

Der Cortisol Awakening Response in der Diagnostik stressbezogener Erkrankungen



Dissertation zur Erlangung der naturwissenschaftlichen Doktorwürde
durch den Fachbereich I - Psychobiologie der Universität Trier

vorgelegt von:

Olaf Walter Schweisthal

betreut und begutachtet von:

Prof. Dr. Dirk H. Hellhammer

PD Dr. Dirk Hagemann

Trier, 17. April 2007

Dissertationsort: Trier

Stress ist jedoch unser ständiger Begleiter, solange wir leben. Er sitzt mit uns zu Tisch, er geht mit uns schlafen, er ist dabei, wenn leidenschaftliche Küsse getauscht werden. Manchmal geht uns seine Anhänglichkeit ein wenig auf die Nerven; dennoch verdanken wir ihm jeden persönlichen Fortschritt und erreichen durch ihn immer höhere Stufen geistiger und körperlicher Weiterentwicklung. Er ist die Würze unseres Lebens. Nur der Disstress ist jedermanns Feind. Er kann rücksichtslos auf uns einschlagen und trifft nicht nur unseren Körper, sondern auch den Geist und kann uns mit vielen Mitteln zermürben und fertigmachen. Vor ihm allein müssen wir uns hüten!

Hans Selye, 1977

Vorwort

Zuerst möchte ich meinen beiden Betreuern Prof. Dr. Dirk H. Hellhammer und PD Dr. Dirk Hagemann danken. Beide Betreuer gaben mir viel Raum, meine eigenen Ideen in dieser Arbeit zu verwirklichen und standen mir stets mit kritischen Fragen und Anregungen hilfreich zur Seite. Ein Abschnitt des empirischen Teils dieser Dissertation beruht auf einer Sekundäranalyse eines bereits bestehenden Datensatzes. Dieser wurde im Rahmen eines durch die Deutsche Forschungsgemeinschaft geförderten Projektes von Juliane Hellhammer und Wolf Schlotz erhoben. Ich möchte deswegen Juliane Hellhammer und Wolf Schlotz meinen großen Dank aussprechen, dass mir diese Daten für eine Sekundäranalyse zur Verfügung gestellt worden sind. Mein besonderer Dank gilt meiner Lebensgefährtin Astrid Pößiger die mich in allen Phasen der Dissertation mental wie auch fachlich unterstützt hat. Darüber hinaus möchte ich dem Cusanuswerk danken, dessen finanzieller und ideeller Beitrag für die Erstellung dieser Arbeit sehr wichtig war. Besonders die ideelle Unterstützung in Form von Fortbildungen, die einen Austausch mit anderen Doktoranden aus verschiedenen Fachgebieten ermöglichte, habe ich als sehr bereichernd empfunden.

Inhaltsverzeichnis

Vorwort	I
Inhaltsverzeichnis	II
Abbildungsverzeichnis	V
Tabellenverzeichnis	VI
Abkürzungsverzeichnis	VII
1 Einleitung	1
2 Theoretische psychobiologische Konzepte	6
2.1 Das Stresskonzept von Selye	6
2.2 Das Stresskonzept von Mason	14
2.3 Das Stresskonzept von Chrousos	15
2.4 Das Stresskonzept von Dallman	24
2.5 Das Konzept eines Hypocortisolismus	26
2.6 Das Konzept eines Hypercortisolismus	30
3. Cortisol als eine biologische Schnittstelle	31
3.1 Bildungsort, Biosynthese, Struktur und Bioverfügbarkeit	32
3.2 Physiologische Effekte von Cortisol	33
3.3 Kontrolle der Cortisolproduktion	35
3.4 Die Messung des Cortisols	37
4. Der Cortisol Awakening Response (CAR)	40
4.1 Die Art der Speichelsammlung	40
4.2 Lagerung des Cortisols	41
4.3 Responder-Raten	41
4.4 Das Erhebungsintervall des CAR	43
4.5 Der Einfluss von Zeitverzögerungen während der Erhebung	47
4.6 Die Vorhersagekraft des CAR für die zirkadiane Cortisolproduktion	48

5. Konfundierende Variablen des CAR.....	50
5.1 Geschlecht	51
5.2 Alter.....	56
5.3 Körpergewicht & BMI	59
5.4 Geburtsparameter	60
5.5 Rauchen	61
5.6 Alkoholkonsum	64
5.7 Sport	65
5.8 Zyklusphase.....	66
5.9 Orale Kontrazeptiva	66
5.10 Bildung	68
5.11 Finanzielle Belastung	68
5.12 Subjektiver Sozialer Status.....	69
5.13 Arbeitstage und arbeitsfreie Tage	69
5.14 Zubettgehzeit	72
5.15 Schlaflänge	73
5.16 Schlafqualität.....	74
5.17 Aufwachzeit	75
5.18 Aufwachmodus.....	80
5.19 Licht	81
5.20 Zusammenfassung	84
6. Die statistische Analyse des CAR.....	89
6.1 Kennwert der maximalen adrenalen Aktivität	91
6.1.1 Maximalwert	91
6.2 Kennwerte der mittleren Aktivität.....	91
6.2.1 Mittelwert	92
6.2.2 AUC_G	92
6.3 Kennwerte der adrenalen Reaktivität	94
6.3.1 Absoluter Anstieg.....	94
6.3.2 Absoluter gewichteter Anstieg	95
6.3.3 Relativer Anstieg.....	96
6.3.4 Relativer gewichteter Anstieg	96
6.3.5 Mittlerer Anstieg	96

6.3.6 Steigung.....	97
6.3.7 Zeitlatenz.....	97
6.3.8 AUC_I	98
6.3.9 AUC_{I-Max}	99
6.3.10 Relative AUC_{I-Max}	100
6.3.11 Ein Vergleich von Mittlerer Anstieg, AUC_I und AUC_{I-Max}	100
6.4 Gebrauch der obigen Kennwerte in der Literatur.....	102
7. Reliabilitäten und Interkorrelationen.....	105
7.1 Versuchspersonen.....	105
7.2 Studienprotokoll.....	105
7.3 Biochemische Analysen.....	106
7.4 Reliabilitätsanalysen.....	106
7.4.1 Reliabilitäten der einzelnen Messzeitpunkte.....	108
7.4.2 Reliabilitäten der einzelnen Kennwerte.....	109
7.5 Interkorrelationen.....	113
8. Normwerte.....	117
9. Diskussion.....	121
Literaturverzeichnis.....	130
Anhang.....	145
A: Normwerte für die Messzeitpunkte des CAR (Patientenblatt).....	145
B: Normwerte für die Kennwerte des CAR (Patientenblatt).....	146

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Dimensionen von Stress.....	9
Abbildung 2: Das Allgemeine Anpassungssyndrom von Selye.....	11
Abbildung 3: Komponenten des Stress-Systems	19
Abbildung 4: Der Einfluss des Stress-Systems auf andere hormonelle Systeme	20
Abbildung 5: Der Einfluss des Stress-Systems auf das Immun-System.....	22
Abbildung 6: Feedbackmodelle nach Dallman	25
Abbildung 7: Modell eines Hypocortisolismus.....	29
Abbildung 8: Struktur des Steroidhormons Cortisol.....	33
Abbildung 9: Mechanismus der genomischen Steroidhormon-Wirkung.....	34
Abbildung 10: Die Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-Achse.....	36
Abbildung 11: Häufigkeitsverteilung der Maximalwerte über die Messzeitpunkte	45
Abbildung 12: Der Einfluss des Geschlechts auf den CAR.....	55
Abbildung 13: Der Einfluss des Alters auf den CAR	58
Abbildung 14: Der Einfluss des Rauchens auf den CAR.....	64
Abbildung 15: Der Einfluss arbeitsfreier Tage auf den CAR	70
Abbildung 16: Der Einfluss der Schlaflänge auf den CAR.....	74
Abbildung 17: Der Einfluss der Aufwachzeit auf den CAR.....	80
Abbildung 18: Der Einfluss der Lichtstärke auf den CAR	82
Abbildung 19: Maximalwert, Mittelwert und AUC_G	91
Abbildung 20: Reaktivitätsmaße des CAR	95
Abbildung 21: Mittlerer Anstieg, Steigung und Zeitlatenz.....	98
Abbildung 22: AUC_I und AUC_{I-Max}	99
Abbildung 23: Vergleich von Mittlerer Anstieg, AUC_I und AUC_{I-Max}	101
Abbildung 24: Übersicht der durchgeführten Korrelationen	107
Abbildung 25: Cortisol- und ACTH-Produktion nach dem Erwachen	121

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Zustände mit Dysregulationen des Stress-Systems.....	23
Tabelle 2: Häufigkeitsverteilung der Maximalwerte.....	44
Tabelle 3: Variablen und deren Varianzaufklärung	84
Tabelle 3: Reliabilitäten der einzelnen Messzeitpunkte.....	109
Tabelle 4: Reliabilitäten der maximalen und mittleren adrenalen Aktivität	110
Tabelle 5: Reliabilitäten der Kennwerte adrenaler Reaktivität	111
Tabelle 6: Interkorrelationen Teil 1.....	113
Tabelle 7: Interkorrelationen Teil 2.....	114
Tabelle 8: Interkorrelationen Teil 3.....	115
Tabelle 9: Normwerte der einzelnen Messzeitpunkte	117
Tabelle 10: Normwerte der Aktivitätskennwerte	118
Tabelle 11: Normwerte der Reaktivitätskennwerte Teil 1	119
Tabelle 12: Normwerte der Reaktivitätskennwerte Teil 2	120

Abkürzungsverzeichnis

A	Aufwachen
AA	Absoluter Anstieg
AA _G	Absoluter Gewichteter Anstieg
ACTH	Adrenocorticotropes Hormon
ADX-Ratten	adrenalektomierte Ratten
AUC	Area under the curve
AUC _G	Area under the curve with respect to ground
AUC _I	Area under the curve with respect to increase
AUC _{I-Max}	Area under the curve with respect to the maximal increase
AVP	Arginin Vasopressin
BMI	Body Mass Index
BZD	Benzodiazepine
bzw.	beziehungsweise
ca.	zirka
CAR	Cortisol Awakening Response
CBG	Glucocorticoid-Binding-Globulin
CCK	Cholecystokinin
CFS	Chronic Fatigue Syndrom
CRH	Corticotropin-Releasinghormon
CSA-Studie	DFG-Studie mit dem Titel "Chronischer Stress im Alter"
DFG	Deutsche Forschungsgemeinschaft
FSH	Follikelstimulierendes Hormon
GABA	Gamma-Amino-Buttersäure
GAM	Gewichtetes Arithmetisches Mittel
GAS	general adaptation syndrome
GH	Growth Hormon
GHRH	Growth Hormon Releasinghormon
GR	Glukokortikoidrezeptor
hCRH	humanes Corticotropin-Releasinghormon
HHNA	Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrindenachse
HSP	Heat-Shock-Protein

17-OHCS	17-Hydroxycorticosteron
IL-1	Interleukin 1
IL-2	Interleukin 2
IL-6	Interleukin 6
LC	Locus coeruleus
LH	Luteinisierendes Hormon
LHRH	Luteinisierendes Hormon Releasinghormon
LTP	Langzeit-Potenzierung
MA	Mittlerer Anstieg
Min.	Minuten
MR	Mineralokortikoidrezeptor
µg	Mikrogramm
N	Anzahl der Versuchspersonen / Beobachtungen
NE	Norepinephrine (Noradrenalin)
NNM	Nebennierenmark
NNR	Nebennierenrinde
NPY	Neuropeptid Y
NTS	Nucleus tractus solitarius
PAF	Thrombozyten aktivierender Faktor
POMC	Proopiomelanocortin
PTSD	Posttraumatische Belastungsstörung (post traumatic stress disorder)
PVN	Paraventriculärer Nucleus des Hypothalamus
\bar{r}	Mittlere Korrelation
RA	Relativer Anstieg
RA _G	Relativer gewichteter Anstieg
SmC	Somatomedin C
STS	Somatotropes Hormon
T ₃	Trijodthyronin
T ₄	Tetraiodthyronin (Thyroxin)
TNF	Tumor Nekrose Faktor
TRH	Thyreotropin Releasinghormon
TSH	Thyroideastimulierendes Hormon
TSST	Trier Social Stress Test
u. a.	unter anderem

VIP	Vasointestinales Peptid
ZAS	Zentrales Aktivierungssystem
z.B.	zum Beispiel
ZDS	Zentrales Deaktivierungssystem
ZNS	Zentralnervensystem

1 Einleitung

In den letzten Jahren häufen sich die Medienberichte über Stress und seine negativen Folgen für die Gesundheit. Standen früher eher körperliche Verschleißerscheinungen im Vordergrund, so bestimmen heute vor allem arbeitsbedingte psychosomatische Reaktionen, Depressionen, Medikamenten- und Drogenmissbrauch und Burnout-Syndrome bis hin zu vorzeitiger Erwerbsunfähigkeit das Bild. Davon sind immer häufiger auch hoch qualifizierte Arbeitskräfte betroffen, deren Arbeit lange Zeit als selbstbestimmt, vielseitig, identitätsstiftend und eher privilegiert galt. Auch die Berichte der einzelnen Krankenkassen lassen erkennen, dass stressbezogene Gesundheitsstörungen momentan auf dem Vormarsch sind. Nach Angaben des DAK-Vorstandsvorsitzenden Herbert Rebscher ist die Anzahl der psychischen Erkrankungen von 1997 bis 2004 um rund 70 Prozent gestiegen. Gerade bei jüngeren Versicherten, so geht aus den Daten zum Krankenstand DAK-Versicherter von 2004 hervor, kam es in den letzten Jahren zu einem sprunghaften Anstieg psychischer Erkrankungen. Bei den 25- bis 29-jährigen Männern stiegen diese Erkrankungen seit 1997 um 106 Prozent an, bei den 20- bis 24-jährigen Frauen sogar um 123 Prozent (Merten, 2005). Da sich die genetische Konstitution einer Gesellschaft in so kurzer Zeit nicht verändern kann, wird wohl niemand ernsthaft bestreiten können, dass der zunehmende Stress in Beruf und Freizeit eine wichtige Rolle bei der Zunahme dieser psychischen Erkrankungen spielt.

Die zunehmende Anzahl stressbezogener Gesundheitsstörungen, die sich phänotypisch meist in psychischen Erkrankungen manifestieren, stellt in diesen Tagen eine große Herausforderung an das bestehende Gesundheitssystem dar. Dabei wird ein Patient, der an einer stressbezogenen Gesundheitsstörung leidet, heute in der Regel immer noch primär von Ärzten und Psychologen behandelt, die ausschließlich in klassisch psychiatrischen oder psychologischen Konzepten denken. Dementsprechend ist dann auch die therapeutische Intervention mehr oder weniger erfolgreich. Psychotherapeutisch werden oft die Intensität und das Ausmaß von Belastungen, Bewertungsprozesse, sowie kognitive und emotionale Verhaltensreaktionen untersucht. Es folgen Problem- und Bedingungsanalysen, die auf der Prämisse basieren, dass physiologische Reaktionen eng mit psychischen Reaktionsmustern verknüpft sind. Es wird davon ausgegangen, dass eine Veränderung der psychischen Denkmuster auch zu einer Veränderung der physiologischen Reaktionen und somit zum Verschwinden der psychosomatischen Beschwerden führt. Dabei wird ein zentraler Befund der psychobiologischen Forschung aus der Betrachtung gänzlich ausgeblendet - der

Sachverhalt, dass psychische Prozesse nur sehr gering und oftmals gar nicht mit den physiologischen Prozessen verknüpft sind. Dieser über die letzten Jahrzehnte immer wieder replizierte Befund ist als das Kovarianzproblem physiologischer und psychischer Variablen in die Literatur eingegangen (Fahrenberg, 2000; Lacey, 1967; Schlotz, 2005). Im psychobiologischen Labor zeigt sich immer wieder, dass die empfundene Stressbelastung nicht mit der objektiven physiologischen Stressreaktion übereinstimmt. Man kann demnach nicht so einfach davon ausgehen, dass eine Veränderung psychischer Prozesse auch zu einem Verschwinden psychosomatischer Beschwerden führt. Daher verwundert es nicht, dass der Therapieerfolg solcher traditioneller Behandlungen eher gering ist.

Doch neben den traditionellen Denkkonzepten vieler Ärzte und Psychologen hat sich in den letzten Jahrzehnten ein interdisziplinärer Forschungszweig entwickelt, der gerade dabei ist, jene komplexen physiologischen Mechanismen zu verstehen, die bei der Entstehung und Aufrechterhaltung stressbezogener Gesundheitsstörungen beteiligt sind. In einer Vielzahl von Untersuchungen konnten die physiologischen Mechanismen einer Stressreaktion entschlüsselt werden. In diesem Zusammenhang sind die ersten Arbeiten von Hans Selye, John Mason oder die Arbeiten von George P. Chrousos zu erwähnen, um nur einige der wichtigsten Vertreter dieser psychobiologischen Stressforschung zu nennen.

Es ist nun wünschenswert, dass diese psychobiologischen Erkenntnisse und Konzepte Eingang in eine zeitgemäße Diagnostik und Therapie stressbezogener Gesundheitsstörungen finden. Wie aber muss eine solche zeitgemäße Diagnostik und Therapie aussehen? Eine adäquate Diagnostik muss vor allem der hohen Komplexität und Heterogenität psychosomatischer Reaktionen bei unterschiedlichen Patienten gerecht werden. Die klinische Diagnostik zeigt, dass bei jedem Patienten eine äußerst spezifische Konstellation genetischer, psychischer und organischer Krankheitsdeterminanten vorliegt, so dass letztendlich nur unter Berücksichtigung all dieser Zusammenhänge ein Verständnis individueller krankheitsrelevanter Mechanismen gewonnen werden kann. Eine zeitgemäße Diagnostik stressbezogener Gesundheitsstörungen muss daher eine multimodale Diagnostik sein, die neben den psychischen Faktoren auch die symptomatologischen und biologischen Faktoren berücksichtigt und in die Therapieplanung mit einfließen lässt. Da sich stressbezogene Gesundheitsstörungen oftmals auch auf der Ebene des Zentralnervensystems (ZNS) manifestieren, sollten aus multimodaler Sicht auch biologische Marker des ZNS erhoben werden. Momentan können jedoch noch keine direkten biologischen Hormonmessungen am

ZNS eines Patienten vorgenommen werden. Nach aller Voraussicht wird dieses auch in der nahen Zukunft nicht möglich sein. Um dennoch eine grobe Abschätzung der Aktivität verschiedener zentralnervöser Systeme zu ermöglichen, kann man sich auf die Messung verschiedener Schnittstellen konzentrieren, mit denen das Zentralnervensystem mit dem übrigen Körper kommuniziert. Eine psychobiologische Schnittstelle von außerordentlicher Wichtigkeit für die Diagnostik stressbezogener Gesundheitsstörungen ist die Messung des freien Cortisolspiegels im Speichel der Patienten. Da das Cortisol ein Endprodukt der Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-Achse (HHNA) ist, unterliegt seine Produktion und Freisetzung direkt der Kontrolle zentralnervöser Transmitter- oder Hormonsysteme, wie beispielsweise dem Noradrenergen System des Locus coeruleus (LC) oder dem System des Corticotropin-Releasinghormons (CRH). Über die Bestimmung des Cortisolspiegels ist somit ein bedingter Rückschluss auf die Aktivität zentralnervöser Systeme möglich.

In dieser Dissertation werden nun die theoretischen Grundlagen gelegt, die es ermöglichen, Cortisolwerte unmittelbar nach dem Erwachen in eine multimodale Diagnostik stressbezogener Gesundheitsstörungen mit einzubeziehen. Da die Cortisolproduktion einer starken zirkadianen Rhythmizität unterliegt, empfiehlt es sich, einen repräsentativen Ausschnitt der Tagesaktivität zu erfassen. Ein solcher repräsentativer Ausschnitt ist die Cortisolproduktion innerhalb der ersten Stunde nach dem Erwachen. Fast alle Menschen zeigen in diesem doch relativ kurzen Zeitabschnitt ihre zirkadianen adrenocorticalen Maximalwerte. Zudem lässt sich innerhalb dieses Zeitabschnitts die Reaktivität der HHNA auf den Stimulus des Erwachens abschätzen. In der Literatur hat sich diese zeitlich sehr begrenzte Erhebung der Cortisolaktivität unter dem Begriff des "Cortisol Awakening Response" (CAR) etabliert. Seit den ersten Arbeiten über den CAR von Prübner et al. (1997) sind bis zum heutigen Tag eine Vielzahl von Veröffentlichungen erschienen, deren Ergebnisse in dieser Dissertation zusammenfassend dargestellt werden.

Im zweiten Abschnitt dieser Dissertation werden zuerst einige der wichtigsten psychobiologischen Theorien und Konzepte zur Klassifikation, Entstehung und Aufrechterhaltung stressbezogener Gesundheitsstörungen dargestellt. Neben den klassischen Arbeiten von Selye und Mason werden unter anderem die Konzeptionen von Chrousos und Dallman kurz skizziert. Weiterhin werden auch die Konzepte eines Hypo- bzw. Hypercortisolismus näher erläutert. Die einfache Darstellung und Vermittlung dieser Stress-

Modelle könnte als edukatives Therapieelement dem Patienten dazu verhelfen, ein plausibles psychobiologisches Krankheitsmodell aufzubauen. Die mit einem solchen Krankheitsmodell wiedererlangte Kontrollüberzeugung ist für die Wirksamkeit spezifischer psychotherapeutischer wie auch psychopharmakologischer Interventionen nicht zu unterschätzen.

Nach der Darstellung dieser theoretischen Konzeptionen soll diese Dissertation jedoch ganz auf das Cortisol als eine biologische Schnittstelle zwischen dem Zentralnervensystem und dem übrigen Körper fokussieren. Im dritten Abschnitt werden daher die physiologischen Grundlagen der Cortisolproduktion dargestellt. In diesem Zusammenhang wird auch die zentralnervöse Kontrolle des Cortisols thematisiert, die durch eine Vielzahl unterschiedlicher Transmitter- und Hormonsysteme moduliert wird. Am Ende dieses Abschnitts wird dann die Messung des Cortisols angesprochen, die durch Blut- oder Speichelproben erfolgen kann.

Im vierten Abschnitt sollen methodische Aspekte erläutert werden, die bei der Erhebung des Cortisol Awakening Response (CAR) beachtet werden sollten. Diese betreffen die Art der Speichelsammlung und die Lagerung des Cortisols. Zusätzlich wird die Wahl geeigneter Erhebungsintervalle thematisiert, der Einfluss von zeitlichen Verzögerungen während der Erhebung sowie die Vorhersagekraft des CAR für die zirkadiane Cortisolproduktion.

Im fünften Abschnitt werden die Ergebnisse einer umfangreichen Literatursichtung zum Cortisol Awakening Response (CAR) dargestellt. In diesem empirischen Kernstück dieser Dissertation wird der Einfluss unterschiedlicher Variablen (z.B. Geschlecht, Alter und Körpergewicht) auf den CAR untersucht. Es interessiert in diesem Zusammenhang beispielsweise die Frage, ob Frauen generell höhere Cortisolspiegel am Morgen zeigen als Männer und ob dieser Unterschied von inhaltlicher Bedeutsamkeit ist. Eine Zusammenfassung all dieser Befunde leitet dann zum nächsten Abschnitt über.

Der sechste Abschnitt beschäftigt sich mit der statistischen Analyse des CAR. Neben der varianzanalytischen Auswertung einzelner Messzeitpunkte kann der Informationsgehalt des CAR vor allem durch die Berechnung unterschiedlicher statistischer Kennwerte ausgedrückt werden. In diesem Abschnitt wird die Berechnung verschiedener Kennwerte erläutert. Wo dieses nötig ist, werden Vor- und Nachteile einzelner Kennwerte an Beispielen diskutiert. Am Ende dieses Abschnitts wird der Gebrauch der vorgestellten Kennwerte in der gegenwärtigen Literatur analysiert und diskutiert.

Im siebten Abschnitt werden dann die Reliabilitäten der einzelnen Messzeitpunkte und Kennwerte auf der Grundlage eines bereits erhobenen Datensatzes analysiert. In diesem Datensatz wurde der CAR intraindividuell an sechs aufeinanderfolgenden Tagen erhoben. In

diesem Zusammenhang soll die Frage geklärt werden, wie viele Tage zur reliablen Erhebung des CAR nötig sind. Darüber hinaus werden auch die einzelnen Interkorrelationen zwischen den verschiedenen Kennwerten analysiert und interpretiert.

Im vorletzten Abschnitt dieser Dissertation werden Normwerte für die einzelnen Messzeitpunkte und Kennwerte dargestellt. Durch die Angabe von Perzentilen soll die quantitative Einordnung von Patientenprofilen erleichtert werden. Dabei ist anzumerken, dass die hier vorgestellten Normwerte nur für das psychobiologische Labor der Universität Trier gelten.

Im neunten und letzten Abschnitt werden die Ergebnisse dieser Arbeit zusammengefasst und abschließend diskutiert.

2 Theoretische psychobiologische Konzepte

Zu Beginn dieser Dissertation werden wichtige psychobiologische Konzepte zur Klassifikation, Entstehung und Aufrechterhaltung stressbezogener Gesundheitsstörungen vorgestellt. Es wäre zu begrüßen, wenn Teile dieser Konzeptionen Eingang in eine zeitgemäße Psychotherapie stressbezogener Erkrankungen finden könnten. Neben den klassischen Arbeiten von Selye und Mason werden unter anderem die Konzeptionen von Chrousos und Dallman dargestellt. Weiterhin werden die Konzepte eines Hypo- bzw. Hypercortisolismus näher erläutert.

2.1 Das Stresskonzept von Selye

Hans Selye, geboren am 26.01.1907 in Wien und gestorben am 16.10.1982 in Montreal (Kanada), war der Wissenschaftler, der sich erstmalig mit der Stressreaktion bei lebenden Organismen beschäftigte. Er entwickelte seine Theorie über den Stress bereits in den 30er Jahren des 20. Jahrhunderts und gilt deswegen als der "Vater der Stressforschung". Seit der Publikation seiner ersten wissenschaftlichen Arbeit über Stress hat Selye mehr als 1700 Arbeiten und 39 Bücher über dieses Thema verfasst. Das Stress-Konzept von Selye ist daher von zentraler Bedeutung und soll hier kurz dargestellt werden.

Die ersten Ideen zum Konzept der Stressreaktion kamen Selye während seines Medizinstudiums in Prag. Dort fiel ihm zum ersten Mal auf, dass alle erkrankten Patienten mit all ihren unterschiedlichen Diagnosen doch eine Gemeinsamkeit aufwiesen. Alle diese Erkrankten sahen krank aus und fühlten sich krank. Selye fokussierte also im Gegensatz zu seinen Lehrern und Mitstudenten auf die nichtspezifischen Krankheitssymptome. Er schreibt in seinem Buch "Stress - mein Leben" (1984):

Dies mag lächerlich kindisch und selbstverständlich erscheinen, aber das Konzept des "Stress" wurde - in meinem Geist - geboren, weil ich mich über das Selbstverständliche wunderte. Sehen Sie sich nur einmal um und beobachten Sie kranke Menschen. Sie fühlen sich alle nicht wohl, sie sehen müde aus, sie haben keinen Appetit, sie verlieren nach und nach an Gewicht, sie haben keine Lust zur Arbeit zu gehen, sie legen sich lieber hin anstatt aufzustehen. Heute würden wir sagen, sie zeigen nichtspezifische Erscheinungen von Krankheit. Sie alle präsentieren ein Syndrom, das einfach anzeigt, dass sie krank sind. Das ist

der Grund dafür, dass ich diesen Zustand, der in so starkem Maß meine Aufmerksamkeit erregt hat, "das Syndrom des Krankseins schlechthin" getauft habe. Ich fragte mich, weshalb bisher niemand diesem Syndrom besondere Aufmerksamkeit geschenkt hat. . . . Es schien deshalb einleuchtend, dass die Behandlung bei nichtspezifischen Krankheitsbildern anstatt bei spezifischen Krankheitserzeugern einsetzen könnte (Selye, 1984, S. 85).

Zehn Jahre später begegnete Selye diesem Syndrom wieder. Das war im Jahre 1936. Zu dieser Zeit war Selye, als Assistent von Prof. J. B. Collip, auf der Suche nach einem neuen weiblichen Geschlechtshormon. Da Selye zu diesem Zeitpunkt das jüngste Mitglied des akademischen Stabs war, fiel ihm die Aufgabe zu, weiblichen Ratten unterschiedliche Extrakte aus Eierstöcken einzupfunden. Bei der Autopsie erwartete Selye Veränderungen an den Geschlechtsorganen der Ratten zu finden. Stattdessen machte er die Entdeckung, dass diese Applikation zu einer Vergrößerung der Nebennierenrinde (Anzeichen einer starken endokrinen Aktivität), einer Schrumpfung des Lymphgewebes einschließlich des Thymus und zu Geschwüren an Magen und Darm führte. War dieses Syndrom charakteristisch für ein neues Eierstockhormon oder nur die unspezifische Folge der Gifthaligkeit dieses Extraktes? Um diese Frage zu beantworten, impfte Selye die Ratten mit verschiedenen anderen Extrakten sowie mit giftigen Substanzen. Seltsamerweise bewirkten sie alle die gleichen Veränderungen: Überaktivität der Nebennieren, Lymphgefäßatrophie und Magen-Darm-Geschwüre. Nach diesen Experimenten erinnerte sich Selye wieder an das "Syndrom des Krankseins schlechthin", das ihm als junger Student aufgefallen war, und er kam auf die Idee, einen Käfig mit Ratten während des kalten kanadischen Winters auf das Wind gepeitschte Dach der McGill-Universität zu stellen. Die Ratten fühlten sich sichtbar unbehaglich und zitterten. Nachdem sie ungefähr einen Tag lang in dieser unnatürlichen Umgebung überlebt hatten, zeigten sie alle die gleichen Anzeichen, die Selye auch nach den Injektionen beobachtet hatte. Selye führte die Experimente weiter, indem er die Tiere in fassähnliche, sich drehende Tretmühlen sperrte, die von einem elektrischen Motor angetrieben wurden; sie mussten ständig laufen um sich aufrecht zu halten. Diese Muskelanstrengung rief wieder das gleiche Syndrom hervor. Selye schloss daraus, dass ein Stressor unabhängig von seiner Spezifität immer eine gleichförmige akute Stressreaktion hervorrufen konnte. Diesen Befund veröffentlichte Selye im Alter von 29 Jahren in der Zeitschrift "Nature" unter dem Titel "A Syndrome Produced by Diverse Noxious Agents".

Im Laufe der Jahre interessierte sich Selye immer mehr für diese nicht spezifische Reaktion, und er entwickelte ein Konzept des Stress. Auf der Suche nach einem Namen für seine

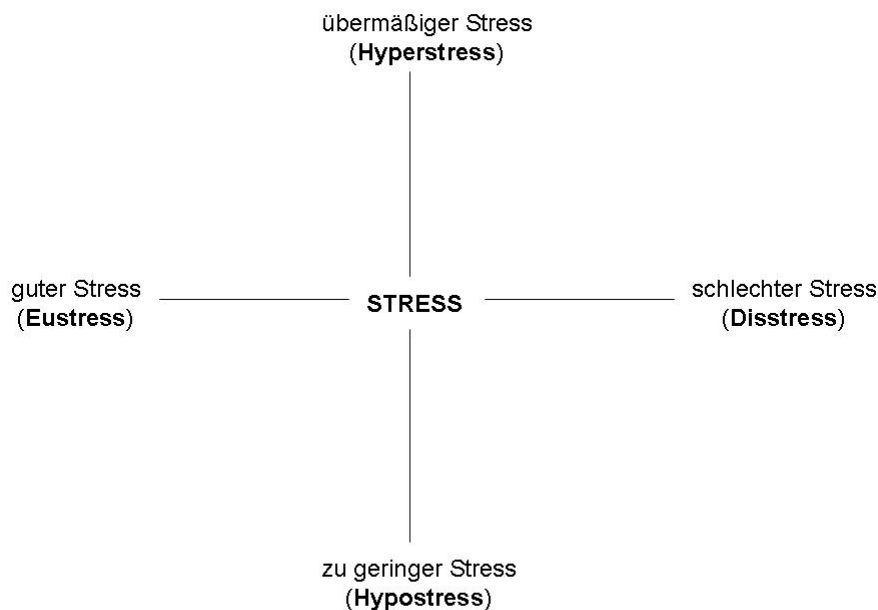
Theorie entlieh Selye einen Ausdruck aus der Sprache der englische Physik; dort bezieht sich "stress" auf die Interaktion zwischen einer Kraft und einem Widerstand. Selye fügte dem Begriff lediglich noch ein Adjektiv hinzu, um zu betonen, dass das Wort in einem speziellen Sinn gebraucht wird, und er taufte sein Kind "biologischer Stress". Selye räumt in seinem Buch "Stress - mein Leben" (1984) ein, dass er zum damaligen Zeitpunkt die englische Sprache noch nicht genügend beherrschte, um den Unterschied zwischen "stress" und "strain" zu kennen. In der Physik bezieht sich "stress" auf einen Wirkstoff, der auf einen Widerstand leistenden Körper einwirkt und ihn zu deformieren sucht, während "strain" die Veränderungen meint, die in dem beeinflussten Objekt hervorgerufen werden. Folglich hätte Selye sein Syndrom eigentlich das "Strain-Syndrom" nennen müssen. Selye räumt weiter ein, dass er zum damaligen Zeitpunkt noch nicht klar unterschieden hat zwischen dem verursachenden Wirkstoff und seiner Wirkung auf den Körper. Später, als ihm dieser sprachliche Fehler bewusst wurde, war es zu spät den Begriff "stress" mit seiner Bedeutung zu ändern, weil er sich schon in vielen Sprachen etabliert hatte. Deshalb beschloss Selye, doch noch einen Neologismus in die englische Sprache einzuführen - nämlich den Terminus "stressor". So konnte der Terminus "biologischer Stress" beibehalten werden für die Reaktion, für die er allgemein benutzt worden war, und "stressor" für den Wirkstoff, der ihn erzeugte. Was in der Physik unter dem Begriff "stress" bezeichnet wird, wird also in den Humanwissenschaften als "stressor" bezeichnet und der physikalische Begriff des "strain" entspricht dem humanwissenschaftlichen Begriff des "stress" (Selye, 1984, S. 102).

Die Stress-Konzeption von Hans Selye ist besonders auffallend in ihrer Radikalität. Selye bezeichnet alles, was auch nur ansatzweise eine unspezifische (nervale oder endokrine) Stressreaktion auslösen kann, als "Stressor". Das kann das morgendliche Aufstehen sein, das eine orthostatische Anforderung an den Organismus stellt oder die traumatische Nachricht, dass ein geliebter Mensch soeben gestorben ist. Jeder Reiz, der eine Anforderung an den Organismus stellt wird als "Stressor" bezeichnet, unabhängig von seiner Art (physiologisch vs. psychisch). Selye geht von einem Kontinuum der Stressintensität aus, auf dem jede Situation im Leben bezüglich ihrer Stressintensität theoretisch eingeordnet werden kann. Die absolute Abwesenheit von Stress besteht nach Selye erst im Tod. Die Ansicht Selyes, dass jede Anforderung, die uns im Leben gestellt wird, als ein "Stressor" gesehen werden kann, wird besonders deutlich in seinem Zitat, was dieser Dissertation vorangestellt ist:

Stress ist jedoch unser ständiger Begleiter, solange wir leben. Er sitzt mit uns zu Tisch, er geht mit uns schlafen, er ist dabei, wenn leidenschaftliche Küsse getauscht werden. Manchmal

geht uns seine Anhänglichkeit ein wenig auf die Nerven; dennoch verdanken wir ihm jeden persönlichen Fortschritt und erreichen durch ihn immer höhere Stufen geistiger und körperlicher Weiterentwicklung. Er ist die Würze unseres Lebens. Nur der Disstress ist jedermanns Feind. Er kann rücksichtslos auf uns einschlagen und trifft nicht nur unseren Körper, sondern auch den Geist und kann uns mit vielen Mitteln zermürben und fertigmachen. Vor ihm allein müssen wir uns hüten! (Selye, 1977, S. 16)

Abbildung 1: Dimensionen von Stress



Anmerkungen: aus Selye (1984), S. 127.

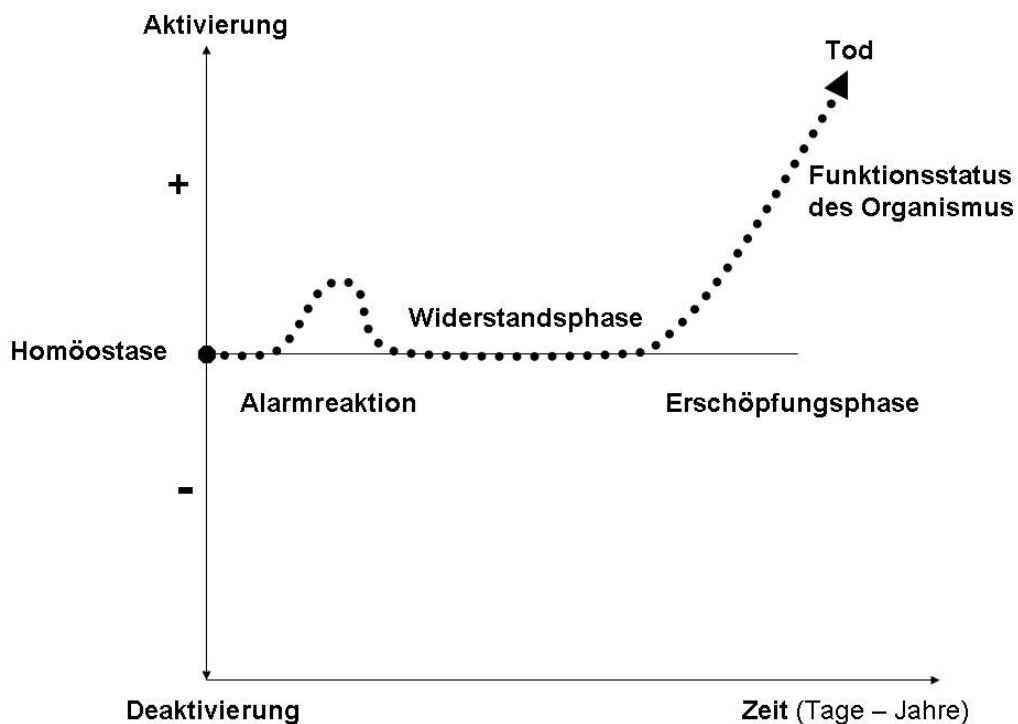
Nach Selye kann ein "Zuwenig" an Stress (Hypostress) sowie ein "Zuviel" an Stress (Hyperstress) krank machen. Fehlende wie auch übermäßige Stimulierung kann Stress nach sich ziehen, der sich unter Umständen zum "Disstress" auswachsen kann. Wobei Selye jedoch anmerkt, dass "in der wilden Jagd des modernen Lebens Hyperstress das größere Problem ist" (Selye, 1984, S. 131). Zudem unterscheidet Selye klar zwischen "Eustress" (griech. eu = gut) und "Disstress" (lat. dis = schlecht). Diese Unterteilung des Stress nach Selye ist in Abbildung 1 verdeutlicht. Hier sei angemerkt, dass selbst Selye den Begriff "Stress" synonym für die Reaktion des Organismus auf einen Stressor wie auch zur Bezeichnung des Stressors selbst gebraucht. Diese synonyme Verwendung des Begriffs "Stress" findet sich auch in der Alltagssprache wieder, und man sollte sich dieser Mehrdeutigkeit des Begriffs "Stress" immer bewusst sein.

Obwohl die physiologischen Reaktionen auf Eustress eine hohe Ähnlichkeiten mit den Reaktionen auf Disstress aufweisen, ist nach Selye besonders zu starker oder zu lange andauernder Disstress für die Entstehung von Erkrankungen verantwortlich. Eustress ist deswegen kaum an der Entstehung von Stresserkrankungen beteiligt, weil er selten die gleiche Intensität und Dauer wie Disstress erreicht. Stresserkrankungen resultieren nach Selye aus einer dysfunktionalen Anpassungs-Reaktion des Organismus auf eine Veränderung hin (Selye, 1984, S. 108). Selye verdeutlicht die physiologisch ähnliche Reaktion auf Eustress und Disstress anhand eines Beispiels: Während des Krieges bekommt eine Mutter, die in einem Lehnstuhl die Zeitung liest, ein Telegramm. In diesem Telegramm könnte nun drin stehen, dass ihr Sohn bald wieder gesund nach Hause zurück kommt oder dass der geliebte Sohn im Krieg gefallen ist. Obwohl diese beiden Botschaften sehr unterschiedlich sind, können sie doch ähnliche Reaktion bei der Mutter auslösen. Sie würde nach dem Erhalt beider Nachrichten sich nicht mehr auf die Zeitung konzentrieren können und könnte jetzt bestimmt nicht einschlafen - im Gegenteil - vielleicht würde sie sogar mehrere Tage unter Schlaflosigkeit leiden. Sie würde aufspringen und umherlaufen, ohne die Absicht zu haben, etwas Bestimmtes zu tun. Sie würde nicht in der Lage sein, sich auf irgendein Problem zu konzentrieren, und würde stark zu Unfällen neigen. Ihr Herz würde stärker und schneller schlagen und ihr Blutdruck würde steigen. Und alle diese Veränderungen würden etwa die gleichen sein, sowohl wenn sie dem Disstress ausgesetzt wäre, ihren Sohn verloren zu haben, als auch wenn sie den Eustress erlebte, ihn zurückzuerhalten (Selye, 1984S. 108-109).

Selye stellte auch sehr früh ein zeitliches Verlaufsmodell einer Stresserkrankung auf. Dieses zeitliche Verlaufsmodell ist in die Literatur als "Allgemeines Anpassungssyndrom" (general adaptation syndrome = GAS) eingegangen. Mit diesem Modell beschreibt Selye die Reaktionen eines Organismus auf einen chronisch anhaltenden Stressor, der nach einer gewissen Zeit die Anpassungsfähigkeit des Organismus übersteigt und somit zu dessen Tod führt. Abbildung 2 veranschaulicht das GAS, das in der Literatur auch als "Selye-Syndrom" bezeichnet wird. In dieser, an Selye (1977) angelehnten Abbildung, sind die aktivierenden wie auch deaktivierenden physiologischen Prozesse im Sinn eines Homöostasemodells auf einer Achse abgetragen. Der Kurvenverlauf der gepunkteten Verlaufskurve gibt den generellen Funktionsstatus eines Organismus wieder. Im Rahmen des klassischen GAS befindet sich der generelle Funktionsstatus entweder auf dem Niveau der Homöostase oder oberhalb davon. Der Organismus zeigt dann die Symptome einer übermäßigen Aktivierung (z.B. Unruhe oder Anspannung), die schließlich, bei nachlassender Widerstandskraft, so stark werden kann, dass

der Tod des Organismus eintritt. Dieses Modell lässt sich auch auf die Entstehung stressbedingter psychischer Störungen anwenden, nur dass anstelle des Todes die Krankheit des Patienten steht. Psychische Erkrankungen, die mit einer starken Überaktivierung des Organismus einher gehen, sind beispielsweise die melancholische Depression, Angststörungen oder manische Phasen im Rahmen einer bipolaren Erkrankung.

Abbildung 2: Das Allgemeine Anpassungssyndrom von Selye



Anmerkungen: graphisch modifiziert nach Selye (1977), S. 47.

Selye (1977, S. 47) beschreibt die drei Phasen des GAS wie folgt:

Alarmreaktion: Der Körper weist die für die erste Einwirkung des Stressors charakteristischen Veränderungen auf (Vergrößerungen der Nebennierenrinden, Atrophie von Thymus und Lymphknoten, Magen-Darmgeschwüre). Gleichzeitig sinkt der Widerstand, und wenn der Stressor stark genug ist kann der Tod eintreten.

Stadium des Widerstandes: Wenn sich die anhaltende Einwirkung des Stressors mit einer Anpassung vereinbaren lässt, setzt der Widerstand ein. Die charakteristischen körperlichen

Merkmale der Alarmreaktion verschwinden gänzlich, und die Widerstandsfähigkeit steigt beachtlich über die Norm an.

Stadium der Erschöpfung: Wenn sich die Einwirkung des Stressors, an den sich der Körper angepasst hat, unbegrenzt fortsetzt, kommt es schließlich zur völligen Verausgabung der Anpassungsenergie. Die Symptome der anfänglichen Alarmreaktion stellen sich wieder ein, sind aber nicht mehr rückgängig zu machen, und das Individuum stirbt.

Selye war von der Idee fasziniert, dass viele unterschiedliche Leiden nur Ausdruck der allgemeinen Anzeichen von Stress und Aggression sind, modifiziert durch die individuelle Prädisposition zu der einen oder anderen Art von Reaktion. Zum Beispiel könnte die unter Stress stattfindende stereotype nervliche und hormonale Reaktion selektiv das eine oder andere Organ betreffen, abhängig von einer ererbten oder erworbenen Prädisposition, die es zum schwächsten Teil des Körpers macht. Folglich wäre es sehr wahrscheinlich, dass dieses Organ - unter der Belastung einer allgemeinen Anstrengung, den Anforderungen des Lebens zu begegnen - zusammenbricht. Selye (1984, S. 105) schreibt dazu folgendes:

Ebenso wie in einer Kette das schwächste Glied (oder bei einer Maschine das widerstandsunfähigste Teil) am wahrscheinlichsten zusammenbricht, so gibt es im menschlichen Körper ein Organ oder System, das aufgrund von Vererbung oder äußeren Einflüssen das Schwächste ist und unter der Bedingung von biologischem Stress am wahrscheinlichsten zusammenbricht. Deshalb entwickeln Menschen unter dem Einfluss der gleichen Art von Stressoren verschiedene Arten von Krankheiten. Dies waren die Überlegungen, die zum Konzept der "Adaptationskrankheiten" führten, die in erster Linie durch Stress hervorgerufen werden und dennoch bei den verschiedenen Menschen unterschiedliche und schwierigste Formen annehmen können.

Selye formuliert auch schon welche Faktoren helfen, Disstress mit der damit verbunden übermäßigen Aktivierung des Organismus abzubauen. Nach Selye hilft der Schlaf wie auch eine intensive Erholungszeit ein überaktives System wieder herunterzufahren. Selye schreibt dazu:

Jedermann weiß jedoch aus persönlicher Erfahrung, dass nach vollständiger Erschöpfung durch übermäßig stressreiche Tagesarbeit der tiefe Nachtschlaf und nach noch größerer

Erschöpfung einige Wochen erholsamen Urlaubs unseren Widerstand und unsere Anpassungsfähigkeit wieder fast auf den ursprünglichen Stand zurückbringen können (Selye, 1984).

Auch Selye stellt schon heraus, dass beim Menschen schädigende Stressoren hauptsächlich psychischer Natur sind. So schreibt er, dass Stress beispielsweise eine Folgeerscheinung von Spannungen innerhalb einer Familie oder innerhalb des Arbeitsprozesses sein kann oder die Folge des einschränkenden Einflusses sozialer Tabus und bestimmter Traditionen. In der Tat erzeugt jede Situation im Leben, die Anforderungen an unsere Anpassungsmechanismen stellt, Stress. Vom psychologischen Gesichtspunkt sind die stressbelastetsten Erfahrungen Frustration, Versagen und Demütigung - mit anderen Worten quälende Ereignisse. Nach Selye führen eben diese Erfahrungen, die mit negativen Emotionen verbunden sind, zu der Entstehung psychosomatischer Erkrankungen. Auf der anderen Seite gibt es aber auch psychologische Faktoren, die als Eustress unsere Abwehrkräfte erhöhen. So ziehen wir beispielsweise aus Siegen und Erfolgen ein großes Maß an Energie und Anregung, Kraft und Freude (Selye, 1984, S. 107). Selye sieht auch schon einige Formen des Substanzmittelmissbrauchs als inadäquate Formen der Stressbewältigung an. So schreibt er beispielsweise, dass Rauchen, Alkohol, Tranquilizer und Essen helfen Disstress bei denjenigen zu beheben, die unter nervöser Erregung leiden. Leider neigen aber diese Bewältigungsformen aufgrund ihrer Suchttendenz selbst dazu, zu Problemen zu werden (Selye, 1984, S. 129). Letztendlich führt Selye auch das Konzept der homöostatischen Selbstregulation des Organismus ein. Er führt an, dass ein Stressor die Homöostase eines lebenden Organismus gefährden kann. Der Organismus verfügt allerdings über eine ganze Reihe von Mechanismen, die dazu dienen, das harmonische Gleichgewicht wieder herzustellen (Selye, 1977, S. 13).

Zusammenfassend lassen sich in der Stresskonzeption von Hans Selye viele Konzepte finden, die im Rahmen eines edukativen Therapieelements Patienten mit stressbezogenen Gesundheitsstörungen vermittelt werden könnten. Besonders sein dynamisches Modell zum Krankheitsverlauf (Abbildung 2) scheint für die Vermittlung eines Krankheitsmodells nützlich zu sein.

Die besondere Herausstellung der psychischen Stressreaktion und deren Konfundierung mit vielen physiologischen Stressoren ist durch die Arbeiten von John W. Mason in die

Fachliteratur eingegangen. Wegen der besonderen Bedeutung des psychischen Disstress bei der Entstehung und Aufrechterhaltung stressbezogener Gesundheitsstörungen werden nun ,im Anschluss an die Ausführungen von Hans Selye, die Grundgedanken von Mason kurz vorgestellt.

2.2 Das Stresskonzept von Mason

John W. Mason beschäftigte sich in seinen Laboratorien ebenfalls mit der Stressreaktion von Lebewesen. Mason warnt davor, aus den Experimenten von Selye und anderen eine falsche Schlussfolgerung zu ziehen. Was Mason am meisten kritisiert, ist die Schlussfolgerung, dass die Cortisolausschüttung eine unspezifische physiologische Reaktion des Körpers auf jeden möglichen Stressor ist. Mason widmete dieser Erörterung 1971 eine eigene Abhandlung mit dem Titel "A re-evaluation of the concept of non-specificity in stress theory" (Mason, 1971). In dieser Abhandlung betont Mason, dass es experimentell sehr schwierig ist, die psychologischen Stressoren von den rein physiologischen Stressoren zu trennen. Dass aber die psychischen Faktoren sehr potent in der Auslösung der Stressreaktion sind, ist schon Selye aufgefallen. Er beschreibt, dass emotionaler Immobilisationsstress ausreicht, um eine substantielle Cortisolproduktion auszulösen. Zuvor konnte auch schon Walter Cannon zeigen, dass das Sympathische Nervensystem durch psychologische Faktoren beeinflusst werden kann. Mason betont, dass eine Vielzahl von Untersuchungen gezeigt habe, dass selbst sehr geringe psychische Stimuli aus dem alltäglichen Leben ausreichen, um eine Reaktion der HHNA auszulösen. Nach Mason sind es gerade diese psychischen Faktoren, die über eine emotionale Bewertung der Gefahrensituation eine Stressreaktion auslösen können. Damit ist die physiologische Aktivierung in besonderem Maße als eine spezifische Reaktion auf emotionalen Stress anzusehen. Es ist Masons Verdienst, dass das Konzept der Unspezifität des Stress-Syndroms neu bewertet werden muss. Eine unspezifische neuroendokrine Aktivierung des gesamten Organismus hat nach Mason zum Ziel, eine Verhaltensänderung zu bewirken, mit der sich das Individuum dem Stress entziehen kann. Nur im Rahmen einer vorbereitenden körperlichen Reaktion auf eine Verhaltensänderung hin macht die unspezifische Aktivierung des ZNS, und damit auch des übrigen Körpers, Sinn. Mason fügt hinzu, dass er immer schon Schwierigkeiten hatte, zu verstehen, warum die physiologische Aktivierung der HHNA ein adaptiver Mechanismus auf ganz unterschiedliche Stressoren wie etwa Kälte und Hitze sein sollte. Wie kann ein und dasselbe Hormon eine adaptive Reaktion darstellen, wenn einmal thermogenetische und ein anderes Mal thermolytische Effekte

angebracht scheinen? Physiologisch sinnvoll wäre aber in beiden Situationen eine Aktivierung des Organismus, damit dem Stressor entweder aktiv begegnet oder die Situation verlassen werden kann. Nach Mason muss das Stress-Konzept von Selye eher als Konzept einer Verhaltensaktivierung betrachtet werden (Mason, 1971). Mason sieht die subjektive psychisch-emotionale Reaktion auf einen Stressor als wesentlichen Faktor an, der zu einer Aktivierung der HHNA führt. Dabei arbeitet Mason wesentliche Charakteristika einer Situation heraus, die zu einer adrenocorticalen Stressreaktion führen können. Eine solche Situation ist geprägt von Neuheit, Mehrdeutigkeit sowie durch einen hohen Grad an Unvorhersehbarkeit und Unkontrollierbarkeit. Daneben spielt die Antizipation negativer Konsequenzen, sowie das Ausmaß persönlicher Bedeutsamkeit eine besondere Rolle. Sind wenige oder alle dieser Faktoren in einer Situation erfüllt, kommt es mit hoher Wahrscheinlichkeit zu einer adrenocorticalen Stressreaktion, deren physiologischer Sinn darin besteht, eine Verhaltensänderung zu bewirken, damit die stressreiche Situation verlassen oder beendet werden kann (Mason, 1968).

