

Examensstress beeinflusst neuroendokrine Mediatoren mit
Auswirkungen auf die Immunantwort und Geweberegeneration
bei gesunden jungen Frauen

Inauguraldissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin

des Fachbereichs Medizin

der Justus-Liebig-Universität Gießen

vorgelegt von Müller, Yvonne, geborene Brysch

aus Grünstadt

Gießen 2022

Aus dem Fachbereich Medizin der Justus-Liebig-Universität Gießen

Klinik für Psychosomatik und Psychotherapie

Gutachterin: Prof. Dr. med. Eva Peters

Gutachter: Prof. Dr. med. Andreas Schäffler

Tag der Disputation: 17.02.2022

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

Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis	IV
Abkürzungsverzeichnis.....	IX
1 Einleitung	1
1.1 Stressdefinitionen	2
1.1.1 Definition nach Selye	2
1.1.2 Definition nach Lazarus	3
1.2 Die Stressachsen und die physiologische Stressantwort	4
1.2.1 Die sympathische Achse (SA).....	5
1.2.2 Die Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-Achse (HHNA).....	5
1.2.3 Die Neuropeptid-Neurotrophin-Achse (NNA).....	7
1.3 Das Immunsystem und die TH-Antwort	12
1.3.1 Leukozyten als Mediatoren der Immunantwort	12
1.3.2 Entstehung von TH-1-Zellen.....	12
1.3.3 Entstehung von TH-2-Zellen.....	13
1.4 Akuter und chronischer Stress mit Konsequenzen für die TH-Antwort	14
1.4.1 Akuter Stress führt zur TH-1-Antwort	15
1.4.2 Chronischer Stress führt zur TH-2-Antwort.....	16
1.5 Die Kommunikation zwischen zentralem Nervensystem (ZNS) und Immunsystem.....	18
1.6 Der Haarfollikel als Modell für Geweberegeneration	20
1.7 Die Anatomie des Haares	21
1.7.2 Die Entwicklung des Haares	25
1.7.3 Der Haarwachstumszyklus	25
1.7.4 Das Anagen	27
1.7.5 Das Katagen.....	27
1.7.6 Das Telogen.....	28

1.8	BDNF und Haarwuchskontrolle am Mausmodell	29
1.8.1	BDNF und seine Rezeptoren werden beim murinen Haarfollikel exprimiert	29
1.8.2	Der Einfluss von BDNF auf die embryonale Entwicklung des murinen Haarfollikels	31
1.8.3	BDNF induziert das Katagen bei Mäusen	32
1.9	Alopecia areata als Beispiel für die Wirkung von BDNF an p75	33
2	Ziel der Arbeit	34
3	Material und Methoden	35
3.1	Rekrutierung der Probandinnen und Probeentnahme	35
3.2	Blutprobenabnahme und Verarbeitung	37
3.3	Isolation der PBMCs (Peripheral Blood Mononuclear Cells)	37
3.4	Grundlagen des Cytometric Bead Array (CBA)	38
3.5	Prinzip und Durchführung der Durchflusszytometrie und der CBA	39
3.6	Speichelprobenentnahme und Verarbeitung	39
3.7	Bestimmung der Stressmediatoren mittels ELISA	40
3.8	Trichogramm: Akquirierung und Bewertung	40
3.9	Psychometrische Beurteilung	41
3.9.1	Daily Hassles and Uplifts Scales (DHUS)	42
3.9.2	Perceived Stress Questionnaire (PSQ)	42
3.9.3	Trierer Inventar zum chronischen Stress (TICS)	43
3.9.4	Impact of Event Scale (IES)	43
3.9.5	Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS)	44
3.9.6	State-Trait Anxiety Inventory (STAI-trait)	44
3.9.7	Screening for Somatoform Symptoms (SOMS)	45
3.9.8	Short Form Health Survey-12 (SF-12)	45
3.9.9	Der COPE-Fragebogen	46
3.9.10	Selbstwirksamkeit-Optimismus-Pessimismus-Fragebogen (SWOP-K9)	46
3.9.11	(RSES)	47

3.9.12	Mehrdimensionaler Befindlichkeitsfragebogen (MDBF)	47
4	Statistische Analyse.....	48
5	Ergebnisse.....	49
5.1	Charakteristika der Studiengruppen	49
5.2	Cortisol und BDNF zeigen gegenläufige Expressionsmuster	51
5.2.1	Morgendliches Serumcortisol zeigt eine erniedrigte Konzentration	51
5.2.2	Cortisolkonzentration im Speichel	52
5.2.3	BDNF-Konzentration ist erhöht	54
5.3	Zytokinexpression	55
5.3.1	IL-6 und -10 fallen ab.....	55
5.3.2	Das TH-1/TH-2-Verhältnis steigt zum Zeitpunkt T2 innerhalb der Examensgruppe	57
5.4	Vermindertes Haarwachstum in der Examensgruppe	62
5.5	Psychometrische Datenerhebung.....	66
5.5.1	Examensstress verursacht vermehrte Anspannung und Anforderung und vermindert die Freude.....	66
5.5.2	Examensstress erzeugt vermehrte Arbeitsunzufriedenheit, chronische Besorgnis und sozialen Stress.....	71
5.5.3	Examensstress verursacht frühzeitig erhöhte State-Angst	75
5.5.4	Examensstress verursacht Unruhe	76
5.5.5	Examensstress führt in der Postexamenszeit zu einem starken Abfall von Passiv-vermeidender Bewältigung	78
6	Diskussion	81
6.1	Kurzzusammenfassung der Ergebnisse	81
6.2	Einordnung in den aktuellen Stand der Literatur	83
6.3	Limitationen der vorliegenden Dissertationsarbeit	88
6.3.1	Methodenkritik	88
6.3.2	Ergebniskritik	90
6.4	Fazit und Ausblick.....	91

7	Zusammenfassung	93
8	Abstract.....	95
9	Literaturverzeichnis	96
	Abbildungsverzeichnis.....	105
	Tabellenverzeichnis	108
	Danksagung.....	109

*Du kannst einen Elefanten festhalten,
wenn er fliehen,
aber nicht das kleinste Haar auf deinem Kopf,
wenn es fallen will.*

Gerhard Hauptmann (1862–1946)

*Solange es Haare gibt
liegen sich Menschen in denselben.*

Heinz Erhardt (1909–1979)

Everyone knows what stress is, but nobody really knows.

Hans Selye (1907–1928)

Ein graues Haar steckt all die andern an.

Robert Hamerling (1830–1889)

Abkürzungsverzeichnis

ACTH	Adrenocorticotropes Hormon
AG	Antigen
AK	Antikörper
APZ	Antigenpräsentierende Zellen
BDNF	Brain-derived neurotrophic factor
ConA	Concanavalin A
CD	Cluster of Differentiation
CRH	Corticotropin-Releasing Hormone
CBA	Cytometric Bead Array
DSM-IV	Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorder
ELISA	Enzyme-linked Immunosorbent Assay
EOS	Eosinophile Granulozyten
FACS	Fluorescence Activated Cell Sorting
HHNA	Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-Achse
ICD-10	International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems
Ig	Immunglobulin
IHC	Immunhistochemie
IFN- γ	Interferon- γ
IL	Interleukin
G-CSF	Granulozyten-Kolonien-stimulierender Faktor
MZ	Mastzellen
NGF	Nerve Growth Factor

NK	Natürliche Killerzellen
NK1-R	Tachykinin-Neurokinin-1-Rezeptor
NK2-R	Tachykinin-Neurokinin-2-Rezeptor
NNA	Neuropeptid-Neurotrophin-Achse
NNM	Nebennierenmark
NNR	Nebennierenrinde
NO	Stickstoffmonoxid
PBS	Phosphatgepufferte Salzlösung
PHA	Phythämagglutinin
PBMC	Peripheral Blood Mononuclear Cell
SA	Sympathische Achse
Sf	Standardfehler
SNS	Sympathisches Nervensystem
SP	Substanz P
RT	Raumtemperatur
TH	T-Helferzelle
TGF	Transforming-Growth-Factor
TNF- α	Tumornekrosefaktor- α
TrkA	Tyrosin-Kinase-A-Rezeptor
TrkB	Tyrosin-Kinase-B-Rezeptor
VEGF	Vascular-Endothelial-Growth-Factor
VCAM-1	Vascular-Cell-Adhesion-Molecule
VLA-4	Very-Late-Antigen 4

1 Einleitung

Stress ist der Versuch des Organismus, sich an unterschiedlichste Belastungen wie Hitze oder körperliche Schädigungen anzupassen (Plaumann et al., 2006, Selye, 1950). Um dies zu schaffen, aktiviert der Organismus die sogenannten Stressachsen, welche mit den unterschiedlichsten Botenstoffen die physiologische Stressreaktion in Gang bringen. Neben den beiden traditionellen Stressachsen, sympathische Stressachse (SA) und Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinde-Achse (HHNA), gibt es in den letzten Jahren vermehrt Hinweise auf eine dritte Stressachse, die Neuropeptid-Neurotrophin-Achse (NNA) (Köhle et al., 2018).

Eine Über- bzw. Fehlfunktion des Immunsystems bzw. der Stressachse kann zu den unterschiedlichsten Pathologien führen, wie zum Beispiel einer gestörten Wundheilung oder einer überschießenden Entzündungsreaktion, denn eine veränderte Stressachsenaktivität hat Einfluss auf das Immunsystem und umgekehrt (Köhle et al., 2018). Um Stress messbar zu machen, kann Stress zum einen unter standardisierten Bedingungen im Labor erzeugt werden. Diese Laborstressoren können Lärm oder extreme Temperaturen sein. Zum anderen gibt es die Möglichkeit, Individuen mit stressvollen Ereignissen zu konfrontieren, zum Beispiel einer Prüfungssituation.

Im Folgenden werden zunächst verschiedene Definitionen des Begriffs „Stress“ vorgestellt, um das dieser Arbeit zugrundeliegende Verständnis des Begriffs zu verdeutlichen (Abschnitt 1.1). Im Anschluss werden die verschiedenen Stressachsen und die physiologische Stressantwort dargestellt, welche die Grundlage für die Untersuchung von Stress in der medizinischen Forschung bilden (Abschnitt 1.2). Im darauffolgenden Abschnitt 1.3 stehen die Grundlagen des Immunsystems und der TH-Immunantwort im Fokus, deren Rolle bei der Stressantwort im Abschnitt 1.4 dargelegt wird. Im Abschnitt 1.5 wird die für die vorliegende Arbeit relevante Kommunikation zwischen dem Immunsystem und dem zentralen Nervensystem beschrieben. Aufbauend auf diesen Grundlagen folgen in den Abschnitten 1.6 bis 1.8 Beschreibungen des Haarfollikels, der Anatomie des Haares und der Rolle von BDNF in der Haarwuchskontrolle. Die Einleitung endet mit einer beispielhaften Darstellung der Wirkung von BDNF an p75 bei einer Alopecia areata.

1.1 Stressdefinitionen

Dieser Abschnitt widmet sich zwei historischen Stressdefinitionen: der klassischen Definition von Hans Selye und der der dieser Arbeit zugrundeliegenden Definition von Richard Lazarus.

1.1.1 Definition nach Selye

Im Jahr 1950 prägte Hans Selye den Begriff Stress (Selye, 1950). Er beschreibt Stress als eine unspezifische Anpassungsreaktion des Körpers auf jeglichen Umwelteinfluss, sei er angenehmer oder unangenehmer Natur, wobei die Intensität des Stresserlebens offenbar von der Möglichkeit abhängt, die Einwirkung eines solchen Umwelteinflusses aktiv zu modulieren. Dabei unterscheidet er zwischen der ersten Phase, der Alarmreaktion, gefolgt von der Phase des Widerstands und schließlich der Erschöpfungsphase (siehe Abbildung 1). Zudem unterscheidet er zwischen positivem Stress, dem Eustress, auf den der menschliche Körper positiv reagiert, und negativem Stress, dem Distress, auf den der Körper mit Abwehr reagiert. Außerdem stellte er zuerst den Zusammenhang zwischen der Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-Achse (HHNA) und der Stressantwort her (siehe Abschnitt 1.2.2). Er prägte den Begriff des Stressors als einen Stress erzeugenden Reiz (Szabo, 1998).

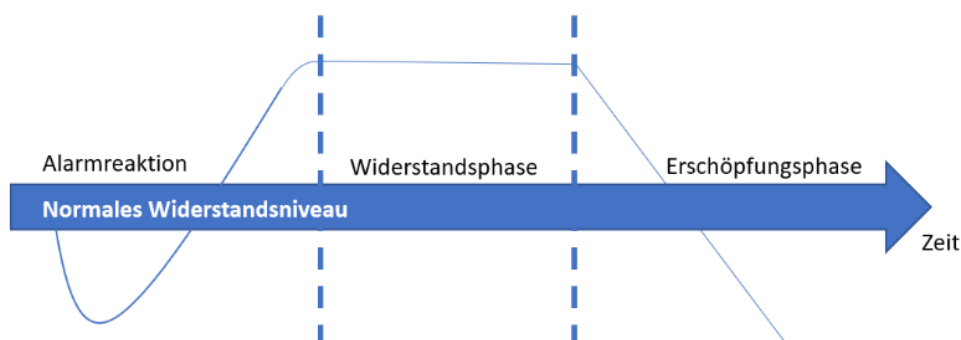


Abbildung 1: Physiologische Anpassungsreaktion, modifiziert nach Selye (Selye).

Selye beschreibt drei Phasen der Stressreaktion: die Alarmreaktion als erste Reaktion auf einen Stressor und Vorbereitung auf eine Reaktion des Organismus, die Widerstandsphase zur Bewältigung der Stresssituation und die Erschöpfungsphase im Falle einer nicht bewältigten Stresssituation.

1.1.2 Definition nach Lazarus

Im Jahr 1974 veröffentlichte Richard Lazarus das sogenannte transaktionale Stressmodell als weiteren Meilenstein der Stressforschung (Lazarus, 1991). Dabei wird ein Bewertungsprozess zwischen Stressor und Stressreaktion zwischengeschaltet. Nicht mehr die Beschaffenheit des Reizes, sondern die subjektive Bewertung durch den Betroffenen ist entscheidend. Unter Zuhilfenahme der Emotion und Kognition werden potenziell gefährliche Situationen (Stress) primär als Herausforderung, Bedrohung oder Schädigung eingestuft. In einer zweiten Bewertung überprüft das Individuum, ob ausreichend Ressourcen (z. B. Intelligenz, Finanzstatus, soziales Netzwerk) zur Bewältigung der Situation zur Verfügung stehen. Nach dieser sekundären Einschätzung kann der Stress bewältigt werden (Folkman, 1979). Nach Lazarus ist Stress die Überforderung des Individuums angesichts mangelnder zur Verfügung stehender Ressourcen (Lazarus, 1976, Filipp, 1995). Er führte den Begriff des Coping ein, worunter Stressbewältigung, Problemlösungsverhalten sowie biologische Verhaltensanpassungen verstanden werden. Es werden das problemorientierte, emotionsorientierte und bewertungsorientierte Coping differenziert.

„Unter Bewältigungsverhalten werden alle jene Versuche verstanden, die Menschen bei belastenden Lebensereignissen einsetzen, um mit internen oder externen Anforderungen umzugehen, d. h. wie sie solche Anforderungen meistern, tolerieren oder aber auch – sofern möglich – vermeiden.“ (Köhle et al., 2018), S. 280

Die Definition nach Lazarus liegt der vorliegenden Arbeit zugrunde.

Da Stress im Körper verschiedene Reaktionen auslöst, die sowohl das Nervensystem als auch das Immunsystem betreffen, sollen im Folgenden die verschiedenen Stressachsen als physiologische Reaktion auf Stressoren näher beschrieben werden. Die biologischen Effekte von Stress stellen zudem wichtige Outcome-Parameter für die Messung von Stressreaktionen in klinischen Studien dar.

1.2 Die Stressachsen und die physiologische Stressantwort

Nachdem im letzten Abschnitt auf die Stresstheorien eingegangen wurde, sollen nun die Stressachsen und ihre physiologische Reaktion auf Stressoren näher beschrieben werden. Traditionell werden zwei Stressachsen beschrieben, der sympathische Zweig des autonomen Nervensystems (SA) und die Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-Achse (HHNA). In letzter Zeit ist jedoch immer häufiger auch die Rede von einer dritten Stressachse, der Neuropeptid-Neurotrophin-Achse (NNA).

Diese drei Stressachsen sind in Abbildung 2 schematisch dargestellt und werden im Folgenden im Detail vorgestellt.

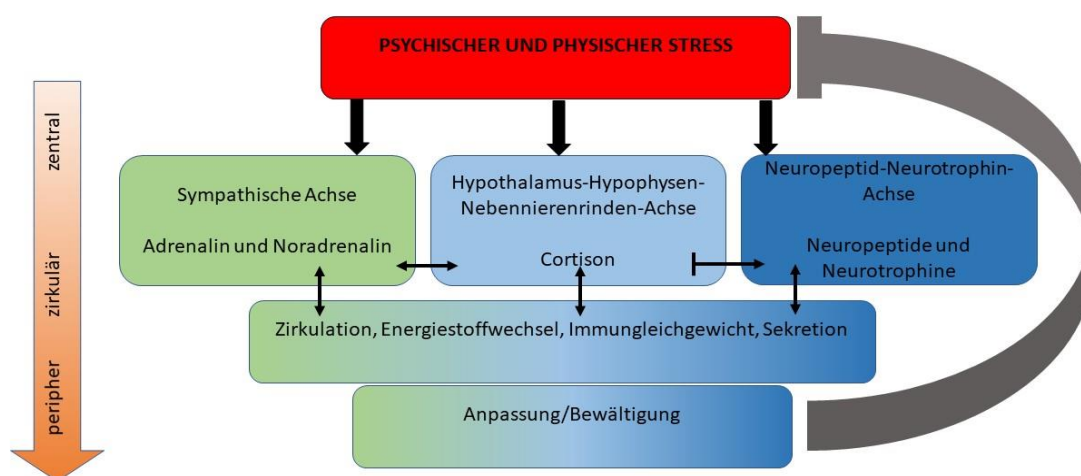


Abbildung 2: Schematische Darstellung der drei Stressachsen, modifiziert nach: (Peters et al., 2012).

Die in neuerer Zeit beschriebene NNA-Achse bildet zu den traditionellen SA- und HHNA-Achsen die dritte Stressachse. Unter physiologischen Bedingungen bewirkt die Ausschüttung von Stressmediatoren (Adrenalin/Noradrenalin, Cortison, Neuropeptide oder Neurotrophine) in Abhängigkeit von der Stressachse eine Anpassungsreaktion an den Stressor und eine rasche Bewältigung der Stresssituation. Unter physiologischen Bedingungen bewirkt eine vermehrte Ausschüttung der Stressmediatoren keine oder eine verzögerte Anpassung an die Stresssituation.

1.2.1 Die sympathische Achse (SA)

Das organische Korrelat dieser sympathischen Achse ist das Nebennierenmark (NNM). Hier werden die Botenstoffe Adrenalin (A) und Noradrenalin (NA) produziert. Dabei unterliegt das NNM einer unmittelbaren Kontrolle durch das Nervensystem (Golenhofen, 1997). Von den vegetativen Zentren im Hypothalamus wird das NNM über sympathische, cholinerge Nervenfasern zur Abgabe seiner Hormone stimuliert. Somit ist dieses Hormonsystem in Bruchteilen von Sekunden einsatzbereit und für besonders schnelle Alarmreaktionen geeignet. Durch Adrenalin werden u. a. das Herz- und Kreislaufsystem stimuliert, um so den Körper in eine erhöhte Leistungs- und Abwehrbereitschaft zu versetzen (Golenhofen, 1997). NA wirkt zentral, indem es zu einer katabolen Stoffwechsellage führt: Glukoneogenese, Glukogenolyse, Lipolyse und Proteinmetabolismus werden verstärkt. Blutdruck und Herzfrequenz steigen an, die Gefäße des Herzens, der Lunge und der Muskeln dilatieren, während die Gefäße von Darm, Niere und Haut kontrahieren (Schreckreaktion). Zudem wirkt NA stimulierend auf die Produktion des Corticotropin-Releasing Hormone (CRH) (Golenhofen, 1997). Peripher führt NA zu einer Immunmodulation. Organismen, die akutem Stress ausgesetzt sind, reagieren mit einer Aktivierung des SNS und neben der Ausschüttung von A und NA auch mit der Ausschüttung von Interferon- γ (INF- γ), einem Mediator der TH-1-Antwort (siehe Abschnitt 1.4). Dies führt zu einer Steigerung der zellulären Immunreaktion (Dhabhar et al., 2000).

1.2.2 Die Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-Achse (HHNA)

Das organische Korrelat der HHNA ist die Nebennierenrinde (NNR), welche in die Kontrolle von Hypothalamus und Hypophyse eingebettet ist (siehe Abbildung 3). Im Hypothalamus wird CRH gebildet, das im Hypophysenvorderlappen die Produktion des adrenocorticotropen Releasing Hormone (ACTH) fördert (Elenkov and Chrousos, 2006). Unter anderem besitzen Mastzellen Rezeptoren für CRH und werden durch CRH zur vermehrten Degranulation stimuliert (Elenkov and Chrousos, 2006). ACTH wiederum regt die Produktion von Cortisol in der Zona fasciculata der NNR an.

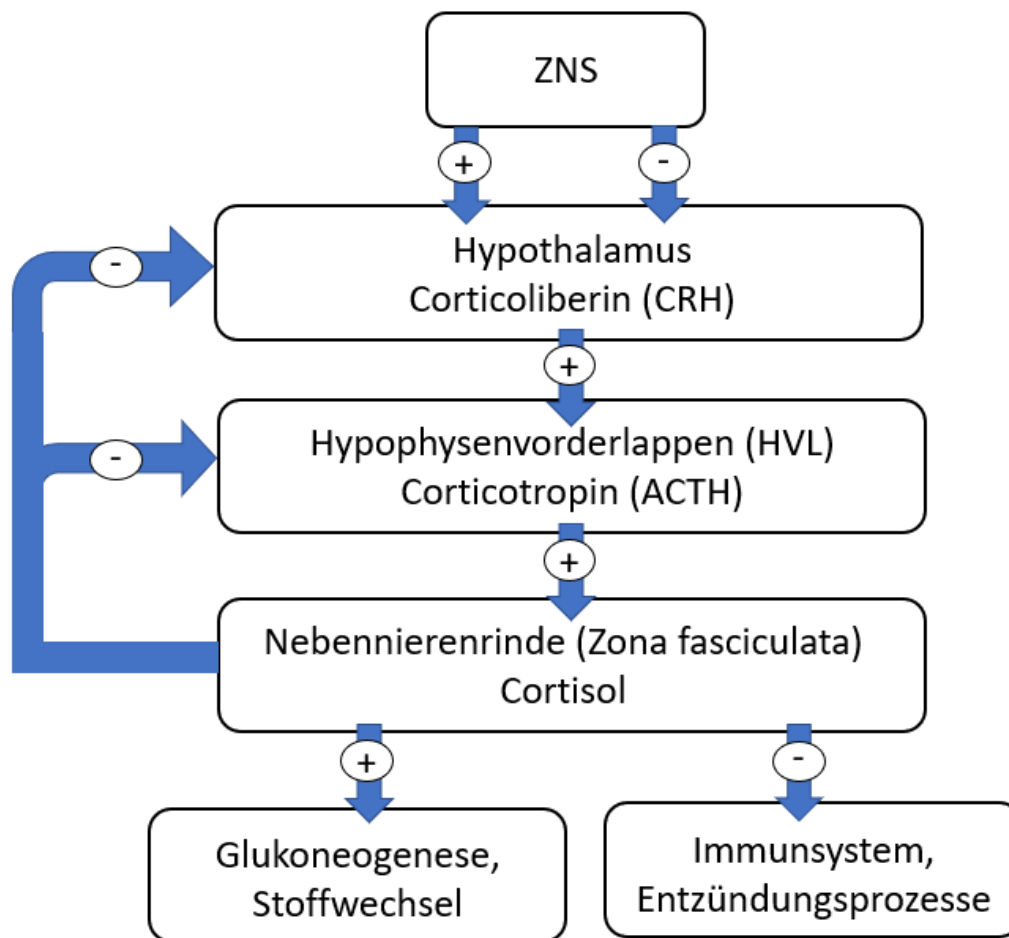


Abbildung 3: Die Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-Achse, modifiziert nach: (Golenhofen, 1997), S. 414. Die Ausschüttung von Cortisol als Reaktion auf Stressoren wird durch die Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-Achse gesteuert. Unterschiedliche Arten von Stress führen gleichermaßen zur Aktivierung von Stressoren. Hierbei werden Neuronen des paraventriculären Nukleus des Hypothalamus aktiviert und das Neuropeptid Corticotropin Releasing Hormone (CRH/Corticoliberin) freigesetzt. Dies wiederum bewirkt im Hypophysenvorderlappen die Synthese und Ausschüttung des adrenocorticotropen Hormons (ACTH), wodurch Cortisol in der Nebennierenrinde synthetisiert und ausgeschüttet wird. Gleichzeitig wird die weitere Synthese von CRH und ACTH durch Cortisol gehemmt. Cortisol sorgt zum einen für die Bereitstellung der für eine Stressreaktion notwendigen Energie (z. B. Glukoneogenese), hemmt aber andererseits vorübergehend entbehrliche Prozesse des Immunsystems.

Durch die negative Rückkopplung zum Hypothalamus und zur Hypophyse wird der Cortisolspiegel im Blut zu einer geregelten Größe (Golenhofen, 1997). In Abwesenheit von Stressoren weist der Cortisolspiegel zyklische Schwankungen mit einem Maximum in den frühen Morgenstunden und einem Minimum am späten Abend auf. Belastungen (körperlich, emotional, physikalisch) führen zu einer Steigerung der Cortisolausschüttung. So wird Cortisol zum wichtigsten Stresshormon (Golenhofen, 1997). Es dient der Leistungsförderung, indem es u. a. den Blutzuckerspiegel erhöht, und entfaltet eine hemmende Wirkung auf das Immunsystem, indem es die B- und T-Lymphozytenaktivität unterdrückt. Die Folgen sind eine Infektanfälligkeit sowie eine antiallergische und immunsuppressive Wirkung. Daneben hat es eine entzündungshemmende Wirkung (Golenhofen, 1997, Herold, 2012). Die HHNA wird eher durch subakute und chronische Stressoren aktiviert (Eskandari and Sternberg, 2002). Dies führt zu einer Aktivierung der humoralen Immunantwort, was sich durch eine vermehrte Expression von TH-2-Interleukinen, wie dem Interleukin 4 (IL-4), und einer Suppression der zellulären Immunantwort äußert (Dhabhar, 2003, Li et al., 1997, Iwakabe et al., 1998).

1.2.3 Die Neuropeptid-Neurotrophin-Achse (NNA)

Zusätzlich zu den genannten klassischen SA- und HHNA-Stressachsen wurde eine dritte Stressachse, die NNA beschrieben. Hierbei werden als Antwort auf Stressoren neuronale Mediatoren freigesetzt, zu denen u. a. der Nerve Growth Factor (NGF), der Brain-derived neurotrophic factor (BDNF) und die Substanz P (SP) gehören (Liezmann et al., 2011). Eine mögliche Verbindung zwischen der HHNA und neuronalen Mediatoren, wie den Neurotrophinen und Neuropeptiden, wird diskutiert.

Zur Klasse der Neurotrophine zählen NGF, BDNF sowie die Neurotrophine (NT) 4, 5, 6 und 7. Neurotrophine allgemein zeichnen sich durch ein breites Wirkspektrum aus. Sie spielen eine entscheidende Rolle bei Wachstum und Differenzierung von Neuronen (Levi-Montalcini, 1987). Zellen des Immunsystems, wie Mastzellen, eosinophile Granulozyten (EOS) und Lymphozyten sind in der Lage, die Bildung von Neurotrophinrezeptoren zu induzieren. Somit sind Neurotrophine wichtige Vermittler zwischen Immun- und Nervensystem (Otten et al., 2000). Einen wichtigen Vertreter der Neuropeptide stellt die Substanz P dar.

Nerve Growth Factor (NGF)

NGF im Speziellen wird u. a. in Hypothalamus und Hypophyse, aber auch in glatten Muskelzellen von Gefäßen und in spezifischen Neuronen produziert und wurde zuerst 1951 beschrieben (Levi-Montalcini and Hamburger, 1951). Er bindet hochaffin an den Tyrosin-Kinase-Rezeptor A (TrkA-Rezeptor) und niederaffin an den p75-Rezeptor (Kaplan and Miller, 2000). Der p75-Rezeptor, der zur Tumornekrosefaktor-Familie gehört, besitzt eine zytoplasmatische Todesdomäne, welche für Apoptosevorgänge verantwortlich ist (Botchkarev, 2003). Je nach Rezeptorexpression der Zielzelle und damit verbundener Signalkaskade führt NGF zu Proliferation, Differenzierung, Zellerhalt, Zytokinexpression und/oder Apoptose (Botchkarev et al., 2006). Auch wurde gezeigt, dass NGF an der Immunmodulation und Immunregulation bei Entzündungs- und Autoimmunerkrankungen beteiligt ist (Levi-Montalcini et al., 1996). Während einer Stresswahrnehmung liegt NGF vermehrt in der Haut vor (Peters et al., 2004). Experimente im Labor haben außerdem gezeigt, dass NGF zur Mastzelldegranulation sowie einer B- und T-Zellstimulation geführt hat (Toyoda et al., 2002).

Substanz P (SP)

SP, welche bereits 1931 beschrieben wurde (US and Gaddum, 1931), gehört zu den Neuropeptiden, genauer gesagt zu den Tachykininen. Gebildet wird sie in den sensorischen Neuronen, um von dort über die Axone in Richtung Nervenendigung transportiert zu werden, wo sie dann auf bestimmte Stimuli hin in die Blutbahn oder in den Synapsenspalt sezerniert wird. SP befindet sich im peripheren und zentralen Nervensystem und ist in der Lage, durch Vasodilatation eine erhöhte Gefäßpermeabilität und Freisetzung von Entzündungsmediatoren sowie eine neurogene Entzündungsreaktion hervorzurufen (Järvikallio et al., 2003). In der Haut liegen SP-positive Fasern in der Nähe von Mastzellen. Diese werden von einer SP-Freisetzung zur Degranulation angeregt. Durch das Freiwerden von Histamin, einem Bestandteil der Mastzellgranula, werden noch weitere Mastzellen aktiviert, was wiederum zu einer vermehrten SP-Ausschüttung führt und schließlich zu einem Circulus vitiosus (Peters et al., 2005b, Singh et al., 1999). SP wirkt somit als Entzündungs- und Stressmediator. Ihre Funktion übt sie über den hochaffinen Tachykinin-Neurokinin-1-Rezeptor (NK1-R) und den niedrigaffinen Tachykinin-Neurokinin-2-Rezeptor (NK2-R) aus (De Swert and Joos, 2006). Neben Nervenzellen sind auch Zellen des Immunsystems (eosinophile Granulozyten, Makrophagen, Lymphozyten) in der Lage, SP zu sezernieren. Zudem wird ihr Rezeptor auch von Mastzellen,

Keratinocyten und Fibroblasten exprimiert (Scholzen et al., 1998, Baluk, 1997). SP übt ebenfalls eine schmerzübertragende Wirkung bei vielen Entzündungsvorgängen aus (Payan, 1989). SP-immunoreaktive Nervenfasern finden sich in allen Hautschichten. Es ist bekannt, dass sich die Innervation aufgrund entzündlicher Prozesse und Stressoren verändern kann. Hierbei wird auch von neuronaler Plastizität gesprochen. Diese ursprünglich am Mausmodell gemachte Beobachtung geht mit einer vermehrten Expression von NGF einher (Peters et al., 2005b, Udem et al., 1999, Joachim et al., 2007). SP wird übergeordnet von NGF reguliert, welches die Dichte von SP-positiven Fasern beeinflusst. SP selbst wirkt hemmend auf die Produktion von CRH. Eine Dysregulation dieser Mediatoren als Antwort auf Stress kann zu einer Beeinflussung der HHNA und sympathischen Achse (SA) führen und legt nahe, dass diese ein gemeinsames Netzwerk mit der NNA bilden (Frieri, 2003).

Brain-derived neurotrophic factor (BDNF)

Im Jahr 1982 wurde BDNF als ein weiteres Mitglied aus der Familie der Neurotrophine entdeckt. Er wurde als Wachstumsfaktor für autonome und sensible Nervenfasern beschrieben (Barde et al., 1982). Am Mausmodell erfolgte mittlerweile der Nachweis, dass BDNF an der Regulation des Haarzyklus (siehe Abschnitt 1.8) beteiligt ist. Es unterdrückt das Haarwachstum, induziert Apoptose bzw. das Katagen (siehe Abschnitt 1.8.3) und unterdrückt die Keratinocytenproliferation. BDNF wirkt dabei als Neuroimmunmodulator im Zusammenspiel mit anderen Neurotrophinen und als Stressmediator (Peters et al., 2005a). Diese physiologische Rolle von BDNF konnte auch anhand menschlicher Organkulturen bestätigt werden (Peters et al., 2007). Wie der Name vermuten lässt, kommt BDNF in mehreren Gehirnregionen vor. Es wirkt vor allem im Kortex, Hippocampus und Vorderhirn, wo es von Astrozyten, Schwann'schen Zellen und Gliazellen synthetisiert und sezerniert wird. In der Peripherie wird BDNF u. a. von T- und B-Lymphozyten, Monozyten, EOS, Makrophagen, Thrombozyten und Zellen der Haut gebildet. BDNF übt zudem eine schützende Funktion auf bereits existierende Nervenzellen und Synapsen aus und ist maßgeblich an der Regeneration sensorischer und motorischer Neuronen beteiligt (Raap et al., 2006, Botchkarev et al., 1999, Fariñas et al., 2002). BDNF wirkt hochaffin über den Tyrosin-Kinase-B-Rezeptor (TrkB-Rezeptor) und niedrigaffin über den p75-Rezeptor.

Im Zusammenhang mit Stress konnte gezeigt werden, dass BDNF unter akutem Stresserleben bei Atopikern, aber auch bei gesunden Probanden anstieg (Kupfer et al., 2001). Weitere Studien lassen eine Beziehung zwischen Cortisol und BDNF vermuten, wobei abweichende Korrelationen zwischen den beiden Mediatoren beobachtet wurden. Bei weiblichen Makaken stieg BDNF infolge nachgeburtlichen Stresses an, während bei den männlichen Affen NGF und Cortisol stark anstiegen. Es scheint also einen geschlechtsspezifischen Unterschied in der Ausschüttung der Neurotrophine zu geben (Cirulli et al., 2009). Eine weitere Studie an Männern mit Burn-out-Syndrom zeigte absinkende BDNF-Werte, während Cortisol unverändert geblieben ist (Onen Sertoz et al., 2008). Stress scheint also zu unterschiedlichen Wechselwirkungen zwischen der HHNA und den Neurotrophinen zu führen.

