

**Fachbereich I**

**Modellversuch Postgraduiertenstudium Psychobiologie**



***Psychobiologische Untersuchung zu Effekten  
von veränderter Schichtrotation:  
Zirkadiane Cortisolprofile und psychologische  
Selbstberichte bei Schichtarbeitern***

**Dissertation**

**zur Erlangung der naturwissenschaftlichen Doktorwürde**

**Jörg Buchtal**

**Betreuer:**

**Dr. habil. Stefan Wüst**

**Prof. Dr. Dirk H. Hellhammer**

**Trier, im Mai 2007**

## Inhaltsverzeichnis

<b>INHALTSVERZEICHNIS</b> -----	<b>I</b>
<b>ABBILDUNGSVERZEICHNIS</b> -----	<b>II</b>
<b>TABELLENVERZEICHNIS</b> -----	<b>III</b>
<b>1. ZUSAMMENFASSUNG</b> -----	<b>1</b>
<b>2. GRUNDLAGEN UND HINTERGRUND</b> -----	<b>4</b>
<b>2.1 Schichtarbeit als Risikofaktor für Gesundheit und Wohlbefinden</b> -----	<b>4</b>
<b>2.2. Einige Hinweise zum Stressbegriff</b> -----	<b>6</b>
<b>2.3 Die Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-Achse</b> -----	<b>9</b>
2.3.1 Aufbau der Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrindenachse-----	10
2.3.1.1 Der Hypothalamus-----	11
2.3.1.2 Die Hypophyse-----	12
2.3.1.3 Die Nebenniere-----	14
2.3.1.4 Effekte von Cortisol-----	16
2.3.2 Regulation der Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrindenachse-----	18
2.3.2.1 Regulation durch Feedbackschleifen-----	20
2.3.2.2 Zirkadiane Rhythmik-----	21
2.3.3 Dysregulation der Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrindenachse-----	24
2.3.4 Charakterisierung der Aktivität der Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrindenachse-----	28
2.3.4.1 Beurteilung der basalen HHNA-Aktivität-----	30
2.3.4.2 Intervenierende Variablen-----	37
2.3.5 Cortisol und Schichtarbeit-----	44
<b>3. HERLEITUNG DER FRAGESTELLUNG</b> -----	<b>47</b>

---

<b>4. METHODEN</b>	<b>51</b>
4.1 Altes und neues Schichtsystem	51
4.2 Untersuchungsteilnehmer	52
4.3 Studiendesign	53
4.4 Probensammlung und biochemische Analyse	56
4.5 Soziodemographische, medizinische und psychologische Fragebögen	58
4.6 Statistische Analysen	62
<b>5. ERGEBNISSE</b>	<b>64</b>
5.1 Stichprobenbeschreibung	64
5.2 Aufwachzeiten	65
5.3 Cortisolprofile	66
5.3.1 Vergleich der Cortisolprofile in den Untersuchungsgruppen	67
5.3.2 Vergleich der Cortisolprofile in den Schichten	71
5.3.3 Cortisolprofile am ersten und zweiten Messzeitpunkt in Gruppe P2	74
5.4 Per Fragebogen erhobene Daten	76
5.4.1 Vitale Erschöpfung, chronischer Stress und „Efford-Reward-Imbalance“	76
5.4.2 Selbstberichtete Schlafdaten	82
5.4.3 Selbstberichte zum ersten und zweiten Messzeitpunkt in Gruppe P2	86
<b>6. DISKUSSION</b>	<b>88</b>
<b>7. LITERATUR</b>	<b>100</b>

## Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1:	Zentrale Stresssysteme im menschlichen Körper (Chrousos & Gold, 1992) -----	10
Abbildung 2:	Die Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrindenachse im Überblick (aus: Spektrum der Wissenschaft, Dossier, 3, 1999) -----	11
Abbildung 3:	Hypothalamus und Hypophyse (aus: Internet; <a href="http://cti.itc.virginia.edu/">http://cti.itc.virginia.edu/</a> )-----	13
Abbildung 4:	Struktur der Nebenniere (aus: Kaplan, 1988)-----	14
Abbildung 5:	Regulation der HHNA unter Berücksichtigung der modulierenden Substanzen (aus: Kirschbaum & Hellhammer, 1999)-----	19
Abbildung 6:	Tageszeitabhängige Cortisol-, ACTH-, und CRH-Produktion (aus: Hatz, 1998) -----	23
Abbildung 7:	Mittlere Cortisolaufwachreaktion an zwei Tagen bei 509 Probanden mit normalem Schlaf-Wach-Rhythmus (aus: Wüst et al., 2000b)-----	34
Abbildung 8:	Mittlere Cortisolaufwachreaktion bei im Schichtdienst tätigen Krankenschwestern mit unterschiedlichen Aufwachzeiten sowie bei Studentinnen nach Schlaf am Nachmittag (aus: Federenko et al., 2004)-----	35
Abbildung 9:	Schematischer Überblick zur Bildung der Untersuchungsgruppen und zu den Datenerhebungstagen-----	56
Abbildung 10:	Mittlere Speichelcortisolprofile ( $\pm$ SEM) in den Untersuchungsgruppen P1, P2, C1 und C2 für die Frühschicht (A), die Spätschicht (B), die Nachtschicht (C) und die Freischicht (D; jeweils soweit vorhanden)-----	70
Abbildung 11:	Mittlere Speichelcortisolprofile ( $\pm$ SEM) für die Frühschicht, die Spätschicht, die Nachtschicht und die Freischicht (soweit vorhanden) in Gruppen P1 (A), P2 (B), C1 (C) und C2 (D)-----	74
Abbildung 12:	Mittlere Speichelcortisolprofile ( $\pm$ SEM) für die Frühschicht, die Spätschicht, die Nachtschicht und die Freischicht in der Gruppe P2 zum zweiten Messzeitpunkt-----	75
Abbildung 13:	Mittlere Werte im Fragebogen <i>Vitale Erschöpfung</i> in den vier Untersuchungsgruppen-----	76
Abbildung 14:	Mittlere Werte auf den Skalen Arbeitsunzufriedenheit, Mangel an sozialer Anerkennung und soziale Isolation des Fragebogens <i>Trierer Inventar zur Erfassung von chronischem Stress</i> in den vier Untersuchungsgruppen-----	79
Abbildung 15:	Mittlere Werte der vier Untersuchungsgruppen auf den Skalen „Effort“, „Reward“, „Effort-Reward-Imbalance“ und „Overcommitment“-----	82

**Tabellenverzeichnis**

Tabelle 1: Schema der Arbeitsschichten in den Untersuchungsgruppen-----	54
Tabelle 2: Schichtplan mit Schema der Datenerhebungstage-----	55
Tabelle 3: Beschreibung einiger Gruppencharakteristika der finalen Untersuchungsstichprobe-----	65
Tabelle 4: Mittlere Aufwachzeiten in Früh-, Spät-, Nacht- und Freischicht-----	66
Tabelle 5: Selbstberichtete durchschnittliche Schlafdauer in 24 Stunden pro Schicht in den vier Untersuchungsgruppen-----	84
Tabelle 6: Selbstberichtete schichtspezifische Schlafqualität in den vier Untersuchungsgruppen-----	85

## **1. Zusammenfassung**

Diese Dissertationsschrift ist im Zusammenhang mit der Umstellung des Schichtmodells eines großen, internationalen Herstellers moderner Kommunikationselektronik entstanden. Ziel der vorliegenden Untersuchung war es, durch die Erhebung endokriner, psychometrischer und schlafbezogener Daten Aussagen treffen zu können, welche Auswirkungen die Umstellung des Schichtsystems auf die Mitarbeiter hat.

Die endokrinen Daten zeigen, dass die Cortisolaufwachreaktion sowohl bei der Tagschicht- als auch bei der Nachtschichtarbeit klar erkennbar ist. Die vorliegenden Befunde deuten ferner darauf hin, dass sich Cortisolprofile bei Arbeitern, die lange in Dauernachtschicht tätig waren, bereits kurz nach dem Wechsel in ein schnell vorwärts rotierendes Schichtsystem normalisieren. Nichts weist dabei auf eine auffällige Dysregulation der zirkadianen Cortisolregulation hin. Bei der Einführung von Nachtschichtarbeit innerhalb der Gruppe früherer, reiner Tagschichtarbeiter geht diese zunächst mit abgeflachten Cortisolprofilen einher, die sich allerdings nach einer kurzen Übergangsphase zu normalisieren scheinen. Dauernachtschichtarbeiter weisen demgegenüber abgeflachte Cortisolprofile sowohl während der Nacht- als auch während der Freischicht auf. Es ist unklar, ob die flacheren Profile in den Freischichten der Dauernachtarbeiter eher als eine adaptive Reaktion zu interpretieren sind, da eine etwaige, ständig wiederkehrende, vollständige Umstellung der Rhythmik mit größeren Störungen verbunden wäre. Man könnte auch spekulieren, dass anhaltende Dauernachtschichtarbeit zu einer Dysregulation der HHNA-Aktivität im Sinne eines langfristig wirksamen gesundheitlichen Risikofaktors wirkt. Aufgrund der vorliegenden Daten ist nicht zu entscheiden, ob eine oder gar beide dieser Interpretationen zutreffen.