2.3 Das Stresskonzept von Chrousos

Ein bedeutender Theoretiker in der modernen Stressforschung ist der Grieche George P. Chrousos. Chrousos versucht die wichtigsten biologischen Systeme, die bei einer Stressreaktion aktiviert werden, in einem Modell zu integrieren. Nachfolgend wird seine biologische Theorie zur Entstehung stressbedingter Erkrankungen dargestellt. Seine Konzeption zur Entstehung verschiedener Stresserkrankungen wurde von Chrousos und Gold erstmals 1992 im "Journal of the American Medical Association" veröffentlicht unter dem Titel "The Concepts of Stress and Stress System Disorders". Die Darstellung seiner Konzeption basiert auf dieser grundlegenden Veröffentlichung; darüber hinaus sollen jedoch auch einige Erweiterungen und Differenzierungen dieses Modells, die in späteren Veröffentlichungen erfolgten, berücksichtigt werden.

Die zentralen Systeme, die an der Entstehung und Aufrechterhaltung einer Stressreaktion beteiligt sind, bezeichnet Chrousos als das "Stress-System". Nach Chrousos und Gold (1992) existieren auf zentralnervöser Ebene zwei Systeme, die für die Initiierung und Aufrechterhaltung der Stressreaktion verantwortlich sind. Das erste System besteht aus den CRH-Neuronen, die primär im paraventriculären Kern des Hypothalamus konzentriert sind. Das zweite System besteht aus den Noradrenergen Neuronen, die primär im Locus coeruleus

(LC) im Hirnstamm konzentriert sind. Von beiden Neuronentypen gehen Projektionen aus, die das gesamte Gehirn innervieren. Darüber hinaus stehen diese beiden Systeme über nervale und endokrine Kommunikationssysteme im engen Austausch mit der übrigen Peripherie. Dabei kommuniziert das Noradrenerge System über das Autonome Nervensystem (insbesondere über den Sympathikus) mit der Peripherie. Das CRH-System stimuliert vor allem über die Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-Achse (HHNA) die Freisetzung von Glukokortikoiden aus den Nebennierenrinden (NNR).

Als Folge einer kontrollierten Stressreaktion kommt es auf der zentralnervösen Ebene zu einer generellen Aktivierung, die die Grundlage für ein in der Gefahrensituation adäquates Verhalten (Kampf oder Flucht) bilden soll. Diese generelle zentralnervöse Aktivierung führt beispielsweise zu einer höheren Aufmerksamkeit, Wachheit, einer verbesserten Daueraufmerksamkeit (Vigilanz) und die Wahrnehmung wird geschärft. Damit einher geht eine körperliche Aktivierung, die den Organismus auf den Fall einer Flucht oder eines Kampfes vorbereiten soll. Es kommt zu einer Erhöhung der Herzrate, des Blutdrucks, der Atemfrequenz, der Glukoneogenese, sowie einer Erhöhung der Lipolyse. Im Gegensatz dazu werden Körpersysteme des Wachstums, der Reproduktion sowie der Nahrungsaufnahme gehemmt (Charmandari, Tsigos, & Chrousos, 2005; Chrousos & Gold, 1992). Eine dauerhafte beziehungsweise übermäßige Stressexposition kann nach Chrousos zu stressbedingten Dysregulationen im Stress-System führen und somit krank machen. Generell unterscheidet Chrousos zwei große Gruppen von Stresserkrankungen. Eine Gruppe der Erkrankten zeichnet sich durch eine Hyperaktivität des Stress-Systems aus und die andere durch eine Hypoaktivität des Stress-Systems. Chrousos geht also von der Annahme aus, dass sich die Aktivität des Stress-Systems bei einer Gruppe von Patienten mit der Zeit erschöpfen kann. Diese Annahme ist von zentraler Bedeutung und soll nachfolgend bei der Zuordnung verschiedener Erkrankungen zu den beiden Gruppen stressbedingter Erkrankungen wieder aufgegriffen werden. Zunächst werden jedoch die Interaktionen der beiden zentralen Komponenten des Stress-Systems genauer dargestellt.

Chrousos und Gold (1992) führen zahlreiche Belege dafür an, dass das Noradrenerge System vom CRH-System und das CRH-System vom Noradrenergen System aktiviert werden kann. Es existiert also eine positive Rückkopplungsschleife zwischen diesen beiden Komponenten des Stress-Systems. So führt beispielsweise die Applikation von CRH an Noradrenergen Neuronen zu einer erhöhten Feuerungsrate dieser Neuronen (Dunn & Berridge, 1990; Valentino & Foote, 1988; Valentino, Foote, & Aston-Jones, 1983; Valentino & Wehby,

1988). Eine erhöhte Feuerungsrate von CRH-Neuronen, sowie eine vermehrte Freisetzung von CRH, konnte auch bei der Applikation von Noradrenalin an diesen Neuronen beobachtet werden (Calogero, Gallucci, Chrousos, & Gold, 1988a; Cunningham, Bohn, & Sawchenko, 1990; Cunningham & Sawchenko, 1988; Helmreich, Itoi, Lopez-Figueroa, Akil, & Watson, 2001). Darüber hinaus konnte gefunden werden, dass die Gabe eines CRH-Antagonisten die Feuerungsrate des LC auf viele unterschiedliche Stimuli reduziert, sowie dass die Gabe von β -adrenergen Antagonisten die zentralnervös erregenden Effekte von CRH vermindert (Cole & Koob, 1991; Dunn & Berridge, 1990). Es besteht ein komplexes Netzwerk von direkten und indirekten neuroanatomischen Verbindungen zwischen diesen beiden Hauptkomponenten des Stress-Systems. Es konnten Projektionen von CRH-Neuronen zum LC und sympathischen Neuronengruppen im Rautenhirn nachgewiesen werden (Nauta & Feirtag, 1986; Saper, Loewy, Swanson, & Cowan, 1976). Komplementär dazu konnte auch gezeigt werden, dass katecholaminerge Nervenfasern über aufsteigende noradrenerge Bahnen zum paraventriculären Kern des Hypothalamus projizieren (Cunningham, Bohn, & Sawchenko, 1990; Cunningham & Sawchenko, 1988; Nauta & Feirtag, 1986; Saper & Loewy, 1980). Beide Systeme scheinen darüber hinaus in ähnlicher Weise auf andere Neurotransmitter zu reagieren. So haben serotonerge und cholinerge Bahnen einen erregenden Einfluss auf das CRH-System (Bagdy, Calogero, Murphy, & Szemeredi, 1989; Calogero, et al., 1990; Calogero, et al., 1988; Calogero, et al., 1989; Liposits, Phelix, & Paull, 1987) wie auch auf das Noradrenerge System (Aghajanian, 1980; Aston-Jones, Foote, & Bloom, 1984; Bagdy, Calogero, Murphy, & Szemeredi, 1989; Foote, Bloom, & Aston-Jones, 1983; Guyenet & Aghajanian, 1979). Beide Systeme können aber auch in gleicher Weise inhibiert werden, dies kann durch gabaerge Neurone (Aston-Jones, Foote, & Bloom, 1984; Calogero, Gallucci, Chrousos, & Gold, 1988b; Foote, Bloom, & Aston-Jones, 1983; Kalogeras, et al., 1990) opioide Neurone (Bird & Kuhar, 1977; Calogero, Gallucci, Gold, & Chrousos, 1988; Foote, Bloom, & Aston-Jones, 1983; Guyenet & Aghajanian, 1979; Pepper & Henderson, 1980; Plotsky, 1986; Yajima, et al., 1986) und Glukokortikoide geschehen (Calogero, Gallucci, Gold, & Chrousos, 1988; Szemeredi, et al., 1988). CRH-Neuronen projizieren auch zum Nucleus arcuatus im Hypothalamus und setzen dort CRH und β -Endorphin frei, welche wiederum die Aktivität des paraventriculären CRH-Systems hemmen können (Burns, Almeida, Passarelli, & Herz, 1989; Nikolarakis, Almeida, & Herz, 1986).

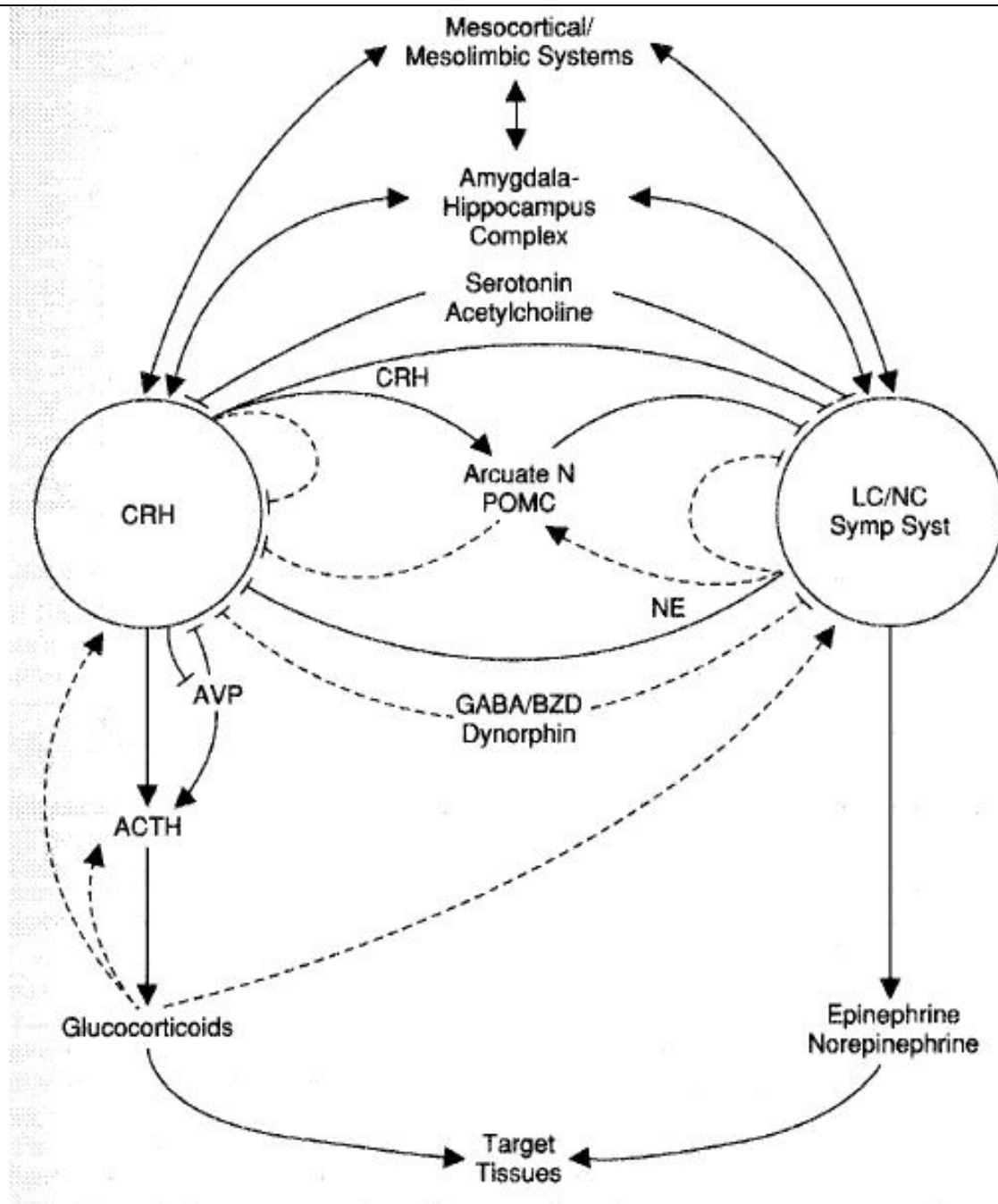
Es existieren auch autoregulatorische negative Feedbackschleifen für jedes der beiden Systeme. So hemmt CRH beispielsweise selbst die Aktivität des CRH-Systems und Noradrenalin wiederum hemmt ebenfalls die Aktivität des Noradrenergen Systems via α_2 -

Autorezeptoren (Aghajanian, Cedarbaum, & Wang, 1977; Aghajanian & VanderMaelen, 1982; Aston-Jones, Foote, & Bloom, 1984; Calogero, Gallucci, Gold, & Chrousos, 1988; Foote, Bloom, & Aston-Jones, 1983; Silverman, Hou-Yu, & Chen, 1989).

Durch die Aktivierung des Stress-Systems werden noch eine ganze Reihe weiterer Peptide freigesetzt. So wird im Zusammenhang mit CRH oft auch Arginin Vasopressin (AVP) freigesetzt. Dieses Peptid fördert die Kapazität des CRH-Systems, ACTH wie auch β -Endorphin freizusetzen. Dynorphin und CRH haben einen gegenteiligen Effekt aufeinander. CRH fördert die Freisetzung von Dynorphin (Nikolarakis, Almeida, & Herz, 1986) während dieses die Aktivität des CRH-Systems hemmen kann (Plotsky, 1986; Yajima, et al., 1986).

Das Stress-System, welches eine adäquate Aktivierung des Organismus gewährleisten soll, übt auch einen erregenden Einfluss auf viele Gehirnregionen aus. Besonders hervorzuheben sind nach Chrousos und Gold (1992) jedoch drei Gehirnregionen die durch das Stress-System aktiviert werden. Eine erste wichtige Gehirnregion ist das mesocorticale und das mesolimbische dopaminerge System. Dieses dopaminerge System wird durch das Noradrenerge Stress-System aktiviert (Deutch, Clark, & Roth, 1990; Deutch, Goldstein, & Roth, 1986; Imperato, Puglisi-Allegra, Casolini, & Angelucci, 1991; Nauta & Feirtag, 1986; Roth, Tam, Ida, Yang, & Deutch, 1988; Tassin, et al., 1979). Das dopaminerge System projiziert wiederum zum präfrontalen Cortex und zum Nucleus Accumbens. Der präfrontale Cortex spielt eine wichtige Rolle in der Handlungsplanung und anderen kognitiven Prozessen, und der Nucleus Accumbens ist direkt an der Entstehung von Motivationen und dem Belohnungssystem beteiligt.

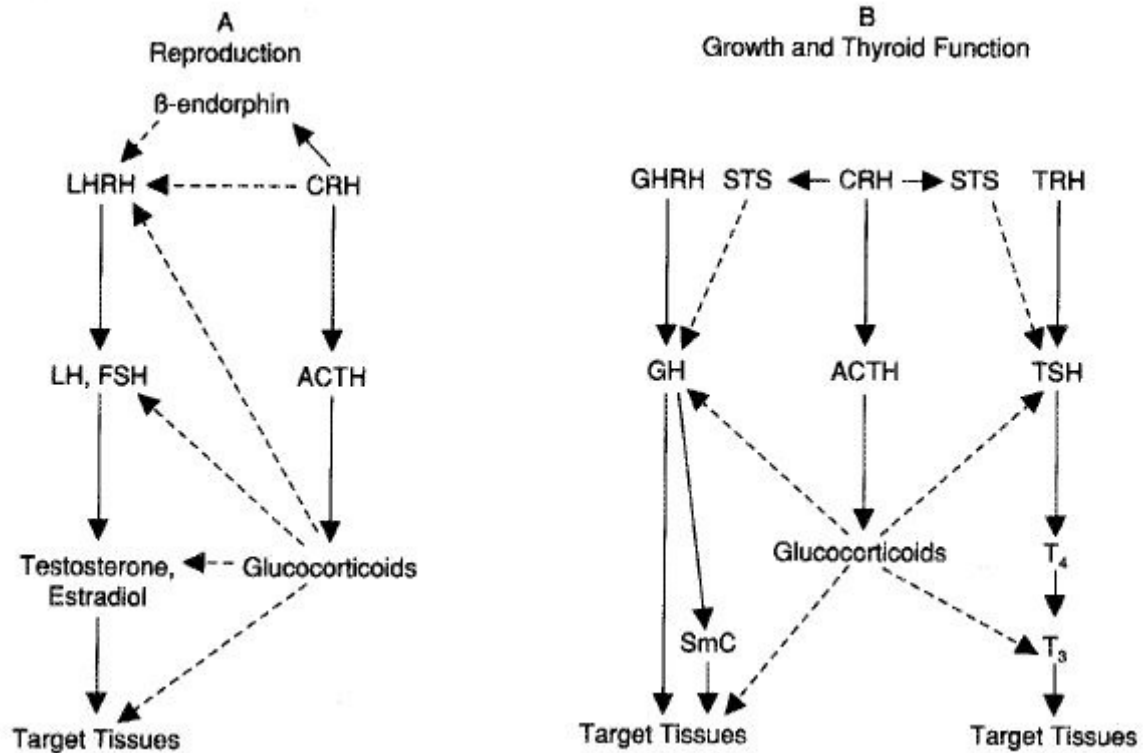
Eine zweite wichtige Hirnregion, die vom Stress-System innerviert wird, ist der Amygdala-Hippocampus Komplex. Dieser Komplex ist wichtig für die emotionale Analyse von Reizen, welche bei einer negativen Bewertung wiederum zu einer Aktivierung des Stress-Systems führen können (Sakanaka, Shibasaki, & Lederis, 1986; Wallace, Magnuson, & Gray, 1989). Darüber hinaus spielt der Hippocampus eine wichtige Rolle in der Regulation der Stressreaktion. Der Hippocampus kann das CRH-System und das Noradrenerge System hemmen (Herman, et al., 1989; McEwen & Brinton, 1987; Smelik, 1987). Eine dritte wichtige Hirnregion, die vom Stress-System innerviert wird, ist der Nucleus Arcuatus mit den proopiomelanocortinergen Neuronen. Diese Region kann die Stressreaktion über direkte und indirekte opioide Verbindungen zu den beiden Hauptkomponenten des Stress-Systems wieder hemmen (Calogero, Gallucci, Gold, & Chrousos, 1988; Kachaturian, Lewis, Tsou, & Watson, 1985; Palkovits & Eskay, 1987; Plotsky, 1986; Yajima, et al., 1986).

Abbildung 3: Komponenten des Stress-Systems

Anmerkungen: In der Abbildung sind aktivierende Verbindungen mit einer durchgezogenen Linie und inhibitorische Verbindungen mit einer gestrichelten Linie kenntlich gemacht. AVP = Arginin Vasopressin, ACTH = Adrenocorticotropin, GABA = Gamma-Amino-Buttersäure, BZD = Benzodiazepine, POMC = Proopiomelanocortin, N = Nucleus, CRH = Corticotropin-Releasinhormon, LC = Locus coeruleus, NE = Norepinephrine (nach Chrousos und Gold (1992), S. 1247).

Abbildung 3 verdeutlicht in einem vereinfachten Schaubild, das Chrousos und Gold (1992) entnommen ist, die beschriebenen Interaktionen zwischen den beiden Hauptkomponenten des Stress Systems.

Abbildung 4: Der Einfluss des Stress-Systems auf andere hormonelle Systeme



Anmerkungen: In der Abbildung sind aktivierende Verbindungen mit einer durchgezogenen Linie und inhibitorische Verbindungen mit einer gestrichelten Linie kenntlich gemacht. ACTH = Adrenocorticotropin, CRH = Corticotropin-Releasinghormon, LHRH = Luteinisierendes Hormon Releasinghormon, LH = Luteinisierendes Hormon, FSH = Folikelstimulierendes Hormon, GHRH = Growth Hormon Releasinghormon, GH = Growth Hormon, SmC = Somatomedin C, STS = Somatotropes Hormon, TRH = Thyrotropin Releasing Hormon, TSH = Thyroideastimmulierendes Hormon, T₃ = Trijodthyronin, T₄ = Thyroxin (nach Chrousos und Gold (1992), S. 1248).

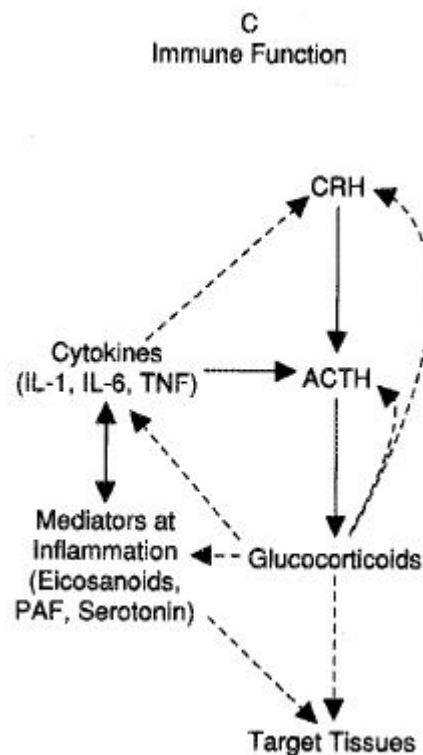
Neben diesen Interaktionen bestehen auch noch vielfältige Verbindungen zwischen dem Stress-System und anderen körpereigenen Systemen. Das Reproduktionssystem wird beispielsweise auf allen Ebenen durch das Stress-System gehemmt. Dies geschieht entweder direkt durch CRH oder indirekt über die Produktion von Glukokortikoiden und β-Endorphin (MacAdams, White, & Chipps, 1986; Ono, Lumpkin, Samson, McDonald, & McCann, 1984; Rabin, Gold, Margioris, & Chrousos, 1988; Rabin, Johnson, Brandon, Liapi, & Chrousos, 1990; Rivier, Rivier, & Vale, 1986). Abbildung 4 verdeutlicht diese Zusammenhänge.

Auch das Wachstumssystem wird auf allen Ebenen durch das Stress-System gehemmt (Burguera, Muruais, Penalva, Dieguez, & Casanueva, 1990; Dieguez, Page, & Scanlon, 1988; Ono, Lumpkin, Samson, McDonald, & McCann, 1984; Rivier & Vale, 1985; Unterman & Phillips, 1985). Obwohl am Anfang einer Stressexposition gewöhnlich eine Erhöhung von Wachstumshormonen im Plasma beobachtet wird, führt ein länger andauernder Stress zu einer Verringerung von Wachstumshormonen. Darüber hinaus wird der Effekt von Somatomedin C und anderen Wachstumshormonen auf ihre Zielzellen durch das Stress-System abgeschwächt. Der Effekt von akutem Stress führt also erst zu einer Erhöhung von Wachstumsfaktoren, wird dieser Stress jedoch chronisch, werden die Wachstumsfaktoren auf allen Ebenen des Wachstumssystems gehemmt. Dies geschieht primär indirekt über die CRH vermittelte Freisetzung von Somatostatin und Glukokortikoiden. Ebenso wie das Wachstumssystem wird auch das Schilddrüsensystem durch eine Aktivierung des Stress-Systems inhibiert. Stress führt zu einer Hemmung der Freisetzung des Thyrotropin Releasing Hormons und verhindert die Synthese des biologisch aktiven Trijodthyronin aus dem biologisch relativ inaktiven Thyroxin im peripheren Gewebe. Obwohl der genaue Mechanismus dieser Hemmung noch nicht geklärt ist, scheint es so zu sein, dass Glukokortikoide an diesen hemmenden Prozessen beteiligt sind (Benker, et al., 1990; Duick & Wahner, 1979). Biologisch scheint es darum zu gehen, Energiereserven während des Stresses zu bewahren. Darüber hinaus führt eine CRH vermittelte Freisetzung von Somatostatin ebenfalls zu einer Hemmung des Thyrotropin Releasing Hormons. Die Zusammenhänge zwischen dem Wachstumssystem und dem Stress-System sowie zwischen dem Schilddrüsensystem und dem Stress-System sind in Abbildung 4 verdeutlicht.

Die Aktivierung des Stress-Systems hat auch einen hemmenden Einfluss auf die inflammatorische Immunreaktion des Körpers. Diese Immunreaktion wird auch als Th1 dominierte Immunreaktion bezeichnet (Elenkov & Chrousos, 1999). Die vermehrte Produktion von Glukokortikoiden führt zu einer verringerten Produktion bestimmter Zytokine und anderen Mediatoren der inflammatorischen Immunreaktion. Zudem wird der Effekt dieser inflammatorischen Mediatoren auf ihre Zielzellen durch Glukokortikoide abgeschwächt (Munck & Guyre, 1986; Munck, Guyre, & Holbrook, 1984). Im Rahmen einer negativen Feedbackschleife haben auch einige der inflammatorischen Zytokine und Mediatoren einen erregenden Einfluss auf die Aktivität des Stress-Systems. Dieser erregende Einfluss konnte für die Zytokine IL-1, IL-6 und den Tumor Necrose Factor (TNF) nachgewiesen werden. Ebenso können Mediatoren wie Eikosanoide oder der Thrombozyten aktivierende Faktor

einen erregenden Einfluss auf die CRH-Freisetzung haben (Bernardini, et al., 1989; Bernardini, Chiarenza, Calogero, Gold, & Chrousos, 1989; Bernardini, et al., 1990; Naitoh, et al., 1988; Sapolsky, Rivier, Yamamoto, Plotsky, & Vale, 1987). Es ist sicher, dass auch zytokinerge neuronale Bahnen existieren, die an der CRH-Freisetzung mit beteiligt sind. Der Einfluss von Zytokinen (IL-1, IL-6, TNF) und bestimmten inflammatorischen Modulatoren auf die ACTH-Sekretion wurde ebenfalls beobachtet. Zudem könnten diese Zytokine und Mediatoren auch einen direkten Einfluss auf die Glukokortikoid-Produktion auf der Ebene der Nebennierenrinden haben. Abbildung 5 veranschaulicht die Zusammenhänge des Immunsystems mit dem Stress-System.

Abbildung 5: Der Einfluss des Stress-Systems auf das Immun-System



Anmerkungen: CRH = Corticotropin Releasing Hormon, ACTH = Adrenocorticotropin, IL-1 = Interleukin 1, IL-6 = Interleukin 6, TNF = Tumor Necrose Factor, PAF = Thrombozyten aktivierender Faktor (nach Chrousos und Gold (1992), S.1248).

Nach dieser Darstellung des Stress-Systems, sowie dessen Interaktionen mit anderen Systemen, soll jetzt Chrousos Klassifikation stressbedingter Erkrankungen betrachtet werden. Wie oben bereits erwähnt, geht Chrousos von der Annahme aus, dass sich die Aktivität des Stress-Systems bei einer Gruppe von Patienten mit der Zeit erschöpft. Diese Patienten zeigen

alle Anzeichen, die auf ein hypoaktives Stress-System schließen lassen. Dem gegenüber gibt es eine andere Gruppe von Patienten, deren Symptome eine Hyperaktivität des Stress-Systems suggerieren.

Tabelle 1: Zustände mit Dysregulationen des Stress-Systems

Hyperaktives Stress-System	Hypoaktives Stress-System
Melancholische Depression	Atypische Depression
Schwere chronische Erkrankungen	Seasonale Depression
Anorexia Nervosa	Chronic Fatigue Syndrome
Panikstörung	PTSD
Zwangsstörung	Fibromyalgie
Schilddrüsenüberfunktion	Schilddrüsenunterfunktion
Metabolisches Syndrom (2005)	Übergewicht (1992)
Prämenstruelles Syndrom (1992)	Prämenstruelles Syndrom (2005)
Cushing Syndrom (2005)	Cushing Syndrom (1992)
Diabetes mellitus	Vulnerabilität für entzündliche Erkrankungen
Kleinwuchs	Rheumatische Arthritis
Funktionelle Darmerkrankungen	
Bindungsstörung in der Kindheit	
<i>Chronischer Stress</i>	<i>nach chronischem Stress</i>
<i>Alkoholismus</i>	<i>Postpartum Periode</i>
<i>Alkoholentzug</i>	<i>Nikotin Entwöhnung</i>
<i>Übermäßiger Sport</i>	<i>Menopause</i>
<i>Mangelernährung</i>	
<i>Sexueller Missbrauch in der Kindheit</i>	
<i>Schwangerschaft (letztes Trimester)</i>	

Anmerkungen: Zuordnung verschiedener Erkrankungen, ihrer möglichen Ursachen (*kursiv*) und Lebenssituationen nach Chrousos und Gold (1992), S. 1249 sowie Charmandari et al. (2005), S.267. **Fett** gedruckt sind drei Erkrankungen, die 1992 anders eingeordnet waren als 2005.

Die von Chrousos vorgenommene Zuordnung verschiedener Erkrankungen zu den beiden angesprochenen Gruppen ist in Tabelle 1 dargestellt. Dabei ist zu beachten, dass Chrousos nicht nur einzelne Erkrankungen diesen beiden Systemzuständen zuordnet, sondern auch einzelne Krankheitsursachen beziehungsweise Lebenssituationen.

Es verwundert etwas, dass die Autoren 1992 wie auch 2005 die Krankheitsursachen und Situationen in der Tabelle völlig ungeordnet mit den einzelnen Erkrankungen präsentieren. Die in der Tabelle klar erkennbare Trennung zwischen Ursachen bzw. Situationen und den einzelnen Erkrankungen ist hier erstmalig vom Verfasser der Dissertation vorgenommen worden. Des weiteren ist es auffällig, dass drei Erkrankungen (das Metabolische Syndrom, das Prämenstruelle Syndrom sowie das Cushing Syndrom) 1992 und 2005 zu unterschiedlichen Gruppen zugeordnet wurden. In der Tabelle sind diese Erkrankungen fett gedruckt und die Jahreszahl der jeweiligen Zuordnungen in Klammern dahinter geschrieben. Diese unterschiedliche Einordnung von drei Erkrankungen lässt schon erkennen, dass es sich hierbei um eine theoretische Einteilung handelt, die in der Praxis oft nicht so klar vorgenommen werden kann.

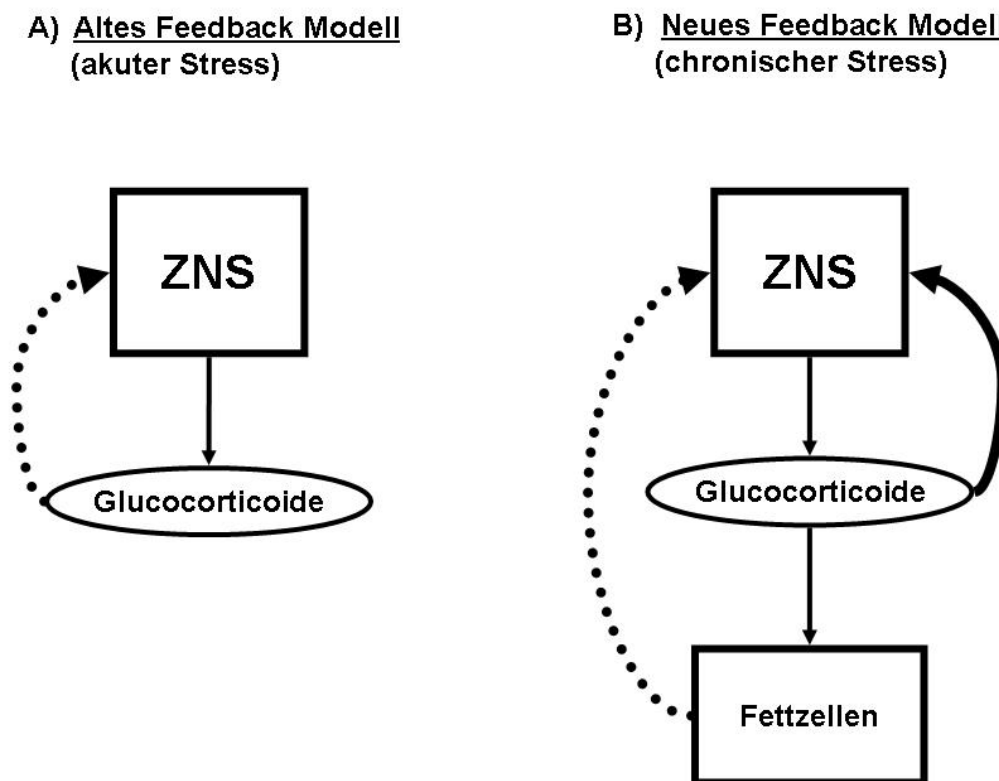
2.4 Das Stresskonzept von Dallman

Mary Dallman hat wesentlich zur Erweiterung des biologischen Stressmodells beigetragen, indem sie zeigen konnte, dass Cortisol einen zeitlich unterschiedlichen Einfluss auf das zentralnervöse Stress-System haben kann. Dallman betont, dass zwischen akutem (einige Minuten bis Stunden nach dem Stressor) und chronischem Stress (länger als 24 Stunden) unterschieden werden muss. Unter akutem Stress hat Cortisol einen inhibitorischen Effekt auf erregende zentrale Transmittersysteme. Unter akutem Stress lässt sich also eine direkte negative Feedbackschleife beobachten (Di, Malcher-Lopes, Halmos, & Tasker, 2003; Widmaier & Dallman, 1984). Dauert der Stress jedoch über einen längeren Zeitraum an, wirkt Cortisol selbst aktivierend auf zentrale Systeme und damit auch auf die HHNA (Dallman, et al., 2004; Dallman, et al., 2003). Mary Dallman stellt die Hypothese auf, dass einige Formen von Übergewicht die direkte Folge eines chronisch erhöhten Stress-Systems sind, da Fettzellen einen inhibitorischen Einfluss auf das überaktive Stress-System ausüben. Der vermehrte Appetit auf hochkalorische Nahrung und die Einlagerung dieser Energie in Fettzellen ist nach Dallman als ein adaptiver Mechanismus zu verstehen, der den Körper vor einer Überaktivierung des Stress-Systems schützen soll (Dallman, et al., 2004). Abbildung 6

veranschaulicht die Feedbackmechanismen der HHNA unter akutem wie unter chronischem Stress.

Ein hoher Cortisolspiegel kann selbst zu einer vermehrten Aufnahme hochkalorischer und fetter Nahrung führen. So konnte beispielsweise gezeigt werden, dass Personen, die im TSST einen hohen Cortisolspiegel zeigten, mehr Kalorien zu sich nahmen als Personen, die einen niedrigen Cortisolspiegel zeigten. Die Höhe des Cortisolspiegels kann also einen Einfluss auf die Nahrungsaufnahme und -präferenz haben (Epel, Lapidus, McEwen, & Brownell, 2001).

Abbildung 6: Feedbackmodelle nach Dallman



Anmerkungen: Die Feedbackmechanismen unter akutem und chronischem Stress. Durchgezogene Linien stehen für erregende Verbindungen, während gepunktete Linien für inhibitorische Verbindungen stehen. Das Zentralnervensystem ist mit ZNS abgekürzt (nach Dallmann et al.(2003), S. 11696).

Der Einfluss des Cortisols auf die Nahrungsaufnahme und Energiespeicherung kann am besten im Tierexperiment an adrenaletomierten Ratten (ADX-Ratten) nachvollzogen werden, die mit oder ohne einer künstlichen Substitution von Glukokortikoiden untersucht

werden können. Es zeigt sich, dass bei ADX-Ratten eine Verringerung der Nahrungsaufnahme um 10-20 % (Dallman, et al., 2004) sowie eine Verringerung der Fettdepots zu beobachten ist. Ebenso kommt es zu einer Verringerung der Gewichtszunahme bei diesen Ratten (Dallman, et al., 1993; Freedman, Horwitz, & Stern, 1986). Alle diese Effekte sind jedoch nach der Substitution von Glukokortikoiden reversibel (Freedman, Horwitz, & Stern, 1986). ADX-Ratten entwickeln keine Fettleibigkeit, weder eine genetische noch eine Neuropeptid Y (NPY) induzierte Fettleibigkeit (Bray, Fisler, & York, 1990; Cusin, Rohner-Jeanrenaud, Stricker-Krongrad, & Jeanrenaud, 1996; Marchington, Rothwell, Stock, & York, 1983; Sainsbury, Cooney, & Herzog, 2002). Wird in diesen Tiermodellen Cortison substituiert, kommt es bei genetisch prädisponierten Ratten wieder zu einer Fettleibigkeit. Entsprechend diesen Befunden zeigen viele Tiermodelle mit genetisch zur Fettleibigkeit prädisponierten Ratten, dass diese Tiere oft auch erhöhte Cortisonspiegel aufweisen (Schwartz, Woods, Porte, Seeley, & Baskin, 2000).

Es konnte im Tierversuch ebenfalls nachgewiesen werden, dass chronischer Stress bei Ratten zu einer vermehrten Aufnahme von "comfort food" führt, und dass diese Aufnahme die Aktivität der HHNA senken kann (Pecoraro, Reyes, Gomez, Bhargava, & Dallman, 2004). Damit kommt der veränderten Nahrungspräferenz unter chronischem Stress eine funktionelle Bedeutung zu. Es wird dadurch erreicht, dass ein überaktives Stress-System effizient kontrolliert werden kann. In diesem Sinne kann Übergewicht als eine Copingstrategie des Organismus angesehen werden. Glukokortikoide sind in der Lage die Nahrungssuche zu aktivieren und auf hochkalorische Nahrung auszurichten. Darüber hinaus konnte gezeigt werden, dass die Glukokortikoid induzierte Insulinproduktion wichtig für die Aufnahme fettiger Nahrung und deren Einspeicherung im abdominellen Fettgewebe ist (la Fleur, Akana, Manalo, & Dallman, 2004).

2.5 Das Konzept eines Hypocortisolismus

In der neuroendokrinen Forschung ist in den letzten Jahrzehnten häufig ein markantes Symptom beobachtet worden. Es konnte beobachtet werden, dass ganz bestimmte Störungsgruppen mit einer höheren Wahrscheinlichkeit als andere Gruppen verringerte Cortisolspiegel aufweisen. Dieser Befund ist in die Literatur konzeptuell als Hypocortisolismus psychosomatischer Erkrankungen eingegangen (Fries, Hesse, Hellhammer, & Hellhammer, 2005; Gur, Cevik, Sarac, Colpan, & Em, 2004; Heim, Ehlert, &

Hellhammer, 2000). Heim und Ehlert (2000) zählen zu den hypocortisolämen Störungen das Chronic Fatigue Syndrom, Fibromyalgie, Somatoforme Störungen, Rheumatische Erkrankungen, Asthma und die Posttraumatische Belastungsstörung (PTSD). Fries et al. (2005) beziehen noch weitere Störungen in das Konzept des Hypocortisolismus ein. Dazu gehören Burnout, funktionelle Darmerkrankungen sowie chronische Becken- und Rückenschmerzen. Darüber hinaus konnte ein verringerter Cortisolspiegel auch bei chronischen Kopfschmerzen (Elwan, Abdella, el Bayad, & Hamdy, 1991) und atopischen Erkrankungen beobachtet werden (Buske-Kirschbaum, et al., 1997; Buske-Kirschbaum, et al., 2003; Heim, Ehlert, & Hellhammer, 2000; Rupprecht, et al., 1991). Fries et al. (2005) schreiben, dass sich bei 20 - 25 % der Patienten mit stressbezogenen Erkrankungen chronisch erniedrigte Cortisolspiegel beobachten lassen. Darüber hinaus weist Chrousos (1992) darauf hin, dass diese Cortisolinsuffizienz neben dem Addison Syndrom auch noch gehäuft bei Patienten mit einer Schilddrüsenunterfunktion sowie bei Patienten, die das klinische Bild einer atypischen Depression zeigen, auftreten. Alle diese Erkrankungen sind unter anderem durch eine teilweise extreme Müdigkeit und eine depressive Verstimmung gekennzeichnet.

Fries et al. (2005) unterstreichen den Sachverhalt, dass ein vorliegender Hypocortisolismus häufig durch eine Symptomtriade mit einer erhöhten Stresssensitivität, Schmerzen und einer Erschöpfungssymptomatik gekennzeichnet ist. Es wundert daher nicht, dass eine erhebliche Komorbidität dieser Störungen untereinander besteht. In der Regel zeigen hypocortisoläme Patienten Beschwerden auf allen drei Ebenen dieser Symptomtriade, wobei bei der Diagnostik der oben beschriebenen Erkrankungen jeweils eines dieser Symptome im Vordergrund steht. Hudson et al. (1992) wiesen erstmalig auf diese Komorbidität hin. In ihrer Studie fanden die Autoren, dass Fibromyalgiepatienten eine höhere Prävalenz für Migräne, funktionelle Darmerkrankungen, chronisches Erschöpfungssyndrom, sowie höhere Prävalenzraten für Depressionen und PTSD zeigten.

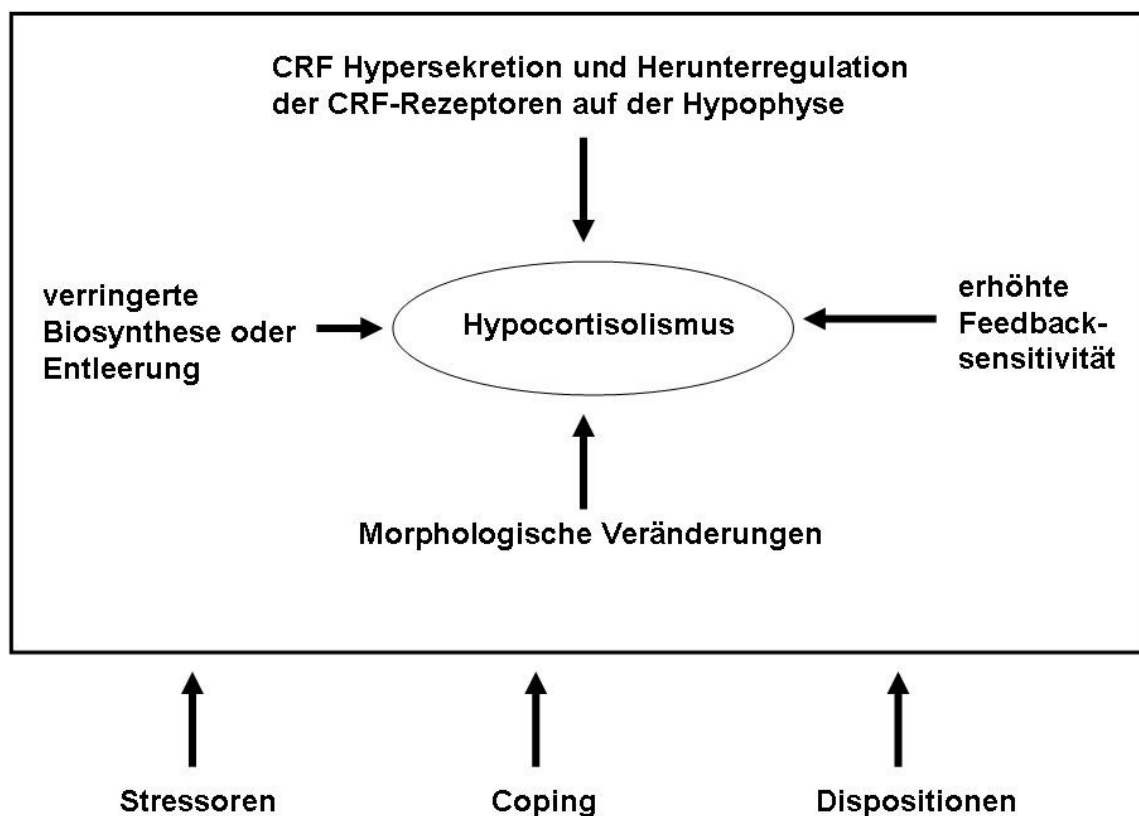
Ganz entscheidend für das Verständnis stressbedingter Erkrankungen ist die Frage, ob dieser hypocortisoläme Zustand eher mit einer Überaktivierung des Zentralnervensystems oder mit einer Unteraktivierung des Zentralnervensystems einhergeht. Leider gibt es nur sehr wenige Studien, welche die zentralnervöse Aktivität untersuchen. Bremner et al. (1997) konnte bei Vietnam-Veteranen, die Symptome einer PTSD zeigten, jedoch erhöhte CRH-Spiegel in der Zerebrospinalflüssigkeit nachweisen. Das zentrale CRH-System scheint bei Patienten mit einer PTSD-Symptomatik also eher hyperaktiv zu sein. Dieser Befund wird auch von Kasckow et al. (2001) unterstützt. Darüber hinaus konnte bei Patienten mit einer PTSD-Symptomatik in einer Studie erhöhte Noradrenalinwerte und Adrenalinwerte im Urin

gemessen werden (Yehuda, Southwick, Giller, Ma, & Mason, 1992). Diese erhöhten Werte könnten für eine Überaktivität des zentralnervösen Noradrenalin-Systems im Locus coeruleus stehen, welches über das Autonome Nervensystem direkt an der Freisetzung von Adrenalin und Noradrenalin aus dem Nebennierenmark beteiligt ist. Fries et al. (2005) schreiben, dass einem hypocortisolämen Zustand oft ein hypercortisolämer Zustand vorausgeht. Die Autoren stellen daher die Hypothese auf, dass ein persistierender Hypocortisolismus als Resultat einer überschießenden fehlerhaften Anpassungsreaktion des Organismus angesehen werden kann.

Neben dem Befund, dass es eine hypocortisoläme Gruppe bestimmter Störungen zu geben scheint, gibt es auch einige Studien die zeigen, dass ein Hypocortisolismus vor allem bei Personen entstehen kann, die chronischem Stress ausgesetzt sind. Friedman et al. (1963) untersuchten über einen Zeitraum von mehreren Monaten den Spiegel eines Cortisolmetaboliten (17-OHCS = 17-Hdroxycorticosteron) im Urin bei Eltern mit schwerstkranken Kindern. Viele dieser Eltern zeigten chronisch erniedrigte Spiegel des Cortisolmetaboliten, selbst in den Phasen, in denen es bei ihren Kindern zu schweren medizinischen Komplikationen kam. Ein erniedrigter 17-OHCS Spiegel konnte auch bei einer militärischen Spezialeinheit in Vietnam beobachtet werden, die einen feindlichen Angriff erwartete. Interessanterweise kam es schon einen Tag vor dem erwarteten Angriff zu einem Absinken der 17-OHCS Werte im Urin (Bourne, Rose, & Mason, 1968). Dieselben Autoren konnten auch bei einem medizinischen Team, die mit dem Hubschrauber ihre Einsätze in Vietnam flogen, einen chronisch erniedrigten 17-OHCS Spiegel im Urin finden. Bei den meisten dieser Einsatzkräfte war der 17-OHCS Spiegel sehr stabil, unabhängig ob sie gerade einen Einsatz flogen oder nicht. Bei einigen dieser Einsatzkräfte konnte während der Flugtage sogar ein noch niedrigerer Spiegel des Cortisolmetaboliten gemessen werden, welcher deutlich niedriger war, als an Tagen, an denen keine Einsätze geflogen wurden. Ähnliche Befunde konnten auch bei zivilen Medizinern gefunden werden. Diese zeigten an Arbeitstagen einen niedrigeren Cortisolspiegel als an arbeitsfreien Tagen (Dutton, Smolensky, Leach, Lorimor, & Hsi, 1978). Chronisch erniedrigte Cortisolspiegel konnten auch bei bosnischen Kriegsgefangenen gemessen werden (Dekaris, et al., 1993; Rohleder, Joksimovic, Wolf, & Kirschbaum, 2004). Aber selbst bei normalen Arbeitnehmern konnten erniedrigte Cortisolspiegel gefunden werden. Caplan et al. (1979) konnte verringerte morgendliche Cortisolspiegel bei Arbeitnehmern messen, die mit der Höhe der Verantwortlichkeit auf der Arbeit variierten.

Dieser Befund eines Hypocortisolismus unter chronischem Stress konnte auch in Tiermodellen mit chronischem Stress beobachtet werden. Mason (1968) untersuchte den Cortisolmetaboliten 17-OHCS bei Affen, die wiederholt einem 72stündigen Schockvermeidungsparadigma ausgesetzt waren. Während einer einmaligen Exposition dieses Stressors zeigten die Affen einen substantiellen Anstieg des Cortisolmetaboliten der nach der Stressexposition wieder in den Normalbereich oder leicht darunter absank. Nach mehrmaliger Exposition des Stressors zeigten die Affen jedoch stark abfallende Basalwerte, die auf sehr niedrige Werte absanken und auf diesem Niveau drei bis fünf Wochen persistierten. Ähnliche Beobachtungen konnten Natelson et al. (1988) bei Ratten machen. Sie fanden, dass sich der basale Cortisolspiegel bei Ratten, die wöchentlich gestresst wurden, graduell über mehrere Wochen verringerte.

Abbildung 7: Modell eines Hypocortisolismus



Anmerkungen: Modell eines Hypocortisolismus nach Heim et al. (2000), S. 10.

Heim et al. (2000) diskutieren vier Mechanismen, die eine verringerte Cortisolproduktion erklären können. Zu diesen Mechanismen gehört (1) eine verminderte Biosynthese oder

Entleerung auf den einzelnen Ebenen der HHNA, (2) ein hyperaktives zentrales CRH-System das zu einer Verminderung der CRH-Rezeptoren auf der Ebene der Hypophyse führt, (3) eine erhöhte Feedbacksensitivität der HHNA oder (4) morphologische Veränderungen. Ob es zu solchen Veränderungen kommt, ist nach den Autoren abhängig von der Art des Stressors, verschiedenen Copingstrategien sowie von der Disposition des Individuums. Abbildung 7 veranschaulicht die verschiedenen Mechanismen, die zu einem Hypocortisolismus beitragen können.

2.6 Das Konzept eines Hypercortisolismus

Neben dem Hypocortisolismus wird in der Literatur oft auch das Phänomen eines Hypercortisolismus beschrieben. So berichten beispielsweise mehrere Autoren, dass eine Subgruppe depressiver Patienten häufiger einen ausgesprochenen Hypercortisolismus aufweisen (Carroll, et al., 2007; Charmandari, Tsigos, & Chrousos, 2005; Gold & Chrousos, 2002; Holsboer, 2001; Parker, Schatzberg, & Lyons, 2003). Chrousos und Gold (1992) weisen darauf hin, dass chronisch erhöhte Cortisolspiegel vor allem bei der melancholischen Depression, wie sie im DSM IV aufgeführt ist, zu beobachten ist. Es handelt sich hierbei um eine Subgruppe depressiver Patienten, die eine Gewichtsabnahme, verfrühtes morgendliches Erwachen und eine nervöse Unruhe berichten. Nach Charmandari et al. (2005) weisen noch eine Reihe anderer Erkrankungen eine hyperaktive HHNA auf. Dazu gehören die Zwangsstörung, Panikstörung, Diabetes mellitus, Schilddrüsenüberfunktion, Übergewicht oder funktionelle Darmerkrankungen. Auch bei Patienten mit einer Anorexia nervosa lassen sich häufig erhöhte Cortisolspiegel finden (dos Santos, et al., 2007; Misra, et al., 2006; Munoz & Argente, 2004; Seed, Dixon, McCluskey, & Young, 2000).

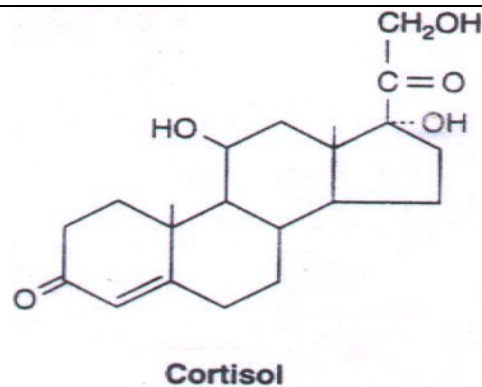
3. Cortisol als eine biologische Schnittstelle

Nach dieser theoretischen Darstellung verschiedener psychobiologischer Konzepte stressbezogener Gesundheitsstörungen, soll nun im weiteren Verlauf dieser Dissertation ganz auf das Cortisol, als eine biologische Schnittstelle zwischen dem Zentralnervensystem und der Peripherie, fokussiert werden. Wie bereits weiter oben angesprochen, sollte eine zeitgemäße multimodale Diagnostik stressbezogener Gesundheitsstörungen an der Erfassung biologischer Variablen interessiert sein, die den Funktionsstatus zentralnervöser Transmitter- oder Hormonsysteme widerspiegeln können. Die Erfassung dieser zentralnervösen Vorgänge ist deswegen von Interesse, da psychischer Stress genau auf dieser Ebene entsteht und folglich sich auch hier in verschiedenen Pathomechanismen manifestieren kann. Bei der Diagnostik zentralnervöser Zustände ist man aber immer mit dem Problem konfrontiert, dass sich der Funktionsstatus einzelner Neurotransmittersysteme mit den heutigen Verfahren leider noch nicht messen lässt. Obwohl die bildgebenden Verfahren schon sehr weit fortgeschritten sind, lassen diese Verfahren nur Rückschlüsse auf die Aktivität kognitiver Prozesse und nicht auf die Aktivität einzelner Transmitter- oder Hormonsysteme zu. Um aber dennoch eine Abschätzung des zentralen Funktionszustandes zu erhalten ist man auf die Messung biologischer Schnittstellen zwischen dem Zentralnervensystem und der Peripherie angewiesen. Die wichtigsten biologischen Schnittstellen sind zum einen das Autonome Nervensystem und zum anderen die endokrinen Systeme, die über den Hypothalamus durch verschiedene Releasinghormone gesteuert werden. Von zentraler Bedeutung für die Diagnostik stressbedingter Erkrankungen ist dabei der Funktionsstatus der Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-Achse (HHNA). Eine zentralnervös vermittelte Stressreaktion führt stark vereinfacht zu einer Aktivierung des Corticotropin-Releasinghormons (CRH), welches von dem Hypothalamus ausgeschüttet wird, und in der Hypophyse wiederum die Ausschüttung des Adrenocorticotropen Hormons (ACTH) bewirkt. Dieses Hormon gelangt über den Blutkreislauf zu den Nebennierenrinden, wo dann letztlich Cortisol ausgeschüttet wird. Cortisol ist also eine biologische Schnittstelle, die indirekt eine Abschätzung des zentralnervösen Funktionsstatus zulässt. Neben der Messung des Cortisols ist es im Sinne einer umfassenden Diagnostik stressbedingter Erkrankungen auch wünschenswert, in Zukunft andere biologische Schnittstellen (z.B. Herzrate, Schilddrüsenhormone, Katecholamine, Sexualhormone oder Wachstumshormone) zu berücksichtigen. In dieser Dissertation soll die Grundlage für die Messung des Stresshormons Cortisol im Speichel gelegt werden. Daher werden die anderen biologischen Schnittstellen, so

wichtig sie auch für eine differenzielle Stressdiagnostik sind, nicht weiter betrachtet werden. Es folgt nun ein kurzer Abschnitt zur Biosynthese, Struktur und Bioverfügbarkeit von Cortisol. Danach werden die physiologischen Effekte von Cortisol wie auch dessen zentralnervöse Kontrolle durch verschiedene Transmitter- und Hormonsysteme angesprochen. Ein Abschnitt zur Cortisolmessung leitet dann zum vierten Teil der Dissertation über, in dem ganz auf den Cortisol Awakening Response (CAR) fokussiert wird, der bei der Diagnostik stressbezogener Gesundheitsstörungen zur Anwendung kommen soll.