Tabelle 1: Übersicht Neurotrophine/Neuropeptide/Rezeptoren [eigene Darstellung]

Mediator	Rezeptor		Funktion
	hochaffin	Niedrigaffin	
NGF	TrkA	p75	Schutz vor neuronalem Tod Mastzelldegranulation B- und T-Zellentwicklung Zytokinexpression Proliferation Differenzierung Apoptose
SP	NK-1	NK-2	Schmerzwahrnehmung Mastzelldegranulation neurogene Entzündung
BDNF	TrkB	p75	neurogener Wachstumsfaktor Eingriff in den Haarzyklus Neuronenschutz Regeneration von Nervenzellen

Wie bereits angedeutet, hat ein Stressor nicht nur einen biologischen Effekt auf das Nervensystem, sondern auch auf das Immunsystem. Im Folgenden sollen deshalb die für eine Stressreaktion relevanten Aspekte des Immunsystems näher erläutert werden.

1.3 Das Immunsystem und die TH-Antwort

1.3.1 Leukozyten als Mediatoren der Immunantwort

T-Helferzellen gehören zu den T-Lymphozyten, welche wiederum gemeinsam mit den B-Lymphozyten und den natürlichen Killerzellen (NK) den Leukozyten angehören. Lymphozyten haben die Aufgabe, körperfremde Stoffe zu erkennen und zu eliminieren. Dies machen sie u. a., indem sie Zytokine, also Botenstoffe, sezernieren, welche dann weitere Immunzellen und andere Zellen des Körpers aktivieren, damit diese Angriffe von außen (z. B. Viren und Bakterien) abwehren können. Dabei durchlaufen sie einen Lern- und Prägungsprozess und gehören somit zum adaptiven Immunsystem, also zur spezifischen Abwehr (Holländer, 2006). Im Folgenden soll genauer auf die Subpopulationen der T-Helferzellen, die TH-1- und TH-2-Zellen, eingegangen werden. Sie entstehen abhängig vom umgebenden Zytokinmilieu aus naiven $CD4^+$ -TH-0-Zellen (CD: Cluster of Differentiation). Die Einteilung in diese beiden Untergruppen erfolgt aufgrund der unterschiedlichen Zytokine, die sie jeweils brauchen, um zu entstehen, und die sie selbst ausschütten. Sie wurden 1986 zum ersten Mal von Tim Mosmann und Kollegen beschrieben (Mosmann et al., 2005).

1.3.2 Entstehung von TH-1-Zellen

Damit sich aus der naiven TH-0-Zelle eine TH-1-Zelle entwickeln kann, muss die antigenpräsentierende Zelle (APZ) IL-12 und $INF-\gamma$ ausschütten. Die daraus entstandene TH-1-Zelle wiederum sezerniert nun selbst $INF-\gamma$, IL-12 und Tumornekrosefaktor- α (TNF- α). Dadurch werden zytotoxische T-Zellen, NK und Phagozyten aktiviert. Sie bilden unter anderem TNF- α , vermitteln so die zelluläre Abwehr und können gezielt gegen intrazelluläre Erreger (Viren, bestimmte Bakterien, Krebszellen, Protozoen) vorgehen (Rink et al., 2012, Romagnani, 2000). Neben der Elimination der eingedrungenen Stressoren, führt diese Reaktion jedoch auch zu einer verstärkten neurogenen Entzündungsreaktion sowie zur Apoptose von epithelialen und mesenchymalen Zellen (Peters et al., 2005b). Aufgrund dieser überschießenden Reaktion kann es ebenso zu einer gestörten Geweberegeneration und zu Haarverlust, sogar bei gesunden Individuen, kommen (Peters et al., 2012, Walburn et al., 2009, Robles, 2006). Bei Patienten mit Neurodermitis kommt es in der chronischen Phase ihrer Erkrankung offenbar zu einem „Switch“ der Immunantwort mit einem Übergewicht der TH-1-Antwort. Verantwortlich dafür ist

offenbar IL-12, das die TH-1-Entwicklung aus der naiven TH-0-Zelle fördert (Jung et al., 2003). Starke Mastzelldegranulation und verstärkte Einwanderung von EOS in die Haut induzieren diese Produktion von IL-12 (Romagnani, 2000). Die Produktion von $\text{INF-}\gamma$, dem wichtigsten Zytokin der TH-1-Antwort, wird offenbar auch durch Stress getriggert (Dhabhar et al., 2000).

1.3.3 Entstehung von TH-2-Zellen

Damit aus der naiven TH-0-Zelle eine TH-2-Zelle entstehen kann, muss die APZ IL-4 und IL-10 produzieren. Die daraus entstandenen TH-2-Zellen können daraufhin IL-4, -5, -6, -9, -10 und -13 sezernieren. So werden B-Lymphozyten dazu angeregt, Antikörper (AK) zu bilden, u. a. auch die der Klasse IgE (Rink et al., 2012, Romagnani, 2000). IgE-AK veranlassen eine Mastzelldegranulation und somit eine IgE-vermittelte Reaktion vom Soforttyp (Jung et al., 2003). IL-5 induziert die Produktion von EOS und gemeinsam mit IL-4 deren Infiltration in die Haut (Herz et al., 1998). Es kommt zu einer Inhibition von Phagozyten. Die TH-2-Antwort funktioniert also im Sinne einer humoralen Abwehr, geprägt von AK, EOS und unterdrückten Phagozyten, und kann so am besten gegen extrazelluläre Erreger (z. B. Helminthen) und Toxine ankämpfen. Akute Phasen einer Neurodermitis sind mit einer systemischen TH-2-Antwort assoziiert (Kang et al., 2000). Darüber hinaus unterstützen die beiden Subtypen ihre eigene Vermehrung und fördern ihre gegenseitige Hemmung. So ist IL-4 der direkte Gegenspieler von $\text{INF-}\gamma$, welches aber auch von IL-10 und IL-13 gehemmt wird (Fritsch, 1998). $\text{INF-}\gamma$ und IL-2 wiederum hemmen die TH-2-Antwort. Da die Untergruppen ihre eigene Vermehrung induzieren, kann es zu einem sich selbst verstärkenden Ungleichgewicht kommen. Aufgrund der Überzahl einer Subpopulation kann es daher zu TH-1- oder TH-2-spezifischen Krankheiten kommen. Die überschüssige TH-1-Antwort wird mit Autoimmunerkrankungen assoziiert, während die TH-2-Antwort Allergien begünstigt (Rink et al., 2012).

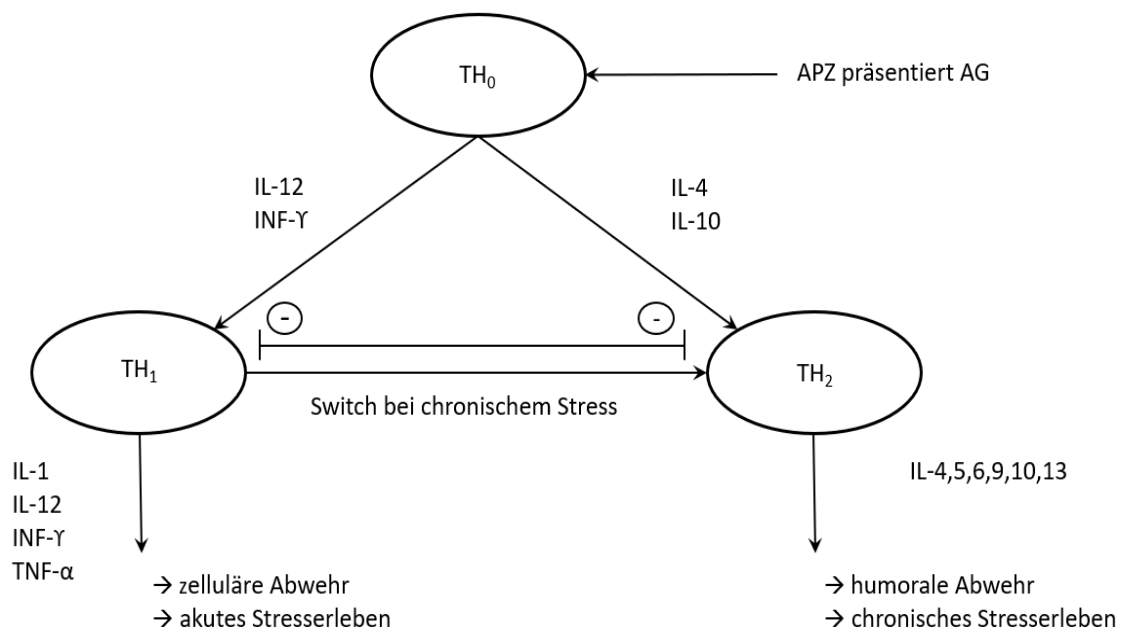


Abbildung 4: TH-1/TH-2 Switch [eigene Darstellung].

Durch Ausschüttung von IL-12 und INF- γ (TH-1) bzw. IL-4 und IL-10 (TH-2) durch die antigenpräsentierende Zelle entstehen aus einer TH-0-Zelle TH-1- oder TH-2-Zellen. Während TH-1-Zellen die zelluläre Abwehr als akute Stressantwort vermitteln, sind TH-2-Zellen für die humorale Abwehr in chronischen Stresssituationen verantwortlich.

Die Rolle der TH-1- und TH-2-Antworten in Stresssituationen wird im folgenden Abschnitt näher erläutert.

1.4 Akuter und chronischer Stress mit Konsequenzen für die TH-Antwort

Stress hat viele unterschiedliche Qualitäten, die sich häufig in zwei Extremen zeigen. So zum Beispiel endogen vs. exogen, kontrollierbar vs. unkontrollierbar, psychisch vs. physisch und schließlich auch akut vs. chronisch. Auf den Unterschied zwischen chronischen und akuten Stresserleben soll nun näher eingegangen werden.

1.4.1 Akuter Stress führt zur TH-1-Antwort

Unter akutem Stress wird eine kurzfristige Belastung, also eine Exposition verstanden, die über Minuten bis maximal wenige Stunden andauert (Peters, 2007). Typische Stressoren können sein: Extremsport, Lärm, Kälte und Hitze, Schlafentzug, Verletzungen und körperliche sowie mentale Anstrengung, z. B. in Form einer Prüfung. Akuter Stress führt im Sinne einer Alarmreaktion zur Aktivierung der drei Stressachsen, woraufhin Cortisol, NA, A und SP ausgeschüttet werden. Das akute Cortisol wirkt zentral auf kognitive Prozesse, indem es die Gedächtnisleistung verbessert. Energie wird durch Glukoneogenese, Lipolyse und vermehrte Insulinfreisetzung bereitgestellt (Golenhofen, 1997). Die Schmerzwahrnehmung wird reduziert und die NA-Synthese gefördert. Peripher wirkt das akute Cortisol zunächst mit einer unspezifischen Immunaktivierung im Sinne einer erhöhten Aktivität der NK und einer Granulozytose (Black, 2002). Die B- und T- Zell-Proliferation wird herabgesetzt, wie auch die Prostaglandinsynthese. Auf Ebene der TH-Antwort werden die inflammatorischen Zytokine IL-1, INF- γ , TNF- α ausgeschüttet, was die zelluläre Immunantwort fördert, während die humorale Immunantwort unterdrückt wird (Otten et al., 2000). Akuter Stress vermittelt somit also eine TH-1-Antwort, womit das Immunsystem in der Lage sein soll, gegen Viren, Pilze und Bakterien anzukämpfen. Pathologische Nebeneffekte können u. a. sein: Juckreiz und allergische Reaktionen vom verzögerten Typ (M.J.).

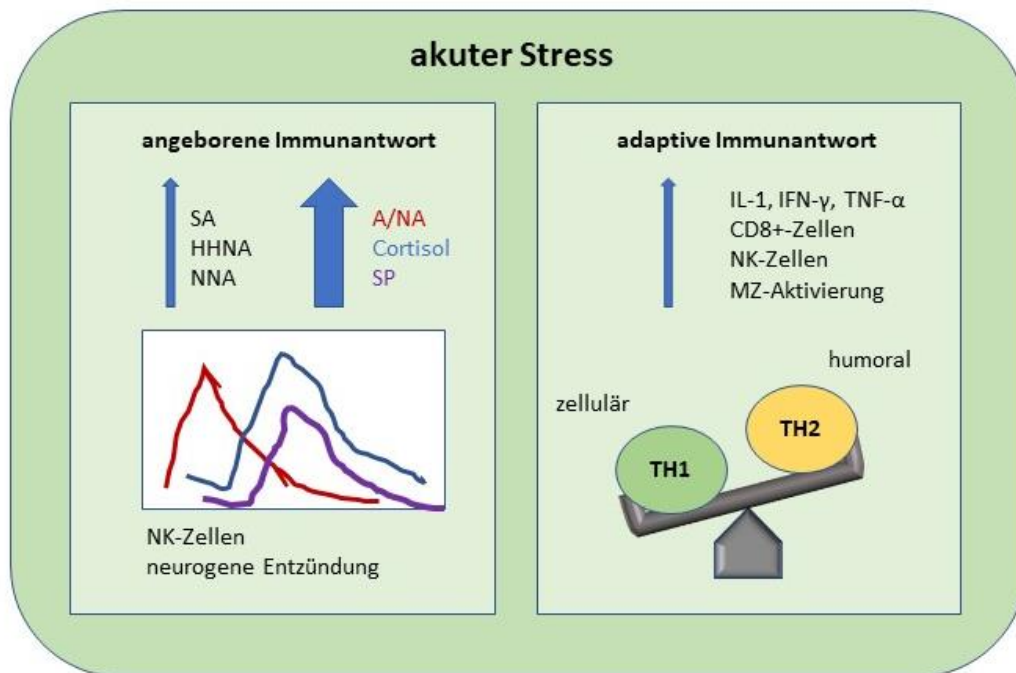


Abbildung 5: Akuter Stress führt zur TH-1-Antwort, modifiziert nach: (M.J.).

Das Ziel einer akuten Stressantwort ist die unspezifische Abwehr von Stressoren. Bei einer solchen akuten Antwort werden zunächst die SA und HHNA aktiviert. Durch die Synthese und Ausschüttung von Adrenalin, Noradrenalin und Cortisol werden Natürliche Killerzellen (NK) des angeborenen Immunsystems aktiviert. Etwas verzögert kommt es zur Ausschüttung von Zytokinen der adaptiven TH-1-Antwort (z. B. TNF- α , IFN- γ , IL-1).

1.4.2 Chronischer Stress führt zur TH-2-Antwort

Gibt es keine Möglichkeiten, sich von einem akuten Stresserleben zu erholen, wenn also Ruhepausen dazwischen fehlen, kommt es zu chronischem Stress. Der Übergang ist somit fließend und individuell unterschiedlich. Typische chronische Stressoren sind z. B. chronische Erkrankungen und Entzündungen, längere Arbeitslosigkeit, Trauer um eine geliebte Person, körperliche Dauerbelastung und Prüfungsvorbereitungen (Sternberg et al., 1992). Der Cortisolanstieg ist nur noch mäßig in der Erschöpfungsphase. Das chronische Cortisol wirkt nun zentral störend auf kognitive Prozesse (Sandi, 2013). Peripher wirkt es positiv auf die Produktion von SP. Auch der Energiehaushalt wird gestört. Die

antiinflammatorischen Zytokine IL-4, -5 und -10 sowie das proinflammatorische IL-6 werden vermehrt ausgeschüttet (Tian et al., 2014). Somit wird die humorale Immunantwort gefördert, während die zelluläre Immunantwort unterdrückt wird. Bei chronischem Stress kommt es also zu einem „Switch“ von einer TH-1-Antwort zu einer TH-2-Antwort (Remmel, 2006).

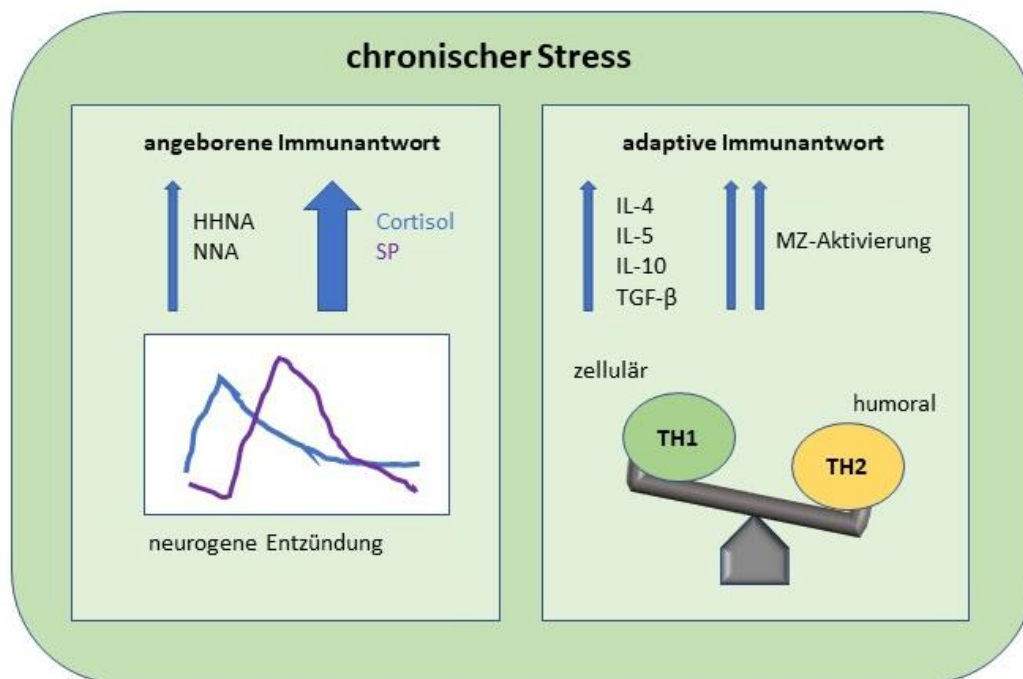


Abbildung 6: Chronischer Stress führt zur TH-2-Antwort, modifiziert nach: (M.J.).

Die Reaktion auf chronische Stressreaktionen, die durch dauerhaft erhöhte Cortisonlevels charakterisiert sind, bedingt eine Umstellung von der TH-1- auf die TH-2-Antwort. Die zelluläre Immunantwort wird somit unterdrückt und Zellen der humoralen Immunantwort aktiviert. Diese schütten Zytokine (z. B. IL-4, IL-5, IL-10) aus, welche Stressoren spezifisch erkennen und beseitigen.

Eine Stressantwort löst Reaktionen sowohl des Immunsystems als auch des zentralen Nervensystems aus. Im folgenden Abschnitt wird darauf eingegangen, wie beide Systeme im Rahmen einer Stressreaktion kommunizieren.

1.5 Die Kommunikation zwischen zentralem Nervensystem (ZNS) und Immunsystem

Nach genauerem Betrachten der Stressachsen und der Immunantwort im Sinne einer TH-1- und TH-2-Antwort soll nun genauer auf die Kommunikation der beiden Systeme untereinander eingegangen werden. Das ZNS und das Immunsystem können zum einen über Hormone bzw. Neurotransmitter und Neurotrophine über den Blutweg miteinander kommunizieren (Elenkov and Chrousos, 2006). Zum anderen findet Kommunikation direkt über vegetative Nervenbahnen in immunologisch relevanten Organen (Knochenmark, Thymus, Lymphknoten, Milz) statt (Elenkov and Chrousos, 2006). Außerdem sind verschiedenen Zellen des Immunsystems in der Lage, diese Mediatoren zu produzieren und so Einfluss auf das periphere und zentrale Nervensystem zu nehmen. Stress führt also nicht unbedingt zu einer Unterdrückung des Immunsystems, vielmehr kann es dafür sorgen, dass die Balance zwischen beiden Systemen beeinflusst wird. Dabei spielt das Stresshormon Cortisol, Mediator der HHNA, eine entscheidende Rolle (Rink et al., 2012). Neben seiner stressregulierenden Funktion hat es Einfluss auf viele Zellen des Immunsystems. Glucocorticoide sind in der Lage, die IL-12-Produktion der APZ sowie die Produktion von IL-12, $\text{INF-}\gamma$ und $\text{TNF-}\alpha$ der TH-1-Zellen zu unterdrücken (Levite, 1998). Parallel dazu wird die Produktion von IL-4, -10 und -13 durch TH-2-Zellen verstärkt. Dies führt also zu einer TH-2-Antwort im Sinne einer humoralen Immunantwort (Rink et al., 2012, Elenkov and Chrousos, 2006, Raap et al., 2003). Es wird vermutet, dass chronischer Stress das TH-1-TH-2-Gleichgewicht zugunsten eines TH-2-Profiles verschiebt, damit die potenziell Gewebe destruierenden Eigenschaften der zellulären TH-1-Antwort vermindert werden (Levite, 1998). Einer geschwächten HHNA fehlt die negative Rückkopplung. Sie steht daher im Verdacht, zu autoimmunen und atopischen Erkrankungen beizutragen. Bei einer solchen hyporesponsiven HHNA konnte am Mausmodell gezeigt werden, dass sie zur Verschlimmerung inflammatorischer Erkrankungen beitrug (Sternberg et al., 1992). Zudem konnte bei Atopikern gezeigt werden, dass es unter Stress zu einer Verschlimmerung des Krankheitszustandes kam. Hervorgerufen wurde dies durch eine verminderte Ausschüttung von CRH und ACTH (Buske-Kirschbaum et al., 2002).

Neben den vegetativen Nervenbahnen zu den primären und sekundären lymphatischen Organen gibt es auch direkte Verbindungen zu den Orten, wo Entzündungen stattfinden, wie z. B. der Haut. Die Nervenzellen sezernieren dabei A und NA. Verschiedene

Immunzellen, wie die T- und B-Lymphozyten, NK, neutrophile Granulozyten und mononukleäre Zellen besitzen adrenerge Rezeptoren. Diese wirken auch direkt auf die TH-1- und TH-2-Antwort. TH-2-Zellen werden nicht direkt durch Katecholamine reguliert, da sich nur auf den TH-1-Zellen β_2 -Adrenorezeptoren befinden. Zudem hemmen A und NA die Produktion von IL-12 der AGZ (Rink et al., 2012).

Diese Wechselwirkungen sind nachfolgend als Übersicht dargestellt.

Tabelle 2: Wirkung von Glucocorticoiden auf das Immunsystem [eigene Darstellung]

Ansatzpunkt	Wirkung
Zytokine	vermindern die Produktion von IL-1, IL-2, IL-6, IL-8, IL-11, IL-12, TNF- α , INF- γ (TH-1) steigern die Produktion von IL-4, IL-10 (TH-2)
Adhäsionsmoleküle	vermindern die Produktion von ICAM-1 (intracellular adhesion molecule 1), ELAM-1 (endothelial-leukocyte adhesion molecule 1), VCAM-1 (vascular cell adhesion molecule 1)
entzündliche Mediatoren	vermindern die Produktion von Prostaglandinen und NO
Monozyten	vermindern die Anzahl zirkulierender Monozyten und deren proinflammatorischer Zytokinproduktion
neutrophile Granulozyten	verminderte Aktivierung und Funktion
T- und B-Lymphozyten	verminderte Funktion, beeinflussen die Empfindlichkeit für Apoptose während der Entwicklung
TH-1-/TH-2-Gleichgewicht	verschieben das Gleichgewicht in Richtung TH-2, durch Einwirkung auf Zytokinproduktion und Verminderung der Expression des IL-12-Rezeptors

1.6 Der Haarfollikel als Modell für Geweberegeneration

Der Haarfollikel ist eine komplex innervierte Produktionsstätte für den Haarschaft. Dabei kommt es zu einem ständigen Wechsel zwischen Phasen des Auf- und Abbaus. Im Rahmen des Haarzyklus wechseln sich apoptotische Abbauvorgänge mit geweberegenerierenden Aufbauprozessen und Phasen relativer Ruhe ab. Zudem ist das Haar ständig mit äußeren Stressoren, wie zum Beispiel mechanischer, physikalischer und chemischer Beanspruchung, konfrontiert. Der Haarfollikel selbst bildet mit seiner Umgebung ein Netzwerk aus epithelialen, mesenchymalen und immunogenen Zellen. Dabei nutzen sie die gemeinsame Sprache der Neurotrophine und Neuropeptide (Peters, 2007). Im Laufe der unterschiedlichen Haarzyklusphasen verändert sich auch stets das umliegende Milieu. Dabei ändert sich unter anderem das perifollikuläre Innervationsmuster (Botchkarev et al., 1997). Schließlich ist der Haarfollikel ein ideales Organ zu Studienzwecken, da er nach standardisierten Verfahren entnommen werden kann und dadurch relativ leicht, schnell und kostengünstig verfügbar ist.

1.7 Die Anatomie des Haares

Die Anatomie des Haares ist für das Verständnis seines Aufbaus und seiner Versorgung und somit auch der Reaktion auf Stressoren von Bedeutung und soll deshalb im folgenden Abschnitt erklärt werden. Abbildung 7 zeigt den schematischen Aufbau eines Haarfollikels.

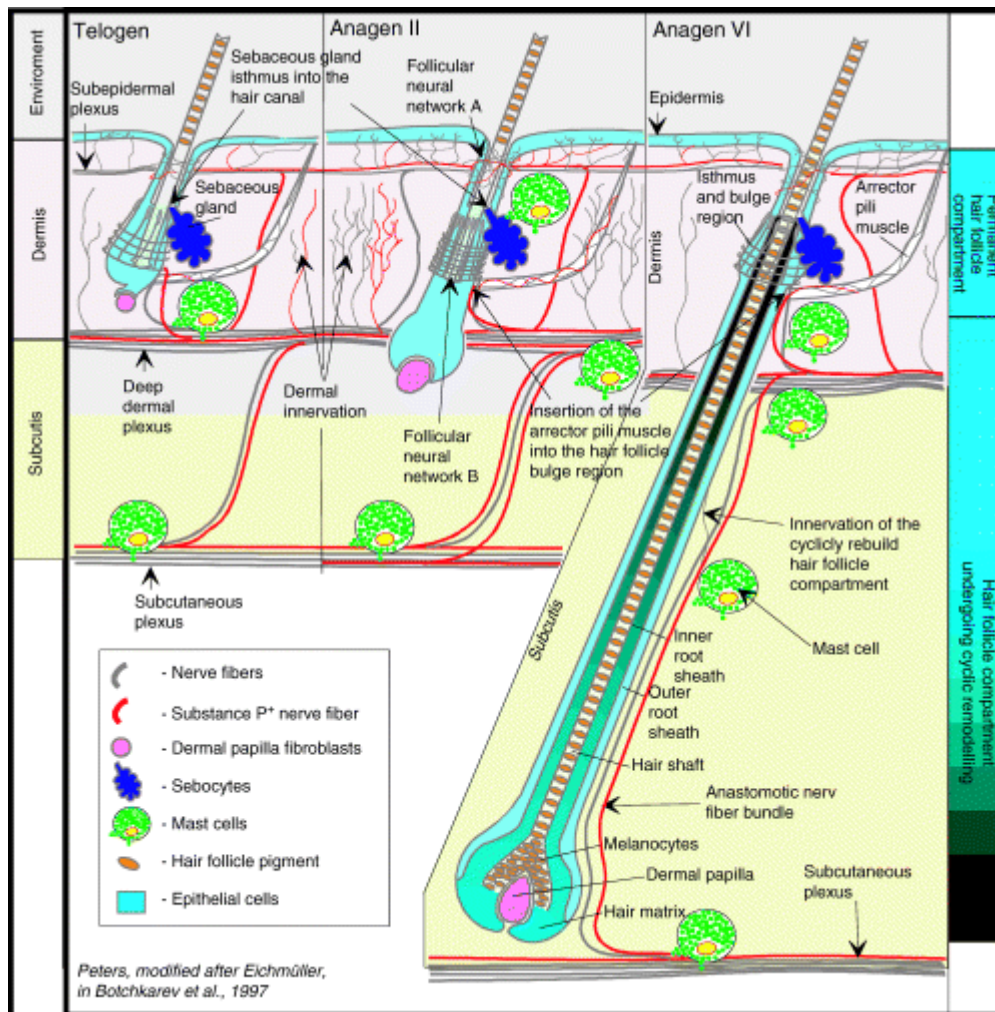


Abbildung 7: Aufbau eines Haarfollikels im Haarzyklus. In der Anagen II-Phase nehmen die Fasern des follikulären neuronalen Netzwerks A im Vergleich zur telogenen Phase zu, und die Innervation der Epidermis, Dermis und Subcutis ist in dieser Phase stärker ausgeprägt als in den anderen Phasen. (Peters et al., 2006).

Das Haar besteht aus der Haarwurzel, dem in der Haut steckenden Anteil, und dem Haarschaft, welcher aus der Haut herausragt und als Produkt des Haarfollikels angesehen werden kann. Zwischen Haarwurzel und Haarschaft liegt die keratogene Zone, in welcher Verhornung stattfindet. Die Haarwurzel ist der Teil, der noch nicht oder nur zum Teil

verhornt. Der Haarschaft, besteht aus Haarmark (Medulla) und Haarrinde (Cortex). Das Mark ist ein mit Luft gefüllter Hohlraum, während die Haarrinde aus vollständig keratinisierten, axial ausgerichteten Haarmatrixzellen (mit Melanosomen bepakte Keratinozyten) besteht und somit die Hauptmasse des Haares bildet. Der Rinde schließt sich die Cutikula an, deren verhornende Zellen dachziegelartig übereinander liegen.

Haare entspringen aus dem Haarfollikel, einer schlauchförmigen Einstülpung der Epidermis, die für das Wachstum und die Erneuerung des Haares verantwortlich ist. Der Haarfollikel wiederum besteht aus dem Haarbulbus, der inneren und der äußeren Wurzelscheide. Die Wurzelscheiden stützen das Haar und geleiten es zur Oberfläche. Der Haartrichter (Infundibulum) ist der Teil des Follikels, der an der Hautoberfläche ausmündet. Im unteren Bereich des Trichters mündet der Ausführungsgang der Talgdrüsen. Der Haarbulbus ist eine zwiebelartige Verdickung am Boden des Follikels und steckt in der Subcutis. Der Bulbus besteht aus undifferenzierten Matrixzellen (Haarmatrix), welche epithelialen Zellen entsprechen, die unmittelbar an die dermale Papille angrenzen. Sie gehören zu den am stärksten proliferierenden Zellen des menschlichen Körpers. Zudem befinden sich im Bulbus Melanozyten und Keratinozyten der proximalen äußeren Wurzelscheide.

Die Nachkommen der Matrixzellen sind mitotisch sehr aktiv und differenzieren sich zu Zellen von Mark, Rinde, Cutikula und Zellen der inneren Wurzelscheide. Dies erfolgt im oberen Bulbusabschnitt und endet im Bereich der keratogenen Zone, wo es schließlich zur Verhornung kommt.

Die Haarpapille (dermale Papille) besteht aus Bindegewebe und ist ein Fortsatz der Dermis, welcher proximal in den Haarbulbus hineinragt. Sie enthält ein Gefäßgeflecht zur Versorgung des Bulbus, Nervenfasern und spezialisierte Fibroblasten (mesenchymaler Anteil), welche das Teilungsverhalten der Matrixzellen und somit das gesamte Wachstum des Haares steuern. Uneingeschränktes Haarwachstum ist nur möglich, wenn Haarpapille und -matrix ungestört miteinander agieren können. Zu den epithelialen Wurzelscheiden zählen die innere und äußere Wurzelscheide. Beide bilden konzentrische Hüllen um Haarwurzel und Haarschaft.

Die innere Wurzelscheide besteht von innen nach außen aus der Scheidencutikula, der Huxley-Schicht und der Henle-Schicht. Sie ist fest mit Haarwurzel und Haarschaft verankert und läuft mit hinauf zum Boden des Trichters, wo sie endet. Die Keratinozyten

der inneren Wurzelscheide verhornen schon vor den Zellen des Haares. Die äußere Wurzelscheide besteht aus glykogenreichen, unverhornten Zellen, welche erst im Haartrichter verhornen und dort nahtlos in die Basalzellschicht der Epidermis übergehen. Proximal wird sie immer dünner und geht im Bereich des Bulbus in die Matrixzone der Haarwurzel über. Zur äußeren Wurzelscheide gehört eine Wulst, die unterhalb des Trichters sitzt. Sie besteht aus multipotenten Stammzellen, welche sich in verschiedene Richtungen ausbreiten können: Ein Teil wandert aufwärts und besiedelt das Stratum basale der Epidermis, ein Teil wandert abwärts in die Matrixregion des Bulbus. Zudem können Basalzellen für die Talgdrüsen und Melanozyten aus der Wulstregion hervorgehen.

Die bindegewebige (perifollikuläre) Wurzelscheide besteht aus spezialisierten Fibroblasten und vielen sensiblen Nervenfasern und umhüllt als Teil der Dermis den gesamten Follikel. Sie steht mit dem proximalen Anteil der Papille in Verbindung. Zwischen ihr und der äußeren Wurzelscheide liegt die Glasmembran, eine dicke Basalmembran. Haarfollikel sind umgeben von einem dichten Netz autonomer und sensorischer Nervenfasern. Der Musculus arrector pili gehört zur glatten Muskulatur und setzt unterhalb der Talgdrüse an der perifollikulären Wurzelscheide an. Er wird sympathisch innerviert und ist in der Lage, den Haarfollikel aufzurichten (Gänsehaut), wobei die Talgdrüse ausgepresst wird (Paus and Cotsarelis, 1999, Paus et al., 1999, Müller-Röver et al., 2001, Lüllmann-Rauch, 2006, Braun-Falco, 2005).

