsfähig und stressbeständig. Vor allem diese Eigenschaften könnten einen wichtigen Stellenwert in der Diagnostik einnehmen, um auch Krankheitsprozesse besser einordnen und verstehen zu können und um schneller diagnostizieren zu können.

Der Nachteil der Methode besteht darin, dass die Haarentnahme schmerzhaft ist, zumindest wenn ebenfalls eine Probenentnahme der Haarwurzeln durchgeführt wird. Beschränkt man sich auf das Abschneiden der Haarsträhnen, entstehen keine zusätzlichen physiologischen Schmerzen. Es bedarf des Weiteren bei einer Probenentnahme inklusive der Haarwurzel einer Haarlänge von mindestens 5 cm, um die Entnahme durchführen zu können, das Material adäquat verarbeiten zu können, somit nicht bei jeder Person durchgeführt werden kann.

4.6 Repräsentativität der Studie

Das Probandenkollektiv wurde so homogen wie möglich gehalten, um jegliche etwaige Störfaktoren zu eliminieren. Wie wir zeigen konnten und wie bereits in vielen Studien vorher gezeigt wurde unterliegen die gewählten Biomarker einer ganzen Reihe von inneren und äußeren Einflüssen, sodass es umso wichtiger war weitere mögliche Störfaktoren zu eliminieren. Das Probandenkollektiv wurde ganz bewusst auf weibliche Teilnehmerinnen limitiert, da schon mehrfach nachgewiesen wurde, dass Frauen sehr viel sensibler auf Stress reagieren als Männer (Goel et al. 2014; Herman et al. 2016; Rao und Androulakis 2017; Viau und Meaney 1991). Ebenfalls wichtig war es im Zuge dessen auch die Einnahme von hormonellen Kontrazeptiva einheitlich zu gestalten, da vor allem Östrogene die HPA-Achsen Aktivität beeinflussen (Herman et al. 2016). Es stellt sich natürlich die Frage inwieweit man unsere Ergebnisse auf die Durchschnittsbevölkerung, davon insbesondere den männlichen Teil, übertragen kann. Es ist davon auszugehen, dass bei männlichen Teilnehmenden vor allem bezogen auf die HPA-Achse ein geringerer Effekt zu sehen gewesen wäre, da Testosteron inhibierend auf die Cortisol-Ausschüttung wirkt (Viau und Meaney 1996). Demzufolge wären ebenso weniger Effekte in der Neuropeptid-Neutrophin-Achse und auch auf Ebene des non-neuronalen cholinergen Systems zu beobachten gewesen, da alle Achsen sich gegenseitig beeinflussen. Auch dass die Teilnehmerinnen allesamt Medizinstudierende sind, lässt sich nicht auf die Durchschnittsbevölkerung übertragen. Jedoch konnte so ein homogenes Kollektiv mit

einem exakt gleichen Stressor in der Examensgruppe gewährleistet werden. Wichtig ist jedoch hervorzuheben, dass die gemessenen Veränderungen auf biologischer und psychologischer Ebene Vorgänge sind, die bei allen Menschen als eine Reaktion auf Stress ablaufen, da dies vor allem für die HPA-Achse schon mehrfach gezeigt wurde. Auch, dass ein Examen auf der psychologischen Ebene eine Belastung darstellt, wurde ebenfalls wiederholt gezeigt (Haleem et al. 2015; Irshad et al. 2020; Peters et al. 2017; Zunhammer et al. 2013). Von daher lassen sich die Ergebnisse auf die Durchschnittsbevölkerung übertragen. Interessant wäre es ebenfalls zu sehen unter welchen Stressoren es nicht zu einer Veränderung auf psychologischer und biologischer Ebene kommt, um eben beispielsweise einem chronischen Stresszustand mit all seinen teilweise verheerenden Folgen vorzubeugen. Wichtig ist ebenfalls einzuordnen welche Art von Stressoren die größten Auswirkungen auf biologischer und psychologischer Ebene hervorrufen. Examensstress, also ein akut bis chronischer psychologischer Stressor, scheint zwar auf psychologischer Ebene durchaus negative Auswirkungen zu haben, auf biologischer Ebene ist ein solcher Effekt zumindest zum Ereigniszeitpunkt nicht zu beobachten und resultiert in der Annahme, dass diese Art von Stress zunächst keine negativen Folgen für die Integrität des Organismus nach sich zieht. Bezüglich der langfristigen Folgen können wir mit unserer Studie keine Aussagen treffen.

4.7 Limitationen der Arbeit

Die Planung der Studie umfasste die Probandenakquirierung, zeitliche und örtliche Organisation von Probeentnahmetermeninen sowie die Bereitstellung des finanziellen Rahmens. Häufig waren es die strikten Ausschlusskriterien, die verhinderten, dass Probanden an der Studie teilnehmen konnten. Es war pro Gruppe und Tag nur eine bestimmte Anzahl an Probenentnahmen durchführbar. Eine spontane Teilnahme war schwer möglich.

Die Auswertungen der Pilotstudie fanden statt, als die nachfolgende Studie bereits begonnen hatte, da die Probenentnahmen sich am Examenszeitpunkt orientierten. Demzufolge konnte erst nachdem einige Probenentnahmen schon durchgeführt waren, ermittelt werden, dass eine größere Menge an Haaren zu besseren Ergebnissen führen würde. Als Konsequenz wurde anschließend pro Proband nach dem Entnehmen der Haare und Haarwurzeln eine zusätzliche Haarsträhne abgeschnitten.

Mit einer größeren Probandenanzahl wären vermutlich deutlichere Ergebnisse möglich gewesen. Auch wäre die Wahl einer anderen Kontrollgruppe zu bedenken, da Medizinstudenten während des gesamten Studiums unter Stress stehen. Des Weiteren befanden sich einige Probanden der Kontrollgruppe zum zweiten Zeitpunkt (=Semesterende) in der Klausurenphase. Dies könnte ebenso Auswirkungen auf die Ergebnisse gehabt haben.

Die Auswertung der Proben fand erst ein Jahr nach Abschluss der Probenentnahmen und mit einigen Monaten Zeitabstand zwischen den einzelnen Auswertungen statt. Dies könnte dahingehend von Bedeutung sein, dass zu den unterschiedlichen Auswertungszeitpunkten unterschiedliche Außentemperaturen herrschten. Des Weiteren war nach der durchgeführten BDNF-Auswertung nicht bei allen Probanden genügend Material für die Auswertung der SLURP-1-Konzentrationen vorhanden. Deswegen verringerte sich die Anzahl der Probanden pro Gruppe auf 11. Auch wurde zuerst eine Testreihe durchgeführt, um die optimale Verdünnung für die Auswertungen herauszufinden. Das geringe Probenmaterial limitierte aber hierbei eine ausführlichere Vorgehensweise. Dies müsste in Folgestudien angepasst werden. Möglicherweise könnte eine optimalere Verdünnung somit etabliert werden. Die Proben wurden zum Zwecke der Auswertungen mehrfach aufgetaut und wieder eingefroren. Dies könnte sich ebenfalls negativ auf die Qualität des Materials ausgewirkt haben.

4.8 Ausblick

Das zweite schriftliche Staatsexamen eignet sich nur bedingt als akutes Stressereignis. Was für ein akutes Stressereignis spricht ist, dass sich in den Fragebögen am Examenszeitpunkt ein erhöhtes Stress- und Angsterleben zeigt. Auch die vermehrte Somatisierung, sowie die subklinische depressive Symptomatik zum Examenszeitpunkt in der Examensgruppe spricht dafür. Gegen ein akutes Stressereignis spricht die fehlende entsprechende Dynamik bei den biologischen Markern. Schlussfolgernd könnte man das fortschreitende Medizinstudium als ein chronisches oder subchronisches Stressgeschehen betrachten. Es ist davon auszugehen, dass die stresssensitiven biologischen Achsen im Verlauf des Studiums supprimiert werden, demzufolge kommt es zum Erholungszeitpunkt 12 Wochen nach dem Stressereignis zur Normalisierung der biologischen Marker. Bezeichnend ist hierbei, dass das Praktische Jahr, das durchaus als Herausforderung betrachtet und wahrgenommen wird, als eine Art Erholung dient und die stresssensitiven Achsen, allen voran die HPA-Achse, sich in ihrer Wirkweise

normalisieren können. Auch auf Ebene des Stress-, Angst- und Depressionserlebens, sowie der Somatisierung zeigt sich eine Erholung. Eine eindeutige Aussage bezüglich ob akutes oder chronisches Stresserleben lässt sich jedoch aufgrund der Daten nicht treffen. Sollte das ganze Studium bereits als chronisches Stresserleben fungieren müsste kritisch hinterfragt werden, ob es tatsächlich klug ist, Ärzte und Ärztinnen bereits chronisch gestresst ins Berufsleben starten zu lassen. Darüber hinaus wäre es sicherlich interessant zu schauen, ob das chronische Stressgeschehen sich im Praktischen Jahr fortsetzt oder tatsächlich eine längerfristige Erholung einsetzt. Dabei wären zusätzliche Probenentnahmen von Nöten, um eine verlässliche Aussage zu treffen. Vor allem aber eine Probenentnahme einige Monate vor dem Eintreten des mutmaßlichen Stressereignisses wäre sinnvoll gewesen, um sicher darstellen zu können, ob es sich um ein chronisches Stressgeschehen handelt oder nicht. Denkbare weitere Probenentnahmen wären im Verlauf des vorherigen Studiums, aber auch im Verlauf des Berufsstarts sinnvoll, um Aussagen über das Stressgeschehen zu treffen und um präventiv vor längerfristigen Folgen der Belastung agieren zu können. Durch unsere Ergebnisse konnten wir ebenfalls bestätigen, dass es einen Zusammenhang zwischen BDNF und somatischen Symptomen gibt. Dies bekräftigt die Rolle von BDNF als möglichen Biomarker für somatoforme Störungen und sollte weiterhin Gegenstand der Forschung bleiben. Die Methode des Nachweises von SLURP-1 sollte angepasst werden, um eine derartig weite Range an Konzentrationswerten zu vermeiden. Ein größerer Stichprobenumfang wäre nötig, um die Aussage der Ergebnisse zu stärken. Durch unsere Ergebnisse wurde bestätigt, dass SLURP-1 ebenfalls eine Rolle in der Stresserleben spielt. Was auffällt, ist, dass vor allem bestimmte Emotionen eine Auswirkung auf die Konzentration haben. Emotionen spielen ebenfalls bei der HPA-Achsen-Aktivität eine Rolle und zeigt damit, wie wichtig eine gute Psychoedukation ist um Krankheitsschübe, Chronifizieren von Krankheiten oder Krankheitsausbrüche zu verhindern. Dies sollte in der Stressforschung weiterhin beachtet werden. Vor allem aber auch, dass Veränderungen der SLURP-1-Konzentrationen ebenfalls in Hautkrankheiten nachgewiesen wurden, hebt die besondere Rolle des Proteins hervor. Die genutzte Methode eignet sich sehr gut, um biologische Marker im Haar nachzuweisen. Sind die Haarsträhnen einmal weiterverarbeitet und eingefroren, empfiehlt sich eine zeitnahe Auswertung der Ergebnisse, um das Risiko zu minimieren, dass die Konzentration der biologischen Marker abnimmt. Der non-invasive Nachweis könnte also neue Wege aufzeigen, um

diagnostische Aussagen über Krankheitsbilder und Verlauf zu treffen, aber auch um neuen therapeutischen Optionen den Weg zu ebnet.

5. Zusammenfassung

In der vorliegenden Arbeit wurden im Haar von 38 weiblichen Medizinstudierenden die Konzentrationen der biologischen Marker Cortisol, BDNF und SLURP-1 gemessen und Fragebögen mit dem Schwerpunkt auf Stress-, Angst und Depressionserleben und Somatisierung gegenübergestellt. Die Studierenden, die sich im zweiten schriftlichen Staatsexamen befanden, wurden der Examensgruppe (N = 17) zugeordnet. Die Kontrollgruppe (N = 21) bestand aus Studierenden jeglichen anderen Semesters ohne relevante Abschlussprüfung. Die Probenentnahmen fanden an zwei Zeitpunkten statt. Der erste Zeitpunkt umfasste die ersten drei Tage unmittelbar nach dem Examen (= Examenszeitpunkt), die zweite Probenentnahme fand 12 Wochen danach statt (= Erholungszeitpunkt). Die Probenentnahmen der Kontrollgruppe fanden simultan statt. Ausgehend vom Stand der Forschung wurde angenommen, dass das zweite Staatsexamen als akutes Stressereignis wahrgenommen wird und es somit zur Erhöhung der Cortisol-Konzentration sowie zur Verminderung der BDNF- und SLURP-1-Konzentration im Vergleich zum Erholungszeitpunkt kommt.

Ergebnisse: Das zweite Staatsexamen wurde als akutes Stressereignis wahrgenommen, auf Ebene der biologischen Marker kam es zu einer gegenteiligen Dynamik als erwartet. Es konnte eine signifikante Erhöhung der Cortisol-Konzentration in der Examensgruppe zum Entspannungszeitpunkt festgestellt werden. Die BDNF- und SLURP-1-Konzentrationen verhielten sich wie erwartet gegensätzlich zur Cortisol-Konzentration, jedoch ohne einen signifikanten Unterschied zwischen den beiden Zeitpunkten zu zeigen. Insgesamt waren die BDNF- und SLURP-1-Konzentrationen in der Examensgruppe niedriger als in der Kontrollgruppe.

Schlussfolgerung: Das zweite Staatsexamen bewirkt ein subjektives Stresserleben, jedoch scheint das Ereignis auf biologischer Ebene nicht auszureichen, um eine Stressreaktion hervorzurufen. Grund dafür könnte eine durch die lange Vorbereitungszeit bedingte Gewöhnung an den Stressor sein oder eine bereits vorhandenes chronisches Stresserleben der Medizinstudierenden. Die in der Examensgruppe insgesamt verminderte Konzentration an BDNF und SLURP-1 und erhöhte Konzentration von Cortisol zum

Erholungszeitpunkt verglichen mit der Kontrollgruppe deuten darauf hin. Vor allem konnten wir die gegenseitige Beeinflussung der Stressachsen, sowie die Beeinflussung durch Emotionen und Somatisierung zeigen. Das angewandte Verfahren eignet sich, um biologische Marker im Haar nachzuweisen, es ist darüber hinaus erstmals gelungen SLURP-1 im Haar nachzuweisen. Des Weiteren erlaubt das Verfahren das Abbilden eines zeitlichen Verlaufs und ermöglicht eine retrospektive Analyse.

Summary

In this study we measured concentrations of Cortisol, BDNF and SLURP-1 in the hair of 38 female medical students, compared and put in contrast to questionnaires about stress, anxiety, depression, and somatization. The students who were taking the final written state-exam were assigned to the exam group (N = 17), the students belonging to any other semester without a major final exam were assigned to the control group (N = 21). The sample taking took place on two dates. The first was during the following three days after the exam (= exam), the second one was three months after that (= relaxation). The samples of the control group were taken during the same time. According to the current state of research we thought that the state-exam would be perceived as an event of acute stress, resulting with elevated cortisol concentrations and reduced BDNF and SLURP-1 concentrations compared to the time of relaxation.

Results: According to the stress-screening questionnaires the exam was received as an acute stressor, but the biological markers showed an inverse dynamic. We measured significantly elevated concentrations of cortisol in the exam group during the time of relaxation compared to the time of exam. As expected, the concentrations of BDNF and SLURP-1, showed a dynamic which was inverse to the cortisol concentrations, but with no significant difference between the time of exam and time of relaxation in the exam group. In total, the concentrations of BDNF and SLURP-1 were lower in the exam group, compared to the control group.

Conclusion: The final written state-exam provokes a subjective perception of stress, although not being a strong enough trigger and therefore not leading to reactions on the biological level. One reason being the adaptation to the stressor by exam preparations and furthermore the chronically stressed medical students. The reduced concentrations of BDNF and SLURP-1 and the elevated concentrations of cortisol during the time of

relaxation in the exam group compared to the control group are strong indicators of the chronic stress state. Above all we managed to show that the stress axes are mainly influenced by emotions, somatization, and each other. The method applied serves well to detect biological markers in hair and to our knowledge for the first time, we succeeded in detecting SLURP-1 in hair. Furthermore, the method allows for a display of a chronological sequence and therefore a retrospective analysis.

6. Abbildungsverzeichnis

- Abbildung 1: Transaktionales Stressmodell nach Lazarus mit drei Bewertungsstufen: Primäre Bewertung (Einstufung der Situation), Sekundäre Bewertung (Ressourcenüberprüfung) und Neubewertung (Erfolgskontrolle). 3
- Abbildung 2: Die Stressachsen. Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-Achse (HPA), Corticotropin-Releasing-Hormon (CRH), Adrenocorticotropes-Hormon (ACTH), Brain-Derived-Neurotrophic-Factor (BDNF), Nerve-Growth-Factor (NGF), Neurotrophin-3/-4 (NT-3/-4), Acetylcholin (ACh), Secreted-mammal-ly-6/-urokinase-type-plasminogen-activator-receptor-related-protein (SLURP). 7
- Abbildung 3: Hypophysen-Hypothalamus-Nebennierenrinden-Achse. Die Ausschüttung des Cortisol-Releasing-Hormon (CRH) im Hypothalamus bewirkt die Ausschüttung vom Adrenocorticotropen-Hormon (ACTH). ACTH bewirkt in der Nebennierenrinde eine Freisetzung von Cortison, welches durch die 11-beta-Hydroxysteroid-Dehydrogenase-Typ1 (11 β -HSD-1) in der Leber in Cortisol umgewandelt wird und somit im systemisch aktiv wirken kann. Cortisol wird dann wiederum in der Niere durch die 11-beta-Hydroxysteroid-Dehydrogenase-Typ-2 (11 β -HSD-2) in Cortison umgewandelt und ausgeschieden. 10
- Abbildung 4: Hypercortisolismus bei chronischem Stress. Anstieg der Cortisol-Baseline durch Anreicherung von Glukocortikoiden im System, potenzieller Vergrößerung der Nebennierenrinde und fehlendem negativem Feedback. 13
- Abbildung 5: Hypocortisolismus bei chronischem Stress durch Habituation der HPA-Achse. Darauf folgend ist ein Absinken der Cortisol-Konzentration unter die Baseline zu beobachten. 14
- Abbildung 6: Synthese und Abbau von Acetylcholin. Cholin und Acetyl-Coenzym-A werden durch die Acetylcholintransferase zu Acetylcholin synthetisiert. Die Ausschüttung erfolgt im synaptischen Spalt, die Wirkung am Acetylcholinrezeptor an der postsynaptischen Membran. Dort erfolgt durch die Acetylcholinesterase die Aufspaltung in Cholin und Acetat. Cholin wird wieder aufgenommen und zur weiteren Synthese verwendet. 18
- Abbildung 7: Schematischer Aufbau des Haarfollikels zum Ende der Anagenphase. 23
- Abbildung 8: Der Haarzyklus mit den verschiedenen, sich wiederholenden Phasen. Zur Wahrung der Übersicht sind hierbei nur die Papille, die innere Wurzelscheide, der Haarschaft und die Talgdrüse dargestellt. 26
- Abbildung 9: Versuchsaufbau. 1. Haarprobenentnahme mittels Klemme zur Haarwurzeltgewinnung, sowie mittels Schere zur Haarsträhngewinnung. Anschließend getrennte Weiterverarbeitung der Haarwurzeln und des 1.cm der Haarsträhnen sowie Ausfüllen der Fragebögen durch die Probandinnen. 32
- Abbildung 10: Sandwich-ELISA-Verfahren (Bspw. Cortisol), das Antigen ist Bestandteil des gesuchten biologischen Markers. Mithilfe des Antigen-Antikörper-Komplexes wird das Antigen in der Wellplatte „verankert“, der daran bindende enzymgekoppelte Antikörper detektiert mit Zugabe des Substrates das gesuchte Antigen. Nicht

dargestellt sind, zur Wahrung der Übersicht, die zwischengeschalteten Waschvorgänge sowie die Zugabe des Stopp-Puffers. 41

Abbildung 11: Doppel-Sandwich-ELISA (Bspw. BDNF und SLURP), Durchführung entspricht dem Sandwich-ELISA. Darüber hinaus erfolgt zur Quantifizierung des Ergebnisses die Zugabe eines Zweitantikörpers. Nicht dargestellt sind, zur Wahrung der Übersicht, die zwischengeschalteten Waschvorgänge sowie die Zugabe des Stopp-Puffers. 43

Abbildung 12: Hochsignifikante bis signifikante Unterschiede zwischen beiden Gruppen. Gezeigt sind Mittelwert und Standardabweichung (MW, SD) von Alter und BMI während des Studienzeitraums in den Gruppen Examen (EX) und Kontrolle (KO). T-Test für unabhängige Stichproben: Alter $p < 0,01$, BMI $p = 0,017$. 2x2 ANOVA mit Innersubjektfaktoren „Zeitpunkt“ und dem Zwischensubjektfaktor „Gruppe“, Alter als Kovariate. Haupteffekt Zeitpunkt $p = 0,157$, Haupteffekt Gruppe $p = 0,166$. 51

Abbildung 13: Signifikante Unterschiede in den abgebildeten Fragebögen. Gezeigt sind Mittelwert und Standardabweichung (MW, SD) während des Studienzeitraums in den Gruppen Examen (EX) und Kontrolle (KO). PSS Gesamt-Score: Haupteffekt Zeitpunkt $p = 0,06$, Haupteffekt Gruppe $p = 0,325$, Interaktionseffekt Zeitpunkt*Gruppe $p = 0,001$. PHQ Stress: Haupteffekt Zeitpunkt $p = 0,168$, Haupteffekt Gruppe $p = 0,468$, Interaktionseffekt Zeitpunkt*Gruppe $p = 0,821$. PSQ-Gesamt-Score: Haupteffekt Zeitpunkt $p = 0,02$, Haupteffekt Gruppe $p = 0,019$, Interaktionseffekt Zeitpunkt*Gruppe $p < 0,001$. 53

Abbildung 14: Hochsignifikante Unterschiede in den Fragebögen PHQ Depressivität, HADS Depressivität und HADS Angst. Gezeigt sind Mittelwert und Standardabweichung (MW, SD) während des Studienzeitraums in den Gruppen Examen (EX) und Kontrolle (KO). Haupteffekt Zeitpunkt PHQ Depressivität $p = 0,001$, STAI State $p = 0,368$, HADS Angst $p = 0,002$, HADS Depressivität $p = 0,001$. Haupteffekt Gruppe PHQ Depressivität $p = 0,225$, STAI State $p = 0,405$, HADS Angst $p = 0,142$, HADS Depressivität $p = 0,225$. Interaktionseffekt Zeitpunkt*Gruppe PHQ Depressivität $p < 0,001$, STAI State $p = 0,527$, HADS Angst $p < 0,001$, HADS Depressivität $p < 0,001$. 54