3.1 Bildungsort, Biosynthese, Struktur und Bioverfügbarkeit

Cortisol wird hauptsächlich in den Nebennierenrinden gebildet. Die Nebennieren bestehen aus zwei Gewebeabschnitten, die sich anatomisch und funktionell recht eindeutig voneinander unterscheiden. In beiden Geweben bilden spezialisierte Zellen zahlreiche biologisch bedeutsame Substanzen, welche zur Aufrechterhaltung physiologischer Prozesse benötigt werden. Während die Zellen des Nebennierenmarks (Medulla, NNM) vornehmlich Adrenalin, Noradrenalin und Enkephalin bilden, produzieren die Zellen der Nebennierenrinde (Cortex, NNR) mehr als ein Dutzend verwandter Hormone. Chemisch betrachtet handelt es sich hierbei um Steroidhormone, welche durch Anlagerungen an das Grundgerüst des Sterans gebildet werden. Cholesterin stellt den Ausgangsstoff für die Synthese aller Steroide dar. Durch die Aktivität unterschiedlicher Enzyme kommt es in den Zellen der NNR zum Umbau von Cholesterin zu Progesteron, Testosteron, Aldosteron, Corticosteron, Cortisol und anderen Steroiden. Allgemein werden die in der NNR gebildeten Steroide in fünf Gruppen eingeteilt: Östrogene, Androgene, Gestagene, Mineralokortikoide und Glukokortikoide. Obwohl die NNR auch Geschlechtshormone produzieren, stellen Synthese und Sekretion von Mineralo- und Glukokortikoiden die Hauptfunktion dieser Hormondrüsen dar. Cortisol und Corticosteron sind die Hauptvertreter der Glukokortikoide. Beim Menschen wird mehr Cortisol als Corticosteron gebildet. Cortisol ist ein lipophiles Hormon, welches über mehrere Zwischenprodukte aus dem Cholesterin gebildet wird. In Abbildung 8 ist die zweidimensionale Struktur des aus 21 Kohlenstoffatomen bestehenden Moleküls darstellt.

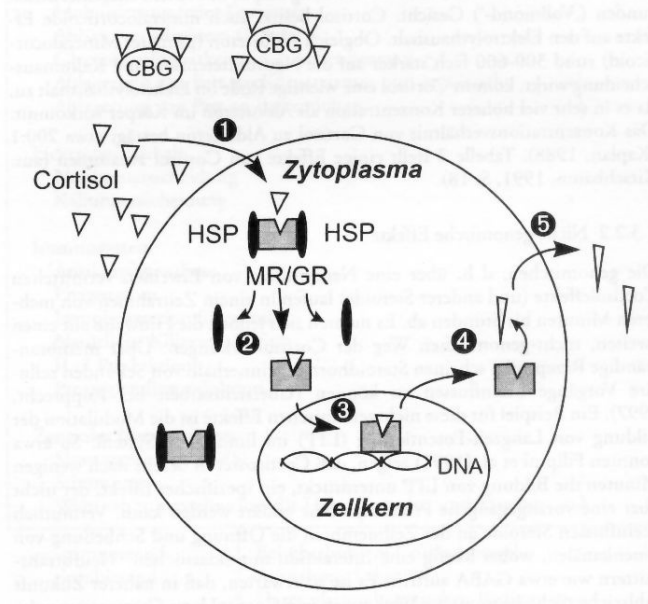
Abbildung 8: Struktur des Steroidhormons Cortisol

Anmerkungen: Zweidimensionale Struktur des Steroidhormons Cortisol aus Kirschbaum und Hellhammer (1999), S. 86.

Nach der Ausschüttung aus den NNR gelangt das Cortisol in die Blutbahn, wo es größtenteils an Transporteiweiße gebunden wird. Etwa zwei Drittel des sezernierten Cortisols werden über hochaffine Rezeptoren an Corticosteroid-bindendes Globulin (CGB) gebunden. Weitere 15 - 20 % lagern sich über niedrigaffine Bindungsstellen an Albumin an. Darüber hinaus können Cortisolmoleküle zu einem geringen Anteil (etwa 5 %) auch an Erythrozyten binden. Folglich zirkulieren zirka 5-10 % des freigesetzten Cortisols ungebunden im Körper (Kirschbaum & Hellhammer, 1999).

3.2 Physiologische Effekte von Cortisol

Der genomische Mechanismus der Cortisolwirkung ist in allgemeiner Form in Abbildung 9 skizziert. Das kleine, lipophile Hormonmolekül diffundiert passiv durch die Zellmembran (1) und wird im Cytosol an hochaffine Rezeptoren gebunden (2). Unbesetzte Rezeptoren werden von sogenannten Heat-Shock-Proteinen (HSP) bewacht. Die HSP verhindern die Diffusion dieser Rezeptoren in den Zellkern. Bei Bindung von Cortisol an den Rezeptor spalten sich die HSP vom Rezeptor ab. Der entstandene Hormon-Rezeptorkomplex kann nun in den Zellkern wandern (3) und stimuliert oder inhibiert über die Bindung an spezifische DNA-Erkennungsstellen die Synthese von Eiweißen (4). Ob die Proteinsynthese stimuliert oder inhibiert wird, hängt davon ab, ob der Glukokortikoid-Rezeptor vom Typ 1 oder Typ 2 besetzt wurde bzw. an welche Glukokortikoid-Response-Elemente der Liganden-Rezeptorkomplex im Zellkern bindet. Anschließend folgt die Ablösung des Steroid-Rezeptorkomplexes von dem DNA-Abschnitt, Entkopplung von Rezeptor und Steroid im Zytoplasma und letztlich die Ausschleusung des Hormons aus der Zelle (5).

Abbildung 9: Mechanismus der genomischen Steroidhormon-Wirkung

Anmerkungen: CBG = Corticosteroid-bindendes Globulin, HSP = Heat-Shock-Protein, MR = Mineralokortikoidrezeptor, GR = Glukokortikoidrezeptor, aus Kirschbaum und Hellhammer (1999), S. 87.

Nur die ungebundenen, freien Cortisolmoleküle können die Doppellipidmembran der Zielzellen passiv durchdringen und sich an den Rezeptor anheften. Daher ist das an Trägereiweiß oder Erythrozyten gebundene Cortisol nicht an den genomischen Effekten beteiligt. Das gebundene Cortisol scheint dem Körper als Glukokortikoid-Reservoir zu dienen. Über genomische Effekte fördert Cortisol die Glukoneogenese, reduziert den Glukoseverbrauch im Gewebe und stellt so dem Körper vermehrt Zucker zur Verfügung. Mit Ausnahme der Leber wird durch Cortisol der Verbrauch von Aminosäuren zur Proteinsynthese in allen Körperorganen gedrosselt. Aus den Fettdepots werden freie Fettsäuren mobilisiert, welche die Glukoneogenese in der Leber unterstützen. Cortisol wirkt im Stoffwechsel jedoch nicht ausschließlich katabol, sondern kann bei Hypercortisolämie auch den Appetit anregen und die Fettablagerung an Rumpf und im Gesicht stimulieren. Morbus Cushing Patienten (Patienten mit überschießender dysregulierter Cortisolproduktion, meist Folge eines Hypophysen- oder Nebennierentumors) sind daher häufig adipös mit einem charakterlich runden ("Vollmond-") Gesicht. Cortisol besitzt auch mineralokortikoide Effekte auf den Elektrolythaushalt. Obgleich Aldosteron (primäres Mineralocorticoid) rund 300-600-fach stärker auf die Natriumretention und Kaliumausscheidung wirkt, kommt Cortisol eine wichtige Rolle im Elektrolythaushalt zu, da es in sehr viel höherer Konzentration als Aldosteron im Körper vorkommt. Das Konzentrationsverhältnis von Cortisol zu Aldosteron

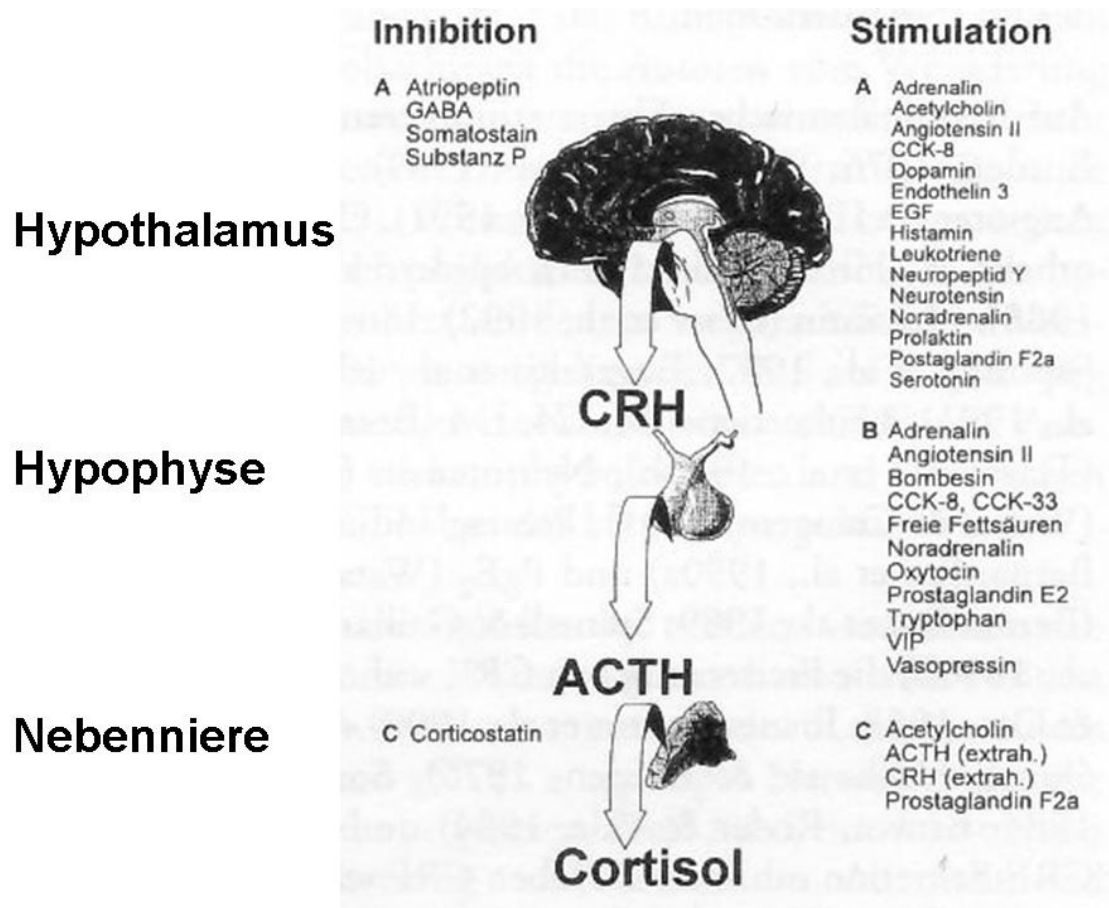
beträgt etwa 200:1. Die genomischen, d.h. über die Neusynthese von Eiweißen vermittelten Cortisoleffekte laufen in einem Zeitrahmen von mehreren Minuten bis Stunden ab. Es mehren sich jedoch die Hinweise auf einen zweiten, nicht-genomischen Weg der Cortisolwirkung. Über membranständige Rezeptoren scheinen Steroidhormone innerhalb von Sekunden zelluläre Vorgänge beeinflussen zu können. Ein Beispiel für diese nicht genomischen Effekte ist die Modulation der Bildung von Langzeit-Potenzierungen (LTP) im limbischen System. So konnte gezeigt werden, dass Corticosteron bereits nach wenigen Minuten die Bildung von LTP unterdrückt, ein spezifischer Effekt, der nicht über eine vorangegangene Proteinsynthese erklärt werden kann. Vermutlich beeinflussen Steroide an der Zellmembran die Öffnung und Schließung von Ionenkanälen, wobei häufig eine Interaktion mit "klassischen" Neurotransmittern wie etwa GABA auftritt (Kirschbaum & Hellhammer, 1999).

3.3 Kontrolle der Cortisolproduktion

Die Freisetzung von ACTH und Cortisol scheint hauptsächlich über nervale Afferenzen kontrolliert zu werden, die den paraventriculären Kern (PVN) des Hypothalamus innervieren. Unter den zahlreichen möglichen Ursprungsorten der nervalen Stimulation von PVN-Zellen kommt wahrscheinlich dem Hirnstamm eine bedeutende Position zu. Aus einer Reihe von Zellgruppen im Hirnstamm, u. a. dem Locus coeruleus (LC) und dem Nucleus Tractus Solitarius (NTS), entspringen Nervenbahnen, die direkt in den PVN des Hypothalamus projizieren. Dort führt eine Stimulation dieser nervalen Afferenzen zur Freisetzung von Noradrenalin, Adrenalin und Neuropeptid Y, worauf eine Sekretion von CRH und Vasopressin erfolgt. Funktionell stellen LC und NTS zentrale Relaisstationen u. a. für die Weiterleitung afferenter gustatorischer und viszeraler Signale dar. Darüber hinaus enden primäre vagale Afferenzen sowie Afferenzen einzelner Hirnnerven in den katecholaminergen Abschnitten des NTS. Neuroanatomische Befunde weisen auf eine hohe Spezifität der PVN-Innervation durch katecholaminerge Bahnen hin. Während die Freisetzung von CRH maßgeblich durch Hirnstamm-Afferenzen gesteuert zu sein scheint, erfolgt eine schnelle und effiziente Unterdrückung der CRH-Sekretion durch Afferenzen aus dem Hippocampus. Durch Läsionen, elektrische Stimulationen, Glukokortikoid-Rezeptorblockade und Implantation von Corticosteron konnte gezeigt werden, dass der Hippocampus sowohl unter basalen Bedingungen als auch bei Stress die HHNA inhibiert (Gesing, et al., 2001; Kirschbaum & Hellhammer, 1999). Neben dieser nervalen Innervation wird die Aktivität der HHNA aber auch noch durch eine Vielzahl anderer Transmitter- oder Hormonsysteme beeinflusst. Dabei

kann diese Beeinflussung auf den unterschiedlichen Ebenen der HHNA ansetzen. Abbildung 10 veranschaulicht die HHNA mit den bisher bekannten modulierenden Transmitter- oder Hormonsystemen.

Abbildung 10: Die Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-Achse



Anmerkungen: Vereinfachte Darstellung der HHNA unter Berücksichtigung modulierender Substanzen. Die Buchstaben A, B und C kennzeichnen die Ebenen Hypothalamus, Hypophyse und Nebenniere (aus Kirschbaum und Hellhammer, 1999)

Auf hypothalamischer Ebene stimulieren viele Transmitter- oder Hormonsysteme die Freisetzung von CRH, während Atriopeptin, Gamma-Aminobuttersäure (Kovacs, Miklos, & Bali, 2004), Somatostatin (Strowski, et al., 2002) und Substanz P (Faria, Navarra, Tsagarakis, Besser, & Grossman, 1991) die CRH Sekretion inhibieren. Neben CRH wirken auf hypophysärer Ebene Adrenalin, Angiotensin II, Bombesin (Kent, Bedard, Khan, Anisman, & Merali, 2001), CCK-8, freie Fettsäuren, Noradrenalin, Oxytozin, Prostaglandin E₂, Vasointestinales Peptid (VIP) und Vasopressin stimulierend auf die ACTH-Sekretion. Es gibt

auch Hinweise, dass Prostaglandin E₂, Acetylcholin wie auch extrahypophysäres CRH und ACTH die Cortisolproduktion stimulieren. So konnten beispielsweise bei Patienten nach einer Hypophysentfernung signifikante Anstiege der ACTH- und Cortisolspiegel nach Stimulation gemessen werden. Dieses Ergebnis unterstreicht auch die mögliche Bedeutsamkeit der Innervierung der Nebennieren durch Fasern des Sympathikus, welche nach Stimulation eine Freisetzung von Glukokortikoiden induzieren. Möglicherweise vermittelt das im Nebennierenmark produzierte CRH die stimulierende Wirkung des Sympathikus auf die Cortisolsekretion. Die einzigen bisher bekannten natürlichen Antagonisten der adrenocorticalen Effekte von ACTH auf der Ebene der Nebennierenrinden scheinen die Corticostatine zu sein (Kirschbaum & Hellhammer, 1999). Diese Ausführungen sollen deutlich machen, dass die Cortisolproduktion durch eine Vielzahl unterschiedlicher zentraler Transmitter- und Hormonsysteme beeinflusst wird, und somit indirekt den zentralen Funktionsstatus all dieser Systeme reflektieren kann.

3.4 Die Messung des Cortisols

Die Menge des freien wie des gebundenen Cortisols lässt sich mit Blutproben bestimmen. In der Diagnostik stressbezogener Erkrankungen ist man aber daran interessiert, möglichst nicht invasive Verfahren zu benutzen, damit die Messung durch den Patienten selbst im natürlichen häuslichen Umfeld durchgeführt werden kann. Damit soll sicher gestellt werden, dass die Cortisoldiagnostik nicht durch eine fremde ungewohnte Umgebung künstlich verfälscht wird. Die Analyse von Cortisol aus dem Speichel ist daher in den letzten Jahrzehnten zu einer wertvollen Alternative zu der Bestimmung des Cortisols im Blut des Patienten geworden.

Weil Cortisol durch einen passiven Transportmechanismus in den Speichel gelangt ist es speichelflussunabhängig. Da Proteine und Proteingebundene Moleküle nicht in den Speichel diffundieren können, gibt der Cortisolwert im Speichel den biologisch aktiven freien Cortisolanteil im Blut wieder (Kirschbaum & Hellhammer, 1994). Eine ganze Reihe von Veröffentlichungen belegen den engen Zusammenhang zwischen Speichelcortisol und Serum- oder Plasma-Cortisolmessungen (Kirschbaum & Hellhammer, 1989; Kumar, Solano, Fernandez, & Kumar, 2005; Negrao, Porcionato, de Passille, & Rushen, 2004). Darüber hinaus wurden hohe Korrelationen zwischen Speichel- und Serumcortisolwerten bei Neugeborenen (Gunnar, Connors, & Isensee, 1989), Kindern und Jugendlichen (Woodside, Winter, & Fisman, 1991), älteren Personen (Reid, Intrieri, Susman, & Beard, 1992) und psychiatrischen Patienten berichtet (Harris, et al., 1990). Die Korrelationskoeffizienten

zwischen Speichelcortisolwerten und Serumcortisolwerten variieren je nach Studie zwischen $r = .71 - .96$. Das entspricht einer Varianzaufklärung zwischen 50 - 92 %. Bei der Interpretation der Korrelationskoeffizienten ist zu berücksichtigen, dass in den meisten Studien die gesamte Cortisolmenge im Blut und nicht nur die ungebundene freie Fraktion des Cortisol gemessen wurde. Somit ist davon auszugehen, dass der interessierende Zusammenhang sehr hoch ist. Es muss allerdings der Sachverhalt berücksichtigt werden, dass die freien Cortisolwerte im Speichel immer etwas niedriger sind als die freie Cortisolfraktion im Blut, da ein Teil des Cortisols im Speichel durch die 11β -Hydroxysteroiddehydrogenase zu Cortison abgebaut wird.

Bei der Erhebung basaler Cortisolspiegel im Rahmen einer multimodalen Diagnostik stressbezogener Gesundheitsstörungen muss allerdings immer berücksichtigt werden, dass die Cortisolproduktion einer starken zirkadianen Rhythmizität unterliegt. Diese starken zirkadianen Schwankungen in der Cortisolproduktion sind an einen normalen Schlaf-Wachzyklus (Aktivität während des Tages, Schlaf während der Nacht) gebunden, wobei der Nadir der Cortisolproduktion in der ersten Nachthälfte erreicht wird. In dieser Zeit kommt die Cortisolproduktion fast gänzlich zum Erliegen. Mit der Zunahme der REM-Phasen in der zweiten Nachthälfte steigert sich auch wieder die Cortisolproduktion, bis die Acrophase der zirkadianen Cortisolproduktion in den frühen Morgenstunden bis ca. eine Stunde nach dem Erwachen erreicht wird. Nach dem Erreichen der Acrophase beginnen die Cortisolspiegel dann über den restlichen Tag wieder langsam zu sinken, bis die niedrigsten Konzentrationen in der ersten Nachthälfte erreicht werden. Wegen dieser starken Rhythmizität kann die Menge der zirkadianen Cortisolproduktion nicht mit einer einzelnen Messung am Tag reliabel erfasst werden. Idealerweise muss der gesamte Tagesverlauf der Cortisolproduktion gemessen werden, damit eine genaue Abschätzung der Aktivität der HHNA möglich ist. Da dieses jedoch sehr aufwendig und nicht ökonomisch ist, wurde bei der Erforschung der HHNA nach einem Zeitfenster gesucht, mit dessen zeitlich begrenzter Messung eine grobe Abschätzung der Aktivität der HHNA möglich ist. Ein solches charakteristisches Zeitfenster scheint der Zeitraum vom morgendlichen Erwachen bis ca. eine Stunde danach zu sein. Dieses Zeitfenster ist deswegen so interessant, weil der maximale zirkadiane Cortisolspiegel bei den meisten Personen zum Zeitpunkt des Erwachens oder kurz nach dem Erwachen beobachtet werden kann. Mit diesem zeitlich meist auf eine Stunde begrenzten Zeitfenster kann also bei vielen Versuchspersonen die Acrophase der zirkadianen Cortisolproduktion erfasst werden. Eine erste Veröffentlichung zu dieser Erfassungsmethode wurde von Prüßner et al. (1997) in

der Zeitschrift "Life Sciences" unter dem Titel "Free cortisol levels after awakening: a reliable biological marker for the assessment of adrenocortical activity" publiziert. In dieser Veröffentlichung berichteten die Autoren, dass die adrenocorticale Aktivität reliabel mit einem einstündigen Zeitfenster unmittelbar nach dem Erwachen erfasst werden kann. Die Autoren erfassten die Cortisolwerte mit Speichelproben die in zehn- oder fünfzehnminütigen Abständen von der Versuchsperson selbst im häuslichen Setting erhoben wurden. Da ein Cortisolanstieg bei vielen Personen in Reaktion auf das Erwachen beobachtet werden kann, ging diese Messmethode der adrenocorticalen Aktivität als "Cortisol Awakening Response" (CAR) in die Literatur ein.

In den nächsten beiden Abschnitten dieser Dissertation wird die Befundlage aus der Literatur bezüglich des CAR zusammengetragen. In diesem Zusammenhang sollen messmethodische Fragen diskutiert und die Befundlage bezüglich möglicher konfundierender Variablen dargestellt werden.

4. Der Cortisol Awakening Response (CAR)

In diesem Abschnitt soll die standardisierte Erhebung des Cortisol Awakening Response beschrieben werden. Im Rahmen dieser standardisierten Erhebung interessiert auch wie das Cortisol, nach der Erhebung im häuslichen Setting, gelagert werden sollte und ob länger andauernde Unterbrechungen in der Kühlkette die Stabilität dieses biologischen Markers gefährden können. Nach der Darstellung von Responderraten sollen messmethodische Aspekte des CAR diskutiert werden. Dazu gehört die Frage welche Erhebungsintervalle verwendet werden sollten und ob zeitliche Verzögerungen in der Erhebungsphase die Validität des CAR gefährden können. Schließlich soll der Zusammenhang zwischen einzelnen Kennwerten des CAR und der zirkadianen Tagesaktivität der Cortisolproduktion untersucht werden.

4.1 Die Art der Speichelsammlung

Der Cortisol Awakening Response wird üblicherweise von den Patienten selbstständig zu Hause unmittelbar nach dem Erwachen erhoben. Diese Vorgehensweise stellt eine hohe Generalisierbarkeit der gewonnenen Cortisolprofile sicher, da die Messungen gerade nicht in einer künstlichen Laborumgebung mit ungewohnter Schlafstelle erfolgen. Um eine weitgehende Vergleichbarkeit der Cortisolprofile sicherzustellen ist die Art der Erhebung standardisiert und wird den Patienten durch schriftliche klar verständliche Instruktionen mitgeteilt. Im Laufe der vergangenen Jahre haben sich über verschiedene Forschergruppen hinweg einige Standards in der Erhebung des CAR etabliert, die im Nachfolgenden wiedergegeben werden sollen.

Die Patienten sollen in der Regel zu den Zeitpunkten 0, 30, 45 und 60 Minuten nach dem Erwachen Speichelproben sammeln. Die Speichelsammlung erfolgt durch bestimmte Salivetten, die von der Firma Sarstedt produziert werden oder durch die Sammlung von Nativspeichel, der direkt durch einen kurzen Strohhalm in eine kleine beschriftete Sammelepivette eingefüllt wird. Bei dieser Speichelsammlung sollen die Patienten einige Dinge beachten. Die Patienten sollen bis zur Erhebung der letzten Speichelprobe nicht ihre Zähne putzen. Dabei entstehende kleinste Verletzungen in der Mundhöhle könnten die Speichelproben mit Blut kontaminieren und dadurch den Cortisolspiegel des freien Cortisols künstlich verfälschen (Kivlighan, et al., 2004). Darüber hinaus sollen die Patienten während

des einstündigen Erhebungsintervalls nichts essen, keinen Kaffee trinken und nicht rauchen. Die Patienten sollen nach dem Erheben der ersten Speichelprobe direkt nach dem Erwachen aufstehen und ihren gewohnten morgendlichen Aktivitäten nachgehen. Die Patienten werden gebeten die Cortisolproben nach der Erhebung bis zur Abgabe beim Versuchsleiter in ihrer Tiefkühltruhe oder im Tiefkühlfach ihres Kühlschranks aufzubewahren (Wüst, et al., 2000).

4.2 Lagerung des Cortisols

Im Rahmen einer ambulanten Stress-Diagnostik, bei der die Patienten die Speichelproben zu Hause in einem natürlichen Umfeld erheben sollen, stellt sich immer auch die Frage wie stabil der endokrine Parameter ist - das heißt, wie schnell das Cortisol bei einer unterbrochenen Kühlkette von selbst verfällt. Obwohl die Speichelproben bis zur Analyse in der Gefriertruhe gelagert werden sollten, muss realistischerweise davon ausgegangen werden, dass diese Kühlkette bis zur Analyse der Speichelproben transportbedingt einige Stunden bis mehrere Tage unterbrochen sein kann. Ein biologischer Marker, der in der ambulanten Diagnostik eingesetzt werden soll, muss also eine hohe Stabilität aufweisen. Untersuchungen konnten zeigen, dass das Cortisol im Speichel diese Anforderung im vollen Maße erfüllt. Unterbrechungen in der Kühlkette, selbst über einen längeren Zeitpunkt haben kaum einen Einfluss auf die Cortisolkonzentration der Proben. Kirschbaum und Hellhammer (1989) sowie Leonard et al. (1991) konnten zeigen, dass eine Lagerung von Speichelproben über einen Zeitraum von 4 Wochen bei 20 Grad Celsius zu keiner signifikanten Reduktion der Cortisolwerte führte. Diese hohe Stabilität der Cortisolwerte erhöht die Attraktivität dieses Markers und unterstreicht damit seine Brauchbarkeit in der Individualdiagnostik stressbezogener Erkrankungen. Ungekühlte Transportwege zwischen der Wohnung der Patienten und dem Analyselabor können also der Stabilität dieses endokrinen Markers nichts anhaben.

4.3 Responder-Raten

Wüst et al. (2000) definierten ein substantielles Cortisolaufwachprofil in Anlehnung an Weitzman et al. (1971) als einen Cortisolanstieg von mindestens 2,5 nmol/l über den individuellen basalen Ruhewert. Entsprechend dieser Definition konnten Wüst et al. (2000) in einer Stichprobe mit 509 Versuchspersonen eine solche Cortisolreaktion bei 77 % der Versuchspersonen beobachten. 23 % ihrer Versuchspersonen, also 117 Personen zeigten

keinen substantiellen Cortisolanstieg nach dem Erwachen. Federenko et al. (2004) fanden in einer Studie mit 24 Schichtarbeiterinnen ähnlich hohe Responderraten (78 %) wie Wüst et al. (2000), wenn die Versuchspersonen zwischen 6 und 14 Uhr am Tag erwachten. Etwas höhere Responderraten fanden Edwards et al. (2001) in einer Studie mit 40 gesunden Versuchspersonen. Die Autoren konnten in dieser Studie einen substantiellen Cortisolanstieg bei 92.5 % der Versuchspersonen beobachten.

Es ist denkbar, dass sich Nonresponder in drei mögliche Verlaufstypen einordnen lassen. Bei zwei dieser Gruppen könnte es sich um echte Nonresponder handeln, das heißt, dass diese Personen einen sehr schwachen zirkadianen Cortisolverlauf zeigen mit einem tonisch sehr niedrigem Cortisolspiegel über den Tag verteilt. Diese echten Nonresponder müssten generell niedrige Aufwachwerte zeigen. Alternativ könnte es sich aber auch um Nonresponder mit einem schwachen zirkadianen Rhythmus handeln, die einen tonisch erhöhten Cortisolspiegel zeigen. Diese Personen sollten dann auch am Morgen einen eher hohen Cortisolspiegel zeigen. Alternativ kann aber auch vermutet werden, dass der fehlende Anstieg nach dem Erwachen bei einem dritten Teil der Nonresponder durch einen gestörten Schlaf zustande kommen kann und somit als ein Artefakt angesehen werden muss. Es ist zum Beispiel denkbar, dass eine Versuchsperson eine halbe Stunde vor dem ersten Messzeitpunkt erwacht und dann wieder kurz einschläft. Wenn diese Versuchsperson eine halbe Stunde nach dem eigentlichen Erwachen ihre erste Speichelprobe sammelt, kann es sein, dass der erste Messzeitpunkt mit dem Maximalwert zusammenfällt. Eine solche Versuchsperson würde dann einen kontinuierlichen Abfall im CAR zeigen, da der eigentliche Cortisolanstieg zeitlich vor das Sampleintervall fällt. Wenn dem so wäre, müssten die Anzahlen der Nonresponder bei früheren Aufwachzeiten immer kleiner werden, weil damit die Wahrscheinlichkeit eines spontanen verfrühten Erwachens immer kleiner wird, je kürzer die Schlafperiode andauert. Dass dem so ist, konnten Federenko et al. (2004) in ihrer Studie an Schichtarbeiterinnen zeigen. Wenn diese Personen aufgrund einer Frühschicht zwischen 4 und 5:30 Uhr erwachen mussten, war die Responderrate mit 94 % deutlich höher als wenn die Schichtarbeiterinnen später erwachen mussten (78 %). Die Ergebnisse von Federenko et al. (2004) weisen aber auch darauf hin, dass es in der Tat einen gewissen Anteil an echten Nonrespondern zu geben scheint. Dass aber auf der anderen Seite auch ein gewisser Anteil an Nonrespondern als ein Artefakt eines gestörten Schlafmusters mit verfrühtem Erwachen angesehen werden kann. Zudem kann die Anzahl der Nonresponder in Patientengruppen über der Anzahl der Nonresponder gesunder Vergleichsgruppen liegen. So berichteten beispielsweise Roberts et al. (2004) von einer Responderrate von 71 % unter gesunden Kontrollpersonen und von einer

Responderrate von 64 % in einer Gruppe von 56 Patienten mit einem Chronic Fatigue Syndrom (CFS). Dabei zeigten 11 % der gesunden Kontrollen und 21 % der CFS Patienten einen kontinuierlichen Abfall nach dem Erwachen.

4.4 Das Erhebungsintervall des CAR

Basale Cortisolspiegel wurden früher oft zu absoluten Zeitpunkten am Morgen erhoben. Dabei wurde meist eine Blut- oder Speichelprobe zwischen 8 und 9 Uhr gesammelt. Die resultierenden Cortisolwerte zeigten neben der gewünschten interindividuellen Variabilität auch eine hohe intraindividuelle Variabilität, was die Reliabilität dieser absoluten Messungen und damit deren diagnostischen Wert in der Individualdiagnostik generell in Frage stellt. Da der Maximalwert der Cortisolausschüttung bei dem meisten Personen in einem kurzen Zeitabschnitt nach dem Erwachen zu beobachten ist, wurde erstmals von Prüßner et al. (1997) propagiert, die Cortisolausschüttung mit mehrmaligen relativen Messzeitpunkten mit Referenz zum Zeitpunkt des Erwachens zu erheben.

Betrachtet man die Literatur, die bisher zum CAR erschienen ist, so muss man leider feststellen, dass verschiedene Autoren den CAR mit teilweise sehr verschiedenen Sampleintervallen erfassen. Es besteht weder ein Konsens bezüglich der Anzahl der nötigen Messzeitpunkte, noch über die Intervalle zwischen den einzelnen Messzeitpunkten. Um einen Überblick über die aktuelle Erfassungspraxis des CAR zu bekommen wurden 36 Arbeiten, die primär den CAR erhoben, gesichtet.

Obwohl 23 Studien (64 %) übereinstimmend ein Messintervall von 60 Minuten als notwendig für eine adäquate Erfassung des CAR halten, gibt es dennoch einige Studien, die es versäumen, den CAR über diesen Zeitraum zu erfassen. So erhoben 5 Studien (14 %) den CAR mit einem Erhebungsintervall von 45 Minuten und 7 Studien (19 %) mit einem Erhebungsintervall von lediglich 30 Minuten. Bei der Sichtung dieser Arbeiten konnte sogar eine Studie (3 %) gefunden werden, die den CAR über nur 15 Minuten nach dem Erwachen erfasste. Man muss sich die Frage stellen, wie lang das Sampleintervall mindestens sein sollte, um die wichtigsten Parameter des CAR zu erfassen. Da eine solche Frage empirisch untersucht werden muss, wurde der Datensatz der Studie "Chronischer Stress und Alter" (CSA-Studie) dahingehend analysiert, zu welchen der erhobenen vier Messzeitpunkte der Maximalwert des CAR beobachtet werden konnte. Eine genaue Beschreibung der CSA-Studie erfolgt weiter unten in Abschnitt 7. Die Ergebnisse dieser Analysen sind in Tabelle 2 wiedergegeben.

Tabelle 2: Häufigkeitsverteilung der Maximalwerte

	Aufwachen	A + 30 Min.	A + 45 Min.	A + 60 Min.
Sonntag (N = 277)	50 (18 %)	122 (44 %)	69 (25 %)	36 (13 %)
Samstag (N = 279)	70 (25 %)	101 (36 %)	68 (24 %)	40 (15 %)
Montag (N = 280)	28 (10 %)	93 (33 %)	90 (32 %)	69 (25 %)
Dienstag (N = 279)	40 (14 %)	90 (32 %)	89 (32 %)	60 (22 %)
Mittwoch (N = 278)	34 (12 %)	121 (44 %)	72 (26 %)	51 (18 %)
Donnerstag (N = 279)	47 (17 %)	100 (36 %)	77 (27 %)	55 (20 %)
Wochenendtage (N = 279)	60 (22 %)	112 (40 %)	69 (25 %)	38 (14 %)
Wochentage (N = 279)	37 (13 %)	101 (36 %)	82 (29 %)	59 (21 %)
Gesamt (N = 279)	45 (16 %)	105 (37 %)	78 (28 %)	52 (19 %)

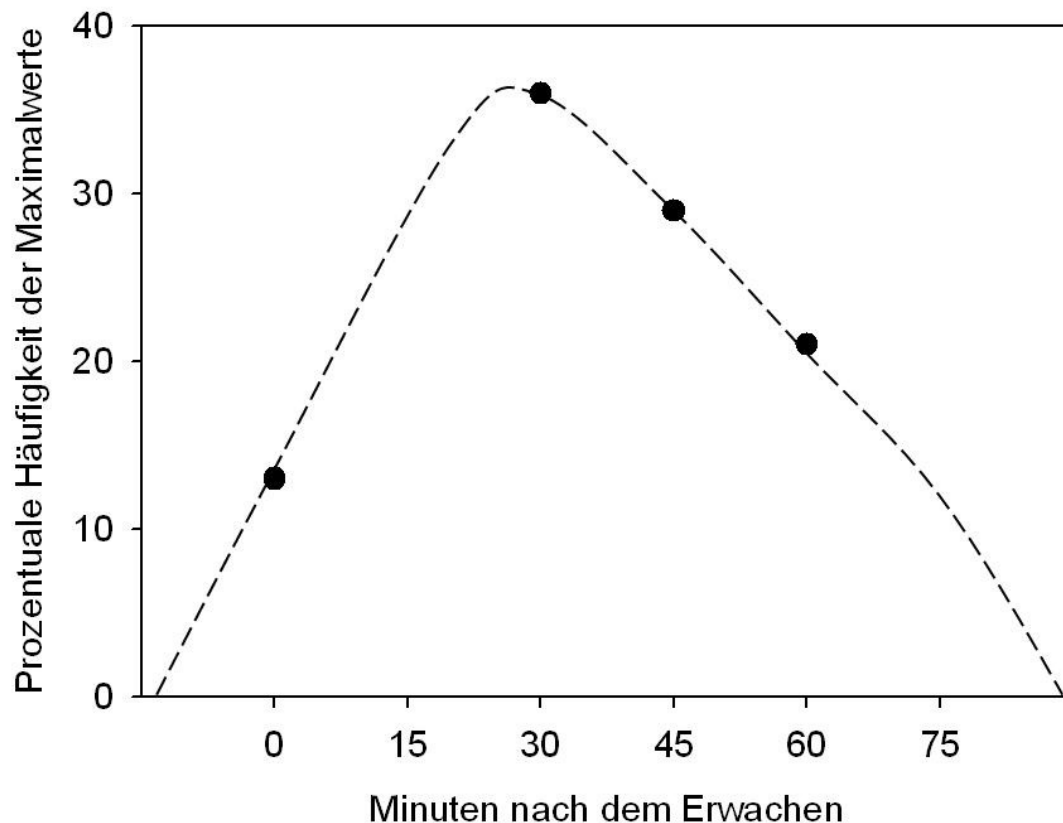
Anmerkungen: Dargestellt sind die Häufigkeiten der Versuchspersonen, die zu dem jeweiligen Messzeitpunkt ihren maximalen Cortisolwert nach dem Erwachen zeigten. Die entsprechenden Prozentwerte stehen in Klammern. Die Anzahl aller Versuchspersonen, die an den jeweiligen Tagen in die Analyse mit eingegangen ist mit N bezeichnet.

In dieser Tabelle sind die absoluten Häufigkeiten sowie die prozentualen Häufigkeiten der Personen wiedergegeben, die an einem bestimmten Zeitpunkt im Erhebungsintervall ihren Maximalwert zeigten. Aus der Tabelle wird ersichtlich, dass an normalen Wochentagen im Mittel 13 % der Versuchspersonen ihren Maximalwert bereits zum Zeitpunkt des Erwachens zeigen. Die Mehrheit der Versuchspersonen (36 %) erreicht den Maximalwert 30 Minuten nach dem Erwachen. Danach erreichen 29 % ihren Maximalwert 45 Minuten nach dem Erwachen und immerhin noch 21 % 60 Minuten nach dem Erwachen. Diese Häufigkeitsverteilung ist auch graphisch in Abbildung 11 verdeutlicht.

Obwohl davon ausgegangen werden kann, dass weniger als 10 % der Probanden ihren Maximalwert vor dem Erwachen erreichen, kann aufgrund der eingezeichneten Häufigkeitsverteilung jedoch nicht davon ausgegangen werden, dass zum Zeitpunkt 75 Minuten nach dem Erwachen ebenfalls weniger als 10 % der Versuchspersonen ihren Maximalwert erreichen. Die Häufigkeitsverteilung in Abbildung 11 suggeriert vielmehr, dass ca. 12 % der Versuchspersonen ihren Maximalwert zum Zeitpunkt 75 Minuten nach dem Erwachen zeigen können. Aufgrund dieser Häufigkeitsanalysen sollte die Empfehlung

ausgesprochen werden den CAR bis 75 Minuten nach dem Erwachen zu erheben. Wenn dieses aus ökonomischen Gründen nicht möglich ist, sollte man sich jedoch darauf einigen, dass das Erhebungsintervall mindestens 60 Minuten umfassen sollte.

Abbildung 11: Häufigkeitsverteilung der Maximalwerte über die Messzeitpunkte



Anmerkungen: Prozentuale Häufigkeitsverteilung der erreichten Maximalwerte in Abhängigkeit zu den vier Messzeitpunkten. Hierbei sind die über die vier Wochentage gemittelten Häufigkeiten abgetragen.

Werden weiterhin alle 23 Arbeiten betrachtet, die den CAR bis 60 Minuten nach dem Erwachen erheben, so fällt auf, dass es auch keinen Konsens darüber zu geben scheint, wie viele Messzeitpunkte mit welchen Messintervallen in diesem Zeitraum erhoben werden sollten. Schaut man sich in der Tabelle 2 die prozentualen Häufigkeiten für den Maximalwert nach dem Erwachen an, so sieht man, dass an den Wochentagen ein Großteil aller Versuchspersonen (36 %) ihren Maximalwerte zum Zeitpunkt 30 Minuten nach dem Erwachen erreichen. Überraschenderweise muss aber auch festgestellt werden, dass bei immerhin 13 % der Versuchspersonen ihr maximaler Cortisolwert nach dem Erwachen mit

dem Aufwachwert zusammenfällt. Die Häufigkeitsverteilung zwischen dem Aufwachwert und dem Messzeitpunkt 30 Minuten nach dem Erwachen lässt erwarten, dass ein ebenfalls nicht unbedeutender Anteil von Versuchspersonen ihren Maximalwert 15 Minuten nach dem Erwachen zeigen kann. Aufgrund dieser Häufigkeitsverteilung des Maximalwertes sollte daher die Empfehlung ausgesprochen werden, den CAR in 15minütigen äquidistanten Intervallen über einen Zeitraum von mindestens einer Stunde nach dem Erwachen zu erheben. Damit kann sichergestellt werden, dass der Maximalwert bei nahezu allen Versuchspersonen durch den CAR mit einer relativ großen Genauigkeit erfasst werden kann. Da der Maximalwert einen großen Einfluss auf die Aktivitäts- und Reaktivitätskennwerte hat, stellt diese Samplemethode also die nötige Voraussetzung für eine reliable und valide Messung des CAR und dessen Kennwerte dar. Eine genaue Darstellung der verschiedenen statistischen Kennwerte, die bei der Analyse des CAR von Interesse sind, erfolgt in Abschnitt 6.

Dass dies in der Literatur leider noch nicht der Fall ist, wurde ebenfalls durch die Sichtung der 23 Studien deutlich, die ein Erhebungsintervall von 60 Minuten umfassten. Von diesen Studien erhoben lediglich fünf Studien (22 %) den CAR mit den Messzeitpunkten 0, 15, 30, 45 und 60 Minuten nach dem Erwachen. Eine Studie (4 %) erfasste den CAR mit 20minütigen Intervallen anstatt mit 15minütigen Intervallen. Durch die äquidistante Messung mit nur vier anstatt fünf Messzeitpunkten konnte ein Messzeitpunkt eingespart werden. Aus ökonomischen Gesichtspunkten kann diese Erfassungsmethode sicherlich auch noch vertreten werden. Bei 11 Studien (46 %) wurde der CAR jedoch in Form einer nicht äquidistanten Zeitreihe erhoben. Hierbei wurden von fünf Studien (22 %) der 15 Minutenwert und von sechs Studien (26 %) der 45 Minutenwert ausgelassen. Da der Maximalwert aber mit einer vergleichbar hohen Wahrscheinlichkeit 15 wie auch 45 Minuten nach dem Erwachen auftreten kann, sind diese nicht äquidistanten Erhebungspraktiken wohl eher als ungünstig für eine adäquate Erhebung des CAR einzuschätzen. Sie müssen theoretisch zu einer gewissen Unterschätzung des Maximalwertes und damit des CAR führen. Wenn aus ökonomischen Gründen nicht mehr als vier Messungen durchgeführt werden können, empfiehlt sich eher die Verwendung von äquidistanten 20minütigen Intervallen anstatt von 15minütigen Intervallen. Daneben wurden in vier Studien (17 %) lediglich drei Messungen innerhalb einer Stunde zu den Zeitpunkten 0, 30 und 60 Minuten nach dem Erwachen erhoben. Aus Gründen einer besseren Vergleichbarkeit von Studienergebnissen empfiehlt sich jedoch eine Erhebung des CAR mit 15minütigen Erhebungsintervallen.

Eine Inspektion der einzelnen Interkorrelationen der Zeitlatenzen bis zum Erreichen des Maximalwertes über die Versuchspersonen zeigte, dass die Zeitlatenzen in einer Versuchsperson sehr stark variieren. Die resultierenden 15 Einzelkorrelationen zwischen den sechs Untersuchungstagen variierten zwischen $r = .06$ ($p = .33$, $\omega^2 < .01$) und $r = .26^{**}$ ($p < .01$, $\omega^2 = .07$). Die mittlere Korrelation betrug $r = .18^{**}$ ($p < .01$, $\omega^2 = .03$). Die Zeitlatenz bis zum Erreichen des Maximalwertes ist demnach kein personenspezifischer stabiler Kennwert. Aufgrund der geringen Interkorrelationen über die Tage, muss angenommen werden, dass die Zeitlatenz durch viele situative Faktoren beeinflusst werden kann und somit eine nur sehr geringe personenspezifische Traitkomponente beinhaltet.

4.5 Der Einfluss von Zeitverzögerungen während der Erhebung

Es sollte selbstverständlich sein, dass bei der Erhebung des CAR darauf geachtet werden muss, dass die Patienten die Speichelproben genau zu den vorgeschriebenen Messzeitpunkten erheben. Abweichungen von den Messzeitpunkten führen zu einer invaliden Erfassung des CAR, und deshalb sollten solche Erhebungstage grundsätzlich verworfen und neu erhoben werden. Zur Überprüfung möglicher zeitlicher Abweichungen, sollte im Erhebungsbogen, den der Patient ausfüllen muss, immer auch die Möglichkeit gegeben sein, die aktuellen Uhrzeiten der Speichelentnahmen mit zu protokollieren.

Die triviale Tatsache, dass Abweichungen vom Erhebungsplan zu invaliden Ergebnissen führen, wurde sogar in zwei Studien detailliert untersucht. So verglichen Wright and Steptoe (2005) die Cortisolprofile von Versuchspersonen, die von Zeitverzögerungen in der Erhebung berichteten mit Versuchspersonen, die alle Messzeitpunkte genau einhielten. Die Cortisolprofile zwischen diesen Gruppen waren sehr verschieden. Die Gruppe ohne Zeitverzögerungen zeigte eine Aufwachreaktion im Cortisolverlauf mit Maximalwerten um den Messzeitpunkt 30 Minuten nach dem Erwachen, während dieser Anstieg sich nicht in der Gruppe mit den Zeitverzögerungen zeigte. Erwartungsgemäß war auch der Aufwachwert in der Gruppe mit den Zeitverzögerungen höher. Es ist sehr wahrscheinlich, dass bei Versuchspersonen mit Zeitverzögerungen nur der Cortisolabfall nach Erreichen des Maximalwertes in das Erhebungsintervall fällt - da der Anstieg zeitlich vor dem Erhebungsintervall liegt. Solche Versuchspersonen können also den Datensatz einer Studie künstlich verzerren. Darüber hinaus sind solche Erhebungen für die Einzelfalldiagnostik stressbezogener Erkrankungen wenig nützlich. In einer anderen Studie kamen Kunz-Ebrecht et al. (2004) zu ähnlichen Ergebnissen wie Wright und Steptoe (2005). Auch bei ihnen

fand sich keine signifikante Korrelation zwischen der Steigung des Tagesprofils und dem Absoluten Anstieg des CAR ($r = -.12$, n.s.). Reaktive Kennwerte des CAR sind also für die Vorhersage der adrenalen Tagesaktivität völlig unbrauchbar.

Aber selbst die mittlere Vorhersagekraft der Aktivitätsmaße (AUC_G) wie sie Edwards et al. (2001) zeigen konnten, ließen sich in anderen Studien nicht aufrechterhalten. Hucklebridge et al. (2005) fanden deutlich kleinere Zusammenhänge zwischen einem Aktivitätsmaß des CAR (Mittelwert der Messzeitpunkte 0, 15, 30 und 45 Minuten nach dem Erwachen) und dem Cortisol Tagesprofil (Mittelwert der Messzeitpunkte 0, 3, 6, 9 und 12 h nach dem Erwachen) bei 24 Versuchspersonen mit $r = .38$. Diese geringe Korrelation fiel sogar am zweiten Tag der Untersuchung noch deutlich niedriger aus ($r = .21$, n.s.). Auch Schmidt-Reinwald et al. (1999) untersuchten den Zusammenhang zwischen dem CAR und dem Tagesverlauf an 22 Versuchspersonen. Dazu berechneten sie die AUC_G des Tagesprofils wie auch des CAR und korrelierten diese Flächenmaße miteinander. Die nicht signifikante Korrelation war überraschenderweise negativ und betrug $r = -.37$. Neben dem erwartungskonformen Ergebnis, dass Reaktivitätsmaße des CAR ziemlich ungeeignet zur Vorhersage der Tagesaktivität der HHNA sind, scheint es leider auch so zu sein dass Aktivitätsmaße des CAR (wie etwa die AUC_G oder der Mittelwert) mit ihrer Vorhersagekraft nicht überzeugen können. Bei einer umfassenden Diagnostik stressbedingter Erkrankungen sollte daher neben dem morgendlichen Aufwachprofil immer auch ein Tagesprofil erhoben werden. Erst diese beiden Profile zusammen bilden eine überzeugende Grundlage für eine patientenorientierte Stressdiagnostik.

Nach diesen messmethodischen Ausführungen soll im nächsten Abschnitt dieser Dissertation der Einfluss verschiedener Variablen auf den CAR zusammenfassend dargestellt werden.

5. Konfundierende Variablen des CAR

Um eine möglichst zuverlässige Interpretation von Speichelcortisolmessungen zu gewährleisten, ist es wichtig zu wissen, welche Variablen einen substantiellen Einfluss auf die Stärke des CAR haben und somit bei der Interpretation individueller Cortisolmessungen berücksichtigt werden müssen. So stellt sich beispielsweise die Frage, ob Frauen generell substantiell höhere oder niedrigere Cortisolwerte zeigen als Männer, und deswegen Normwerte für Männer und Frauen getrennt berechnet und berücksichtigt werden müssen. Ähnliche Fragen stellen sich auch für das Alter oder den Body Mass Index (BMI) der untersuchten Personen. Sollte das Alter einen substantiellen Einfluss auf die Cortisolwerte haben, müssten auch Normwerte für verschiedene Altersgruppen berücksichtigt werden. Um eine Antwort auf diese Fragen zu erhalten wurden alle bis 2006 erschienenen Artikel zum CAR auf mögliche konfundierende Variablen gesichtet. Wo dieses möglich war wurden die so erhaltenen Ergebnisse mit eigenen Berechnungen aus dem Datensatz der Studie "Chronischer Stress und Alter" (CSA-Studie) ergänzt. Bei dieser Studie handelt es sich um eine von der Deutschen Forschungsgemeinschaft geförderte Studie in welcher der CAR über mehrere Tage an 309 Versuchspersonen erhoben wurde. Eine genaue Beschreibung der Stichprobe sowie der Studie selbst erfolgt weiter unten in Abschnitt 7. Bei der Literatursichtung sowie bei Berechnungen mit dem Datensatz der CSA-Studie wurden die angegebenen F-Werte und t-Werte mit der Effektstärke ω^2 quantifiziert. Dieses Effektstärkenmaß schätzt den aufgeklärten Varianzanteil auf der Populationsebene und ist konzeptuell mit dem Determinationskoeffizienten der Korrelation gleichzusetzen. Dabei wird

ω^2 über die Berechnung von f^2 nach den Formeln $f^2 = \frac{t^2 - 1}{n_{obs}}$ bzw. $f^2 = \frac{(F - 1) * df_{Zähler}}{n_{obs}}$

bestimmt. Über den t-Wert bzw. dem F-Wert, die Anzahl der Zählerfreiheitsgrade ($df_{Zähler}$), sowie über die Anzahl der Beobachtungen (n_{obs}) kann also f^2 bestimmt werden. Über die

Formel $\omega^2 = \frac{f^2}{1 + f^2}$ kann dann ω^2 aus f^2 geschätzt werden. Die beiden Formeln zur

Berechnung von ω^2 werden von Rasch et al. (2004) dargestellt. Neben der Berechnung von Effektstärken wurden die Studien auch hinsichtlich ihrer Aussagekraft anhand inhaltlicher Kriterien bewertet. Es folgt nun eine quantitative Abschätzung aller möglichen Variablen, die einen Einfluss auf den CAR haben könnten und derzeit in der Literatur diskutiert werden. Bei der Beschreibung der einzelnen Effekte wird auf verschiedene Kennwerte des CAR Bezug genommen, die ausführlich in Abschnitt 6 beschrieben und erläutert werden.