Tabelle 3: Zusammenfassung der Haarkompartimente [eigene Darstellung]

Kompartiment des Haarfollikels	Eigenschaften
Haarwurzel	• Anteil des Haares in der Kopfhaut • noch nicht oder nur teilweise verhornt
Haarschaft	• Anteil, der aus Kopfhaut herausragt (das sichtbare Haar) • besteht aus Mark, Rinde und Cutikula • ausdifferenzierte Keratinozyten (Trichozyten)
keratogene Zone	• Ort der Verhornung/Haarschaftproduktion
Haarbulbus	• „Haarzwiebel“ am proximalen Follikel • undifferenzierte Matrixzellen, Melanozyten und Keratinozyten der äußeren Wurzelscheide
innere Wurzelscheide	• stützt das Haar und hüllt es konzentrisch ein • besteht von innen nach außen aus: Scheidencutikula, Huxley-Schicht und Henle-Schicht • läuft mit Haar nach oben und endet am Haartrichter • Keratinozyten differenzieren früh aus • umhüllt von äußerer Wurzelscheide
äußere Wurzelscheide	• stützt das Haar • gebildet aus glykogenreichen, unverhornten Keratinozyten • verhornen im Bereich des Haartrichters • distaler Übergang in Basalzellschicht der Epidermis • proximaler Übergang in Haarmatrix
Haartrichter	• obere Ausmündung des Follikels an Hautoberfläche
Haarmatrix	• epitheliale Zellen, die unmittelbar an dermale Papille angrenzen • mitotisch sehr aktiv • differenzieren zu Zellen der Rinde, Mark, Cutikula und inneren Wurzelscheide
Haarpapille	• Dermisfortsatz, der in Papille reinragt, umgeben von Haarmatrix • besteht aus zellreichem Bindegewebe • spezialisierte Fibroblasten steuern das Haarwachstum/Steuerungszentrale
Wulst	• Ausbuchtung der äußeren Wurzelscheide unterhalb des Trichters • multipotente Stammzellen
bindegewebige Wurzelscheide	• umhüllt als Dermisanteil gesamten Follikel • spezialisierte Fibroblasten
Glasmembran	• dicke Basalmembran zwischen bindegewebiger und äußerer Wurzelscheide
M. arrector pili	• Haaraufrichter • glatte Muskulatur • sympathische Innervation

1.7.2 Die Entwicklung des Haares

Das menschliche Haar ist das Produkt epithelialer und mesenchymaler Wachstumsvorgänge und beginnt zwischen der neunten und zwölften Embryonalwoche zu wachsen. Der Haarfollikel entsteht aus einer epidermalen Knospe, die in das darunterliegende Mesenchym eindringt (Sadler and Langman, 1998). Dabei entstehen drei epitheliale Zylinder. Der äußere wird zur äußeren Wurzelscheide, der zentrale Zylinder zum Haarschaft und der mittlere zur inneren Wurzelscheide (Stenn and Paus, 2001). Am Ende der keulenförmigen Haarknospe, die schon in ihrer Form der Haarzwiebel ähnelt, stülpt sich diese ein und wird mit Mesoderm (den späteren Fibroblasten) aufgefüllt, wo sich Nerven und Blutgefäße bilden können. Es entsteht die spätere Haarpapille. Die epitheliale, verhornende Wurzelscheide bildet die Verbindung der Haarzwiebel zur epidermalen Oberfläche. Zellen des umgebenden Mesenchyms bilden die bindegewebige, dermale Wurzelscheide. Die Zellen der Keimschicht in der Haarzwiebel können nun proliferieren und werden von der epithelialen Wurzelscheide nach oben geleitet. Sie verhornen und bilden den Haarschaft. Bereits ab der zehnten Woche finden sich in der Keimzellschicht Melanozyten als Abkömmlinge der Neuralleiste (Moore et al., 2013). Im Bereich der epithelialen Wurzelscheide sprosst die Anlage der Talgdrüse aus. Im Bereich der bindegewebigen Wurzelscheide setzt der *M. arrector pili* an, der sich aus dem Mesenchym, das den Haarfollikel umgibt, bildet (Sadler and Langman, 1998). Am Ende des 6. Schwangerschaftsmonats ist die Follikelbildung abgeschlossen und die Anzahl der Follikel festgelegt (Braun-Falco, 2005).

1.7.3 Der Haarwachstumszyklus

Bereits 1924 definierte Mildred Trotter unterschiedliche Haarwachstumsphasen beim Menschen. Sie unterschied die Phase des Wachstums, der Regression und der Ruhe (Trotter, 1924). Zwei Jahre später wurden von Dry die heute noch immer gültige Begrifflichkeit zur Beschreibung des Haarzyklus geprägt. Er unterteilte das Follikelwachstum bei Mäusen in Anagen (Wachstumsphase), Katagen (Regressionsphase) und Telogen (Ruhephase) (Dry, 1926). Später unterteilte Chase das Anagen in die Stadien I bis VI (Chase, 1954) und Straile et al. unterteilten das Katagen in die Phasen I bis VIII (Straile et al., 1961). Das menschliche Haarwachstum verläuft in sich ständig wiederholenden Zyklen. Jeder Follikel hat seine eigene biologische Uhr und somit sind die Zyklen nicht

wie bei vielen anderen Säugern synchronisiert (Lüllmann-Rauch, 2006, Braun-Falco, 2005). Während der lebenslangen zyklischen Transformationen wechseln sich Telogen, Anagen und Katagen ständig ab (Paus and Cotsarelis, 1999). Diese zyklischen Veränderungen finden nur in der Region unterhalb der Insertionsstelle des M. arrector pili statt. Der Bereich oberhalb, welcher die Stammzellen beherbergt, ist nicht von den zyklischen Veränderungen betroffen (Stenn and Paus, 2001). Sichtbar wird dies im Rahmen einer die Matrixzellen schädigenden Chemotherapie. Das Wachstum wird abrupt beendet und die Haare fallen synchron aus. Dieser Vorgang ist jedoch reversibel, da die Wulstregion mit ihren Stammzellen weniger mitotisch aktiv ist und somit unbeschädigt bleibt (Lüllmann-Rauch, 2006).

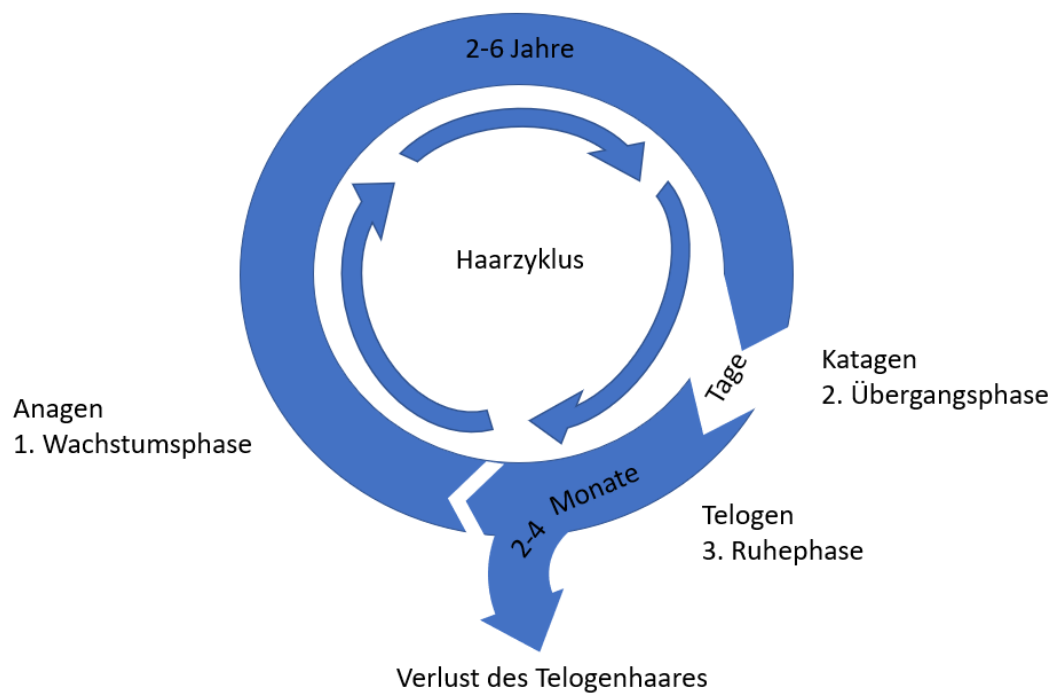


Abbildung 8: Der Haarzyklus, modifiziert nach: (Braun-Falco, 2005), S. 926.

Der Haarzyklus besteht aus drei Phasen: der anagenen Wachstumsphase, der katagenen Übergangsphase, die durch apoptotische Prozesse und Regression charakterisiert ist, und der telogenen Ruhephase/Quieszenz. Die Innervation des Haarfollikels ändert sich mit jeder Phase.

Im Folgenden werden die einzelnen Phasen des Haarzyklus genauer beschrieben.

1.7.4 Das Anagen

Gesteuert wird der Haarzyklus nach einem inneren Zeitplan der Fibroblasten der dermalen Papille (Lüllmann-Rauch, 2006). Das Anagen dauert individuell verschieden zwischen drei und acht Jahren (genetisch vorgegeben). Diese Phase ist gekennzeichnet durch schnelles Wachstum und Neuorganisation des Haarfollikels. Die Keratinozyten der Haarmatrix proliferieren sehr stark, sodass der Haarschaft gebildet wird. Die Melanozyten nehmen ihre Melanosomenproduktion auf (Paus, 1998). Während des Anagens hat der Haarfollikel seine maximale Größe und die höchste mitotische Aktivität. Die Dauer des Anagens bestimmt die maximale Haarlänge (Braun-Falco, 2005). Die typische Morphologie des Follikels im Anagen wird durch eine schmale dermale Papille bestimmt (= Papillenhaar). Sie reicht bis in die Subcutis und ist vom Haarbulbus in seiner typischen Zwiebelform umgeben. Der Bulbus ist die breiteste Stelle des Follikels. Die Spitze des Haarschaftes ragt über die Epidermis hinaus. Am Ende des Anagens haben weitreichende Umstrukturierungen stattgefunden, an deren Ende der Haarfollikel aktiv Pigment und Haarschaft produziert. Begleitet wird dies von einer kompletten Umstrukturierung der anatomischen Gegebenheiten im umliegenden Gewebe bis tief in die Subcutis hinein (Peters, 2007).

1.7.5 Das Katagen

Wenn die Fibroblasten der dermalen Papille aufhören, die Matrixzellen zu stimulieren, stoppt das Wachstum und das Katagen beginnt (Lüllmann-Rauch, 2006). In dieser circa zwei- bis dreiwöchigen Umbauphase kommt es durch Millionen genau synchronisierter Apoptosen der Keratinozyten im proximalen Follikelepithel zur schnellen morphologischen Regression (= Beethaar) (Braun-Falco, 2005, Paus, 1998). Daraus resultiert eine zügige Involution des proximalen Anteils des Haarfollikels mit einem vollständigen Stopp des Haarwachstums (Peters, 2007). Dabei schrumpft der Follikel auf circa ein Drittel seiner Länge, während sich die dermale Papille bis auf wenige Zellen auflöst. Die Melanogenese sistiert (Paus and Cotsarelis, 1999, Braun-Falco, 2005).

1.7.6 Das Telogen

Es folgt eine relative Ruhephase, in der kein Haarschaft gebildet wird und die etwa zwölf Wochen dauert. In diesem Haar, an dessen unteren Ende sich eine pigmentlose, verhornte Auftreibung (= Kolbenhaar) gebildet hat, findet keinerlei Stoffwechselaktivität statt. Dem Follikel fehlen typische Strukturen des wachsenden Haares, wie die innere Wurzelscheide, die Matrix und die Cutikula. Der Haarfollikel endet in der Dermis und der Haarschaft sitzt sehr locker. Gegen Ende der Telogenphase entsteht bereits ein neues Anagenhaar, das den locker sitzenden Haarschaft leicht aus dem Follikel herausschieben kann (Peters, 2007, Paus and Cotsarelis, 1999, Braun-Falco, 2005). In dieser Phase liegt der Follikel in Höhe der Wulst. Dadurch werden die Stammzellen in diesem Bereich aktiviert und liefern künftige Matrixzellen. Diese wandern nach unten, wo sie die wenigen Fibroblasten der dermalen Papille aktivieren. Diese können nun wieder ihre Steuerfunktion aufnehmen (Lüllmann-Rauch, 2006). Die Morphologie des Telogenhaares entspricht einer runden, kompakten dermalen Papille in Höhe der Wulst ohne innere Wurzelscheide (Paus, 1998).

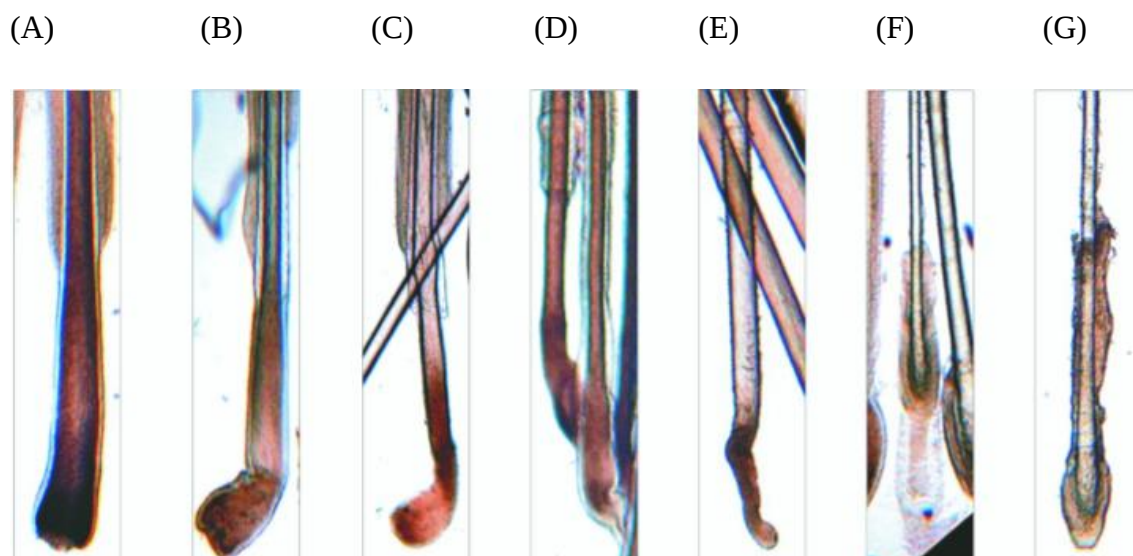


Abbildung 9: Haarfollikel von Haaren aus dem Trichogramm unter dem Mikroskop in verschiedenen Phasen des Haarzyklus. (A) Anagen voll pigmentiert, (B) Anagen depigmentiert, (C) frühes Katagen, (D) mittleres Katagen, (E) dystrophisches Katagen, (F) spätes Katagen, (G) Telogen.

Auf der Kopfhaut befinden sich circa 80 % der Haare im Anagen, circa 18 % im Telogen und circa 2 % im Katagen. Dieses Verhältnis untereinander kann sich innerhalb weniger Tage bis zu drei Wochen nach Stressexposition verschieben. Grund hierfür ist der Übergang vom Anagen über das Katagen in Richtung Telogen, welcher etwa diese Zeit beansprucht. Ungefähr zwölf Wochen nach der Stresssituation kann eine komplette Regeneration des Haarzyklus erwartet werden, also in etwa dann, wenn die nächste Anagenphase beginnen sollte. Dabei unterliegt der Haarzyklus vielen extrinsischen und intrinsischen Einflüssen. Dazu zählen unter anderem Hormone, Zytokine, Neuropeptide, Wachstumsfaktoren, aber auch der Wechsel der Jahreszeiten (Braun-Falco, 2005). Der genaue Mechanismus zum Ablauf des Haarzyklus ist noch nicht bis in alle Einzelheiten geklärt. Die zyklische Regeneration des Haarfollikels beruht jedoch auf Wechselwirkungen zwischen epithelialen (Matrix und äußere Wurzelscheide) und mesenchymalen (perifollikuläre Bindegewebsscheide und dermale Papille) Bestandteilen. Beeinflusst wird dies durch eine Vielzahl von stimulierenden und inhibitorischen Faktoren (Stenn and Paus, 2001).

Im folgenden Abschnitt wird die Rolle von BDNF beim Haarwuchs erläutert. BDNF steht im Fokus dieser Arbeit, da dieses Neurotrophin eine Rolle beim Haarausfall spielt und im Zusammenhang mit dem Haarzyklus steht, was bisher nur im Tiermodell und am Humanmodell in Kultur demonstriert werden konnte.

1.8 BDNF und Haarwuchskontrolle am Mausmodell

Es gibt zahlreiche Hinweise darauf, dass BDNF an der Kontrolle des Haarwuchszyklus beteiligt ist. Auf diesen Umstand wird nachfolgend genauer eingegangen.

1.8.1 BDNF und seine Rezeptoren werden beim murinen Haarfollikel exprimiert

Ab den 1990er-Jahren beschäftigten sich Botchkarev und Kollegen (Botchkareva et al., 1999, Botchkareva et al., 2000, Botchkarev et al., 2000, Botchkarev et al., 2003, Botchkarev et al., 1999) mit dem murinen Haarfollikeln als Bildungs- und Wirkort von Neurotrophinen und somit auch BDNF. Während der embryonalen Entwicklung des murinen Haarfollikels konnten den verschiedenen Entwicklungsstadien unterschiedliche

Expressionsmuster von Neurotrophinen zugeordnet werden. BDNF und sein hochaffiner Rezeptor TrkB werden beide in der frühen Phase der Morphogenese im Epithel des Haarfollikels exprimiert. In der späteren Entwicklungsphase fand sich TrkB nur noch im Follikelepithel und im Mesenchym (Botchkareva et al., 2000). Während der frühen Entwicklungsphase konnte auch eine verstärkte Expression des für BDNF niedrigaffinen p75-Rezeptors beobachtet werden. Diese fand hauptsächlich in den Fibroblasten der dermalen Papille statt. Beim vollentwickelten Haarfollikel der Maus fand sich p75-Aktivität lediglich noch in der äußeren Wurzelscheide und den perifollikulären Nerven, jedoch nicht mehr in der dermalen Papille (Botchkareva et al., 1999). Bei adulten Mäusen ist die Expression von BDNF und TrkB abhängig vom Stadium des Haarwuchszyklus. Im Anagen findet sich BDNF in der proximalen äußeren Wurzelscheide und in den Matrixzellen. Während des Katagen zeigt BDNF die stärkste Expression. Diese erfolgt in der inneren und äußeren Wurzelscheide und in der Haarmatrix. In der Endphase des Katagen nimmt die BDNF-Aktivität ab. Sie konzentriert sich dann in den Keratinozyten der äußeren Wurzelscheide. Während des Telogen wird BDNF nur noch in den Nervenfasern exprimiert. Im Gegensatz zur Morphogenese findet bei der adulten Maus zu keiner Zeit des Haarwuchszyklus eine BDNF-Expression in der dermalen Papille statt. Im Anagen findet sich eine TrkB-Expression in der proximalen und zentralen äußeren Wurzelscheide; im Frühkatagen in der Zellmatrix und in den Fibroblasten der dermalen Papille. Im Spätkatagen findet sie sich hauptsächlich im Bereich des sekundären Haarkeims und des epithelialen Strangs mit verstärkter Koexpression von Apoptosemarkern. Es fand sich keine Expression von TrkB-Rezeptoren in der äußeren Wurzelscheide während des Katagen (Botchkarev et al., 2000). Die Expression des niedrigaffinen p75-Rezeptors konnte bei der adulten Maus im Anagen vor allem in der keratogenen Zone, in der äußeren Wurzelscheide und in den Hautnerven gezeigt werden. Im Katagen zeigte sich dessen Expression gemeinsam mit Apoptosemarkern in der sich zurückbildenden äußeren Wurzelscheide. Akiyama et al. (Akiyama et al., 1996) zeigten am humanen fetalen Haarfollikel eine Expression von p75.

Tabelle 4: Expression der Rezeptoren in Abhängigkeit des Haarzyklus bei adulter Maus
[eigene Darstellung]

	BDNF	TrkB	p75
Anagen	proximale äußere Wurzelscheide Matrixzellen	proximale und zentrale äußere Wurzelscheide	keratogene Zone äußere Wurzel- scheide Hautnerven
Frühkatagen	maximale BDNF- Expression Matrixzellen innere und äußere Wurzelscheide	Matrixzellen dermale Papille	in zurückbildender äußerer Wurzel- scheide
Spätkatagen	abnehmende BDNF-Aktivität Keratinocyten der äußeren Wurzel- scheide	epithelialer Strang	
Telogen	Nervenfasern keine BDNF-Ex- pression in Papille		

1.8.2 Der Einfluss von BDNF auf die embryonale Entwicklung des murinen Haarfollikels

Während NGF ein wichtiger Beschleuniger in der Haarfollikel-Morphogenese zu sein scheint, konnte kein Einfluss von BDNF auf die murine Haarfollikel-Morphogenese gezeigt werden (Botchkareva et al., 2000). Anders ist das für den p75-Rezeptor. Die Expression des Rezeptors findet in der frühen Entwicklungsphase hauptsächlich in der dermalen Papille statt. Bei Mäusen, die diesen Rezeptor nicht exprimierten, konnte gezeigt werden, dass die Morphogenese des Haarfollikels schneller ablief. Der p75-Rezeptor scheint somit einen hemmenden Einfluss auf die frühe Entwicklung des murinen Haarfollikels zu haben (Botchkareva et al., 1999).

1.8.3 BDNF induziert das Katagen bei Mäusen

Bei Versuchen mit transgenen Mäusen zeigten Botchkarev et al. (Botchkarev et al., 1999) den Einfluss von BDNF auf die Regressionsphase des Haarzyklus. Dabei wurde die unterschiedliche Expression von BDNF und seinen Rezeptoren während der Haarzyklusphasen untersucht. Zu diesem Zwecke wurden BDNF-Knock-out-Mäuse untersucht, bei denen die Katagenphase mit Verzögerung einsetzte. Im Gegensatz dazu setzte bei BDNF überexprimierenden Mäusen die Katagenphase verfrüht ein. Bei den Mäusen mit dem beschleunigten Katagen kam es zudem noch zu einer Längenabnahme des Haarschafts und zu einer Dickenabnahme der Haut. Bei der Untersuchung von murinen Hautorgankulturen kam es ebenfalls zu einem verfrühten Katagen unter BDNF-Wirkung. Hierbei wird eine Wirkung durch vaskulären Einfluss oder nervöse Beteiligung ausgeschlossen. BDNF scheint somit ein wichtiger Mediator für den Eintritt des Haarfollikels in das Katagen zu sein und ist somit in die Kontrolle des Katagen involviert (Botchkarev et al., 1999).

Wenn p75 gemeinsam mit Trk exprimiert wird, fördert es die Apoptose (Carter and Lewin, 1997). Auch bei murinen Katagenhaarfollikeln konnte eine Expression von p75 gezeigt werden. Dabei wurde p75 hauptsächlich in den Keratinozyten exprimiert, in denen auch die meisten Apoptosen stattgefunden haben. Schließlich sind apoptotische Vorgänge maßgeblich an der Einleitung des Katagen beteiligt. p75 scheint zu den sogenannten Todesrezeptoren zu gehören, die aufgrund ihrer Bindung die extrinsische Apoptosekaskade induzieren können. Zudem spricht eine zeitgleiche Expression von p75 und anderen Apoptosemarkern dafür, dass p75 eine entscheidende Rolle bei der Induktion des Katagen bei Haarfollikelepithelzellen einnimmt, (Lindner et al., 1997). Botchkarev et al. (Botchkarev et al., 2000) zeigten ebenfalls den Einfluss von p75 auf den murinen Haarzyklus. Bei p75-Knock-out-Mäusen kam es zu einem verspäteten Einsetzen des Katagen. Bei Hautorgankulturen von p75-null-Haut-Mäusen wurde die durch BDNF induzierte frühe Katagenentwicklung verhindert (Botchkarev et al., 2000). Dass p75 eine maßgebliche Kontrollfunktion der Keratinozytenapoptose übernimmt, wurde erneut von der Tatsache untermauert, dass p75-Antagonisten in der murinen Hautorgankultur das Einsetzen des Katagen verzögerten (Botchkarev et al., 2003).

1.9 Alopecia areata als Beispiel für die Wirkung von BDNF an p75

Bei Alopecia areata handelt es sich um eine Autoimmunerkrankung, welche die im Wachstum befindlichen Haarfollikel betrifft. Es kommt zu einer peribulbären Infiltration durch CD4⁺- und CD8⁺-Lymphozyten, Makrophagen und Langerhans-Zellen. Diese bekämpfen follikuläre Keratinozyten, Melanozyten, Fibroblasten der dermalen Papille und endotheliale Zellen. Infolgedessen kommt es zum Haarverlust (Botchkarev, 2003). Die Lymphozyten produzieren für die TH-1-Antwort typische Zytokine, also INF- γ , IL-1 und -2. Es stellt sich also das Bild einer zellulär vermittelten Autoimmunantwort dar (Braun-Falco, 2005). Am Mausmodell konnte gezeigt werden, dass Areale, die von Alopecia areata betroffen waren, einen Anstieg von BDNF in der inneren und äußeren Wurzelscheide aufwiesen. Parallel dazu wurden alle Trk-Rezeptoren in der äußeren Wurzelscheide herunterreguliert, während p75 hochreguliert wurde. Isolierte CD8⁺-Zellen zeigten ebenfalls die Expression von p75. Ein Anstieg von BDNF in betroffenen Arealen ging mit einer Reduktion von CD8⁺-Zellen einher. Dieser Versuch lässt vermuten, dass BDNF mittels einer durch p75 verursachten Apoptose bei der Elimination von autoreaktiven CD8⁺-Zellen bei Alopecia areata wirkt (Botchkarev, 2003).

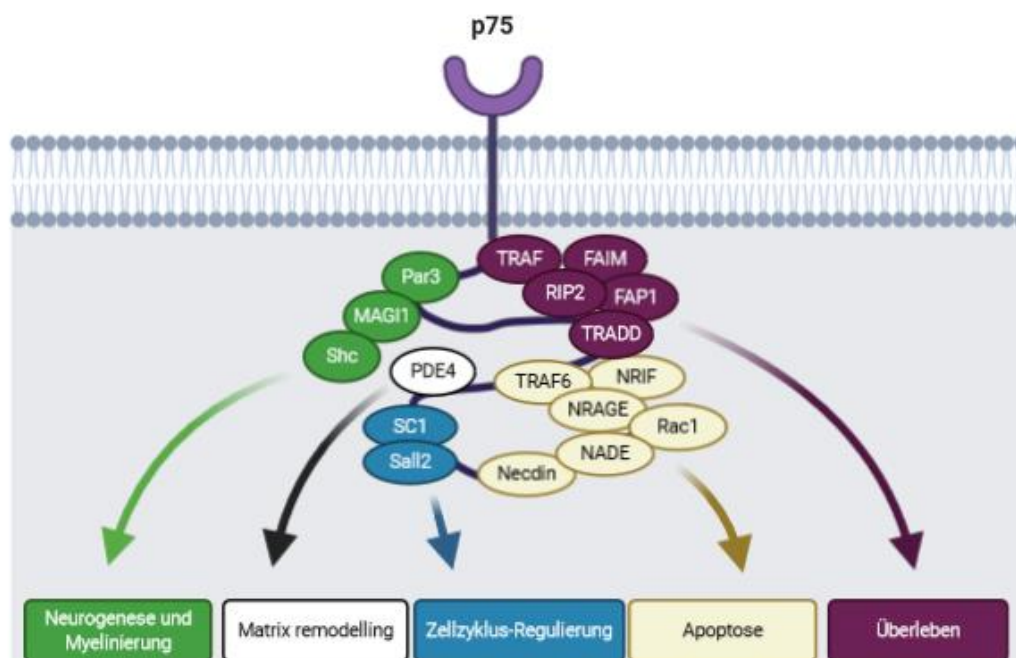


Abbildung 10: Signalkaskade nach p75-Aktivierung durch Neurotrophine, modifiziert nach: (Botchkarev, 2003), S. 195.

2 Ziel der Arbeit

Ziel der vorliegenden Arbeit ist es, den Zusammenhang zwischen Stress und einer verminderten Fähigkeit zur Geweberegeneration und einer veränderten Immunantwort zu untersuchen. Am Mausmodell wurde dieser Zusammenhang schon ausführlich untersucht, jedoch konnte er im humanen Modell bisher noch nicht demonstriert werden. Aus dieser Zielsetzung ergeben sich folgende Forschungsfragen:

- Welche Qualität von Stress wird durch das beschriebene „Hammerexamen“, inklusive Vorbereitungszeit und Regenerationsphase, zu welchem Zeitpunkt erzeugt?
- Inwiefern wirkt sich der empfundene Stress auf die Immunantwort aus? Gibt es einen Zusammenhang zwischen akutem bzw. chronischem Stress und einer veränderten TH-1- und TH-2-Antwort?
- Inwiefern wirkt sich der empfundene Stress auf die Fähigkeit zur Geweberegeneration aus? Zeigen sich hierbei Effekte auf den Haarzyklus und die Haarschaftpigmentierung und welche Rolle spielt BDNF dabei?

3 Material und Methoden

Nachfolgend wird genauer auf die Methoden eingegangen, mit denen die in Abschnitt 2 formulierten Fragestellungen untersucht werden sollten.

3.1 Rekrutierung der Probandinnen und Probeentnahme

Mithilfe einer Anzeige auf dem Schwarzen Brett der Homepage der Medizinischen Fakultät der Charité in Berlin, Deutschland, wurden die Teilnehmerinnen rekrutiert. Es fand zunächst ein Telefonat statt, in dem die Bewerberinnen über die Ein- und Ausschlusskriterien informiert wurden. Zu den Einschlusskriterien zählten: kaukasische Studentin in einem regulären Semester innerhalb des Medizinstudiums oder Studentin die unmittelbar vor dem „Hammerexamen“ steht; alle Haarfarben außer Grau; Haarlänge lang genug, um zu zupfen (mindestens 2 cm); keine Haarschnitte oder Haarfärbemittel in der Woche vor der ersten Untersuchung oder während des Beobachtungszeitraums. Ausschlusskriterien waren: behandlungsbedürftige chronischen Erkrankungen, einschließlich Bluthochdruck, Stoffwechselerkrankungen, allergische Erkrankungen sowie psychische Störungen; akute entzündliche Erkrankungen sowie jegliche Medikamenteneinnahme, inklusive Kontrazeptiva, Antidepressiva, Schmerzmittel sowie topische Medikamente, die das neuroendokrine System wie Cortisol beeinflussen; übermäßiger Kaffee-, Tee-, Alkohol- oder Tabakkonsum; übermäßige körperliche Aktivität; Schwangerschaft; zusätzlicher schwerer Lebensstress während des Beobachtungszeitraums (z.B. Tod eines Angehörigen). Auch abnorme Body-Mass-Indices verunmöglichten die Teilnahme. Zugleich wurde untersucht, in welcher Phase des Hormonzyklus sich die Frauen gerade befanden. Die weiteren Untersuchungstermine wurden daraufhin in die identische Phase des Zyklus gelegt. Für die Gruppe der Examensteilnehmerinnen wurden 20 Studentinnen und für die Kontrollgruppe 16 Studentinnen rekrutiert. Die Teilnehmerinnen wurden um 8 Uhr morgens in Gruppen zu sechs bis acht Personen in das psychoneuroimmunologische Institut der Medizinischen Fakultät der Charité in Berlin eingeladen. Die Termine fanden in einem Zeitraum von sechs Monaten an genau definierten Tagen statt. Der erste Termin fand zwölf Wochen vor dem „Hammerexamen“ statt und entsprach somit der Zeit vor der Lernphase für die Abschlussprüfung (T1). Der zweite Termin fand innerhalb der ersten Woche nach der schriftlichen Prüfung statt, noch bevor

die Ergebnisse mitgeteilt wurden. Die mündliche Abschlussprüfung stand den Teilnehmerinnen dabei noch bevor. Diese Phase entspricht somit der akuten Prüfungsphase (T2). Der dritte und letzte Termin fand zwölf Wochen nach dem Examen statt und entspricht somit der Erholungsphase (T3). Die Teilnehmerinnen der Kontrollgruppe befanden sich während der Datenerhebungsphase in ihrem regulären Semester. Die Teilnehmerinnen wurden gebeten, am Morgen der Untersuchung weder Tee noch Kaffee zu trinken sowie auf Zigarettenkonsum und Sport zu verzichten. Die Blutabnahme fand jeweils 30 Minuten nach Ankunft der Teilnehmerinnen und 10 Minuten vor der Auseinandersetzung mit den Fragebögen in einer ruhigen Atmosphäre statt. Die Proben wurden unmittelbar weiterverarbeitet, während die Teilnehmerinnen die Fragebögen ausfüllten. Die Speichelproben zur Cortisolbestimmung wurden zu vier Zeitpunkten einen Tag vor der schriftlichen Prüfung jeweils zu Hause selbständig abgenommen. Die gesamte Datensammlung erstreckte sich über den Zeitraum von Februar bis August 2010. Nach Ende der kompletten Datenerhebung bekam jede Teilnehmerin 200 Euro. Die ethischen Aspekte standen alle im Einklang mit der Deklaration von Helsinki des Weltärztebundes zu den Ethischen Grundsätzen für die medizinische Forschung am Menschen (Goodyear et al., 2007). Die Studie wurde durch die Ethikkommission der Berliner Universität bestätigt.

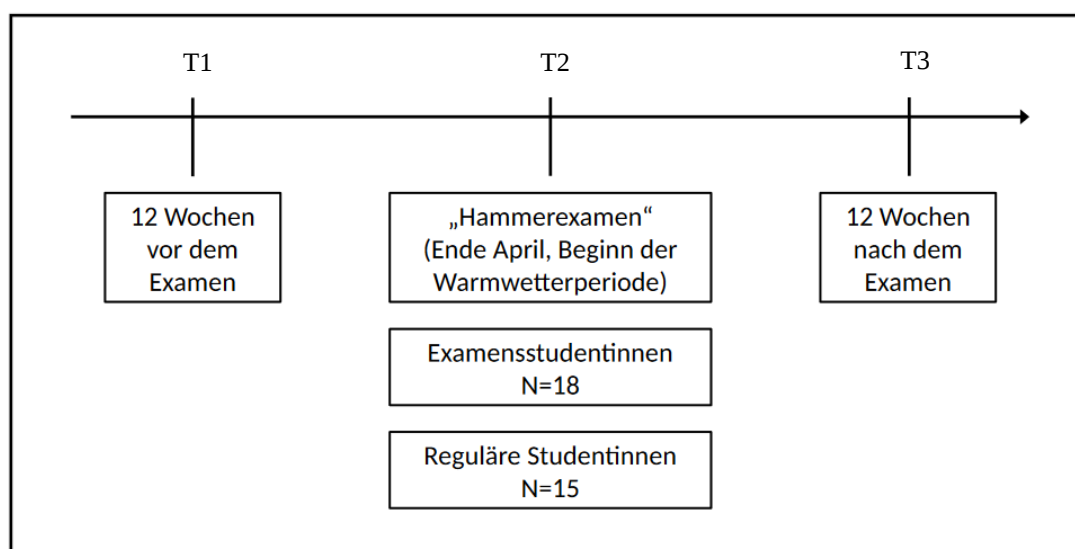


Abbildung 11: Untersuchungszeitpunkte T1 – T3 [eigene Darstellung].

Der erste Untersuchungszeitpunkt T1 lag 12 Wochen vor dem Examen. Zum Zeitpunkt T2 fand die schriftliche Prüfung („Hammerexamen“) statt. Die letzte Untersuchung erfolgte 12 Wochen nach der Prüfung.