Abbildung 15: Signifikante Unterschiede in den Subgruppen -Somatisierungsindex DSMIV und -Beschwerdeindex Somatisierung. Gezeigt sind Mittelwert (MW) und Standardabweichung (SD) während des Studienzeitraums in den Gruppen Examen (EX) und Kontrolle (KO) der Fragebogenscores SOMS 7T in den Subgruppen -Somatisierungsindex DSMIV (DSMIV), -Somatisierungsindex ICD 10 (ICD10), -Beschwerdeindex Somatisierung und -SAD Index. Haupteffekt Zeitpunkt -DSMIV $p = 0,014$, -ICD10 $p = 0,115$, -Beschwerdeindex Somatisierung $p = 0,015$, -SAD Index $p = 0,536$. Haupteffekt Gruppe -DSMIV $p = 0,975$, -ICD10 $p = 0,734$, -Beschwerdeindex Somatisierung $p = 0,743$, -SAD Index $p = 0,328$. Interaktionseffekt Zeitpunkt*Gruppe -DSMIV $p < 0,001$, -ICD10 $p = 0,022$, -Beschwerdeindex Somatisierung $p = 0,001$, -SAD Index $p = 0,721$. 55

Abbildung 16: Hochsignifikante bis signifikante Unterschiede in allen Subgruppen des PSQ-Fragebogens. Gezeigt sind Mittelwert und Standardabweichung (MW, SD) während des Studienzeitraums in den Gruppen Examen (EX) und Kontrolle (KO) der Unterkategorien -Sorgen, -Anspannung, -Freude und -Anforderung des PSQ Fragebogens. Haupteffekt Zeitpunkt -Sorgen $p = 0,004$, -Anspannung $p = 0,003$, -

Freude $p = 0,021$, -Anforderung $p = 0,018$. Haupteffekt Gruppe -Sorgen $p = 0,488$, -Anspannung $p = 0,006$, -Freude $p = 0,002$, -Anforderung $p = 0,177$. Interaktionseffekt Zeitpunkt*Gruppe -Sorgen $p < 0,001^{**}$, -Anspannung $p > 0,001^{**}$, -Freude $p < 0,001^{**}$, -Anforderung $p < 0,001^{**}$. 56

Abbildung 17: Signifikante bis hochsignifikante Unterschiede im SF-12 Mental Health Fragebogen. Gezeigt sind Mittelwert und Standardabweichung (MW, SD) während des Studienzeitraums in den Gruppen Examen (EX) und Kontrolle (KO) für die Fragebögen SF-12 Physical Health (SF12ph) und SF-12 Mental Health (SF12mh). Haupteffekt Zeitpunkt SF12ph $p = 0,171$, SF12mh $p = 0,008$. Haupteffekt Gruppe SF12ph $p = 0,478$, SF12mh $p = 0,030$. Interaktionseffekt Zeitpunkt*Gruppe SF12ph $p = 0,686$, SF12mh $p < 0,001$. 56

Abbildung 18: Signifikante Unterschiede in der Subskala „Wachheit/Müdigkeit“. Gezeigt sind Mittelwert und Standardabweichung (MW, SD) während des Studienzeitraums in den Gruppen Examen (EX) und Kontrolle (KO) des Fragebogens MDBF in den Subskalen -Gute-/Schlechte Stimmung (GS), -Wachheit/Müdigkeit (WM), -Ruhe/Unruhe (RU). Haupteffekt Zeitpunkt GS $p = 0,631$, WM $p = 0,04$, RU $p = 0,625$. Haupteffekt Gruppe GS $p = 0,714$, WM $p = 0,008$, RU $p = 0,279$. Interaktionseffekt Zeitpunkt*Gruppe GS $p = 0,59$, WM $p = 0,744$, RU $p = 0,379$. 57

Abbildung 19: Keine signifikanten Unterschiede im gesamten IES-Fragebogen. Gezeigt sind Mittelwert (MW) und Standardabweichung (SD) während des Studienzeitraums in den Gruppen Examen (EX) und Kontrolle (KO) der Fragebogenscores IES in den Teilgruppen -Summe, -Eventsum, -Intrusion, -Vermeidung. Haupteffekt Zeitpunkt -Summe $p = 0,533$, -Eventsum $p = 0,314$, -Intrusion $p = 0,764$, -Vermeidung $p = 0,520$. Haupteffekt Gruppe -Summe $p = 0,839$, -Eventsum $p = 0,148$, -Intrusion $p = 0,730$, -Vermeidung $p = 0,490$. Interaktionseffekt Zeitpunkt*Gruppe -Summe $p = 0,315$, -Eventsum $p = 0,915$, -Vermeidung $p = 0,050$, -Intrusion $p = 0,030$. 58

Abbildung 20: Signifikante Unterschiede in der Subgruppe Support Seeking des COPE-Fragebogens. Gezeigt sind Mittelwert (MW) und Standardabweichung (SD) in den Gruppen Examen (EX) und Kontrolle (KO) der Fragebogenscores der Untergruppen -Focus on positive (Fp), -Support seeking (Ss), -Active coping (Ac), -Evasive coping (Ec). Haupteffekt Zeitpunkt Fp $p = 0,592$, Ss $p = 0,548$, Ac $p = 0,901$, Ec $p = 0,580$. Haupteffekt Gruppe Fp $p = 0,494$, Ss $p = 0,035$, Ac $p = 0,609$, Ec $p = 0,805$. Interaktionseffekt Zeitpunkt*Gruppe Fp $p = 0,79$, Ss $p = 0,023$, Ac $p = 0,466$, Ec $p = 0,104$. 59

Abbildung 21: Signifikanter Unterschied im Haupteffekt Zeitpunkt des Biomarkers Cortisol. Gezeigt sind Mittelwert (MW) und Standardabweichung (SD) der Gruppen Examen (EX) und Kontrolle (KO) während des Studienzeitraums. Haupteffekt Zeitpunkt $p = 0,013$, Haupteffekt Gruppe $p = 0,428$, Interaktionseffekt Zeitpunkt*Gruppe $p = 0,162$. 63

Abbildung 22: Keine signifikanten Unterschiede über den Studienzeitraum des Biomarkers BDNF. Gezeigt sind Mittelwert (MW) und Standardabweichung (SD) der Gruppen Examen (EX) und Kontrolle (KO) während des Studienzeitraums. Haupteffekt Zeitpunkt $p = 0,479$, Haupteffekt Gruppe $p = 0,894$, Interaktionseffekt Zeitpunkt*Gruppe $p = 0,902$. 64

Abbildung 23: Keine signifikanten Unterschiede über den Studienzeitraum des Biomarkers SLURP-1. Gezeigt sind Mittelwert (MW) und Standardabweichung (SD) der Gruppen Examen (EX) und Kontrolle (KO) während des Studienzeitraums. Haupteffekt Zeitpunkt $p=0,132$, Haupteffekt Gruppe $p=0,350$, Interaktionseffekt Zeitpunkt*Gruppe $p=0,893$. 65

Abbildung 24: Dargestellt sind die gemessenen Konzentrationen von SLURP-1 im Haar während des Studienverlaufs. EX = Examensgruppe, KO = Kontrollgruppe. 66

Abbildung 25: Dargestellt sind die Konzentrationen aufgeteilt in Gruppe und Zeitpunkt mit Standardabweichung. Innerhalb und außerhalb der Balken sind die Einzelwerte dargestellt. X = Mittelwert, KO = Kontrollgruppe, EX = Examensgruppe. 67

7. Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Übersicht über die verschiedenen Haartypen und deren Lokalisation. 24

Tabelle 2: Aufgelistet sind die verwendeten Puffer und Lösungsmittel zur Weitererarbeitung und Auswertung der Haarproben. 46

Tabelle 3: Aufgelistet sind die verwendeten Produkte und Geräte zur Weiterverarbeitung und Auswertung der Haarproben. 46

Tabelle 4: Darstellung der soziodemographischen Merkmale in der Examens- und Kontrollgruppe zur Überprüfung der Homogenität der zu vergleichenden Gruppen. 50

Tabelle 5: Hochsignifikante bis signifikante Unterschiede in Alter und Body-Maß-Index (BMI) zwischen der Examensgruppe, und der Kontrollgruppe. Alle Werte sind hier normalverteilt. MW= Mittelwert, SE=Standardfehler, p =Irrtumswahrscheinlichkeit. 51

Tabelle 6: Vergleich der Ergebnisse der Fragebögen innerhalb der Examens- sowie der Kontrollgruppe über die beiden Zeitpunkte. In der Examensgruppe zeigten sich in nahezu allen stress- angst- und depressivitätsbezogenen sowie Somatisierungs-Fragebögen zwischen beiden Zeitpunkten signifikante Unterschiede. In der Kontrollgruppe konnte lediglich im Fragebogen SF-12 Mental Health ein signifikanter Unterschied gemessen werden. Hoch signifikante Unterschiede sind fett markiert. Alle Werte sind hier normalverteilt. MW = Mittelwert, SE = Standardfehler, p = Irrtumswahrscheinlichkeit. 61

Tabelle 7: Vergleich der Ergebnisse der Fragebögen innerhalb der Examensgruppe sowie der Kontrollgruppe über die beiden Zeitpunkte. Der Wilcoxon-Test für abhängige Stichproben ergab weder in der Examens- noch in der Kontrollgruppe signifikante Varianzunterschiede im SOMS-7T-Fragebogen in der Subskala SAD-Index. Darüber hinaus konnte ebenfalls kein signifikanter Unterschied im SOMS-7T-Fragebogen in der Subskala Somatisierungsindex nach ICD-10 in der Kontrollgruppe festgestellt werden. Im IES-Fragebogen konnte ebenfalls weder in der Examens- noch in der Kontrollgruppe signifikante Unterschiede in keiner der Subskalen gemessen werden. Auch zeigte der COPE-Fragebogen in der Subskala -Evasive Coping in der Examensgruppe keine

signifikanten Unterschiede. Alle Werte sind hier nicht normalverteilt. MW= Mittelwert, SE=Standardfehler, p=Irrtumswahrscheinlichkeit. 62

Tabelle 8: Vergleich der Ergebnisse der Fragebögen innerhalb der Examensgruppe sowie der Kontrollgruppe über die beiden Zeitpunkte. In keiner der beiden Gruppen konnte ein signifikanter Unterschied gemessen werden. Alle Werte sind hier normalverteilt. MW= Mittelwert, SE=Standardfehler, p=Irrtumswahrscheinlichkeit. 62

Tabelle 9: Signifikante Unterschiede in der Cortisol-Konzentration in der Examensgruppe (EX) über die beiden Zeitpunkte. Keine gemessenen Unterschiede in der Kontrollgruppe (KO). Alle Werte sind hier normalverteilt. Mittelwert = MW, Standardfehler = SE, Irrtumswahrscheinlichkeit = p. Signifikante Unterschiede sind fett markiert. 64

Tabelle 10: Keine signifikanten Unterschiede in der Examensgruppe (EX) und Kontrollgruppe (KO) über den Studienzeitraum. Die gezeigten Werten sind normalverteilt. MW = Mittelwert, SE = Standardfehler, p = Irrtumswahrscheinlichkeit. 65

Tabelle 11: Kein signifikanter Unterschied in der SLURP-1-Konzentration in beiden Gruppen über den Studienzeitraum. Die gezeigten Werte in der Examensgruppe (EX) sind normalverteilt. Die gezeigten Werte der Kontrollgruppe (KO) sind nicht normalverteilt. MW = Mittelwert, SE = Standardfehler, p = Irrtumswahrscheinlichkeit. 66

8. Literaturverzeichnis

Adermann, Knut; Wattler, Frank; Wattler, Sigrid; Heine, Gabriele; Meyer, Markus; Forssmann, Wolf-Georg; Nehls, Michael (1999): Structural and phylogenetic characterization of human SLURP-1, the first secreted mammalian member of the Ly-6/uPAR protein superfamily. In: *Protein Science* 8 (4), S. 810–819. DOI: 10.1110/ps.8.4.810.

Adeyo, Oludotun; Allan, Bernard B.; Barnes, Richard H. 2nd; Goulbourne, Chris N.; Tatar, Angelica; Tu, Yiping et al. (2014): Palmoplantar keratoderma along with neuromuscular and metabolic phenotypes in Slurp1-deficient mice. In: *The Journal of investigative dermatology* 134 (6), S. 1589–1598. DOI: 10.1038/jid.2014.19.

Admon, Roe; Treadway, Michael T.; Valeri, Linda; Mehta, Malavika; Douglas, Samuel; Pizzagalli, Diego A. (2017): Distinct Trajectories of Cortisol Response to Prolonged Acute Stress Are Linked to Affective Responses and Hippocampal Gray Matter Volume in Healthy Females. In: *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience* 37 (33), S. 7994–8002. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.1175-17.2017.

Alkhani, A. M.; Cusimano, M.; Kovacs, K.; Bilbao, J. M.; Horvath, E.; Singer, W. (1999): Cytology of pituitary thyrotroph hyperplasia in protracted primary hypothyroidism. In: *Pituitary* 1 (3-4), S. 291–295. DOI: 10.1023/a:1009966812195.

- Ambrus, Livia; Lindqvist, Daniel; Träskman-Bendz, Lil; Westrin, Åsa (2016): Hypothalamic-pituitary-adrenal axis hyperactivity is associated with decreased brain-derived neurotrophic factor in female suicide attempters. In: *Nordic journal of psychiatry* 70 (8), S. 575–581. DOI: 10.1080/08039488.2016.1184310.
- Andero, Raúl; Choi, Dennis C.; Ressler, Kerry J. (2014): BDNF–TrkB Receptor Regulation of Distributed Adult Neural Plasticity, Memory Formation, and Psychiatric Disorders. In: Zafar U. Khan und E. Chris Muly (Hg.): *Molecular basis of memory*, Bd. 122. 1. ed. Amsterdam: Elsevier Acad. Press (Progress in Molecular Biology and Translational Science, 122), S. 169–192.
- Andrews, Bernice; Wilding, John M. (2004): The relation of depression and anxiety to life-stress and achievement in students. In: *British journal of psychology (London, England : 1953)* 95 (Pt 4), S. 509–521. DOI: 10.1348/0007126042369802.
- Arck, P. C.; Handjiski, B.; Hagen, E.; Joachim, R.; Klapp, B. F.; Paus, R. (2001): Indications for a 'brain-hair follicle axis (BHA)': inhibition of keratinocyte proliferation and up-regulation of keratinocyte apoptosis in telogen hair follicles by stress and substance P. In: *FASEB journal : official publication of the Federation of American Societies for Experimental Biology* 15 (13). DOI: 10.1096/fj.00-0699fje.
- Arck, Petra C.; Slominski, Andrzej; Theoharides, Theoharis C.; Peters, Eva M. J.; Paus, Ralf (2006): Neuroimmunology of stress: skin takes center stage. In: *The Journal of investigative dermatology* 126 (8), S. 1697–1704. DOI: 10.1038/sj.jid.5700104.
- Arredondo, Juan; Chernyavsky, Alexander I.; Grando, Sergei A. (2007): SLURP-1 and -2 in normal, immortalized and malignant oral keratinocytes. In: *Life sciences* 80 (24-25), S. 2243–2247. DOI: 10.1016/j.lfs.2007.01.003.
- Arredondo, Juan; Chernyavsky, Alexander I.; Jolkovsky, David L.; Webber, Robert J.; Grando, Sergei A. (2006): SLURP-2: A novel cholinergic signaling peptide in human mucocutaneous epithelium. In: *Journal of cellular physiology* 208 (1), S. 238–245. DOI: 10.1002/jcp.20661.
- Arredondo, Juan; Chernyavsky, Alexander I.; Webber, Robert J.; Grando, Sergei A. (2005): Biological Effects of SLURP-1 on Human Keratinocytes. In: *Journal of Investigative Dermatology* 125 (6), S. 1236–1241. DOI: 10.1111/j.0022-202X.2005.23973.x.
- Arthur, J. Simon C.; Fong, Amy L.; Dwyer, Jami M.; Davare, Monika; Reese, Ed; Obrietan, Karl; Impey, Soren (2004): Mitogen- and stress-activated protein kinase 1 mediates cAMP response element-binding protein phosphorylation and activation by neurotrophins. In: *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience* 24 (18), S. 4324–4332. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.5227-03.2004.
- Aydemir, Omer; Deveci, Artuner; Taneli, Fatma (2005): The effect of chronic antidepressant treatment on serum brain-derived neurotrophic factor levels in depressed patients: a preliminary study. In: *Progress in neuro-psychopharmacology & biological psychiatry* 29 (2), S. 261–265. DOI: 10.1016/j.pnpbp.2004.11.009.

- Bailey, Matthew; Silver, Rae (2014): Sex differences in circadian timing systems: implications for disease. In: *Frontiers in neuroendocrinology* 35 (1), S. 111–139. DOI: 10.1016/j.yfrne.2013.11.003.
- Bangasser, D. A.; Curtis, A.; Reyes, B. A. S.; Bethea, T. T.; Parastatidis, I.; Ischiropoulos, H. et al. (2010): Sex differences in corticotropin-releasing factor receptor signaling and trafficking: potential role in female vulnerability to stress-related psychopathology. In: *Molecular Psychiatry* 15 (9), S. 896–904. DOI: 10.1038/mp.2010.66.
- Barbany, Gisela; Persson, Håkan (1992): Regulation of Neurotrophin mRNA Expression in the Rat Brain by Glucocorticoids. In: *The European journal of neuroscience* 4 (5), S. 396–403. DOI: 10.1111/j.1460-9568.1992.tb00888.x.
- Barrientos, R.M; Sprunger, D.B; Campeau, S.; Higgins, E.A; Watkins, L.R; Rudy, J.W; Maier, S.F (2003): Brain-derived neurotrophic factor mRNA downregulation produced by social isolation is blocked by intrahippocampal interleukin-1 receptor antagonist. In: *Neuroscience* 121 (4), S. 847–853. DOI: 10.1016/S0306-4522(03)00564-5.
- Bayram, Nuran; Bilgel, Nazan (2008): The prevalence and socio-demographic correlations of depression, anxiety and stress among a group of university students. In: *Social psychiatry and psychiatric epidemiology* 43 (8), S. 667–672. DOI: 10.1007/s00127-008-0345-x.
- Bchetnia, Mbarka; Laroussi, Nadia; Youssef, Monia; Charfeddine, Cherine; Ben Brick, Ahlem Sabrine; Boubaker, Mohamed Samir et al. (2013): Particular Mal de Meleda phenotypes in Tunisia and mutations founder effect in the Mediterranean region. In: *BioMed research international* 2013, S. 206803. DOI: 10.1155/2013/206803.
- Becker, Beatrice (2008): Quantitative Untersuchungen von Interleukin 6, Brain Derived neurotrophic Factor und Nachweis des Bornavirus bei onkologischen Patienten mit Depression. Berlin, Medizinische Fakultät Charité - Universitätsmedizin Berlin, Diss., 2008, Berlin. Online verfügbar unter <https://d-nb.info/102286761X>.
- Beckmann, Janet; Lips, Katrin Susanne (2013): The non-neuronal cholinergic system in health and disease. In: *Pharmacology* 92 (5-6), S. 286–302. DOI: 10.1159/000355835.
- Bekinschtein, Pedro; Cammarota, Martin; Medina, Jorge H. (2014): BDNF and memory processing. In: *Neuropharmacology* 76 Pt C, S. 677–683. DOI: 10.1016/j.neuropharm.2013.04.024.
- Bennett, M. R.; Lagopoulos, J. (2014): Stress and trauma: BDNF control of dendritic-spine formation and regression. In: *Progress in Neurobiology* 112, S. 80–99. DOI: 10.1016/j.pneurobio.2013.10.005.
- Bergqvist, Christina; Kadara, Humam; Hamie, Lamiaa; Nemer, Georges; Safi, Remi; Karouni, Mirna et al. (2018): SLURP-1 is mutated in Mal de Meleda, a potential molecular signature for melanoma and a putative squamous lineage tumor suppressor gene. In: *International journal of dermatology* 57 (2), S. 162–170. DOI: 10.1111/ijd.13850.

- Besedovsky, H. O.; Del Rey, A.; Klusman, I.; Furukawa, H.; Monge Arditi, G.; Kabiersch, A. (1991): Cytokines as modulators of the hypothalamus-pituitary-adrenal axis. In: *The Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology* 40 (4-6), S. 613–618. DOI: 10.1016/0960-0760(91)90284-C.
- Bhatnagar, S.; Huber, R.; Nowak, N.; Trotter, P. (2002): Lesions of the posterior paraventricular thalamus block habituation of hypothalamic-pituitary-adrenal responses to repeated restraint. In: *Journal of neuroendocrinology* 14 (5), S. 403–410. DOI: 10.1046/j.0007-1331.2002.00792.x.
- Blanca, María J.; Alarcón, Rafael; Arnau, Jaume; Bono, Roser; Bendayan, Rebecca (2017): Non-normal data: Is ANOVA still a valid option? In: *Psicothema* 29 (4), S. 552–557. DOI: 10.7334/psicothema2016.383.
- Bloch, R. J.; Velez, M.; Krikorian, J. G.; Axelrod, D. (1989): Microfilaments and actin-associated proteins at sites of membrane-substrate attachment within acetylcholine receptor clusters. In: *Experimental cell research* 182 (2), S. 583–596. DOI: 10.1016/0014-4827(89)90261-9.
- Botchkarev, V. A.; Botchkareva, N. V.; Albers, K. M.; Chen, L. H.; Welker, P.; Paus, R. (2000): A role for p75 neurotrophin receptor in the control of apoptosis-driven hair follicle regression. In: *FASEB journal : official publication of the Federation of American Societies for Experimental Biology* 14 (13), S. 1931–1942. DOI: 10.1096/fj.99-0930com.
- Botchkarev, V. A.; Botchkareva, N. V.; Lommatzsch, M.; Peters, E. M.; Lewin, G. R.; Subramaniam, A. et al. (1998): BDNF overexpression induces differential increases among subsets of sympathetic innervation in murine back skin. In: *The European journal of neuroscience* 10 (10), S. 3276–3283. DOI: 10.1046/j.1460-9568.1998.00365.x.
- Botchkarev, Vladimir A. (2003): Stress and the Hair Follicle. In: *The American journal of pathology* 162 (3), S. 709–712. DOI: 10.1016/S0002-9440(10)63866-7.
- Botchkareva, N. V.; Botchkarev, V. A.; Albers, K. M.; Metz, M.; Paus, R. (2000): Distinct roles for nerve growth factor and brain-derived neurotrophic factor in controlling the rate of hair follicle morphogenesis. In: *The Journal of investigative dermatology* 114 (2), S. 314–320. DOI: 10.1046/j.1523-1747.2000.00864.x.
- Brooks, Andrew M.; Berns, Gregory S. (2013): Aversive stimuli and loss in the mesocorticolimbic dopamine system. In: *Trends in cognitive sciences* 17 (6), S. 281–286. DOI: 10.1016/j.tics.2013.04.001.
- Brown, David A. (2006): Acetylcholine. In: *British journal of pharmacology* 147 (S1), S120-S126. DOI: 10.1038/sj.bjp.0706474.
- Buchman, Aron S.; Yu, Lei; Boyle, Patricia A.; Schneider, Julie A.; Jager, Philip L. de; Bennett, David A. (2016): Higher brain BDNF gene expression is associated with slower cognitive decline in older adults. In: *Neurology* 86 (8), S. 735–741. DOI: 10.1212/WNL.0000000000002387.