5.1 Geschlecht

Der Einfluss des Geschlechts auf den CAR ist einer in der Literatur am häufigsten untersuchten Effekte. Erstmals wurde der Geschlechtseffekt von Prüßner et al. (1997) in einer Studie an 152 Personen untersucht. Diese Studie beinhaltete drei Populationen die getrennt voneinander analysiert wurden. Die erste Population bestand aus 42 Kindern (Alter = 11.2 ± 2.0 Jahre), die zweite aus 70 jungen Erwachsenen die alle Lehrer waren (Alter = 26.5 ± 6.3 Jahre) und die dritte aus 40 älteren Personen (Alter = 70.4 ± 5.2 Jahre). Die Anzahl von Frauen und Männern waren innerhalb der ersten beiden Gruppen absolut gleich verteilt. Das Geschlechterverhältnis in der älteren Population wurde leider nicht berichtet. Die Gleichverteilung in den beiden ersten Gruppen lässt jedoch vermuten, dass auch in der älteren Gruppe Frauen und Männer gleich verteilt waren. Aufgrund der unterschiedlichen Alterstruktur, sind die Ergebnisse dieser Studie von besonderem Interesse. Insgesamt zeigte sich, dass weibliche Personen bei vergleichbaren Aufwachwerten insgesamt einen leicht höheren Cortisolanstieg nach dem Erwachen aufwiesen. In der Gruppe der jungen Erwachsenen zeigte sich darüber hinaus, dass Männer einen früheren Abfall der Cortisolwerte aufwiesen. Während Männer bereits 30 - 45 Minuten nach dem Erwachen ihren Maximalwert erreichten und danach abfielen, erreichten die Frauen ihren Maximalwert oft erst 45 - 60 Minuten nach dem Erwachen. Insgesamt waren die Effekte des Geschlechts auf den CAR jedoch sehr klein. Varianzanalytisch wurden die Geschlechtseffekte mit einer GESCHLECHT (2) \times ZEIT (4 bzw. 5) ANOVA mit Messwiederholung auf dem letzten Faktor für jede der drei Populationen quantifiziert. In der Gruppe der 42 Kinder wurde die Interaktion dieser ANOVA nicht signifikant mit einer Effektstärke von $\omega^2 = .02$. Die Teststärke, einen Effekt zu finden, der fünf Prozent der Varianz erklären kann betrug jedoch lediglich $1 - \beta = .69$. Aufgrund der etwas größeren Stichprobe wurde die Interaktion in der Stichprobe der jungen Erwachsenen signifikant. Die Effektstärke betrug jedoch auch hier nur lediglich $\omega^2 = .02$ und kann somit nicht als inhaltlich bedeutsam angesehen werden. In der dritten Population der 40 älteren Personen wurde die Interaktion ebenfalls nicht signifikant. Die errechnete Effektstärke ω^2 konnte hier weniger als ein Prozent der Varianz aufklären. Die Teststärke, einen Effekt zu finden, der fünf Prozent der Varianz erklären kann betrug jedoch lediglich $1 - \beta = .67$. Insgesamt war der Einfluss des Geschlechts auf den CAR bei den älteren Personen also faktisch nicht existent und bei den jüngeren Erwachsenen und bei den Kindern konnte dieser Effekt nur etwa zwei Prozent der Varianz aufklären.

In einer sehr großen Studie mit insgesamt 509 Versuchspersonen fanden Wüst et al. (2000) ebenfalls einen sehr kleinen Geschlechtseffekt. Die Varianzaufklärung dieses Effektes war ähnlich groß wie zuvor von Prübner et al. (1997) beobachtet. Die Stichprobe bestand aus 319 Frauen und 190 Männern (Alter = 37.3 ± 13.6 Jahre). Die Interaktion der GESCHLECHT (2) \times ZEIT (4) ANOVA mit Messwiederholung auf dem letzten Faktor wurde hier signifikant. Die Effektstärke betrug jedoch nur $\omega^2 = .03$. Frauen und Männer zeigten vergleichbare Aufwachwerte und vergleichbare Cortisolanstiege bis 30 Minuten nach dem Erwachen. Der geringe Geschlechtseffekt zeigte sich nur dahingehend, dass Frauen ihren Maximalwert bis 60 Minuten nach dem Erwachen aufrecht erhalten konnten, während Männer einen deutlichen Abfall in der zweiten halben Stunde nach dem Erwachen zeigten.

Polk et al. (2005) führte eine größere Untersuchung an insgesamt 334 Versuchspersonen durch, von denen 175 Frauen und 159 Männer waren (Alter = 28.9 ± 0.81 Jahre). Auch hier konnte ein größerer Cortisolanstieg bei Frauen gegenüber Männern gefunden werden. Die Effektstärke des signifikanten T-Tests mit der abhängigen Variable Absoluter Anstieg (AA) betrug jedoch auch hier lediglich $\omega^2 = .04$. Bei Polk et al. (2005) zeigten die Frauen einen mittleren Cortisolanstieg von 10,3 nmol/l während die Männer lediglich einen mittleren Anstieg von 6,5 nmol/l zeigten.

Schlotz et al. (2004) konnten ebenfalls einen sehr kleinen Geschlechtseffekt bei 219 Versuchspersonen finden. Ihre Stichprobe bestand aus 117 Frauen und 102 Männern (Alter = 48.6 ± 18.2 Jahre). Die Interaktion einer GESCHLECHT (2) \times ZEIT (4) ANOVA mit Messwiederholung auf dem letzten Faktor wurde signifikant mit $\omega^2 = .02$. Ähnlich wie bei Wüst et al. (2000) zeigten Männer und Frauen vergleichbare Aufwachwerte und Cortisolanstiege bis 30 Minuten nach dem Erwachen. Danach war der Cortisolabfall bei Männern etwas deutlicher ausgeprägt als bei Frauen. Dementsprechend unterschieden sich die Männer und Frauen auch nur zum Messzeitpunkte 60 Minuten nach dem Erwachen signifikant voneinander. Eine Besonderheit dieser Studie war der Umstand, dass der CAR jeder Versuchsperson über sechs aufeinanderfolgende Tage erhoben wurde (Samstag - Donnerstag). Zur statistischen Analyse wurden mittlere Verlaufskurven über die einzelnen Erhebungstage berechnet.

Kunz-Ebrecht et al. (2004) untersuchten den Geschlechtseffekt an Werktagen wie auch an Wochenendtagen. Ihre Stichprobe bestand aus 128 Versuchspersonen von denen 69 Männer,

und 59 Frauen waren (Alter = 52.2 ± 2.6 Jahre). Obwohl die Autoren den CAR mit nur zwei Messzeitpunkten (0 und 30 Minuten nach dem Erwachen) erhoben, fanden sie dennoch einen kleinen Geschlechtseffekt. Der Haupteffekt des Gruppenfaktors GESCHLECHT mit dem Absoluten Anstieg (AA) als abhängige Variable wurde an den Werktagen signifikant mit $\omega^2 = .04$. Frauen zeigten nach niedrigeren Aufwachwerten leicht höhere Cortisolanstiege verglichen mit den Männern. Diese zeigten leicht höhere Aufwachwerte aber geringere Cortisolanstiege 30 Minuten nach dem Erwachen. An Wochenendtagen ließ sich dieser Geschlechtseffekt aber nicht finden. Die Teststärke für den T-Test betrug für einen kleinen Effekt mit fünf Prozent Varianzaufklärung $1-\beta = .73$.

Auch Wright und Steptoe (2005) konnten einen Geschlechtseffekt auf den CAR bei 81 Versuchspersonen beobachten. Die Stichprobe bestand aus 40 Männern und 41 Frauen (Alter = 71.0 ± 4.1 Jahre). Frauen zeigten verglichen mit den Männern insgesamt einen höheren Cortisolanstieg nach dem Erwachen. Varianzanalytisch wurde auch hier eine GESCHLECHT (2) \times ZEIT (5) ANOVA mit Messwiederholung auf dem letzten Faktor gerechnet. Es wurden Cortisolwerte zu den Zeitpunkten 0, 10, 20, 30 und 60 Minuten nach dem Erwachen erhoben. Die aufgeklärte Varianz der signifikanten Interaktion dieser ANOVA betrug $\omega^2 = .02$ und liegt damit im gleichen Größenverhältnis wie die zuvor berichteten Interaktionseffekte. Im Gegensatz zu den vorher berichteten Befunden war der Verlauf des CAR zwischen Männern und Frauen vergleichbar. Die Frauen zeigten wie die Männer einen deutlichen Abfall der Cortisolwerte in der zweiten halben Stunde nach dem Erwachen. Ein verzögerter Abfall der Frauen konnten Wright und Steptoe (2005) nicht finden. Frauen zeigten aber generell höhere Cortisolwerte als Männer. So wurde der Haupteffekt der obigen zweifaktoriellen ANOVA mit $\omega^2 = .04$ signifikant.

Aufgrund der sehr kleinen Effektstärke des Geschlechtseffektes verwundert es nicht, dass eine Reihe von Autoren diesen Effekt in ihren Studien nicht nachweisen konnten:

So konnten beispielsweise Kudielka und Kirschbaum (2003) in ihrer Studie an 102 gesunden Versuchspersonen keinen Einfluss des Faktors Geschlecht auf den CAR beobachten. Es wurden ebenso viele Frauen wie Männer untersucht (Alter = 27.3 ± 1.2 Jahre). Die Interaktion einer GESCHLECHT (2) \times ZEIT (5) ANOVA mit Messwiederholung auf dem letzten Faktor wurde nicht signifikant ($\omega^2 < .01$). Die Teststärke einen kleinen Effekt zu finden der fünf Prozent der Varianz aufklären kann betrug für diese Interaktion $1-\beta = .99$. Eine Untersuchung

mittels T-Tests, ob sich die Kennwerte Absoluter Anstieg (AA) oder die Fläche unter der Reaktionskurve (AUC_I) zwischen Frauen und Männern unterschieden, ergab ebenfalls keine signifikanten Ergebnisse ($\omega^2 < .01$). Die Teststärke, einen kleinen Effekt zu finden, der fünf Prozent der Varianz erklären kann, betrug für diese T-Tests jedoch lediglich $1 - \beta = .63$.

Auch Schulz et al. (1998) konnten keinen Einfluss des Geschlechts auf den CAR bei 85 Studenten finden. Ihre Studie bestand aus 44 Frauen und 41 Männern (Alter = 25.7 Jahre; Range: 19-55 Jahre). Die Interaktion der GESCHLECHT (2) \times ZEIT (5) ANOVA mit Messwiederholung auf dem letzten Faktor wurde nicht signifikant ($\omega^2 = .01$). Die Teststärke für einen kleinen Effekt mit fünf Prozent Varianzaufklärung betrug $1 - \beta = .98$.

Roberts et al. (2004) untersuchten den CAR an 56 Chronic Fatigue Patienten und an 35 gesunden Kontrollpersonen (Alter = 37.2 ± 11.9 Jahre). Auch hier konnten keine Geschlechtseffekte gefunden werden. Der T-Test mit der abhängigen Variable Absoluter Anstieg wurde nicht signifikant. Hier betrug die Teststärke für einen kleinen Effekt mit fünf Prozent Varianzaufklärung jedoch lediglich $1 - \beta = .58$.

Therrien et al. (2007) konnten in ihrer Studie keinen Einfluss des Geschlechts auf den CAR finden ($\omega^2 < .01$). Die Studie bestand aus 54 Männern und 33 Frauen.

Wessa et al. (2006) konnten in einer Untersuchung an 63 Versuchspersonen ebenfalls keinen Einfluss des Geschlechts auf den CAR finden. Ihre Stichprobe bestand aus 31 Frauen und 32 Männern.

Auch Bahwagar et al. (2003) konnten in ihrer Studie an 62 Versuchspersonen keinen Einfluss des Geschlechts auf den CAR finden. Die Interaktion der GESCHLECHT (2) \times ZEIT (5) ANOVA mit Messwiederholung auf dem letzten Faktor wurde nicht signifikant. Die Teststärke, mit diesem statistischen Test einen Effekt zu finden, der fünf Prozent der Varianz aufklärt, betrug $1 - \beta = .91$. Ihre Studie bestand aus gesunden Personen und ehemaligen Patienten, die in ihrem Leben schon einmal an einer Depression erkrankt waren. Insgesamt beinhaltete die Studie 44 Frauen und 18 Männer (Alter = 40.3 ± 14.6 Jahre).

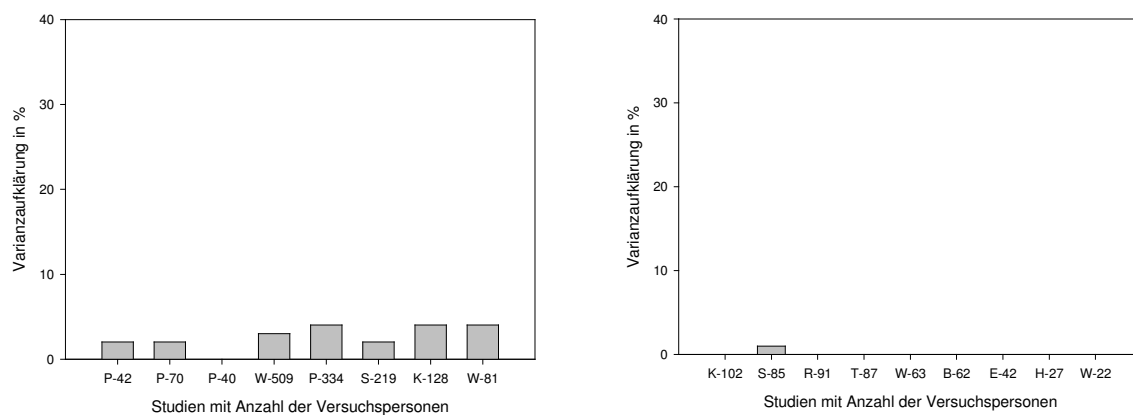
Edwards et al. (2001) konnten ebenfalls keinen Einfluss des Geschlecht auf den CAR bei 42 gesunden Versuchspersonen finden. Ihre Stichprobe bestand aus 32 Frauen und lediglich 10

Männern (Alter = 35 Jahre). Sie erhoben den CAR zu den Messzeitpunkten 0, 15, 30 und 45 Minuten nach dem Erwachen.

Auch Hucklebridge et al. (1999) konnten keinen Geschlechtseffekt auf die Cortisolwerte nach dem Erwachen bei 27 gesunden Versuchspersonen finden. Ihre Stichprobe bestand aus 13 Frauen und 14 Männern (Alter = 30 Jahre). Diese Studie hatte aber neben der geringen Versuchspersonenzahl und der damit verbunden geringen Teststärke zusätzlich den Nachteil, dass der CAR lediglich bis zu einer halben Stunde nach dem Erwachen erhoben worden ist. Mögliche Geschlechtseffekte, die sich in der zweiten halben Stunde nach dem Erwachen bei Prüßner et al. (1997) oder Wüst et al. (2000) zeigten, konnten also aufgrund des gewählten Messintervalls erst gar nicht gefunden werden.

Ebenso konnten auch Williams et al. (2005) keinen Einfluss des Geschlechts auf den CAR bei 22 Versuchspersonen nachweisen. Ihre Studie bestand aus lediglich 10 Frauen und 12 Männern (Alter = 40.6 ± 9.3 Jahre). Speichelproben zur Cortisolmessung wurden 0, 30 und 60 Minuten nach dem Erwachen erhoben.

Abbildung 12: Der Einfluss des Geschlechts auf den CAR



Anmerkungen: Die Studien sind durch den Anfangsbuchstaben des Erstautors sowie durch die Angabe der Versuchspersonenzahlen gekennzeichnet. Für jede Studie ist die Varianzaufklärung des Faktors Geschlecht in Prozent (%) abgetragen.

Zusammenfassend kann festgehalten werden, dass der Einfluss des Geschlechts auf den Cortisolanstieg nach dem Erwachen vernachlässigbar gering ist. Die einzige Studie, die eine Gruppe von Kindern diesbezüglich untersuchte, ist die Studie von Prüßner et al. (1997). Hier konnten durch das Geschlecht jedoch lediglich zwei Prozent der Varianz aufgeklärt werden.

Bei jungen Erwachsenen liegt die Varianzaufklärung des Geschlechtseffekts zwischen null in diversen Studien und vier Prozent bei Kunz-Ebrecht et al. (2004). Bei älteren Menschen variierte die Varianzaufklärung dieses Faktors ebenfalls zwischen null bei Prüßner et al. (1997) und vier Prozent bei Wright et al. (2005). Es kann also festgehalten werden, dass der Faktor Geschlecht in allen Studien maximal vier Prozent der Effektvarianz aufklären kann. Da der Effekt dieses Faktors aber oft auch deutlich weniger als vier Prozent der Varianz aufklärt, ist es nicht verwunderlich, dass dieser Effekt in 10 von 17 Studien keine statistische Signifikanz erreichte. Nur in sieben Studien mit teilweise sehr großen Stichprobenumfängen konnte der geringe Geschlechtseffekt statistisch abgesichert werden. Die Ergebnisse der Literatursichtung sind in Abbildung 12 veranschaulicht.

5.2 Alter

Da mit dem Alter oft einige Veränderungen auf hormoneller Ebene einher gehen, ist es nahe liegend, dass auch das Alter einen Effekt auf den CAR haben könnte. Dies scheint jedoch nicht der Fall zu sein. Eine der aussagekräftigsten Studien zum Einfluss des Alters auf den CAR ist wohl auch hier die Arbeit von Prüßner et al. (1997). In dieser Studie wurden 42 Kinder (Alter = 11.2 ± 2.0 Jahre), 70 junge Erwachsene (Alter = 26.5 ± 6.3 Jahre) und 40 ältere Personen (Alter = 70.4 ± 5.2 Jahre) hinsichtlich ihres CAR untersucht. Trotz dieses großen Altersrange konnten die Autoren keine signifikanten Korrelation zwischen dem Alter und Kennwerten des CAR finden. Dazu wurde das Alter mit den Kennwerten der AUC_G und dem Mittleren Anstiegs (MA) korreliert. Leider wurden von den Autoren keine numerischen Korrelationswerte angegeben. Die Teststärke, einen kleinen korrelativen Zusammenhang ($r^2 = .05$) zu finden, war mit $1-\beta = .87$ bei 152 Versuchspersonen jedoch zufriedenstellend hoch.

Dieser Befund von Prüßner et al. (1997) wird auch durch die Ergebnisse einer großen Untersuchung an 509 Versuchspersonen gestützt. Wüst et al. (2000) konnten keine statistisch bedeutsamen Korrelationen zwischen dem Alter und der AUC_G ($r = -.07$; $r^2 < .01$) beziehungsweise dem Mittleren Anstieg ($r = .01$; $r^2 < .01$) finden. Diese korrelativen Ergebnisse wurden auch varianzanalytisch bestätigt, nachdem das Alter per Mediansplit in eine dichotome Gruppenvariable transformiert wurde. Der Haupteffekt der Gruppenvariable ALTER, wie auch die Interaktion der ALTER (2) \times ZEIT (4) ANOVA mit Messwiederholung auf dem letzten Faktor wurden nicht signifikant. Die Teststärke für einen kleinen Effekt ($\omega^2 = .05$) betrug für den Haupteffekt wie für die Interaktion $1-\beta = .99$.

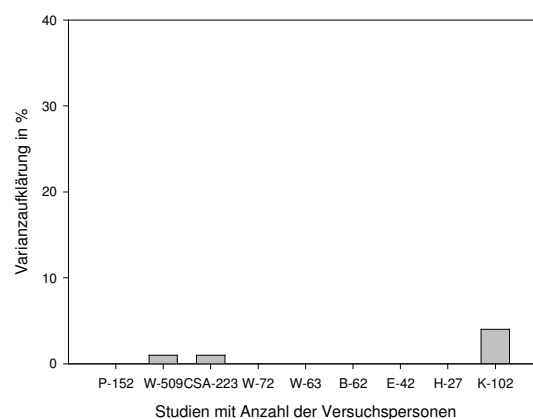
Auch in der CSA-Studie konnte der Zusammenhang zwischen dem Alter und dem CAR untersucht werden. Dieser Datensatz bestand aus 163 jüngeren (Alter = 32.0 ± 5.2 Jahre) und 146 älteren Versuchspersonen (Alter = 66.3 ± 5.2 Jahre). In einem varianzanalytischen Design wurde der CAR der jüngeren Probanden mit dem der älteren Probanden verglichen. Aufgrund fehlender Werten gingen 114 jüngere und 109 ältere Probanden in die Analyse ein. Es wurde eine zweifaktorielle GRUPPE(2) \times ZEIT(4) ANOVA mit Messwiederholung auf dem letzten Faktor gerechnet. Der Haupteffekt GRUPPE wurde nicht signifikant ($\omega^2 = .01$). Die Interaktion wurde hingegen aufgrund der großen Stichprobengröße signifikant mit $F(3,663) = 3,6$ ($p = .03$; Epsilon = .70; $\omega^2 = .01$). Dieser Befund ließ sich auch korrelativ bestätigen. Die Korrelationen zwischen den einzelnen Kennwerten und dem Alter wurden alle nicht signifikant. Ihre Spannweite variierte zwischen $r = -.09$ ($r^2 < .01$) bis $r = .05$ ($r^2 < .01$). Die Teststärke, mit dieser Stichprobengröße eine kleine Korrelation ($r^2 = .05$) zu finden, betrug $1 - \beta = .96$.

Die Ergebnisse dieser drei aussagekräftigen Studien konnten auch durch eine Reihe anderer, wenn auch nicht so teststarker Studien bestätigt werden. So konnten beispielsweise Whitehead et al. (2007) in einer Studie an 72 depressiven Patienten keine Korrelationen zwischen dem Alter der Patienten (Mittlere Alter = 56.5 ± 9.7 Jahre, Range: 20 - 80 Jahre) und Maßen des CAR finden. Die Teststärke mit dieser Stichprobengröße eine kleine Korrelation ($r^2 = .05$) zu finden betrug $1 - \beta = .60$. Ebenso konnten auch Wessa et al. (2006) keinen Einfluss des Alters auf den CAR finden. Ihre Stichprobe bestand aus 63 Versuchspersonen. Auch Bhagwagar et al. (2003) konnten keine signifikanten Korrelationen zwischen dem Alter und Kennwerten des CAR bei 62 Versuchspersonen (Alter = 40.3 ± 14.6 Jahre) finden. Die Teststärke mit diesen Stichprobengrößen eine kleine Korrelation ($r^2 = .05$) zu finden betrug $1 - \beta = .54$. Auch Edwards et al. (2001) fanden keine signifikante Korrelationen zwischen dem Alter und Kennwerten des CAR. In ihrer Studie an 42 Versuchspersonen variierte das Alter zwischen 23 und 53 Jahren (mittleres Alter = 35 Jahre). Die Teststärke mit dieser Stichprobengröße eine kleine Korrelation ($r^2 = .05$) zu finden betrug $1 - \beta = .42$. Aufgrund der sehr kleinen Stichprobe von Hucklebridge et al. (1999) verwundert es nicht, dass auch diese Autoren keine signifikanten Korrelationen zwischen dem Alter und Kennwerten des CAR finden konnten. Diese Studie bestand aus 27 Versuchspersonen (mittleres Alter = 30 Jahre, Range 22 - 66 Jahre). Die Teststärke mit dieser Stichprobengröße eine kleine Korrelation ($r^2 = .05$) zu finden betrug $1 - \beta = .31$.

Die einzige Studie, die geringe Zusammenhänge zwischen Kennwerten des CAR und dem Alter berichtet ist die Studie von Kudielka und Kirschbaum (2003) an 102 Versuchspersonen (Alter = 26.8 ± 1.7 Jahre; Range 4 - 64 Jahre). Es zeigte sich, dass ältere Versuchspersonen tendenziell höhere Cortisolwerte und eine geringere Reaktivität aufwiesen als jüngere Versuchspersonen. So korrelierte das Alter zu $r = .20$ ($r^2 = .04$) mit dem Cortisolaufwachwert. Die geringere Reaktivität zeigte sich in den Korrelationen des Alters mit den reaktiven Kennwerten des Absoluten Anstieges ($r = -.17$; $r^2 = .03$) und der AUC_I ($r = -.20$ $r^2 = .04$).

Zusammenfassend lässt sich festhalten, dass drei sehr aussagekräftige Studien keinen Einfluss des Alters auf den CAR finden können. Aufgrund der hohen Teststärken dieser Studien und der große Variation des Alters in zwei dieser Studien kann man relativ sicher davon ausgehen, dass auf Populationsebene das Alter keinen inhaltlich bedeutsamen Effekt auf die Höhe oder den Verlauf des CAR hat. Dieser Befund wird auch durch fünf testschwächere Studien unterstützt, die keinen statistisch bedeutsamen Zusammenhang zwischen dem Alter und dem CAR aufdecken können. Lediglich eine Studie findet einen statistisch bedeutsamen Einfluss des Alters auf den CAR. Dieser Einfluss ist jedoch sehr gering und klärt nur ca. vier Prozent der Varianz auf. Bei diesem Befund haben ältere Menschen einen leicht erhöhten Cortisolspiegel und eine verringerte Reaktivität gegenüber jüngeren Menschen. Die Ergebnisse der Literatursichtung sind in Abbildung 13 veranschaulicht.

Abbildung 13: Der Einfluss des Alters auf den CAR



Anmerkungen: Die Studien sind durch den Anfangsbuchstaben des Erstautors sowie durch die Angabe der Versuchspersonenzahlen gekennzeichnet. Für jede Studie ist die Varianzaufklärung des Faktors Geschlecht in Prozent (%) abgetragen.

5.3 Körpergewicht & BMI

Auch bei Patienten die an einer Magersucht oder einem metabolischen Syndrom leiden kann es zu Veränderungen auf hormoneller Ebene kommen. Zur Frage welchen Einfluss das Körpergewicht oder der BMI auf die Cortisolproduktion am Morgen hat liegen jedoch bislang nur wenige Studien vor.

Prüßner et al. (1997) untersuchten eine Stichprobe von 152 Versuchspersonen, die aus Kindern, Erwachsenen und älteren Menschen bestand. Es zeigte sich hier keine signifikante Korrelation zwischen dem Gewicht der Personen und der AUC_G . Die Teststärke, einen kleinen korrelativen Zusammenhang ($r^2 = .05$) zu finden, war mit $1-\beta = .87$ bei 152 Versuchspersonen jedoch zufriedenstellend hoch.

Auch in der CSA-Studie konnte der Zusammenhang zwischen dem Körpergewicht beziehungsweise dem BMI und dem CAR untersucht werden. Es zeigten sich hier sehr kleine aber konsistente Befunde wonach Menschen mit einem höheren Körpergewicht tendenziell niedrigere Cortisolspiegel aufwiesen als Menschen mit einem geringeren Gewicht. So korrelierte das Gewicht negativ mit dem Maximalwert ($r = -.13$, $p = .04$, $r^2 = .02$, $N = 269$), dem Mittelwert ($r = -.13$, $p = .04$, $r^2 = .02$, $N = 269$), dem Absoluten Anstieg ($r = -.15$, $p = .02$, $r^2 = .02$, $N = 255$), dem Absoluten gewichteten Anstieg ($r = -.17$, $p < .01$, $r^2 = .03$, $N = 255$) und der AUC_{I-Max} ($r = -.13$, $p = .04$, $r^2 = .02$, $N = 245$). Eine genaue Beschreibung dieser Kennwerte erfolgt weiter unten in Abschnitt 6. Die Varianzaufklärung variierte dabei jedoch lediglich zwischen zwei und drei Prozent. Somit ist diese Variable nicht von inhaltlicher Bedeutsamkeit. Auch bei der Betrachtung des BMI zeigten sich kleine aber konsistente Befunde. Menschen mit einem höheren BMI zeigten leicht erniedrigte Cortisolspiegel nach dem Erwachen. So konnten signifikante negative Korrelationen zwischen dem BMI und folgenden Kennwerten beobachtet werden: Maximalwert ($r = -.14$, $p = .03$, $r^2 = .02$, $N = 267$), Mittelwert ($r = -.13$, $p = .03$, $r^2 = .02$, $N = 267$), Absoluter Anstieg ($r = -.13$, $p = .04$, $r^2 = .02$, $N = 253$), Absoluter Gewichteter Anstieg ($r = -.16$, $p = .01$, $r^2 = .03$, $N = 253$), AUC_{I-Max} ($r = -.15$, $p = .02$, $r^2 = .02$, $N = 243$). Da alle diese Korrelationen lediglich zwei bis drei Prozent der Varianz aufklären ist auch der Einfluss des BMI auf den CAR vernachlässigbar gering.

Zu ähnlichen Ergebnissen kamen auch Roberts et al. (2004). Die Autoren korrelierten den BMI mit der AUC_I und fanden keine signifikante Korrelation mit $r = -.15$ ($r^2 = .02$). Die Stichprobe bestand aus 56 Patienten mit einem Chronic Fatigue Syndrom und 35 gesunden

Kontrollpersonen. Die Teststärke, einen kleinen Effekt ($r^2 = .05$) zu finden, betrug hier jedoch lediglich $1-\beta = .69$.

Auch Whitehead et al. (2007) konnten in einer Studie an 72 depressiven Patienten keine statistisch signifikante Korrelation zwischen dem BMI (Mittlerer BMI = $27.4 \pm 3.9 \text{ kg/m}^2$) und dem CAR finden. Im Gegensatz zu den zuvor berichteten Befunden war die Korrelation positiv und konnte mit $r = .22$ knapp fünf Prozent der Varianz aufklären.

Zusammenfassend lässt sich jedoch festhalten, dass das Körpergewicht und der BMI einer Person keinen inhaltlich bedeutsamen Einfluss auf die Cortisolproduktion nach dem Erwachen hat und daher bei der Interpretation vernachlässigt werden kann.

5.4 Geburtsparameter

In den letzten Jahren ist in der psychobiologischen Forschung zunehmend die Bedeutsamkeit der fötalen Entwicklung in das Bewusstsein gelangt. Zahlreiche Arbeitsgruppen fanden mittlere bis hohe korrelative Zusammenhänge zwischen dem Geburtsgewicht und einzelnen Gesundheitsparametern im späteren Erwachsenenalter (Barker, 2002; Phillips, 2002). Aufgrund dieser Befunde stellt sich die Frage, ob solche Zusammenhänge auch zwischen einzelnen Kennwerten des CAR und dem Geburtsgewicht bestehen.

Diese Fragestellung konnte mit dem Datensatz der CSA-Studie untersucht werden. Aus der gesamten Stichprobe von 309 Versuchspersonen konnte von 151 Versuchspersonen das Geburtsgewicht und von 125 Versuchspersonen die Geburtsgröße erfragt werden. Bezüglich des Geburtsgewichts zeigten sich korrelativ jedoch keine signifikanten Zusammenhänge mit verschiedenen Kennwerten des CAR. Ähnliche Befunde ließen sich auch für die Geburtsgröße feststellen. Die Korrelationen wurden hier nicht signifikant oder konnten deutlich weniger als fünf Prozent der Varianz aufklären. So zeigten sich beispielsweise lediglich signifikante Korrelationen zwischen der Geburtsgröße und den Kennwerten Absoluter Gewichteter Anstieg ($r = -.21$, $r^2 = .04$, $p = .02$) und dem Mittleren Anstieg ($r = -.23$, $r^2 = .05$, $p = .02$). Die Teststärke einen kleinen Effekt ($r^2 = .05$) zu finden betrug $1-\beta = .87$ für das Geburtsgewicht und $1-\beta = .81$ für die Geburtsgröße. Aufgrund dieser zufrieden stellenden Teststärke ist der Einfluss des Geburtsgewichts und der Geburtsgröße auf den CAR daher vernachlässigbar gering. Darüber hinaus ließen sich auch keine inhaltlich bedeutsamen

Zusammenhänge zwischen dem Kopfumfang bei der Geburt oder der Schwangerschaftswoche bei der Geburt und verschiedenen Kennwerten des CAR finden.

5.5 Rauchen

Eine der methodisch besten Studien bezüglich des Einflusses des Rauchens auf den CAR kommt von Wüst et al. (2000), die 509 Versuchspersonen untersuchten. Die Stichprobe bestand aus 117 Rauchern und 392 Nichtrauchern. Varianzanalytisch wurde eine RAUCHEN (2) \times ZEIT (4) ANOVA mit Messwiederholung auf dem letzten Faktor gerechnet. Obwohl die Interaktion dieser ANOVA signifikant wurde betrug die Varianzaufklärung dieses Effekts jedoch weniger als ein Prozent. Diese Studie konnte also zeigen, dass es keinen inhaltlich bedeutsamen Einfluss des Rauchens auf die Niveauhöhe oder den zeitlichen Verlauf des CAR gibt. Ein grundsätzliches Problem bei der Analyse des Rauchereffekts ist die oft sehr stark unterschiedliche Gruppengröße von Rauchern und Nichtrauchern. Selbst in dieser großen Studie war der Anteil der Nichtraucher mehr als drei mal so groß wie der Anteil der Raucher. Bei stark unterschiedlichen Gruppengrößen kann die Validität des Signifikanztests in Frage gestellt werden.

Die Befunde von Wüst et al. (2000) werden auch durch andere Arbeitsgruppen bestätigt. Wobei das Problem ungleicher Gruppengrößen bei allen Arbeitsgruppen mehr oder weniger gegeben ist. So untersuchten zum Beispiel auch Prüßner et al. (1997) die Effekte des Rauchens an 70 jungen Erwachsenen. Hier wurde der Haupteffekt des Gruppenfaktors RAUCHEN nicht signifikant. Die resultierende Effektstärke für diesen Haupteffekt von $\omega^2 = .01$ bestätigte die Ergebnisse von Wüst et al. (2000) hinsichtlich der Größenordnung des Effekts. Die Teststärke, einen kleinen Effekt ($\omega^2 = .05$) zu finden, betrug jedoch lediglich $1 - \beta = .48$. Leider wurden bei dieser Studie keine genauen Angaben bezüglich der einzelnen Gruppengrößen gemacht. Die Autoren wiesen lediglich darauf hin, dass die Stichprobe der 70 Versuchspersonen eine hinreichende Anzahl von Rauchern beinhaltete, die eine varianzanalytische Berechnung des Rauchereffekts legitimierte.

Der Einfluss des Rauchens wurde ebenfalls mit dem CSA-Datensatz untersucht. Die Alterstudie bestand insgesamt aus 245 Nichtrauchern und 64 Rauchern. Von den 64 Rauchern hatten nur 40 Raucher vollständige Werte auf allen Messzeitpunkten des CAR über die beiden Tage hinweg. Da es bei Varianzanalysen zu invaliden statistischen Ergebnissen kommen

kann, wenn die Gruppengrößen nicht gleich groß sind, wurden per Zufallsauswahl aus den 244 Nichtrauchern 40 ausgewählt, die mit den 40 Rauchern verglichen wurden. Varianzanalytisch wurde eine GRUPPE (2) \times ZEIT (4) ANOVA mit Messwiederholung auf dem letzten Faktor gerechnet. Der Haupteffekt Gruppe wurde nicht signifikant mit $F(1,78) = 2.9$ ($p = .09$; $\omega^2 = .02$; $1-\beta = .53$ für $\omega^2 = .05$). Die Interaktion wurde ebenfalls nicht signifikant mit $F(3,234) = 2,3$ ($p = .11$; $\omega^2 = .01$; $1-\beta = .94$ für $\omega^2 = .05$). Obwohl die Effekte sehr gering waren zeigten die Raucher tendenziell eher höherer Cortisolspiegel als die Nichtraucher. Dies ließ sich auch durch T-Tests zeigen. Raucher zeigten höhere Maximalwerte als Nichtraucher ($t(100) = 2.3$; $p = .03$; $\omega^2 = .04$). Auch hinsichtlich der reaktiven Kennwerte ließen sich Unterschiede zwischen den beiden Gruppen finden. So zeigten die Raucher höhere Absolute Anstiege ($t(93) = 2.0$; $p = .05$; $\omega^2 = .03$), höhere Gewichtete Absolute Anstiege ($t(93) = 2.8$; $p < .01$; $\omega^2 = .07$) und höhere AUC_{I-Max} ($t(90) = 2.3$; $p = .03$; $\omega^2 = .04$). Bezüglich der übrigen Kennwerte unterschieden sich die Gruppen nicht signifikant voneinander.

Aufgrund der geringen Effektstärke des Rauchereffekts ist es nicht verwunderlich, dass einige Studien mit Versuchspersonenzahlen die weit unter denen von Wüst et al. (2000) lagen, keine statistisch wie auch inhaltlich bedeutsamen Effekte des Rauchens auf den CAR finden konnten.

So konnten beispielsweise Roberts et al. (2004) in einer Studie mit 91 Versuchspersonen keinen Unterschied zwischen dem CAR von Rauchern und Nichtrauchern finden. Die Teststärke für einen kleinen Effekt ($\omega^2 = .05$) betrug für die Interaktion der RAUCHEN (2) \times ZEIT (5) ANOVA $1-\beta = .99$ und für den gerechneten T-Test $1-\beta = .58$.

Auch Whitehead et al. (2007) konnten keinen systematischen Effekt des Rauchens auf den CAR beobachten. Die Stichprobe bestand aus 35 Rauchern und 37 Nichtrauchern.

Wessa et al. (2006) konnten ebenfalls in einer Untersuchung an 63 Versuchspersonen keinen Einfluss des Rauchens auf den CAR finden.

Auch Edwards et al. (2001) konnten keinen Einfluss des Rauchens auf den CAR bei 42 Versuchspersonen finden. Die Stichprobe bestand aus 36 Nichtrauchern und lediglich sechs Rauchern. Die Teststärke für einen kleinen Effekt ($\omega^2 = .05$) betrug für die Interaktion der RAUCHEN (2) \times ZEIT (5) ANOVA $1-\beta = .69$ und für den Haupteffekt RAUCHEN $1-\beta = .31$. Eine Publikation von Edwards et al. (2001) aus dem gleichen Jahr, konnte auch keine

Rauchereffekte an 40 Personen finden. Aufgrund der sehr ähnlichen Stichprobencharakteristiken ist es jedoch möglich, dass es sich hier um die gleiche Stichprobe handelt.

Ebenso konnten Prüßner et al. (2003) keinen Einfluss des Rauchens auf den CAR bei 40 Studenten finden. Unter diesen 40 Versuchspersonen waren allerdings nur sechs Raucher. Die Teststärke für einen kleinen Effekt ($\omega^2 = .05$) betrug für die Interaktion der RAUCHEN (2) \times ZEIT (3) ANOVA $1-\beta = .59$ und für den Haupteffekt RAUCHEN $1-\beta = .29$.

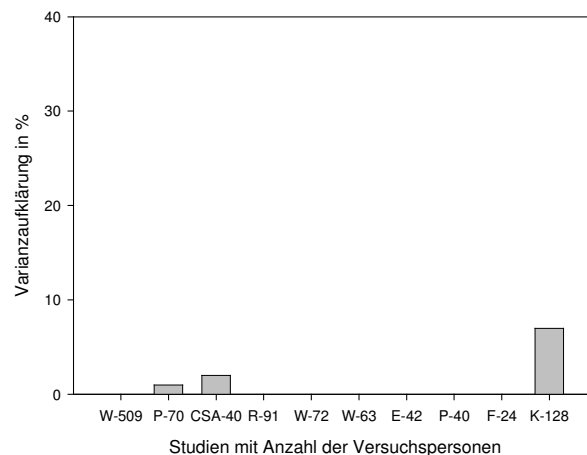
Auch Federenko et al. (2004) konnten keinen Rauchereffekt in einer Studie mit 24 Krankenschwestern finden. Ihre Stichprobe bestand aus 18 Nichtrauchern und sechs Rauchern. Die Teststärke für einen kleinen Effekt ($\omega^2 = .05$) betrug für die Interaktion der RAUCHEN (2) \times ZEIT (4) ANOVA $1-\beta = .42$ und für den Haupteffekt RAUCHEN $1-\beta = .19$.

Einer von zwei positiven Befunden kommt von Kunz Ebrecht et al. (2004). Die Autoren untersuchten den Einfluss des Rauchens auf den CAR an 128 Versuchspersonen. Diese Stichprobe bestand aus 10 Rauchern und 118 Nichtrauchern. Der Anteil der Nichtraucher war also fast 12 mal so groß wie der Anteil der Raucher. Die Autoren fanden zwar einen signifikanten Haupteffekt der mit $\omega^2 = .07$ ca. sieben Prozent der Varianz aufklären konnte, aber aufgrund der so unterschiedlichen Gruppengrößen sollte dieses Ergebnis hier nicht interpretiert werden. Bei so unterschiedlichen Gruppengrößen kann die Validität des statistischen Ergebnisses nicht mehr gewährleistet werden.

Ähnlich problematisch ist der zweite positive Befund zu sehen. Badrick et al. (2007) konnten in einer Studie finden, dass Raucher höhere Cortisolwerte als Nichtraucher haben. Da die gesamte Stichprobe der Studie aus 4231 Versuchspersonen bestand, verwundert es nicht, dass aufgrund der hohen Teststärke ein signifikanter Effekt des Rauchens auf den CAR gefunden wurde. Leider berichteten die Autoren keine F-Werte oder sonstige Parameter aus denen die Effektstärke dieses Effekt berechnet werden konnte. Somit ist der signifikante Befund dieser Studie leider nicht aussagekräftig. Darüber hinaus betrug der Prozentsatz der Raucher auch in dieser Studie lediglich 10 %. Die Studie beinhaltete also zehnmal mehr Raucher als Nichtraucher.

Zusammenfassend zeigt sich, dass der Einfluss des Rauchens auf den CAR vernachlässigbar gering ist. Aufgrund der ungleichen Verteilung von Rauchern und Nichtrauchern in der Population zeigen viele Studien die methodische Schwäche, dass sie nur sehr geringe Fallzahlen von Rauchern beinhalten mit oft stark unterschiedlichen Gruppengrößen zwischen Rauchern und Nichtrauchern. Eine der methodisch besten Studien war die von Wüst et al. (Wüst, et al., 2000) die zeigen, konnte, dass es keine inhaltlich bedeutsamen Effekte des Rauchens auf den CAR gibt. Die beiden positiven Befunde von Kunz-Ebrecht et al. (2004) und Badrick et al. (2007) können aufgrund der ungleichen Gruppengrößen (12:1 und 10:1) leider nicht interpretiert werden. Alle anderen acht Studien bestätigen die Ergebnisse von Wüst et al. (2000). Die Varianzaufklärung der einzelnen Studien ist in Abbildung 14 dargestellt. Da sich aus den Angaben von Badrick et al. (2007) keine Effektstärke berechnen lässt, wird diese Untersuchung in der Abbildung 14 sowie in der Zusammenfassung in Abschnitt 5.20 nicht berücksichtigt.

Abbildung 14: Der Einfluss des Rauchens auf den CAR



Anmerkungen: Die Studien sind durch den Anfangsbuchstaben des Erstautors sowie durch die Angabe der Versuchspersonenzahlen gekennzeichnet. Für jede Studie ist die Varianzaufklärung des Faktors Geschlecht in Prozent (%) abgetragen.

5.6 Alkoholkonsum

Es ist denkbar, dass Alkoholkonsum am Vorabend die Höhe des CAR dahingehend beeinflussen kann, dass leichte Entzugssymptome am Morgen die Cortisolwerte künstlich in die Höhe treiben könnten. Auf eine erhöhte Aktivität des Stress-Systems bei einem Alkoholentzug weisen beispielsweise Chrousos und Gold (1992) hin. Methodisch gute

Studien zu diesem Thema scheint es hinsichtlich des CAR jedoch noch nicht zu geben. Lediglich Prüßner et al. (1999) berichten, dass der Alkoholkonsum bei 66 Lehrern keinen systematischen Einfluss auf die Kennwerte der CAR hatte. Leider wurde in dieser Studie nicht berichtet, wie der Alkoholkonsum erfasst wurde, und wie groß das Zahlenverhältnis zwischen Lehrern die Alkohol tranken und solchen, die keinen Alkohol tranken war. Aufgrund dieses Ergebnisses von Prüßner et al. (1999) kann also nicht gefolgert werden, dass der Alkoholkonsum am Vorabend keinen Einfluss auf den CAR hat. Der Alkoholkonsum sollte aus inhaltlichen Überlegungen heraus am Vorabend untersagt werden. Besteht aber bereits eine Gewöhnung bei der Versuchsperson dahingehend, dass beispielsweise jeden Abend eine gewisse Menge an Alkohol konsumiert wird, so ist zu überlegen dieses zuzulassen, da sonst größere Entzugssymptome in der Nacht und am nächsten Morgen auftreten können.

5.7 Sport

Bisher wurde in keiner Studie der Einfluss regelmäßiger körperlicher Aktivität auf den CAR systematisch untersucht. In der CSA-Studie wurde jedoch die wöchentliche sportliche Aktivität der Versuchspersonen erfragt. Von den 309 Versuchspersonen machten 298 Versuchspersonen Angaben zu ihrer durchschnittlichen sportlichen Aktivität. Davon betrieben 25 % keinen oder weniger als eine Stunde Sport die Woche. Weitere 25 % betrieben ein bis zwei Stunden regelmäßigen Sport die Woche. Weitere 25 % betrieben zwei bis fünf Stunden Sport die Woche und das letzte Viertel der Versuchspersonen betrieben mehr als fünf Stunden regelmäßigen Sport die Woche. Trotz dieser großen Variabilität im sportlichen Verhalten der Versuchspersonen und der umfangreichen Stichprobe zeigten sich nur zwei signifikante Korrelationen zwischen der Stundenanzahl und den Kennwerten des CAR. Lediglich der Maximalwert ($r = -.13$, $r^2 = .02$, $p = .03$) und der Mittelwert ($r = -.12$, $r^2 = .01$, $p = .05$) korrelierten signifikant mit der sportlichen Aktivität. Die Teststärke für einen kleinen Effekt ($r^2 = .05$) betrug $1-\beta = .99$ für die einzelnen Korrelationen. Alle Korrelationen klärten deutlich weniger als fünf Prozent der Varianz auf und sind daher von keiner inhaltlichen Bedeutsamkeit.

5.8 Zyklusphase

Kirschbaum et al. (1999) untersuchten mögliche Unterschiede zwischen 19 Frauen in der Follikelphase und 21 Frauen in der Lutealphase. Sie konnten jedoch keinen systematischen Einfluss der Zyklusphase auf den morgendlichen Cortisolspiegel finden.

Kudielka und Kirschbaum (2003) untersuchten ebenfalls die Fragestellung ob sich Frauen, in unterschiedlichen Zyklusphasen, hinsichtlich ihres CAR unterscheiden. Zu diesem Zweck wurde bei 12 Frauen in der Follikelphase und 11 Frauen in der Lutealphase der CAR über einen Zeitraum von einer Stunde mit vier Messzeitpunkten erhoben. T-Tests zwischen den Gruppen mit dem Absoluten Anstieg ($\omega^2 < .01$; $1-\beta = .18$ für $\omega^2 = .05$) oder der AUC_1 ($\omega^2 < .01$; $1-\beta = .18$ für $\omega^2 = .05$) als abhängige Variablen wurden nicht signifikant. Varianzanalytisch wurde eine GRUPPE (2) \times ZEIT (4) ANOVA mit Messwiederholung auf dem letzten Faktor gerechnet. Die Interaktion dieser ANOVA wurde nicht signifikant ($\omega^2 < .01$; $1-\beta = .39$ für $\omega^2 = .05$). Überraschenderweise wurden von den Autoren keine Angaben zu dem interessierenden Haupteffekt GRUPPE gemacht. Es kann daher angenommen werden, dass auch dieser Haupteffekt nicht signifikant geworden ist. Obwohl sich die beiden Zyklusgruppen nicht hinsichtlich ihrer Gruppengröße unterschieden ist doch kritisch anzumerken, dass die Gruppengrößen relativ klein waren. Eine Replikation der Ergebnisse mit einer größeren Population wäre daher zur endgültigen Klärung der Fragestellung sehr wünschenswert. Zusätzlich wäre es sehr interessant die intraindividuellen Unterschiede zwischen der Luteal- und Follikelphase zu untersuchen.

5.9 Orale Kontrazeptiva

Ein weiterer Faktor, der einen Einfluss auf den CAR haben könnte, ist die Einnahme oraler Kontrazeptiva. Ähnlich wie bei der Untersuchung des Rauchereffekts besteht auch bei diesen Studien häufig das Problem stark unterschiedlicher Gruppengrößen.

Eine der aussagekräftigsten Studien bezüglich des Einflusses oraler Kontrazeptiva auf den CAR kommt hier wieder von Wüst et al. (2000). Von den 319 Frauen die in der Studie untersucht wurden nahmen 92 orale Kontrazeptiva. Die Daten wurden varianzanalytisch mit einer GRUPPE (2) \times ZEIT (4) ANOVA mit Messwiederholung auf dem letzten Faktor ausgewertet. Trotz der relativ großen Gruppengrößen wurde weder der Haupteffekt Gruppe ($\omega^2 < .01$) noch die Interaktion ($\omega^2 < .01$) signifikant. Die Teststärke, einen kleinen Effekt zu

finden, der fünf Prozent der Varianz aufklärt, betrug für den Haupteffekt $1-\beta = .97$ und für die Interaktion $1-\beta = .99$. Aufgrund der Effektstärken der nicht signifikanten Befunde sowie der hohen Teststärken kann also ausgeschlossen werden, dass die Einnahme oraler Kontrazeptiva einen inhaltlich bedeutsamen Einfluss auf den CAR hat.

Zu ähnlichen Ergebnissen kamen auch De Weerth und Buitelaar (2005). Zusätzlich zu dem CAR wurde auch noch der Einfluss oraler Kontrazeptiva auf den Cortisoltagesverlauf untersucht. Ihre Stichprobe von 108 Frauen beinhaltete 30 Frauen die orale Kontrazeptiva einnahmen. Es fand sich jedoch auch hier kein Einfluss oraler Kontrazeptiva auf den CAR. Im Tagesverlauf zeigten Frauen mit oralen Kontrazeptiva jedoch leicht höhere Cortisolwerte am Abend gegenüber den Frauen die keine oralen Kontrazeptiva einnahmen.

Auch Wessa et al. (2006) konnten in einer Untersuchung an 63 Versuchspersonen keinen Einfluss oraler Kontrazeptiva auf den morgendlichen Cortisolspiegel finden.

Zu ähnlichen Ergebnissen kamen auch Kirschbaum et al. (1999). Ihre Stichprobe bestand aus 21 Frauen die orale Kontrazeptiva nahmen und 40 Frauen die keine Kontrazeptiva nahmen.

Eine weitere Untersuchung kommt von Prüßner et al. (1997). In ihr wurden 15 Frauen mit oralen Kontrazeptiva mit 20 Frauen ohne orale Kontrazeptiva verglichen. Varianzanalytisch wurde eine GRUPPE (2) \times ZEIT (4) ANOVA mit Messwiederholung auf dem letzten Faktor gerechnet. Die Interaktion wurde zwar aufgrund der geringen Gruppengrößen nicht signifikant ($1-\beta = .60$ für $\omega^2 = .05$), jedoch betrug die Effektstärke dieses Effekts $\omega^2 = .03$. Frauen mit oralen Kontrazeptiva zeigten tendenziell geringere Cortisolwerte als Frauen die keine oralen Kontrazeptiva nahmen.

Es lässt sich also zusammenfassen, dass der Effekt oraler Kontrazeptiva maximal drei Prozent der Varianz aufklären kann und damit unterhalb der inhaltlichen Bedeutsamkeit liegt. In allen fünf gesichteten Studien konnte demnach dieser Effekt auch nicht statistisch abgesichert werden.

5.10 Bildung

Ein weiterer Faktor dessen Einfluss auf den CAR untersucht wurde ist die Bildung der Versuchspersonen. Eine der wenigen Arbeiten zu diesem Thema kommt von Wright und Steptoe (2005). Sie untersuchten 81 Versuchspersonen die aus 41 Frauen und 40 Männern bestanden. Die Versuchspersonen wurden anhand ihrer Bildung in zwei Gruppen eingeteilt. Der CAR wurde mit fünf Messzeitpunkten erhoben (0, 10, 20, 30 und 60 Minuten nach dem Erwachen). Varianzanalytisch wurde eine GRUPPE (2) \times ZEIT (5) ANOVA mit Messwiederholung auf dem letzten Faktor gerechnet. Der Haupteffekt der Bildung wurde mit einer Effektstärke von $\omega^2 = .03$ ($1-\beta = .53$ für $\omega^2 = .05$) ebenso wie die Interaktion ($\omega^2 < .01$; $1-\beta = .97$ für $\omega^2 = .05$) nicht signifikant.

Auch in der CSA-Studie wurde die Bildung der Versuchspersonen erhoben. Aufgrund dieser Angaben wurde eine zweistufige Gruppenvariable BILDUNG konstruiert. Danach hatten 116 Versuchspersonen eine Schulbildung bis zur Mittleren Reife (keine Hauptschule, Hauptschule, Realschule) und 106 Versuchspersonen eine Bildung die darüber hinaus ging (Abitur, Hochschulstudium). Varianzanalytisch wurde ein BILDUNG (2) \times ZEIT (4) ANOVA mit Messwiederholung auf dem letzten Faktor gerechnet. Es zeigte sich dass weder der Haupteffekt ($\omega^2 < .01$; $1-\beta = .92$ für $\omega^2 = .05$) noch die Interaktion ($\omega^2 < .01$; $1-\beta = .99$ für $\omega^2 = .05$) signifikant wurden. Dieses Ergebnis ließ sich korrelativ bestätigen. Alle Korrelationen zwischen der sechsstufigen Bildungsvariable und den Kennwerten des CAR wurden nicht signifikant oder konnten deutlich weniger als zwei Prozent der Varianz aufklären.

Beide Studien zeigen, dass es keinen inhaltlich bedeutsamen Zusammenhang zwischen der Bildung und den Cortisolwerten nach dem Erwachen gibt.