3.2 Blutprobenabnahme und Verarbeitung

Anhand der stets zur gleichen Tageszeit abgenommenen Blutproben wurde der Gehalt der Stresshormone Cortisol und BDNF im Serum bestimmt. Dazu wurden 2 ml venöses Blut in ein Serumröhrchen (Monovette, Fa. Sarstedt, Nümbrecht, Deutschland) abgenommen. Die Röhrchen enthielten Aprotinin (Trasolyl[®], 500 KIU/ml Blut, Bayer), einen Proteaseinhibitor, welcher die Serinprotease Plasmin und somit die Fibrinolyse hemmt. Die Serumröhrchen wurden für 10 Minuten bei 4 °C bei 2.500 U/min zentrifugiert (Rotina 380R, Fa. Hettich, Tuttlingen, Deutschland). Der Überstand wurde in ein Eppendorfggefäß (Fa. Eppendorf, Hamburg, Deutschland) zu je 500 µl überführt und bei -80 °C bis zur weiteren Verarbeitung in der Kühltruhe (Thermo Fisher Scientific, HERAFreeze Top, Langenselbold, Deutschland) gelagert.

3.3 Isolation der PBMCs (Peripheral Blood Mononuclear Cells)

1 ml der Blutprobe wurde in konische Zentrifugenröhrchen (Falcon tubes, 15 ml, BD Bioscience; Becton, Dickinson and Company, Franklin Lakes, NJ, USA) überführt und mit 14 ml steriler phosphatgepufferter Salzlösung (PBS) (PAA Laboratories, Pasching, Österreich) aufgefüllt. Anschließend wurde die Mischung erneut in ein konisches Zentrifugenröhrchen überführt, das mit Biocoll Separationsmedium (Biocoll, Biochrome AG, Berlin, Deutschland) versetzt war, und für 20 Minuten mit 2.400 U/min bei Raumtemperatur zentrifugiert. Die sich in der Interphase befindlichen mononukleären Zellen des peripheren Blutes wurden erneut in ein weiteres Zentrifugenröhrchen gefüllt und erneut mit PBS aufgefüllt. Die Mischung wurde bei 1.800 U/min für 10 Minuten bei Raumtemperatur gereinigt. Im Anschluss wurden die Zellen in AIM V[®] (Gibco[®]; Life Technologies[™] GmbH, Darmstadt, Deutschland) aufgelöst, einem serumfreien Medium und danach in einer Mikroskop-Zählkammer (Hämozytometer; Neubauer Zählkammer, Carl Roth, Karlsruhe, Deutschland) auf einem Standardlichtmikroskop (Zeiss; Carl-Zeiss AD, Jena, Deutschland) bei 80-facher Vergrößerung ausgezählt. Die Zellen wurden auf eine endgültige Konzentration von $1,25 \cdot 10^6$ Zellen verdünnt. Neben einer Kontrollprobe mit AIM V wurden die Zellen zur weiteren Stimulation mit (PHA, Sigma, Sigma-Aldrich Corporation, St. Louis, MO, USA), PMI (eine Mischung aus Ionomycin und PMA; Sigma) und Concanavalin A (ConA; Sigma) versetzt. Bei den drei genannten Substanzen handelt es sich um Mitogene, die in der Lage sind,

T-Lymphozyten zu stimulieren. Die Stimulation fand für 24 Stunden bei 37 °C in einem Inkubator unter 5-prozentiger CO₂-Begasung (Fa. Tritec, Hannover, Deutschland) in einer Mikrotiterplatte mit 96 Wells (BD) statt. Der Überstand wurde bei -80 °C bis zur weiteren Analyse aufbewahrt.

Aufgrund technischer Schwierigkeiten (Lyse, Kontamination) konnten nur 18 Blutproben der Examensteilnehmerinnen von ursprünglich 20, sowie 15 Proben der regulären Studentinnen von ursprünglich 16 weiter prozessiert werden. Somit waren 33 Probandinnen in die endgültige Studie eingebunden.

3.4 Grundlagen des Cytometric Bead Array (CBA)

Zur Quantifikation der Zytokine kam das Cytometric Bead Array (CBA; Bender Med-Systems, eBioscience, Frankfurt, Deutschland) zur Anwendung. Dabei wurden Tumornekrosefaktor- α und Interferon- γ als Marker für die TH-1-Immunantwort bestimmt. Als Marker für die TH-2-Immunantwort wurden Interleukin-4 und Interleukin-5 bestimmt. Des Weiteren wurden Interleukin-6 und Interleukin-10 bestimmt. Mithilfe der CBA können diese verschiedenen Zytokine parallel mit dem Durchflußzytometer (FACS, FACSCalibur™, Becton Dickinson, Franklin Lakes, NJ, USA) quantifiziert werden. Bei den Beads handelt es sich um Polystyrenkügelchen, die mit spezifischen Antikörpern gegen das jeweilige Zytokin beschichtet sind. Sie entsprechen der Partikelsuspension, die als Catcher-Reagenz fungiert. Die Antikörper-Beads sollen dabei das passende Zytokin binden. Jede Bead-Population besitzt ihre eigene Fluoreszenzintensität. Als weitere Komponente dient eine Antikörperlösung, welche als Indikatorreagenz wirkt. Sie besteht aus phycoerythrinkonjugierten Antikörpern, welche die von den Beads gebundenen Zytokine markieren. Damit die Antikörper von Streptavidin-Phycoerythrin nachgewiesen werden können, müssen die Antikörper zunächst biotinyliert werden. Biotin und Streptavidin binden hochkovalent aneinander, sodass die biotinylierten Antikörper nachgewiesen werden können.

3.5 Prinzip und Durchführung der Durchflusszytometrie und der CBA

Mit der Durchflusszytometrie oder auch FACS (Flourescent Activated Cell Sorter) genannt, ist es möglich, Oberflächenmoleküle genau zu quantifizieren. Das Verfahren beruht auf dem Antigen-Antikörper-Prinzip, wobei die Antikörper mit fluoreszierendem Farbstoff markiert werden. Je nach Färbung werden die Zellen, die sehr schnell einzeln an einem Laserstrahl vorbeifließen, in unterschiedliche Reagenzgläser sortiert. Der aufbewahrte Überstand wurde zunächst aufgetaut und mit der Partikelsuspension, also den Beads für die entsprechenden Zytokine, inkubiert. Die Suspension wurde biotinyliert (Bender MedSystems) und für zwei Stunden bei Raumtemperatur im Dunkeln konjugiert. Der Überstand wurde dann zweimalig mit einer Testpufferlösung gewaschen und mit der Streptavidin-Phycoerythrin-Lösung (Bender MedSystems) für eine Stunde bei Raumtemperatur im Dunkeln konjugiert. Anschließend wurde das Konjugat noch zweimal mit der Testpufferlösung gewaschen und daraufhin mit dem FACSCalibur™ bearbeitet. Die Zytokinkonzentrationen wurden mit der FlowCytomixPro™ 2.4 Software (Bender MedSystems) berechnet. Das Minimum bzw. das Maximum der Zytokinkonzentration in pg/ml waren: Interleukin-4: 0,000/0,281, Interleukin-5: 0,000/1,568, Interferon- γ : 1,265/16,791 und Tumornekrosefaktor- α : 0,248/35,549.

3.6 Speichelprobenentnahme und Verarbeitung

Aufgrund einer hohen Anzahl an Studien, die keine Korrelation zwischen gleichzeitig gemessenem Serumcortisol, Speichelcortisol und Cortisol im Zielgewebe herstellen konnten, wurden Einzelmessungen im Blut und Speichel als ungeeignet betrachtet, den anhaltenden Stress während der Versuchsphase zu beschreiben. Daher wurde zum Zeitpunkt T2 das Speichelcortisol im Tagesverlauf zur Beurteilung der HPA-Grundaktivität während der akuten Examenszeit untersucht. Die Speichelproben wurden zum Untersuchungszeitpunkt einen Tag vor dem eigentlichen Prüfungstermin in Salivetten (Salivetten für Cortisol, Sarstedt, Rommelsdorf, Deutschland) gesammelt. Die Proben wurden hierfür jeweils 30 Minuten, 60 Minuten, 90 Minuten nach dem Aufstehen und am Abend 4 Stunden vor dem Zubettgehen gesammelt. Die Teilnehmerinnen wurden angewiesen, vor der Probenentnahme keine Zähne zu putzen, nichts zu trinken oder zu kauen. Die Salivetten sollten dabei so lange in der Mundhöhle verbleiben, bis sie vollständig mit Speichel vollgesogen sind. Die Proben wurden bis zur weiteren Verarbeitung bei 4 °C gelagert.

3.7 Bestimmung der Stressmediatoren mittels ELISA

Die quantitative Bestimmung des Cortisolspiegels im Speichel sowie des Cortisol- und BDNF-Spiegels im Serum wurde mithilfe des ELISA-Verfahrens ermittelt. ELISA steht für Enzyme-linked Immunosorbent Assay. Es handelt sich dabei um ein Nachweisverfahren, das auf einer enzymatischen Farbreaktion beruht. Dabei wird das zu bestimmende Antigen über einen Antikörper an eine Mikrotiterplatte gebunden. Ein zweiter Antikörper, der an ein Enzym gekoppelt ist, führt dann zu einer Farbreaktion. Bei der vorliegenden Arbeit wurde für die Bestimmung des Cortisols in Serum und Speichel das ELISA-Kit von IBL-Hamburg, Hamburg, Deutschland genutzt. Für den BDNF-Spiegel im Serum wurde das ELISA-Kit von R&D Systems, Minneapolis, MN, USA, benutzt. Beide Systeme wurden entsprechend der Gebrauchsanweisung genutzt.

3.8 Trichogramm: Akquirierung und Bewertung

Alle Probandinnen hatten mindestens schulterlanges Haar. Sie wurden angewiesen, sich drei Tage vor der Probenentnahme weder die Haare zu waschen noch zu kämmen. Dadurch sollte ein ungewolltes Entfernen von bereits lockeren Telogenhaaren vermieden werden. Basierend auf bereits veröffentlichten Protokollen (Braun-Falco and Heilgemeir, 1977, Dhurat and Saraogi, 2009) wurden pro Probandin und Untersuchungstag circa 100 Haare entnommen. Mithilfe einer gummierten chirurgischen Klemme wurden die Haare mit einer Distanz von zwei bis drei Zentimetern zum Scheitel entfernt. Durch diese Prozedur entstanden keine sichtbaren Spuren und der nur sehr kurze Schmerz wurde in aller Regel gut toleriert. Die distalen zwei Zentimeter der Haare wurden unmittelbar auf einem Objektivträger platziert und unter einem Deckgläschen mit Kayser's Glycerin (Merck KGaA, Darmstadt, Deutschland) fixiert. Zur histomorphologischen Analyse der verschiedenen Haarwachstumsstadien wurden die Proben von zwei voneinander unabhängigen Untersuchern unter einem MOTIC BA 400 Mikroskop (Motic, Wetzlar, Deutschland) bei 200-facher Vergrößerung begutachtet und anschließend fotografiert (MOTIC Image Plus 2.0). Anhand der digitalen Aufnahmen wurden die Pigmentierungsgrade beurteilt. Das Haar wurde dem Anagen zugeteilt, wenn es eine kräftige dicke Haarzwiebel hatte. Wies es die typische Kolbenhaarstruktur auf, wurde das Haar dem Telogen zugeordnet. Haarzwiebeln, die keine der beiden zuvor genannten Kriterien aufzeigten und eher den Anschein vermittelten, als wären die Haarzwiebeln in einem regressiven

Stadium, wurden dem Katagen zugeteilt. Haarzwiebeln, deren Haar abgerissen war, wurden einer dystrophischen Gruppe zugeteilt. Beide letzteren Gruppen wurden zu einer gemeinsamen Gruppe Dystrophisch/Katagen zusammengefasst. Die Haare wurden in drei Pigmentierungsstadien eingeteilt. Dabei bekam ein voll gefärbtes Haar drei Punkte und ein farbloses Haar nur einen Punkt. Alle Stufen dazwischen erhielten zwei Punkte. Anhand des individuellen prozentualen Anteils an Haarfollikeln im Anagen, Telogen und Katagen bei den einzelnen Probandinnen fand eine Bestimmung der Regenerationskapazität statt.

3.9 Psychometrische Beurteilung

Zur Bestimmung des persönlichen Belastungsgrades der Probandinnen wurden folgende Fragebögen in der deutschen Variante benutzt: der Daily Hassles and Uplifts Scales (DHUS) (Kanner et al., 1981), der Perceived Stress Questionnaire (PSQ) (Fliege et al., 2005), das Trierer Inventar zum chronischen Stress (TICS) (Schulz and Schlotz, 1999), und die Impact of Event Scale (IES) (Horowitz et al., 1979, Ferring and Filipp, 1994). Zusätzlich zur Erfassung der persönlichen Stresswahrnehmung wurden Tests benutzt, die eine gute mentale Gesundheit und Lebensqualität sowie ausreichende Bewältigungsstrategien sicherstellten. Dazu zählten die Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS) (Zigmond and Snaith, 1983), das State-Trait Anxiety Inventory (STAI-trait) (Spielberger et al., 1983), das Screening for Somatoform Symptoms (SOMS) (Rief and Hiller, 2008), die Short Form Health Survey-12 (SF-12) (Ware et al., 1996), der COPE (Carver et al., 1989), der Selbstwirksamkeit-Optimismus-Pessimismus-Fragebogen (SWOP-K9) (Scholler et al., 1999) sowie die Rosenberg Self-Esteem Scale (RSES) (Rosenberg, 1965). Zur Bestimmung der persönlichen Stimmung wurde der Mehrdimensionale Befindlichkeitsfragebogen (MDBF) (Steyer, 1997) eingesetzt. Zudem wurden allgemeine Fragen nach Kaffee-, Tee-, Tabak-, und Alkoholkonsum sowie nach sportlichen Aktivitäten gestellt. Soziodemografische Grundlagen wie Geburtsjahr, sozioökonomischer Status, persönliche Medikation usw. waren ebenfalls Bestandteil der psychometrischen Erhebung.

3.9.1 Daily Hassles and Uplifts Scales (DHUS)

Mithilfe dieses Fragebogens wurde das hochakute (in den letzten 24 Stunden) persönliche Stressempfinden untersucht. Dabei wird zwischen den Alltagsschwierigkeiten (hassles) und den Alltagsfreuden (uplifts) unterschieden. Der Test besteht aus 53 Items, die viele Bereiche des alltäglichen Lebens betreffen. Zu den negativen Bereichen zählen Ereignisse wie Streitigkeiten, Sorgen und Ängste, finanzielle Probleme, Trauer und Verluste. Zu den positiven Bereichen zählen die persönlichen Erfolge, Freude, Bestätigung, Freunde und Familie, Feste, Anerkennung und Glück usw. Beurteilt werden die Ereignisse durch die Probanden, je nachdem, ob sie das Item als angsteinflößend oder belastend empfinden oder ob es eher als aufmunternd bzw. freudig gesehen wird. Zur Beantwortung dient eine Vier-Punkte-Skala. Dabei bedeutet (0) = none or not applicable, (1) = somewhat, (2) = quite a bit und (3) = a great deal (Kanner et al., 1981).

3.9.2 Perceived Stress Questionnaire (PSQ)

Ein weiteres Instrument zur Erfassung des persönlichen Stressempfindens ist der Perceived Stress Questionnaire (PSQ). Hierbei wird das subakute subjektive Stresserleben abgefragt und beinhaltet somit den Zeitraum der letzten vier Wochen vor der Testung. Im Jahr 1993 wurde die erste Variante dieses Messinstrumentes von Levenstein et al. (Levenstein et al., 1993) entwickelt. Bei der hier verwendeten Version handelt es sich um die übersetzte und validierte Version von Fliege et. al (Fliege et al., 2005). In der originalen Variante beinhaltete der Test 30 Items auf sieben Skalen, die auf 20 Items mit vier Skalen minimiert wurde. Inhalt der vier Skalen sind Anspannung, Sorgen, Freude und Anforderung. Die Skala Anspannung beinhaltet unter anderem die Frage nach Erschöpfung, Unausgeglichenheit und fehlende körperliche Entspannung. Zu der Skala Sorgen zählen unter anderem Frustrationserleben, Zukunftsängste, sich auftürmende Probleme und Sorgen. Zur Freude zählen rein positive Assoziationen, wie Spaß, Energie, Sicherheit und neue Herausforderungen. Die Skala Anforderung erfragt Drucksituationen wie Termindruck und Zeitmangel, aber auch Belastungssituationen durch extern gestellte Aufgaben. Zur Beurteilung der Items existiert eine Ratingskala von 1 bis 4, wobei (1) = fast nie, (2) = manchmal, (3) = häufig und (4) = meistens bedeutet. Bei diesen vier Skalen findet erneut eine Unterteilung zwischen äußeren und inneren Stressoren statt. Während die Anforderung einen äußeren Stressor darstellt, zählen die anderen drei Skalen zu den

inneren Stressoren. Mithilfe der Skalen errechnet sich ein Summenwert. Die Höhe der Gesamtsumme des PSQ korreliert dabei mit der Höhe des Ausmaßes an empfundenem Stress (Fliege et al., 2001). Das bedeutet, je höher dieser Stressparameter ist, desto höher sind die Anspannung, Sorgen und Anforderungen und desto niedriger ist die empfundene Freude.

3.9.3 Trierer Inventar zum chronischen Stress (TICS)

Mit diesem Test wird das chronische Stresserleben abgefragt. Es wird hierbei der Zeitraum der letzten drei Monate einbezogen. Die Probanden müssen auf einer fünfstufigen Häufigkeitsskala beantworten, wie oft sie in dieser Zeit eine bestimmte Situation erlebt oder eine bestimmte Erfahrung gemacht haben. Der hier verwendete TICS fragt sechs verschiedene Dimensionen des chronischen Stresserlebens ab, welche in sogenannten Stressskalen zusammengefasst werden. Dazu zählen: Arbeitsüberlastung, Arbeitsunzufriedenheit, Mangel an sozialer Anerkennung, sozialer Stress, chronische Besorgnis sowie intrusive Erinnerungen. Der TICS liefert zudem einen unspezifischen Globalwert für eine erlebte chronische Stressbelastung. Hierfür existiert eine aus 12 Items des TICS bestehende Screening-Skala (SSCS) (Schulz and Schlotz, 1999).

3.9.4 Impact of Event Scale (IES)

Bei dem IES handelt es sich um einen kurzen und einfach zu handhabenden Test. Es geht darum, traumatische Lebensereignisse, wie zum Beispiel Naturkatastrophen, Gewalttaten oder lebensbedrohliche Krankheiten und deren psychische Belastungsreaktionen auszuschließen. Es werden drei mögliche Formen unterschieden, wie Menschen auf diese belastenden Ereignisse psychisch reagieren können: mit Intrusion, Vermeidung und Übererregung. Intrusionen äußern sich in wiederkehrenden Bildern, Albträumen und sogenannten Flashbacks, die häufig durch einen Schlüsselreiz ausgelöst werden (Davison and Neale, 2002). Bei der Vermeidung ist der Betroffene bemüht, alle Gedanken oder Aktivitäten, die mit dem Trauma in Verbindung stehen, von sich fernzuhalten. Bei der Übererregung zeigen die Menschen häufig ein gestörtes Schlafbild, können sich schlechter konzentrieren oder neigen zu erhöhter Reizbarkeit und sind verstärkt schreckhaft. Der Test besteht aus 22 Items (typische posttraumatische Symptome), die sich jeweils einer

der drei möglichen Reaktionsformen zuordnen lassen. Mittels einer vierstufigen Antwortskala kann der Proband angeben, wie sehr er in den letzten sieben Tagen auf das traumatische Ereignis reagiert hat. Dabei gibt es die Auswahl zwischen (0) = überhaupt nicht, (1) = selten, (2) = manchmal und (3) = oft. Es kann ein Gesamtwert als Maß für die Schwere der posttraumatischen Belastung gebildet werden, es können aber auch drei Subskalen für die drei Symptomgruppen berechnet werden.

3.9.5 Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS)

Beim HADS handelt sich um einen Test zum Ausschluss von Angst- und Depressionswerten über den Grenzwerten. Demzufolge besteht er aus einer Angstskaala und einer Depressionsskala, welche jeweils sieben Items umfassen. Mithilfe der Angstskaala werden hauptsächlich generalisierte Ängste und Panikattacken erfragt. Bei der Depressionsskala liegen Interessenverlust und Antriebslosigkeit im Vordergrund. Die Antwortmöglichkeiten sind itemspezifisch und umfassen vier Antwortmöglichkeiten. Es können die beiden Skalen individuell aufsummiert werden, oder aber auch ein Gesamtwert gebildet werden, welcher als Maß für psychischen Distress gilt (Buddeberg, 2004).

3.9.6 State-Trait Anxiety Inventory (STAI-trait)

Eine deutschsprachige Version des STAI-trait stand ab 1981 zur Verfügung (Laux, 1981). Es wird dabei zwischen zwei Angstzuständen unterschieden: zum einen der Angst als Eigenschaft (Trait-Angst) und zum anderen der Angst als Zustand (State-Angst). Dabei wird sich die grundlegende Unterscheidung zwischen trait, als ein zeitstabiles Persönlichkeitsmerkmal, und state, dem aktuellen, variablen Zustand zunutze gemacht (J.B., 2007). Somit handelt es sich bei der Trait-Angst um eine stabile Persönlichkeitseigenschaft. Bei diesen Personen kann von eher ängstlichen Personen gesprochen werden. Im Gegensatz dazu handelt es sich bei der State-Angst um einen eher vorübergehenden Gefühlszustand, der sich je nach Situation unterschiedlich äußern kann. Beide Zustände können in dem Test unabhängig voneinander oder gemeinsam erfasst werden. Der Fragebogen besteht insgesamt aus 40 Fragestellungen. Dafür entfallen jeweils 20 auf eine Trait-Angstskaala und eine State-Angstskaala. Bei der Trait-Angstskaala

sollen die Probanden angeben, wie sie sich im Allgemeinen fühlen. Beantwortet werden die Fragen mit einer vierstufigen Häufigkeitsskala. Dabei bedeutet (1) = fast nie, (2) = manchmal, (3) = oft und (4) = fast immer. Dabei werden angstbezogene Fragen gestellt („Ich werde nervös und unruhig, wenn ich an meine derzeitigen Angelegenheiten denke“) und Fragen, die in Richtung Angstfreiheit gehen („Ich bin zufrieden“). Bei der State-Angstskala sollen die Probanden mitteilen, wie sie sich jetzt in diesem Moment fühlen. Hier wird mittels einer vierstufigen Intensitätsskala geantwortet. Dabei gilt: (1) = überhaupt nicht, (2) = ein wenig, (3) = ziemlich und (4) = sehr. Hier gibt es ebenfalls Fragen, die sich auf die Angst beziehen („Ich bin besorgt, dass etwas schief gehen könnte.“) und Fragen, die sich auf die Angstfreiheit beziehen („Ich fühle mich selbstsicher“) (Spielberger et al., 1983).

3.9.7 Screening for Somatoform Symptoms (SOMS)

Der SOMS dient zum Ausschluss von somatoformen Störungen, also körperlichen Beschwerden ohne eine organische Ursache. Dieser Selbstbeurteilungsfragebogen orientiert sich an den Diagnosekriterien des DSM-IV (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorder) und der ICD-10 (International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems). Er besteht aus 68 Items, die sich auf die letzten beiden Jahre beziehen. Beantwortet werden die Fragen mit Ja oder Nein, also dichotom. Nach Durchführung des Tests können ein sogenannter Somatisierungsindex und eine allgemeine Beschwerdezahl über die positiven Antworten aufsummiert werden (Rief and Hiller, 2008).

3.9.8 Short Form Health Survey-12 (SF-12)

Der SF-12-Fragebogen ist eine Kurzversion der Short Form Health Survey-36, die 1989 im Rahmen der „Medical Outcomes“-Studie entwickelt wurde (Tarlov et al., 1989). Er ist ein Messinstrument für individuelle, gesundheitsbezogene Lebensqualität und beachtet dabei körperliche, psychische und soziale Aspekte. Zu den acht Bereichen des SF-36 zählen: Vitalität, körperliche Funktionsfähigkeit, körperliche Schmerzen, allgemeine Gesundheitswahrnehmung, körperliche Rollenfunktion, soziale Funktionsfähigkeit, emotionale Rollenfunktion und psychisches Wohlbefinden. Der auf zwölf Items reduzierte SF-12, deckt alle 8 Domänen des SF-36 ab. Dabei entfallen jeweils zwei Items auf die

körperliche Funktionsfähigkeit, die körperliche und emotionale Rollenfunktion und das psychische Wohlbefinden. Die Items werden mithilfe einer vier- bis sechsstufigen Likert-Skala beantwortet und beziehen sich auf den Zeitraum der letzten vier Wochen. Es können dadurch Skalenwerte zwischen 0 und 100 aufsummiert werden. Je höher die Punktzahl, desto besser ist das persönliche Befinden (Ware et al., 1996).

3.9.9 Der COPE-Fragebogen

Der COPE-Fragebogen erfragt gezielt das persönliche Ausnutzen von Bewältigungsstrategien, also wie jemand auf unterschiedliche Weise aktiv und passiv auf ein Stressgeschehen reagieren kann. Er orientiert sich dabei an dem Coping-Modell von Lazarus und Folkmann (R.S. and S., 1984), sowie dem Modell des selbstregulativen Verhaltens von Carver und Scheier (C.S. and M.F., 2001). Die erste, bereits 1989 entwickelte Version enthielt ursprünglich 60 Items und 15 Skalen. Im weiteren Verlauf wurde der Test als sogenannter Brief Cope vereinfacht und auf 28 Items und 14 Skalen gekürzt (Carver, 1997). 2003 wurde der Fragebogen von Knoll (Knoll, 2002) übersetzt. Zu den 14 Skalen zählen unter anderem: Focus on Positive (Positiv-Kognitive Umstrukturierung), Support Seeking (Suche nach sozialer Unterstützung), Active Coping (Aktives Bewältigen), Substance Use (Alkohol- und Drogenkonsum) und Evasive Coping (Passiv-Vermeidende Bewältigung). Die Items können auf einer vierstufigen Likert-Skala beantwortet werden. Dabei bedeutet (1) = überhaupt nicht, (2) = ein bisschen, (3) = ziemlich und (4) = sehr.

3.9.10 Selbstwirksamkeit-Optimismus-Pessimismus-Fragebogen (SWOP-K9)

Mithilfe dieses Fragebogens lassen sich Informationen über die generalisierte Erwartungshaltung einer Person gewinnen. Die ursprüngliche Version bestand aus 18 Items und wurde aus ökonomischen und praktischen Gründen auf 9 Items gekürzt. Er basiert dabei auf den Arbeiten von Jerusalem und Schwarzers Fragebogen zur Erfassung der Selbstwirksamkeit (Jerusalem, 1981) und auf dem Optimismusfragebogen von Scheier und Carver (Scheier and Carver, 1985). Es werden die drei Dimensionen Selbstwirksamkeit, Optimismus und Pessimismus abgefragt. Die Items SWO1, SWO3, SWO5, SWO7 und SWO8 beziehen sich auf die Selbstwirksamkeit. SWO4 und SWO9 beziehen sich auf den Optimismus und SWO2 und SWO6 auf den Pessimismus. Die Items werden

mittels einer vierstufigen Skala beantwortet. Dabei gilt: (1) = stimmt nicht, (2) = stimmt kaum, (3) = stimmt eher, (4) = stimmt genau.

3.9.11 (RSES)

Der von Morris Rosenberg entwickelte Fragebogen beschäftigt sich mit der Erfassung des persönlichen allgemeinen Selbstwertgefühls. Der Test besteht aus zehn Items, von denen fünf positiv (z. B. „Im Großen und Ganzen bin ich zufrieden mit mir“) und fünf negativ (z. B. „Alles in allem neige ich zu dem Gefühl, dass ich ein Versager bin“) formuliert sind. Beantwortet werden die Items mittels einer vierstufigen Likert-Skala. Dabei bedeutet (0) = stimme nicht überein, (1) = weder noch, (2) = stimme überein und (3) = stimme sehr überein. Die einzelnen Items werden am Ende aufsummiert. Die Gesamtsumme korreliert mit der Höhe des Selbstwertgefühls. Je höher die Punktzahl ist, desto höher ist das allgemeine Selbstwertgefühl (Rosenberg, 1965).

3.9.12 Mehrdimensionaler Befindlichkeitsfragebogen (MDBF)

Bei diesem Test wird die aktuelle persönliche Befindlichkeit erhoben, also der aktuelle psychische Zustand. Der Test besteht aus 24 Items mit einer jeweils fünfstufigen Antwortskala. Diese geht von (1) = überhaupt nicht bis (5) = sehr. Gemessen werden dabei drei bipolare Dimensionen: gute vs. schlechte Stimmung (GS), Ruhe vs. Unruhe (RU) und Wachheit vs. Müdigkeit (WM). Mit der Befindlichkeit wird das momentane innere Erleben und Empfinden eines Individuums, und nicht beobachtbares Verhalten gemessen (Steyer, 1997).

4 Statistische Analyse

Die statistischen Analysen wurden mit der Software SPSS Statistics, Version 24 für Windows (IBM, Armonk, NY, USA) durchgeführt und mit GraphPad Prism Software für Windows, Version 8 (GraphPad Software, La Jolla, CA, USA, www.graphpad.com) graphisch dargestellt. Zunächst wurden die Daten deskriptiv ausgewertet, um Mittelwerte und Standardabweichungen (SD) pro Gruppe und Zeitpunkt zu berechnen. Anschließend wurden mögliche Unterschiede zwischen den Teilnehmergruppen und zwischen den Zeitpunkten innerhalb einer Gruppe statistisch ausgewertet. Aufgrund der geringen Teilnehmerzahl konnten die Daten nicht auf Normalverteilung geprüft werden, und es wurden daher Tests für nicht-normalverteilte Daten ausgewählt. Anhand des Mann Whitney U-Tests wurden Unterschiede zwischen den Gruppenmittelwerten zu verschiedenen Testzeitpunkten untersucht, und der Kruskal-Wallis-Tests mit post-hoc Dunn-Tests wurde angewandt, um auf Unterschiede zwischen verschiedenen Zeitpunkten innerhalb einer Gruppe zu testen. Alle angegebenen p-Werte waren zweiseitig und p-Werte von weniger als 0,05 wurden als signifikant angesehen.

5 Ergebnisse

Zur Beantwortung der Forschungsfragen wurden immunologische Daten (BDNF, Cortisol und Zytokine), Daten der Geweberegeneration (Haarwachstum und Pigmentierung) und psychometrische Daten erhoben. In den Abschnitten 5.2 und 5.3 wird anhand der Cortisol- und Zytokin-Spiegel versucht, die Art des empfundenen Stresses der Teilnehmerinnen einzuordnen (Forschungsfrage 1) und die Auswirkungen des Stresses auf das Immunsystem zu bewerten (Forschungsfrage 2). Der Abschnitt 5.4 beschäftigt sich mit der Frage, ob der Stress einen Einfluss auf die Fähigkeit zur Geweberegeneration hat (Forschungsfrage 3). Im Abschnitt 5.5 wird der empfundene Stress anhand der psychometrischen Daten betrachtet (Forschungsfrage 1).

5.1 Charakteristika der Studiengruppen

Um eventuell bestehende Unterschiede in den demographischen Parametern der Teilnehmer beider Studiengruppen festzustellen, wurden die Basischarakteristika der Teilnehmer miteinander verglichen. Die nachfolgende Tabelle zeigt die demografischen Basischarakteristika beider Untersuchungsgruppen und das Signifikanzniveau des statistischen Gruppenvergleichs.

Tabelle 5: Demografische Basischarakteristika beider Untersuchungsgruppen

Merkmal	Examensgr.	Kontrollgruppe	df	p-Wert
Alter (Jahre)	27,11 ± 1,04	24,84 ± 2,80	54,137	< 0,001
Größe (cm)	167,48 ± 7,24	169,53 ± 4,50	90,074	0,089
Gewicht (kg)	60,57 ± 8,17	61,11 ± 4,98	89,393	0,735
BMI (kg/m²)	21,57 ± 2,35	20,95 ± 2,00	97,000	0,167
Sport (h/Woche)	1,96 ± 0,19	2,61 ± 3,16	70,988	0,236
Zigaretten (pro Tag)	0,67 ± 2,29	0,03 ± 0,12	52,074	0,300
Tassen Kaffee / Tee (pro Tag)	2,49 ± 1,29	2,68 ± 2,06	62,039	0,619

Wie anhand der oben gezeigten Tabelle, gab es zu Beginn der Untersuchung statistisch signifikante Unterschiede zwischen beiden Gruppen hinsichtlich des Alters, wobei die Experimentalgruppe im Vergleich etwa 2,3 Jahre älter war.

Sowohl die 15 Nicht-Examensteilnehmerinnen als auch die 18 Examenskandidatinnen erfüllten alle Ein- und Ausschlusskriterien. Das Alter der Teilnehmerinnen lag zwischen 21 und 32 Jahren und entsprach somit einem Durchschnitt von 26 Jahren ($25,91 \pm 2,27$ Jahre). Die Probandinnen wiesen einen Body-Mass-Index zwischen 18 und 28 ($21,39 \pm 2,13$ kg/m²) auf und hatten alle eine Haarfarbe zwischen blond und hellbraun. Alle Teilnehmerinnen lebten zentral in Berlin und waren mit dem Ergebnis ihres Semesters bzw. ihres Examens zufrieden. Aufgrund dieser Tatsachen waren die Probandinnen bezüglich ihres soziobiologischen Hintergrunds miteinander vergleichbar. Die ethische Anforderung, mit möglichst kleinen Studienpopulationen zu arbeiten, konnte eingehalten werden und ist ausreichend, um statistische robuste Daten zu erhalten. Im Folgenden sind einige

klinische Variablen dargestellt, deren Verteilungshäufigkeit mittels Chi²-Test ermittelt wurde.

Tabelle 6: Ausgewählte klinische Charakteristika der Teilnehmerinnen

Merkmal	Examensgr.	Kontrollgr.	p-Wert
Regelm. verschreibungspfl. Medik. (n)	2/18	2/15	0,626
Chr. Erkrankungen (n)	4/18	6/15	0,234
Bes. körperl. Belastungen (n)	1/18	0/15	0,545
Alkoholkonsum (n)	3/18	1/15	0,374
Übermäßiges Essen (n)	3/18	2/15	0,591
Schlafschwierigkeiten (n)	5/18	4/15	0,627

Es wurden bezüglich der Ein- und Ausschlusskriterien keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Gruppen gefunden. Auch pathologische Werte traten nicht in Erscheinung. Hieraus kann gefolgert werden, dass es sich bei den Probandinnen um eine physisch und psychisch gesunde Gruppe mit ausreichend Ressourcen handelt.