- Buffoli, Barbara; Rinaldi, Fabio; Labanca, Mauro; Sorbellini, Elisabetta; Trink, Anna; Guanziroli, Elena et al. (2014): The human hair: from anatomy to physiology. In: *International journal of dermatology* 53 (3), S. 331–341. DOI: 10.1111/ijd.12362.
- Burgus, R.; Dunn, T. F.; Desiderio, D.; Guillemin, R. (1969): Structure moléculaire du facteur hypothalamique hypophysiotrope TRF d'origine ovine: mise en évidence par spectrométrie de masse de la séquence PCA-His-Pro-NH₂. In: *Comptes rendus hebdomadaires des seances de l'Academie des sciences. Serie D: Sciences naturelles* 269 (19), S. 1870–1873.
- Burke, Heather M.; Davis, Mary C.; Otte, Christian; Mohr, David C. (2005): Depression and cortisol responses to psychological stress: A meta-analysis. In: *Psychoneuroendocrinology* 30 (9), S. 846–856. DOI: 10.1016/j.psyneuen.2005.02.010.
- Buske-Kirschbaum, Angelika; Geiben, Andrea; Höllig, Heike; Morschhäuser, Ellen; Hellhammer, Dirk (2002): Altered responsiveness of the hypothalamus-pituitary-adrenal axis and the sympathetic adrenomedullary system to stress in patients with atopic dermatitis. In: *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* 87 (9), S. 4245–4251. DOI: 10.1210/jc.2001-010872.
- Butt, Wajeeha Saeed; Srinivasan, Vijay N. (2021): StatPearls. Pituitary Cancer. Treasure Island (FL).
- Caballero, Benjamin (2019): Humans against Obesity: Who Will Win? In: *Advances in nutrition (Bethesda, Md.)* 10 (suppl_1), S4-S9. DOI: 10.1093/advances/nmy055.
- Carfora, Anna; Campobasso, Carlo Pietro; Cassandro, Paola; Petrella, Raffaella; Borriello, Renata (2020): Long-Term Detection In Hair Of Zolpidem, Oxazepam And Flunitrazepam In A Case Of Drug-Facilitated Sexual Assault. In: *Journal of analytical toxicology*. DOI: 10.1093/jat/bkaa174.
- Carver, C. S. (1997): You want to measure coping but your protocol's too long: consider the brief COPE. In: *International journal of behavioral medicine* 4 (1), S. 92–100. DOI: 10.1207/s15327558ijbm0401_6.
- Castrén, Eero; Rantamäki, Tomi (2010): The role of BDNF and its receptors in depression and antidepressant drug action: Reactivation of developmental plasticity. In: *Developmental neurobiology* 70 (5), S. 289–297. DOI: 10.1002/dneu.20758.
- Caviedes, Ariel; Lafourcade, Carlos; Soto, Claudio; Wyneken, Ursula (2017): BDNF/NF- κ B Signaling in the Neurobiology of Depression. In: *Current pharmaceutical design* 23 (21), S. 3154–3163. DOI: 10.2174/1381612823666170111141915.
- Chan, Chi Bun; Ye, Keqiang (2017): Sex differences in brain-derived neurotrophic factor signaling and functions. In: *Journal of neuroscience research* 95 (1-2), S. 328–335. DOI: 10.1002/jnr.23863.
- Chao, Moses V. (2003): Neurotrophins and their receptors: A convergence point for many signalling pathways. In: *Nature reviews. Neuroscience* 4 (4), S. 299–309. DOI: 10.1038/nrn1078.

- Chen, Michael J.; Russo-Neustadt, Amelia A. (2007): Running exercise- and antidepressant-induced increases in growth and survival-associated signaling molecules are IGF-dependent. In: *Growth factors (Chur, Switzerland)* 25 (2), S. 118–131. DOI: 10.1080/08977190701602329.
- Chen, Xuejie; Gianferante, Danielle; Hanlin, Luke; Fiksdal, Alexander; Breines, Juliana G.; Thoma, Myriam V.; Rohleder, Nicolas (2017): HPA-axis and inflammatory reactivity to acute stress is related with basal HPA-axis activity. In: *Psychoneuroendocrinology* 78, S. 168–176. DOI: 10.1016/j.psyneuen.2017.01.035.
- Chen, Ying; Lyga, John (2014): Brain-skin connection: stress, inflammation and skin aging. In: *Inflammation & allergy drug targets* 13 (3), S. 177–190. DOI: 10.2174/1871528113666140522104422.
- Chen, Zhe-Yu; Jing, Deqiang; Bath, Kevin G.; Ieraci, Alessandro; Khan, Tanvir; Siao, Chia-Jen et al. (2006): Genetic variant BDNF (Val66Met) polymorphism alters anxiety-related behavior. In: *Science (New York, N.Y.)* 314 (5796), S. 140–143. DOI: 10.1126/science.1129663.
- Chernyavsky, Alex I.; Galitovskiy, Valentin; Shchepotin, Igor B.; Grando, Sergei A. (2014): Anti-inflammatory effects of the nicotinic peptides SLURP-1 and SLURP-2 on human intestinal epithelial cells and immunocytes. In: *BioMed research international* 2014, S. 609086. DOI: 10.1155/2014/609086.
- Chernyavsky, Alex I.; Marchenko, Steve; Phillips, Courtney; Grando, Sergei A. (2012a): Auto/paracrine nicotinic peptides participate in cutaneous stress response to wounding. In: *Dermato-Endocrinology* 4 (3), S. 324–330. DOI: 10.4161/derm.22594.
- Chernyavsky, Alexander I.; Arredondo, Juan; Skok, Maryna; Grando, Sergei A. (2010): Auto/paracrine control of inflammatory cytokines by acetylcholine in macrophage-like U937 cells through nicotinic receptors. In: *International immunopharmacology* 10 (3), S. 308–315. DOI: 10.1016/j.intimp.2009.12.001.
- Chernyavsky, Alexander I.; Kalantari-Dehaghi, Mina; Phillips, Courtney; Marchenko, Steve; Grando, Sergei A. (2012b): Novel cholinergic peptides SLURP-1 and -2 regulate epithelialization of cutaneous and oral wounds. In: *Wound repair and regeneration : official publication of the Wound Healing Society [and] the European Tissue Repair Society* 20 (1), S. 103–113. DOI: 10.1111/j.1524-475X.2011.00753.x.
- Chiba, Shuichi; Numakawa, Tadahiro; Ninomiya, Midori; Richards, Misty C.; Wakabayashi, Chisato; Kunugi, Hiroshi (2012): Chronic restraint stress causes anxiety- and depression-like behaviors, downregulates glucocorticoid receptor expression, and attenuates glutamate release induced by brain-derived neurotrophic factor in the prefrontal cortex. In: *Progress in neuro-psychopharmacology & biological psychiatry* 39 (1), S. 112–119. DOI: 10.1016/j.pnpbp.2012.05.018.
- Chimienti, F. (2003): Identification of SLURP-1 as an epidermal neuromodulator explains the clinical phenotype of Mal de Meleda. In: *Human molecular genetics* 12 (22), S. 3017–3024. DOI: 10.1093/hmg/ddg320.

- Choi, Bu Young (2018): Hair-Growth Potential of Ginseng and Its Major Metabolites: A Review on Its Molecular Mechanisms. In: *International journal of molecular sciences* 19 (9). DOI: 10.3390/ijms19092703.
- Cohen, S.; Kamarck, T.; Mermelstein, R. (1983): A global measure of perceived stress. In: *Journal of health and social behavior* 24 (4), S. 385–396.
- Colaianna, Marilena; Schiavone, Stefania; Zotti, Margherita; Tucci, Paolo; Morgese, Maria Grazia; Bäckdahl, Liselotte et al. (2013): Neuroendocrine Profile in a Rat Model of Psychosocial Stress: Relation to Oxidative Stress. In: *Antioxidants & Redox Signaling* 18 (12), S. 1385–1399. DOI: 10.1089/ars.2012.4569.
- Cunningham, E. T.; Bohn, M. C.; Sawchenko, P. E. (1990): Organization of adrenergic inputs to the paraventricular and supraoptic nuclei of the hypothalamus in the rat. In: *The Journal of comparative neurology* 292 (4), S. 651–667. DOI: 10.1002/cne.902920413.
- Curtis, G.; Buxton, M.; Lippman, D.; Nesse, R.; Wright, J. (1976): "Flooding in vivo" during the circadian phase of minimal cortisol secretion: anxiety and therapeutic success without adrenal cortical activation. In: *Biological psychiatry* 11 (1), S. 101–107.
- Dahlin, Marie; Joneborg, Nils; Runeson, Bo (2005): Stress and depression among medical students: a cross-sectional study. In: *Medical education* 39 (6), S. 594–604. DOI: 10.1111/j.1365-2929.2005.02176.x.
- Dallman, M. F.; Yates, F. E. (1969): Dynamic asymmetries in the corticosteroid feedback path and distribution-metabolism-binding elements of the adrenocortical system. In: *Annals of the New York Academy of Sciences* 156 (2), S. 696–721. DOI: 10.1111/j.1749-6632.1969.tb14008.x.
- Dantzer, Robert; O'Connor, Jason C.; Freund, Gregory G.; Johnson, Rodney W.; Kelley, Keith W. (2008): From inflammation to sickness and depression: when the immune system subjugates the brain. In: *Nature reviews. Neuroscience* 9 (1), S. 46–56. DOI: 10.1038/nrn2297.
- Davies, A. M. (1994): The role of neurotrophins in the developing nervous system. In: *Journal of neurobiology* 25 (11), S. 1334–1348. DOI: 10.1002/neu.480251103.
- Davis, H. A.; Gass, G. C.; Bassett, J. R. (1981): Serum cortisol response to incremental work in experienced and naive subjects. In: *Psychosomatic medicine* 43 (2), S. 127–132. DOI: 10.1097/00006842-198104000-00004.
- Day, Jamie C.; Koehl, Muriel; Deroche, Veronique; Le Moal, Michel; Maccari, Stefania (1998): Prenatal Stress Enhances Stress- and Corticotropin-Releasing Factor-Induced Stimulation of Hippocampal Acetylcholine Release in Adult Rats. In: *J. Neurosci.* 18 (5), S. 1886–1892. Online verfügbar unter <http://www.jneurosci.org/content/jneuro/18/5/1886.full.pdf>.
- Dayalan, Haripriya; Subramanian, Swapna; Elango, Tamilselvi (2010): Psychological well-being in medical students during exam stress-influence of short-term practice of

- mind sound technology. In: *Indian journal of medical sciences* 64 (11), S. 501–507. DOI: Trial.
- Dechant, Georg; Neumann, Harald (2002): Neurotrophins. In: *Advances in experimental medicine and biology* 513, S. 303–334. DOI: 10.1007/978-1-4615-0123-7_11.
- 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.
- 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.
- Duman, Ronald S.; Monteggia, Lisa M. (2006): A neurotrophic model for stress-related mood disorders. In: *Biological psychiatry* 59 (12), S. 1116–1127. DOI: 10.1016/j.biopsych.2006.02.013.
- Dyrbye, Liselotte N.; Thomas, Matthew R.; Shanafelt, Tait D. (2006): Systematic review of depression, anxiety, and other indicators of psychological distress among U.S. and Canadian medical students. In: *Academic medicine : journal of the Association of American Medical Colleges* 81 (4), S. 354–373. DOI: 10.1097/00001888-200604000-00009.
- Edwards, C.R.W.; Burt, D.; McIntyre, M. A.; Kloet, E. R. de; Stewart, P. M.; Brett, L. et al. (1988): Localisation of 11 β -Hydroxysteroid Dehydrogenase—Tissue specific protector of the mineralocorticoid receptor. In: *The Lancet* 332 (8618), S. 986–989. DOI: 10.1016/S0140-6736(88)90742-8.
- Edwards, Christopher (2012): Sixty years after Hench--corticosteroids and chronic inflammatory disease. In: *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* 97 (5), S. 1443–1451. DOI: 10.1210/jc.2011-2879.
- Eisenberger, Naomi I.; Lieberman, Matthew D.; Williams, Kipling D. (2003): Does rejection hurt? An fMRI study of social exclusion. In: *Science (New York, N.Y.)* 302 (5643), S. 290–292. DOI: 10.1126/science.1089134.
- Eisenhofer, Graeme; Kopin, Irwin J.; Goldstein, David S. (2004): Catecholamine Metabolism: A Contemporary View with Implications for Physiology and Medicine. In: *Pharmacological reviews* 56 (3), S. 331–349. DOI: 10.1124/pr.56.3.1.
- Euler, U. S. von; Hellner, S. (1952): Excretion of noradrenaline and adrenaline in muscular work. In: *Acta physiologica Scandinavica* 26 (2-3), S. 183–191. DOI: 10.1111/j.1748-1716.1952.tb00900.x.
- Faller, Hermann; Lang, Hermann (Hg.) (2006): Medizinische Psychologie und Soziologie. 2., vollständig neu bearbeitete Auflage. Berlin, Heidelberg: Springer Medizin Verlag Heidelberg (Springer-Lehrbuch). Online verfügbar unter <http://site.ebrary.com/lib/alltitles/docDetail.action?docID=10172832>.

- Fanaei, Hamed; Karimian, Seyed Morteza; Sadeghipour, Hamid Reza; Hassanzade, Gholamreza; Kasaeian, Amir; Attari, Fatemeh et al. (2014): Testosterone enhances functional recovery after stroke through promotion of antioxidant defenses, BDNF levels and neurogenesis in male rats. In: *Brain research* 1558, S. 74–83. DOI: 10.1016/j.brainres.2014.02.028.
- Faresjö, Åshild; Theodorsson, Elvar; Chatziarzenis, Marios; Sapouna, Vasiliki; Claesson, Hans-Peter; Koppner, Jenny; Faresjö, Tomas (2013): Higher perceived stress but lower cortisol levels found among young Greek adults living in a stressful social environment in comparison with Swedish young adults. In: *PLoS ONE* 8 (9), e73828. DOI: 10.1371/journal.pone.0073828.
- Feldman, Shaul; Conforti, Nissim; Weidenfeld, Joseph (1995): Limbic pathways and hypothalamic neurotransmitters mediating adrenocortical responses to neural stimuli. In: *Neuroscience & Biobehavioral Reviews* 19 (2), S. 235–240. DOI: 10.1016/0149-7634(94)00062-6.
- Fiksdal, Alexander; Hanlin, Luke; Kuras, Yuliya; Gianferante, Danielle; Chen, Xuejie; Thoma, Myriam V.; Rohleder, Nicolas (2019): Associations between symptoms of depression and anxiety and cortisol responses to and recovery from acute stress. In: *Psychoneuroendocrinology* 102, S. 44–52. DOI: 10.1016/j.psyneuen.2018.11.035.
- Fischer, J.; Bouadjar, B.; Heilig, R.; Huber, M.; Lefèvre, C.; Jobard, F. et al. (2001): Mutations in the gene encoding SLURP-1 in Mal de Meleda. In: *Human molecular genetics* 10 (8), S. 875–880. DOI: 10.1093/hmg/10.8.875.
- Flatmark, T. (2000): Catecholamine biosynthesis and physiological regulation in neuroendocrine cells. In: *Acta physiologica Scandinavica* 168 (1), S. 1–17. DOI: 10.1046/j.1365-201x.2000.00596.x.
- Fliege, Herbert; Rose, Matthias; Arck, Petra; Walter, Otto B.; Kocalevent, Rueya-Daniela; Weber, Cora; Klapp, Burghard F. (2005): The Perceived Stress Questionnaire (PSQ) reconsidered: validation and reference values from different clinical and healthy adult samples. In: *Psychosomatic medicine* 67 (1), S. 78–88. DOI: 10.1097/01.psy.0000151491.80178.78.
- Florian Lang (2017): Hormone. In: Robert F. Schmidt, Florian Lang und Manfred Heckmann (Hg.): *Physiologie des Menschen. Mit Pathophysiologie : mit Online-Repetitorium*. Sonderausgabe der 31. Auflage. Berlin: Springer, S. 454–462.
- Fritsch, Peter (2009): *Dermatologie und Venerologie für das Studium*. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg (Springer-Lehrbuch). Online verfügbar unter <http://site.ebrary.com/lib/alltitles/docDetail.action?docID=10338307>.
- Fuchikami, Manabu; Yamamoto, Shigeto; Morinobu, Shigeru; Takei, Shiro; Yamawaki, Shigeto (2010): Epigenetic Regulation of BDNF Gene in Response to Stress. In: *Psychiatry Investig* 7 (4), S. 251. DOI: 10.4306/pi.2010.7.4.251.

- 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.
- Garza, Antonio A.; Ha, Tony G.; Garcia, Celithelma; Chen, Michael J.; Russo-Neustadt, Amelia A. (2004): Exercise, antidepressant treatment, and BDNF mRNA expression in the aging brain. In: *Pharmacology, biochemistry, and behavior* 77 (2), S. 209–220.
- Gervasoni, Nicola; Aubry, Jean-Michel; Bondolfi, Guido; Osiek, Christian; Schwald, Michèle; Bertschy, Gilles; Karege, Félicien (2005): Partial normalization of serum brain-derived neurotrophic factor in remitted patients after a major depressive episode. In: *Neuropsychobiology* 51 (4), S. 234–238. DOI: 10.1159/000085725.
- Ghaffariyeh, Alireza; Honarpisheh, Nazafarin; Heidari, Mohammad Hossein; Puyan, Sadollah; Abasov, Fuad (2011): Brain-Derived Neurotrophic Factor as a Biomarker in Primary Open-Angle Glaucoma. In: *Optometry and Vision Science* 88 (1), S. 80–85. DOI: 10.1097/OPX.0b013e3181fc329f.
- Giacomello, Ginevra; Scholten, Andreas; Parr, Maria Kristina (2020): Current methods for stress marker detection in saliva. In: *Journal of pharmaceutical and biomedical analysis* 191, S. 113604. DOI: 10.1016/j.jpba.2020.113604.
- Gilad, G. M. (1987): The stress-induced response of the septo-hippocampal cholinergic system. A vectorial outcome of psychoneuroendocrinological interactions. In: *Psychoneuroendocrinology* 12 (3), S. 167–184. DOI: 10.1016/0306-4530(87)90002-3.
- Gilad, G. M.; Mahon, B. D.; Finkelstein, Y.; Koffler, B.; Gilad, V. H. (1985): Stress-induced activation of the hippocampal cholinergic system and the pituitary-adrenocortical axis. In: *Brain research* 347 (2), S. 404–408.
- Glaser, R.; Pearl, D. K.; Kiecolt-Glaser, J. K.; Malarkey, W. B. (1994): Plasma cortisol levels and reactivation of latent Epstein-Barr virus in response to examination stress. In: *Psychoneuroendocrinology* 19 (8), S. 765–772. DOI: 10.1016/0306-4530(94)90023-x.
- Glass, Gene V.; Peckham, Percy D.; Sanders, James R. (1972): Consequences of Failure to Meet Assumptions Underlying the Fixed Effects Analyses of Variance and Covariance. In: *Review of Educational Research* 42 (3), S. 237–288. DOI: 10.3102/00346543042003237.
- Goel, Nirupa; Workman, Joanna L.; Lee, Tiffany T.; Innala, Leyla; Viau, Victor (2014): Sex differences in the HPA axis. In: *Comprehensive Physiology* 4 (3), S. 1121–1155. DOI: 10.1002/cphy.c130054.
- Goldstein, David S. (1987): Stress-induced activation of the sympathetic nervous system. In: *Baillière's Clinical Endocrinology and Metabolism* 1 (2), S. 253–278. DOI: 10.1016/S0950-351X(87)80063-0.
- Goldstein, David S.; Kopin, Irwin J. (2007): Evolution of concepts of stress. In: *Stress (Amsterdam, Netherlands)* 10 (2), S. 109–120. DOI: 10.1080/10253890701288935.

- Goldstein, M.; Fuxe, K.; Hökfelt, T. (1972): Characterization and tissue localization of catecholamine synthesizing enzymes. In: *Pharmacological reviews* 24 (2), S. 293–309.
- 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.
- Gräfe, Kerstin; Zipfel, Stephan; Herzog, Wolfgang; Löwe, Bernd (2004): Screening psychischer Störungen mit dem “Gesundheitsfragebogen für Patienten (PHQ-D)“. In: *Diagnostica* 50 (4), S. 171–181. DOI: 10.1026/0012-1924.50.4.171.
- Grando, S. A.; Kist, D. A.; Qi, M.; Dahl, M. V. (1993): Human keratinocytes synthesize, secrete, and degrade acetylcholine. In: *The Journal of investigative dermatology* 101 (1), S. 32–36. DOI: 10.1111/1523-1747.ep12358588.
- Grando, Sergei A.; Pittelkow, Mark R.; Schallreuter, Karin U. (2006): Adrenergic and cholinergic control in the biology of epidermis: physiological and clinical significance. In: *The Journal of investigative dermatology* 126 (9), S. 1948–1965. DOI: 10.1038/sj.jid.5700151.
- Gu, Hong-feng; Tang, Chao-ke; Yang, Yong-zong (2012): Psychological stress, immune response, and atherosclerosis. In: *Atherosclerosis* 223 (1), S. 69–77. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2012.01.021.
- Guillemin, R.; Brazeau, P.; Bohlen, P.; Esch, F.; Ling, N.; Wehrenberg, W. (1982): Growth hormone-releasing factor from a human pancreatic tumor that caused acromegaly. In: *Science* 218 (4572), S. 585–587. DOI: 10.1126/science.6812220.
- Guillemin, R.; Rosenberg, B. (1955): Humoral hypothalamic control of anterior pituitary: a study with combined tissue cultures. In: *Endocrinology* 57 (5), S. 599–607. DOI: 10.1210/endo-57-5-599.
- Guttridge, D. C.; Lau, A. L.; Cunningham, D. D. (1993): Protease nexin-1, a thrombin inhibitor, is regulated by interleukin-1 and dexamethasone in normal human fibroblasts. In: *The Journal of biological chemistry* 268 (25), S. 18966–18974.
- Hadshiew, Ina M.; Foitzik, Kerstin; Arck, Petra C.; Paus, Ralf (2004): Burden of hair loss: stress and the underestimated psychosocial impact of telogen effluvium and androgenetic alopecia. In: *The Journal of investigative dermatology* 123 (3), S. 455–457. DOI: 10.1111/j.0022-202X.2004.23237.x.
- Haleem, Darakhshan J.; Inam, Qurrat-Ul-Aen; Haider, Saida; Perveen, Tahira; Haleem, Muhammad Abdul (2015): Serum leptin and cortisol, related to acutely perceived academic examination stress and performance in female university students. In: *Applied psychophysiology and biofeedback* 40 (4), S. 305–312. DOI: 10.1007/s10484-015-9301-1.