5.11 Finanzielle Belastung

Wright und Steptoe (2005) untersuchten ebenfalls den Einfluss der finanziellen Belastung auf die Höhe und den Verlauf des CAR. Dazu wurden 81 Versuchspersonen in eine Gruppe mit hoher und eine mit niedriger finanzieller Belastung eingeteilt. Der CAR wurde wiederum mit fünf Messzeitpunkten erhoben (0, 10, 20, 30 und 60 Minuten nach dem Erwachen). Varianzanalytisch wurde eine GRUPPE (2) \times ZEIT (5) ANOVA mit Messwiederholung auf dem letzten Faktor gerechnet. Der Haupteffekt der finanziellen Belastung wurde mit einer

Effektstärke von $\omega^2 = .02$ ($1-\beta = .53$ für $\omega^2 = .05$) ebenso wie die Interaktion ($\omega^2 < .01$; $1-\beta = .97$ für $\omega^2 = .05$) nicht signifikant. Es zeigt sich also, dass der Effekt der finanziellen Belastung auf den CAR vernachlässigbar gering ist.

5.12 Subjektiver Sozialer Status

Verbunden mit der Bildung und der finanziellen Belastung ist auch der subjektive soziale Status. Wright und Steptoe (2005) untersuchten den Einfluss des subjektiv eingeschätzten sozialen Status auf den CAR. Dazu wurden die 81 Versuchspersonen in eine Gruppe mit hohem ($N = 57$) und eine mit niedrigem sozialen Status ($N = 24$) eingeteilt. Der CAR wurde mit 5 Messzeitpunkten erhoben (0, 10, 20, 30 und 60 Minuten nach dem Erwachen). Varianzanalytisch wurde eine GRUPPE(2) \times ZEIT(5) ANOVA mit Messwiederholung auf dem letzten Faktor gerechnet. Die Interaktion wurde signifikant ($\omega^2 = .02$), konnte jedoch lediglich zwei Prozent der Varianz aufklären. Der Haupteffekt GRUPPE wurde nicht berichtet. Es kann daher angenommen werden, dass dieser nicht signifikant wurde. Darüber hinaus wurde eine GRUPPE (2) ANOVA mit dem Kennwerte des Absoluten Anstiegs (30 Minutenwert - Aufwachwert) als abhängige Variable gerechnet. Hier wurde der Haupteffekt signifikant mit einer Varianzaufklärung, die bei ca. fünf Prozent lag. Trotz vergleichbarer Cortisolwerte innerhalb der ersten 20 Minuten nach dem Erwachen zeigten Personen mit niedrigerem sozialen Status leicht erhöhte Cortisolwerte im weiteren Verlauf des CAR gegenüber Personen mit höherem sozialen Status. Der Effekt des sozialen Status blieb auch bestehen, wenn eine ganze Reihe möglicher Kovariaten (Alter, BMI, Rauchen, Aufwachzeit, Bildung, finanzielle Belastung) in die Analyse mit einbezogen wurden. Obwohl der Einfluss des subjektiven sozialen Status größer ist als der Einfluss der Bildung oder der finanziellen Belastung, konnte er jedoch nicht mehr als fünf Prozent der Varianz aufklären. Wenn davon ausgegangen wird, dass ein inhaltlich bedeutsamer Effekt mehr als fünf Prozent der Varianz aufklären sollte, dann muss auch dieser Effekt als inhaltlich nicht bedeutsam angesehen werden.

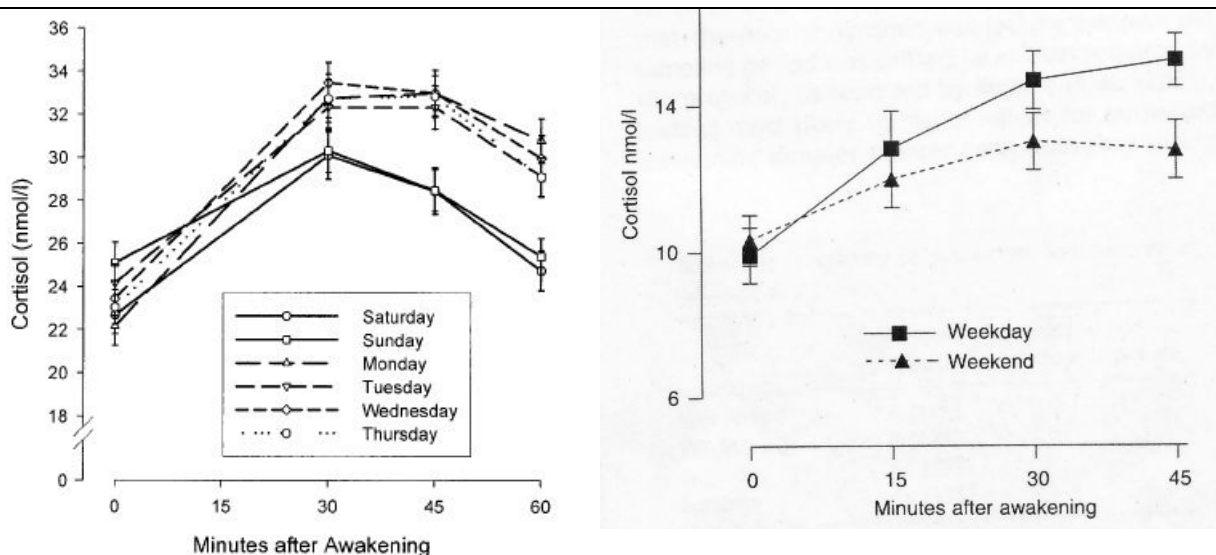
5.13 Arbeitstage und arbeitsfreie Tage

In drei unabhängigen Studien wurde der Frage nachgegangen, ob es substantielle Unterschiede zwischen dem CAR an Arbeitstagen und arbeitsfreien Tagen gibt. In der Regel schlafen viele Leute am Wochenende länger als in der Woche, zudem sollten antizipative

Sorgen und Gedanken bezüglich der bevorstehenden Arbeit an Wochenenden geringer sein als in der Woche.

So untersuchten beispielsweise Schlotz et al. (2004) in einer großen Studie an 219 Versuchspersonen, ob der CAR an Wochentagen einen anderen Verlauf aufweist als an Wochenendtagen. Die Versuchspersonen mussten an vier Werktagen und zwei Wochenendtagen Speichelproben sammeln. Zur Analyse der Fragestellung wurden dann Mittelwerte über die vier Werktage und über die zwei Wochenendtage gebildet. Anschließend wurde eine GRUPPE(2) \times ZEIT(4) ANOVA mit Messwiederholung auf beiden Faktoren berechnet. Der Gruppenfaktor (Wochentag vs. Wochenende) wurde mit $\omega^2 = .04$ ebenso wie die Interaktion mit $\omega^2 = .02$ signifikant. Paarweise Vergleiche mittels T-Tests zeigten, dass sich die Aufwachwerte an Wochentagen nicht von denen an Wochenenden unterschieden. Im Verlauf der nachfolgenden Messzeitpunkte zeigte sich jedoch, dass die Versuchspersonen am Wochenende nicht so hohe Cortisolwerte wie an Wochentagen erreichten. Dabei nahm die Effektstärke der einzelnen T-Tests über den zeitlichen Verlauf hinweg zu. Während sie $\omega^2 = .04$ 30 Minuten nach dem Erwachen betrug, betrug sie 45 Minuten nach dem Erwachen bereits $\omega^2 = .10$ und 60 Minuten nach dem Erwachen $\omega^2 = .14$. Die Ergebnisse sind in Abbildung 15 veranschaulicht.

Abbildung 15: Der Einfluss arbeitsfreier Tage auf den CAR



Anmerkungen: In der linken Graphik sind die Ergebnisse von Schlotz et al. (2004) veranschaulicht. In der rechten Graphik sind die Ergebnisse von Thorn et al. (2006) wieder gegeben.

Auch Kunz-Ebrecht et al. (2004) untersuchten den Einfluss arbeitsfreier Tage auf den CAR. Dazu erhoben sie den CAR von 227 Versuchspersonen jeweils an einem Arbeitstag in der Woche und an einem arbeitsfreien Tag an einem Wochenende. Der CAR wurde nur mit zwei Messzeitpunkten erfasst. Einmal unmittelbar nach dem Erwachen und ein zweites Mal 30 Minuten nach dem Erwachen. Varianzanalytisch wurde der Effekt mittels einer TAG (2) \times ZEIT (2) ANOVA mit Messwiederholung auf beiden Faktoren quantifiziert. Der Haupteffekt TAG ($\omega^2 = .01$) sowie die Interaktion ($\omega^2 = .04$) wurden signifikant. Obwohl die Versuchspersonen an Arbeitstagen und arbeitsfreien Tagen vergleichbare Aufwachwerte hatten, zeigte sich eine etwas geringere Cortisolreaktion an den arbeitsfreien Tagen. Der mittlere Anstieg war mit 10.5 ± 13.8 nmol/l an Arbeitstagen etwas höher als mit 3.7 ± 10.9 nmol/l an arbeitsfreien Tagen. Der varianzanalytische Haupteffekt mit der abhängigen Variabel "Mittlerer Anstieg" betrug $\omega^2 = .08$.

Thorn et al. (2006) untersuchten ebenfalls den CAR an zwei aufeinander folgenden Wochentagen und an zwei aufeinander folgenden Wochenendtagen. Ihre Stichprobe bestand aus 48 Versuchspersonen. Davon waren 40 Frauen und acht Männer (Alter = 20.5 ± 3.9 Jahre, Range 18 - 36 Jahre). Varianzanalytisch wurde eine TAG (2) \times ZEIT (4) ANOVA mit Messwiederholung auf beiden Faktoren gerechnet. Der CAR der beiden Wochentage wurde ebenso wie der CAR der beiden Wochenendtage gemittelt. Der Faktor TAG setzt sich aus diesen beiden gemittelten CAR zusammen. Die Stufe eins dieses Faktors steht für den CAR an den Wochentagen und die Stufe zwei dieses Faktors steht für den CAR an den Wochenendtagen. Obwohl der Haupteffekt TAG nicht signifikant wurde, zeigte sich eine signifikante Interaktion ($\omega^2 = .11$). Diese signifikante Interaktion deutet darauf hin, dass der Cortisolanstieg nach dem Erwachen an Arbeitstagen in der Woche steiler verläuft als an arbeitsfreien Tagen am Wochenende. Dieses Ergebnis spiegelt sich auch in der Betrachtung des Mittleren Anstiegs (MA) wieder. Ein T-Test zeigte, dass der MA an Wochentagen größer ist als an Wochenendtagen ($\omega^2 = .16$). Hinsichtlich der gesamten Cortisolproduktion unterschieden sich die Wochenenden jedoch nicht von den Wochentagen. Dies wird in dem nicht signifikanten Haupteffekt TAG deutlich. Ebenso wurde ein T-Test, der die AUC_G am Wochenende mit der an Wochentagen verglich nicht signifikant. Die Ergebnisse sind in Abbildung 15 veranschaulicht.

Zusammenfassend zeigen die Ergebnisse dieser drei Studien, dass der CAR an arbeitsfreien Tagen anders verläuft als an Arbeitstagen. Obwohl sich die Cortisolwerte direkt nach dem

Erwachen nicht unterscheiden, zeigt eine Mehrzahl der Versuchspersonen einen deutlich schwächeren Cortisolanstieg im weiteren zeitlichen Verlauf. Da die Varianzaufklärung dieses Effekts zwischen vier und 16 % liegt, kann hier von einem inhaltlich bedeutsamen Effekt gesprochen werden. Es empfiehlt sich daher den CAR, soweit dies möglich ist, nur an Arbeitstagen zu erheben, da so eine bessere Vergleichbarkeit gegeben ist.

5.14 Zubettgehzeit

Da während des Schlafes eine ganze Reihe unterschiedlicher Hormone ausgeschüttet werden, liegt es nahe, dass einzelne Schlafvariablen auch einen Einfluss auf den CAR haben können. Einfache Schlafparameter sind die Zubettgehzeit, die Schlaflänge, die subjektive Qualität des Schlafes sowie die Aufwachzeit und die Art des Erwachens. Zu all diesen Parametern gibt es Studien, deren Ergebnisse nun dargestellt werden.

So fanden beispielsweise Williams et al. (2005) große korrelative Zusammenhänge zwischen der Zubettgehzeit und einzelnen Parametern der Reaktivität des morgendlichen Cortisolanstieges. Die Korrelation der Zubettgehzeit mit dem Absoluten Anstieg (AA) betrug $r = .58$ ($r^2 = .34$) und mit der AUC_1 $r = .62$ ($r^2 = .38$). Personen, die spät zu Bett gingen, zeigten demnach einen größeren Cortisolanstieg am Morgen als Personen, die früher zu Bett gingen. Leider hatten an dieser Studie nur 22 Versuchspersonen teilgenommen von den 10 Frauen und 12 Männer waren ($\text{Alter} = 40.6 \pm 9.3$). Eine Replikation dieser Befunde mit einer größeren Stichprobe wäre wünschenswert, zumal es eine Studie gibt, die keine Zusammenhänge zwischen der Zubettgehzeit und Parametern des CAR finden konnte. So beobachteten Prüßner et al. (1999) keinen solchen Zusammenhang bei 66 Lehrern. Der Einfluss der Zubettgehzeit auf reaktive Kennwerte des CAR sollte daher in zukünftigen Studien nicht aus den Augen verloren werden, da der Effekt bei Williams et al. (2005) bis zu 38 % der Varianz aufklären konnte. Angesichts der gegenläufigen Befundlage derselben Arbeitsgruppe zur Schlaflänge (siehe nächster Abschnitt) muss die Aussagekraft der Untersuchung von Williams et al. (2005) eventuell in Frage gestellt werden. Es scheint so zu sein, dass es sich hier um eine artifizielle Stichprobe handelt, der keine allzu große Bedeutung bei der Abschätzung von Populationseffekten beizumessen ist.

5.15 Schlaflänge

Eine repräsentative Stichprobe wurde von Wüst et al. (2000) erhoben. Bei 509 Versuchspersonen fanden die Autoren zwar eine negative Korrelation zwischen der Schlaflänge und dem Mittleren Anstieg (MA), dieser war aber mit $r = -.16$ sehr klein und konnte nicht mehr als drei Prozent der Varianz aufklären. Es fanden sich leicht erhöhte Cortisolwerte bei Versuchspersonen, die eine kürzere Schlaflänge berichteten. Die Autoren bildeten daraufhin eine Gruppenvariable mit Kurz- und Langschläfern per Mediansplit. Die Interaktion der GRUPPE (2) \times ZEIT (4) ANOVA mit Messwiederholung auf dem zweiten Faktor wurde zwar ebenfalls signifikant, konnte aber nur ein Prozent der Varianz aufklären.

Auch Schlotz et al. (2004) konnten eine repräsentative Stichprobe von 219 Versuchspersonen untersuchen. Die Autoren fanden einen sehr kleinen positiven Zusammenhang zwischen der Schlafdauer und dem Aufwachwert mit $r = .17$ ($r^2 = .03$) sowie einen negativen Zusammenhang zwischen der Schlafdauer und dem Mittleren Anstieg mit $r = -.18$ ($r^2 = .03$). Keine signifikante Korrelation konnte zwischen dem Mittelwert des CAR und der Schlaflänge gefunden werden ($r = .04$; $r^2 < .01$). Eine Besonderheit dieser Studie ist darin zu sehen, dass sich die Stichprobe zu gleichen Teilen sowohl aus Erwachsenen ($N = 163$; Mittleres Alter = 32.0 ± 0.4 Jahre; Range = 24 - 42 Jahre) wie auch aus älteren Personen ($N = 146$; Mittleres Alter = 66.3 ± 0.4 Jahre; Range = 60 - 83 Jahre) zusammensetzte, was die interindividuelle Variabilität der Schlaflängen begünstigte.

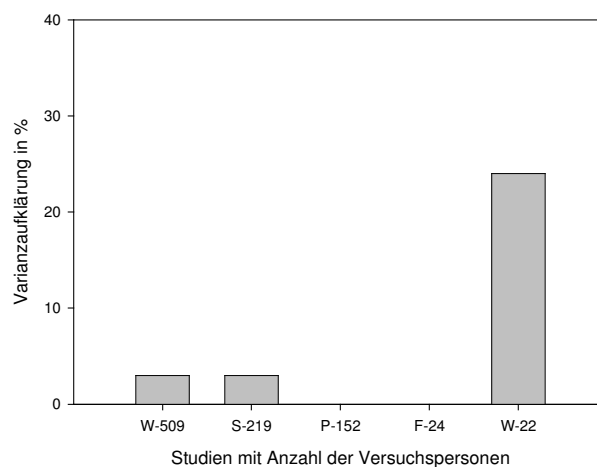
Eine Studie mit einer ähnlich großen Aussagekraft ist die Studie von Prüßner et al. (1997). Die Autoren fanden keine statistisch bedeutsamen Korrelationen zwischen der Schlafdauer und Kennwerten des CAR ($1-\beta = .87$ für $r^2 = .05$), obwohl die untersuchte Stichprobe von 152 Personen Kinder, junge Erwachsene und ältere Menschen umfasste. Da sich die Schlaflänge mit dem Alter verändert, war aufgrund der Stichprobe eine große Variabilität in der Schlaflänge zu erwarten. Dieser Sachverhalt unterstreicht die große Bedeutsamkeit dieser Untersuchung in dieser Fragestellung.

Auch Federenko et al. (2004) konnten keine signifikanten Korrelationen zwischen der Schlaflänge und den Kennwerten des CAR (AUC_G , Mittlerer Anstieg) bei 24 Krankenschwestern finden. Obwohl die Stichprobe nicht sehr groß war ($1-\beta = .28$ für $r^2 = .05$) unterstützt sie doch die Befunde der zuvor dargestellten drei Studien.

Der einzige positive Befund mit einer inhaltlichen Bedeutsamkeit kommt, ähnlich wie bei der Einschlafzeit, von Williams et al. (2005). So fanden die Autoren signifikante Zusammenhänge zwischen der Schlaflänge und Parametern des CAR. Die Korrelation zwischen der Schlaflänge und dem Absoluten Anstieg betrug $r = -.49$ ($r^2 = .24$) beziehungsweise $r = -.48$ ($r^2 = .23$) zwischen der Schlaflänge und der AUC_I . Personen, die kürzer schliefen, zeigten also leicht erhöhte reaktive Cortisolanstiege nach dem Erwachen.

Die Ergebnisse der Literatursichtung sind in Abbildung 16 veranschaulicht. Drei sehr aussagekräftige Studien können keinen inhaltlich bedeutsamen Einfluss der Schlaflänge auf den CAR finden. Eine weitere testschwache Studie an 24 Krankenschwestern bestätigt diese Ergebnisse. Lediglich eine kleine Studie mit 22 Versuchspersonen findet inhaltlich bedeutsame Zusammenhänge. Angesichts der übereinstimmenden negativen Befunde der drei großen Studie zuvor, kann davon ausgegangen werden, dass es sich bei Williams et al. (2005) um einen Zufallsbefund handelt, der vernachlässigt werden kann.

Abbildung 16: Der Einfluss der Schlaflänge auf den CAR



Anmerkungen: Die Studien sind durch den Anfangsbuchstaben des Erstautors sowie durch die Angabe der Versuchspersonenzahlen gekennzeichnet. Für jede Studie ist die Varianzaufklärung des Faktors Geschlecht in Prozent (%) abgetragen.

5.16 Schlafqualität

Späth-Schwalbe et al. (1993) konnten in einer experimentellen Studie zeigen, dass die Höhe der ACTH oder Cortisolproduktion in der Nacht durch verschiedene Schlafphasen unterschiedlich stark beeinflusst werden kann. Gleich große Dosen von 50 µg hCRH führten

in der ersten Hälfte der Nacht (Schlafstadien drei und vier) zu einer deutlich verringerten ACTH und Cortisolproduktion als in der zweiten Hälfte der Nacht (Schlafstadium zwei). Vor allem Tiefschlafphasen scheinen die Cortisolproduktion in der Nacht zu unterdrücken. Es ist nun naheliegend, dass die subjektiv berichtete Schlafqualität mit der Länge der erholsamen Tiefschlafphasen kovariert und somit mit der morgendlichen Cortisolproduktion assoziiert sein könnte.

Eine der wenigen Studien, die den Einfluss der subjektiven Schlafqualität auf den CAR untersuchte, ist die Studie von Backhaus et al. (2004). In dieser Studie wurden 14 Patienten mit Schlafstörungen und 15 gesunde Kontrollpersonen miteinander verglichen. Dabei stellte sich heraus, dass eine verringerte Schlafqualität generell mit einer verminderten Cortisolreaktion am Morgen assoziiert ist. So korrelierte beispielsweise die Häufigkeit des nächtlichen Erwachens zu $r = -.50$ ($r^2 = .25$) mit dem Cortisolaufwachwert. Die Höhe des nächtlichen Fokussierens ($r = -.46$, $r^2 = .21$) und des nächtlichen Grübelns ($r = -.56$, $r^2 = .31$) korrelierten ebenfalls negativ mit dem Cortisolaufwachwert. Der Pittsburgh Sleep Quality Index korrelierte zu $r = -.43$ ($r^2 = .18$) mit dem Cortisolaufwachwert. Da höhere Werte auf diesem Index eine verringerte Schlafqualität bedeuten, ist dieser Befund konsistent mit den zuvor berichteten Korrelationen. Die Versuchspersonen sollten darüber hinaus ihre Schlafqualität sowie das Gefühl guter Erholung morgendlich auf einer sechsstufigen Ratingskala einschätzen. Dabei bedeutete die Zahl eins "sehr gut" und die Zahl sechs "sehr schlecht". Auch hier wurden entsprechend der vorherigen Befunde übereinstimmend negative Korrelationen gefunden. So korrelierte die Schlafqualität zu $r = -.34$ ($r^2 = .12$) und das Gefühl der Erholung zu $r = -.35$ ($r^2 = .12$) mit dem Cortisolaufwachwert. Eine niedrige Schlafqualität und ein geringes Gefühl der Erholung gingen auch hier mit geringeren Cortisolwerten nach dem Erwachen einher. Es scheint also so zu sein, dass bei einem gestörten Nachtschlaf mit vermehrtem nächtlichen Erwachen und verringerten Tiefschlafphasen übermäßig viel Cortisol während der Nacht freigesetzt wird, so dass nach dem Erwachen nur noch eine vergleichbar geringe Menge Cortisol in den Nebennierenrinden zur Ausschüttung zu Verfügung steht (Backhaus, Junghanns, & Hohagen, 2004).

5.17 Aufwachzeit

Eine der aussagekräftigsten Studien bezüglich dem Einfluss der Aufwachzeit auf die morgendlichen Cortisolwerte kommt von Federenko et al. (2004). In dieser Studie wurde der

CAR an 24 Krankenschwestern untersucht, die abwechselnd in unterschiedlichen Schichten arbeiten mussten. Somit konnte die Aufwachzeit in einem echten experimentellen Design intraindividuell variiert werden. Die Krankenschwestern arbeiteten in einer Frühschicht (Aufstehzeit 4:00 - 5:30), in einer Spätschicht (Aufstehzeit 6:00 - 9:00 Uhr) oder in einer Nachtschicht (Aufstehzeit 11:00 - 14:00 Uhr). Es zeigte sich, dass die Krankenschwestern in der Bedingung, in welcher sie früher aufstanden, einen größeren CAR aufwiesen, als wenn sie später am Tag aufstanden. Varianzanalytisch wurden drei einfaktorielle ZEIT (4) ANOVAs mit Messwiederholung gerechnet. Ein quantitativer Vergleich der drei Haupteffekte ergab folgende Ergebnisse. Die Effektstärke des Haupteffektes des Faktors ZEIT betrug für die Frühschicht $\omega^2 = .39$, für die Spätschicht $\omega^2 = .28$ und für die Nachtschicht $\omega^2 = .25$. Während in der Spät- und Nachtschicht Cortisolanstiege bis 45 Minuten nach dem Erwachen zu beobachten waren, hielten die Cortisolanstiege in der Frühschicht bis zu 60 Minuten nach dem Erwachen an. Der Effekt der Aufstehzeit ließ sich auch in einer zweifaktoriellen GRUPPE (3) \times ZEIT (4) ANOVA mit Messwiederholung auf beiden Faktoren bestätigen. Aufgrund fehlender Werte gingen in diese ANOVA lediglich neun Krankenschwestern ein. Die Effektstärke der signifikanten Interaktion betrug jedoch $\omega^2 = .36$. Post hoc Analysen ergaben, dass der Effekt durch den Unterschied zwischen der Frühschicht und den anderen beiden Arbeitsschichten bedingt war. Spät- und Nachtschicht unterschieden sich nicht signifikant in ihren Cortisolprofilen am Morgen. Der Haupteffekt GRUPPE wurde aufgrund der relativ kleinen Stichprobe nicht signifikant ($1-\beta = .15$ für $\omega^2 = .05$). Leider wurde von den Autoren kein F-Wert für diesen Haupteffekt berichtet, so dass keine quantitative Einschätzung dieses Effektes vorgenommen werden kann.

Ähnlich wie Federenko et al. (2004) untersuchten auch Williams et al. (2005) Schichtarbeiter. Somit war auch hier eine intraindividuelle Variation der Aufwachzeit möglich. 22 Versuchspersonen erhoben den CAR entweder vor ihrer Frühschicht (Aufwachzeit: 4:00 \pm 0:41 Uhr), vor ihrer Tagesschicht (Aufwachzeit: 7:39 \pm 1:33 Uhr) oder an einem arbeitsfreien Kontrolltag (Aufwachzeit: 8:04 \pm 1:17 Uhr). Der CAR wurde mit drei Messzeitpunkten erhoben (0, 30 und 60 Minuten nach dem Erwachen). Es wurde eine GRUPPE (3) \times ZEIT (3) ANOVA mit Messwiederholung auf beiden Faktoren gerechnet. Die Interaktion wurde mit $\omega^2 = .19$ signifikant. Posthoc-Analysen ergaben, dass der Effekt auch hier wiederum hauptsächlich durch den erhöhten Cortisolanstieg in der Frühschicht bedingt war. Obwohl der Cortisolwert sofort nach dem Erwachen in der Frühschicht kleiner war, zeigten die Versuchspersonen in dieser Bedingung die größten Cortisolanstiege innerhalb der nächsten 60

Minuten. Es zeigt sich also, dass der CAR unterschiedlich stark ausgeprägt sein kann, abhängig davon ob eine Person sehr früh oder eher spät am Morgen aufsteht. Neben diesen experimentellen Studien gibt es ebenfalls weitere nicht experimentelle Studien, in denen der Einfluss der Aufwachzeit auf den CAR gezeigt werden konnte.

So untersuchten beispielsweise Kudielka und Kirschbaum (2003) den Einfluss der Aufwachzeit auf den CAR an 102 gesunden Versuchspersonen. Dabei variierte die Aufwachzeit zwischen 4:55 - 12:03 Uhr und der CAR wurde mit fünf Messzeitpunkten im Abstand von jeweils 15 Minuten bis zu einer Stunde nach dem Erwachen erfasst. Mittels einer Clusteranalyse wurden die Versuchspersonen in zwei Gruppen unterteilt. Eine Gruppe bestand aus 64 Frühaufstehern (mittlere Aufwachzeit = $6:49 \pm 0:06$) und die andere Gruppe bestand aus 38 Spätaufstehern (mittlere Aufwachzeit = $9:43 \pm 0:09$). Zur Untersuchung des Einflusses der Aufwachzeit wurde anschließend eine GRUPPE (2) \times ZEIT (5) ANOVA gerechnet mit Messwiederholung auf dem letzten Faktor. Die Interaktion wurde mit $\omega^2 = .04$ signifikant. T-Tests ergaben, dass der absolute Anstieg ($\omega^2 = .04$) wie auch die AUC_I ($\omega^2 = .03$) bei Frühaufstehern größer war als bei Spätaufstehern. Korrelationsstatistisch ließen sich negative Korrelationen zwischen der Aufwachzeit und dem absoluten Anstieg ($r = -.22$, $r^2 = .05$) bzw. der AUC_I ($r = -.23$, $r^2 = .05$) finden. In dieser Studie ist der Effekt der Aufwachzeit auf den CAR schon deutlich geringer als in den beiden vorher genannten experimentellen Studien. Dies deutet darauf hin, dass ein bedeutender Faktor bei der Beurteilung dieses Effekts in der Variabilität der Aufwachzeiten zu sehen ist. Aufgrund der geringeren Variabilität der Aufwachzeiten in dieser Studie, fallen auch die Effektstärken für den Zeitpunkt des Erwachens entsprechend kleiner aus.

Etwas größere Effektstärken fanden Thorn et al. (2006). Ähnlich wie Kudielka und Kirschbaum (2003) fanden auch sie negative Korrelationen zwischen der Aufwachzeit und Kennwerten des CAR bei 48 Versuchspersonen. Die Stichprobe bestand aus 40 Frauen und acht Männern (Alter = 20.5 ± 3.9 Jahre, Range 18 - 36 Jahre). Die mittlere Aufwachzeit war $09:02 \text{ Uhr} \pm 87$ Minuten (Range 06:02 - 11:37 Uhr). Die Aufwachzeit korrelierte zu $r = -.46$ ($r^2 = .21$) mit der AUC_G und zu $r = -.31$ ($r^2 = .10$) mit dem Mittleren Anstieg (MA).

Ähnliche Korrelationen wurden auch von Edwards et al. (2001) berichtet. Sie konnten ebenfalls negative Korrelationen zwischen der Aufwachzeit und Kennwerten des CAR finden. Die Korrelation mit der AUC_G betrug $r = -.52$ ($r^2 = .27$) und mit dem Mittleren Anstieg $r = -$

.41 ($r^2 = .17$). Neben diesen Korrelationen wurde die Stichprobe auch per Mediansplit anhand ihrer Aufwachzeit in zwei Gruppen geteilt. Ein T-Test mit der abhängigen Variable AUC_G wurde ebenfalls signifikant ($\omega^2 = .29$). Es konnten die korrelativen Ergebnisse bestätigt werden, dass die Cortisolproduktion bei Personen die früh aufstehen größer ist als bei Personen die spät aufstehen. Ihre Stichprobe bestand aus 36 Versuchspersonen. Die Aufwachzeit variierte zwischen 5:00 - 11:30 Uhr.

Auch Stetler und Miller (2005) konnten einen negativen Zusammenhang zwischen der Aufwachzeit und dem CAR bei 36 gesunden Versuchspersonen beobachten. Insgesamt konnte dieser Zusammenhang 12 % der Varianz aufklären. Spätere Aufwachzeiten gingen mit geringeren morgendlichen Cortisolwerten einher.

Neben diesen Befunden, die einen Einfluss der Aufwachzeit auf den CAR zeigen, gibt es auch eine Reihe von Studien die keinen Einfluss der Aufwachzeit auf das Erwachen nachweisen können:

Wüst et al. (2000) konnten in einer repräsentativen Stichprobe an 509 Versuchspersonen keinen Einfluss der Aufwachzeit auf den CAR finden. Die Aufwachzeit korrelierte nur zu $r = -.04$ ($r^2 < .01$; $1-\beta = .99$ für $r^2 = .05$) mit dem Mittleren Anstieg (MA) und zu $r = -.05$ ($r^2 < .01$; $1-\beta = .99$ für $r^2 = .05$) mit der AUC_G . Dieses Ergebnis ist wahrscheinlich auf eine geringe Variabilität der Aufwachzeit zurückzuführen. Die mittlere Aufwachzeit war 7:45 Uhr \pm 66 Minuten.

Schlotz et al. (2004) konnten keine signifikanten Korrelationen zwischen der Aufwachzeit und einzelnen Parametern der CAR in einer Studie an 219 Versuchspersonen finden. So korrelierte die Aufwachzeit lediglich zu $r = .07$ ($r^2 < .01$; $1-\beta = .95$ für $r^2 = .05$) mit dem Aufwachwert, zu $r = .02$ ($r^2 < .01$; $1-\beta = .95$ für $r^2 = .05$) mit dem Mittelwert und zu $r = -.07$ ($r^2 < .01$; $1-\beta = .95$ für $r^2 = .05$) mit dem mittleren Anstieg.

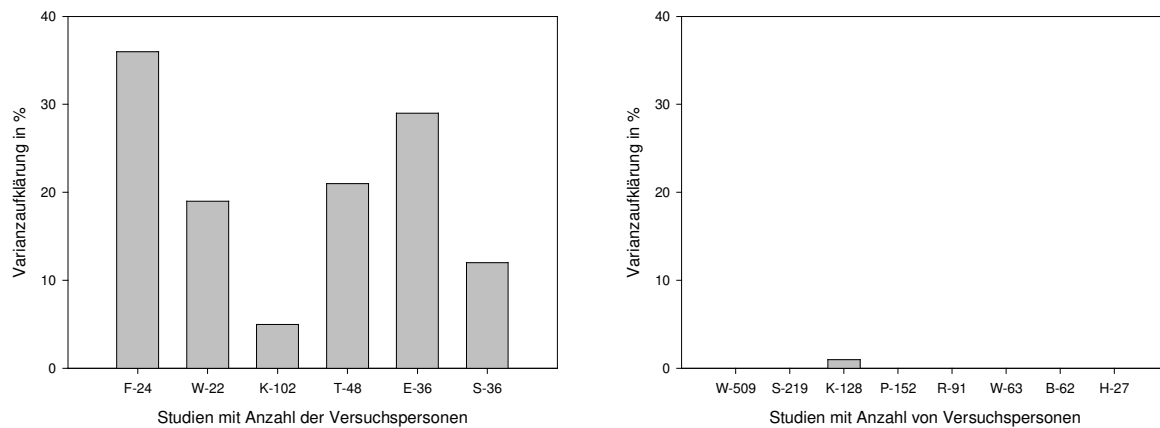
Kunz-Ebrecht et al. (2004) konnten ebenfalls keine signifikanten Korrelationen finden. Die Korrelationen der Aufwachzeit mit dem CAR betrug an Werktagen $r = -.12$ ($r^2 = .01$; $1-\beta = .81$ für $r^2 = .05$) und an Wochenendtagen $r = -.09$ ($r^2 < .01$; $1-\beta = .81$ für $r^2 = .05$). Die Stichprobe bestand aus 128 Versuchspersonen mit einem durchschnittlichem Alter von 52.2 ± 2.6 Jahren.

Auch Prüßner et al. (1997) konnten keine signifikanten Korrelationen zwischen der Aufwachzeit und den Kennwerten des CAR bei 152 Versuchspersonen finden ($1-\beta = .87$ für $r^2 = .05$). Ebenso konnten Roberts et al. (2004) keine statistisch bedeutsamen Korrelationen zwischen der Aufwachzeit und der AUC_I finden. Die Korrelation betrug lediglich $r = .02$ ($1-\beta = .69$ für $r^2 = .05$). Die Stichprobe von Roberts et al. (2004) umfasste 56 Patienten mit einem Chronic Fatigue Syndrom und 35 gesunde Kontrollpersonen. Auch Wessa et al. (2006) konnten bei 63 Versuchspersonen keinen Zusammenhang zwischen der Aufwachzeit und den Cortisolwerten am Morgen finden. Bahgwagar et al. (2003) konnten ebenfalls in einer Studie an 62 Personen keine Korrelation zwischen der Aufwachzeit und dem CAR finden ($1-\beta = .54$ für $r^2 = .05$). Hucklebridge untersuchte den CAR an 27 Versuchspersonen. Auch in dieser Studie konnte kein Zusammenhang zwischen der Aufwachzeit und dem CAR gefunden werden ($1-\beta = .31$ für $r^2 = .05$).

Zusammenfassend lässt sich festhalten, dass die Aufwachzeit nur einen bedeutsamen Einfluss auf den CAR hat, wenn die Variation der Aufwachzeiten sehr groß ist. In den beiden experimentellen Studien variierte die Aufwachzeit teilweise zwischen 4:00 Uhr und 14:00 Uhr. Bei dieser großen Variation lagen die Effektstärken für den Effekt des Aufwachzeitpunktes zwischen $\omega^2 = .19 - .36$. Es wurde also teilweise bis zu 36 % der Varianz aufgeklärt, was einem großen Effekt entspricht. Darüber hinaus konnte der Effekt auch in vier korrelativen Studien gefunden werden. Allerdings fallen die Effektstärken dieses Effektes in diesen Studien deutlich geringer aus als in den experimentellen Studien. In diesen drei Studien konnten zwischen vier bis 29 % der Varianz aufgeklärt werden. In zwei experimentellen Studien und vier nicht-experimentellen Studien, mit insgesamt 268 Versuchspersonen, konnte demnach ein Zusammenhang zwischen der Aufwachzeit und dem CAR gefunden werden. Daneben lassen sich aber auch acht Studien mit insgesamt 1251 Versuchspersonen finden, in denen kein Zusammenhang zwischen der Aufwachzeit und Kennwerten des CAR gefunden werden konnte. Es spricht also vieles dafür, dass die Aufwachzeit nur dann einen Einfluss auf den CAR hat, wenn die Variabilität der Aufwachzeiten relativ groß ist. In Studien, in denen die Variabilität der Aufwachzeit klein ist, ist der Einfluss dieser konfundierenden Variable auf den CAR vernachlässigbar gering. In zukünftigen Studien sollte daher unbedingt die Aufwachzeit standardisiert eingeschränkt werden. Eine Empfehlung könnte dahin gehen, dass die Versuchspersonen nicht später als um sieben oder acht Uhr aufstehen sollen. Durch diese Eingrenzung der Aufwachzeit ist ein

Einfluss derselbigen auf den Verlauf des CAR zu vernachlässigen. Die Ergebnisse dieser Literatursichtung sind in Abbildung 17 veranschaulicht.

Abbildung 17: Der Einfluss der Aufwachzeit auf den CAR



Anmerkungen: Die Studien sind durch den Anfangsbuchstaben des Erstautors sowie durch die Angabe der Versuchspersonenzahlen gekennzeichnet. Für jede Studie ist die Varianzaufklärung des Faktors Geschlecht in Prozent (%) abgetragen.

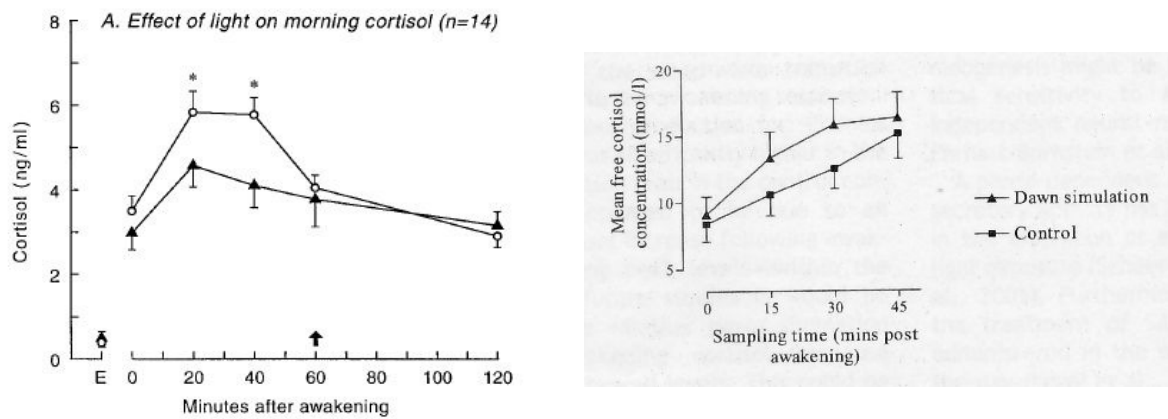
5.18 Aufwachmodus

Neben der Aufwachzeit könnte auch die Art des Erwachens einen Einfluss auf den CAR haben. Es ist denkbar, dass eine Person, die von selbst erwacht einen anderen CAR zeigt als eine Person, die durch einen Wecker aus dem Schlaf gerissen wird. Die Fragestellung ob die Art des Erwachens einen Einfluss auf den CAR hat, wurde von Wüst et al. (2000) in einer großen repräsentativen Stichprobe an 509 Versuchspersonen untersucht. Von diesen 509 Versuchspersonen berichteten 47.5 %, dass sie spontan erwacht sind und 52.5 %, dass sie durch einen Wecker geweckt worden sind. Varianzanalytisch wurde eine GRUPPE (2) \times ZEIT (4) ANOVA mit Messwiederholung auf dem letzten Faktor gerechnet. Trotz der großen Stichprobengröße wurden weder der Haupteffekt GRUPPE noch die Interaktion signifikant. Die Effektstärken waren deutlich kleiner als $\omega^2 = .01$. Die Teststärke einen Effekt von $\omega^2 = .05$ zu finden betrug für den Haupteffekt GRUPPE wie für die Interaktion $1-\beta = .99$. Der Faktor GRUPPE (spontanes Erwachen vs. Wecker) konnte also weniger als ein Prozent der Varianz aufklären. Es konnte also überzeugend gezeigt werden, dass die Art des morgendlichen Erwachens überraschenderweise keinen Einfluss auf die Höhe oder die Verlaufsform des CAR hat.

5.19 Licht

Licht ist einer der wichtigsten "Zeitgeber" von biologischen Systemen. Es triggert den suprachiasmatischen Nucleus und koppelt damit alle zirkadianen Rhythmen an den Tag-Nacht-Zyklus. Aufgrund dieser Überlegungen ist es naheliegend, dass die Lichtstärke am Morgen einen Einfluss auf die Höhe und den Verlauf des CAR haben kann. Leider liegen zurzeit nur zwei experimentelle Studien zum Einfluss der Lichtstärke auf den CAR vor.

Scheer und Buijs (1999) untersuchten den Einfluss von Licht auf den CAR in einer experimentellen Studie an 14 erwachsenen Männern. Das mittlere Alter dieser Männer betrug 32.5 ± 5.6 Jahre (Range: 24 - 41 Jahre). Sie erhoben den CAR in einer Lichtbedingung (800 Lux) und in einer Bedingung ohne Licht (0 Lux). In der Lichtbedingung mussten die Versuchspersonen eine Kappe mit einer daran befestigten Lampe tragen, in der anderen Bedingung trugen die Versuchspersonen eine Augenbinde. Die experimentellen Bedingungen wurden intraindividuell variiert. Der CAR wurde mit vier Messungen erhoben (0, 20, 40 und 60 Minuten nach dem Erwachen). Es zeigte sich ein deutlicher Einfluss des Lichtes auf den CAR. Die Cortisolwerte in der Licht-Bedingung lagen gut 32 % über den Cortisolwerten in der Dunkel-Bedingung. Leicht höhere Cortisolaufwachwerte in der Lichtbedingung wurden von signifikant höheren Cortisolwerten zu den Messzeitpunkten 20 und 40 Minuten nach dem Erwachen gefolgt. Zudem zeigten die Versuchspersonen in der Lichtbedingungen einen um ca. 20 Minuten verzögerten Abfall der Cortisolwerte. Zu den Messzeitpunkten 60 und 120 Minuten nach dem Erwachen unterschieden sich die beiden Gruppen nicht mehr in ihren Cortisolwerten. Da von den Autoren neben den p-Werten keine weiteren statistischen Kennwerte angegeben wurden, konnte die varianzanalytische Effektstärke des Lichteffektes leider nicht berechnet werden. Die Ergebnisse dieser Studie sind in Abbildung 18 veranschaulicht.

Abbildung 18: Der Einfluss der Lichtstärke auf den CAR

Anmerkungen: In der linken Abbildung sind die Ergebnisse von Scheer et al. (1999) abgebildet. In der rechten Abbildung sind die Ergebnisse von Thorn et al. (2004) veranschaulicht.

Eine weitere experimentelle Studie zu diesem Thema kommt von Thorn et al. (2004). Die Autoren simulierten einen Sonnenaufgang durch ein morgendliches schwaches Licht, dessen Intensität innerhalb einer halben Stunde stetig von 0 - 250 Lux anstieg bis ein Wecker die Versuchsperson erwachen ließ. Jede der 12 Versuchspersonen wurde an zwei Tagen mit dieser Sonnenaufgangssimulation und an weiteren zwei Tagen ohne diese Simulation geweckt. Die experimentellen Bedingungen wurden also intraindividuell variiert. Die Messwerte zweier Tage derselben experimentellen Bedingung wurden gemittelt. Der CAR wurde mit vier Messzeitpunkten erhoben (0, 15, 30 und 45 Minuten nach dem Erwachen). Varianzanalytisch wurde eine GRUPPE (2) \times ZEIT (4) ANOVA mit Messwiederholung auf beiden Faktoren gerechnet. Es zeigte sich dass der Haupteffekt GRUPPE signifikant wurde mit $\omega^2 = .17$. In der Bedingung mit dem simulierten Sonnenaufgang zeigten die Versuchspersonen höhere Cortisolwerte als in der Kontrollbedingung. Aufgrund der geringen Stichprobengröße wurde die Interaktion nicht signifikant. Ein Vergleich der Mittelwertsverläufe zeigt aber, dass sich die Gruppen trotz vergleichbarer Aufwachwerte hauptsächlich zu den Messzeitpunkten 15 und 30 Minuten nach dem Erwachen unterschieden. Ein T-Test ergab, dass die AUC_G in der experimentellen Bedingung um 12.8 % höher war als in der Kontrollbedingung ($\omega^2 = .18$). Der Effekt war über die 12 Versuchspersonen auch sehr konsistent. Nur zwei der 12 Versuchspersonen (17 %) zeigten in der experimentellen Bedingung niedrigere Werte als in der Kontrollbedingung. Alle anderen Versuchspersonen (83 %) zeigten in der Lichtbedingung konsistent höhere Cortisolanstiege nach dem Erwachen. Die Ergebnisse dieser experimentellen Studie sind in Abbildung 18 wiedergegeben.

Bei der Interpretation dieser Ergebnisse sollte unbedingt beachtet werden, dass die experimentellen Manipulationen der Lichtbedingungen mit sehr niedrigen Lichtstärken bis maximal 800 Lux realisiert wurden. Natürliches Tageslicht hat eine viel höhere Lichtstärke, die je nach Jahreszeit und Witterungsbedingungen zwischen 2000 - 10000 Lux liegt. Trotz der relativ schwachen Manipulation der Lichtstärken wurden doch bedeutsame Effektstärken erzielt. So waren die Cortisolwerte in der Arbeit von Scheer und Buijs (1999) um ca. 32 % erhöht und in der experimentellen Studie von Thorn et al. (2004) konnten mit nur 250 Lux dennoch ca. 18 % der Varianz aufgeklärt werden. Zudem zeigte sich der Effekt der morgendlichen Lichtstärke bei über 80 % der Versuchspersonen. Es handelt sich hier also um eine relativ konsistente Befundlage. Aufgrund der statistisch und inhaltlich bedeutsamen Effekte selbst kleiner Lichtstärken, kann gefolgert werden, dass die Lichtstärke vor und nach dem Erwachen einen bedeutsamen Einfluss auf die Höhe des CAR hat. Es sollte daher überlegt werden, die Versuchspersonen dazu aufzufordern, nicht bei geschlossenen Rollläden, oder gerade bei geschlossenen Rollläden einzuschlafen, und direkt nach dem Erwachen die Wohnung beziehungsweise das Zimmer ganz zu beleuchten. Aufgrund der gefundenen Effekte wäre auch zu erwarten, dass der CAR während der dunklen Jahreszeit geringer ausgeprägt ist als in der helleren Jahreszeit. Leider gibt es hierzu noch keine publizierten Studien. Zudem wären Studien mit einer stärkeren experimentellen Variation der Beleuchtungsstärke wünschenswert. Aufgrund dieser Ergebnisse kann darüber nachgedacht werden, Patienten mit einem leichten Hypocortisolismus einer morgendliche Lichttherapie zu unterziehen, da so auf natürliche Weise die Cortisolproduktion am Morgen angeregt werden kann. Da diese Therapie bei der Behandlung der Seasonalen Depression bereits mit Erfolg angewendet wird, existieren bereits eigens zu diesem Zweck konstruierte Lampen, die eine Lichtstärke zwischen 2500 - 10000 Lux abgeben.

5.20 Zusammenfassung

Am Ende dieses Abschnitts werden die Ergebnisse der Literatursichtung nun zusammenfassend dargestellt. Die wichtigsten Zahlen zu den untersuchten Variablen sind in Tabelle 3 zusammengefasst.

Tabelle 3: Variablen und deren Varianzaufklärung

Variable	GAM	Range	Studien	Personen
Geschlecht	.02	0 - .04	17	2004
Alter	.01	0 - .04	9	1338
Körpergewicht und BMI	.02	0 - .05	4	561
Geburtparameter	.05	-	1	125
Rauchen	.01	0 - .07	10	1119
Alkohol	.00	-	1	66
Sport	.02	-	1	298
Zyklusphase	.00	-	2	43
Orale Kontrazeptiva	.00	0 - .03	5	586
Bildung	.01	0 - .03	2	303
Finanzielle Belastung	.02	-	1	81
Subjektiver Sozialer Status	.05	-	1	81
Arbeitstage und arbeitsfreie Tage	.07	.04 - .16	3	494
Zubettgehzeit	.10	0 - .38	2	88
Schlaflänge	.03	0 - .24	5	926
Schlafqualität	.31	-	1	29
Aufwachzeit	.02	0 - .36	14	1504
Aufwachmodus	.00	-	1	509
Lichtstärke nach Erwachen	.18	.18 - ?	2	26

Anmerkungen: Dargestellt ist die mittlere Varianzaufklärung sowie deren Range über die verschiedenen Studien. Zusätzlich sind die Anzahl der Studien und die darin enthaltenen Versuchspersonen angegeben; GAM = Gewichtetes Arithmetisches Mittel.

In der ersten Spalte dieser Tabelle sind die einzelnen untersuchten Variablen aufgeführt. In der zweiten Spalte ist der Anteil der über die einzelnen Studien aufgeklärten Varianz abgetragen. Dieser Varianzanteil ist mit dem Gewichteten Arithmetisches Mittel (GAM)

quantifiziert worden. Die Verwendung des GAM stellt sicher, dass Studien mit einer größeren Versuchspersonenanzahl mit einem entsprechend größeren Gewicht in den Mittelwert der Varianzaufklärung eingehen. Wenn in einer Studie mehrere Effektstärken von unterschiedlichen statistischen Tests berichtet wurden, gingen stets immer die größten gefundenen Effekte in die Berechnung des GAM ein. Bei der Interpretation dieser Spalte soll gelten, dass ein inhaltlich bedeutsamer Effekt mehr als fünf Prozent der Varianz aufklären muss. Beträgt die Varianzaufklärung lediglich fünf Prozent oder liegt sie darunter, wird der Einfluss dieser Variablen auf den CAR als inhaltlich nicht bedeutsam angesehen. Neben dem GAM wird auch die Spannweite oder der Range der einzelnen Effektstärken angegeben. Die letzten beiden Spalten geben die Anzahl der gesichteten Studien sowie die Anzahl der Versuchspersonen wieder, die in diese Studien gingen. Die Anzahl der Studien sowie die Anzahl der Beobachtungen sollen darüber aufklären, ob es sich hierbei um einen mehrfach replizierten Effekt handelt, der mit einer zufriedenstellend hohen Anzahl an Versuchspersonen untersucht worden ist, oder ob zur verlässlichen Abklärung dieses Effekts noch weitere Studien notwendig sind.