5.2 Cortisol und BDNF zeigen gegenläufige Expressionsmuster

5.2.1 Morgendliches Serumcortisol zeigt eine erniedrigte Konzentration

In der Examensgruppe zeigte sich zum Zeitpunkt T1, also 12 Wochen vor dem Examen, ein niedrigerer Serumcortisolspiegel ($245,34 \pm 128,53 \mu\text{mol/l}$) als in der Vergleichsgruppe der regulären Semesterteilnehmerinnen ($342,32 \pm 180,34 \mu\text{mol/l}$) ($p = 0,089$). Zum Zeitpunkt T2, also während der akuten Examensphase, war der Serumcortisolspiegel bei den Examensprobandinnen signifikant erniedrigt ($215,78 \pm 134,19 \mu\text{mol/l}$ vs. $303,33 \pm 145,49 \mu\text{mol/l}$) ($p = 0,030$). Zum Zeitpunkt T3, also 12 Wochen nach dem

Examen, zeigte sich kein signifikanter Unterschied mehr zwischen den Examensteilnehmerinnen ($385,53 \pm 303,72 \mu\text{mol/l}$) und der Kontrollgruppe ($332,71 \pm 255,92 \mu\text{mol/l}$) ($p = 0,630$). Innerhalb der Examensgruppe kommt es zwischen T2 und T3 zu einem signifikanten Anstieg ($p = 0,027$).

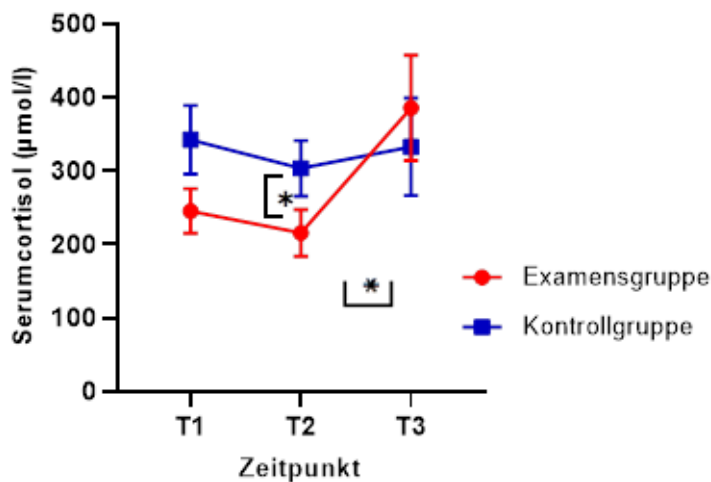


Abbildung 12: Morgendliches Serumcortisol im Vergleich der Examensgruppe und der Kontrollgruppe zu den drei Untersuchungszeitpunkten T1 bis T3.

Die Werte beider Gruppen unterschieden sich zum Zeitpunkt T2 signifikant voneinander. Es bestand ein signifikanter Unterschied zwischen T2 und T3 innerhalb der Examensgruppe. * $p < 0,05$

5.2.2 Cortisolkonzentration im Speichel

Zu vier verschiedenen Zeitpunkten (30, 60, 90 Minuten nach dem Aufstehen und 240 Minuten vor dem zu Bett gehen) einen Tag vor der schriftlichen Prüfung wurden die Speichelproben entnommen. Die Kurve der Examenskandidatinnen war dabei eindeutig flacher als die der Kontrollgruppe. Zu allen vier Zeitpunkten zeigten die Examensteilnehmerinnen eine geringere Cortisolkonzentration im Speichel. Nach 60 Minuten waren die Cortisolwerte der Examensteilnehmerinnen dabei signifikant niedriger als Zeichen einer abgeschwächten HPA-Aktivität aufgrund einer längeren Stressbelastung. Zum letzten Zeitpunkt, also 240 Minuten danach, hatten sich beide Kurven beinahe angeglichen.

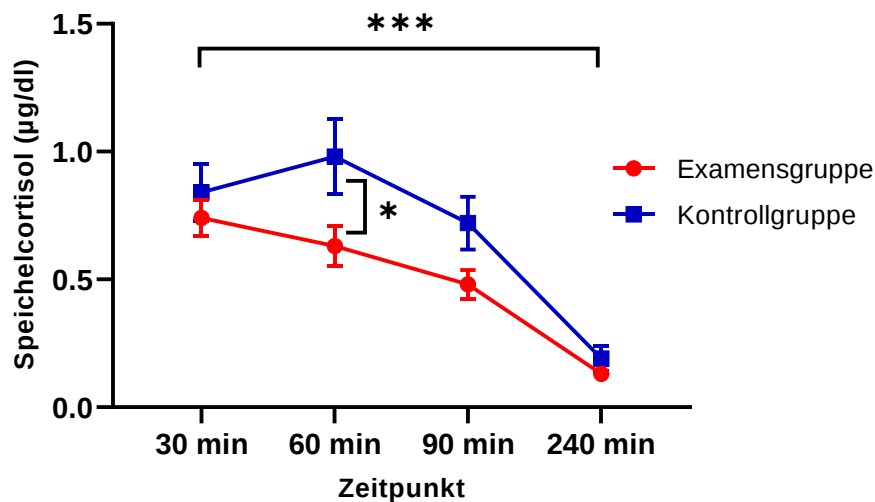


Abbildung 13: Speichelcortisol im Vergleich der Examensgruppe und der Kontrollgruppe zu vier Messzeitpunkten.

Die Werte beider Gruppen unterschieden sich nur bei der Messung nach 60 min signifikant voneinander, jedoch bestand ein signifikanter Unterschied zwischen dem ersten und letzten Messzeitpunkt innerhalb der Kontrollgruppe. * $p < 0,05$, *** $p < 0,001$

Die folgende Tabelle zeigt die in Abbildung 13 dargestellten Werten mit dem Intergruppenvergleich im Einzelnen.

Tabelle 7: Vergleiche der Cortisolspiegel im Speichel

Zeitpkt.	Examensgr.	Kontrollgruppe	df	p-Wert
30 min	0,74 ± 0,30	0,84 ± 0,43	26,008	0,370
60 min	0,63 ± 0,33	0,98 ± 0,57	23,130	0,038
90 min	0,48 ± 0,24	0,72 ± 0,40	23,407	0,052
240 min	0,13 ± 0,06	0,19 ± 0,19	17,882	0,168

5.2.3 BDNF-Konzentration ist erhöht

BDNF zeigte ein dem Cortisol entgegengesetztes Konzentrationsmuster. Zum Zeitpunkt T1 war das BDNF in der Examensgruppe bereits erhöht, jedoch war dieser Unterschied nicht signifikant ($63,13 \pm 45,11$ vs. $38,90 \pm 25,28$; $df = 31$; ($p = 0,074$)). Bis zum Zeitpunkt T2 kam es innerhalb dieser Gruppe zu einem weiteren Anstieg, sodass sich hier ein signifikanter Unterschied zwischen beiden Gruppen ergibt ($81,69 \pm 60,43$ vs. $45,68 \pm 33,97$; $df = 31$) ($p = 0,049$). Zum Zeitpunkt T3 kam es zu einem Abfall des BDNF-Spiegels in der Examensgruppe und damit zu einer Annäherung der beiden Gruppen. Somit bestand kein signifikanter Unterschied mehr ($48,90 \pm 32,35$ vs. $49,01 \pm 31,23$; $df = 31$) ($p = 0,992$). Innerhalb der Kontrollgruppe kam es von den Zeitpunkten T1 bis T3 nur zu einem minimalen Anstieg, insgesamt blieb das Level weit unter dem der Examensgruppe.

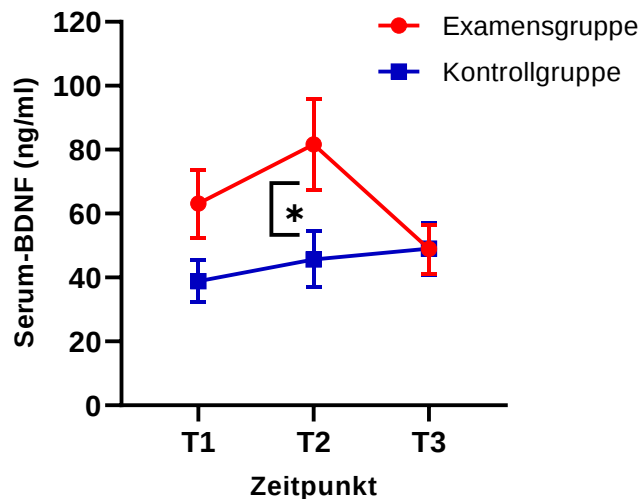


Abbildung 14: BDNF-Serumspiegel im Vergleich der Examensgruppe und der Kontrollgruppe zu den drei Untersuchungszeitpunkten T1 bis T3.

Die Werte beider Gruppen unterschieden sich zum Zeitpunkt T2 signifikant voneinander.

* $p < 0,05$

5.3 Zytokinexpression

5.3.1 IL-6 und -10 fallen ab

Beide Zytokine zeigten ein ähnliches Konzentrationsmuster innerhalb der Examensgruppe. Zum Zeitpunkt T1 waren die Konzentrationen im Serum über dem der Kontrollgruppe. Bis zum Zeitpunkt T2 kam es zu einem Abfall und war somit zu diesem Zeitpunkt auf Niveau der Vergleichsgruppe zurückgekehrt. In beiden Gruppen kam es dann in den nächsten zwölf Wochen bis zum Zeitpunkt T3 zu einem leichten Anstieg auf ebenfalls gleichem Niveau. Bevor die Werteentwicklung beider Gruppen grafisch dargestellt werden, folgt die Gegenüberstellung der Werte mittels Signifikanztests.

Tabelle 8: Vergleiche der IL-6- und IL-10-Serumspiegel

Dimension	Zeitpkt.	Examensgruppe	Kontrollgruppe	df	p-Wert
IL-6	T1	3,17 ± 2,12	2,44 ± 1,34	31	0,651
	T2	1,93 ± 1,12	2,15 ± 1,05	31	0,575
	T3	2,34 ± 1,50	2,44 ± 1,56	31	0,857
IL-10	T1	2,12 ± 1,76	1,43 ± 1,18	31	0,219
	T2	1,02 ± 0,64	1,07 ± 0,49	31	0,678
	T3	1,56 ± 0,96	1,50 ± 1,08	31	0,638

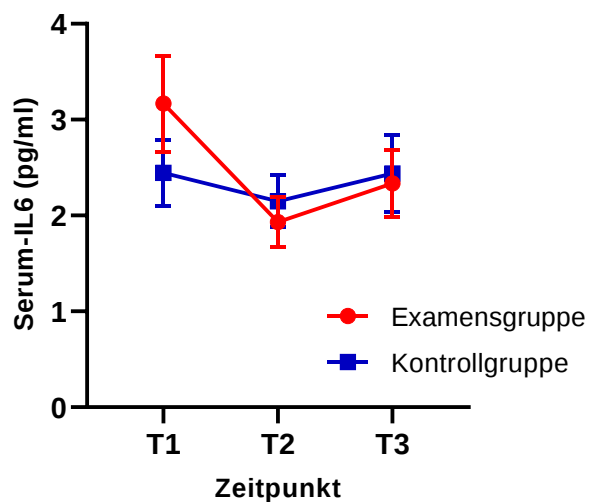


Abbildung 15: IL-6-Serumspiegel im Vergleich der Examensgruppe und der Kontrollgruppe zu den drei Untersuchungszeitpunkten T1 bis T3.

Die Werte beider Gruppen unterschieden sich zu keinem Zeitpunkt signifikant voneinander.

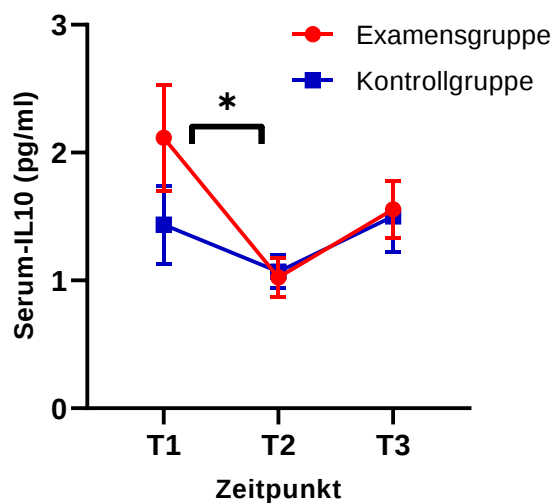


Abbildung 16: IL-10-Serumspiegel im Vergleich der Examensgruppe und der Kontrollgruppe zu den drei Untersuchungszeitpunkten T1 bis T3.

Die Werte beider Gruppen unterschieden sich zu keinem Zeitpunkt signifikant voneinander, jedoch fiel der Wert in der Experimentalgruppe signifikant zwischen Zeitpunkt T1 und T2 ab. * $p < 0,05$

5.3.2 Das TH-1/TH-2-Verhältnis steigt zum Zeitpunkt T2 innerhalb der Examensgruppe

Die TH-1-Antwort wird durch die Zytokine INF- γ und TNF- α gesteuert. Diese beiden zeigten zum Zeitpunkt T1 höhere Level bei der Examensgruppe als bei der Kontrollgruppe. Dabei war die Expression von TNF- α signifikant höher als in der Kontrollgruppe (6,29 pg/ml zu 3,76 pg/ml) ($p = 0,002$). Zum Zeitpunkt T2 kam es zu einem Abfall und im Verlauf der nächsten zwölf Wochen bis zum Zeitpunkt T3 zu einem erneuten Anstieg. Der Anstieg zwischen T2 und T3 war in der Examensgruppe signifikant ($p = 0,035$). Dabei lag die Expression von INF- γ und TNF- α durchweg über der, der Kontrollgruppe.

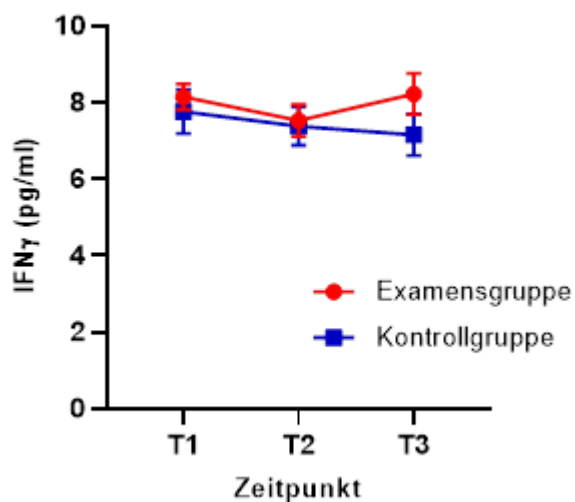


Abbildung 17: INF- γ -Serumspiegel im Vergleich der Examensgruppe und der Kontrollgruppe zu den drei Untersuchungszeitpunkten T1 bis T3.

Die Werte beider Gruppen unterschieden sich zu keinem Zeitpunkt signifikant voneinander.

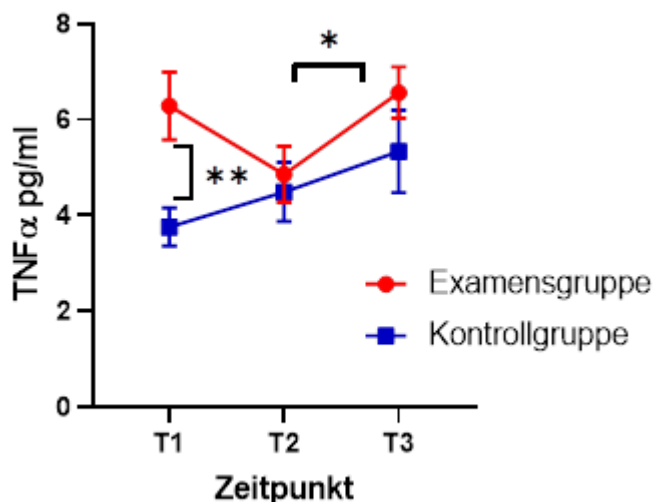


Abbildung 18: TNF- α -Serumspiegel im Vergleich der Examensgruppe und der Kontrollgruppe zu den drei Untersuchungszeitpunkten T1 bis T3.

Die Werte beider Gruppen unterschieden sich zum Zeitpunkt T1 signifikant voneinander und innerhalb der Experimentalgruppe zwischen T2 und T3. * $p < 0,05$, ** $p < 0,01$

Die TH-2-Antwort wird durch die Zytokine IL-4 und IL-5 gesteuert. Zum Zeitpunkt T1 war die Zytokinkonzentration innerhalb der Examensgruppe höher als in der Kontrollgruppe. Bis zum Zeitpunkt T2 kam es zu einem Abfall auf ein Level unterhalb der Kontrollgruppe. Dieser Abfall war dabei signifikant für IL-4 (120,55 pg/ml zu 94,48 pg/ml) ($p = 0,006$), und IL-5 (0,51 pg/ml zu 0,39 pg/ml) ($p = 0,015$). Bis zum Zeitpunkt T3 kam es erneut zu einem Anstieg, diesmal auf das gleiche Level der Kontrollgruppe. Dabei zeigten sich weder für IL-4 noch für IL-5 signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen, wie die nachfolgende Tabelle und die darauffolgenden Abbildungen zeigen.

Tabelle 9: Vergleiche der IL-4- und IL-5-Serumspiegel

Dimension	Zeitpkt.	Examensgr.	Kontrollgruppe	df	p-Wert
IL-4	T1	115,27 ± 56,99	94,48 ± 66,49	31	0,270
	T2	59,83 ± 44,23	92,08 ± 114,83	31	0,758
	T3	87,59 ± 54,90	92,91 ± 66,76	31	0,928
IL-5	T1	0,51 ± 0,23	0,39 ± 0,22	31	0,120
	T2	0,33 ± 0,14	0,41 ± 0,33	31	0,842
	T3	0,43 ± 0,22	0,42 ± 0,27	31	0,942

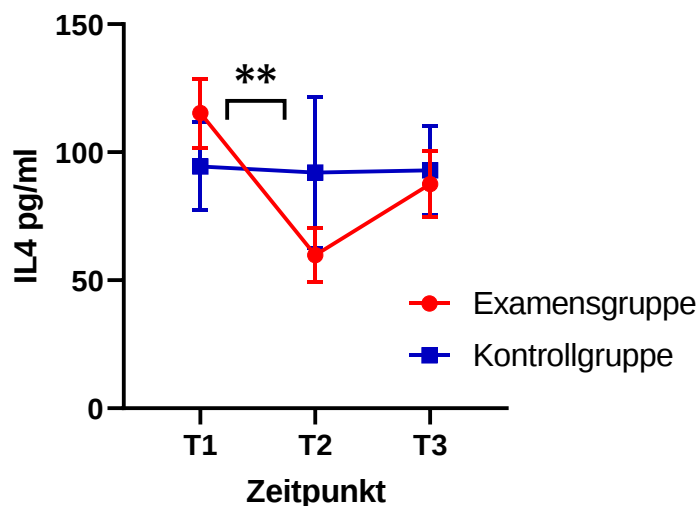


Abbildung 19: IL-4-Serumspiegel im Vergleich der Examensgruppe und der Kontrollgruppe zu den drei Untersuchungszeitpunkten T1 bis T3.

Die Werte beider Gruppen unterschieden sich zu keinem Zeitpunkt signifikant voneinander, jedoch bestand ein signifikanter Unterschied zwischen T1 und T2 innerhalb der Examensgruppe. ** $p < 0,01$

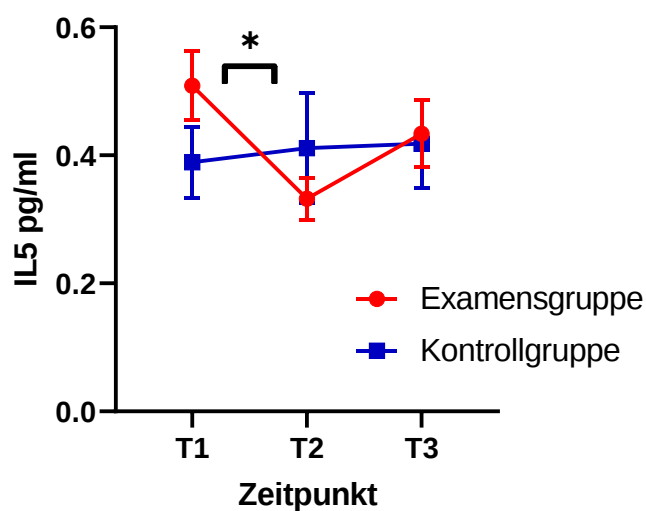


Abbildung 20: IL-5-Serumspiegel im Vergleich der Examensgruppe und der Kontrollgruppe zu den drei Untersuchungszeitpunkten T1 bis T3.

Die Werte beider Gruppen unterschieden sich zu keinem Zeitpunkt signifikant voneinander, aber innerhalb der Examensgruppe zwischen T1 und T2. * $p < 0,05$

Die Berechnung des TH-1/TH-2-Verhältnisses erfolgte, indem die Summe der INF- γ - und TNF- α -Spiegel (TH-1-Antwort) durch die Summe der IL-4- und IL-5-Spiegel (TH-2-Antwort) dividiert wurden. Beim Berechnen des TH-1/TH-2-Verhältnisses zeigte sich vom Zeitpunkt T1 zum Zeitpunkt T2 ein Wechsel der Zytokinkonzentration von TH-2 zu TH-1 innerhalb der Examensgruppe (passend zum Abfall von IL-4 und -5). Somit herrschte zum Zeitpunkt T2 eine TH-1-Dominanz innerhalb der Examensgruppe. Dementsprechend verhielt sich das TH-1/TH-2-Verhältnis. Zwölf Wochen vor der Prüfung waren beide Gruppen auf ähnlichem Level (Examensgruppe leicht unter Kontrollgruppe). Innerhalb der nächsten zwölf Wochen kam es dann bis zum Zeitpunkt des Exams zu einem signifikanten Anstieg des TH-1-/TH-2-Verhältnisses ($p = 0,010$). Die Examensgruppe blieb auch im weiteren Verlauf auf erhöhten Werten bis zum Zeitpunkt T3, wo es zu einem Abfall kam. Jedoch zeigten sich auch hier keine signifikanten Gruppenunterschiede.

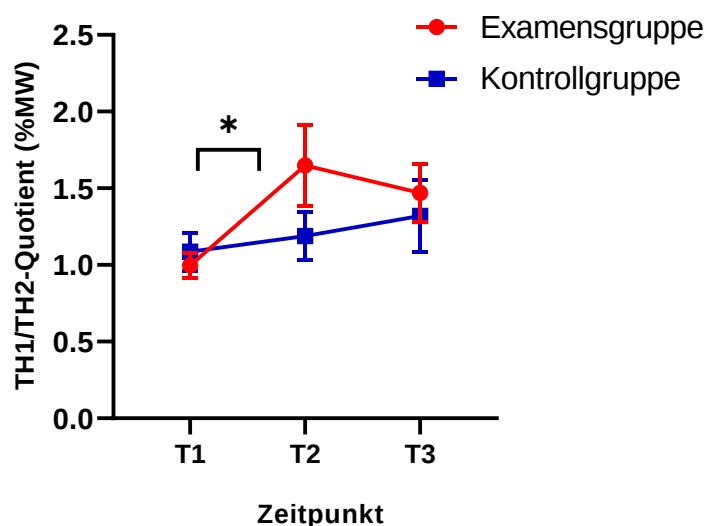


Abbildung 21: TH-1-/TH-2-Verhältnis im Vergleich der Examensgruppe und der Kontrollgruppe zu den drei Untersuchungszeitpunkten T1 bis T3.

Die Quotienten beider Gruppen unterschieden sich zu keinem Zeitpunkt signifikant voneinander, jedoch bestand ein signifikanter Unterschied zwischen T1 und T2 innerhalb der Examensgruppe. * $p < 0,05$

5.4 Vermindertes Haarwachstum in der Examensgruppe

Der Anteil an Haarfollikeln in den verschiedenen Phasen des Haarzyklus wurde bestimmt, um das Ausmaß des Haarwachstums in einer Stresssituation zu analysieren. Zu Beginn war der Anteil an Haarfollikeln im Anagen in beiden Gruppen auf etwa einem Niveau. Innerhalb der Examensgruppe fiel der prozentuale Anteil der Haarfollikel im Anagen signifikant zwischen T1 und T2 unter das Level der Kontrollgruppe ab ($p = 0,025$). Innerhalb der nächsten zwölf Wochen kam es in beiden Gruppen zu einem erneuten Anstieg mit einem Angleich beider Gruppen zum Zeitpunkt T3. Jedoch gab es zu keinem Zeitpunkt signifikante Unterschiede zwischen den beiden Gruppen.

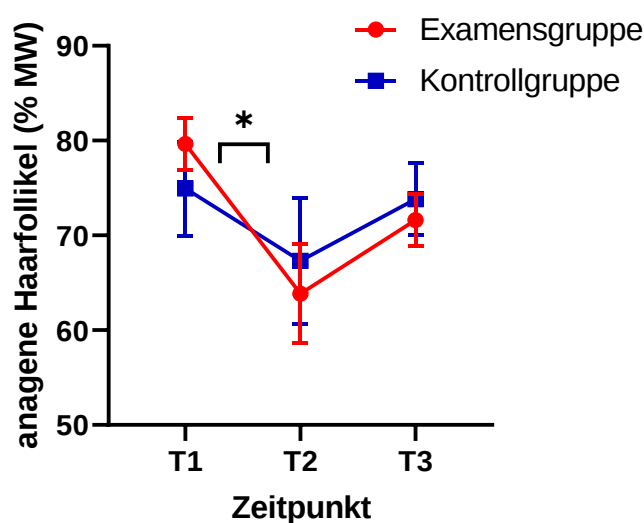


Abbildung 22: Haarfollikel im Anagen im Vergleich der Examensgruppe und der Kontrollgruppe zu den drei Untersuchungszeitpunkten T1 bis T3.

Die Werte beider Gruppen unterschieden sich zu keinem Zeitpunkt signifikant voneinander, jedoch bestand ein signifikanter Unterschied zwischen T1 und T2 innerhalb der Examensgruppe. * $p < 0,05$

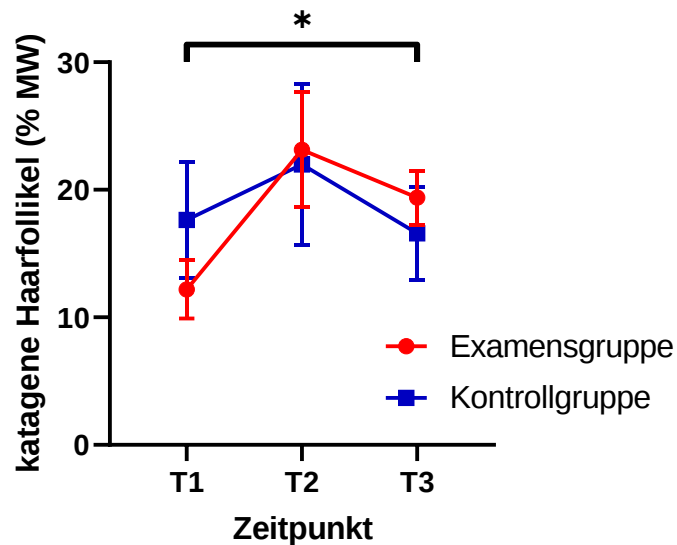


Abbildung 23: Haarfollikel im Katagen im Vergleich der Examensgruppe und der Kontrollgruppe zu den drei Untersuchungszeitpunkten T1 bis T3.

Die Werte beider Gruppen oder zwischen den Messzeitpunkten unterschieden sich zu keinem Zeitpunkt signifikant voneinander, aber zwischen T1 und T3 innerhalb der Examensgruppe. * $p < 0,05$

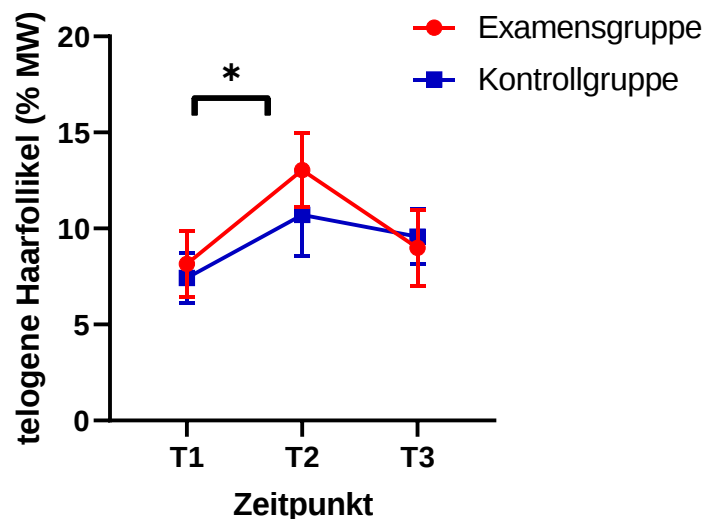


Abbildung 24: Haarfollikel im Telogen im Vergleich der Examensgruppe und der Kontrollgruppe zu den drei Untersuchungszeitpunkten T1 bis T3.

Die Werte beider Gruppen unterschieden sich zu keinem Zeitpunkt signifikant voneinander, aber zwischen T1 und T2 innerhalb der Examensgruppe. * $p < 0,05$

Parallel zu diesen Veränderungen zeigte sich ein Anstieg der Haarfollikel in der Phase des Telogen und des Katagen. Der prozentuale Anteil der Haare im Telogen zeigte einen signifikanten Anstieg in der Experimentalgruppe zwischen T1 und T2 und einen Abfall zwischen T2 und T3. Auch hier sind zum Zeitpunkt T3 beide Gruppen auf einem vergleichbaren Level. Der prozentuale Anteil an Haarfollikeln im Katagen stieg zwischen T1 und T2 an und fiel erneut in den nächsten zwölf Wochen bis zum Zeitpunkt T3 ab. Hierbei gab es einen signifikanten Unterschied in der Examensgruppe zwischen T1 und T3. Es kam auch hier zu einer Annäherung zwischen Examensgruppe und Kontrollgruppe. Auch für die Haarfollikel im Telogen und Katagen konnten keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Gruppen ermittelt werden.

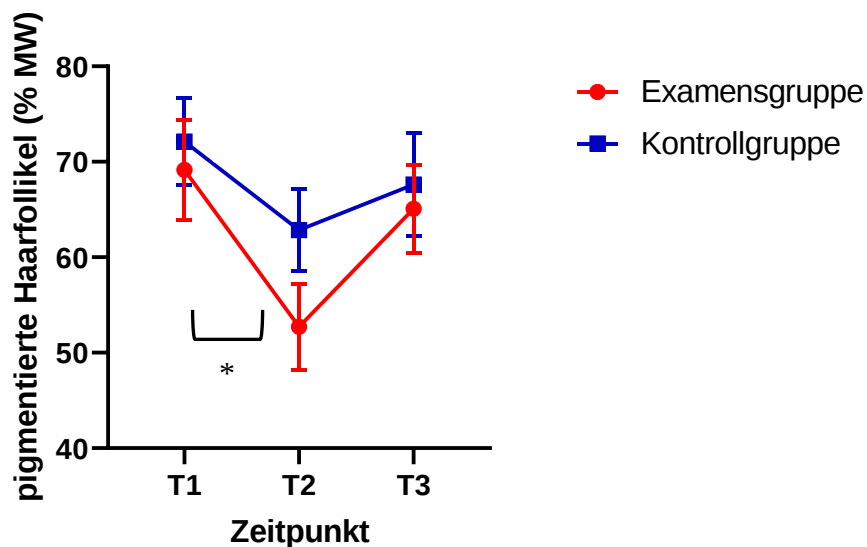


Abbildung 25: Durchschnittliche Pigmentierung im Vergleich der Examensgruppe und der Kontrollgruppe zu den drei Untersuchungszeitpunkten T1 bis T3.

Die Werte beider Gruppen unterschieden sich zu keinem Zeitpunkt signifikant voneinander, jedoch gab es einen signifikanten Unterschied zwischen T1 und T2 in der Examensgruppe. * $p < 0,05$

Ähnlich verhielt es sich mit dem Anteil an aktiven pigmentproduzierenden Zellen innerhalb der Examensgruppe. Zwischen T1 und T2 kam es zu einem signifikanten Absinken und in den nächsten zwölf Wochen bis zum Zeitpunkt T3 zu einem erneuten Anstieg, ebenfalls mit einem Angleich in beiden Gruppen. Jedoch konnten auch hier keine signifikanten Intergruppenunterschiede ermittelt werden.

Die nachfolgende Tabelle fasst die Ergebnisse zum Haarwachstum und der Pigmentierung der beiden Untersuchungsgruppen nochmals zusammen.

Tabelle 10: Vergleiche der Haarwachstumsparameter

Dimension	Zeitpkt.	Examensgr.	Kontrollgr.	df	p-Wert
Anagen (%)	T1	79,65 ± 11,66	74,94 ± 19,13	22	0,691
	T2	63,84 ± 22,07	67,31 ± 25,81	31	0,539
	T3	71,62 ± 11,41	73,83 ± 14,12	30	0,470
Katagen (%)	T1	12,19 ± 9,63	17,64 ± 17,48	21	0,759
	T2	23,13 ± 19,10	21,98 ± 24,53	31	0,551
	T3	19,39 ± 9,01	16,59 ± 13,61	30	0,149
Telogen (%)	T1	8,16 ± 7,38	7,43 ± 5,07	31	0,986
	T2	13,03 ± 0,81	10,71 ± 8,29	31	0,329
	T3	8,99 ± 8,43	9,58 ± 5,29	30	0,271
Pigm. (%)	T1	69,13 ± 22,10	72,12 ± 17,54	31	0,885
	T2	52,70 ± 19,33	62,84 ± 16,62	31	0,104
	T3	65,07 ± 19,77	67,60 ± 20,90	31	0,800

Es findet sich eine negative Korrelation zum Zeitpunkt T1 zwischen „Freude“ beim PSQ (psychosoziale Dimension) und den Haarfollikeln im Telogen (Zielorgan) ($r = -0,368$; $p = 0,035$) und ebenfalls eine negative Korrelation zwischen IL-4

(immunologische Dimension) und der Pigmentierung (Zielorgan) ($r = -0,412$; $p = 0,017$). Eine positive Korrelation findet sich zum Zeitpunkt T1 zwischen den Haaren im Stadium des Telogen (Zielorgan) und dem TNF- α (immunologische Dimension) ($r = 0,448$; $p = 0,009$). Zum Zeitpunkt T2 gab es eine negative Korrelation zwischen TNF- α und INF- γ (immunologische Dimension) ($r = 0,715$; $p < 0,001$). Zum Zeitpunkt T3 gab es erneut eine positive Korrelation zwischen den Haarfollikeln im Anagen (Zielorgan) und dem COPE (psychosoziale Dimension) ($r = 0,479$; $p = 0,006$) sowie zwischen der Pigmentierung (Zielorgan) und dem TNF- α (immunologische Dimension) ($r = 0,388$; $p = 0,026$).

5.5 Psychometrische Datenerhebung

Die psychometrischen Daten wurden erhoben, um das Ausmaß des Stress bei den Teilnehmerinnen zu bestimmen (TICS) und die Auswirkungen der Stresssituation auf das Befinden der Teilnehmerinnen (PSQ) einordnen zu können.

5.5.1 Examensstress verursacht vermehrte Anspannung und Anforderung und vermindert die Freude

Der PSQ beinhaltet neben der Bildung einer Gesamtsumme die vier Subskalen Anspannung, Sorgen, Freude und Anforderung.