- Harb, H.; González-de-la-Vara, M.; Thalheimer, L.; Klein, U.; Renz, H.; Rose, M. et al. (2017): Assessment of Brain Derived Neurotrophic Factor in hair to study stress responses: A pilot investigation. In: *Psychoneuroendocrinology* 86, S. 134–143. DOI: 10.1016/j.psyneuen.2017.09.007.
- Harwell, Michael R.; Rubinstein, Elaine N.; Hayes, William S.; Olds, Corley C. (1992): Summarizing Monte Carlo Results in Methodological Research: The One- and Two-Factor Fixed Effects ANOVA Cases. In: *Journal of Educational Statistics* 17 (4), S. 315–339. DOI: 10.3102/10769986017004315.
- Hashmat, Shireen; Hashmat, Masooma; Amanullah, Farhana; Aziz, Sina (2008): Factors causing exam anxiety in medical students. In: *JPMA. The Journal of the Pakistan Medical Association* 58 (4), S. 167–170.
- Hasselmo, Michael E. (2006): The role of acetylcholine in learning and memory. In: *Current Opinion in Neurobiology* 16 (6), S. 710–715. DOI: 10.1016/j.conb.2006.09.002.
- Hench, P. S.; Kendall, E. C. (1949): The effect of a hormone of the adrenal cortex (17-hydroxy-11-dehydrocorticosterone; compound E) and of pituitary adrenocorticotrophic hormone on rheumatoid arthritis. In: *Proceedings of the staff meetings. Mayo Clinic* 24 (8), S. 181–197.
- Henry, J. P.; Stephens, P. M. (2013): Stress, Health, and the Social Environment. A Sociobiologic Approach to Medicine: Springer Science & Business Media.
- Henry, James P. (1986): Chapter 2 - Neuroendocrine patterns of emotional response. In: Robert Plutchik und Henry Kellerman (Hg.): *Emotion. Theory, research and experience*. Orlando, Fla, London: Academic Press, S. 37–60. Online verfügbar unter <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9780125587037500085>.
- Herman, J. P.; Adams, D.; Prewitt, C. (1995): Regulatory changes in neuroendocrine stress-integrative circuitry produced by a variable stress paradigm. In: *Neuroendocrinology* 61 (2), S. 180–190. DOI: 10.1159/000126839.
- Herman, James P. (2013): Neural control of chronic stress adaptation. In: *Frontiers in behavioral neuroscience* 7, S. 61. DOI: 10.3389/fnbeh.2013.00061.
- Herman, James P.; McKlveen, Jessica M.; Ghosal, Sriparna; Kopp, Brittany; Wulsin, Aynara; Makinson, Ryan et al. (2016): Regulation of the Hypothalamic-Pituitary-Adrenocortical Stress Response. In: *Comprehensive Physiology* 6 (2), S. 603–621. DOI: 10.1002/cphy.c150015.
- Hermann, Robin; Schaller, Andrea; Lay, Daniel; Bloch, Wilhelm; Albus, Christian; Petrowski, Katja (2021): Effect of acute psychosocial stress on the brain-derived neurotrophic factor in humans - a randomized cross within trial. In: *Stress (Amsterdam, Netherlands)* 24 (4), S. 442–449. DOI: 10.1080/10253890.2020.1854218.
- Hewagalamulage, S. D.; Lee, T. K.; Clarke, I. J.; Henry, B. A. (2016): Stress, cortisol, and obesity: a role for cortisol responsiveness in identifying individuals prone to

- obesity. In: *Domestic animal endocrinology* 56 Suppl, S112-20. DOI: 10.1016/j.domaniend.2016.03.004.
- 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.
- Horowitz, M.; Wilner, N.; Alvarez, W. (1979): Impact of Event Scale: a measure of subjective stress. In: *Psychosomatic medicine* 41 (3), S. 209–218. DOI: 10.1097/00006842-197905000-00004.
- Huang, Naizhu; Qiu, Shaoping; Alizadeh, Amin; Wu, Hongchao (2020): How Incivility and Academic Stress Influence Psychological Health Among College Students: The Moderating Role of Gratitude. In: *International Journal of Environmental Research and Public Health* 17 (9). DOI: 10.3390/ijerph17093237.
- Huang, Yung-Jen; Lee, Kuan H.; Grau, James W. (2016): Complete spinal cord injury (SCI) transforms how brain derived neurotrophic factor (BDNF) affects nociceptive sensitization. In: *Experimental neurology* 288, S. 38–50. DOI: 10.1016/j.expneurol.2016.11.001.
- Irshad, Lylah; Faustini, Sian; Evans, Lili; Drayson, Mark T.; Campbell, John P.; Heaney, Jennifer L. J. (2020): Salivary free light chains as a new biomarker to measure psychological stress: the impact of a university exam period on salivary immunoglobulins, cortisol, DHEA and symptoms of infection. In: *Psychoneuroendocrinology* 122, S. 104912. DOI: 10.1016/j.psyneuen.2020.104912.
- Ising, H.; Braun, C. (2000): Acute and chronic endocrine effects of noise: Review of the research conducted at the Institute for Water, Soil and Air Hygiene. In: *Noise & health* 2 (7), S. 7–24.
- Ito, Natsuho; Ito, Taisuke; Kromminga, Arno; Bettermann, Albrecht; Takigawa, Masahiro; Kees, Frieder et al. (2005): Human hair follicles display a functional equivalent of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis and synthesize cortisol. In: *FASEB journal : official publication of the Federation of American Societies for Experimental Biology* 19 (10), S. 1332–1334. DOI: 10.1096/fj.04-1968fje.
- Jeanneteau, F.; Chao, M. V. (2013): Are BDNF and glucocorticoid activities calibrated? In: *Neuroscience* 239, S. 173–195. DOI: 10.1016/j.neuroscience.2012.09.017.
- Jeanneteau, Freddy D.; Lambert, W. Marcus; Ismaili, Naima; Bath, Kevin G.; Lee, Francis S.; Garabedian, Michael J.; Chao, Moses V. (2012): BDNF and glucocorticoids regulate corticotrophin-releasing hormone (CRH) homeostasis in the hypothalamus. In: *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 109 (4), S. 1305–1310. DOI: 10.1073/pnas.1114122109.
- Jiang, Dg; Jin, Sl; Li, Gy; Li, Qq; Li, Zr; Ma, Hx et al. (2016): Serotonin regulates brain-derived neurotrophic factor expression in select brain regions during acute

- psychological stress. In: *Neural Regeneration Research* 11 (9), S. 1471–1479. DOI: 10.4103/1673-5374.191222.
- John, C.; Buckingham, J. (2003): Cytokines: regulation of the hypothalamo–pituitary–adrenocortical axis. In: *Current Opinion in Pharmacology* 3 (1), S. 78–84. DOI: 10.1016/S1471-4892(02)00009-7.
- Joseph, S. (2000): Psychometric evaluation of Horowitz's Impact of Event Scale: a review. In: *Journal of traumatic stress* 13 (1), S. 101–113. DOI: 10.1023/A:1007777032063.
- Kaliyadan, Feroze; Nambiar, Ajit; Vijayaraghavan, Sundeep (2013): Androgenetic alopecia: an update. In: *Indian journal of dermatology, venereology and leprology* 79 (5), S. 613–625. DOI: 10.4103/0378-6323.116730.
- Kamberov, Yana G.; Guhan, Samantha M.; DeMarchis, Alessandra; Jiang, Judy; Wright, Sara Sherwood; Morgan, Bruce A. et al. (2018): Comparative evidence for the independent evolution of hair and sweat gland traits in primates. In: *Journal of human evolution* 125, S. 99–105. DOI: 10.1016/j.jhevol.2018.10.008.
- Kamezaki, Yoshiko; Katsuura, Sakurako; Kuwano, Yuki; Tanahashi, Toshihito; Rokutan, Kazuhito (2012): Circulating cytokine signatures in healthy medical students exposed to academic examination stress. In: *Psychophysiology* 49 (7), S. 991–997. DOI: 10.1111/j.1469-8986.2012.01371.x.
- Kang, Nam-In; Park, Jong-Il; Kim, Yong-Ku; Yang, Jong-Chul (2016): Decreased Plasma BDNF Levels of Patients with Somatization Disorder. In: *Psychiatry Investig* 13 (5), S. 526–530. DOI: 10.4306/pi.2016.13.5.526.
- Karczmar, Alexander G. (1996): The Otto Loewi Lecture Loewi's discovery and the XXI century. In: *Cholinergic Mechanisms: from Molecular Biology to Clinical Significance*, Bd. 109: Elsevier (Progress in Brain Research), S. 1–27.
- Karege, Félicien; Perret, Guillaume; Bondolfi, Guido; Schwald, Michèle; Bertschy, Gilles; Aubry, Jean-Michel (2002): Decreased serum brain-derived neurotrophic factor levels in major depressed patients. In: *Psychiatry Research* 109 (2), S. 143–148. DOI: 10.1016/S0165-1781(02)00005-7.
- Katsuura, Sakurako; Kuwano, Yuki; Yamagishi, Naoko; Kurokawa, Ken; Kajita, Keisuke; Akaike, Yoko et al. (2012): MicroRNAs miR-144/144* and miR-16 in peripheral blood are potential biomarkers for naturalistic stress in healthy Japanese medical students. In: *Neuroscience letters* 516 (1), S. 79–84. DOI: 10.1016/j.neulet.2012.03.062.
- Kaur, Paramjit; Jodhka, Parmeet K.; Underwood, Wendy A.; Bowles, Courtney A.; Fiebre, Nancyellen C. de; Fiebre, Christopher M. de; Singh, Meharvan (2007): Progesterone increases brain-derived neurotrophic factor expression and protects against glutamate toxicity in a mitogen-activated protein kinase- and phosphoinositide-3 kinase-dependent manner in cerebral cortical explants. In: *Journal of neuroscience research* 85 (11), S. 2441–2449. DOI: 10.1002/jnr.21370.

Kawashima, K.; Fujii, T. (2000): Extraneuronal cholinergic system in lymphocytes. In: *Pharmacology & therapeutics* 86 (1), S. 29–48. DOI: 10.1016/s0163-7258(99)00071-6.

Kawashima, K.; Fujii, T.; Watanabe, Y.; Misawa, H. (1998): Acetylcholine synthesis and muscarinic receptor subtype mRNA expression in T-lymphocytes. In: *Life sciences* 62 (17-18), S. 1701–1705. DOI: 10.1016/s0024-3205(98)00131-3.

Kawashima, Koichiro; Fujii, Takeshi; Moriwaki, Yasuhiro; Misawa, Hidemi; Horiguchi, Kazuhide (2015): Non-neuronal cholinergic system in regulation of immune function with a focus on alpha7 nAChRs. In: *International immunopharmacology* 29 (1), S. 127–134. DOI: 10.1016/j.intimp.2015.04.015.

Kawashima, Koichiro; Yoshikawa, Ken; Fujii, Yoshihito X.; Moriwaki, Yasuhiro; Misawa, Hidemi (2007): Expression and function of genes encoding cholinergic components in murine immune cells. In: *Life sciences* 80 (24-25), S. 2314–2319. DOI: 10.1016/j.lfs.2007.02.036.

Keller-Wood, M. E.; Dallman, M. F. (1984): Corticosteroid inhibition of ACTH secretion. In: *Endocrine reviews* 5 (1), S. 1–24. DOI: 10.1210/edrv-5-1-1.

Kendall, E. C. (1959): A decade of anti-inflammatory steroids, from cortisone to dexamethasone. Introduction. In: *Annals of the New York Academy of Sciences* 82, S. 800–801. DOI: 10.1111/j.1749-6632.1960.tb44960.x.

Kenwright, Kathleen; Liddell, Patty W.; Bloom, Leonard; Zucker-Levin, Audrey; Nolen, Ann H.; Faulkner, Lawrence W.; Batorski, Rosemary E. (2011): Salivary cortisol levels in students challenged with a testing stressor. In: *Clinical laboratory science : journal of the American Society for Medical Technology* 24 (4), S. 221–226. DOI: Trial.

Ketz, H.-A. (1979): J. P. Henry und P. M. Stephens: Stress, Health and the Social Environment, A Sociobiologic Approach to Medicine. 282 Seiten, Springer Verlag, New York, Heidelberg, Berlin 1977. Preis: 66,- DM, 30.40 \$. In: *Nahrung* 23 (2), S. 196. DOI: 10.1002/food.19790230239.

Kimura, Atsuko; Namekata, Kazuhiko; Guo, Xiaoli; Harada, Chikako; Harada, Takayuki (2016): Neuroprotection, Growth Factors and BDNF-TrkB Signalling in Retinal Degeneration. In: *International journal of molecular sciences* 17 (9). DOI: 10.3390/ijms17091584.

Klein, Eva M.; Brähler, Elmar; Dreier, Michael; Reinecke, Leonard; Müller, Kai W.; Schmutzer, Gabriele et al. (2016): The German version of the Perceived Stress Scale - psychometric characteristics in a representative German community sample. In: *BMC psychiatry* 16, S. 159. DOI: 10.1186/s12888-016-0875-9.

Kliner, Karin; Rennert, Dirk; Richter, Matthias; Bretschneider, Julia (2015): Gesundheit in Regionen - Blickpunkt Psyche. BKK Gesundheitsatlas 2015. Berlin: Medizinisch Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft. Online verfügbar unter http://www.bkk-dachverband.de/fileadmin/publikationen/gesundheitsatlas/BKK_Gesundheitsatlas_2015.pdf.

Kloet, E. R. de; Vreugdenhil, E.; Oitzl, M. S.; Joëls, M. (1998): Brain corticosteroid receptor balance in health and disease. In: *Endocrine reviews* 19 (3), S. 269–301. DOI: 10.1210/edrv.19.3.0331.

Knoll, Nina; Rieckmann, Nina; Schwarzer, Ralf (2005): Coping as a mediator between personality and stress outcomes: a longitudinal study with cataract surgery patients. In: *Eur J Pers* 19 (3), S. 229–247. DOI: 10.1002/per.546.

Kogler, Lydia; Mueller, Veronika I.; Chang, Amy; Eickhoff, Simon B.; Fox, Peter T.; Gur, Ruben C.; Derntl, Birgit (2015): Psychosocial versus physiological stress – meta-analyses on deactivations and activations of the neural correlates of stress reactions. In: *NeuroImage* 119, S. 235–251. DOI: 10.1016/j.neuroimage.2015.06.059.

Koh, Kyung Bong; Choe, Euiheon; Song, Jung Eun; Lee, Eun Ha (2006): Effect of coping on endocrinoimmune functions in different stress situations. In: *Psychiatry Research* 143 (2-3), S. 223–234. DOI: 10.1016/j.psychres.2005.04.008.

Kong, Hyun Kyung; Park, Jong Hoon (2012): Characterization and function of human Ly-6/uPAR molecules. In: *BMB Reports* 45 (11), S. 595–603. DOI: 10.5483/bmbrep.2012.45.11.210.

Koponen, Eija; Vöikar, Vootele; Riekkö, Ruusu; Saarelainen, Tommi; Rauramaa, Tuomas; Rauvala, Heikki et al. (2004): Transgenic mice overexpressing the full-length neurotrophin receptor trkB exhibit increased activation of the trkB-PLCgamma pathway, reduced anxiety, and facilitated learning. In: *Molecular and cellular neurosciences* 26 (1), S. 166–181. DOI: 10.1016/j.mcn.2004.01.006.

Krishnan, Vaishnav; Nestler, Eric J. (2008): The molecular neurobiology of depression. In: *Nature* 455 (7215), S. 894–902. DOI: 10.1038/nature07455.

Kroenke, K.; Spitzer, R. L.; Williams, J. B. (2002): The PHQ-15: validity of a new measure for evaluating the severity of somatic symptoms. In: *Psychosomatic medicine* 64 (2). DOI: 10.1097/00006842-200203000-00008.

Kromer, L. F. (1987): Nerve growth factor treatment after brain injury prevents neuronal death. In: *Science* 235 (4785), S. 214–216. DOI: 10.1126/science.3798108.

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.

Kügelgen, I. von; Starke, K. (1985): Noradrenaline and adenosine triphosphate as co-transmitters of neurogenic vasoconstriction in rabbit mesenteric artery. In: *The Journal of Physiology* 367, S. 435–455. DOI: 10.1113/jphysiol.1985.sp015834.

Kumar, Besham; Shah, Mir Ali Asghar; Kumari, Raj; Kumar, Ajay; Kumar, Jai; Tahir, Amber (2019): Depression, Anxiety, and Stress Among Final-year Medical Students. In: *Cureus* 11 (3), e4257. DOI: 10.7759/cureus.4257.

Kurokawa, Ken; Tanahashi, Toshihito; Murata, Akiho; Akaike, Yoko; Katsuura, Sakurako; Nishida, Kensei et al. (2011): Effects of chronic academic stress on mental

- state and expression of glucocorticoid receptor α and β isoforms in healthy Japanese medical students. In: *Stress (Amsterdam, Netherlands)* 14 (4), S. 431–438. DOI: 10.3109/10253890.2011.555930.
- Lademann, J.; Richter, H.; Schaefer, U. F.; Blume-Peytavi, U.; Teichmann, A.; Otberg, N.; Sterry, W. (2006): Hair follicles - a long-term reservoir for drug delivery. In: *Skin pharmacology and physiology* 19 (4), S. 232–236. DOI: 10.1159/000093119.
- Landmann, R. M.; Müller, F. B.; Perini, C.; Wesp, M.; Erne, P.; Bühler, F. R. (1984): Changes of immunoregulatory cells induced by psychological and physical stress: relationship to plasma catecholamines. In: *Clinical and Experimental Immunology* 58 (1), S. 127–135.
- Lavicky, J.; Dunn, A. J. (1993): Corticotropin-releasing factor stimulates catecholamine release in hypothalamus and prefrontal cortex in freely moving rats as assessed by microdialysis. In: *Journal of neurochemistry* 60 (2), S. 602–612. DOI: 10.1111/j.1471-4159.1993.tb03191.x.
- Lazarus, Richard S. (1999): *Stress and emotion. A new synthesis.* London: Free Assoc. Books.
- Lazarus, Richard S.; Folkman, Susan (1984): *Stress, Appraisal, and Coping.* New York: Springer Publishing Company.
- Lee, Do Yup; Kim, Eosu; Choi, Man Ho (2015): Technical and clinical aspects of cortisol as a biochemical marker of chronic stress. In: *BMB Reports* 48 (4), S. 209–216. DOI: 10.5483/BMBRep.2015.48.4.275.
- Levenstein, Susan; Rosenstock, Steffen; Jacobsen, Rikke Kart; Jorgensen, Torben (2015): Psychological stress increases risk for peptic ulcer, regardless of *Helicobacter pylori* infection or use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. In: *Clinical gastroenterology and hepatology : the official clinical practice journal of the American Gastroenterological Association* 13 (3), 498-506.e1. DOI: 10.1016/j.cgh.2014.07.052.
- Liddle, G. W.; Island, D.; Lance, E. M.; Harris, A. P. (1958): Alterations of adrenal steroid patterns in man resulting from treatment with a chemical inhibitor of 11 beta-hydroxylation. In: *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* 18 (8), S. 906–912. DOI: 10.1210/jcem-18-8-906.
- Linz, R.; Puhlmann, L. M. C.; Apostolakou, F.; Mantzou, E.; Papassotiriou, I.; Chrousos, G. P. et al. (2019): Acute psychosocial stress increases serum BDNF levels: an antagonistic relation to cortisol but no group differences after mental training. In: *Neuropsychopharmacology : official publication of the American College of Neuropsychopharmacology* 44 (10), S. 1797–1804. DOI: 10.1038/s41386-019-0391-y.
- Loewi, O. (1952): On the action of fluoride on the heart of *Rana pipiens*; preliminary note. In: *Journal of the Mount Sinai Hospital, New York* 19 (1), S. 1–3.
- Loft, Patricia; Thomas, Mark G.; Petrie, Keith J.; Booth, Roger J.; Miles, Jeremy; Vedhara, Kavita (2007): Examination stress results in altered cardiovascular responses

- to acute challenge and lower cortisol. In: *Psychoneuroendocrinology* 32 (4), S. 367–375. DOI: 10.1016/j.psyneuen.2007.02.004.
- Lohof, A. M.; Ip, N. Y.; Poo, M. M. (1993): Potentiation of developing neuromuscular synapses by the neurotrophins NT-3 and BDNF. In: *Nature* 363 (6427), S. 350–353. DOI: 10.1038/363350a0.
- Lolli, Francesca; Pallotti, Francesco; Rossi, Alfredo; Fortuna, Maria C.; Caro, Gemma; Lenzi, Andrea et al. (2017): Androgenetic alopecia: a review. In: *Endocrine* 57 (1), S. 9–17. DOI: 10.1007/s12020-017-1280-y.
- Löwe, B.; Spitzer, R. L.; Gräfe, K.; Kroenke, K.; Quenter, A.; Zipfel, S. et al. (2004): Comparative validity of three screening questionnaires for DSM-IV depressive disorders and physicians' diagnoses. In: *Journal of affective disorders* 78 (2). DOI: 10.1016/s0165-0327(02)00237-9.
- Lüllmann-Rauch, Renate (2009): Taschenlehrbuch Histologie. 10 Tabellen. 3., vollst. überarb. Aufl. Stuttgart: Thieme.
- Lyndon, Mataroria P.; Strom, Joanna M.; Alyami, Hussain M.; Yu, Tzu-Chieh; Wilson, Nichola C.; Singh, Primal P. et al. (2014): The relationship between academic assessment and psychological distress among medical students: a systematic review. In: *Perspectives on medical education* 3 (6), S. 405–418. DOI: 10.1007/s40037-014-0148-6.
- Lyukmanova, E. N.; Shulepko, M. A.; Bychkov, M. L.; Shenkarev, Z. O.; Paramonov, A. S.; Chugunov, A. O. et al. (2014): Human SLURP-1 and SLURP-2 Proteins Acting on Nicotinic Acetylcholine Receptors Reduce Proliferation of Human Colorectal Adenocarcinoma HT-29 Cells. In: *Acta Naturae* 6 (4), S. 60–66.
- Lyukmanova, E. N.; Shulepko, M. A.; Kudryavtsev, D.; Bychkov, M. L.; Kulbatskii, D. S.; Kasheverov, I. E. et al. (2016a): Human Secreted Ly-6/uPAR Related Protein-1 (SLURP-1) Is a Selective Allosteric Antagonist of $\alpha 7$ Nicotinic Acetylcholine Receptor. In: *PLoS ONE* 11 (2). DOI: 10.1371/journal.pone.0149733.
- Lyukmanova, E. N.; Shulepko, M. A.; Shenkarev, Z. O.; Bychkov, M. L.; Paramonov, A. S.; Chugunov, A. O. et al. (2016b): Secreted Isoform of Human Lynx1 (SLURP-2): Spatial Structure and Pharmacology of Interactions with Different Types of Acetylcholine Receptors. In: *Scientific reports* 6, S. 30698. DOI: 10.1038/srep30698.
- MacIntosh, F. C. (1963): Synthesis and storage of acetylcholine in nervous tissue. In: *Can. J. Biochem. Physiol.* 41 (12), S. 2555–2571. DOI: 10.1139/o63-288.
- Malarkey, W. B.; Pearl, D. K.; Demers, L. M.; Kiecolt-Glaser, J. K.; Glaser, R. (1995): Influence of academic stress and season on 24-hour mean concentrations of ACTH, cortisol, and beta-endorphin. In: *Psychoneuroendocrinology* 20 (5), S. 499–508. DOI: 10.1016/0306-4530(94)00077-n.
- Mallei, Alessandra; Ieraci, Alessandro; Popoli, Maurizio (2019): Chronic social defeat stress differentially regulates the expression of BDNF transcripts and epigenetic modifying enzymes in susceptible and resilient mice. In: *The world journal of*