Hinsichtlich des Geschlechtseffekts auf den CAR wurden insgesamt 17 Studien mit 2004 Versuchspersonen gesichtet. Angesichts dieser Zahlen ist die Datenmenge als äußerst zufriedenstellend einzuschätzen. Der Geschlechtseffekt kann im Mittel jedoch nicht mehr als zwei Prozent der Varianz aufklären. In vielen Studien zeigt sich der Geschlechtseffekt dahingehend, dass Frauen nach vergleichbaren Aufwachwerten leicht höhere Cortisolanstiege nach dem Erwachen zeigen. Männer zeigen geringere Anstiege und einen früheren Abfall. Während Frauen ihre Maximalwerte teilweise bis 60 Minuten nach dem Erwachen aufrecht erhalten können, zeigen Männer oft schon 45 nach dem Erwachen abfallende Cortisolwerte. Hinsichtlich des Alterseffekts auf den CAR wurden insgesamt neun Studien mit 1338 Versuchspersonen gesichtet. Auf der Grundlage dieser sehr zufriedenstellenden Datenmenge lassen sich keine inhaltlich bedeutsamen Effekte des Alters auf den CAR finden. Die mittlere Varianzaufklärung dieser Variable beträgt gerade einmal ein Prozent. Auch hinsichtlich des Körpergewichts oder des BMI lassen sich keine inhaltlich bedeutsamen Zusammenhänge mit dem CAR finden. Die Datenmenge ist mit vier unterschiedlichen Studien und 561 Versuchspersonen auch noch zufriedenstellend. Leider gibt es zum jetzigen Zeitpunkt noch keine Studien, die den Einfluss verschiedener Geburtsparameter auf den CAR untersuchten. In der CSA-Studie konnten von 151 Versuchspersonen das Geburtsgewicht und von 125 die Geburtsgröße erfragt werden. Die Varianzaufklärung dieser Parameter betrug jedoch nicht

mehr als fünf Prozent. Die Datenmenge ist jedoch nicht ausreichend um den Effekt verschiedener Geburtsparameter auf den CAR endgültig abzuschätzen. In diesem Bereich wären weitere Studien wünschenswert. Die Datenmenge zur Abschätzung des Rauchereffekts ist dagegen wieder sehr zufriedenstellend. Insgesamt konnten in neun Studien mit 951 Versuchspersonen keine inhaltlich bedeutsamen Effektgrößen gefunden werden. Nur in einer Studie wurde ein Rauchereffekt gefunden der sieben Prozent der Varianz erklären konnte. Da in dieser Studie jedoch der Anteil der Nichtraucher 12 mal größer war als der Anteil der Raucher, sollten die Ergebnisse dieser Studie nicht interpretiert werden. Bei sehr unterschiedlichen Gruppengrößen muss die Validität statistischer Ergebnisse generell in Frage gestellt werden. Selbst bei der Berücksichtigung des letzten positiven Befundes kann der Rauchereffekt jedoch nicht mehr als ein Prozent der Varianz aufklären. Leider wurde der Effekt des Alkoholkonsums noch in keiner experimentellen Studie systematisch untersucht. Lediglich in einer Studie mit 66 Versuchspersonen wird berichtet, dass es keinen Zusammenhang zwischen dem Alkoholkonsum und dem CAR gab. Bevor dieser Einfluss noch nicht systematisch in weiteren Studien untersucht wurde, sollte aus inhaltlichen Überlegungen den meisten Versuchspersonen der Alkoholkonsum am Vorabend des CAR untersagt werden. Auch zum Einfluss des Sports auf den CAR gibt es noch keine veröffentlichte systematische Untersuchung. Eine gute Abschätzung des Sporteffekts lässt sich jedoch über den Datensatz der CSA-Studie vornehmen. Hier konnte an 298 Versuchspersonen gezeigt werden, dass regelmäßiger Sport in der Woche überraschenderweise keinen Einfluss auf den CAR hat. Entsprechende korrelationsstatistische Berechnungen konnten nicht mehr als zwei Prozent der Varianz aufklären. Der Einfluss der Zyklusphase auf den CAR wurde bislang nur in zwei Studien mit insgesamt 43 Frauen untersucht. Obwohl sich in diesen Studien kein inhaltlich bedeutsamer Effekt gezeigt hat, sind dennoch, zur sicheren Abschätzung des Populationseffektes, weitere Untersuchungen mit mehr Versuchspersonen wünschenswert. Insbesondere sollten zu diesem Thema auch messwiederholte Studien durchgeführt werden, mit einer intraindividuellen Variation der Zyklusphase. Auf der Grundlage dieser Datenmenge kann keine sichere Abschätzung des Populationseffektes vorgenommen werden. Der Einfluss oraler Kontrazeptiva konnte immerhin in fünf Studien mit insgesamt 586 Frauen untersucht werden. Auf der Grundlage dieser hinreichenden Datenmenge konnte der mittlere Effekt jedoch nur weniger als ein Prozent der Varianz aufklären und besitzt deshalb keine inhaltliche Bedeutsamkeit. Ähnliche Ergebnisse werden auch für die Variable Bildung erzielt. Der Einfluss dieser Variable auf den CAR konnte in zwei Untersuchungen mit insgesamt 303 Versuchspersonen nur weniger als ein

Prozent der Varianz aufklären. In einer Studie an 81 Versuchspersonen konnte neben der Bildung auch der Einfluss der finanziellen Belastung, sowie des subjektiven sozialen Status auf den CAR, untersucht werden. Beide Variablen konnten nicht mehr als fünf Prozent der Varianz aufklären und sind daher von keiner inhaltlichen Bedeutsamkeit. Zur sicheren Abschätzung der Effekte auf Populationsebene wären jedoch auch hier weitere Studien zu diesen Themen wünschenswert. Ein Faktor von inhaltlicher Bedeutsamkeit ist der Unterschied des CAR an Arbeitstagen und arbeitsfreien Tagen. In drei unabhängigen Studien mit insgesamt 494 Versuchspersonen konnte ein Effekt gefunden werden, der im Mittel sieben Prozent der Varianz aufklärte. Bei vergleichbaren Aufwachwerten fällt der Cortisolanstieg an arbeitsfreien Tagen deutlich geringer aus als an Arbeitstagen. In einer dieser Studien konnte dieser Effekt sogar bis zu 16 Prozent der Varianz aufklären. Ein Faktor der ebenfalls von inhaltlicher Bedeutsamkeit sein könnte ist die Zubettgehzeit. In einer Studie an 22 Versuchspersonen konnte eine Effektgröße von $\omega^2 = .38$ gefunden werden. Dies ließ sich aber in einer anderen Studie an 66 Versuchspersonen nicht bestätigen. Die Frage, ob die Zubettgehzeit einen Einfluss auf den CAR hat, müsste einmal systematisch in einer experimentellen Studie untersucht werden und kann hier nicht endgültig beantwortet werden. Zum Einfluss der Schlaflänge auf den CAR existieren wiederum mehrere Studien. Obwohl eine Studie mit 22 Versuchspersonen einen positiven Zusammenhang berichtet, können doch vier Studien mit insgesamt 904 Versuchspersonen keinen solchen Zusammenhang beobachten. Demzufolge kann der Faktor der Schlaflänge im Mittel auch nur drei Prozent der Varianz aufklären. Ein Faktor, der von inhaltlicher Bedeutsamkeit sein könnte, ist die subjektiv berichtete Schlafqualität. In einer Studie an 29 Personen konnte dieser Faktor bis zu 31 Prozent der Varianz aufklären. Zur sicheren Abschätzung des Effekts auf der Populationsebene sind aber weitere Studien mit größeren Stichprobenumfängen nötig. Eine umfangreiche Befundlage existiert wiederum zum Einfluss der Aufwachzeit. Obwohl experimentelle Studien mit einer großen Variabilität der Aufwachzeiten beachtliche Effekte finden ($\omega^2 = .36$), können größere Studien mit einer geringeren Variabilität der Aufwachzeiten keine inhaltlich bedeutsamen Effekte finden. Dieses Ergebnis spiegelt auch die mittlere Effektstärke aller 14 Studien wieder, die nur zwei Prozent der Varianz aufklären kann. Insgesamt gingen 1504 Versuchspersonen in diese Studien ein. In einer repräsentativen Stichprobe konnte auch die Art des Erwachens untersucht werden. Es zeigte sich, dass es keinen Unterschied macht, ob man spontan erwachte oder von einem Wecker geweckt wurde. Letztendlich scheint die Lichtstärke nach dem Erwachen einen inhaltlich bedeutsamen Einfluss auf den CAR zu haben. In zwei unabhängigen Studien konnte ein solcher Einfluss

nachgewiesen werden. Aufgrund fehlender statistischer Angaben konnte der Effekt nur in einer Studie varianzanalytisch quantifiziert werden. Es kann dabei davon ausgegangen werden, dass es sich um einen Effekt handelt, der mindestens 18 % der Varianz aufklären kann.

Auf der Grundlage dieser umfangreichen Literatursichtung können folgende praktische Empfehlungen für die Erhebung des CAR aufgestellt werden. Der CAR sollte aus Gründen einer besseren Vergleichbarkeit nur an Arbeitstagen und nicht an arbeitsfreien Tagen erhoben werden. Soll im Einzelfall eine Abschätzung des CAR auch an arbeitsfreien Tagen vorgenommen werden, so muss beachtet werden, dass der CAR an arbeitsfreien Tagen tendenziell niedriger ausfällt als an Arbeitstagen und somit gesonderte Normwerte für arbeitsfreie Tage nötig sind. Solange es keine Untersuchung gibt, die den Einfluss des Alkoholkonsums systematisch untersucht hat, sollte den meisten Patienten weiterhin der Alkoholkonsum am Vorabend des CAR untersagt werden. Darüber hinaus sollte der Patient dazu angehalten werden nicht später als beispielsweise 23 Uhr am Vorabend zu Bett zu gehen, und am Tag der Erhebung spätestens um sieben Uhr zu erwachen. Durch diese Einschränkung der Einschlaf- und Aufwachzeiten, sollte der systematische Effekt dieser Zeiten auf ein Minimum reduziert werden, so dass sie bei der Interpretation der Cortisolprofile unterschiedlicher Patienten vernachlässigt werden können. Um einen substantiellen Cortisolanstieg nach dem Erwachen zu evozieren, sollten die Patienten nach Erhebung der ersten Speichelprobe unbedingt aufstehen und ihrer gewohnten Morgenroutine nachgehen. Diese Anleitung zum Aufstehen war schon immer Teil der Standardinstruktion zum CAR und sollte auch so beibehalten werden. Darüber hinaus könnten die Patienten dazu aufgefordert werden nicht bei geschlossenen oder gerade bei geschlossenen Rollläden einzuschlafen und unmittelbar nach dem Erwachen das Zimmer oder die Wohnung ganz auszuleuchten. Die letzten Empfehlungen sind aktuell noch nicht Teil der Standardinstruktionen, beziehen sich aber auf die Ergebnisse zweier aussagekräftiger Studien, die den Einfluss der Lichtstärke vor und nach dem Erwachen auf den CAR nachweisen konnten. Neben diesen Empfehlungen konnte für viele Faktoren kein systematischer Einfluss auf den CAR nachgewiesen werden, so dass diese Faktoren bei der nachfolgenden Erstellung von Normwerten in Abschnitt 8 nicht berücksichtigt werden müssen.

6. Die statistische Analyse des CAR

Bei der Erhebung des Cortisol Awakening Response wird ein zeitlich kurzer Ausschnitt der zirkadianen Cortisolproduktion beobachtet. Üblicherweise wird der CAR dabei in 15minütigen Intervallen bis zu einer Stunde nach dem Erwachen erfasst. Das Ergebnis ist eine äquidistante Zeitreihe mit fünf Messzeitpunkten. Wenn aus ökonomischen Gründen mit weniger Messzeitpunkten ausgekommen werden soll, so ist es sicher noch vertretbar den CAR in 20minütigen Intervallen zu erfassen. Bei der Wahl dieses Intervalls ergibt sich eine äquidistante Zeitreihe mit vier Messzeitpunkten. In der Forschungspraxis haben sich neben diesen äquidistanten Methoden auch nicht äquidistante Messmethoden etabliert. So wird der CAR beispielsweise von einigen Forschergruppen in 15minütigen Intervallen gemessen wobei wahlweise entweder auf den Messwert 15 Minuten oder 45 Minuten nach dem Erwachen verzichtet wird. Unabhängig von der Messmethode die angewendet wird, besteht der CAR immer aus einer Zeitreihe mit mehreren Messzeitpunkten, deren statistische Analyse das Ziel einer jeglichen Untersuchung ist. In diesem Abschnitt sollen nun verschiedene Analysemethoden für eine solche Zeitreihe dargestellt werden. Neben der Darstellung varianzanalytischer messwiederholter Verfahren wird in diesem Abschnitt ein besonderer Schwerpunkt auf die Generierung verschiedener statistischer Kennwerte gelegt. Eine messwiederholte Zeitreihe wie der CAR beinhaltet verschiedene Informationen, die es mit verschiedenen Kennwerten zu quantifizieren gilt. Doch bevor die statistischen Kennwerte im einzelnen dargestellt werden, soll zuerst auf die varianzanalytische Analyse einer solchen Zeitreihe mit einem messwiederholten Design eingegangen werden.

Varianzanalytisch können die vier bis fünf Messzeitpunkte der erhobenen Zeitreihe als Stufen eines messwiederholten Faktors aufgefasst werden. Ein solcher Faktor soll hier als Faktor ZEIT bezeichnet werden. Ist ein solcher Faktor konzipiert, so kann in einer ersten Analyse der Haupteffekt dieses Faktors varianzanalytisch quantifiziert werden. Verbunden mit einer solchen Auswertung ist beispielsweise die inhaltliche Fragestellung, ob sich die Cortisolwerte im zeitlichen Verlauf des CAR signifikant voneinander unterscheiden. Da diese Analyse alle Messzeitpunkte miteinander vergleicht ist eine solche Analyse mit keinem Informationsverlust verbunden. Zusätzlich können mit mehrfaktoriellen Versuchsplänen Interaktionen zwischen dem messwiederholten Faktor ZEIT und anderen Faktoren, seien sie messwiederholt oder nicht, untersucht werden. Verbunden mit einer solchen Auswertung ist beispielsweise die Fragestellung ob sich Männer und Frauen im zeitlichen Verlauf des CAR

signifikant voneinander unterscheiden. Alternativ könnte es auch möglich sein, dass der CAR an zwei Tagen erhoben worden ist. Die Fragestellung, ob sich die Cortisolverläufe an den beiden Tagen signifikant voneinander unterscheiden, kann über eine zweifaktorielle ZEIT \times TAG ANOVA mit Messwiederholung auf beiden Faktoren untersucht werden. Von Interesse ist hier vor allem die Interaktion der beiden Faktoren. Es kann also festgehalten werden, dass die Messzeitpunkte des CAR als Stufen eines messwiederholten Faktors aufgefasst werden können. Eine varianzanalytische Auswertung des Haupteffekts des Faktors ZEIT oder der Interaktionen mit anderen Faktoren berücksichtigt immer alle Messzeitpunkte in der statistischen Analyse und eine solche Analyse ist somit mit keinem Informationsverlust verbunden. Bei einem mehrfaktoriellen Design ist es aber auch möglich die Haupteffekte anderer Faktoren zu analysieren. Es ist beispielsweise möglich von einer GESCHLECHT \times ZEIT ANOVA ausschließlich den Haupteffekt des nicht messwiederholten Faktors zu quantifizieren. Verbunden mit dieser Analyse wäre beispielsweise die Fragestellung, ob Frauen generell höhere Cortisolwerte zeigen als Männer. Da bei dieser Analyse über die einzelnen Stufen (Messzeitpunkte) des Faktors ZEIT gemittelt wird, findet hier schon eine Informationsreduktion statt.

Neben diesen varianzanalytischen Auswertungsmethoden ist es auch möglich, einfache statistische Kennwerte der erhobenen Cortisolzeitreihe zu berechnen. Wüst et al. (2000) betonen, dass adäquate Marker zur Abschätzung der Aktivität und Reaktivität eine zwingende Voraussetzung zur Erforschung des endokrinen Stresssystems sind. Diese Marker sollten den Autoren nach eine große interindividuelle Variabilität und eine hohe intraindividuelle Stabilität aufweisen. Im Nachfolgenden sollen verschiedene statistische Kennwerte des CAR dargestellt werden. Dabei soll davon ausgegangen werden, dass die erhobene Zeitreihe mit ihren vier bis fünf Messzeitpunkten mindestens drei unterschiedliche Informationsarten beinhaltet, die es zu quantifizieren gilt. Die erste Informationsart wird in der Angabe der maximalen adrenalen Aktivität am Morgen gesehen, während eine zweite Informationsart die mittlere Aktivität der morgendlichen Cortisolproduktion darstellt. Als dritte Informationsart kann dann schließlich noch die Reaktivität des Cortisolanstiegs auf den Stimulus des Erwachens hin gesehen werden. Generell geht die Berechnung einfacher statistischer Kennwerte immer mit einer Informationsreduktion einher, die bei der Verwendung dieser Kennwerte aber auch gewünscht ist. Es folgt nun eine Darstellung dieser Kennwerte zur Quantifizierung des CAR, dabei werden in der Literatur oft verwendete wie auch neu konzipierte Kennwerte berücksichtigt.

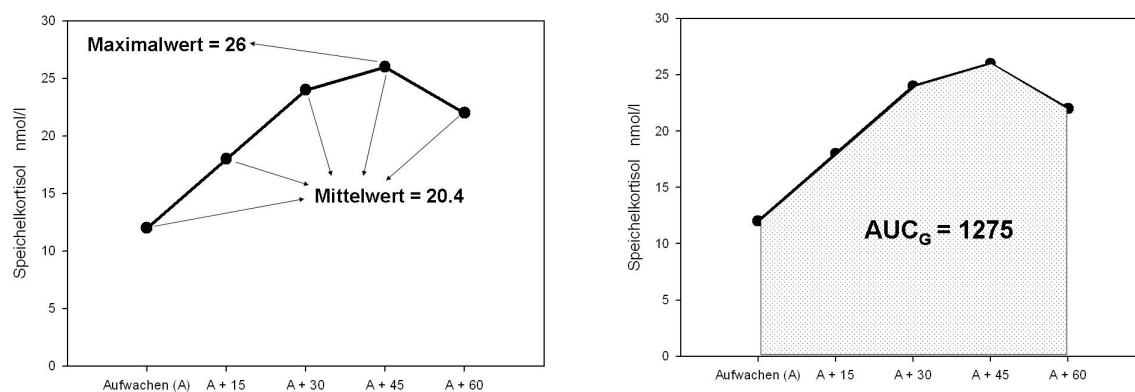
6.1 Kennwert der maximalen adrenalen Aktivität

Die maximale adrenale Aktivität lässt sich sehr einfach durch den Maximalwert des CAR quantifizieren. Nachfolgend wird dieser Kennwert näher beschrieben.

6.1.1 Maximalwert

Der Maximalwert lässt sich derart berechnen, dass der höchste Wert der einzelnen Messzeitpunkte ermittelt wird. Er reflektiert in der Regel die maximale adrenale Aktivität über den gesamten Tag hinweg, da der maximale zirkadiane Cortisolspiegel in der ersten Stunde nach dem Erwachen erreicht wird. In Abbildung 19 ist der Maximalwert an einem beispielhaften CAR kenntlich gemacht.

Abbildung 19: Maximalwert, Mittelwert und AUC_G



Anmerkungen: An einem beispielhaften CAR wird die Berechnung des Maximalwerts, des Mittelwerts (linke Abbildung) sowie der AUC_G (rechte Abbildung) veranschaulicht.

6.2 Kennwerte der mittleren Aktivität

Im einzelnen sollen nun die Kennwerte dargestellt werden, die Informationen über die mittlere Cortisolproduktion am Morgen beinhalten. Es sind dies der Mittelwert und die Fläche unter der Zeitreihenkurve ("Area under the curve with respect to ground" = AUC_G). Basierend auf der alleinigen Erhebung des CAR über eine Stunde nach dem Erwachen, sind diese Kennwerte auch die besten Schätzer der adrenalen Tagesaktivität. Dieser Sachverhalt wird dann interessant, wenn eine eigentliche Messung des zirkadianen Tagesprofils aus ökonomischen Gründen nicht vertretbar ist. Wenn der Mittelwert oder die AUC_G als Schätzer der adrenalen Tagesaktivität verwendet werden, wird davon ausgegangen, dass der Anstieg

vor dem Erwachen wie auch der Cortisolabfall nach dem Erwachen über verschiedene Tage und Personen hinweg vergleichbar ist. Es muss hier nicht erwähnt werden, dass diese Annahme sehr vereinfachend ist, und dass Ungenauigkeiten dieser Schätzgrößen aufgrund eines eben nicht gleichförmigen Abfalls nicht zu vermeiden sind. Nichts desto trotz sind die genannten Kennwerte aus theoretischer Sicht die besten Schätzwerte für die adrenale Tagesaktivität, da sie alle Messzeitpunkte des CAR beinhalten.

6.2.1 Mittelwert

Der Mittelwert berechnet sich durch das arithmetische Mittel aller erhobenen Messzeitpunkte. Abbildung 19 veranschaulicht die Berechnung des Mittelwerts an einem beispielhaften CAR. Obwohl eine direkte Berechnung dieses Kennwertes in Studien relativ selten erfolgt, wird der Mittelwert doch sehr oft indirekt im Rahmen einer inferenzstatistischen Analyse der Daten berechnet. Dies ist immer dann der Fall, wenn in einem mehrfaktoriellen Versuchsplan, in dem die Messzeitpunkte als messwiederholter Faktor ZEIT integriert sind, Haupteffekte andere Gruppenfaktoren inferenzstatistisch untersucht werden. Wird zum Beispiel der Haupteffekt des Faktors GESCHLECHT berechnet, so basiert der Vergleich dieser beiden Gruppen auf der Mittelwertsdifferenz zwischen Männern und Frauen. Ein Nachteil dieses einfachen Kennwertes tritt zu Tage, wenn die Messintervalle zwischen den einzelnen Beobachtungen nicht äquidistant sind. Dieses ist zum Beispiel der Fall, wenn das erste Messintervall 30 Minuten und die weiteren Messintervalle lediglich 15 Minuten umfassen. Hier muss der erste Messwert ein stärkeres Gewicht als die beiden anderen Messwerte erhalten. Durch die Benutzung von Flächenfunktionen wie der AUC_G wird diesem Umstand Rechnung getragen.

6.2.2 AUC_G

Die AUC_G leitet sich aus dem englischen "Area under the curve with respect to ground" ab und quantifiziert die gesamte Fläche unter der erhobenen Cortisolzeitreihe. Eine Veranschaulichung ihrer Berechnung findet sich in Abbildung 19. Zu ihrer Berechnung finden sich in einzelnen Publikationen verschiedene Methoden, die aber alle hinsichtlich des Ergebnisses vergleichbar sind. So geben beispielsweise Prüßner et al. (2003) folgende Formel zur Berechnung der AUC_G an:

$$AUC_G = \sum_{i=1}^{n-1} \frac{(m_{i+1} + m_i) * t_i}{2}$$

Dabei steht m für den Cortisolwert des jeweiligen Messzeitpunktes der mit i indiziert wird ($i = 1 \dots \max \dots n$) und t für das Zeitintervall nach dem jeweiligen Messzeitpunkt. Eine etwas andere Formel zur Berechnung der AUC_G findet sich bei Wüst et al. (2000):

$$AUC_G = \sum_{i=1}^{n-1} m_i * t_i + \frac{(m_{i+1} - m_i) * t_i}{2}$$

Trotz ihrer unterschiedlichen Berechnungsarten sind beide Formeln hinsichtlich des Ergebnisses vollkommen äquivalent. Die AUC_G integriert alle Messzeitpunkte der Cortisolerhebung über den Zeitraum von einer Stunde und berücksichtigt darüber hinaus auch unterschiedlich lange Messintervalle in ihrer Berechnung. Somit kann sie, auf der Grundlage dieses kurzen Erhebungsintervalls von einer Stunde, als bester Kennwert der mittleren adrenalen Aktivität nach dem Erwachen angesehen werden. Die Vorhersagekraft zur Abschätzung der adrenalen Tagesaktivität ist vergleichbar mit der Vorhersagekraft des einfachen arithmetischen Mittels bei äquidistanten Zeitreihen. Bei nicht äquidistanten Zeitreihen ist die AUC_G dem einfachen arithmetischen Mittel theoretisch vorzuziehen. Leider lässt sich in verschiedenen Studien nur eine geringe Vorhersagekraft dieser Kennwerte für die mittlere Tagesaktivität der Cortisolproduktion finden (siehe Abschnitt 4.6).

Neben den äquivalenten Formeln für die AUC_G von Prüßner et al. (2003) und Wüst et al. (2000) werden von Thorn et al. (2006) sowie von Edwards et al. (2001) eine andere Formel zur Berechnung der AUC_G verwendet. Diese Autoren berechnen die AUC_G nach folgender Formel:

$$AUC_G = \sum_{i=1}^{n-1} m_i + \frac{m_n - m_1}{2}$$

Dazu ist anzumerken, dass die Formel von Edwards et al. (2001) nur bei äquidistanten Zeitreihen angewendet werden kann. Die Formeln von Prüßner et al. (2003) oder Wüst et al. (2000) können jedoch darüber hinaus auch bei nicht äquidistanten Zeitreihen angewendet

werden. Daher empfiehlt es sich die AUC_G ausschließlich über die Formeln von Prüßner et al. (2003) oder Wüst et al. (2000) zu berechnen.

6.3 Kennwerte der adrenalen Reaktivität

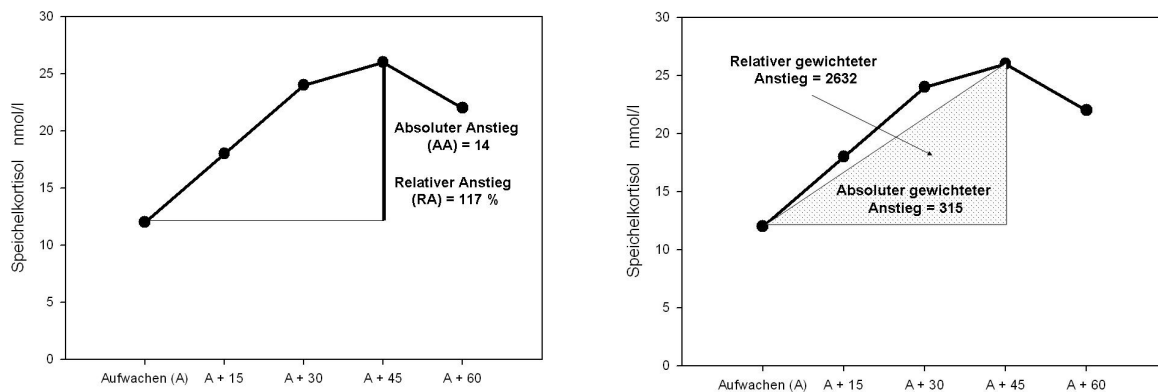
Im Nachfolgenden sollen nun die Kennwerte dargestellt werden, die Informationen über die adrenale Reaktivität beinhalten. Es sind dieses der Absolute (AA) und Relative Anstieg (RA), der Absolute Gewichtete (AA_G) und Relative Gewichtete Anstieg (RA_G), der Mittlere Anstieg (MA), die Steigung des Anstieges, die Zeitlatenz bis zur Erreichung des Maximalwertes und weitere Flächenmaße unter der Reaktionskurve. Alle diese Maße dienen dazu, die Reaktivität des adrenalen Systems auf den Stimulus des morgendlichen Erwachens zu quantifizieren.

6.3.1 Absoluter Anstieg

Ein sehr einfaches Maß adrener Reaktivität bildet der Absolute Anstieg (AA). Im englischsprachigen Raum wird dafür oft der Begriff "Increase" verwendet. Er kann dadurch gebildet werden, dass der Cortisolwert zum Zeitpunkt des Erwachens vom beobachteten Maximalwert des CAR subtrahiert wird:

$$AA = \text{Maximalwert} - m_1$$

Die Berechnung des Absoluten Anstiegs ist in Abbildung 20 veranschaulicht.

Abbildung 20: Reaktivitätsmaße des CAR

Anmerkungen: Die linke Abbildung veranschaulicht die Reaktivitätsmaße des Absoluten (AA) und des Relativen Anstiegs (RA). Die rechte Abbildung veranschaulicht die einfachen Flächenmaße des Absoluten (AA_G) und des Relativen Gewichteten Anstiegs (RA_G).

Es ist offensichtlich, dass dieser Kennwert lediglich eine Differenzinformation beinhaltet, ohne die zeitliche Dimension des Anstieges zu berücksichtigen. Der Kennwert kann Personen die über einen Zeitraum von einer Stunde um 10 nmol/l ansteigen nicht von solchen Personen differenzieren, die einen vergleichbar hohen Anstieg über den Zeitraum von einer halben Stunde zeigen. Darüber hinaus berücksichtigt dieser Kennwert nicht die Relation zwischen dem absoluten Anstieg und dem absoluten Cortisolwert zum Zeitpunkt des Erwachens.

6.3.2 Absoluter Gewichteter Anstieg

Im Gegensatz zum Absoluten Anstieg (AA) berücksichtigt der Absolute Gewichtete Anstieg den zeitlichen Verlauf des Anstieges. Dieser Kennwert ist ein Flächenmaß welcher die Fläche unter der Reaktionskurve widerspiegelt. Bei dieser einfachen Berechnung wird allerdings die Annahme gemacht, dass die Cortisolspiegel gleichmäßig über die Zeitlatenz vom Erwachen bis zum Erreichen des Maximalwertes ansteigen. Die Berechnung dieses Kennwertes ist ebenfalls in Abbildung 20 veranschaulicht. In der Formel steht t_i für die Zeitlatenz nach einem bestimmten Messzeitpunkt m_i ($i = 1 \dots \max \dots n$).

$$AA_G = \frac{AA * \sum_{i=1}^{\max-1} t_i}{2}$$

6.3.3 Relativer Anstieg

Dieser Kennwert berechnet sich wie der Absolute Anstieg (AA) aus der Differenz zwischen dem maximalen Cortisolwert und dem Aufwachwert. Gegenüber dem absoluten Anstieg wird jedoch die Differenz als prozentualer Anteil des Ausgangsniveaus (Cortisolwert unmittelbar nach dem Erwachen) quantifiziert. Der relative Anstieg (RA) wird daher wie folgt berechnet:

$$RA = \frac{100}{m_1} * AA$$

Auch dieser Kennwert ist in Abbildung 20 veranschaulicht.

6.3.4 Relativer gewichteter Anstieg

Dieser Kennwert berücksichtigt den zeitlichen Verlauf des Relativen Anstieges (RA). Bei dieser einfachen Berechnung wird allerdings ebenfalls die Annahme gemacht, dass die Cortisolspiegel gleichmäßig über die Zeitlatenz bis zum Erreichen des Maximalwertes ansteigen. Es wird der Einfachheit halber also angenommen, dass die Steigung über die Zeit hinweg konstant ist. Der RA_G berechnet sich nach folgender Formel und ist in Abbildung 20 veranschaulicht:

$$RA_G = \frac{RA * \sum_{i=1}^{\max-1} t_i}{2}$$

6.3.5 Mittlerer Anstieg

Ein in der Literatur immer wieder oft benutzter Kennwert zur Abschätzung der adrenalen Reaktivität ist der so genannte Mittlere Anstieg (MA). Er wird wie folgt berechnet:

$$MA = \frac{\sum_{i=2}^n m_i}{n-1} - m_1$$

Der Cortisolwert zum Zeitpunkt des Erwachens wird vom arithmetischen Mittel der nachfolgenden Messzeitpunkte subtrahiert. m steht hier wieder für einen Messzeitpunkt mit

dem Laufindex i ($i = 1 \dots \max \dots n$). Abbildung 21 verdeutlicht die Berechnung dieses Kennwertes. Es muss hier erwähnt werden, dass die Interpretation des Mittleren Anstieges nicht immer zu sinnvollen Ergebnissen führt. Solche methodischen Probleme bei der Interpretation des Mittleren Anstieges werden in Abschnitt 6.3.11 näher erläutert.

6.3.6 Steigung

Ein Kennwert, der neben der Differenz auch die zeitliche Dimension des Anstieges berücksichtigt, ist die Steigung des Cortisolanstieges nach dem Erwachen. Sie wird wie folgt berechnet:

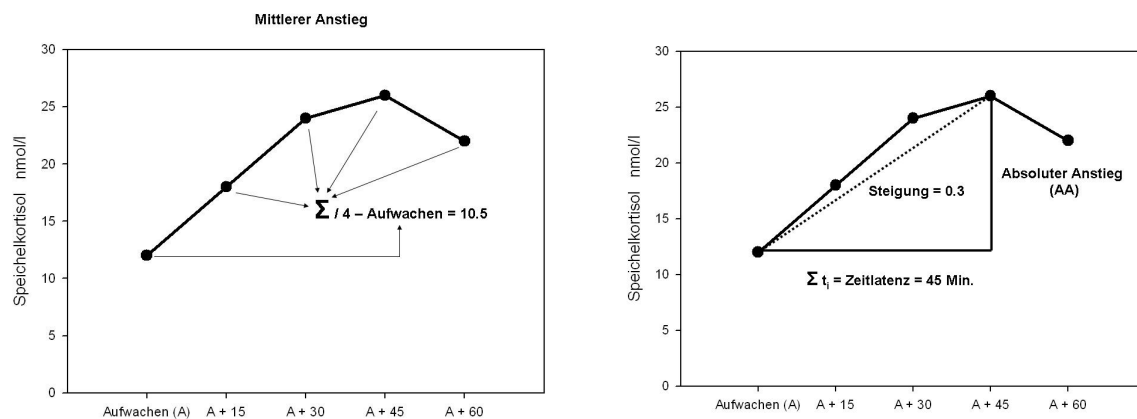
$$\text{Steigung} = \frac{AA}{\sum_{i=1}^{\max-1} t_i}$$

Das Resultat ist der mittlere Cortisolanstieg (nmol/l) pro Minute. Die Berechnung der Steigung ist ebenfalls in Abbildung 21 veranschaulicht.

6.3.7 Zeitlatenz

Schließlich ist es noch möglich nur die Zeitlatenz zwischen dem Aufwachwert und dem Erreichen des Maximalwertes zu berechnen. Dieser Kennwert ist in Abbildung 21 veranschaulicht.

$$\text{Zeitlatenz} = \sum_{i=1}^{\max-1} t_i$$

Abbildung 21: Mittlerer Anstieg, Steigung und Zeitlatenz

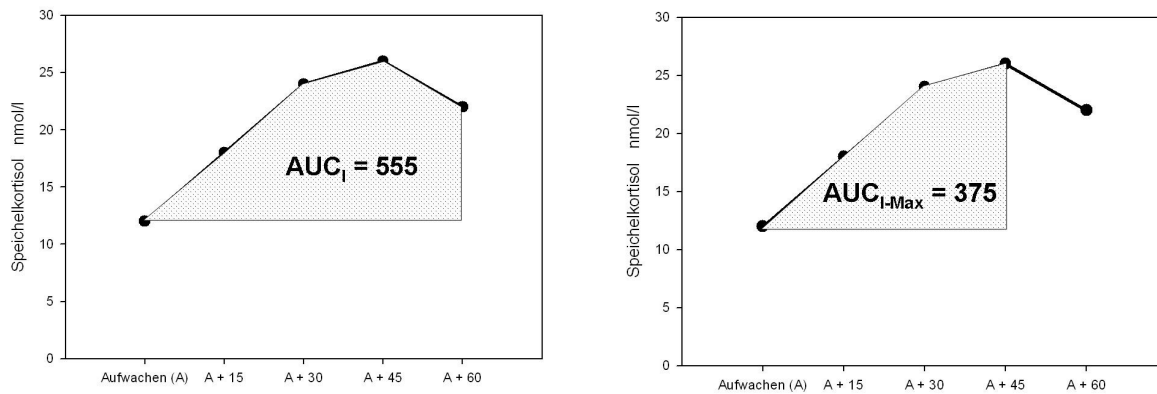
Anmerkungen: In der linken Abbildung ist die Berechnung des Kennwertes Mittlerer Anstieg veranschaulicht. In der rechten Abbildung ist die Berechnung der Steigung sowie die Zeitlatenz zwischen dem Aufwachwert und dem Maximalwert veranschaulicht.

6.3.8 AUC_I

Statt der oben beschriebenen reaktiven Kennwerte wird in der Literatur häufig ein Kennwert verwendet, dessen inhaltliche Interpretation in Einzelfällen sehr zweifelhaft sein kann. Es ist dies die AUC_I , die von Prüßner et al. (2003) konzipiert und vorgestellt wurde. Ihre Bezeichnung leitet sich aus dem englischen "Area under the curve with respect to the increase" (AUC_I) ab. Sie berechnet sich aus der Fläche der AUC_G von der die Fläche mit den Seitenlängen des ersten Messzeitpunktes und des gesamten Erhebungsintervalls subtrahiert wird:

$$AUC_I = AUC_G - m_1 * \sum_{i=1}^{n-1} t_i$$

Die Berechnung der AUC_I ist in Abbildung 22 verdeutlicht.

Abbildung 22: AUC_I und AUC_{I-Max} 

Anmerkungen: In der linken Abbildung ist die Berechnung der AUC_I veranschaulicht während in der rechten Abbildung die Berechnung der AUC_{I-Max} veranschaulicht ist.

Die Intention bei dieser Art der Flächenberechnung ist es, ein Flächenmaß für die Reaktionsfläche unter der Cortisolkurve zu erhalten. Diese Berechnung hat aber einen entscheidenden Nachteil. Cortisolverläufe mit Werten die teilweise oder gänzlich geringer sind als der Aufwachwert, können zu artifiziellen AUC_I -Werten führen, die den tatsächlichen Cortisolanstieg bis zum Erreichen des Maximalwerts nicht adäquat wiedergeben. So ist es beispielsweise möglich, dass Cortisolzeitreihen mit einem substantiellen Anstieg, AUC_I -Werte ergeben können, die negative Reaktionsflächen oder Nullreaktionsflächen suggerieren. Dieser Sachverhalt soll in Abschnitt 6.3.11 näher beschrieben und veranschaulicht werden.

6.3.9 AUC_{I-Max}

Die methodischen Nachteile der AUC_I lassen sich durch eine einfache Modifikation der Berechnungsformel der AUC_I beheben. Dazu ist es nötig den exakten Flächenanteil unter der Reaktionskurve vom Zeitpunkt des Erwachens bis zum Zeitpunkt des Maximalwertes zu berechnen. Die Formel einer solchen Flächenberechnung lautet:

$$AUC_{I-Max} = \sum_{i=1}^{\max-1} (m_i - m_1) * t_i + \frac{(m_{i+1} - m_i) * t_i}{2}$$

Der Kennwert dieser Art der Flächenberechnung lautet AUC_{I-Max} und leitet sich aus dem englischen "Area under the curve with respect to the maximal increase" ab. In Abbildung 22 ist die Berechnung dieses Kennwertes veranschaulicht. Die AUC_{I-Max} ist nach theoretischen

Gesichtspunkten der methodisch beste Kennwert der adrenalen Reaktivität auf den Stimulus des Erwachens hin. Er berücksichtigt den absoluten Anstieg, die zeitliche Latenz vom Erwachen bis zum Erreichen des Maximalwerts sowie das individuelle zeitliche Verlaufsprofil (Änderungen in der Steigung des Anstieges über die Zeit). Zur Berechnung dieser Formel muss allerdings ein etwas höherer Aufwand betrieben werden als zu der einfachen Berechnung der AUC_I , da für jede Versuchsperson der Zeitpunkt des Maximalwerts sowie die Latenzzeit vom Erwachen bis zu diesem Zeitpunkt berechnet werden muss. Dieser vergleichsweise höhere Aufwand sollte aber nicht die Attraktivität dieses Kennwertes schmälern. Mit diversen einfachen Kalkulationsprogrammen wie beispielsweise Microsoft Office Excel 2003[®] kann der Zeitpunkt des Maximalwerts bei jeder Versuchsperson identifiziert und in der Berechnung der AUC_{I-Max} berücksichtigt werden.

6.3.10 Relative AUC_{I-Max}

Ähnlich wie für den Absoluten Anstieg, kann auch für die AUC_{I-Max} ein an den Basalwerten relativierter Kennwert berechnet werden. Dieser an dem Aufwachwert relativierte Kennwert lässt sich durch folgende Formel berechnen und soll der Vollständigkeit halber hier auch noch aufgeführt werden:

$$AUC_{I-Max}^{rel} = \sum_{i=1}^{\max-1} (m_i^{rel} - m_{i-1}^{rel}) * t_i \frac{(m_{i+1}^{rel} - m_i^{rel}) * t_i}{2}$$

Dabei steht m^{rel} für den Messzeitpunkt, der am Aufwachwert durch folgende Formel relativiert wurde:

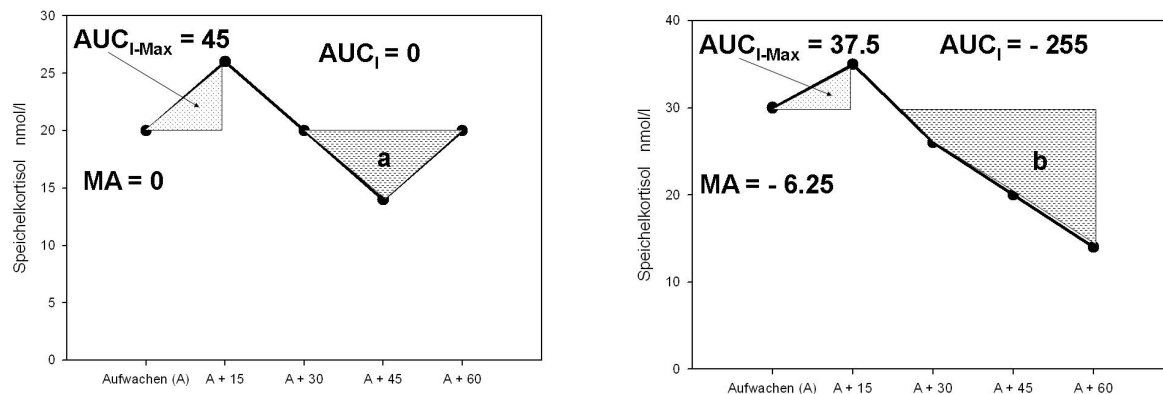
$$m^{rel} = m_i * \frac{100}{m_1}$$

6.3.11 Ein Vergleich von Mittlerer Anstieg, AUC_I und AUC_{I-Max}

Wie oben bereits angesprochen, können sich bei der Berechnung des Mittleren Anstiegs und der AUC_I problematische Kennwerte ergeben, je nachdem welche Kurvenverläufe der Berechnung zu Grunde liegen. Bei einem durchgängigen Anstieg des Cortisols nach dem Erwachen kommt es zu keinen problematischen Kennwerten. Problematisch werden die Kennwerte des Mittleren Anstiegs oder der AUC_I nur dann, wenn die Cortisolwerte vor oder

nach Erreichen des Maximalwerts unter das Niveau des Aufwachwertes abfallen. Hier können sich trotz positivem Cortisolanstieg nach dem Erwachen negative Werte oder Nullwerte für den Mittleren Anstieg oder die AUC_I ergeben. Abbildung 23 verdeutlicht dieses anhand zweier Kurvenverläufe.

Abbildung 23: Vergleich von Mittlerer Anstieg, AUC_I und AUC_{I-Max}



Anmerkungen: Methodischer Vergleich der Kennwerte MA, AUC_I und AUC_{I-Max} veranschaulicht an zwei exemplarischen Cortisolverläufen. MA bezeichnet den Kennwert Mittlerer Anstieg.

In der linken Graphik dieser Abbildung ist ein schwankender Cortisolverlauf skizziert. Nach einem kurzen positiven Anstieg in den ersten 15 Minuten nach dem Erwachen kommt es zu einem Abfall der Cortisolwerte unter das Niveau des Aufwachwertes, und etwas später wieder zu einem Anstieg der Cortisolwerte auf das Niveau des Aufwachwertes. Obwohl solche Kurvenverläufe nicht typisch sind für den CAR, werden sie doch des Öfteren beobachtet. Der Kennwert der AUC_I beträgt hier Null. Es wird durch diesen Kennwert also fälschlicherweise suggeriert, dass kein positiver Anstieg nach dem Erwachen stattgefunden hat. Aufgrund ihrer Berechnung wird die Fläche, die mit einem a gekennzeichnet ist, zuviel von der AUC_G abgezogen. Es resultiert eine faktisch nicht existente Nullreaktionsfläche. Über die Formel der AUC_{I-Max} kann dagegen eine bessere Abschätzung der tatsächlich vorliegenden Reaktivität vorgenommen werden. Hier wird lediglich die Fläche bis zum Erreichen des Maximalwertes berechnet, was bei diesem kleinen positiven Anstieg zu einem Flächenwert von 45 führt. Ein weiteres Beispiel einer problematischen Flächenberechnung durch die AUC_I ist in der rechten Graphik der Abbildung 23 wiedergegeben. Hier kommt es nach einem kleinen positiven Anstieg zu einem kontinuierlichen Abfall der Cortisolwerte unter das Niveau des Aufwachwertes. Der Abfall stellt dabei keine Reaktion des Cortisols auf den Stimulus des Aufwachens dar, sondern ist vielmehr die natürliche Folge des zirkadianen Cortisolverlaufs.

Während die AUC_{I-Max} den Flächeninhalt des relativ kleinen reaktiven Anstieges genau quantifiziert ($AUC_{I-Max} = 37.5$), wird der Flächenwert der AUC_I primär durch den starken Abfall des Cortisols dominiert. Im Gegensatz zum realen positiven Cortisolanstieg ergibt sich für die AUC_I ein negativer Wert von -255. Hier wird die mit b gekennzeichnete Fläche bei der Berechnung der AUC_I zuviel von der AUC_G abgezogen. Ähnlich problematisch wie die AUC_I ist auch der Mittlere Anstieg (MA) zu interpretieren. Der Mittlere Anstieg ist ebenfalls in den Graphiken von Abbildung 23 angegeben. Auch hier ergeben sich negative Kennwerte und Nullwerte bei tatsächlich positiven Cortisolanstiegen nach dem Erwachen. Diese beiden Beispiele sollen verdeutlichen, dass bei einigen Kurvenverläufen die Berechnung der AUC_I wie auch des Mittleren Anstiegs (MA) problematisch sind. Ist man wirklich an der Quantifizierung des positiven reaktiven Cortisolanstiegs in Reaktion auf das Erwachen interessiert kann die AUC_{I-Max} in vielen Fällen eine genauere Abschätzungen dieser Cortisolreaktionen liefern, als die in der Literatur so oft verwendeten Kennwerte der AUC_I oder des Mittleren Anstiegs (MA). Es gibt aber auch Verläufe die durch die AUC_I wie auch durch die AUC_{I-Max} nicht adäquat quantifiziert werden können. Beide Formeln liefern keine stimmigen Werte mehr, wenn zwischen dem Aufwachwert und dem Maximalwert, Messwerte liegen, die kleiner als der Aufwachwert sind. Können solche Verläufe in einer Untersuchung nicht ausgeschlossen werden, empfiehlt es sich, hier den Absoluten Gewichteten Anstieg (AA_G) als reaktiven Kennwert zu verwenden, da dieses Maß aufgrund seiner einfachen Berechnung keine Probleme mit solchen Cortisolverläufen hat.

6.4 Gebrauch der obigen Kennwerte in der Literatur

Es konnte hier gezeigt werden, dass hinsichtlich einer adäquaten Beschreibung des CAR mindestens drei Kennwerte von Interesse sind. Der erste Kennwert ist der Maximalwert. Er beinhaltet die Information über die maximale adrenocorticale Leistungsfähigkeit. Der zweite Kennwert ist ein Kennwert der mittleren adrenalen Aktivität über den Zeitraum einer Stunde nach dem Erwachen. Die mittlere adrenocorticale Aktivität lässt sich über die Berechnung des Mittelwertes oder der AUC_G quantifizieren. Eine dritte Informationsquelle, die es zu quantifizieren gilt, besteht in der Abschätzung der adrenalen Reaktivität in Bezug auf den Stimulus des Erwachens. Da die weit verbreitete AUC_I wie auch der Mittlere Anstieg (MA) mit schwerwiegenden methodischen Problemen behaftet sind, ist diesen Kennwerten aus theoretischer Sicht die AUC_{I-Max} vorzuziehen. Ist man an einem sehr einfachen Maß für die Berechnung der Reaktionsfläche interessiert so empfiehlt sich die Verwendung des Absoluten

Gewichteten Anstiegs (AA_G). Wie später noch gezeigt werden soll, lässt sich der AA_G als guter Schätzer für die AUC_{I-Max} verwenden. Die Reaktivität kann zudem auch durch den Absoluten Anstieg (AA) oder die Steigung quantifiziert werden. Zusätzlich sollte dem Sachverhalt Rechnung getragen werden, dass die adrenale Reaktivität in absoluten und relativen Einheiten ausgedrückt werden kann. Ein Anstiegsmaß relativ zum Cortisolaufwachwert kann oft neben dem absoluten Anstiegsmaß von Interesse sein und sollte bei der Analyse der adrenalen Reaktivität berücksichtigt werden. Hier empfiehlt sich die Berechnung des Relativen Anstiegs (RA) des Relativen Gewichteten Anstiegs (RA_G) oder der Relativen AUC_{I-Max} .

Neben der Berücksichtigung der einzelnen Messzeitpunkte als messwiederholter Faktor in einem varianzanalytischen Design, sollte die Quantifizierung des CAR immer auch durch mindestens drei Kennwerte erfolgen, damit die drei unterschiedlichen Informationsquellen (maximale Aktivität, mittlere Aktivität, Reaktivität), die in einem solchen zeitlichen Verlauf liegen, adäquat in der statistischen Analyse berücksichtigt werden. Dass dieses gegenwärtig leider nicht der Fall ist veranschaulicht die folgende Literatursichtung.

Insgesamt wurden 34 Artikel gesichtet, die den CAR erhoben und ausgewertet haben. Fast alle dieser Arbeiten werteten die einzelnen Messzeitpunkte mit varianzanalytischen Verfahren aus. Darüber hinaus interessiert an dieser Stelle aber in wieweit die oben angesprochenen Kennwerte in der gegenwärtigen Literatur Anwendung finden. Bei der Betrachtung der Literatur fällt auf, dass nicht ein einziger dieser 34 Artikel (0 %) den Maximalwert der morgendlichen Cortisolproduktion berechnete. Die maximale adrenale Aktivität des CAR wird in der gegenwärtigen Literatur also offensichtlich vernachlässigt. Kennwerte der adrenalen Aktivität nach dem Erwachen wurden dagegen häufiger verwendet. 14 Artikel (41 %) berechneten die AUC_G , aber nur in drei Artikeln (9 %) wurde der einfache Kennwert des Mittelwerts über die erhobenen Messzeitpunkte berechnet. Es ist erstaunlich, dass sich dieser so einfach zu berechnende Kennwert so geringer Beliebtheit erfreut. Ähnlich sieht es bei den Kennwerten der adrenalen Reaktivität aus. 13 Artikel (38 %) berechneten die AUC_I , neun Artikel (27 %) berechneten den Mittleren Anstieg nach dem Erwachen und weitere sieben Artikel (21 %) berechneten den Absoluten Anstieg. Der relative Anstieg wurde nur in zwei Arbeiten (6 %) quantifiziert. Absolut keine Berücksichtigung fanden die Reaktivitätsmaße des gewichteten absoluten und relativen Anstieges sowie die durch den Autor dieser Arbeit modifizierte AUC_{I-Max} . Auch die Steigung des CAR wurde in keiner Studie berücksichtigt. Es

scheint in der gegenwärtigen Literatur kein Bewusstsein dafür vorhanden zu sein, dass der CAR mindestens drei qualitativ unterschiedliche Informationsarten beinhaltet, die es zu quantifizieren gilt. Keine dieser Studien hatte alle drei Informationsarten mit den entsprechenden Kennwerten quantifiziert und nur 10 der 34 Artikel (29 %) hatten Aktivitäts- wie auch Reaktivitätskennwerte in ihrer Analyse des CAR berücksichtigt. 11 (32 %) weitere Artikel hatten nur Reaktivitätskennwerte berechnet und fünf (15 %) hatten nur Aktivitätskennwerte berechnet. Acht Artikel (24 %) hatten neben der varianzanalytischen Auswertung überhaupt keine weiteren Kennwerte berechnet. Es bleibt zu hoffen, dass sich an diesem Analyseverhalten in Zukunft etwas ändert, so dass bei jeder statistischen Analyse des CAR neben der varianzanalytischen Auswertung des CAR immer auch mindestens drei Kennwerte für den unterschiedlichen Informationsgehalt des CAR berücksichtigt werden.

Im nächsten Abschnitt werden die Reliabilitäten und Interkorrelationen der hier vorgestellten Kennwerte berechnet und berichtet.

7. Reliabilitäten und Interkorrelationen

Um eine Abschätzung der Reliabilitäten und Interkorrelationen der im vorherigen Abschnitt vorgestellten Kennwerte zu bekommen, wurde ein Datensatz, der von Juliane Hellhammer und Wolf Schlotz erhoben wurde, reanalysiert. Bei diesem Datensatz handelt es sich um die Studie "Chronischer Stress und Alter" die nachfolgend als CSA-Studie bezeichnet wird. Zunächst soll nun die Stichprobe sowie der Versuchsplan dieser Studie skizziert werden.

7.1 Versuchspersonen

Die Versuchspersonen wurden über eine Zeitungsanzeige in der Region um Trier in Deutschland rekrutiert. Weil diese Studie ursprünglich zur Untersuchung von Alterseffekten auf die HHNA konzipiert war, wurden zwei Altersgruppen erhoben. Eine junge Altersgruppe bestand aus Versuchspersonen zwischen 20 und 40 Jahren ($N = 163$; Mittleres Alter = 32.0 ± 0.4 Jahre; Range = 24 - 42 Jahre) und eine ältere Altersgruppe bestand aus Versuchspersonen die älter als 60 Jahre waren ($N = 146$; Mittleres Alter = 66.3 ± 0.4 Jahre; Range = 60 - 83 Jahre). Versuchspersonen, die mit Glukokortikoiden behandelt wurden und solche die an Diabetes erkrankt waren, wurden von der Untersuchung ausgeschlossen. Alle Versuchspersonen wurden über ihre Rechte aufgeklärt, die Untersuchung zu jedem Zeitpunkt abbrechen zu können. Nach Beendigung der Erhebung wurden die Versuchspersonen mit einer Aufwandsentschädigung von 40 DM vergütet. Insgesamt wurden 309 Versuchspersonen untersucht. Da bei einigen dieser 309 Versuchspersonen teilweise fehlende Werte vorlagen, beruhen die einzelnen Analysen in der Regel auf etwas weniger als 309 Versuchspersonen. Im Nachfolgenden wird daher für jede Analyse die exakte Versuchspersonenanzahl angegeben.