Zum Zeitpunkt T1 gab es bei der Gesamtsumme keinen signifikanten Unterschied zwischen der Examensgruppe und der Vergleichsgruppe. Zum Zeitpunkt T2 kam es dann innerhalb der Examensgruppe zu einem Anstieg, während in der Kontrollgruppe eher ein leichter Abfall zu verzeichnen war. Daher bestand zu diesem Zeitpunkt zwischen den beiden Gruppen ein signifikanter Unterschied ($50,74 \pm 16,23$ vs. $33,89 \pm 20,84$; $df = 31$; $p = 0,006$). Zwischen dem Zeitpunkt T2 und T3 und dem Zeitpunkt T1 und T3 fiel die Kurve in der Examensgruppe signifikant ab, unter den Wert der Nicht-Examensgruppe.

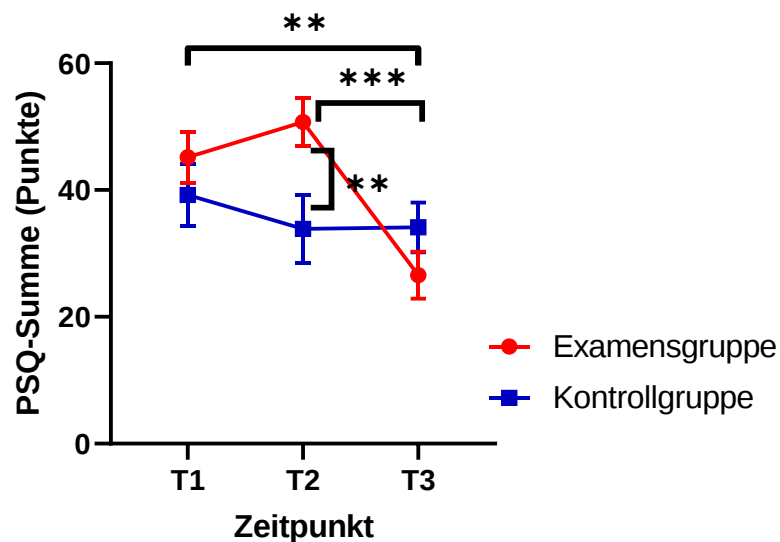


Abbildung 26: PSQ-Summenwert im Vergleich der Examensgruppe und der Kontrollgruppe zu den drei Untersuchungszeitpunkten T1 bis T3.

Die Scores beider Gruppen unterschieden sich zum Zeitpunkt T2 signifikant voneinander, und innerhalb der Examensgruppe zwischen T2 und T3 und T1 und T3.

** $p < 0,01$, *** $p < 0,001$

Die Werte für die PSQ-Subskalen Anspannung, Freude, Anforderungen und Sorgen sind nachfolgend tabellarisch dargestellt.

Tabelle 11: Vergleiche der Examens- und Kontrollgruppe zu den PSQ-Subskalen

Dimension	Zeitpkt.	Examensgr.	Kontrollgr.	df	p-Wert
PSQ (Anspannung)	T1	45,56 ± 21,96	42,22 ± 21,92	31	0,649
	T2	58,15 ± 20,68	33,33 ± 23,64	31	0,003
	T3	24,44 ± 21,81	32,89 ± 16,61	31	0,178
PSQ (Freude)	T1	55,92 ± 21,35	58,67 ± 26,66	31	0,689
	T2	44,44 ± 19,54	62,67 ± 23,74	31	0,016
	T3	67,78 ± 17,45	61,33 ± 20,50	31	0,230
PSQ (Anforderung)	T1	55,56 ± 23,65	44,89 ± 23,83	31	0,231
	T2	52,96 ± 21,87	38,67 ± 22,98	31	0,016
	T3	26,29 ± 15,75	42,67 ± 23,34	31	0,056
PSQ (Sorgen)	T1	35,56 ± 16,96	28,44 ± 16,61	31	0,221
	T2	36,29 ± 17,74	26,22 ± 22,18	31	0,081
	T3	23,33 ± 17,60	22,22 ± 14,18	31	0,942

Die folgenden Abbildungen stellen die Werteverläufe für die einzelnen PSQ-Subskalen dar.

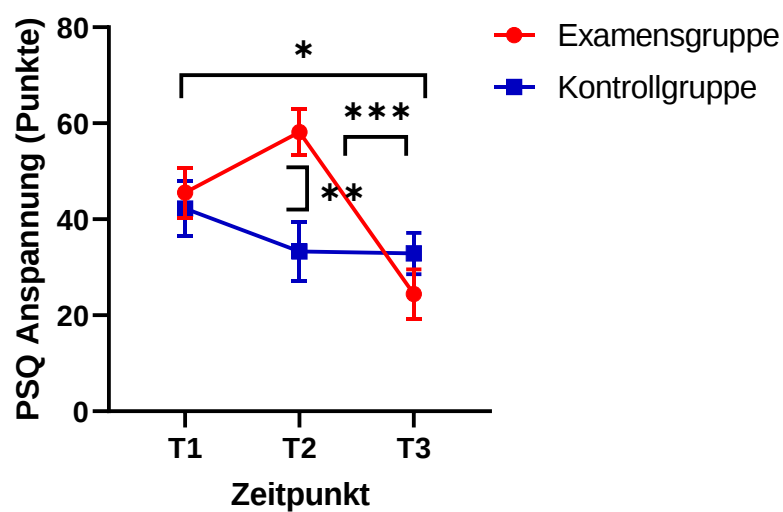


Abbildung 27: PSQ-Subskala Anspannung im Vergleich der Examensgruppe und der Kontrollgruppe zu den drei Untersuchungszeitpunkten T1 bis T3.

Die Scores beider Gruppen unterschieden sich zum Zeitpunkt T2 signifikant voneinander, ebenso wie die Scores in der Examensgruppe zwischen den Zeitpunkten T1 und T3 und T2 und T3. * $p < 0,05$, ** $p < 0,01$, *** $p < 0,001$

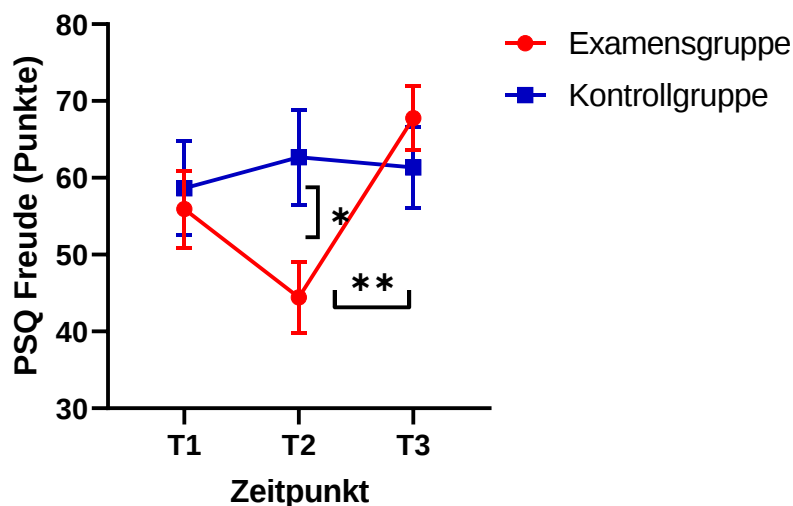


Abbildung 28: PSQ-Subskala Freude im Vergleich der Examensgruppe und der Kontrollgruppe zu den drei Untersuchungszeitpunkten T1 bis T3.

Die Scores beider Gruppen unterschieden sich zum Zeitpunkt T2 signifikant voneinander, ebenso wie die Scores in der Examensgruppe zwischen den Zeitpunkten T2 und T3.

* $p < 0,05$, ** $p < 0,01$

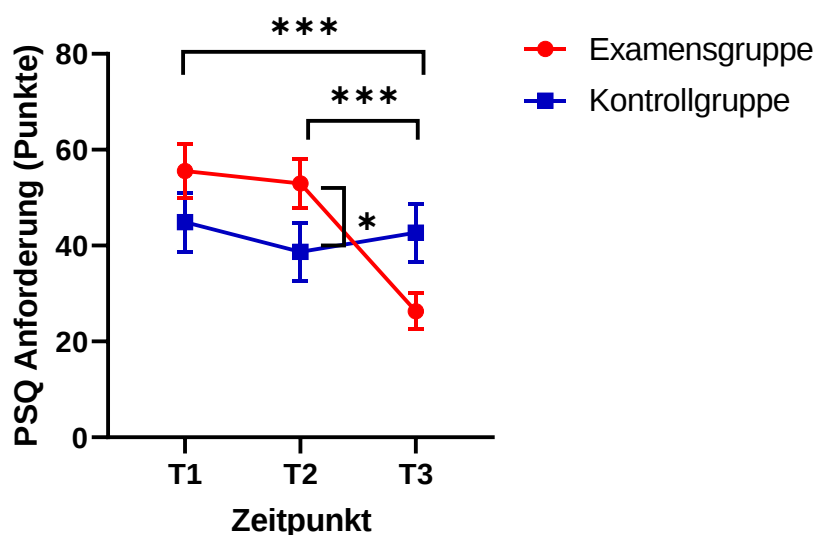


Abbildung 29: PSQ-Subskala Anforderung im Vergleich der Examensgruppe und der Kontrollgruppe zu den drei Untersuchungszeitpunkten T1 bis T3.

Die Scores beider Gruppen unterschieden sich zum Zeitpunkt T2 signifikant voneinander, sowie innerhalb der Examensgruppe zwischen T1 und T3 und T2 und T3.
 * $p < 0,05$, *** $p < 0,001$.

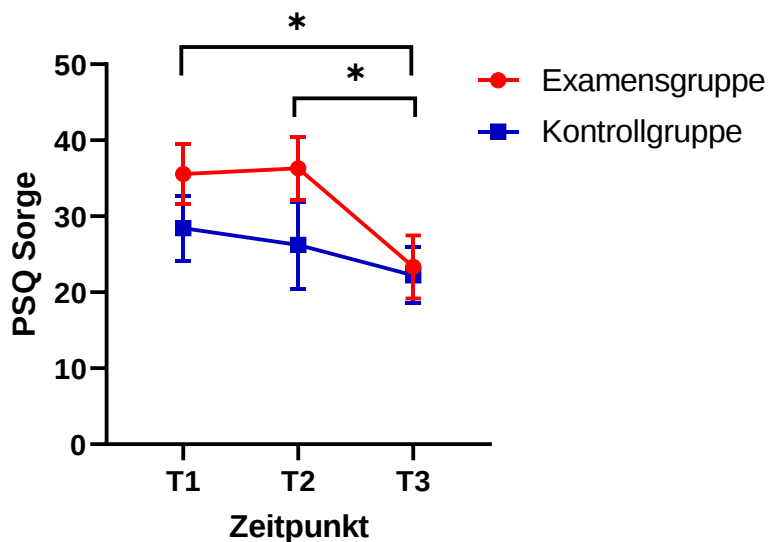


Abbildung 30: PSQ-Subskala Sorge im Vergleich der Examensgruppe und der Kontrollgruppe zu den drei Untersuchungszeitpunkten T1 bis T3.

Die Scores beider Gruppen unterschieden sich zu keinem Zeitpunkt signifikant voneinander, aber innerhalb der Examensgruppe zwischen T1 und T3 und T2 und T3.
 * $p < 0,05$

5.5.2 Examensstress erzeugt vermehrte Arbeitsunzufriedenheit, chronische Besorgnis und sozialen Stress

Mit dem TICS wird der chronische Stress der letzten zwölf Wochen gemessen. Die Gesamtsumme zeigte zum Zeitpunkt T1 einen leicht erhöhten Ausgangswert in der Examensgruppe und einen leichten Anstieg bis zum Zeitpunkt T2. Zum Zeitpunkt T3 hatten sich die Werte wieder angeglichen. Das durchgehend leicht erhöhte Level in der Examensgruppe war jedoch zu keinem Zeitpunkt signifikant erhöht. Auch die Skalen Mangel an sozialer Anerkennung, intrusive Erinnerungen und Arbeitsüberbelastung zeigten keine signifikanten Unterschiede zwischen der Examensgruppe und der Kontrollgruppe.

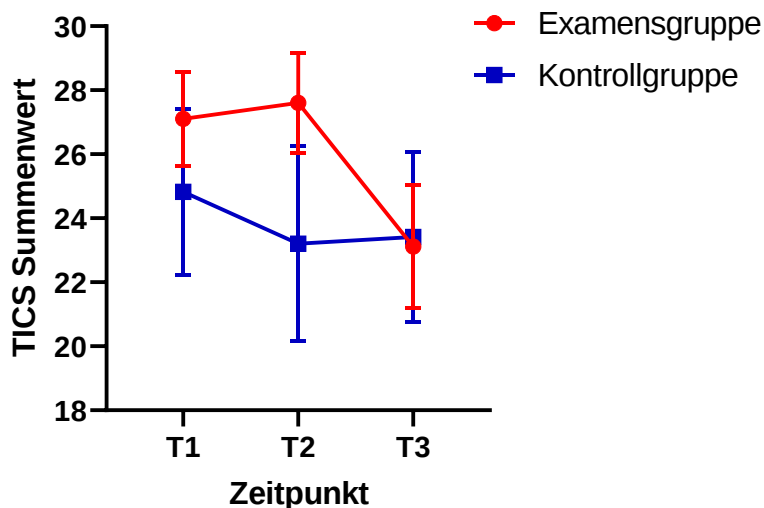


Abbildung 31: TICS-Summenwert im Vergleich der Examensgruppe und der Kontrollgruppe zu den drei Untersuchungszeitpunkten T1 bis T3.

Die Scores beider Gruppen unterschieden sich zu keinem Zeitpunkt signifikant voneinander.

Die Skala Arbeitsunzufriedenheit zeigte zum Zeitpunkt T1 gleiche Ausgangswerte in beiden Gruppen. Innerhalb der Examensgruppe kam es dann bis zum Zeitpunkt T2 zu einem signifikanten Anstieg und somit zu dem signifikanten Unterschied zwischen den beiden Gruppen. Bis zum Zeitpunkt T3 fiel die Kurve dann innerhalb der Examensgruppe wieder signifikant nach unten ab, auf den Wert der Kontrollgruppe.

Auch bei der Skala Chronische Besorgnis starteten beide Gruppen mit demselben Ausgangswert. Während die Examensgruppe dann einen leichten Anstieg bis zum Zeitpunkt T2 verzeichnete, kam es in der Kontrollgruppe zu einem leichten Abfall und somit zu dem signifikanten Unterschied zwischen beiden Gruppen zum Zeitpunkt T2. Beide Gruppen blieben bis zum Zeitpunkt T3 mit ihren Werten stabil und näherten sich daher nur sehr wenig an.

Die Skala sozialer Stress zeigte zum Zeitpunkt T1 einen leicht erhöhten Ausgangswert in der Examensgruppe. Bis zum Zeitpunkt T2 kam es zu einem leichten Anstieg und somit zu dem signifikanten Unterschied zwischen beiden Gruppen. Bis zum Zeitpunkt T3 fiel die Kurve der Examensgruppe wieder leicht nach unten ab, auf einen leicht erhöhten Wert im Vergleich zur Kontrollgruppe. Weder Anstieg noch Abfall in der Examensgruppe waren in dieser Skala signifikant.

Zu besseren Übersichtlichkeit sind diese Zahlen nachfolgend tabellarisch dargestellt.

Tabelle 12: Vergleiche der Examens- und Kontrollgruppe zu TICS-Dimensionen

Dimension	Zeitpkt.	Examensgr.	Kontrollgruppe	df	p-Wert
TICS (Arbeits- unzufriedenheit)	T1	46,11 ± 6,97	44,00 ± 8,70	31	0,449
	T2	52,78 ± 10,60	41,67 ± 9,76	31	0,005
	T3	42,50 ± 8,78	43,00 ± 10,98	31	0,898
TICS (chron. Be- sorgnis)	T1	24,31 ± 13,12	23,61 ± 17,01	31	0,986
	T2	27,78 ± 12,86	16,67 ± 18,56	31	0,045
	T3	27,31 ± 16,98	16,94 ± 17,57	31	0,081
TICS (soz. Stress)	T1	13,43 ± 11,12	10,28 ± 13,16	31	0,688
	T2	16,67 ± 10,10	5,28 ± 16,55	31	0,012
	T3	9,26 ± 19,57	7,50 ± 13,84	31	0,326

Folgende Abbildungen stellen die Werteverläufe für die einzelnen TICS-Subskalen dar.

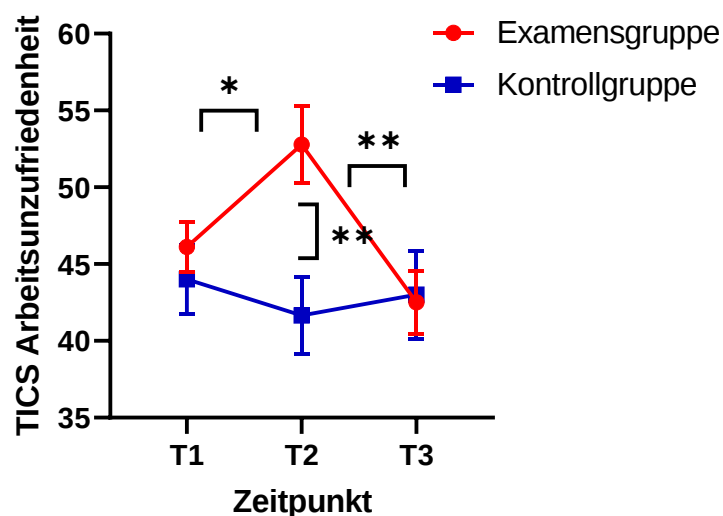


Abbildung 32: TICS-Subskala Arbeitsunzufriedenheit im Vergleich der Examensgruppe und der Kontrollgruppe zu den drei Untersuchungszeitpunkten T1 bis T3.

Die Scores beider Gruppen unterschieden sich zum Zeitpunkt T2 signifikant voneinander, ebenso wie die Scores zwischen T1 und T2 und T2 und T3 in der Examensgruppe.

* $p < 0,05$, ** $p < 0,01$

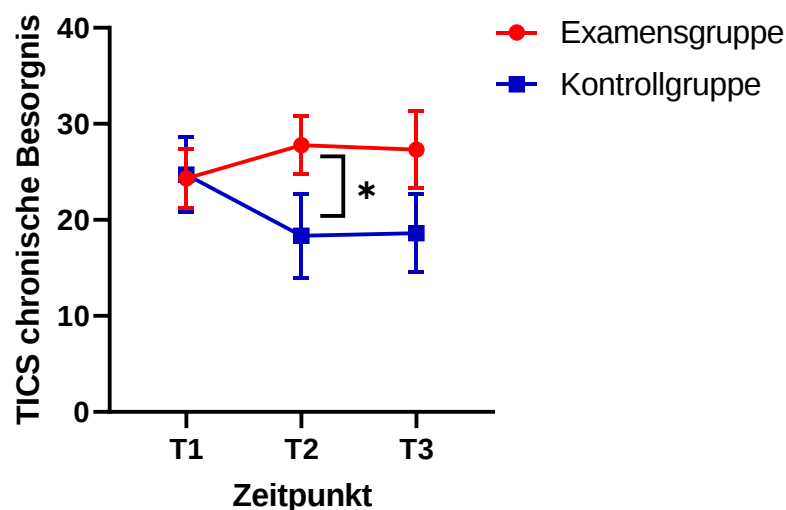


Abbildung 33: TICS-Subskala Chronische Besorgnis im Vergleich der Examensgruppe und der Kontrollgruppe zu den drei Untersuchungszeitpunkten T1 bis T3.

Zum Zeitpunkt T2 unterschieden sich die Gruppen signifikant voneinander. * $p < 0,05$

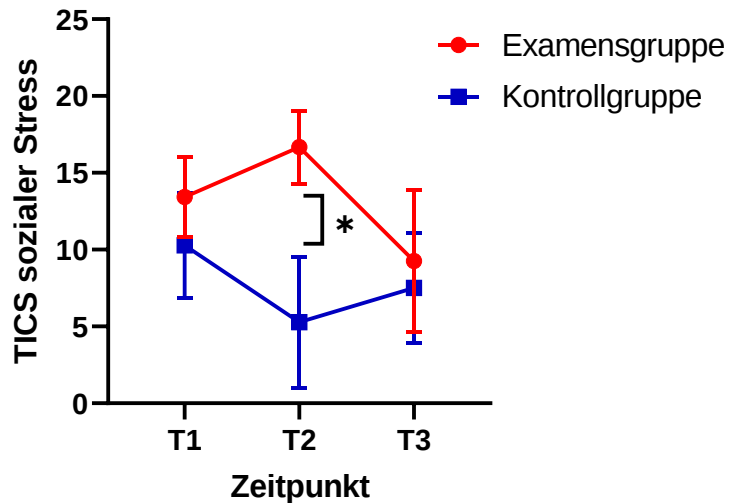


Abbildung 34: TICS-Subskala Sozialer Stress im Vergleich der Examensgruppe und der Kontrollgruppe zu den drei Untersuchungszeitpunkten T1 bis T3.

Die Scores unterschieden sich zum Zeitpunkt T2 signifikant zwischen beiden Gruppen.

* $p < 0,05$

5.5.3 Examensstress verursacht frühzeitig erhöhte State-Angst

Der State-Trait-Test unterscheidet zwischen der Angst als Eigenschaft (Trait-Angst) und der Angst als Zustand (State-Angst). Bereits zum Zeitpunkt T1 zeigte die „State-Angst“ in der Examensgruppe einen signifikant erhöhten Ausgangswert im Vergleich zur Kontrollgruppe ($45,67 \pm 8,07$ vs. $35,73 \pm 7,59$; $df = 31$; $p = 0,001$). Bis zum Zeitpunkt T2 kam es in der Examensgruppe zu einem leichten Abfall, während es in der Kontrollgruppe zu einem leichten Anstieg kam. Dieser Verlauf setzte sich in beiden Gruppen bis zu T3 fort. Zwischen dem Zeitpunkt T1 und T3 kam es in der Examensgruppe zu einem signifikanten Abfall.

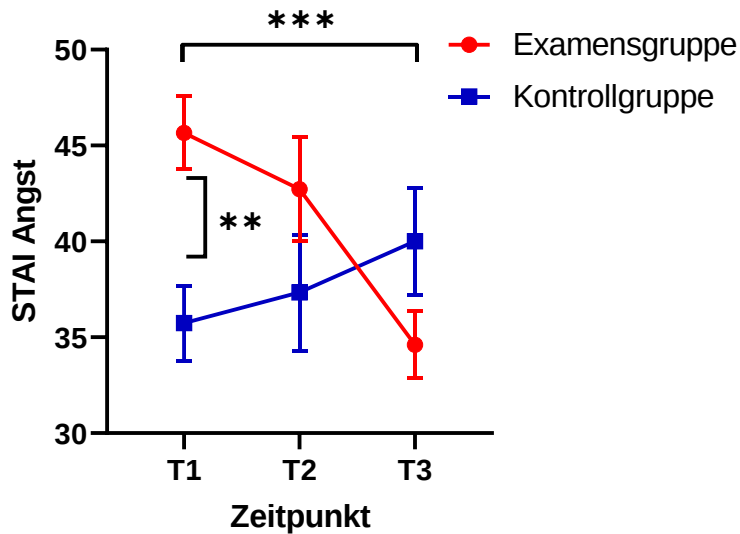


Abbildung 35: State-Angst im State-Trait-Angst-Inventar im Vergleich der Examensgruppe und der Kontrollgruppe zu den drei Untersuchungszeitpunkten T1 bis T3.

Die Gruppen unterscheiden sich signifikant zum Zeitpunkt T1, und innerhalb der Examensgruppe zwischen den Zeitpunkten T1 bis T3. ** $p < 0,01$, *** $p < 0,001$

5.5.4 Examensstress verursacht Unruhe

Der MDBF beschäftigt sich mit dem aktuellen persönlichen Befinden der Probandinnen. In der Gesamtsumme bestand zum Zeitpunkt T1 in der Examensgruppe ein signifikant erniedrigter Ausgangswert im Vergleich zur Kontrollgruppe ($27,43 \pm 4,35$ vs. $31,73 \pm 5,55$; $df = 31$; $p < 0,05$). Der Summenscore bleibt dann bis zum Zeitpunkt T2 in der Examensgruppe stabil, um dann bis zum Zeitpunkt T3 signifikant anzusteigen, über den Wert der Kontrollgruppe, wobei sich jedoch zwischen den Gruppen keine signifikanten Unterschiede mehr zeigen.

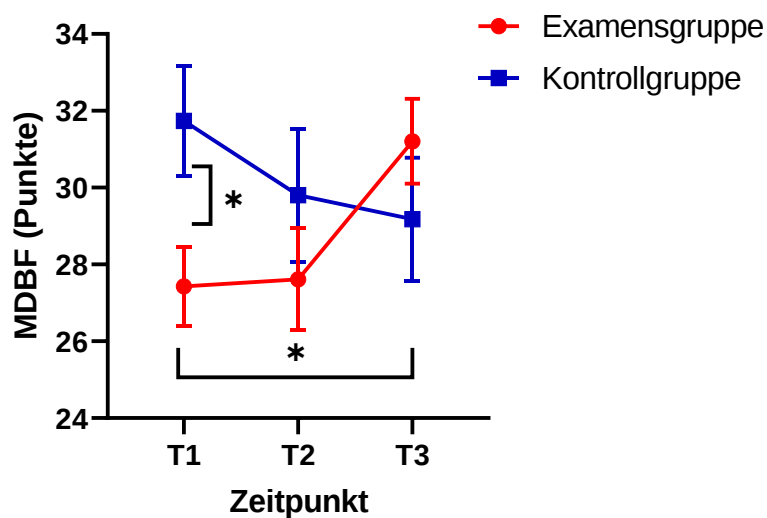


Abbildung 36: MDBF-Gesamtwert (Gesamtpunktzahl des Scores) im Vergleich der Examensgruppe und der Kontrollgruppe zu den drei Untersuchungszeitpunkten T1 bis T3.

Die Gruppen unterschieden sich signifikant zum Zeitpunkt T1, und innerhalb der Examensgruppe zwischen den Zeitpunkten T1 und T3. * $p < 0,05$

Die Skala Ruhe vs. Unruhe zeigt einen ähnlichen Verlauf. Auch hier ist der Ausgangswert in der Examensgruppe zum Zeitpunkt T1 bereits niedriger als in der Kontrollgruppe. Er steigt dann leicht an bis zum Zeitpunkt T2 und steigt dann schließlich weiter an bis zum Zeitpunkt T3 über den Wert der Kontrollgruppe. Dies stellt im Falle von T1 einen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den beiden Gruppen dar ($df = 31$; $p = 0,003$). Der Anstieg in der Kontrollgruppe ist jeweils signifikant zwischen T1 und T3 und T2 und T3.

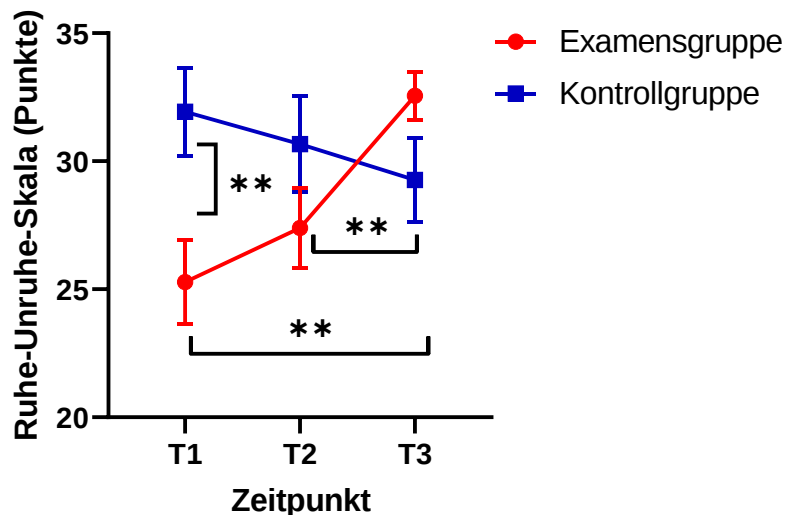


Abbildung 37: Ruhe-Unruhe-Skala im Vergleich der Examensgruppe und der Kontrollgruppe zu den drei Untersuchungszeitpunkten T1 bis T3.

Die Scores beider Gruppen unterschieden sich nur zum Zeitpunkt T1 signifikant voneinander, aber innerhalb der Examensgruppe zwischen T1 und T3 und T2 und T3.

** $p < 0,01$

5.5.5 Examensstress führt in der Postexamenszeit zu einem starken Abfall von Passiv-vermeidender Bewältigung

Die Gesamtsumme des COPE-Fragebogens zeigte zum Zeitpunkt T1 einen vergleichbaren Ausgangswert mit leicht erhöhten Werten in der Examensgruppe ($46,04 \pm 12,12$ vs. $42,33 \pm 13,25$). Innerhalb der Examensgruppe kam es dann bis zum Zeitpunkt T2 zu einem leichten Anstieg auf ($48,80 \pm 10,95$), während es in der Kontrollgruppe zu einem leichten Abfall kam ($37,09 \pm 13,14$). Bis zum Zeitpunkt T3 kam es dann zu einem Abfall innerhalb der Examensgruppe ($46,22 \pm 12,48$), mit immer noch leicht erhöhten Werten im Vergleich zur Kontrollgruppe ($38,67 \pm 13,12$). Weder die Unterschiede zwischen den Gruppen noch die Unterschiede zwischen den Zeitpunkten innerhalb einer Gruppe waren signifikant.

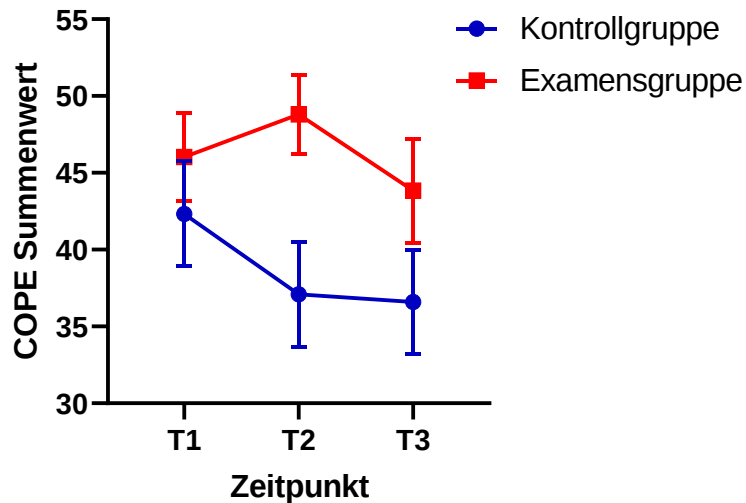


Abbildung 38: COPE-Gesamtwert im Vergleich der Examensgruppe und der Kontrollgruppe zu den drei Untersuchungszeitpunkten T1 bis T3.

Zu keinem Zeitpunkt unterschieden sich beide Gruppen signifikant voneinander.

Auf der Skala Passiv-Vermeidende Bewältigung (= Ausweichendes Coping) starteten beide Gruppen mit fast identischen Ausgangswerten ($8,83 \pm 2,59$ vs. $8,87 \pm 2,29$). In der Examensgruppe stieg die Kurve dann bis zum Zeitpunkt T2 leicht an auf ($9,61 \pm 2,45$) und fiel dann zwischen den Zeitpunkten T2 und T3 signifikant nach unten auf ($8,74 \pm 2,51$) ($p = 0,022$) ab, unter den Wert der Kontrollgruppe. Signifikante Unterschiede bestanden auf dieser Skala zwischen den beiden Gruppen nicht.

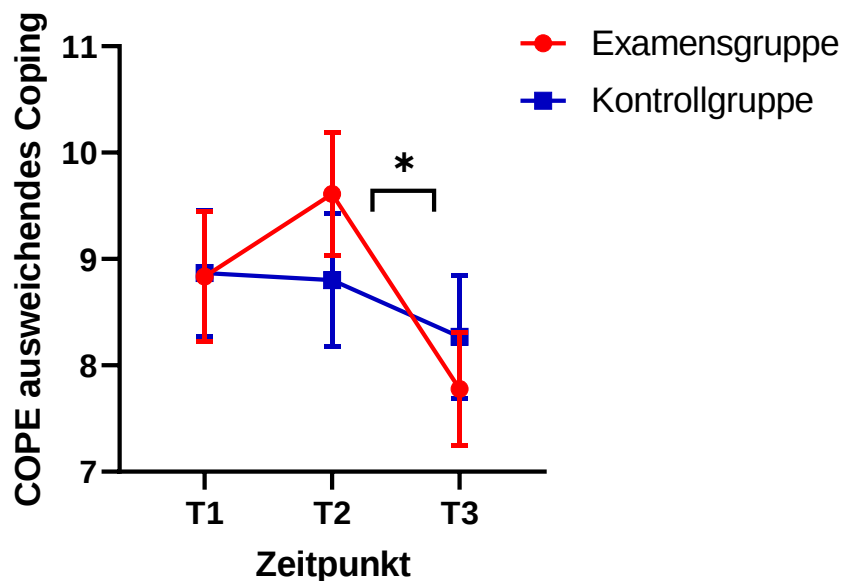


Abbildung 39: Ausweichendes Coping im Vergleich der Examensgruppe und der Kontrollgruppe zu den drei Untersuchungszeitpunkten T1 bis T3.

Beide Gruppen unterschieden sich nicht signifikant voneinander, jedoch bestand ein signifikanter Unterschied zwischen T2 und T3 innerhalb der Examensgruppe.

* $p < 0,05$

Auf der Skala Positiv-Kognitive Umstrukturierung zeigten sich in der Examensgruppe zum Zeitpunkt T1 und T2 erhöhte Werte. Auf der Skala Suche nach sozialer Unterstützung zeigte die Examensgruppe zum Zeitpunkt T2 erhöhte Werte. Die Skala Alkohol- und Drogenkonsum zeigte im Vergleich zur Kontrollgruppe niedrigere Werte zum Zeitpunkt T2 in der Examensgruppe. Die Skala aktives Bewältigen zeigte zum Zeitpunkt T2 und T3 in der Examensgruppe höhere Werte als in der Kontrollgruppe. All diese Unterschiede waren jedoch nicht signifikant.

Innerhalb der psychometrischen Parameter gab es eine schwache Korrelation zwischen den beiden Gesamtskalen des PSQ und des TICS zu allen drei Zeitpunkten (T1: $r = 0,793$; $p < 0,001$; T2: $r = 0,818$; $p < 0,001$; T3: $r = 0,704$; $p < 0,001$). Zum Zeitpunkt T2 korrelierten diese beiden wiederum mit der COPE-Gesamtskala (COPE * PSQ: $r = 0,401$; $p = 0,021$; COPE * TICS: $r = 0,345$; $p = 0,049$).