- biological psychiatry : the official journal of the World Federation of Societies of Biological Psychiatry* 20 (7), S. 555–566. DOI: 10.1080/15622975.2018.1500029.
- Mannelli, M.; Gheri, R. G.; Selli, C.; Turini, D.; Pampanini, A.; Giusti, G.; Serio, M. (1982): A study on human adrenal secretion. Measurement of epinephrine, norepinephrine, dopamine and Cortisol in peripheral and adrenal venous blood under surgical stress. In: *J Endocrinol Invest* 5 (2), S. 91–95. DOI: 10.1007/BF03350497.
- Matoso, Andres; Mukkada, Vincent A.; Lu, Shaolei; Monahan, Renee; Cleveland, Kelly; Noble, Lelia et al. (2013): Expression microarray analysis identifies novel epithelial-derived protein markers in eosinophilic esophagitis. In: *Modern pathology : an official journal of the United States and Canadian Academy of Pathology, Inc* 26 (5), S. 665–676. DOI: 10.1038/modpathol.2013.41.
- Maydych, Viktoriya; Claus, Maren; Dychus, Nicole; Ebel, Melanie; Damaschke, Jürgen; Diestel, Stefan et al. (2017): Impact of chronic and acute academic stress on lymphocyte subsets and monocyte function. In: *PLoS ONE* 12 (11), e0188108. DOI: 10.1371/journal.pone.0188108.
- Mayer, Stefanie E.; Lopez-Duran, Nestor L.; Sen, Srijan; Abelson, James L. (2018): Chronic stress, hair cortisol and depression: A prospective and longitudinal study of medical internship. In: *Psychoneuroendocrinology* 92, S. 57–65. DOI: 10.1016/j.psyneuen.2018.03.020.
- Mayer, Stefanie E.; Snodgrass, Michael; Liberzon, Israel; Briggs, Hedieh; Curtis, George C.; Abelson, James L. (2017): The Psychology of HPA Axis Activation: Examining Subjective Emotional Distress and Control in a Phobic Fear Exposure Model. In: *Psychoneuroendocrinology* 82, S. 189–198. DOI: 10.1016/j.psyneuen.2017.02.001.
- McEwen, B. S. (2007): Physiology and neurobiology of stress and adaptation: central role of the brain. In: *Physiological reviews* 87 (3). DOI: 10.1152/physrev.00041.2006.
- McGonagle, Katherine A.; Kessler, Ronald C. (1990): Chronic stress, acute stress, and depressive symptoms. In: *American Journal of Community Psychology* 18 (5), S. 681–706. DOI: 10.1007/BF00931237.
- McGowan, Patrick O.; Sasaki, Aya; D'Alessio, Ana C.; Dymov, Sergiy; Labonté, Benoit; Szyf, Moshe et al. (2009): Epigenetic regulation of the glucocorticoid receptor in human brain associates with childhood abuse. In: *Nature neuroscience* 12 (3), S. 342–348. DOI: 10.1038/nn.2270.
- McKlveen, Jessica M.; Myers, Brent; Flak, Jonathan N.; Bundzikova, Jana; Solomon, Matia B.; Seroogy, Kim B.; Herman, James P. (2013): Role of prefrontal cortex glucocorticoid receptors in stress and emotion. In: *Biological psychiatry* 74 (9), S. 672–679. DOI: 10.1016/j.biopsych.2013.03.024.
- 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.
- Mizoguchi, K.; Ishige, A.; Aburada, M.; Tabira, T. (2003): Chronic stress attenuates glucocorticoid negative feedback: involvement of the prefrontal cortex and hippocampus. In: *Neuroscience* 119 (3), S. 887–897. DOI: 10.1016/S0306-4522(03)00105-2.
- Molendijk, M. L.; Bus, B. A. A.; Spinhoven, Ph; Penninx, B. W. J. H.; Kenis, G.; Prickaerts, J. et al. (2011): Serum levels of brain-derived neurotrophic factor in major depressive disorder: state-trait issues, clinical features and pharmacological treatment. In: *Molecular Psychiatry* 16 (11), S. 1088–1095. DOI: 10.1038/mp.2010.98.
- Mowery, Danielle; Smith, Hilary; Cheney, Tyler; Stoddard, Greg; Coppersmith, Glen; Bryan, Craig; Conway, Mike (2017): Understanding Depressive Symptoms and Psychosocial Stressors on Twitter: A Corpus-Based Study. In: *Journal of medical Internet research* 19 (2), e48. DOI: 10.2196/jmir.6895.
- Munck, A.; Guyre, P. M.; Holbrook, N. J. (1984): Physiological functions of glucocorticoids in stress and their relation to pharmacological actions. In: *Endocrine reviews* 5 (1), S. 25–44. DOI: 10.1210/edrv-5-1-25.
- Murakami, S.; Imbe, H.; Morikawa, Y.; Kubo, C.; Senba, E. (2005): Chronic stress, as well as acute stress, reduces BDNF mRNA expression in the rat hippocampus but less robustly. In: *Neuroscience Research* 53 (2). DOI: 10.1016/j.neures.2005.06.008.
- Murphy, Lara; Denis, Randy; Ward, Christopher P.; Tartar, Jaime L. (2010): Academic stress differentially influences perceived stress, salivary cortisol, and immunoglobulin-A in undergraduate students. In: *Stress (Amsterdam, Netherlands)* 13 (4), S. 365–370. DOI: 10.3109/10253891003615473.
- Narumoto, Osamu; Niikura, Yuichi; Ishii, Satoshi; Morihara, Hirofumi; Okashiro, Saki; Nakahari, Takashi et al. (2013): Effect of secreted lymphocyte antigen-6/urokinase-type plasminogen activator receptor-related peptide-1 (SLURP-1) on airway epithelial cells. In: *Biochemical and biophysical research communications* 438 (1), S. 175–179. DOI: 10.1016/j.bbrc.2013.07.048.
- Naveen, G. H.; Varambally, Shivarama; Thirthalli, Jagadisha; Rao, Mukund; Christopher, Rita; Gangadhar, B. N. (2016): Serum cortisol and BDNF in patients with major depression-effect of yoga. In: *International review of psychiatry (Abingdon, England)* 28 (3), S. 273–278. DOI: 10.1080/09540261.2016.1175419.
- Nguyen, V. T.; Ndoye, A.; Hall, L. L.; Zia, S.; Arredondo, J.; Chernyavsky, A. I. et al. (2001): Programmed cell death of keratinocytes culminates in apoptotic secretion of a humectant upon secretagogue action of acetylcholine. In: *Journal of cell science* 114 (Pt 6), S. 1189–1204.

- Nibuya, M.; Nestler, E. J.; Duman, R. S. (1996): Chronic antidepressant administration increases the expression of cAMP response element binding protein (CREB) in rat hippocampus. In: *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience* 16 (7), S. 2365–2372.
- Nibuya, Masashi; Takahashi, Michihiro; Russell, David S.; Duman, Ronald S. (1999): Repeated stress increases catalytic TrkB mRNA in rat hippocampus. In: *Neuroscience letters* 267 (2), S. 81–84. DOI: 10.1016/S0304-3940(99)00335-3.
- Normann, S.; Besedovsky, H.; Scharadt, M.; del, Ray A. (1988): Interactions between endogenous glucocorticoids and inflammatory responses in normal and tumor-bearing mice: role of T cells. In: *Journal of leukocyte biology* 44 (6). DOI: 10.1002/jlb.44.6.551.
- O'Flynn, J.; Dinan, T. G.; Kelly, J. R. (2018): Examining stress: an investigation of stress, mood and exercise in medical students. In: *Irish journal of psychological medicine* 35 (1), S. 63–68. DOI: 10.1017/ipm.2017.54.
- Oh, Young Jae; Lee, Ha Eun; Ko, Joo Yeon; Ro, Young Suck; Yu, Hee Joon (2011): A Sporadic Case of Mal de Meleda Caused by Gene Mutation in SLURP-1 in Korea. In: *Annals of dermatology* 23 (3), S. 396–399. DOI: 10.5021/ad.2011.23.3.396.
- Oldehinkel, Albertine J.; Ormel, Johan; Bosch, Nienke M.; Bouma, Esther M. C.; van Roon, Arie M.; Rosmalen, Judith G. M.; Riese, Harriëtte (2011): Stressed out? Associations between perceived and physiological stress responses in adolescents: the TRAILS study. In: *Psychophysiology* 48 (4), S. 441–452. DOI: 10.1111/j.1469-8986.2010.01118.x.
- Olejniczak, Marta; Kotowska-Zimmer, Anna; Krzyzosiak, Włodzimierz (2018): Stress-induced changes in miRNA biogenesis and functioning. In: *Cellular and molecular life sciences : CMLS* 75 (2), S. 177–191. DOI: 10.1007/s00018-017-2591-0.
- Oliver, George; Schäfer, E. A. (1895): The Physiological Effects of Extracts of the Suprarenal Capsules. In: *The Journal of Physiology* 18 (3), S. 230–276. DOI: 10.1113/jphysiol.1895.sp000564.
- Panksepp, Jaak (2003): Neuroscience. Feeling the pain of social loss. In: *Science* 302 (5643), S. 237–239. DOI: 10.1126/science.1091062.
- Paus, R. (2016): Exploring the "brain-skin connection": Leads and lessons from the hair follicle. In: *Current research in translational medicine* 64 (4), S. 207–214. DOI: 10.1016/j.retram.2016.10.003.
- Paus, Ralf (2000): Stress, Hair Growth Control, and the Neuro-Endocrine-Immune Connection. In: *Allergo J* 9 (7), S. 411–420. DOI: 10.1007/BF03370271.
- Paus, Ralf; Bertolini, Marta (2013): The role of hair follicle immune privilege collapse in alopecia areata: status and perspectives. In: *The journal of investigative dermatology. Symposium proceedings* 16 (1), S25-7. DOI: 10.1038/jidsymp.2013.7.

- Paus, Ralf; Theoharides, Theoharis C.; Arck, Petra Clara (2006): Neuroimmunoendocrine circuitry of the 'brain-skin connection'. In: *Trends in Immunology* 27 (1), S. 32–39. DOI: 10.1016/j.it.2005.10.002.
- Peksel, Begüm; Gombos, Imre; Péter, Mária; Vigh, László; Tiszlavicz, Ádám; Brameshuber, Mario et al. (2017): Mild heat induces a distinct "eustress" response in Chinese Hamster Ovary cells but does not induce heat shock protein synthesis. In: *Scientific reports* 7 (1), S. 15643. DOI: 10.1038/s41598-017-15821-8.
- Peng, Shiyong; Li, Wenqiang; Lv, Luxian; Zhang, Zhongjiang; Zhan, Xiping (2018): BDNF as a biomarker in diagnosis and evaluation of treatment for schizophrenia and depression. In: *Discovery medicine* 26 (143), S. 127–136. DOI: Review.
- Peters, Eva M. J. (2016): Stressed skin?--a molecular psychosomatic update on stress-causes and effects in dermatologic diseases. In: *Journal der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft = Journal of the German Society of Dermatology : JDDG* 14 (3), 233-52; quiz 253. DOI: 10.1111/ddg.12957.
- Peters, Eva M. J.; Arck, Petra C.; Paus, Ralf (2006): Hair growth inhibition by psychoemotional stress: a mouse model for neural mechanisms in hair growth control. In: *Experimental dermatology* 15 (1), S. 1–13. DOI: 10.1111/j.0906-6705.2005.00372.x.
- Peters, Eva M. J.; Hansen, Marit G.; Overall, Rupert W.; Nakamura, Motonobu; Pertile, Paolo; Klapp, Burghard F. et al. (2005): Control of human hair growth by neurotrophins: brain-derived neurotrophic factor inhibits hair shaft elongation, induces catagen, and stimulates follicular transforming growth factor beta2 expression. In: *The Journal of investigative dermatology* 124 (4), S. 675–685. DOI: 10.1111/j.0022-202X.2005.23648.x.
- Peters, Eva M. J.; Liotiri, Sofia; Bodó, Eniko; Hagen, Evelin; Bíró, Tamás; Arck, Petra C.; Paus, Ralf (2007): Probing the effects of stress mediators on the human hair follicle: substance P holds central position. In: *The American journal of pathology* 171 (6), S. 1872–1886. DOI: 10.2353/ajpath.2007.061206.
- Peters, Eva M. J.; Müller, Yvonne; Snaga, Wenke; Fliege, Herbert; Reißhauer, Anett; Schmidt-Rose, Thomas et al. (2017): Hair and stress: A pilot study of hair and cytokine balance alteration in healthy young women under major exam stress. In: *PLoS ONE* 12 (4), e0175904. DOI: 10.1371/journal.pone.0175904.
- Peters, Eva Milena Johanne; Michenko, Anna; Kupfer, Jorg; Kummer, Wolfgang; Wiegand, Silke; Niemeier, Volker et al. (2014): Mental stress in atopic dermatitis--neuronal plasticity and the cholinergic system are affected in atopic dermatitis and in response to acute experimental mental stress in a randomized controlled pilot study. In: *PLoS ONE* 9 (12), e113552. DOI: 10.1371/journal.pone.0113552.
- Peters, Sabine; Cleare, Anthony J.; Papadopoulos, Andrew; Fu, Cynthia H. Y. (2011): Cortisol responses to serial MRI scans in healthy adults and in depression. In: *Psychoneuroendocrinology* 36 (5), S. 737–741. DOI: 10.1016/j.psyneuen.2010.10.009.

- Pettersson, Ann; Nylund, Gunnar; Khorram-Manesh, Amir; Nordgren, Svante; Delbro, Dick S. (2009): Nicotine induced modulation of SLURP-1 expression in human colon cancer cells. In: *Autonomic neuroscience : basic & clinical* 148 (1-2), S. 97–100. DOI: 10.1016/j.autneu.2009.03.002.
- Pizarro, José M.; Lumley, Lucille A.; Medina, Wilma; Robison, Christopher L.; Chang, Wenling E.; Alagappan, Arun et al. (2004): Acute social defeat reduces neurotrophin expression in brain cortical and subcortical areas in mice. In: *Brain research* 1025 (1-2), S. 10–20. DOI: 10.1016/j.brainres.2004.06.085.
- Powers, Sally I.; Laurent, Heidemarie K.; Gunlicks-Stoessel, Meredith; Balaban, Susan; Bent, Eileen (2016): Depression and anxiety predict sex-specific cortisol responses to interpersonal stress. In: *Psychoneuroendocrinology* 69, S. 172–179. DOI: 10.1016/j.psyneuen.2016.04.007.
- Pratt, C. Herbert; King, Lloyd E.; Messenger, Andrew G.; Christiano, Angela M.; Sundberg, John P. (2017): Alopecia areata. In: *Nature reviews. Disease primers* 3, S. 17011. DOI: 10.1038/nrdp.2017.11.
- Price, D. D. (2000): Psychological and neural mechanisms of the affective dimension of pain. In: *Science* 288 (5472), S. 1769–1772. DOI: 10.1126/science.288.5472.1769.
- Pruessner, Jens C.; Dedovic, Katarina; Pruessner, Marita; Lord, Catherine; Buss, Claudia; Collins, Louis et al. (2010): Stress regulation in the central nervous system: evidence from structural and functional neuroimaging studies in human populations - 2008 Curt Richter Award Winner. In: *Psychoneuroendocrinology* 35 (1), S. 179–191. DOI: 10.1016/j.psyneuen.2009.02.016.
- R. Steyer, P. Schwenkmezger, P. Notz & M. Eid (1997): Mehrdimensionaler Befindlichkeitsfragebogen (MDBF). Göttingen, Germany: Hogrefe.
- Rao, Rohit T.; Androulakis, Ioannis P. (2017): Modeling the Sex Differences and Interindividual Variability in the Activity of the Hypothalamic-Pituitary-Adrenal Axis. In: *Endocrinology* 158 (11), S. 4017–4037. DOI: 10.1210/en.2017-00544.
- Rasmusson, A. (2002): Downregulation of BDNF mRNA in the Hippocampal Dentate Gyrus after Re-exposure to Cues Previously Associated with Footshock. In: *Neuropsychopharmacology* 27 (2), S. 133–142. DOI: 10.1016/S0893-133X(02)00286-5.
- 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.
- Reichlin, S. (1960): Throid function, body temperature regulation and growth in rats with hypothalamic lesions. In: *Endocrinology* 66, S. 340–354. DOI: 10.1210/endo-66-3-340.
- Rief, W.; Hessel, A.; Braehler, E. (2001): Somatization symptoms and hypochondriacal features in the general population. In: *Psychosomatic medicine* 63 (4), S. 595–602. DOI: 10.1097/00006842-200107000-00012.

- Rief, Winfried; Hiller, Wolfgang (2003): A new approach to the assessment of the treatment effects of somatoform disorders. In: *Psychosomatics* 44 (6), S. 492–498. DOI: 10.1176/appi.psy.44.6.492.
- Roceri, M.; Hendriks, W.; Racagni, G.; Ellenbroek, B. A.; Riva, M. A. (2002): Early maternal deprivation reduces the expression of BDNF and NMDA receptor subunits in rat hippocampus. In: *Molecular Psychiatry* 7 (6), S. 609–616. DOI: 10.1038/sj.mp.4001036.
- Roceri, Mila; Cirulli, Francesca; Pessina, Cassandra; Peretto, Paolo; Racagni, Giorgio; Riva, Marco A. (2004): Postnatal repeated maternal deprivation produces age-dependent changes of brain-derived neurotrophic factor expression in selected rat brain regions. In: *Biological psychiatry* 55 (7), S. 708–714. DOI: 10.1016/j.biopsych.2003.12.011.
- Rodaros, D.; Caruana, D. A.; Amir, S.; Stewart, J. (2007): Corticotropin-releasing factor projections from limbic forebrain and paraventricular nucleus of the hypothalamus to the region of the ventral tegmental area. In: *Neuroscience* 150 (1), S. 8–13. DOI: 10.1016/j.neuroscience.2007.09.043.
- Rojas Vega, Sandra; Strüder, Heiko K.; Vera Wahrmann, Bertha; Schmidt, Annette; Bloch, Wilhelm; Hollmann, Wildor (2006): Acute BDNF and cortisol response to low intensity exercise and following ramp incremental exercise to exhaustion in humans. In: *Brain research* 1121 (1), S. 59–65. DOI: 10.1016/j.brainres.2006.08.105.
- Rooij, Susanne R. de; Schene, Aart H.; Phillips, David I.; Roseboom, Tessa J. (2010): Depression and anxiety: Associations with biological and perceived stress reactivity to a psychological stress protocol in a middle-aged population. In: *Psychoneuroendocrinology* 35 (6), S. 866–877. DOI: 10.1016/j.psyneuen.2009.11.011.
- Rose, S.; Nelson, J. (1956): Hydrocortisone and A.C.T.H. release. In: *The Australian journal of experimental biology and medical science* 34 (2), S. 77–80. DOI: 10.1038/icb.1956.11.
- Ross, Rachel A.; Foster, Simmie L.; Ionescu, Dawn F. (2017): The Role of Chronic Stress in Anxious Depression. In: *Chronic stress (Thousand Oaks, Calif.)* 1, 2470547016689472. DOI: 10.1177/2470547016689472.
- Russell, Evan; Koren, Gideon; Rieder, Michael; van Uum, Stan (2012): Hair cortisol as a biological marker of chronic stress: current status, future directions and unanswered questions. In: *Psychoneuroendocrinology* 37 (5), S. 589–601. DOI: 10.1016/j.psyneuen.2011.09.009.
- Russo-Neustadt, A.; Ha, T.; Ramirez, R.; Kessler, J. P. (2001): Physical activity-antidepressant treatment combination: impact on brain-derived neurotrophic factor and behavior in an animal model. In: *Behavioural brain research* 120 (1), S. 87–95.
- Saffran, Murray; Schally, A. V. (1955): THE RELEASE OF CORTICOTROPHIN BY ANTERIOR PITUITARY TISSUE IN VITRO. In: *Can. J. Biochem. Physiol.* 33 (3), S. 408–415. DOI: 10.1139/o55-054.