7.2 Studienprotokoll

Allen Versuchspersonen wurden an der Universität Trier diverse Fragebögen vorgelegt, deren Ergebnisse hier nicht von Interesse sind und deshalb auch nicht berichtet werden. Im Anschluss daran erhielten die Versuchspersonen Material der Firma Sarstedt (Nümbrecht, Deutschland) zur Erhebung von sechs Cortisolawachreaktionen (Kirschbaum & Hellhammer, 1994). Die Versuchspersonen wurden angeleitet, die erste Speichelprobe unmittelbar nach dem Erwachen sowie drei weitere Speichelproben 30, 45 und 60 Minuten nach dem Erwachen zu erheben. Somit war jede Versuchsperson angehalten über den Zeitraum von sechs aufeinander folgenden Tagen (Samstag - Donnerstag) insgesamt 24

Speichelproben zu erheben. Die Versuchspersonen sollten dabei die Zubettgehzeit und Aufwachzeit eines jeden Tages notieren. Nach dem Erwachen sollte die erste Speichelprobe im Bett erhoben werden. Danach sollten die Versuchspersonen aufstehen und ihrer normalen morgendlichen Routine nachgehen. Sie wurden angehalten innerhalb der nächsten 60 Minuten nichts zu essen, nicht zu rauchen und nichts außer Wasser zu trinken. Kleine Verletzungen in der Mundhöhle, die durch das Zähneputzen entstanden sind, können die Cortisolwerte künstlich erhöhen. Um eine Kontamination der Speichelproben mit Blut zu vermeiden, wurden daher die Versuchspersonen gebeten innerhalb der Erhebungszeit keine Zähne zu putzen. Darüber hinaus sollten die Versuchspersonen in dieser ersten Stunde nach dem Erwachen auch keinen Sport treiben. Sonst wurden keine weiteren Einschränkungen auferlegt. Obwohl die Compliance der Versuchspersonen nicht direkt überwacht wurde, wurden die Versuchspersonen über die Einhaltung der Messzeitpunkte bei der Abgabe ihrer Speichelproben befragt und es wurden Speichelproben von der Analyse ausgeschlossen, wenn die Versuchspersonen substantielle Abweichungen von den vorgeschriebenen Erhebungsintervallen berichteten.

7.3 Biochemische Analysen

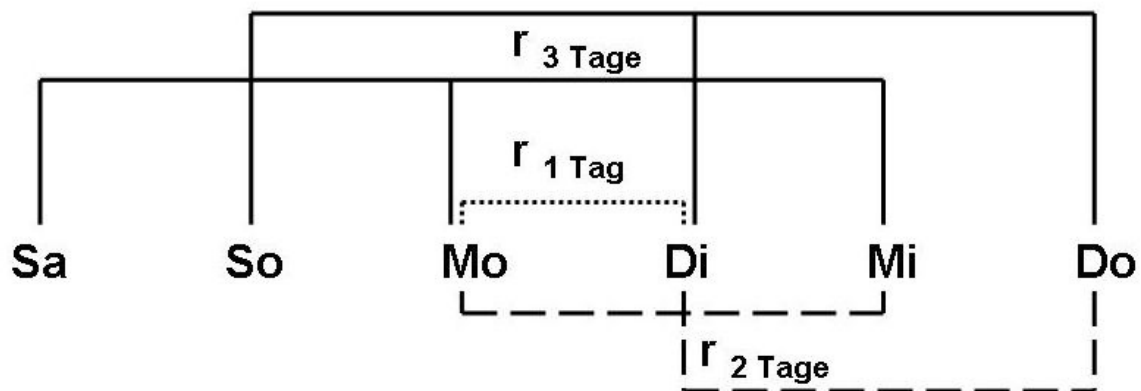
Die Versuchspersonen wurden gebeten die Speichelproben im Gefrierschrank bis zur Abgabe im Labor aufzubewahren. Nach der Abgabe im Labor wurden die Speichelproben bei -20°C eingefroren bis sie analysiert wurden. Die Analyse der Cortisolwerte im Speichel erfolgte durch einen zeitauflösenden Immunoassay (Dressendorfer, Kirschbaum, Rohde, Stahl, & Strasburger, 1992).

7.4 Reliabilitätsanalysen

Es soll nun das korrelationsstatistische Vorgehen der einzelnen Reliabilitätsanalysen beschrieben werden. Bei den nachfolgenden Reliabilitätsanalysen interessiert die Fragestellung, wie stabil die einzelnen Messzeitpunkte oder Kennwerte sind, wenn sie an lediglich einem Tag erhoben werden. Damit verbunden ist auch die Fragestellung, ob sich die beobachteten Reliabilitäten verschiedener Kennwerte substantiell erhöhen lassen, wenn die Erhebung auf zwei oder drei Erhebungstage ausgeweitet wird. Da in der CSA-Studie der CAR an insgesamt sechs aufeinanderfolgenden Untersuchungstagen erhoben wurde, lassen sich die hier angesprochenen Fragestellungen mit diesem Datensatz sehr gut untersuchen. In der CSA-Studie wurde der CAR an zwei Wochenendtagen (Samstag und Sonntag), an zwei Tagen am

Wochenanfang (Montag und Dienstag) sowie an zwei Tagen in der Wochenmitte (Mittwoch und Donnerstag) erhoben. Zur Abschätzung der Reliabilität eines einzelnen Tages wurde für jeden Messzeitpunkt oder Kennwert jeweils eine Korrelation zwischen den Tagen Montag und Dienstag durchgeführt. Diese Korrelation soll in den nachfolgenden Tabellen mit $r_{1 \text{ Tag}}$ bezeichnet werden. Hier wurden ganz bewusst zwei aufeinanderfolgende Tage am Wochenanfang miteinander korreliert, da aufgrund ihrer Ähnlichkeit hier die größten Korrelationen erwartet wurden. Korrelationsstatistisch konnte dies auch empirisch bestätigt werden. Keine Kombination anderer Untersuchungstage konnte zu höheren Korrelationen zwischen den Messzeitpunkten oder Kennwerten führen. In Abbildung 24 wird das korrelationsstatistische Vorgehen der Reliabilitätsanalysen dargestellt.

Abbildung 24: Übersicht der durchgeführten Korrelationen



Anmerkungen: Darstellung der gerechneten Korrelationen für die Reliabilitätsanalysen. Zur Berechnung der Reliabilität eines Tages wurden der jeweilige Kennwert von Montag mit dem am Dienstag korreliert. Zur Berechnung der Reliabilität zweier Tage wurden jeweils die Kennwerte der Tage Montag und Mittwoch bzw. Dienstag und Donnerstag gemittelt. Danach wurden diese beiden Mittelwerte des jeweiligen Kennwerts miteinander korreliert. Zur Berechnung der Reliabilität von drei Messtagen wurden jeweils die Kennwerte der Tage Samstag, Montag und Mittwoch bzw. Sonntag, Dienstag und Donnerstag gemittelt. Danach wurden diese beiden Mittelwerte eines jeweiligen Kennwerts miteinander korreliert.

Zur Abschätzung der Reliabilitäten zweier Tagesmittelwerte wurden die Messzeitpunkte oder Kennwerte der Tage Montag und Mittwoch bzw. Dienstag und Donnerstag miteinander gemittelt. Es wurde also jeweils ein Tag am Wochenanfang mit einem Tag in der Wochenmitte gemittelt. Anschließend wurden die so gemittelten Messzeitpunkte oder

Kennwerte miteinander korreliert. Diese Korrelation soll in den nachfolgenden Tabellen mit $r_{2 \text{ Tage}}$ bezeichnet werden. Durch eine Mittelung über einen Tag am Wochenanfang und einen Tag in der Wochenmitte sollte wieder eine möglichst hohe Vergleichbarkeit der Mittelwerte über diese beiden Tage erreicht werden. Empirisch konnte dieses auch bestätigt werden. Mittelwertbildungen über andere Tageskombinationen (z.B. Mo, Die - Mi, Do) konnten zu keinen höheren Korrelationen zwischen den einzelnen Messzeitpunkten oder Kennwerten führen.

Zur Abschätzung der Reliabilitäten dreier Tagesmittelwerte wurden die Messzeitpunkte oder Kennwerte der Tage Samstag, Montag und Mittwoch bzw. Sonntag, Dienstag und Donnerstag miteinander gemittelt. Es wurde also jeweils ein Tag am Wochenende mit einem Tag am Wochenanfang und einem Tag in der Wochenmitte gemittelt. Die beiden so berechneten Mittelwerte der Messzeitpunkte oder Kennwerte wurden dann anschließend miteinander korreliert. Diese Korrelation soll in den nachfolgenden Tabellen mit $r_{3 \text{ Tage}}$ bezeichnet werden.

Durch den Vergleich dieser drei Korrelationen kann abgeschätzt werden an wie vielen Tagen der CAR erhoben werden sollte um möglichst reliable Messwerte zu erzielen. Zunächst sollen nun die Reliabilitäten der einzelnen Messzeitpunkte dargestellt werden, danach werden die Reliabilitäten der einzelnen Kennwerte dargestellt.

7.4.1 Reliabilitäten der einzelnen Messzeitpunkte

Tabelle 3 gibt die Reliabilitäten der einzelnen Messzeitpunkte wieder. Es zeigt sich, dass die einzelnen Messzeitpunkte mit einer einmaligen Erhebung lediglich eine geringe Reliabilität aufweisen. Obwohl die Korrelationskoeffizienten der einzelnen Messzeitpunkte zwischen $r = .51 - .58$ variieren, liegen sie doch deutlich unter einer hohen Reliabilität von $r = .80$. Bei einer zweimaligen Erhebung kommt es zu einer deutlichen Verbesserung der Reliabilitäten. Diese variieren nun in dem Bereich zwischen $r = .65 - .71$. Hier kann schon von einer mittleren Reliabilität gesprochen werden. Bei einer dreimaligen Erhebung kommt es zu einer nur leichten Steigerung der Reliabilitäten. Die Korrelationskoeffizienten variieren nun zwischen $r = .71 - .75$. Diese Korrelationskoeffizienten entsprechen ebenfalls noch einer mittleren Reliabilität. Es zeigt sich also, dass eine zweitägige Erhebung zu einem deutlichen Reliabilitätszuwachs gegenüber einer eintägigen Erhebung führt. Konnten im ersten Fall nur geringe Reliabilitäten um $\bar{r} = .54$ beobachtet werden, können jetzt mittlere Reliabilitäten um $\bar{r} = .69$ erzielt werden. Eine weitere Ausdehnung des Erhebungsintervalls auf drei Tage bringt nur eine geringfügige Steigerung der Reliabilitäten mit sich ($\bar{r} = .73$). Aus methodischen

Überlegungen empfiehlt es sich daher den CAR an mindestens zwei Tagen zu erheben, da so eine mittlere Reliabilität von $\bar{r} = .69$ für die einzelnen Messzeitpunkte sichergestellt werden kann. Da eine Erweiterung des Erhebungsintervalls auf drei Tage keine deutliche Erhöhung der Reliabilitätskoeffizienten mit sich bringt, kann auf eine solche Erweiterung aus ökonomischen Gründen verzichtet werden. Alle mittleren Korrelationen (\bar{r}) wurden über die Transformation der Korrelationskoeffizienten in Fischer Z-Werte berechnet.

Tabelle 3: Reliabilitäten der einzelnen Messzeitpunkte

Kennwert	r 1 Tag	r 2 Tage	r 3 Tage
Aufwachen (A)	.51** (N = 268)	.65** (N = 248)	.73** (N = 233)
A + 30	.55** (N = 272)	.70** (N = 257)	.75** (N = 247)
A + 45	.51** (N = 268)	.70** (N = 249)	.71** (N = 235)
A + 60	.58** (N = 264)	.71** (N = 244)	.74** (N = 230)

Anmerkungen: Reliabilitätskoeffizienten der einzelnen Messzeitpunkte. Alle Korrelationen die mit $\alpha < .01$ signifikant wurden sind mit ** gekennzeichnet. Die entsprechende Versuchspersonenzahl der einzelnen Korrelationen stehen jeweils in Klammern.

7.4.2 Reliabilitäten der einzelnen Kennwerte

Tabelle 4 gibt die Reliabilitäten der einzelnen Kennwerte der maximalen und mittleren adrenalen Aktivität nach dem Erwachen wieder. Es sind dies der Maximalwert, der Mittelwert und die AUC_G . Aus der Tabelle ist ersichtlich, dass diese drei Kennwerte eine mittlere Reliabilität um $\bar{r} = .63$ aufweisen, wenn der CAR nur an einem Tag erhoben wurde. Bei einer Mittelwertsbildung über zwei Tage zeigt sich eine deutliche Steigerung der Reliabilitäten. Jetzt können schon bei allen drei Kennwerten hohe Reliabilitäten beobachtet werden, die zwischen $r = .77 - .80$ variieren ($\bar{r} = .79$). Eine weitere Mittelung über drei Erhebungstage bringt dagegen kaum eine Verbesserung der Reliabilitäten mit sich. Es können nun Reliabilitäten zwischen $r = .79 - .82$ beobachtet werden ($\bar{r} = .81$). Als Ergebnis dieser Reliabilitätsanalysen kann also festgehalten werden, dass die drei Kennwerte maximaler oder

mittlerer adrener Aktivität bereits schon mit zwei Erhebungstagen reliabel erfasst werden können ($\bar{r} = .79$). Aus messmethodischen Überlegungen ist eine Mittelung dieser Kennwerte über zwei Tage aber auch anzuraten, weil die Kennwerte bei einer einmaligen Erhebung des CAR nur mittlere Reliabilitäten aufweisen ($\bar{r} = .63$). Aus ökonomischen Gründen sollten die Kennwerte nicht mit mehr als zwei Erhebungstagen erhoben werden, da der geringe Reliabilitätszuwachs, ähnlich wie bei den Messzeitpunkten, eine solche Ausdehnung des Erhebungsintervalls nicht rechtfertigen würde.

Tabelle 4: Reliabilitäten der maximalen und mittleren adrenalen Aktivität

Kennwert	r 1 Tag	r 2 Tage	r 3 Tage
Maximalwert	.63** (N = 279)	.79** (N = 276)	.81** (N = 273)
Mittelwert	.63** (N = 279)	.80** (N = 276)	.82** (N = 273)
AUC _G	.62** (N = 237)	.77** (N = 194)	.79** (N = 163)

Anmerkungen: Reliabilitätskoeffizienten einzelner Kennwerte. Alle Korrelationen die mit $\alpha < .01$ signifikant wurden sind mit ** gekennzeichnet. Die entsprechende Versuchspersonenzahl der einzelnen Korrelationen steht jeweils in Klammern.

Anders sieht es jedoch bei den reaktiven Kennwerten aus. Im Gegensatz zu den Kennwerten der adrenalen Aktivität können hier auch bei einer Mittelwertbildung über drei Tage keine hohen Reliabilitäten erzielt werden. Tabelle 5 gibt die Reliabilitäten der Kennwerte wieder, die die adrenale Reaktivität auf den Stimulus des Erwachens quantifizieren. Insgesamt lassen sich 10 reaktive Kennwerte quantifizieren. Bei der Betrachtung der Reliabilitäten dieser Kennwerte von lediglich einem Erhebungstag fällt auf, dass hier nur sehr geringe Reliabilitäten erreicht werden, die teilweise deutlich unter $r = .50$ liegen. Lediglich für die Steigung kann schon bei einem Erhebungstag eine Reliabilität von $r = .52$ erreicht werden. Die über eine Fisher Z-Transformation berechnete mittlere Korrelation dieser 10 Kennwerte beträgt $\bar{r} = .36$. Eine Ausdehnung des Erhebungszeitraums auf zwei Tage führt zu einer deutlichen Steigerung der Reliabilitäten. Jetzt beträgt die mittlere Korrelation $\bar{r} = .48$. Bei der Betrachtung der einzelnen Kennwerte fällt auf, dass die Reliabilitäten zwischen den verschiedenen reaktiven Kennwerten deutlich differieren.

Tabelle 5: Reliabilitäten der Kennwerte adreneraler Reaktivität

Kennwert	r 1 Tag	r 2 Tage	r 3 Tage
Absoluter Anstieg	.47** (N = 268)	.58** (N = 248)	.55** (N = 233)
AA _G	.42** (N = 268)	.54** (N = 248)	.51** (N = 233)
Relativer Anstieg	.24** (N = 268)	.40** (N = 248)	.43** (N = 233)
RA _G	.21** (N = 268)	.36** (N = 248)	.36** (N = 233)
Mittlere Anstieg	.46** (N = 237)	.55** (N = 194)	.57** (N = 163)
Steigung	.52** (N = 210)	.66** (N = 150)	.70** (N = 101)
AUC _I	.44** (N = 237)	.53** (N = 194)	.56** (N = 163)
AUC _{I-Max}	.38** (N = 259)	.48** (N = 228)	.54** (N = 207)
Relative AUC _{I-Max}	.18** (N = 259)	.31** (N = 228)	.38** (N = 207)
Zeitlatenz	.23** (N = 279)	.29** (N = 276)	.39** (N = 273)

Anmerkungen: Reliabilitätskoeffizienten einzelner Kennwerte. Alle Korrelationen die mit $\alpha < .01$ signifikant wurden sind mit ** gekennzeichnet. Die entsprechende Versuchspersonenzahl der einzelnen Korrelationen steht jeweils in Klammern.

Hier kann lediglich für die Steigung eine mittlere Reliabilität von $r = .66$ beobachtet werden. Für die Kennwerte AA, AA_G, Mittlerer Anstieg, AUC_I und AUC_{I-Max} können geringe Reliabilitäten um $\bar{r} = .54$ beobachtet werden. Für alle drei relativen Kennwerte (RA, RA_G und Relative AUC_{I-Max}) sowie die Zeitlatenz bis zum Erreichen des Maximalwerts lassen sich nur sehr geringe Reliabilitäten beobachten, die um $r = .40$ oder teilweise deutlich darunter liegen. Aufgrund dieser sehr geringen Reliabilitäten sollen diese vier instabilen Kennwerte deswegen bei der weiteren Berechnung von Interkorrelations- oder Normtabellen nicht weiter

berücksichtigt werden. Eine Ausdehnung des Erhebungsintervalls auf drei Tage führt zu keiner deutlichen Erhöhung der einzelnen Reliabilitäten. Die Mittlere Korrelation zwischen Dreitagesmittelwerten beträgt $\bar{r} = .51$ und liegt damit nur leicht über den Reliabilitäten, die bei Zweitagesmittelwerten beobachtet werden konnten ($\bar{r} = .48$). Es kann also festgehalten werden, dass aus messmethodischen Überlegungen die Erfassung reaktiver Kennwerte über mindestens zwei Tage erfolgen muss. Im Gegensatz zu den Kennwerten der adrenalen Aktivität können durch eine Mittelwertbildung über zwei Tage jedoch lediglich geringe Reliabilitäten für die reaktiven Kennwerte erzielt werden. Da es bei einer Ausweitung des Erhebungsintervalls auf drei Tage zu keiner deutlichen Verbesserung der Reliabilitäten kommt, ist eine solche Erweiterung des Erhebungsintervalls aus ökonomischen Gründen nicht sinnvoll. Bei einer Mittelwertbildung über zwei Erhebungstage ist der reaktive Kennwert mit der höchste Reliabilität die Steigung des Cortisolanstieges mit $r = .66$. Danach folgen die reaktiven Kennwerte Absoluter Anstieg ($r = .58$), Absoluter Gewichteter Anstieg ($r = .54$), Mittlerer Anstieg ($r = .55$) und die AUC_I ($r = .53$), die jeweils nur geringe Reliabilitäten zwischen $r = .50 - .60$ erreichen. Die geringe Stabilität der reaktiven Kennwerte spiegelt sich auch in dem theoretisch besten Reaktivitätsmaß der AUC_{I-Max} wieder, deren Reliabilität mit $r = .48$ auch eher gering ist.

Zusammenfassend kann aufgrund der Reliabilitätsanalysen die Empfehlung ausgesprochen werden, den CAR an zwei Erhebungstagen zu erfassen. Bei einem solchen Vorgehen können mittlere Reliabilitäten für die einzelnen Messzeitpunkte und hohe Reliabilitäten für die einzelnen Kennwerte der maximalen und mittleren Aktivität sicher gestellt werden. Bei den Reliabilitätsanalysen zeigt sich, dass die reaktiven Kennwerte selbst bei einer Mittelwertbildung über zwei Tage nur mit einer geringen Reliabilität erfasst werden können. Lediglich für die Steigung des Cortisolanstieges konnte eine mittlere Reliabilität beobachtet werden. Eine Erhebung des CAR mit drei Erhebungstagen ist aus ökonomischen Gründen nicht sinnvoll, da durch diese Ausdehnung des Erhebungsintervalls keine bedeutsamen Steigerungen in den Reliabilitäten erzielt werden können.

7.5 Interkorrelationen

Bei der methodischen Betrachtung der einzelnen Kennwerte interessieren auch die einzelnen Interkorrelationen zwischen den Kennwerten. In den Tabellen 6 - 8 sind die Interkorrelationen zwischen den einzelnen Kennwerten dargestellt.

Tabelle 6: Interkorrelationen Teil 1

Kennwert	Maximalwert	Mittelwert	AUC _G
Maximalwert		.96** (N = 278)	.96** (N = 223)
Mittelwert	.96** (N = 278)		.99** (N = 223)
AUC _G	.96** (N = 223)	.99** (N = 223)	
Absoluter Anstieg	.76** (N = 262)	.65** (N = 262)	.59** (N = 223)
AA _G	.70** (N = 262)	.60** (N = 262)	.50** (N = 223)
Mittlerer Anstieg	.48** (N = 223)	.44** (N = 223)	.40** (N = 223)
Steigung	.78** (N = 209)	.66** (N = 209)	.67** (N = 176)
AUC _I	.51** (N = 223)	.46** (N = 223)	.44** (N = 223)
AUC _{I-Max}	.59** (N = 250)	.51** (N = 250)	.47** (N = 223)

Anmerkungen: Alle Korrelationen die mit $\alpha < .01$ signifikant wurden sind mit ** gekennzeichnet. Die entsprechende Versuchspersonenzahl der einzelnen Korrelationen steht jeweils in Klammern.

Wie bereits weiter oben erwähnt wurde, sollen hier die relativen Kennwerte sowie die Zeitlatenz nicht weiter berücksichtigt werden, da die Reliabilitäten dieser Kennwerte selbst bei einer Mittelwertbildung über drei Tage zu niedrig ausfielen. Aufgrund dieser niedrigen

Reliabilitäten sollten diese vier reaktiven Kennwerte in der Individualdiagnostik stressbezogener Gesundheitsstörungen erst gar nicht verwendet und interpretiert werden.

Tabelle 7: Interkorrelationen Teil 2

Kennwert	Absoluter Anstieg	AA _G	Mittlerer Anstieg
Maximalwert	.76** (N = 262)	.70** (N = 262)	.48** (N = 223)
Mittelwert	.65** (N = 262)	.60** (N = 262)	.44** (N = 223)
AUC _G	.59** (N = 223)	.50** (N = 223)	.40** (N = 223)
Absoluter Anstieg		.95** (N = 262)	.93** (N = 223)
AA _G	.95** (N = 262)		.88** (N = 223)
Mittlerer Anstieg	.93** (N = 223)	.88** (N = 223)	
Steigung	.91** (N = 209)	.72** (N = 209)	.81** (N = 176)
AUC _I	.93** (N = 223)	.84** (N = 223)	.99** (N = 223)
AUC _{I-Max}	.90** (N = 250)	.94** (N = 250)	.88** (N = 223)

Anmerkungen: Alle Korrelationen die mit $\alpha < .01$ signifikant wurden sind mit ** gekennzeichnet. Die entsprechende Versuchspersonenzahl der einzelnen Korrelationen steht jeweils in Klammern.

Es sollen nun zuerst die Interkorrelationen zwischen den drei Aktivitätskennwerten betrachtet werden. Hier zeigt sich, dass der Maximalwert mit $r = .96$ sehr hoch mit dem Mittelwert oder der AUC_G korreliert. Diese hohen Korrelationen deuten darauf hin, dass der theoretische Informationsunterschied zwischen dem maximalen Aktivitätsmaß und den mittleren Aktivitätsmaßen in der Praxis vernachlässigbar gering zu sein scheint. Daher verwundert es auch nicht, dass die Korrelation zwischen den beiden mittleren Aktivitätsmaßen $r = .99$

beträgt. Die bedeutsamen Korrelationen zwischen den reaktiven Kennwerten und den Kennwerten der maximalen oder mittleren Aktivität deuten darauf hin, dass die reaktiven Kennwerte stets auch in einem deutlichen Maße mit den Aktivitätskennwerten assoziiert sind. Dabei werden die höchsten Korrelationen mit dem Maximalwert ($r = .48 - .76$) beobachtet, gefolgt von dem Mittelwert ($r = .44 - .65$) und schließlich der AUC_G ($r = .40 - .67$).

Tabelle 8: Interkorrelationen Teil 3

Kennwert	Steigung	AUC_I	AUC_{I-Max}
Maximalwert	.78** (N = 209)	.51** (N = 223)	.59** (N = 250)
Mittelwert	.66** (N = 209)	.46** (N = 223)	.51** (N = 250)
AUC_G	.67** (N = 176)	.44** (N = 223)	.47** (N = 223)
Absoluter Anstieg	.91** (N = 209)	.93** (N = 223)	.90** (N = 250)
AA_G	.72** (N = 209)	.84** (N = 223)	.94** (N = 250)
Mittlerer Anstieg	.81** (N = 176)	.99** (N = 223)	.88** (N = 223)
Steigung		.88** (N = 176)	.66** (N = 197)
AUC_I	.88** (N = 176)		.87** (N = 223)
AUC_{I-Max}	.66** (N = 197)	.87** (N = 223)	

Anmerkungen: Alle Korrelationen die mit $\alpha < .01$ signifikant wurden sind mit ** gekennzeichnet. Die entsprechende Versuchspersonenzahl der einzelnen Korrelationen steht jeweils in Klammern.

Nun sollen die Interkorrelationen zwischen den reaktiven Kennwerten betrachtet werden. Hier fällt auf, dass der Absolute Anstieg (AA) mit allen reaktiven Kennwerten sehr hoch korreliert ($r = .90 - .95$). Des weiteren ist auffällig, dass die Korrelation zwischen dem Mittleren

Anstieg (MA) und der AUC_I mit $r = .99$ fast perfekt ist. In diesem Zusammenhang soll noch einmal auf die methodischen Probleme dieser beiden reaktiven Kennwerte hingewiesen werden, die bereits in Abschnitt 6.3.11 angesprochen wurden. Die hohe Korrelation zwischen diesen Maßen deutet darauf hin, dass die methodischen Probleme bei beiden Kennwerten ähnlich ausgeprägt sind. Bezüglich der Steigung ist anzumerken, dass sie teilweise deutlich weniger mit den übrigen reaktiven Kennwerten assoziiert ist als der Absolute Anstieg ($r = .66 - .91$). Auch die AUC_{I-Max} korreliert teilweise deutlich geringer mit den anderen Reaktivitätsmaßen als der Absolute Anstieg ($r = .66 - .94$). Der beste Schätzer der AUC_{I-Max} scheint dabei der Absolute Gewichtete Anstieg (AA_G) zu sein. Dieser korreliert mit $r = .94$ mit der AUC_{I-Max} .

Zusammenfassend lassen sich hohe Interkorrelationen ($r = .96$) zwischen dem Maximalwert und den anderen beiden Maßen der mittleren adrenalen Aktivität beobachten. Der theoretische Informationsunterschied zwischen diesen Maßen scheint daher in der Praxis vernachlässigbar gering zu sein. Neben der Berechnung des Maximalwertes empfiehlt sich die Berechnung von nur einem Kennwert der mittleren Aktivität, da der Mittelwert faktisch dieselbe Information beinhaltet wie die AUC_G ($r = .99$). Ein deutlicher Informationsunterschied besteht jedoch zwischen den reaktiven Kennwerten und den Aktivitätskennwerten. Dies wird durch die geringen bis mittleren Korrelationen zwischen diesen unterschiedlichen Maßen deutlich ($r = .40 - .78$). Neben der Berechnung des Absoluten Anstiegs und der Steigung kann auch die Berechnung der AUC_{I-Max} von Interesse sein. Die hohe Korrelation der AUC_{I-Max} mit dem Absoluten Gewichteten Anstieg ($r = .94$) weist darauf hin, dass die AUC_{I-Max} gut durch den Absoluten Gewichteten Anstieg geschätzt werden kann. Aufgrund methodischer Probleme der Kennwerte Mittlerer Anstieg und AUC_I (siehe Abschnitt 6.3.11) sollten diese Kennwerte nicht zur Abschätzung der Reaktivität verwendet werden.

8. Normwerte

Damit der Cortisol Awakening Response (CAR) zukünftig bei der Diagnostik stressbezogener Gesundheitsstörungen erfasst und interpretiert werden kann, sollen am Ende dieser Dissertation noch Normwerte für die einzelnen Messzeitpunkte und die vorgestellten Kennwerte wiedergegeben werden. In der Tabelle 9 sind die Normwerte für die einzelnen Messzeitpunkte wiedergegeben. Normwerte für die Kennwerte maximaler oder mittlerer adrenaler Aktivität finden sich in Tabelle 10 und in den Tabellen 11-12 sind die Normwerte für die reaktiven Kennwerte wiedergegeben.

Tabelle 9: Normwerte der einzelnen Messzeitpunkte

	0 Minuten	30 Minuten	45 Minuten	60 Minuten
N	262	269	264	257
Mittelwert	22,0	31,9	32,1	29,5
SD	8,7	11,2	11,8	11,8
Maximum	71,6	65,7	81,2	94,3
Minimum	4,1	8,6	6,5	5,2
Perzentile				
90	33,0	48,1	47,5	41,8
80	27,2	41,7	41,6	36,2
75	25,5	38,6	38,6	34,0
70	24,4	36,3	36,6	32,1
60	22,3	33,1	33,3	29,5
50	20,7	30,3	29,9	27,5
40	18,8	27,5	27,7	25,5
30	16,9	25,0	24,9	23,8
25	16,0	23,9	24,1	22,3
20	15,2	22,0	22,5	21,4
10	13,1	19,5	18,4	17,8

Anmerkungen: N = Personenanzahl der Normstichprobe, SD = Standardabweichung.

Die Normwerte basieren hierbei auf den 309 Personen, die im Rahmen der CSA-Studie erhoben wurden. Wie bereits weiter oben beschrieben wurde, besteht diese Stichprobe aus einer jungen Altergruppe zwischen 20 und 40 Jahren (N = 163; Mittleres Alter = 32.0 ± 0.4 Jahre; Range = 24 - 42 Jahre) und aus einer älteren Altersgruppe zwischen 60 und 80 Jahren (N = 146; Mittleres Alter = 66.3 ± 0.4 Jahre; Range = 60 - 83 Jahre). Insgesamt wurden 172 Frauen und 137 Männer untersucht.

Tabelle 10: Normwerte der Aktivitätskennwerte

	Maximalwert	Mittelwert	AUC_G
N	278	278	223
Mittelwert	37,3	28,9	1755
SD	13,1	9,2	537
Maximum	96,4	65,8	3719
Minimum	10,9	9,0	528
Perzentile			
90	54,7	39,8	2414
80	47,4	36,0	2210
75	44,8	33,9	2051
70	41,5	32,2	1955
60	38,4	29,9	1821
50	34,8	27,7	1700
40	32,0	26,1	1574
30	29,5	23,6	1434
25	28,3	22,0	1379
20	26,7	21,2	1306
10	23,7	18,7	1162

Anmerkungen: N = Personenanzahl der Normstichprobe, SD = Standardabweichung.

Bezug nehmend auf die umfassende Literatursichtung aus Abschnitt 6 soll hier noch einmal betont werden, dass keine inhaltlich bedeutsamen Unterschiede zwischen verschiedenen personenspezifischen Variablen (Geschlecht, Alter, Körpergewicht, BMI, Rauchen, ...) und dem CAR beobachtet werden konnten. Daher ist eine Erstellung von beispielsweise

geschlechts- oder altersspezifischen Normwerten hier nicht nötig. Aufgrund von fehlenden Werten kann die Personenzahl zwischen verschiedenen Messzeitpunkten und Kennwerten leicht differieren. Daher ist für jeden Messzeitpunkt oder Kennwert die genaue Personenzahl (N), auf der die Normwerte basieren, angegeben. Neben der Stichprobengröße wird für jeden Messzeitpunkt oder Kennwert ebenfalls der Mittelwert sowie die Standardabweichung (SD) berichtet.

Tabelle 11: Normwerte der Reaktivitätskennwerte Teil 1

	Absoluter Anstieg	AA_G	Mittlerer Anstieg
N	262	262	223
Mittelwert	15,7	343	8,9
SD	11,6	292	10,3
Maximum	79,6	2117	57,9
Minimum	0	0	-20,3
Perzentile			
90	30,1	648	23,2
80	23,0	512	15,4
75	20,7	460	14,0
70	19,6	413	13,1
60	16,6	335	11,0
50	13,3	270	8,1
40	11,1	230	6,0
30	8,7	180	4,4
25	7,8	153	3,0
20	6,7	123	1,5
10	3,3	58	-3,3

Anmerkungen: N = Personenanzahl der Normstichprobe, SD = Standardabweichung.

Um einen Eindruck von der teilweise großen Variabilität der Messwerte zu bekommen, wird für jeden Messzeitpunkt oder Kennwert ebenfalls noch das Minimum sowie das Maximum der beobachteten Werte berichtet. Zur quantitativen Einschätzung einzelner Patienten sind alle 10er Perzentile sowie das 25. und 75. Perzentil angegeben. Durch die Angabe dieser

Perzentile soll die Interpretation einzelner Patientenprofile erleichtert werden. Abschließend muss noch betont werden, dass die hier vorgestellten Normwerte auf den Analysen des psychobiologischen Labors der Universität Trier beruhen. Da unterschiedliche Laboratorien unterschiedliche Messstandards haben, können die hier angegebenen Normwerte nur grobe Einschätzung für Cortisolwerte sein, die auch im psychobiologischen Labor der Universität Trier analysiert wurden.

Tabelle 12: Normwerte der Reaktivitätskennwerte Teil 2

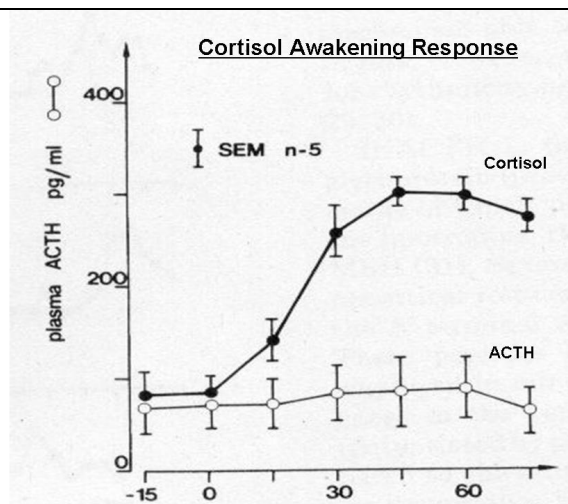
	Steigung	AUC_I	AUC_{I-Max}
N	209	223	250
Mittelwert	0,44	421	315
SD	0,28	455	294
Maximum	1,89	2403	2403
Minimum	0,06	-847	0
Perzentile			
90	0,80	1038	672
80	0,64	756	507
75	0,59	665	450
70	0,55	627	408
60	0,44	513	315
50	0,38	402	251
40	0,31	282	180
30	0,29	193	134
25	0,26	140	110
20	0,23	86	88
10	0,15	-100	38

Anmerkungen: N = Personenanzahl der Normstichprobe, SD = Standardabweichung.

9. Diskussion

In einer abschließenden Diskussion sollen nun noch einmal die Befunde dieser Dissertation zusammengetragen werden. Nach der Einleitung wurden im zweiten Abschnitt verschiedene Konzepte von Selye, Mason, Chrousos und Dallman zur Klassifikation, Entstehung und Aufrechterhaltung von Stresserkrankungen vorgestellt. Zudem wurden auch die Konzepte eines Hypo- bzw. Hypercortisolismus näher erläutert. Eine einfache Darstellung und Vermittlung dieser Konzepte könnte dazu verhelfen, dem Patienten ein einfaches Krankheitsmodell an die Hand zu geben. Mit einem solchen Modell könnte wieder ein gewisses Maß an Kontrollüberzeugung aufgebaut werden, deren Beitrag zu einem positiven Therapieverlauf nicht unterschätzt werden darf.

Abbildung 25: Cortisol- und ACTH-Produktion nach dem Erwachen



Anmerkungen: Die ACTH und Cortisolproduktion 15 Minuten vor bis 75 Minuten nach dem Erwachen (Fehm, Klein, Holl, & Voigt, 1984, S. 412).

Im dritten Abschnitt wurden die physiologischen Grundlagen der Cortisolproduktion erläutert. Durch die Beschreibung der zentralnervösen Kontrolle der Cortisolproduktion ist deutlich geworden, dass es eine Vielzahl von Transmitter- und Hormonsystemen gibt, die die Aktivität der HHNA beeinflussen können. Dabei scheint der CAR nicht primär durch die Freisetzung von ACTH bedingt zu sein. Dieses geht unter anderem aus den Befunden von Fehm et al. (1984) eindeutig hervor (siehe Abbildung 25). Es ist wahrscheinlich, dass der CAR durch andere Hormone wie etwa dem Vasopressin oder durch die Aktivierung des sympathischen Nervensystem evoziert wird. Genaue experimentelle Untersuchungen zu den physiologischen Mechanismen des CAR stehen zur Zeit jedoch noch aus.

In diesem Zusammenhang soll hier auch kurz die physiologische Bedeutung der starken zirkadianen Cortisolproduktion angesprochen werden. Als eine der wichtigsten physiologischen Funktionen des Cortisols wird die Glukoneogenese zur Aufrechterhaltung der Blutglukosespiegel angesehen. Darauf aufbauend wurde die These aufgestellt, dass der Cortisolanstieg am Morgen wichtig zur energetischen Mobilisierung des Organismus ist. Eine logische Schlussfolgerung dieser Überlegungen wäre dann, dass ein niedriger Glukosespiegel am Morgen mit einer höheren Cortisolreaktion einher gehen müssten. Paradoxerweise ist der Cortisolspiegel jedoch gar nicht oder sogar gegenteilig mit dem Glukosespiegel assoziiert (Hucklebridge, Clow, Abeyguneratne, Huez-Diaz, & Evans, 1999). Die Argumentation, dass die Cortisolreaktion primär die Energiemobilisierung für den beginnenden Tag sicherstellt und daher an die Glukosespiegel gekoppelt ist, lässt sich aufgrund dieser Befunde nicht aufrechterhalten.

Eine interessante Alternativerklärung ist die These, dass der zirkadiane Cortisolverlauf ein wichtiger Zeitgeber für die alternierende zirkadiane Th1-Th2-Balance des Immunsystems ist. Genauer gesagt kann die Cortisolreaktion am Morgen die Umstellung von einer nächtlichen Th1- zu einer tageszyklischen Th2-Dominanz des Immunsystems unterstützen. Th1-Immunkfunktionen sind am aktivsten während der Ruhephase des Organismus. Beim Menschen sind das die Stunden während der Nacht. Th2-Immunkfunktionen sind demgegenüber am aktivsten während der aktiven Phase eines Organismus. Eine starke zirkadiane Rhythmik zeigt das durch Th1-Zellen produzierte IFN- γ , mit höheren Werten während der Nacht und niedrigeren Werten am Tage, dabei fällt das Maximum der IFN- γ Ausschüttung mit dem Nadir der Cortisolproduktion und dem Maximum der Melatoninproduktion zusammen. Da Cortisol einen hemmenden Einfluss und Melatonin einen fördernden Einfluss auf die IFN- γ Freisetzung hat, können die zirkadianen Schwankungen dieser Hormone als zwei zentrale Schrittmacher der zirkadianen IFN- γ Rhythmizität angesehen werden. Auch das von Th-2-Zellen produzierte Zytokin IL-10 weist eine zirkadiane Rhythmik auf. Allerdings mit einer schwächeren Amplitude als IFN- γ . Diese wechselseitige Rhythmik spiegelt sich auch in dem reziproken Antagonismus der Zytokine wieder. Es konnte in vielen Studien gezeigt werden, dass IFN- γ und IL-12 die Th2 Zellen hemmen und umgekehrt IL-4 und IL-10 die Th1 Zellen hemmen (Elenkov & Chrousos, 1999). IL-4 und IL-10 sind zwei der wichtigsten anti-inflammatorischen Zytokine, wohingegen IL-12 und IFN- γ zwei der wichtigsten inflammatorischen Zytokine sind. Es konnte gezeigt werden, dass Glukokortikoide die Produktion inflammatorischer Zytokine hemmen. Dazu zählen TNF- α , IFN- γ und IL-2 sowie

IL-12. Ebenso wie Glukokortikoide führt auch die Produktion der Katecholamine zu einer verstärkten Th2-Immunreaktion und einer unterdrückten Th1-Immunreaktion (Elenkov & Chrousos, 1999). Der alternierende Wechsel einer Th1 oder Th2 dominierten Abwehr erfüllt eine sinnvolle biologische Funktion, die von evolutionärem Vorteil gewesen sein dürfte. Th1-Zellaktivitäten gehen nämlich mit Schwellungen, Schmerzen, Immobilität und Unbehagen einher. Von daher war es für das Überleben eines Organismus vorteilhaft, diese Prozesse in der Deaktivierungsphase, beim Menschen in der Nacht, ablaufen zu lassen und während der Aktivierungsphase, beim Menschen während des Tages, einer andersgearteten Th2-Aktivität den Vorrang zu geben (Elenkov & Chrousos, 1999; Petrovsky & Harrison, 1995).

Nach der Darstellung der physiologischen Grundlagen wurde im vierten Abschnitt die standardisierte Erhebung des Cortisol Awakening Response (CAR) beschrieben. Es konnte empirisch gezeigt werden, dass längere Unterbrechungen in der Kühlkette die Stabilität dieses endokrinen Markers nicht gefährden. Die Erhebung des CAR stellt somit eine einfache und robuste Methode zur Abschätzung der individuellen adrenocorticalen Aktivität dar. In der Regel kommt es bei den meisten Personen auch kurz nach dem Erwachen zu einem Anstieg der Cortisolwerte. Über verschiedene Studien hinweg lassen sich Responderraten zwischen 77 - 94 % finden. Als Responder wurden nach Weitzmann et al. (1971) alle Personen bezeichnet deren Cortisolwerte mindestens 2,5 nmol/l über die basalen Cortisolwerte unmittelbar nach dem Erwachen anstiegen. Eine messmethodische Frage von außerordentlicher Wichtigkeit betrifft die Länge des Erhebungszeitraums sowie die Intervalle zwischen den einzelnen Messzeitpunkten. Es konnte empirisch gezeigt werden, dass der CAR über einen Zeitraum von 75 Minuten erhoben werden sollte. Wo dieses aus ökonomischen Gründen nicht möglich ist, sollte ein Erhebungszeitraum von mindestens 60 Minuten jedoch nicht unterschritten werden. Darüber hinaus empfiehlt sich die Erhebung einer äquidistanten Zeitreihe mit 15minütigen Intervallen. Wenn dieses aus ökonomischen Gründen nicht möglich ist, sollte die Erhebung mit 20minütigen Intervallen über den Zeitraum von einer Stunde durchgeführt werden. Dadurch kann ein Messzeitpunkt eingespart werden. Die Erhebung einer nicht äquidistanten Zeitreihe ist aus messmethodischen Gründen nicht anzuraten. Neben diesen messmethodischen Überlegungen muss auch darauf geachtet werden, dass es bei der Erhebung des CAR nicht zu Zeitverzögerungen kommt, da diese die Validität des CAR gefährden. Das konnte in zwei empirischen Studien gezeigt werden. Am Ende dieses messmethodischen Abschnitts wurde noch die Frage untersucht wie gut die mittlere Tagesaktivität der Cortisolproduktion durch verschiedene Kennwerte des CAR vorhergesagt

werden kann. Ergebnisse verschiedener Studien deuten überraschenderweise darauf hin, dass die adrenocorticale Tagesaktivität weder durch Aktivitätsmaße noch durch Reaktivitätsmaße des CAR überzeugend vorhergesagt werden kann. Bei einer umfassenden Cortisoldiagnostik stressbezogener Gesundheitsstörungen empfiehlt sich also immer auch die Erhebung eines Tagesprofils zusätzlich zur Erhebung des CAR.

In der Literatur werden immer wieder Assoziationen verschiedener Variablen mit dem CAR berichtet. Zur Erstellung von Normwerten ist es wichtig zu wissen, welche von den berichteten Variablen einen inhaltlich bedeutsamen Einfluss auf den CAR haben. Im fünften Abschnitt wurde daher der Einfluss verschiedener Variablen auf den CAR anhand einer quantitativen Literatursichtung untersucht. Als inhaltlich bedeutsam wurde dabei eine Variable angesehen, wenn sie mehr als fünf Prozent der Varianz aufklären konnte. Die Ergebnisse dieser Literatursichtung sollen hier noch einmal kurz zusammengefasst werden. Es konnte an einer Vielzahl von Studien gezeigt werden, dass das Geschlecht, das Alter sowie das Körpergewicht bzw. der BMI keinen inhaltlich bedeutsamen Einfluss auf den CAR haben. Anhand des Datensatzes der CSA-Studie konnte auch der Einfluss verschiedener Geburtsparameter untersucht werden. Geburtsparameter wie das Geburtsgewicht, die Geburtslänge, die Schwangerschaftswoche oder der Kopfumfang bei der Geburt konnten ebenfalls nicht mehr als fünf Prozent der Varianz aufklären. Raucher scheinen vergleichbare Cortisolverläufe nach dem Erwachen zu haben wie Nichtraucher. In verschiedenen Studien konnte gezeigt werden, dass der Effekt des Rauchens deutlich weniger als fünf Prozent der Varianz erklären kann. Leider wurde der Effekt des Alkoholkonsums noch in keiner experimentellen Studie systematisch untersucht. Lediglich in einer Studie mit 66 Versuchspersonen wird berichtet, dass es keinen Zusammenhang zwischen dem Alkoholkonsum und dem CAR gab. Bevor dieser Einfluss noch nicht systematisch in weiteren Studien untersucht wurde, sollte aus inhaltlichen Überlegungen den meisten Versuchspersonen der Alkoholkonsum am Vorabend des CAR untersagt werden. Ebenso scheint das sportliche Verhalten, die Einnahme oraler Kontrazeptiva, die Bildung, die finanzielle Belastung wie auch der subjektive soziale Status keinen inhaltlich bedeutsamen Effekt auf den CAR zu haben. Der Einfluss der Zyklusphase auf den CAR konnte bislang nur in einer Studie an 23 Versuchspersonen untersucht werden, wobei die Zyklusphase interindividuell variierte. Wegen der geringen Teststärke der verwendeten Statistiken, kann aufgrund der nicht signifikanten Ergebnisse noch nicht geschlussfolgert werden, dass die Zyklusphase keinen inhaltlich bedeutsamen Einfluss auf den CAR hat. Hier wären weitere

Studien mit einer höheren Teststärke wünschenswert. Zudem sollte aus methodischen Gründen die Zyklusphase intraindividuell variiert werden. Ein Faktor von inhaltlicher Bedeutsamkeit ist der Unterschied des CAR an Arbeitstagen und arbeitsfreien Tagen. Bei vergleichbaren Aufwachwerten fällt der Cortisolanstieg an arbeitsfreien Tagen deutlich geringer aus als an Arbeitstagen wobei der Effekt im Mittel über die verschiedenen Studien sieben Prozent der Varianz erklären kann. In einer dieser Studien konnte dieser Effekt sogar bis zu 16 Prozent der Varianz aufklären. Im Rahmen dieser Literatursichtung wurde auch der Einfluss verschiedener Schlafparameter auf den CAR untersucht. Ein Faktor der von inhaltlicher Bedeutsamkeit sein könnte ist die Zubettgehzeit. In einer Studie an 22 Versuchspersonen konnte eine Effektgröße von $\omega^2 = .38$ gefunden werden. Dies ließ sich aber in einer anderen Studie an 66 Versuchspersonen nicht bestätigen. Die Frage, ob die Zubettgehzeit einen Einfluss auf den CAR hat, müsste einmal systematisch in einer experimentellen Studie untersucht werden und kann hier nicht endgültig beantwortet werden. Zum Einfluss der Schlaflänge auf den CAR existieren wiederum mehrere Studien. Obwohl eine Studie mit 22 Versuchspersonen einen positiven Zusammenhang berichtet, können doch vier Studien mit insgesamt 904 Versuchspersonen keinen solchen Zusammenhang beobachten. Demzufolge kann der Faktor der Schlaflänge im Mittel auch nur drei Prozent der Varianz aufklären. Ein Faktor der von inhaltlicher Bedeutsamkeit sein könnte ist die subjektiv berichtete Schlafqualität. In einer Studie an 29 Personen konnte dieser Faktor bis zu 31 Prozent der Varianz aufklären. Zur sicheren Abschätzung des Effekts auf der Populationsebene sind aber weitere Studien mit größeren Stichprobenumfängen nötig. Eine umfangreiche Befundlage existiert wiederum zum Einfluss der Aufwachzeit. Obwohl experimentelle Studien mit einer großen Variabilität innerhalb der Aufwachzeiten beachtliche Effekte finden ($\omega^2 = .36$), können größere Studien mit einer geringeren Variabilität innerhalb der Aufwachzeiten keine inhaltlich bedeutsamen Effekte finden. Dieses Ergebnis spiegelt auch die mittlere Effektstärke aller 14 Studien wieder, die nur zwei Prozent der Varianz aufklären kann. Insgesamt gingen 1504 Versuchspersonen in diese Studien ein. In einer repräsentativen Stichprobe konnte auch die Art des Erwachens untersucht werden. Es zeigte sich, dass es keinen Unterschied macht, ob man spontan erwachte oder von einem Wecker geweckt wurde. Letztendlich scheint die Lichtstärke nach dem Erwachen einen inhaltlich bedeutsamen Einfluss auf den CAR zu haben. In zwei unabhängigen Studien konnte ein solcher Einfluss nachgewiesen werden. Aufgrund fehlender statistischer Angaben konnte der Effekt nur in einer Studie varianzanalytisch quantifiziert werden. Es kann dabei davon ausgegangen werden, dass es sich hier um einen Effekt handelt der mindestens 18 % der

Varianz aufklären kann. Im Anschluss an diese Literatursichtung wurden Empfehlungen zur standardisierten Erhebung des CAR gegeben, die beinhalten, dass der CAR nur an Arbeitstagen erhoben werden sollte, da der CAR an arbeitsfreien Tagen deutlich geringer ausfällt und hier daher eigene Normwerte nötig sind. Weiterhin sollte den meisten Patienten der Alkoholkonsum am Vorabend des CAR untersagt werden. Darüber hinaus sollte der Patient dazu angehalten werden nicht später als beispielsweise 23 Uhr am Vorabend zu Bett zu gehen, und am Tag der Erhebung spätestens um 7 Uhr zu erwachen. Um einen substantiellen Cortisolanstieg nach dem Erwachen zu evozieren, sollten die Patienten nach der Erhebung der ersten Speichelprobe unbedingt aufstehen und ihrer gewohnten Morgenroutine nachgehen. Darüber hinaus könnten die Patienten dazu aufgefordert werden, nicht bei geschlossenen oder gerade bei geschlossenen Rollläden einzuschlafen und unmittelbar nach dem Erwachen das Zimmer oder die Wohnung ganz auszuleuchten. Die letzten Empfehlungen sind aktuell noch nicht Teil der Standardinstruktionen, beziehen sich aber auf die Ergebnisse zweier aussagekräftiger Studien, die den Einfluss der Lichtstärke vor und nach dem Erwachen auf den CAR nachweisen konnten.

Nach dieser umfangreichen Literatursichtung wurden im sechsten Abschnitt dieser Dissertation die verschiedenen statistischen Analysemethoden für den CAR dargestellt. Es wurde gezeigt, dass die einzelnen Messzeitpunkte als Stufen eines messwiederholten Faktors aufgefasst und in ein- oder mehrfaktoriellen Versuchsplänen varianzanalytisch ausgewertet werden können. Neben diesen varianzanalytischen Auswertungsmethoden ist es auch möglich, einfache statistische Kennwerte der erhobenen Cortisolzeitreihe zu berechnen. Auf der Basis dieser Kennwerte können dann Gruppenunterschiede mit T- oder F-Tests näher untersucht werden. Neben dem Maximalwert wurden auch die Kennwerte der mittleren adrenalen Aktivität dargestellt. Diese sind der Mittelwert und die AUC_G . Darüber hinaus wurden ebenfalls 10 reaktive Kennwerte beschrieben. Zu den reaktiven Kennwerten gehören der Absolute Anstieg (AA), der Absolute Gewichtete Anstieg (AA_G), der Relative Anstieg (RA), der Relative Gewichtete Anstieg (RA_G), der Mittlere Anstieg (MA), die Steigung, die Zeitlatenz bis zum Erreichen des Maximalwertes, die AUC_I , die AUC_{I-Max} sowie die Relative AUC_{I-Max} . In Abschnitt 6.3.11 konnte an zwei exemplarischen Kurvenverläufen gezeigt werden, dass der Mittlere Anstieg (MA) und die AUC_I den Cortisolanstieg nach dem Erwachen nicht immer adäquat quantifizieren. Die Kennwerte des Absoluten Gewichteten Anstiegs (AA_G) oder der AUC_{I-Max} sind den zuvor genannten Kennwerten oft überlegen, quantifizieren sie doch meistens immer genau den wahren Anstieg nach dem Erwachen. In

Abschnitt 6.4 konnte leider auch gezeigt werden, dass es in der gegenwärtigen Literatur nicht üblich ist, neben dem Maximalwert auch jeweils einen Kennwert der adrenalen Aktivität und Reaktivität zu berücksichtigen. Keine der gesichteten Studien hatte alle drei Informationsarten mit den entsprechenden Kennwerten quantifiziert und nur 10 der 34 Artikel (29 %) hatten Aktivitäts- wie auch Reaktivitätskennwerte in ihrer Analyse des CAR berücksichtigt. 11 (32 %) weitere Artikel hatten nur Reaktivitätskennwerte berechnet und fünf (15 %) hatten nur Aktivitätskennwerte berechnet. Acht Artikel (24 %) hatten neben der varianzanalytischen Auswertung überhaupt keine weiteren Kennwerte berechnet. Es bleibt zu hoffen, dass sich an diesem Analyseverhalten in Zukunft etwas ändert so dass bei jeder statistischen Analyse des CAR, neben der varianzanalytischen Auswertung, immer auch mindestens drei Kennwerte für die unterschiedlichen Informationsarten berücksichtigt werden.