6 Diskussion

Subjektiv empfundener Stress kann sich nachweislich auf das Immunsystem auswirken und auch Einfluss auf die Regenerationsfähigkeit verschiedener Gewebe nehmen. Dieser noch wenig erforschte Zusammenhang, für den eine physiologische Effektvermittlung angenommen wird, ist Gegenstand der vorliegenden Dissertationsarbeit. Dabei wurde der Stress untersucht, den das „Hammerexamen“ bei Medizinstudentinnen der Charité Berlin verursacht.

Als Modell für die Geweberegenerationsfähigkeit wurde das Haarfollikel herangezogen. Die umfangreiche Untersuchung der Studentinnen umfasste spezifische Stressmarker, wie Cortisol- und BDNF-Spiegel, die Charakterisierung der TH-1- und TH-2-Immunantwort über die Ermittlung verschiedener Zytokine, die trichografische Untersuchung der Haarfollikel sowie die Ermittlung des subjektiven Empfindens mittels verschiedener etablierter Testinstrumente.

Nachfolgend werden die ermittelten Ergebnisse zunächst kurz zusammengefasst (siehe Abschnitt 6.1), bevor die Ergebnisse im Anschluss daran in den aktuellen Stand der Literatur eingeordnet werden (siehe Abschnitt 6.2). Dabei wird allgemein auf das Zusammenspiel von Stresserleben, dadurch modulierter Immunantwort und Geweberegeneration eingegangen. Speziell wird dann auf Haarfollikel als Modell der Geweberegeneration fokussiert. Da für die Interpretation der vorgelegten Daten einige Aspekte der Untersuchung möglicherweise einschränkende Effekte entfalten, werden daran anknüpfend einige Limitationen der vorliegenden Dissertation diskutiert (siehe Abschnitt 6.3). Ein Ausblick auf künftige Forschungsfragen schließt die vorliegende Arbeit ab (siehe Abschnitt 6.4).

6.1 Kurzzusammenfassung der Ergebnisse

Die vorliegende Studie untersucht erstmalig mögliche Zusammenhänge zwischen Stress im alltäglichen Leben und der Biologie der Haare an einer Kohorte von gesunden Probandinnen. Im Rahmen der vorliegenden Arbeit wurden 15 Nicht-Examensteilnehmerinnen und 18 Examenskandidatinnen im Alter von 21 bis 32 Jahren rekrutiert, was einem Durchschnitt von 26 Jahren ($25,91 \pm 2,27$ Jahre) entsprach. Diese wurden zu drei

Terminen untersucht: zwölf Wochen vor dem Examen in der Vorbereitungszeit auf die Prüfung (T1); unmittelbar nach der Prüfung, noch bevor die Ergebnisse mitgeteilt wurden, und vor der mündlichen Prüfung (T2); zwölf Wochen nach dem Examen in der Erholungsphase (T3).

Als Stressmarker wurden dabei das Serumcortisol und der BDNF-Serumspiegel verwendet. Das Serumcortisol war zu den Zeitpunkten T1 und T2 bei den Examensprobandinnen durchgängig niedriger als in der Kontrollgruppe. Ein gegenteiliges Bild zeigte sich beim BDNF-Spiegel, der in der Examensgruppe zu T2 signifikant erhöht war. Sowohl für Cortisol als auch für BDNF war zum Zeitpunkt T3 kein signifikanter Unterschied zwischen beiden Gruppen feststellbar.

Bezüglich der Immunantwort zeigt sich ein differenziertes Bild: Während die IL-6 und IL-10 Konzentrationen in der Kontrollgruppe relativ konstant bleiben, kommt es in der Examensgruppe zu einem Abfall des Serumspiegels beider Zytokine von T1 auf T2, für IL-10 signifikant. Danach gleichen sich die Werte wieder der Kontrollgruppe an. Ein ähnliches Bild ergibt sich auch für die Serumspiegel von TNF- α und INF- γ , welche der TH-1-Immunantwort zugerechnet werden und die von T1 auf T2 in der Examensgruppe abfallen, um dann wieder anzusteigen. In der Kontrollgruppe zeigt sich ein nicht signifikanter Anstieg von TNF- α und ein nicht signifikanter Abfall von INF- γ über die drei Untersuchungszeitpunkte. Signifikante Unterschiede zwischen beiden Gruppen bestehen zum Zeitpunkt T1 hinsichtlich TNF- α . Bezüglich IL-4- und IL-5-Werte, die der TH-2-Immunantwort zugerechnet werden, ergeben sich keine signifikanten Intergruppenunterschiede, aber auch hier zeigt sich in der Examensgruppe das bereits beobachtete Muster des signifikanten Absinkens der Serumspiegel von T1 auf T2 und Wiederansteigens von T2 auf T3, während die Zytokinspiegel in der Kontrollgruppe relativ konstant bleiben. Zwischen den Gruppen konnten ebenfalls keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich des TH-1-/TH-2-Verhältnisses gefunden werden. Demgegenüber war in der Examensgruppe zu T1 eine dominierende TH-2-Antwort zu beobachten, während zum Zeitpunkt T2 ein statistisch signifikanter Wechsel hin zur TH-1-Antwort stattfand.

Hinsichtlich des Haarwachstums konnte in der Examensgruppe zu T2 ein signifikant gesunkener Anteil der Anagen-Follikel ermittelt werden. Zu T3 kam es dann wieder zu einem Anstieg der Anagen-Follikel auf etwa das Niveau der Kontrollgruppe. Jedoch waren keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen zu ermitteln.

Die Telogen-Follikel zeigten ein gegenläufiges Muster mit einem signifikanten Anstieg von T1 zu T2. Die Katagen-Follikel unterschieden sich in der Examensgruppe signifikant zwischen T1 und T3. Bei der Pigmentierung der Haare zeigte sich ebenfalls ein signifikanter Abfall der Werte innerhalb der Examensgruppe von T1 zu T2 mit anschließender Annäherung an die Kontrollgruppe.

Bezüglich der psychometrischen Beurteilungen der Probandinnen ist anzumerken, dass es sich grundsätzlich um eine gesunde Stichprobe handelt. Weder mussten Probandinnen ausgeschlossen werden, weil sie aus gesundheitlichen Gründen gegen die Ein- oder Ausschlusskriterien verstießen, noch zeigten sich in der psychometrischen Erhebung pathologische Werte, die auf eine Beeinträchtigung der Gesundheit schließen lassen würden. Im Rahmen der vorliegenden Untersuchung konnten für Prüfungsstress, der durch das „Hammerexamen“ verursacht wird, ausschließlich negative psychologische, emotionale und ressourcenbezogene Effekte ermittelt werden. So zeigt sich bei einem Vergleich der Examens- und der Kontrollgruppe, dass Prüfungsstress zu mehr erlebter Anspannung und Anforderung führt und subjektive Freude vermindert; er erzeugt auch mehr sozialen Stress, vermehrt die Arbeitsunzufriedenheit und steigert die chronische Besorgnis. Auch sorgt das Stresserleben dafür, dass in der Examensgruppe eine frühzeitig erhöhte State-Angst eintritt, was auch zum häufigeren Erleben von Unruhe führt. Überdies konnte festgestellt werden, dass der erlebte Examensstress in der Zeit nach der Prüfung mit einem starken Abfall der passiv-vermeidenden Bewältigungsstrategie verbunden ist.

6.2 Einordnung in den aktuellen Stand der Literatur

Nachfolgend soll versucht werden, die im Rahmen der vorliegenden Dissertationsarbeit gewonnenen Erkenntnisse in den aktuellen Stand der Forschung einzuordnen.

Die für die vorliegende Arbeit bedeutsamste Stresskonzeptualisierung stammt von Lazarus (Lazarus, 1991), der das sogenannte transaktionale Stressmodell propagierte. Die Grundlage dieses Ansatzes besteht darin, dass ein Individuum, das sich einem Stressor gegenüber sieht, diesen einer Bewertung unterzieht, bevor die eigentliche Reaktion auf den Stressor eingeleitet wird. Über diese Bewertung kann der Stressor als Herausforderung, Bedrohung oder Schädigung/Verlust eingestuft werden. Gleichzeitig wird auch

bewertet, ob der Stressor auf Basis der eigenen Ressourcen zu bewältigen ist. Fällt die Antwort auf diese Frage negativ aus, entsteht ein Gefühl der Überforderung bei den Betroffenen, das sich auf die Gegenwart eines nicht zu bewältigenden Stressors gründet, was ein negatives Stresserleben nach sich zieht (Folkman, 1979, Lazarus, 1976, Filipp, 1995).

Ein bedeutender Weg, der Stress physiologisch vermittelt und bereits in der Einleitung diskutiert wurde, ist das sympathische Nervensystem. Das sympathische Nervensystem fungiert angesichts von Stress als Form akuter Bedrohung durch die unmittelbare Bereitstellung physiologischer Reserven zur Bewältigung der Stresssituation. Diese Effekte werden hauptsächlich über die Ausschüttung von Noradrenalin und Adrenalin vermittelt (Golenhofen, 1997) und führen zur Verstärkung von Glukoneogenese, Glukogenolyse, Lipolyse und Proteinmetabolismus. Dies geht auch mit der vermehrten Ausschüttung von $\text{INF-}\gamma$, einem Mediator der TH-1-Antwort, einher (Dhabhar et al., 2000). Darüber hinaus wird durch das SNS auch eine vermehrte Ausschüttung von IL-1, IL-6 und $\text{TNF-}\alpha$ berichtet (Black, 2002, Steptoe et al., 2007).

In der vorliegenden Arbeit konnte gezeigt werden, dass die Stimulation von Immunzellen ein nützlicher Ansatz ist, um biologisch bedeutsame Reaktionen des Immunsystems auf Stresssituationen im täglichen Leben abzubilden. Dies belegt die Ergebnisse vorheriger Studien, die Immunzellen ex vivo stimulierten, um Aussagen über immunologische Reaktionen treffen zu können. Auch konnte der Einfluss des Copings auf die persönliche Stressreaktion gezeigt werden, wie beispielsweise in Studien an Dermatitis-Patienten (Schut et al., 2015). Es zeigten sich jedoch in der vorliegenden Arbeit Widersprüche bezüglich der Ausschüttung der Zytokine IL-6, $\text{INF-}\gamma$ und $\text{TNF-}\alpha$ im Vergleich zu vorherigen Beobachtungen, dass diese bei Aktivierung des sympathischen Nervensystems vermehrt ausgeschüttet werden.

Vorliegend wurde gezeigt, dass die IL-6-, $\text{INF-}\gamma$ - und $\text{TNF-}\alpha$ -Werte zum Zeitpunkt T2 in der Examensgruppe am niedrigsten sind, was auf die Möglichkeit verweist, dass das sympathische Nervensystem bei den untersuchten Examensstudentinnen nicht hauptsächlich für die physiologische Vermittlung der Stressreaktion verantwortlich war. Insgesamt war eine unterdrückte Zytokin-Ausschüttung zu beobachten. Die Zytokinwerte der Examensgruppe weisen darauf hin, dass es von T1 zu T2 einen Wechsel der dominierenden immunologischen Antwort von TH-2 zu TH-1 gab. Eine derartige Reaktion der adaptiven

Immunantwort auf Stress wurde bereits in anderen Studien beschrieben, auch im konkreten Kontext des Examensstresses (Matalka, 2003, Kang and Fox, 2001). In derartigen Studien ging jedoch im Gegensatz zu unseren Beobachtungen ein solcher Wechsel zu TH-1 mit einem Anstieg der Zytokinwerte im Blut einher. Dies könnte mit dem zeitlichen Abstand der Messungen zu erklären sein, denn über alle drei Messzeitpunkte betrachtet, lagen die erste und letzte Messung 24 Wochen auseinander. Es ist somit denkbar, dass die Zytokinwerte zum maximal belastenden Stressor nicht zum richtigen Zeitpunkt erfasst werden konnten. Andere Studien deuten darauf hin, dass die sympathisch vermittelte Dominanz der TH-1-Antwort nach Minuten bis Stunden als Reaktion auf den Stressor beobachtet werden kann (Matalka, 2003, Kang and Fox, 2001, Xiang and Marshall, 2011, Deinzer et al., 2000). Die Ergebnisse sollten also vor dem Hintergrund betrachtet werden, dass größere Zeiträume als bei anderen Untersuchungen zwischen den Messungen lagen.

Die Bedeutung von Neutrophinen für das Haarwachstum ist bereits seit Längerem bekannt, jedoch ist das Neue an der vorliegenden Untersuchung, dass sie erstmalig einen Zusammenhang zwischen BDNF und dem Haarwachstum unter Examensstress bei gesunden Probandinnen herstellt. BDNF übt eine schützende Funktion auf die neuronale Struktur aus und ist maßgeblich an der Regeneration sensorischer und motorischer Neuronen beteiligt (Botchkarev et al., 1999, Fariñas et al., 2002). BDNF ist überdies auch für die psychische Gesundheit von nicht zu unterschätzender Bedeutung, da gezeigt werden konnte, dass reduzierte BDNF-Level mit Erkrankungen wie Depressionen (Sen et al., 2008, Karege et al., 2002), bipolaren Störungen (Kauer-Sant'Anna et al., 2009), Schizophrenie (Pirildar et al., 2004) und Demenz (Borba et al., 2016) korreliert sind. Im Zusammenhang mit Stress wurde demonstriert, dass BDNF unter akutem Stresserleben bei Atopikern, aber auch bei gesunden Probanden anstieg (Kupfer et al., 2001, Linz et al., 2019). Andere Studien deuteten darauf hin, dass erlebter Stress mit niedrigeren BDNF-Werten verbunden ist. Dies wurde beispielsweise bei arbeitsassoziiertem Stress (Okuno et al., 2011) oder romantischem Stress bei Jugendlichen (Emanuele et al., 2010) beobachtet. In der vorliegenden Studie zeigte sich bezüglich der BDNF-Level ein ähnliches Bild wie bei der Korrelation der Zytokinwerte mit der TH-1-/TH-2-Immunantwort: Entgegen der Erwartung stiegen die Werte in der Examensgruppe zum Zeitpunkt der größten Prüfungsbelastung an, anstatt abzusinken. Die Art des Stressses könnte möglicherweise maßgeblich für die Ausprägung der BDNF-Änderung sein und somit die unterschiedlichen

Veränderungen in den BDNF-Werten, die in den genannten Studien und der vorliegenden Studie gemessen wurden, erklären.

Es gibt bisher keine Studie zur Auswirkung von Examensstress auf die BDNF-Werte, die einen direkten Vergleich mit den Werten der vorliegenden Studie erlauben würde. Am vergleichbarsten erscheinen hier verfügbare Studien, die den Zusammenhang zwischen arbeitsbezogenem Stress und BDNF-Levels untersuchten, wie beispielsweise die Studie von Okuno et al. (Okuno et al., 2011), in der BDNF im Zusammenhang mit psychologischem Stress am Arbeitsplatz analysiert wurde. Hier ergab sich ein negativer Zusammenhang zwischen Stress am Arbeitsplatz, gemessen anhand der „Stress and Arousal Check List“, und BDNF-Plasmalevels. Eine ähnliche Studie kam zu demselben negativen Zusammenhang zwischen Stress anhand der „Stress and Arousal Check List“ und den BDNF-Serumlevels in einer Kohorte von Mitarbeitern eines Krankenhauses (Mitoma et al., 2008).

Somit wurde Stress in den Studien nicht anhand biochemischer oder physiologischer Parameter festgemacht, sondern anhand eines Fragebogens eingeordnet und anschließend mit den gemessenen BDNF-Werten korreliert. Dies stellt eine vollkommen andere Korrelation dar, als sie in der vorliegenden Studie, basierend auf den Cortisolwerten als Stressindikator, hergestellt wurde. Die Art der Erhebung und Einordnung eines Stressors könnte also die unterschiedlichen Zusammenhänge mit BDNF erklären. Ein positiver Zusammenhang, entsprechend der vorliegenden Studie, zwischen BDNF und Stress wurde in verschiedenen Studien demonstriert, wenn Cortisol als Stressindikator herangezogen wurde. Dies schließt solche Studien mit ein, in denen Stress von Patienten mit bestimmten psychiatrischen Krankheiten, wie Anpassungsstörungen und Stimmungsschwankungen, im Zusammenhang mit BDNF untersucht wurde (Buselli et al., 2019). Eine Studie, die den Zusammenhang von Stress beim Burnout-Syndrom und BDNF untersuchte, fand jedoch keine Korrelation zwischen Serumcortisol und BDNF-Levels (Onen Serto et al., 2008).

Zur Erklärung unterschiedlicher Veränderungen der BDNF-Werte in einer Stresssituation muss zudem zwischen verschiedenen genetischen Polymorphismen von BDNF unterschieden werden. Einige Polymorphismen von BDNF sind als Risikofaktoren für psychiatrische, stress-assoziierte Erkrankungen, wie beispielsweise Stimmungsschwankungen und posttraumatische Störungen, bekannt. So konnten He et al. (2020) zeigen, dass ein

bestimmter Polymorphismus, rs2049046, besonders für erhöhte BDNF-Level bei arbeitsbedingtem Stress und Burnout sorgte, im Vergleich zu Teilnehmern ohne diesen Polymorphismus (He et al., 2020). Jiang et al. (2013) fanden einen Zusammenhang zwischen arbeitsbedingtem Stress, Depressionen und bestimmten BDNF-Allelen (Jiang et al., 2013). In der vorliegenden Studie wurden BDNF-Levels nicht nach diesen Polymorphismen differenziert, jedoch könnte der – entgegen der Erwartung – beobachtete Anstieg der BDNF-Levels durch ein häufiges Vorkommen eines dieser Polymorphismen in der Studienkohorte erklärt werden.

Die Forschergruppe um Botchkarev (Botchkarev et al., 1999) konnte anhand eines Mausmodells zeigen, dass BDNF in unmittelbarem Zusammenhang mit dem Haarwachstum als Modell der Geweberegeneration steht. Bei Mäusen, die kein BDNF exprimierten, konnte gezeigt werden, dass das fehlende BDNF offenbar zu einem verzögerten Einsetzen des Katagens führte, sodass es zu einer längeren Haarwachstumsphase kam. Damit konsistent setzte das Katagen bei Mäusen, die BDNF überexprimierten, verfrüht ein, sodass sich der Haarwachstumszyklus verkürzte. Eine Studie, die den Haarausfall von Männern anhand von Kopfhautproben untersuchte, fand eine positive Korrelation zwischen dem Verlust von Kopfhaut und der BDNF-Expression in der Kopfhaut (Panchaprateep et al., 2011). Im Gegensatz dazu konnte in einer anderen Studie kein Zusammenhang zwischen dem Haarverlust bei Patienten mit Alopecia areata und ihren Serum-BDNF-Werten festgestellt werden, die sich nicht von denen einer gesunden Kontrollgruppe unterschieden (Erfan et al., 2015).

Anhand der in der vorliegenden Studie erhobenen Daten wurde demonstriert, dass die Studentinnen zum Zeitpunkt der größten Prüfungsbelastung auch den höchsten BDNF-Spiegel und gleichzeitig die wenigstens Anagenhaarfollikel und eine verringerte Pigmentierung aufwiesen. Die vorliegenden Ergebnisse sprechen also für die Beobachtung vorheriger Studien, dass beim Menschen wie im Tiermodell ein Zusammenhang zwischen BDNF und dem Haarwachstum besteht.

6.3 Limitationen der vorliegenden Dissertationsarbeit

Im nachfolgenden Abschnitt wird auf Limitationen eingegangen, die bei der Interpretation der vorliegenden Ergebnisse berücksichtigt werden sollten. Diese beziehen sich einerseits auf das genutzte Untersuchungssetting (siehe Abschnitt 6.3.1) und andererseits auf die Verallgemeinerbarkeit der Ergebnisse selbst (siehe Abschnitt 6.3.2).

6.3.1 Methodenkritik

Zunächst ist anzumerken, dass für die vorliegende Studie mit der Examens- und der Kontrollgruppe (33 Teilnehmerinnen; Examensgruppe: $n = 15$; Kontrolle: $n = 18$) nur ein kleines Untersuchungskollektiv in die Untersuchung einbezogen werden konnte. Dies war einerseits dem naturalistischen Design der Studie geschuldet und andererseits der Tatsache, dass die durchgeführte Untersuchung den Charakter einer Pilotstudie hatte. Mutmaßlich aufgrund der geringen Fallzahl war es nicht möglich, möglicherweise statistisch signifikante Unterschiede in den demografischen und klinischen Variablen aufzudecken, die mutmaßlichen Einfluss auf beispielsweise die Immunantwort haben könnten. Dies betrifft beispielsweise den Body-Mass-Index der Teilnehmerinnen, die wöchentliche Stundenanzahl für Sport oder Freizeit, den Nikotinkonsum, die Menge an täglich konsumiertem Kaffee oder Tee oder Aspekte der psychischen Gesundheit. Auch könnte künftig berücksichtigt werden, dass es noch andere Moderatoren gibt, welche die Stressantwort beeinflussen können. Dazu zählt beispielsweise der Umstand, dass das individuelle Schlafverhalten einen signifikanten Einfluss auf die BDNF-Level hat.

Auch zeigte sich auf Basis der Ergebnisse dieser Untersuchung, dass es günstiger sein könnte, die Erhebungszeitpunkte für die Bestimmung der klinischen Outcomeparameter näher an die Zeit der maximalen Prüfungsbelastung (hier T2, unmittelbar nach der schriftlichen und vor der mündlichen Prüfung) zu legen, da die Immunantwort über das sympathische Immunsystem sehr schnell auf Änderungen reagiert, die wohl eher im Bereich von Minuten und Stunden anstelle von Wochen liegen.

Trotz dieser Limitationen muss jedoch mit Blick auf die genutzten psychometrischen Erhebungsinstrumente sowie die trichografische Charakterisierung der Haarfollikel angemerkt werden, dass diese Methoden auch und gerade in Anbetracht der geringen

Teilnehmerzahlen robuste und konsistente Ergebnisse produziert haben. Dies legt den Schluss nahe, dass diese Instrumente auch für eine größere Untersuchung in der gleichen Form Anwendung finden können.

6.3.2 Ergebniskritik

Bereits angesprochen wurde der Umstand, dass hinsichtlich der IL-6-, INF- γ - und TNF- α -Werte zum Zeitpunkt T2 in der Examensgruppe ein Anstieg zu erwarten gewesen wäre, anstelle eines Absinkens. Möglichweise ist dieser Umstand auf das genutzte Setting zurückzuführen und auf weit auseinander liegende Messzeitpunkte. Möglicherweise – und dies zeigt sich beispielsweise mit Blick auf die ermittelten BDNF-Werte in beiden Gruppen – wird jedoch der Stress, der angesichts einer Studienprüfung aufkommt, auch einem anderen Bewertungsmodus als akute Bedrohungen (Unfall, Verletzung, physische Bedrohung etc.) unterzogen, was die Diskrepanz zwischen Erwartung und Ergebnis erklären könnte. Die BDNF-Werte scheinen hier von besonderem Interesse zu sein, da diese das gleiche Muster aufweisen wie die Zytokine.

Diese konsistenten, aber im Widerspruch zur aktuellen Literatur stehenden Befunde könnten dadurch zu erklären sein, dass es sich bei Prüfungsstress tatsächlich um eine ‚Sonderform‘ von Stress handelt. Da erniedrigte BDNF-Level mit verschiedenen psychischen Erkrankungen assoziiert sind, könnten die vorgelegten Befunde darauf hindeuten, dass die untersuchten Studentinnen angesichts der Prüfungsbelastung zusätzliche physische und psychische Reserven aktivieren, da der individuelle Bewertungsprozess nach Lazarus (Lazarus, 1991) ergeben hat, dass sie die vor ihnen liegende Herausforderung für schaffbar halten. Dementsprechend könnten die niedrigeren Zytokin- und die erhöhten BDNF-Werte darauf hindeuten, dass sich die Studentinnen auf einem noch näher zu charakterisierendem Weg vor dem Gefühl der Überforderung und daher negativ wahrgenommenem Stress schützen. Nichtsdestotrotz steht dieser Erklärungsansatz dann wieder in scheinbarem Widerspruch zu den Ergebnissen der psychometrischen Tests, die durchaus eine negative psychische Beeinträchtigung erkennen lassen.

6.4 Fazit und Ausblick

Zusammenfassend lassen sich die ermittelten Ergebnisse mit Blick auf die in Abschnitt 2 formulierten Forschungsfragen wie folgt zusammenfassen:

1. Welche Qualität von Stress wird durch das beschriebene „Hammerexamen“, inklusive Vorbereitungszeit und Regenerationsphase, zu welchem Zeitpunkt erzeugt?

Diese Frage lässt sich auf Basis der durchgeführten Untersuchung nicht abschließend beantworten. Zwar weisen die BDNF- und Zytokinspiegel nicht darauf hin, dass die Teilnehmerinnen Stress im Sinne einer akuten Bedrohungslage erlebt haben, aber dennoch waren hier eindeutige Änderungen feststellbar. Aus den Fragebögen ging dagegen klar hervor, dass der Prüfungsstress negative Empfindungen fördert und positive Affekte dämpft.

2. Inwiefern wirkt sich der empfundene Stress auf die Immunantwort aus? Gibt es einen Zusammenhang zwischen akutem bzw. chronischem Stress und einer veränderten TH-1- und TH-2-Antwort?

Der von den Examensstudentinnen empfundene Stress wirkt sich auf die Immunantwort aus. Zum Zeitpunkt T2 zeigt die Examensgruppe ein Absinken der Zytokine $\text{INF-}\gamma$ und $\text{TNF-}\alpha$ (TH-1-Antwort). Die Zytokinwerte liegen dabei oberhalb der Kontrollgruppe. Ähnliches gilt für die IL-4 und IL-5 (TH-2-Antwort), welche allerdings stärker, und somit signifikant unter das Niveau der Kontrollgruppe abfallen, sodass es zum Zeitpunkt der maximalen Stressbelastung T2 zu einem Wechsel von der TH-2- auf die TH-1-Antwort kommt. Dieses Verhältnis ändert sich nach der Prüfungsphase wieder. Zwar stehen diese Ergebnisse partiell im Widerspruch zum Erwarteten, was jedoch sowohl durch die Wahl der Untersuchungszeitpunkte als auch durch eine veränderte Stressbelastung angesichts der Prüfungssituation im Vergleich zu akuten Bedrohungen begründet werden kann.

3. Inwiefern wirkt sich der empfundene Stress auf die Fähigkeit zur Geweberegeneration aus? Zeigen sich hierbei Effekte auf den Haarzyklus und die Haarschaftpigmentierung und welche Rolle spielt BDNF dabei?

Auch ohne signifikante Intergruppenunterschiede ermitteln zu können, kommt es in der Examensgruppe in der Zeit der größten Prüfungsbelastung (T2) zu einem signifikant

sinkenden Anteil von Haarfollikeln im Anagen und einer signifikant sinkenden Pigmentierung, was hypothesenkonform gut mit den gleichzeitig erhöhten BDNF-Spiegeln der Examensgruppe korreliert. Eine solche Entwicklung konnte in der Kontrollgruppe nicht beobachtet werden, sodass sich begründet vermuten lässt, dass die erhöhten BDNF-Spiegel einen Rückgang der Pigmentierung und den Übergang der Haarfollikel vom Anagen in das Katagen anstoßen.

Zusammengenommen stellt die vorliegende Arbeit einen wichtigen Grundstein für weitere Forschungsarbeiten zu diesem Thema dar. Dabei sollte insbesondere beachtet werden, dass die Zahl der Untersuchungszeitpunkte erhöht wird und die Erhebungen enger um den Zeitpunkt der maximalen Stressbelastung stattfinden. Auch sollte erwogen werden, ob sich Prüfungsstress nicht als eine andere Stressform physiologisch erfassen lässt als beispielsweise akute Bedrohungslagen oder Verletzungen.

7 Zusammenfassung

Hintergrund

Stress kann je nachdem, wie er wahrgenommen wird, mit mannigfaltigen physiologischen Veränderungen einhergehen. Diese Veränderungen betreffen einerseits die direkte Hormonausschüttung als unmittelbare Reaktion auf den Stressor. Die Hormonausschüttung kann sekundär zu einer Modulation des Immunsystems führen, was sich wiederum auf die Fähigkeit verschiedener Gewebe zur Regeneration auswirken kann. Darüber hinaus führt anhaltender Stress zu Veränderungen in der Psyche von Menschen, was sich beispielsweise in verringerter Selbstwirksamkeit oder negativen Affekten niederschlagen kann.

Material und Methoden

Im Rahmen der vorliegenden Arbeit wurden 33 Medizinstudentinnen, von denen 18 im Verlauf der Untersuchung das „Hammerexamen“ abgelegt haben, zu drei Zeitpunkten (zum Examenszeitpunkt sowie zwölf Wochen davor und danach) umfangreich untersucht. Dabei wurden verschiedene Zytokine als Marker des Immunsystems, die Regenerationsfähigkeit der Haarfollikel sowie verschiedene psychometrische Erhebungsverfahren genutzt. Die durchgeführte Untersuchung folgt dem Design einer quasiexperimentelle, naturalistischen, Pilotstudie mit Case-Control.

Ergebnisse

In der Examensgruppe kam es zu einem Abfall der Zytokinkonzentration zum Zeitpunkt der maximalen Prüfungsbelastung, wobei sich der Zytokinspiegel zwölf Wochen nach der Prüfung wieder normalisierte. Dies ging mit einer Dominanz der TH-1-Immunantwort einher, wobei ein solcher Wechsel in der Kontrollgruppe nicht zu beobachten war. In der Examensgruppe konnten eine verringerte Haarproduktion und eine verringerte Pigmentierung beobachtet werden und der subjektiv empfundene Stress war signifikant mit Unruhe, Arbeitsunzufrieden, Besorgnis und Anspannung verbunden.

Schlussfolgerung

Auch wenn die immunologischen Ergebnisse teilweise im Widerspruch zu Literaturbefunden stehen, zeigen die Examensstudentinnen in allen Outcomeparametern andere Ausprägungen als die Kontrollgruppe, was als deutliche Reaktion auf den Stressor „Prüfung“ verstanden werden kann. Künftige Untersuchungen sollten mehr Probanden engmaschiger einbeziehen.

8 Abstract

Background

Depending on how stress is perceived, it can be accompanied by a variety of physiological changes. On the one hand, these changes concern the direct release of hormones as an immediate reaction to the stressor. The hormone release can secondarily lead to a modulation of the immune system, which in turn can affect the ability of various tissues to regenerate. In addition, persistent stress leads to psychological changes, which can be reflected in reduced self-efficacy or negative affects.

Material and methods

In the context of the present study, 33 female medical students, 18 of whom took an important exam during the course of the examination, were extensively examined at three points in time (at the time of the exam and twelve weeks before and after). In the course of the study, various cytokines were used as markers of the immune system, the regenerative capacity of the hair follicles were assessed, and various psychometric means were used. The study follows the design of a naturalistic, controlled pilot study.

Results

In the exam group, there was a decrease in cytokine concentration at the time of maximum stress load, with the cytokine level returning to normal twelve weeks after the examination. This was accompanied by a dominance of the TH-1 immune response, whereas such a change was not observed in the control group. In the exam group, reduced hair production and reduced pigmentation were observed, and the subjectively perceived stress was significantly associated with restlessness, dissatisfaction with work, worry and tension.

Conclusion

Even if the immunological results partly contradict literature findings, the exam students show different characteristics in all outcome parameters than the control group, which can be understood as a clear reaction to the stressor "exam". Future investigations should involve more subjects more closely.

9 Literaturverzeichnis

- AKIYAMA, M., SMITH, L. T. & HOLBROOK, K. A. 1996. Growth factor and growth factor receptor localization in the hair follicle bulge and associated tissue in human fetus. *J Invest Dermatol*, 106, 391-6.
- BALUK, P. 1997. Neurogenic inflammation in skin and airways. *J Invest Dermatol Symp Proc*, 2, 76-81.
- BARDE, Y. A., EDGAR, D. & THOENEN, H. 1982. Purification of a new neurotrophic factor from mammalian brain. *Embo j*, 1, 549-53.
- BLACK, P. H. 2002. Stress and the inflammatory response: a review of neurogenic inflammation. *Brain Behav Immun*, 16, 622-53.
- BORBA, E. M., DUARTE, J. A., BRISTOT, G., SCOTTON, E., CAMOZZATO, A. L. & CHAVES, M. L. 2016. Brain-Derived Neurotrophic Factor Serum Levels and Hippocampal Volume in Mild Cognitive Impairment and Dementia due to Alzheimer Disease. *Dement Geriatr Cogn Dis Extra*, 6, 559-567.
- BOTCHKAREV, V. A. 2003. Neurotrophins and their role in pathogenesis of alopecia areata. *J Invest Dermatol Symp Proc*, 8, 195-8.
- 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. *Faseb j*, 14, 1931-42.
- BOTCHKAREV, V. A., BOTCHKAREVA, N. V., WELKER, P., METZ, M., LEWIN, G. R., SUBRAMANIAM, A., BULFONE-PAUS, S., HAGEN, E., BRAUN, A., LOMMATZSCH, M., RENZ, H. & PAUS, A. R. 1999. A new role for neurotrophins: involvement of brain-derived neurotrophic factor and neurotrophin-4 in hair cycle control. *Faseb j*, 13, 395-410.
- BOTCHKAREV, V. A., EICHMÜLLER, S., JOHANSSON, O. & PAUS, R. 1997. Hair cycle-dependent plasticity of skin and hair follicle innervation in normal murine skin. *J Comp Neurol*, 386, 379-95.
- BOTCHKAREV, V. A., YAAR, M., GILCHREST, B. A. & PAUS, R. 2003. p75 Neurotrophin receptor antagonist retards apoptosis-driven hair follicle involution (catagen). *J Invest Dermatol*, 120, 168-9.
- BOTCHKAREV, V. A., YAAR, M., PETERS, E. M., RAYCHAUDHURI, S. P., BOTCHKAREVA, N. V., MARCONI, A., RAYCHAUDHURI, S. K., PAUS, R. & PINCELLI, C. 2006. Neurotrophins in skin biology and pathology. *J Invest Dermatol*, 126, 1719-27.
- 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. *J Invest Dermatol*, 114, 314-20.
- BOTCHKAREVA, N. V., BOTCHKAREV, V. A., CHEN, L. H., LINDNER, G. & PAUS, R. 1999. A role for p75 neurotrophin receptor in the control of hair follicle morphogenesis. *Dev Biol*, 216, 135-53.
- BRAUN-FALCO, O. 2005. *Dermatologie und Venerologie*, Heidelberg, Springer.