- Sastry, B. V.; Sadavongvivad, C. (1978): Cholinergic systems in non-nervous tissues. In: *Pharmacological reviews* 30 (1), S. 65–132.
- Sauvé, Brittany; Koren, Gideon; Walsh, Grace; Tokmakejian, Sonya; van Uum, Stan H. M. (2007): Measurement of cortisol in human hair as a biomarker of systemic exposure. In: *Clinical and investigative medicine. Medecine clinique et experimentale* 30 (5), E183-91. DOI: 10.25011/cim.v30i5.2894.
- Sayers, G.; Sayers, M. A. (1947): Regulation of pituitary adrenocorticotrophic activity during the response of the rat to acute stress. In: *Endocrinology* 40 (4), S. 265–273. DOI: 10.1210/endo-40-4-265.
- Schaaf, M. J.; Kloet, E. R. de; Vreugdenhil, E. (2000): Corticosterone effects on BDNF expression in the hippocampus. Implications for memory formation. In: *Stress (Amsterdam, Netherlands)* 3 (3), S. 201–208. DOI: 10.3109/10253890009001124.
- Schally, A. V.; Saffran, M. (1956): Effect of Histamine, Hog Vasopressin, and Corticotropin-Releasing Factor (GRF) on AGTH Release in vitro. In: *Experimental Biology and Medicine* 92 (3), S. 636–637. DOI: 10.3181/00379727-92-22568.
- Schlotz, Wolff; Kumsta, Robert; Layes, Irmgard; Entringer, Sonja; Jones, Alexander; Wüst, Stefan (2008): Covariance between psychological and endocrine responses to pharmacological challenge and psychosocial stress: a question of timing. In: *Psychosomatic medicine* 70 (7), S. 787–796. DOI: 10.1097/PSY.0b013e3181810658.
- Schmidt, Heath D.; Duman, Ronald S. (2010): Peripheral BDNF produces antidepressant-like effects in cellular and behavioral models. In: *Neuropsychopharmacology : official publication of the American College of Neuropsychopharmacology* 35 (12), S. 2378–2391. DOI: 10.1038/npp.2010.114.
- Schwenk, Thomas L.; Davis, Lindsay; Wimsatt, Leslie A. (2010): Depression, stigma, and suicidal ideation in medical students. In: *JAMA* 304 (11), S. 1181–1190. DOI: 10.1001/jama.2010.1300.
- Selye, H. (1975): Stress and distress. In: *Comprehensive therapy* 1 (8), S. 9–13.
- Selye, H. (1998): A syndrome produced by diverse noxious agents. 1936. In: *The Journal of neuropsychiatry and clinical neurosciences* 10 (2), S. 230–231. DOI: 10.1176/jnp.10.2.230a.
- Selye, Hans (1976): Stress without Distress. In: George Serban (Hg.): *Psychopathology of Human Adaptation*. Boston, MA: Springer US, S. 137–146.
- Sen, Srijan; Kranzler, Henry R.; Krystal, John H.; Speller, Heather; Chan, Grace; Gelernter, Joel; Guille, Constance (2010): A Prospective Cohort Study Investigating Factors Associated with Depression during Medical Internship. In: *Archives of general psychiatry* 67 (6), S. 557–565. DOI: 10.1001/archgenpsychiatry.2010.41.
- Seo, Mi Kyoung; Ly, Nguyen Ngoc; Lee, Chan Hong; Cho, Hye Yeon; Choi, Cheol Min; Le Nhu, Hoa et al. (2016): Early life stress increases stress vulnerability through

BDNF gene epigenetic changes in the rat hippocampus. In: *Neuropharmacology* 105, S. 388–397. DOI: 10.1016/j.neuropharm.2016.02.009.

Sherman, B.; Wysham, C.; Pfohl, B. (1985): Age-related changes in the circadian rhythm of plasma cortisol in man. In: *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* 61 (3), S. 439–443. DOI: 10.1210/jcem-61-3-439.

Shimizu, Eiji; Hashimoto, Kenji; Okamura, Naoe; Koike, Kaori; Komatsu, Naoya; Kumakiri, Chikara et al. (2003): Alterations of serum levels of brain-derived neurotrophic factor (BDNF) in depressed patients with or without antidepressants. In: *Biological psychiatry* 54 (1), S. 70–75. DOI: 10.1016/S0006-3223(03)00181-1.

Shulepko, M. A.; Lyukmanova, E. N.; Paramonov, A. S.; Lobas, A. A.; Shenkarev, Z. O.; Kasheverov, I. E. et al. (2013): Human neuromodulator SLURP-1: bacterial expression, binding to muscle-type nicotinic acetylcholine receptor, secondary structure, and conformational heterogeneity in solution. In: *Biochemistry. Biokhimiia* 78 (2), S. 204–211. DOI: 10.1134/S0006297913020090.

Şimşek, Şeref; Yüksel, Tuğba; Kaplan, İbrahim; Uysal, Cem; Alaca, Rümeyza (2015): Examining the levels of BDNF and cortisol in children and adolescent victims of sexual abuse--a preliminary study. In: *Comprehensive psychiatry* 61, S. 23–27. DOI: 10.1016/j.comppsy.2015.04.013.

Smith, M. A.; Makino, S.; Kvetnansky, R.; Post, R. M. (1995): Stress and glucocorticoids affect the expression of brain-derived neurotrophic factor and neurotrophin-3 mRNAs in the hippocampus. In: *J. Neurosci.* 15 (3), S. 1768–1777. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.15-03-01768.1995.

Snyder, Jason S.; Soumier, Amélie; Brewer, Michelle; Pickel, James; Cameron, Heather A. (2011): Adult hippocampal neurogenesis buffers stress responses and depressive behaviour. In: *Nature* 476 (7361), S. 458–461. DOI: 10.1038/nature10287.

Spielberger, C. D., Gorsuch, R. L., Lushene, R., Vagg, P. R., & Jacobs, G. A. (1983): Manual for the State-Trait Anxiety Inventory. In: *Palo Alto, CA: Consulting Psychologists Press.*

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, Bernet 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.

Steckl, Andrew J.; Ray, Prajokta (2018): Stress Biomarkers in Biological Fluids and Their Point-of-Use Detection. In: *ACS sensors* 3 (10), S. 2025–2044. DOI: 10.1021/acssensors.8b00726.

Stenn, K. S.; Paus, R. (2001): Controls of hair follicle cycling. In: *Physiological reviews* 81 (1), S. 449–494. DOI: 10.1152/physrev.2001.81.1.449.

Stedte-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.

Stedte-Schmiedgen, Susann; Wichmann, Susann; Stalder, Tobias; Hilbert, Kevin; Muehlhan, Markus; Lueken, Ulrike; Beesdo-Baum, Katja (2017): Hair cortisol concentrations and cortisol stress reactivity in generalized anxiety disorder, major depression and their comorbidity. In: *Journal of Psychiatric Research* 84, S. 184–190. DOI: 10.1016/j.jpsychires.2016.09.024.

Stieglitz, R.-D. (1999): Bullinger, M. & Kirchberger, I. (1998). SF-36. Fragebogen zum Gesundheitszustand. Göttingen: Hogrefe. Preis DM 298,-. In: *Zeitschrift für Klinische Psychologie und Psychotherapie* 28 (2), S. 143–145. DOI: 10.1026//0084-5345.28.2.143.

Stowell, Jeffrey R. (2003): Use and abuse of academic examinations in stress research. In: *Psychosomatic medicine* 65 (6), S. 1055–1057. DOI: 10.1097/01.psy.0000097349.84109.1f.

Straub, Rainer H.; Cutolo, Maurizio (2018): Psychoneuroimmunology-developments in stress research. In: *Wiener medizinische Wochenschrift (1946)* 168 (3-4), S. 76–84. DOI: 10.1007/s10354-017-0574-2.

Suderman, Matthew; McGowan, Patrick O.; Sasaki, Aya; Huang, Tony C. T.; Hallett, Michael T.; Meaney, Michael J. et al. (2012): Conserved epigenetic sensitivity to early life experience in the rat and human hippocampus. In: *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 109 Suppl 2, S. 17266–17272. DOI: 10.1073/pnas.1121260109.

Swamynathan, Sudha; Delp, Emily E.; Harvey, Stephen A. K.; Loughner, Chelsea L.; Raju, Leela; Swamynathan, Shivalingappa K. (2015): Corneal Expression of SLURP-1 by Age, Sex, Genetic Strain, and Ocular Surface Health. In: *Investigative ophthalmology & visual science* 56 (13), S. 7888–7896. DOI: 10.1167/iovs.15-18206.

Swanson, L. W.; Sawchenko, P. E.; Rivier, J.; Vale, W. W. (1983): Organization of ovine corticotropin-releasing factor immunoreactive cells and fibers in the rat brain: an immunohistochemical study. In: *Neuroendocrinology* 36 (3), S. 165–186. DOI: 10.1159/000123454.

Szuhany, Kristin L.; Bugatti, Matteo; Otto, Michael W. (2015): A meta-analytic review of the effects of exercise on brain-derived neurotrophic factor. In: *Journal of Psychiatric Research* 60, S. 56–64. DOI: 10.1016/j.jpsychires.2014.10.003.

- Tan, Siang Yong; Yip, A. (2018): Hans Selye (1907-1982): Founder of the stress theory. In: *Singapore medical journal* 59 (4), S. 170–171. DOI: 10.11622/smedj.2018043.
- Tansey, E. M. (2006): Henry Dale and the discovery of acetylcholine. In: *Comptes rendus biologiques* 329 (5-6), S. 419–425. DOI: 10.1016/j.crv.2006.03.012.
- Thom, Erling (2016): Stress and the Hair Growth Cycle: Cortisol-Induced Hair Growth Disruption. In: *Journal of drugs in dermatology : JDD* 15 (8), S. 1001–1004.
- Tosti-Croce, C.; Lucarelli, C.; Betto, P.; Floridi, A.; Rinaldi, R.; Salvati, A. et al. (1991): Plasma catecholamine responses during a personalized physical stress as a dynamic characterization of essential hypertension. In: *Physiology & behavior* 49 (4), S. 685–690. DOI: 10.1016/0031-9384(91)90302-5.
- Tsuji, Hitomi; Okamoto, Koichi; Matsuzaka, Yasunari; Iizuka, Hajime; Tamiya, Gen; Inoko, Hidetoshi (2003): SLURP-2, a novel member of the human Ly-6 superfamily that is up-regulated in psoriasis vulgaris. In: *Genomics* 81 (1), S. 26–33.
- Turnbull, A. V.; Rivier, C. (1995): Regulation of the HPA axis by cytokines. In: *Brain, behavior, and immunity* 9 (4), S. 253–275. DOI: 10.1006/brbi.1995.1026.
- Turner-Bowker, Diane; Hogue, Sarah J. (2014): Short Form 12 Health Survey (SF-12). In: Alex C. Michalos (Hg.): *Encyclopedia of quality of life and well-being research*. Dordrecht: Springer, S. 5954–5957.
- Ueyama, Takashi; Kawai, Yoshinori; Nemoto, Kiyomitsu; Sekimoto, Masashi; Toné, Shigenobu; Senba, Emiko (1997): Immobilization stress reduced the expression of neurotrophins and their receptors in the rat brain. In: *Neuroscience Research* 28 (2), S. 103–110. DOI: 10.1016/S0168-0102(97)00030-8.
- ul Haq, Muhammad Ahsan; Dar, Irum Sajjad; Aslam, Muhammad; Mahmood, Qaisar Khalid (2018): Psychometric study of depression, anxiety and stress among university students. In: *J Public Health* 26 (2), S. 211–217. DOI: 10.1007/s10389-017-0856-6.
- Ulrich-Lai, Yvonne M.; Figueiredo, Helmer F.; Ostrander, Michelle M.; Choi, Dennis C.; Engeland, William C.; Herman, James P. (2006): Chronic stress induces adrenal hyperplasia and hypertrophy in a subregion-specific manner. In: *American journal of physiology. Endocrinology and metabolism* 291 (5), E965-73. DOI: 10.1152/ajpendo.00070.2006.
- Vaidya, Vidita A.; Marek, Gerard J.; Aghajanian, George K.; Duman, Ronald S. (1997): 5-HT_{2A} Receptor-Mediated Regulation of Brain-Derived Neurotrophic Factor mRNA in the Hippocampus and the Neocortex. In: *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience* 17 (8), S. 2785–2795. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.17-08-02785.1997.
- Vajda, Christian; Haas, Josef; Fazekas, Christian (2017): Admission Exam at a Medical School: Correlation Between Symptoms of Somatization and Performance. In: *Zeitschrift für Psychosomatische Medizin und Psychotherapie* 63 (2), S. 213–218. DOI: 10.13109/zptm.2017.63.2.213.

- Valentino, R. J.; Foote, S. L.; Aston-Jones, G. (1983): Corticotropin-releasing factor activates noradrenergic neurons of the locus coeruleus. In: *Brain research* 270 (2), S. 363–367. DOI: 10.1016/0006-8993(83)90615-7.
- Valiquette, G. (1987): The neurohypophysis. In: *Neurologic clinics* 5 (2), 291-331, vi-vii.
- van Cauter, E.; Leproult, R.; Kupfer, D. J. (1996): Effects of gender and age on the levels and circadian rhythmicity of plasma cortisol. In: *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* 81 (7), S. 2468–2473. DOI: 10.1210/jcem.81.7.8675562.
- van Dulmen, Sandra; Tromp, Fred; Grosfeld, Frans; Cate, Olle ten; Bensing, Jozien (2007): The impact of assessing simulated bad news consultations on medical students' stress response and communication performance. In: *Psychoneuroendocrinology* 32 (8-10), S. 943–950. DOI: 10.1016/j.psyneuen.2007.06.016.
- Vasilyeva, N. A.; Loktyushov, E. V.; Bychkov, M. L.; Shenkarev, Z. O.; Lyukmanova, E. N. (2017): Three-Finger Proteins from the Ly6/uPAR Family: Functional Diversity within One Structural Motif. In: *Biochemistry. Biokhimiia* 82 (13), S. 1702–1715. DOI: 10.1134/S0006297917130090.
- Vedhara, K.; Hyde, J.; Gilchrist, I. D.; Tytherleigh, M.; Plummer, S. (2000): Acute stress, memory, attention and cortisol. In: *Psychoneuroendocrinology* 25 (6), S. 535–549. DOI: 10.1016/s0306-4530(00)00008-1.
- Viau, V.; Meaney, M. J. (1991): Variations in the hypothalamic-pituitary-adrenal response to stress during the estrous cycle in the rat. In: *Endocrinology* 129 (5), S. 2503–2511. DOI: 10.1210/endo-129-5-2503.
- Viau, V.; Meaney, M. J. (1996): The inhibitory effect of testosterone on hypothalamic-pituitary-adrenal responses to stress is mediated by the medial preoptic area. In: *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience* 16 (5), S. 1866–1876. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.16-05-01866.1996.
- Viner, Russell (1999): Putting Stress in Life. In: *Soc Stud Sci* 29 (3), S. 391–410. DOI: 10.1177/030631299029003003.
- Voltmer, E.; Kötter, T.; Spahn, C. (2012): Perceived medical school stress and the development of behavior and experience patterns in German medical students. In: *Medical teacher* 34 (10), S. 840–847. DOI: 10.3109/0142159X.2012.706339.
- Vrshek-Schallhorn, Suzanne; Velkoff, Elizabeth A.; Zinbarg, Richard E. (2018): Trait Rumination and Response to Negative Evaluative Lab-Induced Stress: Neuroendocrine, Affective, and Cognitive Outcomes. In: *Cognition & emotion* 33 (3), S. 466–479. DOI: 10.1080/02699931.2018.1459486.
- Wang, T.; Xie, K.; Lu, B. (1995): Neurotrophins promote maturation of developing neuromuscular synapses. In: *J. Neurosci.* 15 (7), S. 4796–4805. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.15-07-04796.1995.

- Weekes, Nicole; Lewis, Richard; Patel, Falgooni; Garrison-Jakel, Jared; Berger, Dale E.; Lupien, Sonia J. (2006): Examination stress as an ecological inducer of cortisol and psychological responses to stress in undergraduate students. In: *Stress (Amsterdam, Netherlands)* 9 (4), S. 199–206. DOI: 10.1080/10253890601029751.
- 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.
- Wennig, R. (2000): Potential problems with the interpretation of hair analysis results. In: *Forensic science international* 107 (1-3), S. 5–12. DOI: 10.1016/S0379-0738(99)00146-2.
- Werfel, Thomas; Allam, Jean-Pierre; Biedermann, Tilo; Eyerich, Kilian; Gilles, Stefanie; Guttman-Yassky, Emma et al. (2016): Cellular and molecular immunologic mechanisms in patients with atopic dermatitis. In: *The Journal of allergy and clinical immunology* 138 (2), S. 336–349. DOI: 10.1016/j.jaci.2016.06.010.
- Wessler, I.; Kirkpatrick, C. J. (2008): Acetylcholine beyond neurons: the non-neuronal cholinergic system in humans. In: *British journal of pharmacology* 154 (8), S. 1558–1571. DOI: 10.1038/bjp.2008.185.
- Whitnall, Mark H. (1993): Regulation of the hypothalamic corticotropin-releasing hormone neurosecretory system. In: *Progress in Neurobiology* 40 (5), S. 573–629. DOI: 10.1016/0301-0082(93)90035-Q.
- Wild, Katharina; Scholz, Michael; Ropohl, Axel; Bräuer, Lars; Paulsen, Friedrich; Burger, Pascal H. M. (2014): Strategies against burnout and anxiety in medical education--implementation and evaluation of a new course on relaxation techniques (Relacs) for medical students. In: *PLoS ONE* 9 (12), e114967. DOI: 10.1371/journal.pone.0114967.
- Wilfried Jänig (2017): Vegetatives Nervensystem. In: Robert F. Schmidt, Florian Lang und Manfred Heckmann (Hg.): *Physiologie des Menschen. Mit Pathophysiologie : mit Online-Repetitorium*. Sonderausgabe der 31. Auflage. Berlin: Springer, S. 403–435.
- William Tank, A.; Lee Wong, Dona (2011): Peripheral and Central Effects of Circulating Catecholamines. In: Ronald Terjung (Hg.): *Comprehensive Physiology*: Wiley, S. 1–15.
- Yang, Chao-Chun; Cotsarelis, George (2010): Review of hair follicle dermal cells. In: *Journal of dermatological science* 57 (1), S. 2–11. DOI: 10.1016/j.jdermsci.2009.11.005.
- Yang, Hin Zhong; Lan, Jun; Meng, Yan Jian; Wan, Xue Jun; Han, Dail Wen (1998): A preliminary study of steroid reproductive hormones in human hair. In: *The Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology* 67 (5-6), S. 447–450. DOI: 10.1016/S0960-0760(98)00120-4.

- Yang, Longfei; Zhao, Yinghao; Wang, Yicun; Liu, Lei; Zhang, Xingyi; Li, Bingjin; Cui, Ranji (2015): The Effects of Psychological Stress on Depression. In: *Current neuropharmacology* 13 (4), S. 494–504.
- Yaribeygi, Habib; Panahi, Yunes; Sahraei, Hedayat; Johnston, Thomas P.; Sahebkar, Amirhossein (2017): The impact of stress on body function: A review. In: *EXCLI journal* 16, S. 1057–1072. DOI: 10.17179/excli2017-480.
- Yates, F. E.; Leeman, S. E.; Glenister, D. W.; Dallman, M. F. (1961): Interaction between plasma corticosterone concentration and adrenocorticotropin-releasing stimuli in the rat: evidence for the reset of an endocrine feedback control. In: *Endocrinology* 69, S. 67–80. DOI: 10.1210/endo-69-1-67.
- Zaletel, Ivan; Filipović, Dragana; Puškaš, Nela (2017): Hippocampal BDNF in physiological conditions and social isolation. In: *Reviews in the neurosciences* 28 (6), S. 675–692. DOI: 10.1515/revneuro-2016-0072.
- Zarković, Milos; Stefanova, Elka; Cirić, Jasmina; Penezić, Zorana; Kostić, Vladimir; Sumarac-Dumanović, Mirjana et al. (2003): Prolonged psychological stress suppresses cortisol secretion. In: *Clinical endocrinology* 59 (6), S. 811–816. DOI: 10.1046/j.1365-2265.2003.01925.x.
- Zheng, Jinyu; Sun, Jian; Lu, Xiaocheng; Zhao, Penglai; Li, Kai; Li, Lixin (2016): BDNF promotes the axonal regrowth after sciatic nerve crush through intrinsic neuronal capability upregulation and distal portion protection. In: *Neuroscience letters* 621, S. 1–8. DOI: 10.1016/j.neulet.2016.04.006.
- Zigmond, A. S.; Snaith, R. P. (1983): The hospital anxiety and depression scale. In: *Acta psychiatrica Scandinavica* 67 (6), S. 361–370. DOI: 10.1111/j.1600-0447.1983.tb09716.x.
- 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.
- Zouboulis, Christos C.; Böhm, Markus (2004): Neuroendocrine regulation of sebocytes -- a pathogenetic link between stress and acne. In: *Experimental dermatology* 13 Suppl 4, S. 31–35. DOI: 10.1111/j.1600-0625.2004.00254.x.
- Zunhammer, Matthias; Eberle, Hanna; Eichhammer, Peter; Busch, Volker (2013): Somatic Symptoms Evoked by Exam Stress in University Students: The Role of Alexithymia, Neuroticism, Anxiety and Depression. In: *PLoS ONE* 8 (12). DOI: 10.1371/journal.pone.0084911.

9. Anhang

9.1 Fragebögen

(Patientencode)

(Untersuchungscod)

(Datum)

Justus Liebig Universität Giessen und Universitätsmedizin Charité Berlin

Sehr geehrte Teilnehmerin, sehr geehrter Teilnehmer,

Vielen Dank für Ihre Teilnahme an unserer wissenschaftlichen Untersuchung. Körperliche und seelische Belastungen können gemessen werden und zu Veränderungen verschiedener Funktionen Ihres Körpers führen, darunter z.B. die Bildung von Hormonen oder die Immunantwort, d.h. die körpereigene Abwehr. Insbesondere Stress ist für die Ausschüttung von Hormonen und für die Immunantwort ein wichtiger Faktor. Er kann zu einer Veränderung von Entzündung führen. Mit dem nachfolgenden Fragebogen untersuchen wir daher, ob, und wenn ja wie stark Sie z.B. von Stress belastet sind. Mit Hilfe dieses Fragebogens können wir Veränderungen Ihrer Belastung über die Zeit objektiv, d.h. vergleichbar, feststellen. Mit Hilfe dazugehöriger Blut- und Haarproben können wir darüber hinaus untersuchen, ob das Erleben von körperlichem und seelischem Stress sich auf Ihre Ausschüttung von Botenstoffen z.B. der Stressantwort oder der Immunantwort auswirkt. Mit Hilfe dieser Daten wollen wir außerdem feststellen, ob die Behandlungen, die die Funktion des Immunsystems verbessern und Stress abbauen, diese Messwerte verändern.

Die Ergebnisse unserer Untersuchungen sollen die Qualität der klinischen Versorgung überprüfen und verbessern und zur Entwicklung neuer Therapiemöglichkeiten beitragen.

Auf den folgenden Seiten finden Sie eine Reihe von Äußerungen über verschiedene Gesichtspunkte, die auf Personen mit und ohne psychische und körperliche Belastung zutreffen können. Nicht alle Fragen werden Sie persönlich betreffen. Wir bitten Sie dennoch **alle Fragen zu beantworten**.

Wir interessieren uns für das Ausmaß, in dem diese Äußerungen auf Sie persönlich zutreffen. Der Fragebogen befasst sich mit Ihrer eigenen, persönlichen Meinung. Es gibt keine „falschen“ oder „richtigen“ Antworten!

Bitte kreuzen Sie bei jeder Aussage eine Zahl an und lassen Sie keine Frage aus.

Bitte lesen Sie die Aussagen sorgfältig, aber verbringen Sie nicht so viel Zeit bei den einzelnen Punkten.

Ihre erste Antwort ist die beste!

Manche Aussagen treffen für Sie nur manchmal oder selten zu.

Bitte lassen Sie trotzdem keine Äußerung aus!