In Abschnitt 7 wurden die Reliabilitäten und Interkorrelationen für die einzelnen Messzeitpunkte und die im vorherigen Abschnitt beschriebenen Kennwerte dargestellt. Dazu wurde ein bereits bestehender Datensatz reanalysiert. Es handelt sich bei diesem Datensatz um die Studie "Chronischer Stress und Alter" (CSA-Studie), die von Juliane Hellhammer und Wolf Schlotz durchgeführt wurde. Im Rahmen dieser Studie wurde bei insgesamt 309 Versuchspersonen der CAR an sechs aufeinanderfolgenden Tagen erhoben. In einem ersten Schritt wurden die Reliabilitäten der einzelnen Messzeitpunkte analysiert. Es konnte gezeigt werden, dass der CAR an mindestens zwei Tagen erhoben werden sollte, da so mittlere Reliabilitäten ($\bar{r} = .69$; $r = .65 - .71$) für die einzelnen Messzeitpunkte sicher gestellt werden können. Da eine Erweiterung des Erhebungsintervalls auf drei Tage keine deutliche Erhöhung der Reliabilitätskoeffizienten mit sich bringt ($\bar{r} = .73$; $r = .71 - .75$), kann auf eine solche Erweiterung aus ökonomischen Gründen verzichtet werden. Ähnliche Empfehlungen lassen sich für die reliable Erfassung der Aktivitätskennwerte aussprechen. Es zeigt sich, dass die drei Kennwerte maximaler oder mittlerer adrenaler Aktivität bereits schon mit zwei Erhebungstagen reliabel erfasst werden können ($\bar{r} = .79$; $r = .77 - .80$). Aus messmethodischen Überlegungen ist eine Mittelung dieser Kennwerte über zwei Tage anzuraten, da die Kennwerte bei einer einmaligen Erhebung des CAR nur mittlere Reliabilitäten aufweisen ($\bar{r} = .63$; $r = .62 - .63$). Aus ökonomischen Gründen sollten die Kennwerte jedoch nicht an mehr als zwei Tagen erhoben werden, da der geringe Reliabilitätswachstum, ähnlich wie bei den Messzeitpunkten, eine solche Ausdehnung des Erhebungsintervalls nicht rechtfertigen würde. Die Reliabilitätsanalysen für die reaktiven Kennwerte weisen ebenfalls darauf hin, dass der CAR an zwei Tagen erhoben werden sollte.

Im Gegensatz zu den Kennwerten maximaler und mittlerer Aktivität lassen sich mit einer solchen Erhebung allerdings nur geringe Reliabilitäten finden ($\bar{r} = .48$; $r = .29 - .66$). Lediglich für die Steigung kann eine mittlere Korrelation von $r = .66$ beobachtet werden. Für die Kennwerte AA, AA_G, Mittlerer Anstieg, AUC_I und AUC_{I-Max} können geringe Reliabilitäten um $\bar{r} = .54$ ($r = .48 - .58$) beobachtet werden. Für alle drei relativen Kennwerte (RA, RA_G und Relative AUC_{I-Max}) sowie für die Zeitlatenz bis zum Erreichen des Maximalwerts lassen sich nur sehr geringe Reliabilitäten beobachten, die um $\bar{r} = .34$ ($r = .29 - .40$) liegen. Aufgrund dieser sehr geringen Korrelationen sollten, in einer Diagnostik stressbezogener Gesundheitsstörungen, diese instabilen relativen Kennwerte wie auch die Zeitlatenz nicht interpretiert werden. Da eine Ausdehnung des Erhebungsintervalls auf drei Tage zu keiner deutlichen Erhöhung der Reliabilitäten führt ($\bar{r} = .51$; $r = .36 - .70$), sollte eine solche Ausdehnung aus ökonomischen Gründen unterlassen werden. Im siebten Abschnitt wurden neben den Reliabilitäten auch die Interkorrelationen der einzelnen Kennwerte analysiert. Bei der Betrachtung der Interkorrelationen der Aktivitätskennwerte fallen die hohen Interkorrelationen ($r = .96$) zwischen dem Maximalwerte und den beiden Maßen der mittleren adrenalen Aktivität auf. Der theoretische Informationsunterschied, zwischen dem Kennwert der maximalen adrenalen Aktivität und den Kennwerten der mittleren adrenalen Aktivität, scheint daher in der Praxis vernachlässigbar gering zu sein. Darüber hinaus empfiehlt sich die Berechnung von nur einem Kennwert der mittleren Aktivität, da der Mittelwert faktisch dieselbe Information beinhaltet wie die AUC_G ($r = .99$). Ein deutlicher Informationsunterschied besteht jedoch zwischen den reaktiven Kennwerten und den Aktivitätskennwerten. Dies wird durch die geringen bis mittleren Korrelationen zwischen diesen unterschiedlichen Maßen deutlich ($r = .40 - .78$). Neben der Berechnung des Absoluten Anstiegs und der Steigung kann auch die Berechnung der AUC_{I-Max} von Interesse sein. Die hohe Korrelation der AUC_{I-Max} mit dem Absoluten Gewichteten Anstieg ($r = .94$) weist darauf hin, dass die AUC_{I-Max} gut durch den Absoluten Gewichteten Anstieg geschätzt werden kann. Aufgrund methodischer Probleme der Kennwerte Mittlerer Anstieg und AUC_I (siehe Abschnitt 6.3.11) sollten diese Kennwerte zur Abschätzung der Reaktivität nicht verwendet werden.

Im achten Abschnitt dieser Dissertation wurden Normtabellen für die Messzeitpunkte des Erhebungsintervalls sowie für die einzelnen Kennwerte berichtet. Die Normwerte basieren hierbei auf den 309 Personen, die im Rahmen der CSA-Studie erhoben wurden. Insgesamt wurden 172 Frauen und 137 Männer untersucht. Die hier berichteten Normwerte sollen

helfen, einzelne Patientenprofile im Rahmen einer multimodalen Stress-Diagnostik quantitativ einzuordnen. Um die Einordnung einzelner Patienten zu erleichtern sind im Rahmen dieser Dissertation auch zwei Patientenblätter erstellt worden, auf denen die einzelnen Cortisolwerte des Patienten abgetragen werden können. Auf einem ersten Patientenblatt (Anhang A) sind die 10er Perzentile der einzelnen Messzeitpunkte abgetragen. Hier kann der individuelle CAR eines Patienten mit einem farbigen Stift eingetragen werden. Aufgrund der angegebenen Perzentile sollte so eine einfache quantitative Einordnung des Patienten möglich sein. Auf einem zweiten Patientenblatt (Anhang B) sind die 10er Perzentile der wichtigsten Kennwerte abgetragen. Neben den Aktivitätskennwerte wie dem Maximalwert, dem Mittelwert sowie der AUC_G , sind die vier aussagekräftigsten reaktiven Kennwerte abgetragen. Diese sind der Absolute Anstieg (AA), der Absolute Gewichtete Anstieg (AA_G), die Steigung sowie die AUC_{I-Max} . In dieses Patientenblatt können ebenfalls die einzelnen Kennwerte des Patienten mit einem farbigen Stift eingetragen und anschließend anhand der angegebenen Perzentile interpretiert werden. Mit der Darstellung der Normwerte ist somit die Grundlage dafür gelegt, dass der CAR zukünftig in die Diagnostik stressbezogener Gesundheitsstörungen einbezogen werden kann.

Literaturverzeichnis

- Aghajanian, G.K. (1980). Mescaline and LSD facilitate the activation of locus coeruleus neurons by peripheral stimuli. *Brain Res*, 186(2), 492-8.
- Aghajanian, G.K., Cedarbaum, J.M., & Wang, R.Y. (1977). Evidence for norepinephrine-mediated collateral inhibition of locus coeruleus neurons. *Brain Res*, 136(3), 570-7.
- Aghajanian, G.K., & VanderMaelen, C.P. (1982). alpha 2-adrenoceptor-mediated hyperpolarization of locus coeruleus neurons: intracellular studies in vivo. *Science*, 215(4538), 1394-6.
- Aston-Jones, G., Foote, S.L., & Bloom, F.E. (1984). Anatomy and physiology of locus coeruleus neurons: functional implications. In M.G. Ziegler & C.R. Lake (Eds.), *Norepinephrine* (pp. 92 - 116). Baltimore: Williams & Wilkins.
- Backhaus, J., Junghanns, K., & Hohagen, F. (2004). Sleep disturbances are correlated with decreased morning awakening salivary cortisol. *Psychoneuroendocrinology*, 29(9), 1184-91.
- Badrick, E., Kirschbaum, C., & Kumari, M. (2007). The Relationship between Smoking Status and Cortisol Secretion. *J Clin Endocrinol Metab*, 92(3), 819-24.
- Bagdy, G., Calogero, A.E., Murphy, D.L., & Szemeredi, K. (1989). Serotonin agonists cause parallel activation of the sympathoadrenomedullary system and the hypothalamo-pituitary-adrenocortical axis in conscious rats. *Endocrinology*, 125(5), 2664-9.
- Barker, D.J. (2002). Fetal programming of coronary heart disease. *Trends Endocrinol Metab*, 13(9), 364-8.
- Benker, G., Raida, M., Olbricht, T., Wagner, R., Reinhardt, W., & Reinwein, D. (1990). TSH secretion in Cushing's syndrome: relation to glucocorticoid excess, diabetes, goitre, and the 'sick euthyroid syndrome'. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 33(6), 777-86.
- Bernardini, R., Calogero, A.E., Ehrlich, Y.H., Brucke, T., Chrousos, G.P., & Gold, P.W. (1989). The alkyl-ether phospholipid platelet-activating factor is a stimulator of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis in the rat. *Endocrinology*, 125(2), 1067-73.
- Bernardini, R., Chiarenza, A., Calogero, A.E., Gold, P.W., & Chrousos, G.P. (1989). Arachidonic acid metabolites modulate rat hypothalamic corticotropin-releasing hormone secretion in vitro. *Neuroendocrinology*, 50(6), 708-15.
- Bernardini, R., Kamilaris, T.C., Calogero, A.E., Johnson, E.O., Gomez, M.T., Gold, P.W., & Chrousos, G.P. (1990). Interactions between tumor necrosis factor-alpha,

- hypothalamic corticotropin-releasing hormone, and adrenocorticotropin secretion in the rat. *Endocrinology*, *126*(6), 2876-81.
- Bhagwagar, Z., Hafizi, S., & Cowen, P.J. (2003). Increase in concentration of waking salivary cortisol in recovered patients with depression. *Am J Psychiatry*, *160*(10), 1890-1.
- Bird, S.J., & Kuhar, M.J. (1977). Iontophoretic application of opiates to the locus coeruleus. *Brain Res*, *122*(3), 523-33.
- Bourne, P.G., Rose, R.M., & Mason, J.W. (1968). 17-OHCS levels in combat. Special forces "A" team under threat of attack. *Arch Gen Psychiatry*, *19*(2), 135-40.
- Bray, G.A., Fisler, J., & York, D.A. (1990). Neuroendocrine control of the development of obesity: understanding gained from studies of experimental animal models. *Front Neuroendocrinol*, *11*, 128-181.
- Bremner, J.D., Licinio, J., Darnell, A., Krystal, J.H., Owens, M.J., Southwick, S.M., Nemeroff, C.B., & Charney, D.S. (1997). Elevated CSF corticotropin-releasing factor concentrations in posttraumatic stress disorder. *Am J Psychiatry*, *154*(5), 624-9.
- Burguera, B., Muruais, C., Penalva, A., Dieguez, C., & Casanueva, F.F. (1990). Dual and selective actions of glucocorticoids upon basal and stimulated growth hormone release in man. *Neuroendocrinology*, *51*(1), 51-8.
- Burns, G., Almeida, O.F., Passarelli, F., & Herz, A. (1989). A two-step mechanism by which corticotropin-releasing hormone releases hypothalamic beta-endorphin: the role of vasopressin and G-proteins. *Endocrinology*, *125*(3), 1365-72.
- Buske-Kirschbaum, A., Jobst, S., Psych, D., Wustmans, A., Kirschbaum, C., Rauh, W., & Hellhammer, D. (1997). Attenuated free cortisol response to psychosocial stress in children with atopic dermatitis. *Psychosom Med*, *59*(4), 419-26.
- Buske-Kirschbaum, A., von Auer, K., Krieger, S., Weis, S., Rauh, W., & Hellhammer, D. (2003). Blunted cortisol responses to psychosocial stress in asthmatic children: a general feature of atopic disease? *Psychosom Med*, *65*(5), 806-10.
- Calogero, A.E., Bagdy, G., Szemeredi, K., Tartaglia, M.E., Gold, P.W., & Chrousos, G.P. (1990). Mechanisms of serotonin receptor agonist-induced activation of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis in the rat. *Endocrinology*, *126*(4), 1888-94.
- Calogero, A.E., Gallucci, W.T., Bernardini, R., Saoutis, C., Gold, P.W., & Chrousos, G.P. (1988). Effect of cholinergic agonists and antagonists on rat hypothalamic corticotropin-releasing hormone secretion in vitro. *Neuroendocrinology*, *47*(4), 303-8.

- Calogero, A.E., Gallucci, W.T., Chrousos, G.P., & Gold, P.W. (1988a). Catecholamine effects upon rat hypothalamic corticotropin-releasing hormone secretion in vitro. *J Clin Invest*, 82(3), 839-46.
- Calogero, A.E., Gallucci, W.T., Chrousos, G.P., & Gold, P.W. (1988b). Interaction between GABAergic neurotransmission and rat hypothalamic corticotropin-releasing hormone secretion in vitro. *Brain Res*, 463(1), 28-36.
- Calogero, A.E., Gallucci, W.T., Gold, P.W., & Chrousos, G.P. (1988). Multiple feedback regulatory loops upon rat hypothalamic corticotropin-releasing hormone secretion. Potential clinical implications. *J Clin Invest*, 82(3), 767-74.
- Calogero, A.E., Kamilaris, T.C., Gomez, M.T., Johnson, E.O., Tartaglia, M.E., Gold, P.W., & Chrousos, G.P. (1989). The muscarinic cholinergic agonist arecoline stimulates the rat hypothalamic-pituitary-adrenal axis through a centrally-mediated corticotropin-releasing hormone-dependent mechanism. *Endocrinology*, 125(5), 2445-53.
- Caplan, R.D., Cobb, S., & French, J.R., Jr. (1979). White collar work load and cortisol: disruption of a circadian rhythm by job stress? *J Psychosom Res*, 23(3), 181-92.
- Carroll, B.J., Cassidy, F., Naftolowitz, D., Tatham, N.E., Wilson, W.H., Iranmanesh, A., Liu, P.Y., & Veldhuis, J.D. (2007). Pathophysiology of hypercortisolism in depression. *Acta Psychiatr Scand Suppl*(433), 90-103.
- Charmandari, E., Tsigos, C., & Chrousos, G. (2005). Endocrinology of the stress response. *Annu Rev Physiol*, 67, 259-84.
- Chrousos, G.P. (1992). Regulation and dysregulation of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis. The corticotropin-releasing hormone perspective. *Endocrinol Metab Clin North Am*, 21(4), 833-58.
- Chrousos, G.P., & Gold, P.W. (1992). The concepts of stress and stress system disorders. Overview of physical and behavioral homeostasis. *Jama*, 267(9), 1244-52.
- Cole, B., & Koob, G.F. (1991). Corticotropin-releasing factor, stress, and animal behavior. In J.A. McCubbin, P.G. Kaufman, & C.B. Nemeroff (Eds.), *Stress, Neuropeptides and Systemic Disease* (pp. 119 - 148). New York: Academic Press Inc.
- Cunningham, E.T., Jr., Bohn, M.C., & Sawchenko, P.E. (1990). Organization of adrenergic inputs to the paraventricular and supraoptic nuclei of the hypothalamus in the rat. *J Comp Neurol*, 292(4), 651-67.
- Cunningham, E.T., Jr., & Sawchenko, P.E. (1988). Anatomical specificity of noradrenergic inputs to the paraventricular and supraoptic nuclei of the rat hypothalamus. *J Comp Neurol*, 274(1), 60-76.

- Cusin, I., Rohner-Jeanrenaud, F., Stricker-Krongrad, A., & Jeanrenaud, B. (1996). The weight-reducing effect of an intracerebroventricular bolus injection of leptin in genetically obese *fa/fa* rats. Reduced sensitivity compared with lean animals. *Diabetes*, *45*(10), 1446-50.
- Dallman, M.F., la Fleur, S.E., Pecoraro, N.C., Gomez, F., Houshyar, H., & Akana, S.F. (2004). Minireview: glucocorticoids--food intake, abdominal obesity, and wealthy nations in 2004. *Endocrinology*, *145*(6), 2633-8.
- Dallman, M.F., Pecoraro, N., Akana, S.F., La Fleur, S.E., Gomez, F., Houshyar, H., Bell, M.E., Bhatnagar, S., Laugero, K.D., & Manalo, S. (2003). Chronic stress and obesity: a new view of "comfort food". *Proc Natl Acad Sci U S A*, *100*(20), 11696-701.
- Dallman, M.F., Strack, A.M., Akana, S.F., Bradbury, M.J., Hanson, E.S., Scribner, K.A., & Smith, M. (1993). Feast and famine: critical role of glucocorticoids with insulin in daily energy flow. *Front Neuroendocrinol*, *14*(4), 303-47.
- de Weerth, C., & Buitelaar, J.K. (2005). Cortisol awakening response in pregnant women. *Psychoneuroendocrinology*, *30*(9), 902-7.
- Dekaris, D., Sabioncello, A., Mazuran, R., Rabatic, S., Svoboda-Beusan, I., Racunica, N.L., & Tomasic, J. (1993). Multiple changes of immunologic parameters in prisoners of war. Assessments after release from a camp in Manjaca, Bosnia. *Jama*, *270*(5), 595-9.
- Deutch, A.Y., Clark, W.A., & Roth, R.H. (1990). Prefrontal cortical dopamine depletion enhances the responsiveness of mesolimbic dopamine neurons to stress. *Brain Res*, *521*(1-2), 311-5.
- Deutch, A.Y., Goldstein, M., & Roth, R.H. (1986). Activation of the locus coeruleus induced by selective stimulation of the ventral tegmental area. *Brain Res*, *363*(2), 307-14.
- Di, S., Malcher-Lopes, R., Halmos, K.C., & Tasker, J.G. (2003). Nongenomic glucocorticoid inhibition via endocannabinoid release in the hypothalamus: a fast feedback mechanism. *J Neurosci*, *23*(12), 4850-7.
- Dieguez, C., Page, M.D., & Scanlon, M.F. (1988). Growth hormone neuroregulation and its alterations in disease states. *Clin Endocrinol (Oxf)*, *28*(1), 109-43.
- dos Santos, E., dos Santos, J.E., Ribeiro, R.P., Rosa, E.S.A.C., Moreira, A.C., & Silva de Sa, M.F. (2007). Absence of circadian salivary cortisol rhythm in women with anorexia nervosa. *J Pediatr Adolesc Gynecol*, *20*(1), 13-8.
- Dressendorfer, R.A., Kirschbaum, C., Rohde, W., Stahl, F., & Strasburger, C.J. (1992). Synthesis of a cortisol-biotin conjugate and evaluation as a tracer in an immunoassay for salivary cortisol measurement. *J Steroid Biochem Mol Biol*, *43*(7), 683-92.

- Duick, D.S., & Wahner, H.W. (1979). Thyroid axis in patients with Cushing's syndrome. *Arch Intern Med*, 139(7), 767-72.
- Dunn, A.J., & Berridge, C.W. (1990). Physiological and behavioral responses to corticotropin-releasing factor administration: is CRF a mediator of anxiety or stress responses? *Brain Res Brain Res Rev*, 15(2), 71-100.
- Dutton, L.M., Smolensky, M.H., Leach, C.S., Lorimor, R., & Hsi, B.P. (1978). Stress levels of ambulance paramedics and fire fighters. *J Occup Med*, 20(2), 111-5.
- Edwards, S., Clow, A., Evans, P., & Hucklebridge, F. (2001). Exploration of the awakening cortisol response in relation to diurnal cortisol secretory activity. *Life Sci*, 68(18), 2093-103.
- Edwards, S., Evans, P., Hucklebridge, F., & Clow, A. (2001). Association between time of awakening and diurnal cortisol secretory activity. *Psychoneuroendocrinology*, 26(6), 613-22.
- Elenkov, I.J., & Chrousos, G.P. (1999). Stress Hormones, Th1/Th2 patterns, Pro/Anti-inflammatory Cytokines and Susceptibility to Disease. *Trends Endocrinol Metab*, 10(9), 359-368.
- Elwan, O., Abdella, M., el Bayad, A.B., & Hamdy, S. (1991). Hormonal changes in headache patients. *J Neurol Sci*, 106(1), 75-81.
- Epel, E., Lapidus, R., McEwen, B., & Brownell, K. (2001). Stress may add bite to appetite in women: a laboratory study of stress-induced cortisol and eating behavior. *Psychoneuroendocrinology*, 26(1), 37-49.
- Fahrenberg, J. (2000). Psychophysiologie und Verhaltenstherapie. In J. Markgraf (Ed.), *Lehrbuch der Verhaltenstherapie - Grundlagen, Diagnostik, Verfahren, Rahmenbedingungen* (Vol. 2, pp. 107-124). Berlin: Springer-Verlag.
- Faria, M., Navarra, P., Tsagarakis, S., Besser, G.M., & Grossman, A.B. (1991). Inhibition of CRH-41 release by substance P, but not substance K, from the rat hypothalamus in vitro. *Brain Res*, 538(1), 76-8.
- Federenko, I., Wust, S., Hellhammer, D.H., Dechoux, R., Kumsta, R., & Kirschbaum, C. (2004). Free cortisol awakening responses are influenced by awakening time. *Psychoneuroendocrinology*, 29(2), 174-84.
- Fehm, H.L., Klein, E., Holl, R., & Voigt, K.H. (1984). Evidence for extrapituitary mechanisms mediating the morning peak of plasma cortisol in man. *J Clin Endocrinol Metab*, 58(3), 410-4.

- Foote, S.L., Bloom, F.E., & Aston-Jones, G. (1983). Nucleus locus ceruleus: new evidence of anatomical and physiological specificity. *Physiol Rev*, *63*(3), 844-914.
- Freedman, M.R., Horwitz, B.A., & Stern, J.S. (1986). Effect of adrenalectomy and glucocorticoid replacement on development of obesity. *Am J Physiol*, *250*(4 Pt 2), R595-607.
- Friedman, S.B., Mason, J.W., & Hamburg, D.A. (1963). Urinary 17-hydroxycorticosteroid levels in parents of children with neoplastic disease: a study of chronic psychological stress. *Psychosom Med*, *25*, 364-76.
- Fries, E., Hesse, J., Hellhammer, J., & Hellhammer, D.H. (2005). A new view on hypocortisolism. *Psychoneuroendocrinology*, *30*(10), 1010-6.
- Gesing, A., Bilang-Bleuel, A., Droste, S.K., Linthorst, A.C., Holsboer, F., & Reul, J.M. (2001). Psychological stress increases hippocampal mineralocorticoid receptor levels: involvement of corticotropin-releasing hormone. *J Neurosci*, *21*(13), 4822-9.
- Gold, P.W., & Chrousos, G.P. (2002). Organization of the stress system and its dysregulation in melancholic and atypical depression: high vs low CRH/NE states. *Mol Psychiatry*, *7*(3), 254-75.
- Gunnar, M.R., Connors, J., & Isensee, J. (1989). Lack of stability in neonatal adrenocortical reactivity because of rapid habituation of the adrenocortical response. *Dev Psychobiol*, *22*(3), 221-33.
- Gur, A., Cevik, R., Sarac, A.J., Colpan, L., & Em, S. (2004). Hypothalamic-pituitary-gonadal axis and cortisol in young women with primary fibromyalgia: the potential roles of depression, fatigue, and sleep disturbance in the occurrence of hypocortisolism. *Ann Rheum Dis*, *63*(11), 1504-6.
- Guyenet, P.G., & Aghajanian, G.K. (1979). ACh, substance P and met-enkephalin in the locus coeruleus: pharmacological evidence for independent sites of action. *Eur J Pharmacol*, *53*(4), 319-28.
- Harris, B., Watkins, S., Cook, N., Walker, R.F., Read, G.F., & Riad-Fahmy, D. (1990). Comparisons of plasma and salivary cortisol determinations for the diagnostic efficacy of the dexamethasone suppression test. *Biol Psychiatry*, *27*(8), 897-904.
- Heim, C., Ehlert, U., & Hellhammer, D.H. (2000). The potential role of hypocortisolism in the pathophysiology of stress-related bodily disorders. *Psychoneuroendocrinology*, *25*(1), 1-35.

- Helmreich, D.L., Itoi, K., Lopez-Figueroa, M.O., Akil, H., & Watson, S.J. (2001). Norepinephrine-induced CRH and AVP gene transcription within the hypothalamus: differential regulation by corticosterone. *Brain Res Mol Brain Res*, 88(1-2), 62-73.
- Herman, J.P., Schafer, M.K., Young, E.A., Thompson, R., Douglass, J., Akil, H., & Watson, S.J. (1989). Evidence for hippocampal regulation of neuroendocrine neurons of the hypothalamo-pituitary-adrenocortical axis. *J Neurosci*, 9(9), 3072-82.
- Holsboer, F. (2001). Stress, hypercortisolism and corticosteroid receptors in depression: implications for therapy. *J Affect Disord*, 62(1-2), 77-91.
- Hucklebridge, F., Hussain, T., Evans, P., & Clow, A. (2005). The diurnal patterns of the adrenal steroids cortisol and dehydroepiandrosterone (DHEA) in relation to awakening. *Psychoneuroendocrinology*, 30(1), 51-7.
- Hucklebridge, F.H., Clow, A., Abeyguneratne, T., Huezio-Diaz, P., & Evans, P. (1999). The awakening cortisol response and blood glucose levels. *Life Sci*, 64(11), 931-7.
- Hudson, J.I., Goldenberg, D.L., Pope, H.G., Jr., Keck, P.E., Jr., & Schlesinger, L. (1992). Comorbidity of fibromyalgia with medical and psychiatric disorders. *Am J Med*, 92(4), 363-7.
- Imperato, A., Puglisi-Allegra, S., Casolini, P., & Angelucci, L. (1991). Changes in brain dopamine and acetylcholine release during and following stress are independent of the pituitary-adrenocortical axis. *Brain Res*, 538(1), 111-7.
- Kachaturian, H., Lewis, M.E., Tsou, K., & Watson, S.J. (1985). β -Endorphin, AlphaMSH, ACTH, and related peptides. In A. Bjorkland & T. Hokfelt (Eds.), *Handbook of Chemical Neuroanatomy* (Vol. 4, pp. 216-264). Amsterdam: Elsevier Science Publishers.
- Kalogeras, K.T., Calogero, A.E., Kuribayashi, T., Khan, I., Gallucci, W.T., Kling, M.A., Chrousos, G.P., & Gold, P.W. (1990). In vitro and in vivo effects of the triazolobenzodiazepine alprazolam on hypothalamic-pituitary-adrenal function: pharmacological and clinical implications. *J Clin Endocrinol Metab*, 70(5), 1462-71.
- Kasckow, J.W., Baker, D., & Geraciotti, T.D., Jr. (2001). Corticotropin-releasing hormone in depression and post-traumatic stress disorder. *Peptides*, 22(5), 845-51.
- Kent, P., Bedard, T., Khan, S., Anisman, H., & Merali, Z. (2001). Bombesin-induced HPA and sympathetic activation requires CRH receptors. *Peptides*, 22(1), 57-65.
- Kirschbaum, C., & Hellhammer, D.H. (1989). Salivary cortisol in psychobiological research: an overview. *Neuropsychobiology*, 22(3), 150-69.

- Kirschbaum, C., & Hellhammer, D.H. (1994). Salivary cortisol in psychoneuroendocrine research: recent developments and applications. *Psychoneuroendocrinology*, *19*(4), 313-33.
- Kirschbaum, C., & Hellhammer, D.H. (1999). Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrindenachse. In C. Kirschbaum & D.H. Hellhammer (Eds.), *Psychoendokrinologie und Psychoimmunologie* (Vol. 3, pp. 79-140). Göttingen: Hogrefe.
- Kirschbaum, C., Kudielka, B.M., Gaab, J., Schommer, N.C., & Hellhammer, D.H. (1999). Impact of gender, menstrual cycle phase, and oral contraceptives on the activity of the hypothalamus-pituitary-adrenal axis. *Psychosom Med*, *61*(2), 154-62.
- Kivlighan, K.T., Granger, D.A., Schwartz, E.B., Nelson, V., Curran, M., & Shirtcliff, E.A. (2004). Quantifying blood leakage into the oral mucosa and its effects on the measurement of cortisol, dehydroepiandrosterone, and testosterone in saliva. *Horm Behav*, *46*(1), 39-46.
- Kovacs, K.J., Miklos, I.H., & Bali, B. (2004). GABAergic mechanisms constraining the activity of the hypothalamo-pituitary-adrenocortical axis. *Ann N Y Acad Sci*, *1018*, 466-76.
- Kudielka, B.M., & Kirschbaum, C. (2003). Awakening cortisol responses are influenced by health status and awakening time but not by menstrual cycle phase. *Psychoneuroendocrinology*, *28*(1), 35-47.
- Kumar, A.M., Solano, M.P., Fernandez, J.B., & Kumar, M. (2005). Adrenocortical response to ovine corticotropin-releasing hormone in young men: cortisol measurement in matched samples of saliva and plasma. *Horm Res*, *64*(2), 55-60.
- Kunz-Ebrecht, S.R., Kirschbaum, C., Marmot, M., & Steptoe, A. (2004). Differences in cortisol awakening response on work days and weekends in women and men from the Whitehall II cohort. *Psychoneuroendocrinology*, *29*(4), 516-28.
- la Fleur, S.E., Akana, S.F., Manalo, S.L., & Dallman, M.F. (2004). Interaction between corticosterone and insulin in obesity: regulation of lard intake and fat stores. *Endocrinology*, *145*(5), 2174-85.
- Lacey, J.I. (1967). Somatic response patterning and stress: Some revisions of activation theory. In M.H. Appley & R. Trumbull (Eds.), *Psychological stress* (pp. 14-37). New York: Appleton-Century-Crofts.

- Leonard, J.P., MacKenzie, F.J., Patel, H.A., & Cuzner, M.L. (1991). Hypothalamic noradrenergic pathways exert an influence on neuroendocrine and clinical status in experimental autoimmune encephalomyelitis. *Brain Behav Immun*, 5(4), 328-38.
- Liposits, Z., Phelix, C., & Paull, W.K. (1987). Synaptic interaction of serotonergic axons and corticotropin releasing factor (CRF) synthesizing neurons in the hypothalamic paraventricular nucleus of the rat. A light and electron microscopic immunocytochemical study. *Histochemistry*, 86(6), 541-9.
- MacAdams, M.R., White, R.H., & Chipps, B.E. (1986). Reduction of serum testosterone levels during chronic glucocorticoid therapy. *Ann Intern Med*, 104(5), 648-51.
- Marchington, D., Rothwell, N.J., Stock, M.J., & York, D.A. (1983). Energy balance, diet-induced thermogenesis and brown adipose tissue in lean and obese (fa/fa) Zucker rats after adrenalectomy. *J Nutr*, 113(7), 1395-402.
- Mason, J.W. (1968). A review of psychoendocrine research on the pituitary-adrenal cortical system. *Psychosom Med*, 30(5), Suppl:576-607.
- Mason, J.W. (1971). A re-evaluation of the concept of "non-specificity" in stress theory. *J Psychiatr Res*, 8(3), 323-33.
- Mason, J.W., Brady, J.V., & Tolliver, G.A. (1968). Plasma and urinary 17-hydroxycorticosteroid responses to 72-hr. avoidance sessions in the monkey. *Psychosom Med*, 30(5), Suppl:608-30.
- McEwen, B.S., & Brinton, R.E. (1987). Neuroendocrine aspects of adaptation. *Prog Brain Res*, 72, 11-26.
- Merten, M. (2005). *Schwermet auf dem Vormarsch*: Doc-Check-Newsletter, Ausgabe 2005, 14 (www.doccheck.de/newsletter/de/2005_14/).
- Misra, M., Prabhakaran, R., Miller, K.K., Tsai, P., Lin, A., Lee, N., Herzog, D.B., & Klibanski, A. (2006). Role of cortisol in menstrual recovery in adolescent girls with anorexia nervosa. *Pediatr Res*, 59(4 Pt 1), 598-603.
- Munck, A., & Guyre, P.M. (1986). Glucocorticoid physiology, pharmacology and stress. In G.P. Chrousos, D.L. Loriaux, & M.B. Lipsett (Eds.), *Steroid Hormone Resistance: Mechanisms and Clinical Aspects* (pp. 81-96). New York: Plenum Press.
- Munck, A., Guyre, P.M., & Holbrook, N.J. (1984). Physiological functions of glucocorticoids in stress and their relation to pharmacological actions. *Endocr Rev*, 5(1), 25-44.
- Munoz, M.T., & Argente, J. (2004). New concepts in anorexia nervosa. *J Pediatr Endocrinol Metab*, 17 Suppl 3, 473-80.

- Naitoh, Y., Fukata, J., Tominaga, T., Nakai, Y., Tamai, S., Mori, K., & Imura, H. (1988). Interleukin-6 stimulates the secretion of adrenocorticotrophic hormone in conscious, freely-moving rats. *Biochem Biophys Res Commun*, *155*(3), 1459-63.
- Natelson, B.H., Ottenweller, J.E., Cook, J.A., Pitman, D., McCarty, R., & Tapp, W.N. (1988). Effect of stressor intensity on habituation of the adrenocortical stress response. *Physiol Behav*, *43*(1), 41-6.
- Nauta, W.H.J., & Feirtag, M. (1986). *Fundamental Neuroanatomy*. New York: WH Freeman & Co.
- Negrao, J.A., Porcionato, M.A., de Passille, A.M., & Rushen, J. (2004). Cortisol in saliva and plasma of cattle after ACTH administration and milking. *J Dairy Sci*, *87*(6), 1713-8.
- Nikolarakis, K.E., Almeida, O.F., & Herz, A. (1986). Stimulation of hypothalamic beta-endorphin and dynorphin release by corticotropin-releasing factor (in vitro). *Brain Res*, *399*(1), 152-5.
- Ono, N., Lumpkin, M.D., Samson, W.K., McDonald, J.K., & McCann, S.M. (1984). Intrahypothalamic action of corticotrophin-releasing factor (CRF) to inhibit growth hormone and LH release in the rat. *Life Sci*, *35*(10), 1117-23.
- Palkovits, M., & Eskay, R.L. (1987). Distribution and possible origin of beta-endorphin and ACTH in discrete brainstem nuclei of rats. *Neuropeptides*, *9*(2), 123-37.
- Parker, K.J., Schatzberg, A.F., & Lyons, D.M. (2003). Neuroendocrine aspects of hypercortisolism in major depression. *Horm Behav*, *43*(1), 60-6.
- Pecoraro, N., Reyes, F., Gomez, F., Bhargava, A., & Dallman, M.F. (2004). Chronic stress promotes palatable feeding, which reduces signs of stress: feedforward and feedback effects of chronic stress. *Endocrinology*, *145*(8), 3754-62.
- Pepper, C.M., & Henderson, G. (1980). Opiates and opioid peptides hyperpolarize locus coeruleus neurons in vitro. *Science*, *209*(4454), 394-5.
- Petrovsky, N., & Harrison, L.C. (1995). Th1 and Th2: swinging to a hormonal rhythm. *Immunol Today*, *16*(12), 605.
- Phillips, D. (2002). Endocrine programming and fetal origins of adult disease. *Trends Endocrinol Metab*, *13*(9), 363.
- Plotsky, P.M. (1986). Opioid inhibition of immunoreactive corticotropin-releasing factor secretion into the hypophysial-portal circulation of rats. *Regul Pept*, *16*(3-4), 235-42.
- Polk, D.E., Cohen, S., Doyle, W.J., Skoner, D.P., & Kirschbaum, C. (2005). State and trait affect as predictors of salivary cortisol in healthy adults. *Psychoneuroendocrinology*, *30*(3), 261-72.

- Pruessner, J.C., Hellhammer, D.H., & Kirschbaum, C. (1999). Burnout, perceived stress, and cortisol responses to awakening. *Psychosom Med*, *61*(2), 197-204.
- Pruessner, J.C., Kirschbaum, C., Meinlchmid, G., & Hellhammer, D.H. (2003). Two formulas for computation of the area under the curve represent measures of total hormone concentration versus time-dependent change. *Psychoneuroendocrinology*, *28*(7), 916 - 931.
- Pruessner, J.C., Kirschbaum, C., Meinschmid, G., & Hellhammer, D.H. (2003). Two formulas for computation of the area under the curve represent measures of total hormone concentration versus time-dependent change. *Psychoneuroendocrinology*, *28*(7), 916-31.
- Pruessner, J.C., Wolf, O.T., Hellhammer, D.H., Buske-Kirschbaum, A., von Auer, K., Jobst, S., Kaspers, F., & Kirschbaum, C. (1997). Free cortisol levels after awakening: a reliable biological marker for the assessment of adrenocortical activity. *Life Sci*, *61*(26), 2539-49.
- Pruessner, M., Hellhammer, D.H., Pruessner, J.C., & Lupien, S.J. (2003). Self-reported depressive symptoms and stress levels in healthy young men: associations with the cortisol response to awakening. *Psychosom Med*, *65*(1), 92-9.
- Rabin, D., Gold, P.W., Margioris, A.N., & Chrousos, G.P. (1988). Stress and reproduction: physiologic and pathophysiologic interactions between the stress and reproductive axes. *Adv Exp Med Biol*, *245*, 377-87.
- Rabin, D.S., Johnson, E.O., Brandon, D.D., Liapi, C., & Chrousos, G.P. (1990). Glucocorticoids inhibit estradiol-mediated uterine growth: possible role of the uterine estradiol receptor. *Biol Reprod*, *42*(1), 74-80.
- Rasch, B., Friese, M., Hofmann, W., & Naumann, E. (2004). *Quantitative Methoden* (Vol. 2). Berlin: Springer.
- Reid, J.D., Intrieri, R.C., Susman, E.J., & Beard, J.L. (1992). The relationship of serum and salivary cortisol in a sample of healthy elderly. *J Gerontol*, *47*(3), P176-9.
- Rivier, C., Rivier, J., & Vale, W. (1986). Stress-induced inhibition of reproductive functions: role of endogenous corticotropin-releasing factor. *Science*, *231*(4738), 607-9.
- Rivier, C., & Vale, W. (1985). Involvement of corticotropin-releasing factor and somatostatin in stress-induced inhibition of growth hormone secretion in the rat. *Endocrinology*, *117*(6), 2478-82.

- Roberts, A.D., Wessely, S., Chalder, T., Papadopoulos, A., & Cleare, A.J. (2004). Salivary cortisol response to awakening in chronic fatigue syndrome. *Br J Psychiatry*, *184*, 136-41.
- Rohleder, N., Joksimovic, L., Wolf, J.M., & Kirschbaum, C. (2004). Hypocortisolism and increased glucocorticoid sensitivity of pro-inflammatory cytokine production in Bosnian war refugees with posttraumatic stress disorder. *Biol Psychiatry*, *55*(7), 745-51.
- Roth, R.H., Tam, S.Y., Ida, Y., Yang, J.X., & Deutch, A.Y. (1988). Stress and the mesocorticolimbic dopamine systems. *Ann N Y Acad Sci*, *537*, 138-47.
- Rupprecht, M., Rupprecht, R., Kornhuber, J., Wodarz, N., Koch, H.U., Riederer, P., & Hornstein, O.P. (1991). Elevated glucocorticoid receptor concentrations before and after glucocorticoid therapy in peripheral mononuclear leukocytes of patients with atopic dermatitis. *Dermatologica*, *183*(2), 100-5.
- Sainsbury, A., Cooney, G.J., & Herzog, H. (2002). Hypothalamic regulation of energy homeostasis. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*, *16*(4), 623-37.
- Sakanaka, M., Shibasaki, T., & Lederis, K. (1986). Distribution and efferent projections of corticotropin-releasing factor-like immunoreactivity in the rat amygdaloid complex. *Brain Res*, *382*(2), 213-38.
- Saper, C.B., & Loewy, A.D. (1980). Efferent connections of the parabrachial nucleus in the rat. *Brain Res*, *197*(2), 291-317.
- Saper, C.B., Loewy, A.D., Swanson, L.W., & Cowan, W.M. (1976). Direct hypothalamo-autonomic connections. *Brain Res*, *117*(2), 305-12.
- Sapolsky, R., Rivier, C., Yamamoto, G., Plotsky, P., & Vale, W. (1987). Interleukin-1 stimulates the secretion of hypothalamic corticotropin-releasing factor. *Science*, *238*(4826), 522-4.
- Scheer, F.A., & Buijs, R.M. (1999). Light affects morning salivary cortisol in humans. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, *84*, 3395 - 3398.
- Schlotz, W. (2005). *Kovariation psychoendokriner Stressindikatoren*. Berlin: Wissenschaftlicher Verlag.
- Schlotz, W., Hellhammer, J., Schulz, P., & Stone, A.A. (2004). Perceived work overload and chronic worrying predict weekend-weekday differences in the cortisol awakening response. *Psychosom Med*, *66*(2), 207-14.
- Schmidt-Reinwald, A., Pruessner, J.C., Hellhammer, D.H., Federenko, I., Rohleder, N., Schurmeyer, T.H., & Kirschbaum, C. (1999). The cortisol response to awakening in

- relation to different challenge tests and a 12-hour cortisol rhythm. *Life Sci*, 64(18), 1653-60.
- Schulz, P., Kirschbaum, C., Pruessner, J., & Hellhammer, D.H. (1998). Increased free cortisol secretion after awakening in chronically stressed individuals due to work overload. *Stress Med*, 14, 91 - 97.
- Schwartz, M.W., Woods, S.C., Porte, D., Jr., Seeley, R.J., & Baskin, D.G. (2000). Central nervous system control of food intake. *Nature*, 404(6778), 661-71.
- Seed, J.A., Dixon, R.A., McCluskey, S.E., & Young, A.H. (2000). Basal activity of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis and cognitive function in anorexia nervosa. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*, 250(1), 11-5.
- Selye, H. (1977). *Stress*. Reinbeck bei Hamburg: Rowohlt.
- Selye, H. (1984). *Stress - mein Leben*. Frankfurt am Main.
- Silverman, A.J., Hou-Yu, A., & Chen, W.P. (1989). Corticotropin-releasing factor synapses within the paraventricular nucleus of the hypothalamus. *Neuroendocrinology*, 49(3), 291-9.
- Smelik, P.G. (1987). Adaptation and brain function. *Prog Brain Res*, 72, 3-9.
- Späth-Schwalbe, E., Uthgenant, D., Voget, G., Kern, W., Born, J., & Fehm, H.L. (1993). Corticotropin-releasing hormone-induced adrenocorticotropin and cortisol secretion depends on sleep and wakefulness. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 77, 1170 - 1173.
- Stetler, C., & Miller, G.E. (2005). Blunted cortisol response to awakening in mild to moderate depression: regulatory influences of sleep patterns and social contacts. *J Abnorm Psychol*, 114(4), 697-705.
- Strowski, M.Z., Dashkevich, M.P., Parmar, R.M., Wilkinson, H., Kohler, M., Schaeffer, J.M., & Blake, A.D. (2002). Somatostatin receptor subtypes 2 and 5 inhibit corticotropin-releasing hormone-stimulated adrenocorticotropin secretion from AtT-20 cells. *Neuroendocrinology*, 75(6), 339-46.
- Szemerédi, K., Bagdy, G., Stull, R., Calogero, A.E., Kopin, I.J., & Goldstein, D.S. (1988). Sympathoadrenomedullary inhibition by chronic glucocorticoid treatment in conscious rats. *Endocrinology*, 123(5), 2585-90.
- Tassin, J.P., Lavielle, S., Herve, D., Blanc, G., Thierry, A.M., Alvarez, C., Berger, B., & Glowinski, J. (1979). Collateral sprouting and reduced activity of the rat mesocortical dopaminergic neurons after selective destruction of the ascending noradrenergic bundles. *Neuroscience*, 4(11), 1569-82.

- Therrien, F., Drapeau, V., Lalonde, J., Lupien, S.J., Beaulieu, S., Tremblay, A., & Richard, D. (2007). Awakening cortisol response in lean, obese, and reduced obese individuals: effect of gender and fat distribution. *Obesity (Silver Spring)*, *15*(2), 377-85.
- Thorn, L., Hucklebridge, F., Esgate, A., Evans, P., & Clow, A. (2004). The effect of dawn simulation on the cortisol response to awakening in healthy participants. *Psychoneuroendocrinology*, *29*(7), 925-30.
- Thorn, L., Hucklebridge, F., Evans, P., & Clow, A. (2006). Suspected non-adherence and weekend versus week day differences in the awakening cortisol response. *Psychoneuroendocrinology*, *31*(8), 1009-18.
- Unterman, T.G., & Phillips, L.S. (1985). Glucocorticoid effects on somatomedins and somatomedin inhibitors. *J Clin Endocrinol Metab*, *61*(4), 618-26.
- Valentino, R.J., & Foote, S.L. (1988). Corticotropin-releasing hormone increases tonic but not sensory-evoked activity of noradrenergic locus coeruleus neurons in unanesthetized rats. *J Neurosci*, *8*(3), 1016-25.
- Valentino, R.J., Foote, S.L., & Aston-Jones, G. (1983). Corticotropin-releasing factor activates noradrenergic neurons of the locus coeruleus. *Brain Res*, *270*(2), 363-7.
- Valentino, R.J., & Wehby, R.G. (1988). Corticotropin-releasing factor: evidence for a neurotransmitter role in the locus ceruleus during hemodynamic stress. *Neuroendocrinology*, *48*(6), 674-7.
- Wallace, D.M., Magnuson, D.J., & Gray, T.S. (1989). The amygdalo-brainstem pathway: selective innervation of dopaminergic, noradrenergic and adrenergic cells in the rat. *Neurosci Lett*, *97*(3), 252-8.
- Weitzman, E.D., Fukushima, D., Nogueira, C., Roffwarg, H., Gallagher, T.F., & Hellman, L. (1971). Twenty-four hour pattern of the episodic secretion of cortisol in normal subjects. *J Clin Endocrinol Metab*, *33*(1), 14-22.
- Wessa, M., Rohleder, N., Kirschbaum, C., & Flor, H. (2006). Altered cortisol awakening response in posttraumatic stress disorder. *Psychoneuroendocrinology*, *31*(2), 209-15.
- Whitehead, D.L., Perkins-Porras, L., Strike, P.C., Magid, K., & Steptoe, A. (2007). Cortisol awakening response is elevated in acute coronary syndrome patients with type-D personality. *J Psychosom Res*, *62*(4), 419-25.
- Widmaier, E.P., & Dallman, M.F. (1984). The effects of corticotropin-releasing factor on adrenocorticotropin secretion from perfused pituitaries in vitro: rapid inhibition by glucocorticoids. *Endocrinology*, *115*(6), 2368-74.

- Williams, E., Magid, K., & Steptoe, A. (2005). The impact of time of waking and concurrent subjective stress on the cortisol response to awakening. *Psychoneuroendocrinology*, 30(2), 139-48.
- Woodside, D.B., Winter, K., & Fisman, S. (1991). Salivary cortisol in children: correlations with serum values and effect of psychotropic drug administration. *Can J Psychiatry*, 36(10), 746-8.
- Wright, C.E., & Steptoe, A. (2005). Subjective socioeconomic position, gender and cortisol responses to waking in an elderly population. *Psychoneuroendocrinology*, 30(6), 582-90.
- Wüst, S., Wolf, J., Hellhammer, D.H., Federenko, I., Schommer, N., & Kirschbaum, C. (2000). The cortisol awakening response - normal values and confounds. *Noise and Health*, 7, 77 - 85.
- Yajima, F., Suda, T., Tomori, N., Sumitomo, T., Nakagami, Y., Ushiyama, T., Demura, H., & Shizume, K. (1986). Effects of opioid peptides on immunoreactive corticotropin-releasing factor release from the rat hypothalamus in vitro. *Life Sci*, 39(2), 181-6.
- Yehuda, R., Southwick, S., Giller, E.L., Ma, X., & Mason, J.W. (1992). Urinary catecholamine excretion and severity of PTSD symptoms in Vietnam combat veterans. *J Nerv Ment Dis*, 180(5), 321-5.

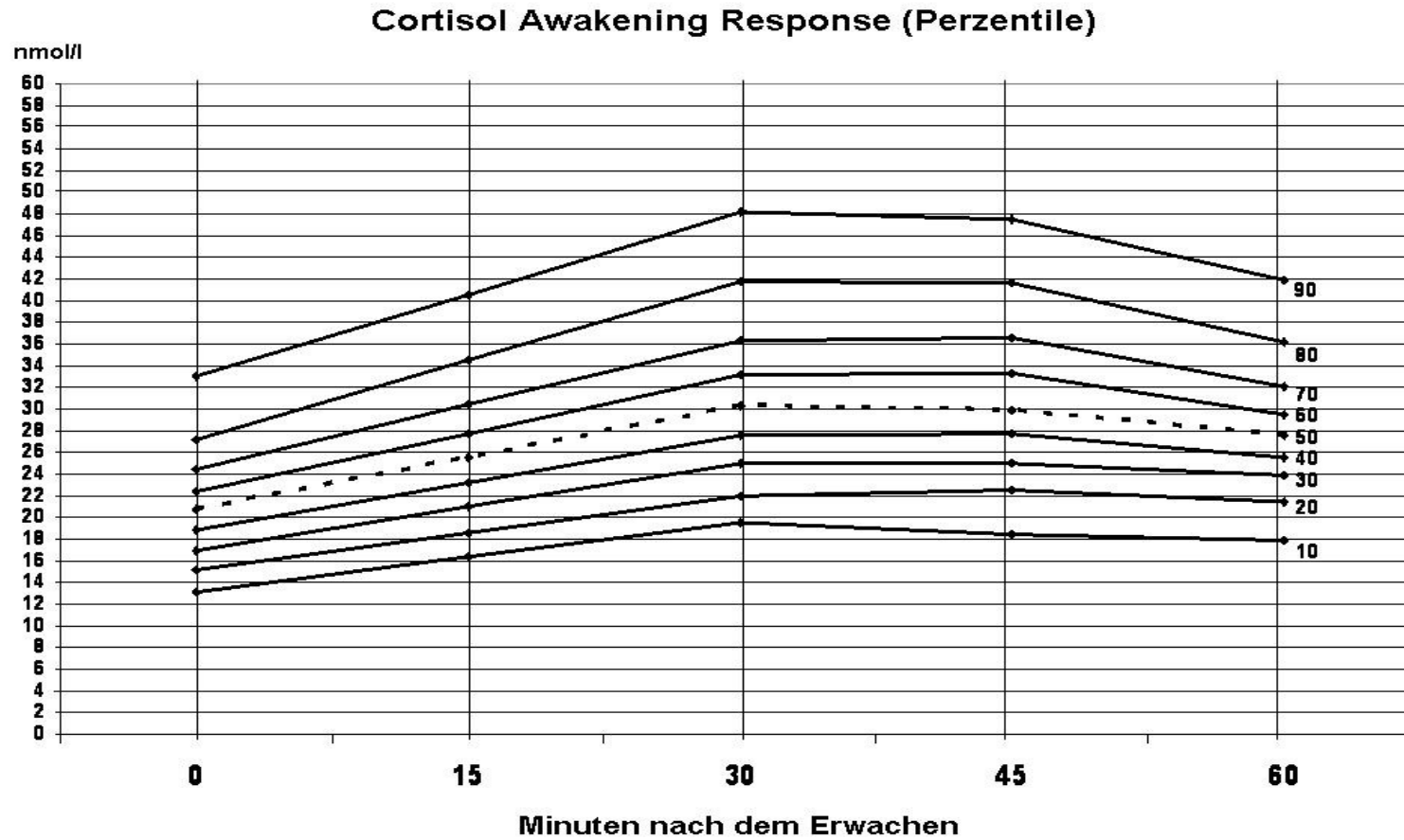
Anhang

A: Normwerte für die Messzeitpunkte des CAR (Patientenblatt)

Name: _____

VPN: _____

Datum: _____



B: Normwerte für die Kennwerte des CAR (Patientenblatt)

Name: _____

VPN: _____

Datum: _____

Kennwerte adrenaler Aktivität**Kennwerte adrenaler Reaktivität**

<u>Perzentile</u>	Maximalwert	Mittelwert	AUC_G	AA	AA_G	Steigung	AUC_{I-Max}
90	54,7	39,8	2414	30,1	648	0,80	672
80	47,4	36,0	2210	23,0	512	0,64	507
70	41,5	32,2	1955	19,6	413	0,55	408
60	38,4	29,9	1821	16,6	335	0,44	315
50	34,8	27,7	1700	13,3	270	0,38	251
40	32,0	26,1	1574	11,1	230	0,31	180
30	29,5	23,6	1434	8,7	180	0,29	134
20	26,7	21,2	1306	6,7	123	0,23	88
10	23,7	18,7	1162	3,3	58	0,15	38

Erklärung

Hiermit versichere ich, dass ich die vorliegende Arbeit selbst verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel benutzt habe. Die Arbeit wurde bisher keiner anderen Prüfungsstelle in gleicher oder vergleichbarer Form vorgelegt und wurde nicht vorab veröffentlicht.

Trier, im April 2007

A handwritten signature in black ink, reading "Axel Schwisthal". The signature is written in a cursive style with a long, sweeping underline that extends to the right.