- BRAUN-FALCO, O. & HEILGEMEIR, G. P. 1977. Aussagewert der Haarwurzelstatusmethode. *Hautarzt* 28, 136–139.
- BUDDEBERG, C. 2004. *Psychosoziale Medizin*, Berlin, Heidelberg, Springer.
- BUSELLI, R., VELTRI, A., BALDANZI, S., MARINO, R., BONOTTI, A., CHIUMIENTO, M., GIRARDI, M., PELLEGRINI, L., GUGLIELMI, G., DELL'OSSO, L. & CRISTAUDO, A. 2019. Plasma Brain-Derived Neurotrophic Factor (BDNF) and serum cortisol levels in a sample of workers exposed to occupational stress and suffering from Adjustment Disorders. *Brain Behav*, 9, e01298.
- BUSKE-KIRSCHBAUM, A., GEIBEN, A., HÖLLIG, H., MORSCHHÄUSER, E. & HELLHAMMER, D. 2002. Altered responsiveness of the hypothalamus-pituitary-adrenal axis and the sympathetic adrenomedullary system to stress in patients with atopic dermatitis. *J Clin Endocrinol Metab*, 87, 4245–51.
- C.S., C. & M.F., S. 2001. *On the self-regulation of behaviour*, Cambridge, Cambridge University Press.
- CARTER, B. D. & LEWIN, G. R. 1997. Neurotrophins live or let die: does p75NTR decide? *Neuron*, 18, 187–90.
- CARVER, C. S. 1997. You want to measure coping but your protocol's too long: consider the brief COPE. *Int J Behav Med*, 4, 92–100.
- CARVER, C. S., SCHEIER, M. F. & WEINTRAUB, J. K. 1989. Assessing coping strategies: a theoretically based approach. *J Pers Soc Psychol*, 56, 267–83.
- CHASE, H. B. 1954. Growth of the Hair. *Physiological Reviews*, 34, 113–126.
- CIRULLI, F., FRANZIA, N., BRANCHI, I., ANTONUCCI, M. T., ALOE, L., SUOMI, S. J. & ALLEVA, E. 2009. Changes in plasma levels of BDNF and NGF reveal a gender-selective vulnerability to early adversity in rhesus macaques. *Psychoneuroendocrinology*, 34, 172–180.
- DAVISON, G. C. & NEALE, J. M. 2002. *Klinische Psychologie*, Bamberg, Beltz.
- DE SWERT, K. O. & JOOS, G. F. 2006. Extending the understanding of sensory neuropeptides. *Eur J Pharmacol*, 533, 171–81.
- DEINZER, R., KLEINEIDAM, C., STILLER-WINKLER, R., IDEL, H. & BACHG, D. 2000. Prolonged reduction of salivary immunoglobulin A (sIgA) after a major academic exam. *Int J Psychophysiol*, 37, 219–32.
- DHABHAR, F. S. 2003. Stress, leukocyte trafficking, and the augmentation of skin immune function. *Ann N Y Acad Sci*, 992, 205–17.
- DHABHAR, F. S., SATOSKAR, A. R., BLUETHMANN, H., DAVID, J. R. & MCEWEN, B. S. 2000. Stress-induced enhancement of skin immune function: A role for gamma interferon. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 97, 2846–51.
- DHURAT, R. & SARAOGI, P. 2009. Hair evaluation methods: merits and demerits. *Int J Trichology*, 1, 108–19.
- DRY, F. W. 1926. The coat of the mouse (*Mus musculus*). *Journal of Genetics*, 16, 287–340.
- ELENKOV, I. J. & CHROUSOS, G. P. 2006. Stress system--organization, physiology and immunoregulation. *Neuroimmunomodulation*, 13, 257–67.

- EMANUELE, E., BERTONA, M., MINORETTI, P. & GEROLDI, D. 2010. An open-label trial of L-5-hydroxytryptophan in subjects with romantic stress. *Neuro Endocrinol Lett*, 31, 663-6.
- ERFAN, G., ALBAYRAK, Y., YANIK, M., NSAL, C., GUNES, H., KULAC, M. & KULOGLU, M. 2015. Investigation of the serum brain-derived neurotrophic factor in patients with alopecia areata: A preliminary study. *Yeni Symposium*, 52, 12.
- ESKANDARI, F. & STERNBERG, E. M. 2002. Neural-immune interactions in health and disease. *Ann N Y Acad Sci*, 966, 20-7.
- FARIÑAS, I., CANO-JAIMEZ, M., BELLMUNT, E. & SORIANO, M. 2002. Regulation of neurogenesis by neurotrophins in developing spinal sensory ganglia. *Brain Res Bull*, 57, 809-16.
- FERRING, D. & FILIPP, S. Teststatistische Überprüfung der Impact of Event-Skala: Befunde zu Reliabilität und Stabilität. 1994.
- FILIPP, S. 1995. *Kritische Lebensereignisse*, Weinheim, Beltz Psychologie-Verl.-Union.
- FLIEGE, H., ROSE, M., ARCK, P., LEVENSTEIN, S. & KLAPP, B. 2001. Validierung des "Perceived Stress Questionnaire" (PSQ) an einer deutschen Stichprobe. *Diagnostica*, 47, 142-152.
- FLIEGE, H., ROSE, M., ARCK, P., WALTER, O. B., KOCALEVENT, R. D., WEBER, C. & KLAPP, B. F. 2005. The Perceived Stress Questionnaire (PSQ) reconsidered: validation and reference values from different clinical and healthy adult samples. *Psychosom Med*, 67, 78-88.
- FOLKMAN, S. 1979. *Cognitive processes as mediators of stress and coping. Human stress and cognition. An information processing approach*, Chichester, John Wiley & Sons.
- FRIERI, M. 2003. Neuroimmunology and inflammation: implications for therapy of allergic and autoimmune diseases. *Ann Allergy Asthma Immunol*, 90, 34-40.
- FRITSCH, P. 1998. *Dermatologie und Venerologie. Lehrbuch und Atlas.*, Berlin, Springer.
- GOLENHOFEN, K. 1997. *Physiologie. Lehrbuch, Kompendium, Fragensammlung*, München, Urban & Schwarzenberg.
- GOODYEAR, M. D., KRLEZA-JERIC, K. & LEMMENS, T. 2007. The Declaration of Helsinki. *Bmj*, 335, 624-5.
- HE, S. C., WU, S., WANG, C., WANG, D. M., WANG, J., XU, H., WANG, L. & ZHANG, X. Y. 2020. Interaction between job stress, serum BDNF level and the BDNF rs2049046 polymorphism in job burnout. *J Affect Disord*, 266, 671-677.
- HEROLD, G. 2012. *Innere Medizin. Eine vorlesungsorientierte Darstellung*, Köln, Herold.
- HERZ, U., BUNIKOWSKI, R. & RENZ, H. 1998. Role of T cells in atopic dermatitis. New aspects on the dynamics of cytokine production and the contribution of bacterial superantigens. *Int Arch Allergy Immunol*, 115, 179-90.
- HOLLÄNDER, G. A. 2006. *Immunologie. Grundlagen für Klinik und Praxis*, München, Urban & Fischer/Elsevier.

- HOROWITZ, M., WILNER, N. & ALVAREZ, W. 1979. Impact of Event Scale: a measure of subjective stress. *Psychosom Med*, 41, 209-18.
- IWAKABE, K., SHIMADA, M., OHTA, A., YAHATA, T., OHMI, Y., HABU, S. & NISHIMURA, T. 1998. The restraint stress drives a shift in Th1/Th2 balance toward Th2-dominant immunity in mice. *Immunol Lett*, 62, 39-43.
- J.B., A. 2007. *Psychologie der Persönlichkeit*, Berlin, Heidelberg, Springer.
- JÄRVIKALLIO, A., HARVIMA, I. T. & NAUKKARINEN, A. 2003. Mast cells, nerves and neuropeptides in atopic dermatitis and nummular eczema. *Arch Dermatol Res*, 295, 2-7.
- JERUSALEM, M., SCHWARZER, R. 1981. "Selbstwirksamkeit". WIRK. In: SCHWARZER, R. (ed.) *Skalen zur Befindlichkeit und Persönlichkeit* Berlin: Freie Universität Berlin.
- JIANG, R., BRUMMETT, B. H., BABYAK, M. A., SIEGLER, I. C. & WILLIAMS, R. B. 2013. Brain-derived neurotrophic factor (BDNF) Val66Met and adulthood chronic stress interact to affect depressive symptoms. *J Psychiatr Res*, 47, 233-9.
- JOACHIM, R. A., KUHLMEI, A., DINH, Q. T., HANDJISKI, B., FISCHER, T., PETERS, E. M., KLAPP, B. F., PAUS, R. & ARCK, P. C. 2007. Neuronal plasticity of the "brain-skin connection": stress-triggered up-regulation of neuropeptides in dorsal root ganglia and skin via nerve growth factor-dependent pathways. *J Mol Med (Berl)*, 85, 1369-78.
- JUNG, E. G., MOLL, I. & BAHMER, F. A. 2003. *Dermatologie*, Stuttgart, Thieme.
- KANG, D. H. & FOX, C. 2001. Th1 and Th2 cytokine responses to academic stress. *Res Nurs Health*, 24, 245-57.
- KANG, H., BYUN, D. G. & KIM, J. W. 2000. Effects of substance P and vasoactive intestinal peptide on interferon-gamma and interleukin-4 production in severe atopic dermatitis. *Ann Allergy Asthma Immunol*, 85, 227-32.
- KANNER, A. D., COYNE, J. C., SCHAEFER, C. & LAZARUS, R. S. 1981. Comparison of two modes of stress measurement: daily hassles and uplifts versus major life events. *J Behav Med*, 4, 1-39.
- KAPLAN, D. R. & MILLER, F. D. 2000. Neurotrophin signal transduction in the nervous system. *Curr Opin Neurobiol*, 10, 381-91.
- KAREGE, F., PERRET, G., BONDOLFI, G., SCHWALD, M., BERTSCHY, G. & AUBRY, J. M. 2002. Decreased serum brain-derived neurotrophic factor levels in major depressed patients. *Psychiatry Res*, 109, 143-8.
- KAUER-SANT'ANNA, M., KAPCZINSKI, F., ANDREAZZA, A. C., BOND, D. J., LAM, R. W., YOUNG, L. T. & YATHAM, L. N. 2009. Brain-derived neurotrophic factor and inflammatory markers in patients with early- vs. late-stage bipolar disorder. *Int J Neuropsychopharmacol*, 12, 447-58.
- KNOLL, N. 2002. *Coping as a personality process: how elderly patients deal with cataract surgery*. Freie Universität Berlin.
- KÖHLE, K., HERZOG, W., JORASCHKY, P., KRUSE, J., LANGEWITZ, W. & SÖLLNER, W. 2018. *Uexküll Psychosomatische Medizin. Theoretische Modelle und klinische Praxis*. , München, Urban & Fischer/Elsevier.

- KUPFER, J., GIELER, U., BRAUN, A., NIEMEIER, V., HUZLER, C. & RENZ, H. 2001. Stress and Atopic Eczema. *International Archives of Allergy and Immunology*, 124, 353-355.
- LAUX, L. 1981. *Das State-Trait-Angstinventar. Theoret. Grundlagen u. Handanweisung*, Bamberg, Beltz
- LAZARUS, R. S. 1976. *Patterns of adjustment*, New York, McGraw-Hill.
- LAZARUS, R. S. 1991. *Emotion and adaptation.*, New York, Oxford University Press.
- LEVENSTEIN, S., PRANTERA, C., VARVO, V., SCRIBANO, M. L., BERTO, E., LUZI, C. & ANDREOLI, A. 1993. Development of the Perceived Stress Questionnaire: a new tool for psychosomatic research. *J Psychosom Res*, 37, 19-32.
- LEVI-MONTALCINI, R. 1987. The nerve growth factor 35 years later. *Science*, 237, 1154-62.
- LEVI-MONTALCINI, R. & HAMBURGER, V. 1951. Selective growth stimulating effects of mouse sarcoma on the sensory and sympathetic nervous system of the chick embryo. *J Exp Zool*, 116, 321-61.
- LEVI-MONTALCINI, R., SKAPER, S. D., DAL TOSO, R., PETRELLI, L. & LEON, A. 1996. Nerve growth factor: from neurotrophin to neurokin. *Trends Neurosci*, 19, 514-20.
- LEVITE, M. 1998. Neuropeptides, by direct interaction with T cells, induce cytokine secretion and break the commitment to a distinct T helper phenotype. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 95, 12544-9.
- LI, T., HARADA, M., TAMADA, K., ABE, K. & NOMOTO, K. 1997. Repeated restraint stress impairs the antitumor T cell response through its suppressive effect on Th1-type CD4⁺ T cells. *Anticancer Res*, 17, 4259-68.
- LIEZMANN, C., KLAPP, B. & PETERS, E. M. 2011. Stress, atopy and allergy: A re-evaluation from a psychoneuroimmunologic perspective. *Dermatoendocrinol*, 3, 37-40.
- LINDNER, G., BOTCHKAREV, V. A., BOTCHKAREVA, N. V., LING, G., VAN DER VEEN, C. & PAUS, R. 1997. Analysis of apoptosis during hair follicle regression (catagen). *Am J Pathol*, 151, 1601-17.
- LINZ R., PUHLMANN LMC., APOSTOLAKOU F., MANTZOU E., PAPASSOTIRIOU I., CHROUSOS GP., ENGERT V., SINGER T. 2019. Acute psychosocial stress increases serum BDNF levels: an antagonistic relation to cortisol but no group differences after mental training. *Neuropsychopharmacology*. Sep;44(10):1797-1804.
- LÜLLMANN-RAUCH, R. 2006. *Taschenlehrbuch Histologie*, Stuttgart Thieme.
- M.J., P. E. *Gestresste Haut? - Aktueller Stand molekularer psychosomatischer Zusammenhänge und ihr Beitrag zu Ursachen und Folgen dermatologischer Erkrankungen*. [Online]. Available: https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/ddg.12957_g [Accessed].
- MATALKA, K. Z. 2003. Neuroendocrine and cytokines-induced responses to minutes, hours, and days of mental stress. *Neuro Endocrinol Lett*, 24, 283-92.

- MITOMA, M., YOSHIMURA, R., SUGITA, A., UMENE, W., HORI, H., NAKANO, H., UEDA, N. & NAKAMURA, J. 2008. Stress at work alters serum brain-derived neurotrophic factor (BDNF) levels and plasma 3-methoxy-4-hydroxyphenylglycol (MHPG) levels in healthy volunteers: BDNF and MHPG as possible biological markers of mental stress? *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 32, 679-85.
- MOORE, K. L., PERSAUD, T. V. N., VIEBAHN, C. & TORCHIA, M. G. 2013. *Embryologie. Entwicklungsstadien: Frühentwicklung; Organogenese; Klinik*, München, Urban & Fischer/Elsevier.
- MOSMANN, T. R., CHERWINSKI, H., BOND, M. W., GIEDLIN, M. A. & COFFMAN, R. L. 2005. Two types of murine helper T cell clone. I. Definition according to profiles of lymphokine activities and secreted proteins. 1986. *J Immunol*, 175, 5-14.
- MÜLLER-RÖVER, S., HANDJISKI, B., VAN DER VEEN, C., EICHMÜLLER, S., FOITZIK, K., MCKAY, I. A., STENN, K. S. & PAUS, R. 2001. A comprehensive guide for the accurate classification of murine hair follicles in distinct hair cycle stages. *J Invest Dermatol*, 117, 3-15.
- OKUNO, K., YOSHIMURA, R., UEDA, N., IKENOUCI-SUGITA, A., UMENE-NAKANO, W., HORI, H., HAYASHI, K., KATSUKI, A., CHEN, H. I. & NAKAMURA, J. 2011. Relationships between stress, social adaptation, personality traits, brain-derived neurotrophic factor and 3-methoxy-4-hydroxyphenylglycol plasma concentrations in employees at a publishing company in Japan. *Psychiatry Res*, 186, 326-32.
- ONEN SERTOZ, O., TOLGA BINBAY, I., KOYLU, E., NOYAN, A., YILDIRIM, E. & ELBI METE, H. 2008. The role of BDNF and HPA axis in the neurobiology of burnout syndrome. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 32, 1459-65.
- OTTEN, U., MÄRZ, P., HEESE, K., HOCK, C., KUNZ, D. & ROSE-JOHN, S. 2000. Cytokines and neurotrophins interact in normal and diseased states. *Ann N Y Acad Sci*, 917, 322-30.
- PANCHAPRATEEP, R., KORKIJ, W. & ASAWANONDA, P. 2011. Brain-derived nerve factor and neurotrophins in androgenetic alopecia. *Br J Dermatol*, 165, 997-1002.
- PAUS, R. 1998. Principles of hair cycle control. *J Dermatol*, 25, 793-802.
- PAUS, R. & COTSARELIS, G. 1999. The biology of hair follicles. *N Engl J Med*, 341, 491-7.
- PAUS, R., MÜLLER-RÖVER, S., VAN DER VEEN, C., MAURER, M., EICHMÜLLER, S., LING, G., HOFMANN, U., FOITZIK, K., MECKLENBURG, L. & HANDJISKI, B. 1999. A comprehensive guide for the recognition and classification of distinct stages of hair follicle morphogenesis. *J Invest Dermatol*, 113, 523-32.
- PAYAN, D. G. 1989. Neuropeptides and inflammation: the role of substance P. *Annu Rev Med*, 40, 341-52.
- PETERS, E. M. 2007. *Nerven in der Haut* [Online]. Available: <http://www.diss.fu-berlin.de/cgi-bin/zip.cgi/2007/68/Fub-diss200768.zip> [Accessed].

- PETERS, E. M., ARCK, P.C., PAUS, R. 2006. Hair growth inhibition by psychoemotional stress: a mouse model for neural mechanisms in hair growth control. *Exp Dermatol*, 15 (1), 1-15.
- PETERS, E. M., HANDJISKI, B., KUHLMEL, A., HAGEN, E., BIEL AS, H., BRAUN, A., KLAPP, B. F., PAUS, R. & ARCK, P. C. 2004. Neurogenic inflammation in stress-induced termination of murine hair growth is promoted by nerve growth factor. *Am J Pathol*, 165, 259-71.
- PETERS, E. M., HANSEN, M. G., OVERALL, R. W., NAKAMURA, M., PERTILE, P., KLAPP, B. F., ARCK, P. C. & PAUS, R. 2005a. 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. *J Invest Dermatol*, 124, 675-85.
- PETERS, E. M., KUHLMEL, A., TOBIN, D. J., MÜLLER-RÖVER, S., KLAPP, B. F. & ARCK, P. C. 2005b. Stress exposure modulates peptidergic innervation and degranulates mast cells in murine skin. *Brain Behav Immun*, 19, 252-62.
- PETERS, E. M., LIEZMANN, C., KLAPP, B. F. & KRUSE, J. 2012. The neuroimmune connection interferes with tissue regeneration and chronic inflammatory disease in the skin. *Ann N Y Acad Sci*, 1262, 118-26.
- PETERS, E. M., RAAP, U., WELKER, P., TANAKA, A., MATSUDA, H., PAVLOVIC-MASNICOSA, S., HENDRIX, S. & PINCELLI, C. 2007. Neurotrophins act as neuroendocrine regulators of skin homeostasis in health and disease. *Horm Metab Res*, 39, 110-24.
- PIRILDAR, S., GÖNÜL, A. S., TANELI, F. & AKDENİZ, F. 2004. Low serum levels of brain-derived neurotrophic factor in patients with schizophrenia do not elevate after antipsychotic treatment. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 28, 709-13.
- PLAUMANN, M., BUSSE, A. & WALTER, U. 2006. Grundlagen zu Stress. In: KRANKENKASSE, K. K. (ed.) *Weißbuch Prävention 2005/2006*. Berlin, Heidelberg: Springer.
- R.S., L. & S., F. 1984. *Stress, appraisal, and coping*, New York, Springer.
- RAAP, U., WERFEL, T., GOLTZ, C., DENEKA, N., LANGER, K., BRUDER, M., KAPP, A., SCHMID-OTT, G. & WEDI, B. 2006. Circulating levels of brain-derived neurotrophic factor correlate with disease severity in the intrinsic type of atopic dermatitis. *Allergy*, 61, 1416-8.
- RAAP, U., WERFEL, T., JAEGER, B. & SCHMID-OTT, G. 2003. Atopische Dermatitis und psychischer Stress. *Der Hautarzt; Zeitschrift für Dermatologie, Venerologie, und verwandte Gebiete*, 54, 925-9.
- REMMEL, A. 2006. Stress und Immunität. *Der Onkologe*, 12, 7-17.
- RIEF, W. & HILLER, W. 2008. *SOMS. Screening für somatoforme Störungen: Manual.*, Bern, Huber.
- RINK, L., KRUSE, A. & HAASE, H. 2012. *Immunologie für Einsteiger*, Heidelberg, Spektrum.
- ROBLES, T. F. 2006. *Stress, social support, and skin barrier recovery*. Ohio State University.

- ROMAGNANI, S. 2000. T-cell subsets (Th1 versus Th2). *Ann Allergy Asthma Immunol*, 85, 9-18; quiz 18, 21.
- ROSENBERG, M. 1965. *Society and the adolescent self-image*. Princeton University.
- SADLER, T. W. & LANGMAN, J. 1998. *Medizinische Embryologie. Die normale menschliche Entwicklung und ihre Fehlbildungen*, Stuttgart, New York.
- SANDI, C. 2013. Stress and cognition. *WIREs Cognitive Science*, 4, 245-261.
- SCHEIER, M. F. & CARVER, C. S. 1985. Optimism, coping, and health: assessment and implications of generalized outcome expectancies. *Health Psychol*, 4, 219-47.
- SCHOLLER, G., FLIEGE, H. & KLAPP, B. F. 1999. Fragebogen zu Selbstwirksamkeit, Optimismus und Pessimismus: Restrukturierung, Itemselektion und Validierung eines Instrumentes an Untersuchungen klinischer Stichproben. *Psychother Psychosom med Psychol*, 49, 275-283.
- SCHOLZEN, T., ARMSTRONG, C. A., BUNNETT, N. W., LUGER, T. A., OLERUD, J. E. & ANSEL, J. C. 1998. Neuropeptides in the skin: interactions between the neuroendocrine and the skin immune systems. *Exp Dermatol*, 7, 81-96.
- SCHULZ, P. & SCHLOTZ, W. 1999. Trierer Inventar zur Erfassung von chronischem Sre (TICS): Skalenkonstruktion, teststatistische Überprüfung und Validierung der Skala Arbeitsüberlastung. [The Trier Inventory for the Assessment of Chronic Stress (TICS). Scale construction, statistical testing, and validation of the scale work overload.]. *Diagnostica*, 45, 8-19.
- SCHUT, C., WEIK, U., TEWS, N., GIELER, U., DEINZER, R. & KUPFER, J. 2015. Coping as mediator of the relationship between stress and itch in patients with atopic dermatitis: a regression and mediation analysis. *Exp Dermatol*, 24, 148-50.
- SELYE, H. *Stressbedingte Erkrankungen* [Online]. Available: http://www.ukgm.de/ugm_2/deu/ugi_pso/Bilder/stress.png [Accessed].
- SELYE, H. 1950. *The Physiology and Pathology of Exposure to Stress*, Montreal, Acta Endocrinologica.
- SEN, S., DUMAN, R. & SANACORA, G. 2008. Serum brain-derived neurotrophic factor, depression, and antidepressant medications: meta-analyses and implications. *Biol Psychiatry*, 64, 527-32.
- SINGH, L. K., PANG, X., ALEXACOS, N., LETOURNEAU, R. & THEOHARIDES, T. C. 1999. Acute immobilization stress triggers skin mast cell degranulation via corticotropin releasing hormone, neurotensin, and substance P: A link to neurogenic skin disorders. *Brain Behav Immun*, 13, 225-39.
- SPIELBERGER, C. D., GORSUCH, R. L., LUSHENE, R., VAGG, P. R. & JACOBS, G. A. 1983. *Manual for the State-Trait Anxiety Inventory*, Palo Alto, CA, Consulting Psychologists Press.
- STENN, K. S. & PAUS, R. 2001. Controls of hair follicle cycling. *Physiol Rev*, 81, 449-494.
- STEPTOE, A., HAMER, M. & CHIDA, Y. 2007. The effects of acute psychological stress on circulating inflammatory factors in humans: a review and meta-analysis. *Brain Behav Immun*, 21, 901-12.

- STERNBERG, E. M., CHROUSOS, G. P., WILDER, R. L. & GOLD, P. W. 1992. The stress response and the regulation of inflammatory disease. *Ann Intern Med*, 117, 854-66.
- STEYER, R. 1997. *Der mehrdimensionale Befindlichkeitsfragebogen. (MDBF)*, Göttingen, Hogrefe.
- STRAILE, W. E., CHASE, H. B. & ARSENAULT, C. 1961. Growth and differentiation of hair follicles between periods of activity and quiescence. *J Exp Zool*, 148, 205-21.
- SZABO, S. 1998. Hans Selye and the development of the stress concept. Special reference to gastroduodenal ulcerogenesis. *Ann N Y Acad Sci*, 851, 19-27.
- TARLOV, A. R., WARE, J. E., JR., GREENFIELD, S., NELSON, E. C., PERRIN, E. & ZUBKOFF, M. 1989. The Medical Outcomes Study. An application of methods for monitoring the results of medical care. *Jama*, 262, 925-30.
- TIAN, R., HOU, G., LI, D. & YUAN, T.-F. 2014. A Possible Change Process of Inflammatory Cytokines in the Prolonged Chronic Stress and Its Ultimate Implications for Health. *The Scientific World Journal*, 2014, 780616.
- TOYODA, M., NAKAMURA, M., MAKINO, T., HINO, T., KAGOURA, M. & MOROHASHI, M. 2002. Nerve growth factor and substance P are useful plasma markers of disease activity in atopic dermatitis. *Br J Dermatol*, 147, 71-9.
- TROTTER, M. 1924. The life cycles of hair in selected regions of the body. *American Journal of Physical Anthropology*, 7, 427-437.
- UNDEM, B. J., HUNTER, D. D., LIU, M., HAAK-FRENDSCHO, M., OAKRAGLY, A. & FISCHER, A. 1999. Allergen-induced sensory neuroplasticity in airways. *Int Arch Allergy Immunol*, 118, 150-3.
- US, V. E. & GADDUM, J. H. 1931. An unidentified depressor substance in certain tissue extracts. *J Physiol*, 72, 74-87.
- WALBURN, J., VEDHARA, K., HANKINS, M., RIXON, L. & WEINMAN, J. 2009. Psychological stress and wound healing in humans: a systematic review and meta-analysis. *J Psychosom Res*, 67, 253-71.
- WARE, J., JR., KOSINSKI, M. & KELLER, S. D. 1996. A 12-Item Short-Form Health Survey: construction of scales and preliminary tests of reliability and validity. *Med Care*, 34, 220-33.
- XIANG, L. & MARSHALL, G. D., JR. 2011. Immunomodulatory effects of in vitro stress hormones on FoxP3, Th1/Th2 cytokine and costimulatory molecule mRNA expression in human peripheral blood mononuclear cells. *Neuroimmunomodulation*, 18, 1-10.
- ZIGMOND, A. S. & SNAITH, R. P. 1983. The hospital anxiety and depression scale. *Acta Psychiatr Scand*, 67, 361-70.

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Physiologische Anpassungsreaktion, modifiziert nach Selye.	2
Abbildung 2: Schematische Darstellung der drei Stressachsen	4
Abbildung 3: Die Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-Achse, modifiziert nach Golenhofen, S. 414..	6
Abbildung 4: TH-1/TH-2 Switch [eigene Darstellung]	14
Abbildung 5: Akuter Stress führt zur TH-1-Antwort.	16
Abbildung 6: Chronischer Stress führt zur TH-2-Antwort.	17
Abbildung 7: Aufbau eines Haarfollikels im Haarzyklus	21
Abbildung 8: Der Haarzyklus, modifiziert nach Braun-Falco O., S. 926.....	26
Abbildung 9: Haarfollikel von Haaren aus dem Trichogramm unter dem Mikroskop in verschiedenen Phasen des Haarzyklus	28
Abbildung 10: Signalkaskade nach p75-Aktivierung durch Neurotrophine, modifiziert nach Botchkarev, S. 195.....	33
Abbildung 11: Untersuchungszeitpunkte T1 – T3 [eigene Darstellung].	36
Abbildung 12: Morgendliches Serumcortisol im Vergleich der Examensgruppe und der Kontrollgruppe zu den drei Untersuchungszeitpunkten T1 bis T3.	52
Abbildung 13: Speichelcortisol im Vergleich der Examensgruppe und der Kontrollgruppe zu vier Messzeitpunkten.	53
Abbildung 14: BDNF-Serumspiegel im Vergleich der Examensgruppe und der Kontrollgruppe zu den drei Untersuchungszeitpunkten T1 bis T3.	54
Abbildung 15: IL-6-Serumspiegel im Vergleich der Examensgruppe und der Kontrollgruppe zu den drei Untersuchungszeitpunkten T1 bis T3.	56
Abbildung 16: IL-10-Serumspiegel im Vergleich der Examensgruppe und der Kontrollgruppe zu den drei Untersuchungszeitpunkten T1 bis T3.	56
Abbildung 17: INF- γ -Serumspiegel im Vergleich der Examensgruppe und der Kontrollgruppe zu den drei Untersuchungszeitpunkten T1 bis T3.	57
Abbildung 18: TNF- α -Serumspiegel im Vergleich der Examensgruppe und der Kontrollgruppe zu den drei Untersuchungszeitpunkten T1 bis T3.	58

Abbildung 19: IL-4-Serumspiegel im Vergleich der Examensgruppe und der Kontrollgruppe zu den drei Untersuchungszeitpunkten T1 bis T3.	60
Abbildung 20: IL-5-Serumspiegel im Vergleich der Examensgruppe und der Kontrollgruppe zu den drei Untersuchungszeitpunkten T1 bis T3.	60
Abbildung 21: TH-1-/TH-2-Verhältnis im Vergleich der Examensgruppe und der Kontrollgruppe zu den drei Untersuchungszeitpunkten T1 bis T3.	61
Abbildung 22: Haarfollikel im Anagen im Vergleich der Examensgruppe und der Kontrollgruppe zu den drei Untersuchungszeitpunkten T1 bis T3.	62
Abbildung 23: Haarfollikel im Katagen im Vergleich der Examensgruppe und der Kontrollgruppe zu den drei Untersuchungszeitpunkten T1 bis T3.	63
Abbildung 24: Haarfollikel im Telogen im Vergleich der Examensgruppe und der Kontrollgruppe zu den drei Untersuchungszeitpunkten T1 bis T3.	63
Abbildung 25: Durchschnittliche Pigmentierung im Vergleich der Examensgruppe und der Kontrollgruppe zu den drei Untersuchungszeitpunkten T1 bis T3.	64
Abbildung 26: PSQ-Summenwert im Vergleich der Examensgruppe und der Kontrollgruppe zu den drei Untersuchungszeitpunkten T1 bis T3.	67
Abbildung 27: PSQ-Subskala Anspannung im Vergleich der Examensgruppe und der Kontrollgruppe zu den drei Untersuchungszeitpunkten T1 bis T3.	69
Abbildung 28: PSQ-Subskala Freude im Vergleich der Examensgruppe und der Kontrollgruppe zu den drei Untersuchungszeitpunkten T1 bis T3.	70
Abbildung 29: PSQ-Subskala Anforderung im Vergleich der Examensgruppe und der Kontrollgruppe zu den drei Untersuchungszeitpunkten T1 bis T3.	70
Abbildung 30: PSQ-Subskala Sorge im Vergleich der Examensgruppe und der Kontrollgruppe zu den drei Untersuchungszeitpunkten T1 bis T3.	71
Abbildung 31: TICS-Summenwert im Vergleich der Examensgruppe und der Kontrollgruppe zu den drei Untersuchungszeitpunkten T1 bis T3.	72

Abbildung 32: TICS-Subskala Arbeitsunzufriedenheit im Vergleich der Examensgruppe und der Kontrollgruppe zu den drei Untersuchungszeitpunkten T1 bis T3.	74
Abbildung 33: TICS-Subskala Chronische Besorgnis im Vergleich der Examensgruppe und der Kontrollgruppe zu den drei Untersuchungszeitpunkten T1 bis T3.	74
Abbildung 34: TICS-Subskala Sozialer Stress im Vergleich der Examensgruppe und der Kontrollgruppe zu den drei Untersuchungszeitpunkten T1 bis T3.	75
Abbildung 35: State-Angst im State-Trait-Angst-Inventar im Vergleich der Examensgruppe und der Kontrollgruppe zu den drei Untersuchungszeitpunkten T1 bis T3.	76
Abbildung 36: MDBF-Gesamtwert (Gesamtpunktzahl des Scores) im Vergleich der Examensgruppe und der Kontrollgruppe zu den drei Untersuchungszeitpunkten T1 bis T3.	77
Abbildung 37: Ruhe-Unruhe-Skala im Vergleich der Examensgruppe und der Kontrollgruppe zu den drei Untersuchungszeitpunkten T1 bis T3.	78
Abbildung 38: COPE-Gesamtwert im Vergleich der Examensgruppe und der Kontrollgruppe zu den drei Untersuchungszeitpunkten T1 bis T3.	79
Abbildung 39: Ausweichendes Coping im Vergleich der Examensgruppe und der Kontrollgruppe zu den drei Untersuchungszeitpunkten T1 bis T3.	80

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Übersicht Neurotrophine/Neuropeptide/Rezeptoren [eigene Darstellung].....	11
Tabelle 2: Wirkung von Glucocorticoiden auf das Immunsystem [eigene Darstellung].....	19
Tabelle 3: Zusammenfassung der Haarkompartimente [eigene Darstellung].....	24
Tabelle 4: Expression der Rezeptoren in Abhängigkeit des Haarzyklus bei adulter Maus [eigene Darstellung].....	31
Tabelle 5: Demografische Basischarakteristika beider Untersuchungsgruppen.....	50
Tabelle 6: Ausgewählte klinische Charakteristika der Teilnehmerinnen in beiden Gruppen.....	51
Tabelle 7: Vergleiche der Cortisolspiegel im Speichel.....	53
Tabelle 8: Vergleiche der IL-6- und IL-10-Serumspiegel	55
Tabelle 9: Vergleiche der IL-4- und IL-5-Serumspiegel	59
Tabelle 10: Vergleiche der Haarwachstumsparameter	65
Tabelle 11: Vergleiche der Examens- und Kontrollgruppe zu den PSQ-Subskalen.....	68
Tabelle 12: Vergleiche der Examens- und Kontrollgruppe zu TICS-Dimensionen	73

Danksagung

An dieser Stelle möchte ich allen beteiligten Personen meinen großen Dank aussprechen, die mich bei der Anfertigung meiner Dissertation unterstützt haben.

Mein besonderer Dank gilt Frau Prof. Dr. med. Eva Peters für die enorme Unterstützung bei der Umsetzung der gesamten Arbeit.

Meinem Ehemann und meinen Kindern danke ich für ihre Geduld und Ermutigungen während des gesamten Studiums und der Arbeit an dieser Dissertation.

Mein Dank gilt auch meinen Freunden, von denen man sich keine besseren vorstellen kann, und die mich stets weiter motiviert haben.

Und schließlich möchte ich mich bei meinen Großeltern, meiner Tante und meinem Vater bedanken, die immer an mich geglaubt haben.