Wählen Sie den Grad der Abstufung, der für Sie am ehesten zutrifft.

Instruktion: Im Folgenden finden Sie eine **Liste von Wörtern, die verschiedene Stimmungen beschreiben**.

Bitte gehen Sie die Wörter der Liste nacheinander durch und kreuzen Sie bei **jedem Wort** das Kästchen an, das die **augenblickliche** Stärke Ihrer Stimmung am besten beschreibt.

Bitte achten Sie dabei auf folgende Punkte:

- In der Liste sind mehrere Adjektive enthalten, die möglicherweise dieselbe oder eine ähnliche Stimmung beschreiben. Lassen Sie sich dadurch nicht verwirren, und geben Sie Ihre Antwort bei jedem Adjektiv unabhängig **davon, wie Sie bei einem anderen Adjektiv geantwortet haben**.
- Beurteilen Sie nur, was Sie **augenblicklich** fühlen, nicht wie Sie sich im Allgemeinen oder gelegentlich fühlen.
- Wenn Ihnen die Antwort schwerfallen sollte, geben Sie die Antwort, die am **ehesten** zutrifft.

Geben Sie bitte bei **jedem** Wort ein Urteil ab und lassen Sie keines der Wörter aus.

	überhaupt nicht	ein bisschen	etwas	erheblich	sehr
<i>Im Moment fühle ich mich</i>	1	2	3	4	5
1) zufrieden	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2) ausgeruht	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3) ruhelos	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
4) schlecht	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
5) schlapp	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
6) gelassen	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
7) müde	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
8) gut	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
9) unruhig	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
10) munter	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
11) unwohl	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
12) entspannt	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
13) schläfrig	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
14) wohl	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
15) ausgeglichen	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
16) unglücklich	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
17) wach	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
18) unzufrieden	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
19) angespannt	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
20) frisch	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

21) glücklich	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
22) nervös	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
23) ermattet	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
24) ruhig	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

PSQ-30

Im Folgenden finden Sie eine Reihe von Feststellungen. Bitte lesen Sie jede durch und wählen Sie aus den vier Antworten diejenige aus, die angibt, wie häufig die Feststellung auf Ihr Leben **in den letzten 4 Wochen** zutrifft. Kreuzen Sie bitte bei jeder Feststellung das Feld unter der von Ihnen gewählten Antwort an. Es gibt keine richtigen oder falschen Antworten. Überlegen Sie bitte nicht lange. Bitte lassen Sie keine Frage aus. Wenn etwas nicht zutrifft, kreuzen Sie bitte das linke Kästchen an.

	fast nie 1	manchmal 2	häufig 3	meistens 4
1) Sie fühlen sich ausgeruht.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2) Sie haben das Gefühl, dass zu viele Forderungen an Sie gestellt werden.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3) Sie sind gereizt oder grantig.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
4) Sie haben zu viel zu tun.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
5) Sie fühlen sich einsam oder isoliert.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
6) Sie befinden sich in Konfliktsituationen.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
7) Sie haben das Gefühl, Dinge zu tun, die Sie wirklich mögen.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
8) Sie fühlen sich müde.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
9) Sie fürchten, Ihre Ziele nicht erreichen zu können.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
10) Sie fühlen sich ruhig.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
11) Sie müssen zu viele Entscheidungen treffen.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
12) Sie fühlen sich frustriert.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
13) Sie sind voller Energie.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
14) Sie fühlen sich angespannt.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
15) Ihre Probleme scheinen sich aufzutürmen.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
16) Sie fühlen sich gehetzt.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
17) Sie fühlen sich sicher und geschützt.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
18) Sie haben viele Sorgen.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

19) Sie fühlen sich von anderen unter Druck gesetzt.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
20) Sie fühlen sich entmutigt.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
21) Sie haben Spaß.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
22) Sie haben Angst vor der Zukunft.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
23) Sie haben das Gefühl, Dinge zu tun, weil Sie sie tun müssen und nicht weil Sie sie tun wollen.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
24) Sie fühlen sich kritisiert oder bewertet	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
25) Sie sind leichten Herzens.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
26) Sie fühlen sich mental erschöpft.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
27) Sie haben Probleme, sich zu entspannen.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
28) Sie fühlen sich mit Verantwortung überladen.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
29) Sie haben genug Zeit für sich.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
30) Sie fühlen sich unter Termindruck.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

PHQ-D-12

Wie stark fühlten Sie sich im Verlauf der letzten 4 Wochen durch die folgenden Beschwerden beeinträchtigt?

	nicht 0	wenig 1	stark 2
a. Sorgen über Ihre Gesundheit	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
b. Sorgen über Ihr Gewicht oder Ihr Aussehen	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
c. Wenig oder kein sexuelles Verlangen oder Vergnügen beim Geschlechtsverkehr	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
d. Schwierigkeiten mit dem Ehepartner, Lebensgefährten, Freundin/Freund	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
e. Belastung durch die Versorgung von Kindern, Eltern oder anderen Familienangehörigen	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
f. Stress bei der Arbeit oder in der Schule	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
g. Finanzielle Probleme oder Sorgen	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
h. Niemanden zu haben, mit dem man Probleme besprechen kann	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

i.	Etwas Schlimmes, das vor kurzem passiert ist	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
j.	Gedanken an schreckliche Ereignisse von früher oder Träume darüber – z. B. die Zerstörung des eigenen Heimes, ein schwerer Unfall, körperliche Gewalt oder eine sexuelle Handlung unter Zwang	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

PHQ-9P

Wie oft fühlten Sie sich im Verlauf der letzten 2 Wochen durch die folgenden Beschwerden beeinträchtigt?

	Überhaupt nicht 0	An einzelnen Tagen 1	An mehr als der Hälfte der Tage 2	Beinahe jeden Tag 3
a.	Wenig Interesse oder Freude an Ihren Tätigkeiten			
b.	Niedergeschlagenheit, Schwermut oder Hoffnungslosigkeit			
c.	Schwierigkeiten, ein- oder durchzuschlafen, oder vermehrter Schlaf			
d.	Müdigkeit oder Gefühl, keine Energie zu haben			
e.	Verminderter Appetit oder übermäßiges Bedürfnis zu essen			
f.	Schlechte Meinung von sich selbst; Gefühl, ein Versager zu sein oder die Familie enttäuscht zu haben			
g.	Schwierigkeiten, sich auf etwas zu konzentrieren, z. B. beim Zeitunglesen oder Fernsehen			
h.	Waren Ihre Bewegungen oder Ihre Sprache so verlangsamt, dass es auch anderen auffallen würde? Oder waren Sie im Gegenteil „zappelig“ oder ruhelos und hatten dadurch einen stärkeren Bewegungsdrang als sonst?			
i.	Gedanken, dass Sie lieber tot wären oder sich Leid zufügen möchten			

Wenn eines oder mehrere der bisher in diesem Fragebogen beschriebenen Probleme bei Ihnen vorliegen, geben Sie bitte an, wie sehr diese Probleme es Ihnen erschwert haben, Ihre Arbeit zu tun, Ihren Haushalt zu regeln oder mit anderen Menschen zurecht zu kommen:

Überhaupt nicht erschwert	Etwas erschwert	Relativ stark erschwert	Sehr stark erschwert
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

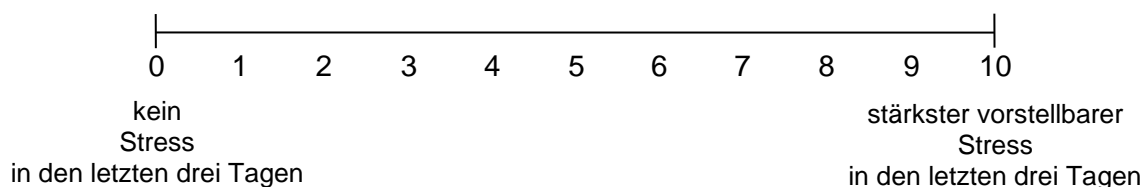
Die folgenden Fragen beschäftigen sich damit, wie häufig Sie sich während des letzten Monats durch Stress belastet fühlten. (Bitte kreuzen Sie pro Aussage eine Antwort an)

	nie 0	selten 1	manch mal 2	häufig 3	sehr oft 4
1) Wie oft hatten Sie sich im letzten Monat darüber aufgeregt, dass etwas völlig Unerwartetes eingetreten ist?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2) Wie oft hatten Sie im letzten Monat das Gefühl, wichtige Dinge in Ihrem Leben nicht beeinflussen zu können?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3) Wie oft hatten Sie sich im letzten Monat nervös und „gestresst“ gefühlt?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
4) Wie oft hatten Sie sich im letzten Monat sicher im Umgang mit persönlichen Aufgaben und Problemen gefühlt?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
5) Wie oft hatten Sie im letzten Monat das Gefühl, dass sich die Dinge nach Ihren Vorstellungen entwickeln?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
6) Wie oft hatten Sie im letzten Monat das Gefühl, mit all den anstehenden Aufgaben und Problemen nicht richtig umgehen zu können?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
7) Wie oft hatten Sie im letzten Monat das Gefühl, mit Ärger in Ihrem Leben klar zu kommen?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
8) Wie oft hatten Sie im letzten Monat das Gefühl, alles im Griff zu haben?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
9) Wie oft hatten Sie sich im letzten Monat darüber geärgert, wichtige Dinge nicht beeinflussen zu können?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
10) Wie oft hatten Sie im letzten Monat das Gefühl, dass sich die Probleme so aufgestaut haben, dass Sie diese nicht mehr bewältigen können?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

VAD

Bei der folgenden Frage sollen Sie bitte einschätzen, wie sehr Sie in den letzten drei Tagen Stress (körperlichen wie seelischen) erlebt haben.

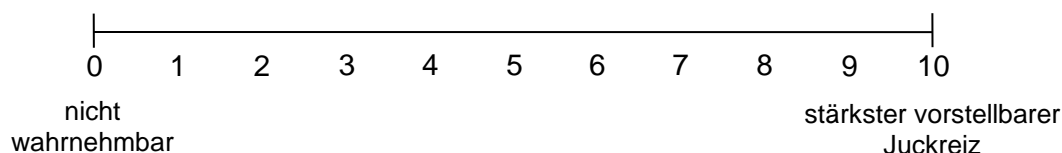
Wenn Sie kaum Stress erlebt haben machen Sie weiter links auf der Linie ein Kreuz. Wenn Sie stark Stress erlebt haben, machen Sie weiter rechts auf der Linie ein Kreuz.



VAJ

Bei der folgenden Frage sollen Sie bitte einschätzen, wie sehr Sie in den letzten drei Tagen Juckreiz empfunden haben.

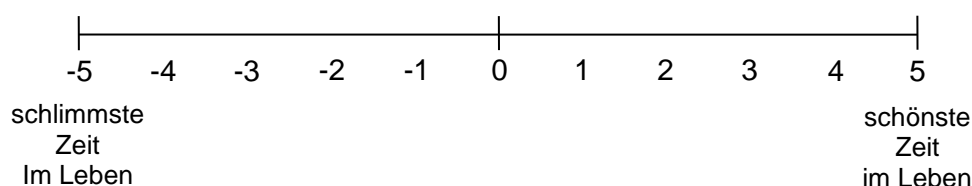
Wenn Sie kaum Juckreiz empfunden haben machen Sie weiter links auf der Linie ein Kreuz. Wenn Sie stark Juckreiz empfunden haben, machen Sie weiter rechts auf der Linie ein Kreuz.



ACSA

Bei der folgenden Frage sollen Sie bitte einschätzen, wie sehr Ihre augenblickliche Lebensqualität Ihrer Lebensqualität während der schönsten bzw. schlimmsten Zeit in Ihrem Leben ähnelt.

Wenn Ihre augenblickliche Lebensqualität stärker der schönsten Zeit im Leben ähnelt, machen Sie weiter rechts auf der Linie ein Kreuz. Wenn Ihre augenblickliche Lebensqualität stärker der schlimmsten Zeit in Ihrem Leben ähnelt, machen Sie weiter links auf der Linie ein Kreuz.



Sehr geehrte Patientin, sehr geehrter Patient!

Sie werden von uns wegen körperlicher Beschwerden. Zur vollständigen Beurteilung Ihrer vermuteten oder bereits bekannten Erkrankung bitten wir Sie im vorliegenden Fragebogen um einige persönliche Angaben. Man weiß untersucht und behandelt heute, dass körperliche Krankheit und seelisches Befinden oft eng zusammenhängen. Deshalb beziehen sich die Fragen ausdrücklich auf Ihre allgemeine und seelische Verfassung. Die Beantwortung ist selbstverständlich freiwillig. Wir bitten Sie jedoch, jede Frage zu beantworten, und zwar so, wie es für Sie persönlich **in der letzten Woche** am ehesten zutraf. Machen Sie bitte nur ein Kreuz pro Frage und lassen Sie bitte keine Frage aus! Überlegen Sie bitte nicht lange, sondern wählen Sie die Antwort aus, die Ihnen auf Anhieb am zutreffendsten erscheint! Alle Ihre Antworten unterliegen der ärztlichen Schweigepflicht.

Ich fühle mich angespannt oder überreizt gebremst

- meistens
- oft
- von Zeit zu Zeit/gelegentlich
- überhaupt nicht

Ich fühle mich in meinen Aktivitäten

- fast immer
- sehr oft
- manchmal
- überhaupt nicht

Gefühl

Ich kann mich heute noch so freuen wie früher

- ganz genau so
- nicht ganz so sehr
- nur noch ein wenig
- kaum oder gar nicht

in der Magengegend

- überhaupt nicht
- gelegentlich
- ziemlich oft
- sehr oft

Mich überkommt eine ängstliche Vorahnung, dass etwas Schreckliches passieren könnte

- ja, sehr stark
- ja, aber nicht allzu stark
- darum, wie ich
 - etwas, aber es macht mir keine Sorgen sollte wenig darum
 - überhaupt nicht
- immer

Ich habe das Interesse an meiner äußeren Erscheinung verloren

- ja, stimmt genau
- ich kümmere mich nicht so sehr
- möglicherweise kümmere ich mich zu
- ich kümmere mich so viel darum wie

Ich kann lachen und die lustige Seite der Dinge sehen

- ja, so viel wie immer
- nicht mehr ganz so viel
- inzwischen viel weniger
- überhaupt nicht

Ich fühle mich rastlos, muss immer in Bewegung sein

- ja, tatsächlich sehr
- ziemlich
- nicht sehr
- überhaupt nicht

Mir gehen beunruhigende Gedanken durch den Kopf

- einen Großteil der Zeit
- verhältnismäßig oft
- von Zeit zu Zeit, aber nicht allzu oft
- nur gelegentlich / nie

Ich blicke mit Freude in die Zukunft

- ja, sehr
- eher weniger als früher
- viel weniger als früher
- kaum bis gar nicht

Ich fühle mich glücklich

- überhaupt nicht
- selten

Mich überkommt plötzlich ein panikartiger Zustand

- ja, tatsächlich sehr oft
- ziemlich oft

- manchmal
- meistens

**Ich kann behaglich dasitzen
und mich entspannen
freuen**

- ja, natürlich
- gewöhnlich schon
- nicht oft
- überhaupt nicht

- nicht sehr oft
- überhaupt nicht

**Ich kann mich an einem guten Buch,
einer Radio- oder Fernsehsendung**

- oft
- manchmal
- eher selten
- sehr selten

Im folgenden Fragebogen finden Sie eine Reihe von Feststellungen, mit denen man sich selbst beschreiben kann. Bitte lesen Sie jede Feststellung durch und wählen Sie aus den vier Antworten diejenige aus, die angibt, wie Sie sich **jetzt**, d.h. **in diesem Moment** fühlen. Kreuzen Sie bitte bei jeder Feststellung die Zahl unter der von Ihnen gewählten Antwort an.

Es gibt keine richtigen oder falschen Antworten. Überlegen Sie bitte nicht lange und denken Sie daran, diejenige Antwort auszuwählen, die Ihren **augenblicklichen** Gefühlszustand am besten beschreibt.

	über- haupt nicht 1	ein wenig 2	ziem- lich 3	sehr 4
1) Ich bin ruhig.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2) Ich fühle mich geborgen.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3) Ich fühle mich angespannt.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
4) Ich bin bekümmert.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
5) Ich bin gelöst.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
6) Ich bin aufgeregt.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
7) Ich bin besorgt, dass etwas schiefgehen könnte.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
8) Ich fühle mich ausgeruht.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
9) Ich bin beunruhigt.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
10) Ich fühle mich wohl.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
11) Ich fühle mich selbstsicher.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
12) Ich bin nervös.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
13) Ich bin zappelig.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
14) Ich bin verkrampft.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
15) Ich bin entspannt.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
16) Ich bin zufrieden.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
17) Ich bin besorgt.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
18) Ich bin überreizt.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
19) Ich bin froh.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
20) Ich bin vergnügt.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Bitte prüfen Sie, ob Sie alle Feststellungen zutreffend beantwortet haben.

In diesen Fragen geht es um Ihre Beurteilung Ihres Gesundheitszustandes. Bitte beantworten Sie jede der Fragen, indem Sie bei den Antwortmöglichkeiten das Feld ankreuzen, das in Bezug auf die **vergangene Woche** am besten auf Sie zutrifft.

	ausgezeichnet 1	sehr gut 2	gut 3	weniger gut 4	schlecht 5
1) Wie würden Sie Ihren Gesundheitszustand im allgemeinen beschreiben?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Im Folgenden sind einige Tätigkeiten beschrieben, die Sie vielleicht an einem normalen Tag ausüben.

Sind Sie durch Ihren derzeitigen Gesundheitszustand bei diesen Tätigkeiten eingeschränkt? Wenn ja, wie stark?	ja, stark eingeschränkt 1	ja, etwas eingeschränkt 2	nein, überhaupt nicht eingeschränkt 3
2) mittelschwere Tätigkeiten, z.B. einen Tisch verschieben, staubsaugen, kegeln, Golf spielen	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3) mehrere Treppenabsätze steigen	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Hatten Sie in der vergangenen Woche aufgrund Ihrer **körperlichen** Gesundheit irgendwelche Schwierigkeiten bei der Arbeit oder anderen alltäglichen Tätigkeiten im Beruf bzw. zu Hause?

	ja 1	nein 2
4) Ich habe weniger geschafft als ich wollte.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
5) Ich konnte nur bestimmte Dinge tun.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Hatten Sie in der vergangenen Woche aufgrund **seelischer Probleme** irgendwelche Schwierigkeiten bei der Arbeit oder anderen alltäglichen Tätigkeiten im Beruf bzw. zu Hause (z.B. weil Sie sich niedergeschlagen oder ängstlich fühlten)?

	ja 1	nein 2
6) Ich habe weniger geschafft als ich wollte.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
7) Ich konnte nicht so sorgfältig wie üblich arbeiten.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

	überhaupt nicht 1	ein bisschen 2	mäßig 3	ziemlich 4	sehr 5
8) Inwieweit haben Schmerzen Sie in der vergangenen Woche bei der Ausübung Ihrer Alltagstätigkeiten zu Hause und im Beruf behindert? <small>SASE01</small>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

In diesen Fragen geht es darum, wie Sie sich fühlen und wie es Ihnen in der vergangenen Woche gegangen ist.

Wie oft waren Sie in der vergangenen Woche..	immer 1	meistens 2	ziemlich oft 3	manchmal 4	selten 5	nie 6
9) ... ruhig und gelassen?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
10) ... voller Energie?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
11) ... entmutigt und traurig?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

		immer	meistens	manch- mal	selten	nie
		1	2	3	4	5
12)	Wie häufig haben Ihre körperliche Gesundheit oder seelische Probleme in der vergangenen Woche Ihre Kontakte zu anderen Menschen (Besuche bei Freunden, Verwandten usw.) beeinträchtigt? <small>SASE01</small>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Beurteilen Sie bitte jetzt, inwiefern die folgenden Aussagen auf Ihr Denken und Handeln in den **vergangenen vier Wochen** unangenehmen oder schwierigen Situationen zutreffen.

Bitte machen Sie für jede Aussage eine Angabe.		überhaupt t nicht 1	ein bissch en 2	ziemlic h 3	sehr 4
1)	Ich habe mich mit der Arbeit oder anderen Sachen beschäftigt, um auf andere Gedanken	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2)	Ich habe mich darauf konzentriert, etwas an meiner Situation zu verändern.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3)	Ich habe mir eingeredet, dass alles nicht wahr ist.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
4)	Ich habe Alkohol oder andere Mittel zu mir genommen, um mich besser zu fühlen.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
5)	Ich habe aufmunternde Unterstützung von anderen erhalten.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
6)	Ich habe es aufgegeben, mich damit zu beschäftigen.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
7)	Ich habe aktiv gehandelt, um die Situation zu verbessern.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
8)	Ich wollte einfach nicht glauben, dass mir das passiert.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
9)	Ich habe meinen Gefühlen freien Lauf gelassen.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
10)	Ich habe andere Menschen um Rat und Hilfe gebeten.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
11)	Um das durchzustehen, habe ich mich mit Alkohol oder anderen Mitteln besänftigt.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
12)	Ich habe versucht, die Dinge von einer positiveren Seite zu betrachten.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
13)	Ich habe mich selbst kritisiert und mir Vorwürfe gemacht.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
14)	Ich habe versucht, mir einen Plan zu überlegen, was ich tun kann.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
15)	Jemand hat mich getröstet und mir Verständnis entgegen gebracht.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
16)	Ich habe gar nicht mehr versucht, die Situation in den Griff zu kriegen.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
17)	Ich habe versucht, etwas Gutes in dem zu finden, was mir passiert ist.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
18)	Ich habe Witze darüber gemacht.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
19)	Ich habe etwas unternommen, um mich abzulenken.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
20)	Ich habe mich damit abgefunden, dass es passiert ist.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
21)	Ich habe offen gezeigt, wie schlecht ich mich fühle.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
22)	Ich habe versucht, Halt in meinem Glauben zu finden.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
23)	Ich habe versucht, von anderen Menschen Rat oder Hilfe einzuholen.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
24)	Ich habe gelernt, damit zu leben.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
25)	Ich habe mir viele Gedanken darüber gemacht, was hier das Richtige wäre.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

26) Ich habe mir für die Dinge, die mir widerfahren, selbst die Schuld gegeben.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
27) Ich habe gebetet oder meditiert.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
28) Ich habe alles mit Humor genommen.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Im Folgenden finden Sie eine Liste von körperlichen Beschwerden.

Bitte geben Sie an, ob Sie im Laufe der **vergangenen sieben Tagen** unter diesen Beschwerden über kürzere oder längere Zeit gelitten haben oder immer noch leiden.

Geben Sie nur solche Beschwerden an, für die von Ärzten keine genauen Ursachen gefunden wurden und die Ihr Wohlbefinden stark beeinträchtigt haben.

Ich habe in den **vergangen 7 Tagen** unter folgenden Beschwerden gelitten:

	ja 1	nein 2
1) Erbrechen (außer während einer Schwangerschaft)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2) Bauch- und Unterleibsschmerzen (bei Frauen: außer während der Regelblutung)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3) Übelkeit (außer wegen Seekrankheit oder ähnlichem)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
4) Blähungen	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
5) Durchfall	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
6) Unverträglichkeit verschiedener Speisen	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
7) Schmerzen in Armen oder Beinen	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
8) Rückenschmerzen	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
9) Gelenkschmerzen	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
10) Schmerzen beim Wasserlassen	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
11) Andere Schmerzen (außer Kopfschmerzen)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
12) Kurzatmigkeit /Atemnot (außer bei Anstrengung)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
13) Herzrasen, Herzstolpern	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
14) Brustschmerzen	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
15) Schwindel / Benommenheit	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
16) Gedächtnisverlust	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
17) Schwierigkeiten beim Schlucken	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
18) Verlust der Stimme	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
19) Verlust des Hörvermögens (Taubheit)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
20) Sehen von Doppelbildern	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
21) Verschwommenes Sehen	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
22) Blindheit	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
23) Ohnmacht, Bewusstlosigkeit	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
24) Anfälle; Krampfanfälle	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
25) Gehbeschwerden	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
26) Lähmung oder Muskelschwäche	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
27) Harnverhaltung: Schwierigkeiten b. Wasserlassen	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

		ja 1	nein 2
28)	Gefühl des Brennens in den Geschlechtsorganen oder am After (außer beim Geschlechtsverkehr)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
29)	Sexuelle Gleichgültigkeit	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
30)	Schmerzen beim Geschlechtsverkehr	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
31)	Impotenz	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Für Frauen:

32)	Außergewöhnliche Schmerzen während der Regelblutungen	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
33)	Unregelmäßige Regelblutungen	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
34)	Verstärkte Regelblutungen	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
35)	Erbrechen während der gesamten Schwangerschaft	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Für Männer und Frauen:

36)	Auffällige Müdigkeit	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
37)	Appetitverlust	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
38)	Verstopfung	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
39)	Verstärktes Zittern oder Beben	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
40)	Verstärktes Schwitzen (außer bei Hitze)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
41)	Taubheits- oder Kribbelgefühle	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
42)	Hitzewallungen oder Kälteschauer (außer bei Frauen in den Wechseljahren)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Die folgenden Fragen beziehen sich auf die von Ihnen oben genannten Beschwerden. Falls Sie keine Beschwerden hatten, können Sie die folgenden Fragen auslassen und mit Frage 49 weitermachen.

43)	Waren Sie wegen der genannten Beschwerden bereits beim Arzt, ohne dass dieser eine genaue Ursache feststellen konnte?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
44)	Hatten diese Beschwerden Ihr Wohlbefinden sehr stark beeinträchtigt?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
45)	Nahmen Sie wegen dieser Beschwerden Medikamente?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
46)	Traten die geschilderten Beschwerden ausschließlich während Panikattacken (Angstanfällen) auf?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
47)	Begannen die ersten der genannten Beschwerden bereits vor dem 30. Lebensjahr?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Folgende Fragen sind wieder für alle zu beantworten.

		unter 6 Monaten	6 Monate bis 1 Jahr	über 1 Jahr
48)	Wie lange halten diese Beschwerden nun schon an?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
49)	Sind Sie fest überzeugt, eine schwere Krankheit zu haben, ohne dass bisher von den Ärzten eine ausreichende Erklärung gefunden wurde?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
50)	Wenn ja, haben Sie diese Überzeugung bereits seit mindestens 6 Monaten?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
51)	Haben Sie Schmerzen, die Sie stark beschäftigen?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
52)	Wenn ja, besteht dieses Problem bereits seit mindestens einem halben Jahr?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
53)	Halten Sie bestimmte Körperteile von sich für missgestaltet, obwohl andere Personen diese Meinung nicht teilen?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Viele Menschen haben irgendwann einmal in ihrem Leben ein sehr belastendes oder traumatisches Erlebnis oder werden Zeuge eines solchen Ereignisses. Bitte geben Sie für jedes der folgenden Ereignisse an, ob Sie es erlebt haben, entweder persönlich oder als Zeuge. Bitte kreuzen Sie „ja“ an, wenn dies der Fall war, und „nein“, wenn dies nicht der Fall war.

	ja 1	nein 2
1) Schwerer Unfall, Feuer oder Explosion	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2) Naturkatastrophe	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3) Gewalttätiger Angriff durch jemanden aus dem Familien- oder Bekanntenkreis	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
4) Gewalttätiger Angriff durch fremde Person	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
5) Sexueller Angriff durch jemanden aus dem Familien- oder Bekanntenkreis	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
6) Sexueller Angriff durch fremde Person	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
7) Kampfeinsatz im Krieg oder Aufenthalt im Kriegsgebiet	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
8) Sexueller Kontakt im Alter von unter 18 Jahren mit einer Person, mindestens 5 Jahre älter war	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
9) Gefangenschaft	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
10) Folter	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
11) Lebensbedrohliche Krankheit	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
12) Anderes traumatisches Ereignis	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

(falls „ja“ bei Frage 12 Bitte benennen Sie dieses Ereignis:
.....)

Wenn Sie mehrmals „ja“ angekreuzt haben, geben Sie bitte hier die Nummer
desjenigen Erlebnisses an, das Sie am meisten belastet: Nr. _____

Im folgenden sind Aussagen aufgeführt, die Menschen nach belastenden Lebensereignissen formuliert haben. Bitte beantworten Sie diese Fragen im Bezug auf Ihr oben genanntes belastendes Erlebnis:

.....

Kreuzen Sie bei jeder Aussage an, wie häufig sie innerhalb der vergangenen 7 Tage zutraf. Wenn ein solcher Vorfall während dieser Zeit nicht aufgetreten ist, kreuzen Sie bitte die Spalte „überhaupt nicht“ an.

	überhaupt nicht 1	selten 2	manch- mal 3	oft 4
1) Ich dachte daran, ohne dass ich es wollte.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2) Ich konnte mich nicht auf andere Dinge konzentrieren.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3) Ich versuchte, mich nicht aufzuregen, wenn ich daran dachte.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
4) Ich versuchte, es aus meinem Gedächtnis zu streichen.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
5) Ich konnte weder einschlafen noch durchschlafen, weil sich mir Bilder oder Gedanken daran aufdrängten.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
6) Immer wieder kamen heftige Gefühle in Bezug auf das Ereignis auf.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
7) Ich träumte davon.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
8) Ich blieb allem fern, was mich daran erinnert.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
9) Ich hatte das Gefühl, als ob ich alles nur geträumt hätte.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
10) Ich versuchte, nicht darüber zu reden.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
11) Ich hatte das Ereignis immer wieder vor Augen.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
12) Alle möglichen anderen Dinge erinnerten mich immer wieder daran.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
13) Ich war mir bewusst, dass sich immer noch viele Gefühle damit verbinden, aber ich setzte mich nicht mit ihnen auseinander.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
14) Ich versuchte, nicht daran zu denken.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

15) Mit jeder Erinnerung kamen wieder die alten Gefühle hoch.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
16) Meine Gefühle in Bezug auf das Ereignis waren wie abgestumpft.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Nun bitten wir Sie noch um folgende Angaben zu Ihrer Person:

Alter:	<input type="radio"/> Jahre	Leben Sie allein?	<input type="radio"/> ja	<input type="radio"/> nein
Geschlecht:	<input type="radio"/> Männlich <input type="radio"/> Weiblich	Wenn <i>nein</i> , wer lebt in Ihrem Haushalt (bitte mit Verwandtschafts-angabe und Alter) ?:	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Gewicht: Körpergröße	<input type="radio"/> kg <input type="radio"/> cm		<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Höchster Schulabschluß:	<input type="radio"/> ohne <input type="radio"/> Volksschule/Hauptschule <input type="radio"/> Mittlere Reife <input type="radio"/> Abitur/Fachabitur <input type="radio"/> Hochschulabschluß/ Fachhochschulabschluß	Erwerbstätigkeit:	<input type="radio"/> in Ausbildung <input type="radio"/> erwerbstätig <input type="radio"/> Hausmann/Hausfrau <input type="radio"/> arbeitslos <input type="radio"/> erwerbsunfähig/ Vorruhestand <input type="radio"/> Altersruhestand	
Wie viele Stunden arbeiten Sie pro Woche?			
Arbeiten Sie selbständig/eigenverantwortlich?		<input type="radio"/> ja	<input type="radio"/> nein	
Füllt Ihre Arbeit Sie aus?		<input type="radio"/> ja	<input type="radio"/> nein	
Herrscht ein angenehmes Arbeitsklima?		<input type="radio"/> ja	<input type="radio"/> nein	
Würden Sie sich mehr Arbeit wünschen?		<input type="radio"/> ja	<input type="radio"/> nein	
Würden Sie sich Arbeitsentlastung wünschen?		<input type="radio"/> ja	<input type="radio"/> nein	
Leiden Sie an einer chronischen Erkrankung, mit der Sie in ärztlicher Behandlung sind?		<input type="radio"/> ja	<input type="radio"/> nein	

Wenn ja,

- Bluthochdruck
- Koronare Herzkrankheit / KHK
- Herzinsuffizienz
- Zuckerleiden /Diabetes mellitus oder gestörte Glukosetoleranz
- Übergewicht Adipositas (Body Mass Index [BMI] über 30 oder Taillenumfang über 90 cm bei Männern, über 85 cm bei Frauen)
- erhöhtes Cholesterin im Blut / Hypercholesterinämie
- erhöhte Blutfette / Dyslipidämie
- Eiweiß im Urin / Mikroalbuminurie

Autoimmunerkrankung, wenn ja, welche:

Tumorleiden / Krebs, wenn ja welcher:

Allergische Erkrankungen, wenn ja, welche:

Andere chronische Erkrankung, wenn ja, welche:

psychische Erkrankung, wenn ja, welche:

Andere:

Fühlen Sie sich von dieser Erkrankung wesentlich eingeschränkt?

ja

nein

Nehmen Sie wegen dieser weiteren Erkrankung regelmäßig verschreibungspflichtige Medikamente?

ja

nein

Wenn ja, welche:

- _____
- _____
- _____
- _____
- _____
- _____
- _____
- _____

Rauchen Sie?

nein ja:Zigaretten/Tag

Nehmen Sie andere Genussmittel regelmäßig zu sich?

nein

ja: tgl..... T. Kaffee, Gl. Cola, T. schwarzen oder grünen Tee

tgl..... Fl. Bier, Gl. Wein o.ä., cl hochprozentigen Alkohol o.ä.
 tgl..... Joints,
 weitere Stimulanzien:, sonstiges:

Neigen Sie zu übermäßigem Essen?

nein

ja (bitte Angabe welche Nahrungsmittel, zu welcher Tageszeit, wie oft in der Woche u.ä.):

.....

Welche Nahrungsmittel bevorzugen Sie?

Essen Sie eher Fett und Kohlehydratreich ? nein ja
 Wieviele Portionen Gemüse und Obst essen Sie pro Tag ?Portionen
 Wie häufig in der Woche essen Sie Kohl (z.B. Rotkohl, Brokoli, Blumenkohl) ?x pro W.
 Wie häufig in der Woche essen Sie rotes Fleisch (Rind, Schwein, Lamm) ? x pro W.
 Wie häufig in der Woche essen Sie fetten Seefisch wie Lachs, Leinsamen und andere Lebensmittel, die Omega-3-Fettsäuren enthalten ? x pro W.
 Essen Sie eher Vollkornprodukte als Weismehlprodukte ? nein ja

Leiden Sie unter Schlafschwierigkeiten ?

		ich schlafe schlecht ein	<input type="radio"/> nein	<input type="radio"/> ja
<input type="radio"/> nein	ja:	Ich wache oft auf	<input type="radio"/> nein	<input type="radio"/> ja
		Wenn ich aufwache, kann ich schlecht wieder einschlafen	<input type="radio"/> nein	<input type="radio"/> ja
		Ich komme morgens nicht aus dem Bett	<input type="radio"/> nein	<input type="radio"/> ja

Haben Sie in den letzten drei Tagen unter einem der nebenstehende Symptome gelitten ?

		Schwitzen	<input type="radio"/> nein	<input type="radio"/> ja
<input type="radio"/> nein	ja:	Kopfschmerz	<input type="radio"/> nein	<input type="radio"/> ja
		Hautjucken	<input type="radio"/> nein	<input type="radio"/> ja
		Magen/Darmschmerzen und Verdauungsstörung	<input type="radio"/> nein	<input type="radio"/> ja
		Herzklopfen/Herzrasen	<input type="radio"/> nein	<input type="radio"/> ja
		Ohrensausen	<input type="radio"/> nein	<input type="radio"/> ja

Treiben Sie regelmäßig Sport ?

nein

ja:.....bitte angeben welchen und wie oft/h pro Woche)

Sind Sie besonderen körperlichen Belastungen ausgesetzt (z.B. Pflege von Angehörigen, kleine Kinder im Haushalt, Schichtdienst u.ä.) ?

nein

ja:.....(bitte Art der Belastung angeben)

Wie schätzen Sie die Summe ihrer Belastungen ein: leiden Sie an Stress?

nein

ja:.....(bitte angeben, ob chronisch oder akut)

Was tun Sie in Ihrer Freizeit / um sich zu entspannen?

nichts

- O Hobbies:.....(bitte angeben welche, wie viele h/w)
- O Lesen:.....(bitte was [z.B. Zeitschrift], wie viele h/w)
- O Fernsehen:.....(bitte was [z.B. Sendungen], wie viele h/w)
- O Computer:.....(bitte was [z.B. Spiele], wie viele h/w)
- O Familie:.....(bitte gemeinsame Tätigkeiten angeben, wie viele h/w)
- O Freunde:.....(bitte gemeinsame Tätigkeiten angeben, wie viele h/w)
- O Haustiere:.....(bitte welche, wie viele h/w)
- O Garten:.....(bitte welche Tätigkeit, wie viele h/w)
- O Sonstige:.....(wie viele h/w)

Haben Sie Erfahrungen mit folgenden Entspannungsmethoden:	schon oft angewendet	schon mal probiert	unbekannt
autogenes Training	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Yoga	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Feldenkrais-Methode	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Meditation	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
progressive Muskelrelaxation	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
andere Methode	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

	sehr gut	eher gut	neutral	eher schlecht	sehr schlecht
Welche Einstellung haben Sie gegenüber Entspannungsmethoden im Allgemeinen?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Was glauben Sie, wie Ihnen Entspannungsmethoden helfen würden?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Wenn sie an Neurodermitis leiden, wann trat die Neurodermitis bei Ihnen das erste Mal auf?	im Kindesalter	<input type="radio"/>
	im Erwachsenenalter	<input type="radio"/>
Leiden (oder litten) Familienangehörige von Ihnen an Neurodermitis?	nein	<input type="radio"/>
	Mutter	<input type="radio"/>
	Vater	<input type="radio"/>
	Geschwister	<input type="radio"/>
Wieviele Neurodermitis-Schübe hatten Sie im letzten Jahr?	keine	<input type="radio"/>
	einen bis drei	<input type="radio"/>
	mehr als drei	<input type="radio"/>
	ohne Unterbrechung	<input type="radio"/>

Welche Medikamente verwenden Sie zur Behandlung Ihrer Haut?	<input type="radio"/> nur externe	<input type="radio"/> interne und externe
Externe (Cremes, Salben etc. bitte mit Angabe wie oft tgl. und welche Körperstellen/-Oberfläche)	<input type="radio"/>	
	<input type="radio"/>	
	<input type="radio"/>	
	<input type="radio"/>	
	<input type="radio"/>	
Interne (Tabletten, Kapseln, Spritzen etc. bitte mit Angabe wie viel mg und wie oft tgl.)	<input type="radio"/>	
	<input type="radio"/>	
	<input type="radio"/>	
	<input type="radio"/>	
	<input type="radio"/>	
	<input type="radio"/>	

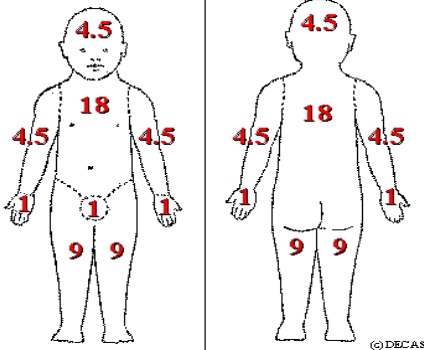
Hier ist Platz für Ihre Anmerkungen, Anregungen oder Ergänzungen

Wir danken Ihnen herzlich für Ihre Mitarbeit.

Bestimmung des SCORAD-Index (die grau unterlegten Felder müssen nicht ausgefüllt werden¹)

A: Ausmaß der Hautläsion

Ermittlung (9er Regel): % je Körperteil angeben wobei das ganze Körperteil = 100% gewertet wird. Bitte nur Hautareale angeben die entzündet sind, nicht solche, die lediglich trocken sind.



Kopf	_____	(1-9)
Linker Arm	_____	(1-9)
Rechter Arm	_____	(1-9)
Linkes Bein	_____	(1-9)
Rechtes Bein	_____	(1-9)
Rumpf-Vorderseite	_____	(1-18)
Rumpf-Rückseite	_____	(1-18)
Hände und Genitalbereich	_____	(1-5)

Summe _____

B: Intensität einzelner Symptome (1-3)

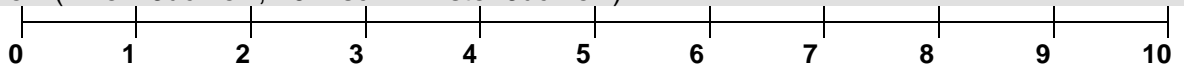
- Rötung - Erythem _____
- Schwellung oder rauhe Haut – Ödem- / Papelbildung _____
- Nässen / Krusten _____
- Kratzer - Excoriationen _____
- Verdickung der Haut und Verlust des Hautreliefs - Lichenifikation _____
- Hauttrockenheit der nicht-erkrankten Haut (nur in nichtläsionalen Arealen einschätzen) _____

Score	
0 =	nicht vorhanden
1 =	gering
2 =	mäßig
3 =	stark

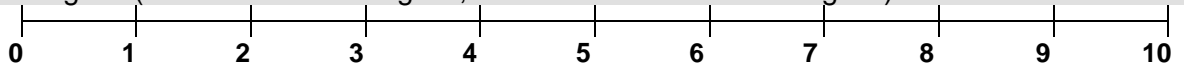
Summe _____

C: Subjektive Symptome (0-10, durchschnittlicher Wert in den letzten Drei Tagen)

Juckreiz (= kein Juckreiz, 10 = schlimmster Juckreiz)



Schlaflosigkeit (0 = keine Schlaflosigkeit, 10 = schlimmste Schlaflosigkeit)



Summe _____

SCORAD:	A / 7	+	7 B / 2	+	C	=	SCORAD
	_____		_____		_____		_____

Umschlag der Hautfarbe durch Kratzen - Dermographismus O rot O weiß

¹ Literatur: Kunz B, Oranje AP, Labreze L, Stalder JF, Ring J, Taieb A: Clinical validation and guidelines for the SCORAD index: consensus report of the European Task Force on Atopic Dermatitis. Dermatology. 1997;195(1):10-9.

Einwilligungserklärung

Für die wissenschaftliche Auswertung der Fragebögen, Aufzeichnungen und erfassten Laborwerte und zur Qualitätssicherung ist Ihre schriftliche Einwilligung nötig. Diese ist völlig freiwillig und unabhängig von einer Behandlung. Sie können Ihre Einwilligung jederzeit und ohne Angabe von Gründen widerrufen, ohne dass Ihnen hieraus Nachteile für Ihre weitere Behandlung entstehen. Die Daten werden pseudonymisiert, d.h. nicht unter Ihrem Namen, sondern unter einem mehrstelligen Code gespeichert. Die Verbindung zwischen Ihrem Namen und Ihren Daten kann nur mit einer Schlüsselliste hergestellt werden, die getrennt aufbewahrt wird. Für die wissenschaftliche Endauswertung werden Ihre Daten vollständig anonymisiert, d.h. es gibt keinen Bezug mehr zu Ihrem Namen. Sie haben jederzeit ein Einsichts- und Widerrufsrecht Ihrer Daten.

Hiermit erkläre ich mich einverstanden, dass die von mir ausgefüllten Fragebögen, labordiagnostischen Befunde und gelegentlich durchgeführte Video- oder Audioaufnahmen von Therapiesitzungen im Rahmen der internen Qualitätssicherung der Klinik verwendet werden dürfen. Eine Auswertung in Forschungsprojekten erlaube ich in anonymisierter Form.

Ort, Datum	Unterschrift
------------	--------------

Hiermit erkläre ich mich einverstanden, dass mit mir zum Zwecke von Nachuntersuchungen Kontakt aufgenommen werden darf.

Ort, Datum	Unterschrift
------------	--------------

9.2 Publikationsverzeichnis

Harb, H.; González-de-la-Vara, M.; Thalheimer, L.; Klein, U.; Renz, H.; Rose, M. et al. (2017): Assessment of Brain Derived Neurotrophic Factor in hair to study stress responses: A pilot investigation. In: *Psychoneuroendocrinology* 86, S. 134–143. DOI: 10.1016/j.psyneuen.2017.09.007.

Ehrenwörtliche Erklärung

„Hiermit erkläre ich, dass ich die vorliegende Arbeit selbständig und ohne unzulässige Hilfe oder Benutzung anderer als der angegebenen Hilfsmittel angefertigt habe. Alle Textstellen, die wörtlich 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

Zuallererst möchte ich meiner Betreuerin Prof. Dr. Eva Peters meine ausdrückliche Dankbarkeit ausdrücken. Ihre fachliche Anleitung und ermutigenden Worte haben maßgeblich dazu beigetragen, dass diese Doktorarbeit erfolgreich abgeschlossen werden konnte. Im Zuge dessen möchte ich mich auch sehr bei Susanne Tumala und Sandra Laux bedanken, die mich mit ihrer Expertise im Labor und im Zwischenmenschlichen Bereich, sicher durch die Hürden einer experimentellen Forschungsarbeit leiteten. Danke an meine Eltern für das grammatikalische Korrekturlesen und die offenen Ohren. Danke an meinen Bruder Daniel Brunner für das inhaltliche und formale Korrekturlesen. Danke an Beatrix Bester, die mich aus meinem größten Motivationsloch herausgeholt und weitergepusht hat. Ein sehr großer Dank gilt meinem Partner Elias Rau, der sich über die Jahre kein einziges Mal über meine wiederkehrenden Klagen bezüglich der Doktorarbeit beschwert hat. Im Gegenteil, ohne seine wissenschaftliche Expertise und mentale Unterstützung wäre diese Arbeit niemals möglich gewesen. Der letzte Dank geht an mich selbst. Einfach nur fürs Durchhalten.