Zieht man allein die Cortisolprofile als biologischen Indikator bei der Einschätzung von - mit Schichtarbeit einhergehenden - Störungen heran, so können die Befunde der vorliegenden Untersuchung nahe legen, dass ein schnell vorwärts rotierendes Schichtsystem einem Schichtsystem mit Dauernacht-

schicht vorzuziehen ist. Diese Schlussfolgerung steht in Übereinstimmung zu früheren Überblicksarbeiten, in welchen ebenfalls festgestellt wird, dass insgesamt schnell vorwärts rotierende Schichtsysteme die zur Zeit optimale Lösung für Schichtarbeit darstellen (Knauth, 1997; 1998; Knauth & Hornberger, 2003). Betrachtet man Systeme mit wenigen aufeinander folgenden Nachtschichten, führen diese gemäß dieser Autoren im Allgemeinen zu geringeren Störungen zirkadianer physiologischer Funktionen und zu einer geringeren Häufung von Schlafdefizit. Dementsprechend werden auch in diesen Arbeiten Empfehlungen zur Optimierung von Schichtsystemen gegeben. Allerdings lassen sich diese behaupteten positiven Effekte eines schnell vorwärts rotierenden Schichtsystems auf die Schlafqualität, anhand der vorliegenden Selbstberichtsdaten unserer Studie, nicht bestätigen. Dies ist deshalb überraschend, da eine Reihe von Studien, in denen polysomnographisch objektive Schlafdaten erhoben wurden, belegen, dass ein deutlicher Zusammenhang zwischen objektiven Schlafdaten einerseits und der zirkadianen Rhythmik basaler Cortisolsekretion andererseits existiert (Van Cauter, 1990; Späth-Schwalbe et al., 1992; Vgontzas et al., 2003; 2004). Eine Reihe von Überblicksarbeiten zeigen auf, dass Schichtarbeit und insbesondere Nachtschichtarbeit mit einer zunehmenden subjektiven und objektiven Schläfrigkeit einhergeht (Akerstedt, 1990; 1998; 2003). Eine andere Studie verglich wöchentlich rotierende und schnell rotierende Schichtsysteme miteinander; die Autoren kamen dabei zu dem Schluss, dass sich mit der Reduzierung der Anzahl aufeinander folgender Nachtschichten eine positive Auswirkung auf die Schlafqualität einstellte (Fischer et al. (1997). Jedoch muss auch darauf hingewiesen werden, dass nicht alle Studien zu dieser Frage zu den gleichen Empfehlungen kommen und es hierbei auch gegenläufige Befunde gibt (Hakola et al., 1996).

Im Verlauf dieser Arbeit wird auch auf mögliche systematische Verzerrungstendenzen der vorliegenden Studie eingegangen. Diese könnten über den zeitlichen Verlauf der Datenerhebung hinweg eine partielle Erklärung für die etwas widersprüchlichen Befunde liefern. Die Mehrheit der Daten der vorliegenden Studie wurden kurz nach Einführung des neuen Schichtsystems erhoben. Es ist relevant, dass subjektive Berichte über Schlafstörungen und an-

dere zirkadiane Probleme generell als Hauptursache dafür gelten, dass Schichtarbeit im ersten Jahr der Einführung / Veränderung eine Ablehnung durch die Arbeiter erfährt (Costa, 2003). Es könnten somit zusätzliche wichtige Informationen gesammelt werden, wenn mindestens ein Jahr nach Einführung des neuen schnell vorwärts rotierenden Schichtsystems eine weitere Erhebung in der hier untersuchten Kohorte durchgeführt werden würde.

Es darf jedoch nicht vernachlässigt werden, dass für den einzelnen Schichtarbeiter eine ganze Reihe anderer Faktoren eine höhere Relevanz besitzen. Es ist nicht ausgeschlossen, dass diese bei der Akzeptanz beziehungsweise Ablehnung eines Schichtsystems eine größere Rolle spielen als vorübergehende Müdigkeit oder das abstrakte Wissen um eine mögliche, langfristig zu erwartende Gesundheitsstörung. Insbesondere finanzielle Aspekte sowie die Planung des außerberuflichen, familiären und sonstigen sozialen Lebens sind zu nennen (Härmä, 1993; Costa, 2003). Teile der hier vorliegenden Ergebnisse sind in der Zwischenzeit veröffentlicht worden (Kudielka et al., 2007).

Somit scheint es kein generell „optimales“ Schichtsystem zu geben, welches für jeden Arbeiter passt, und die Frage *“How fast should the night shift rotate?”* ist letztendlich nicht eindeutig beantwortet (Folkard, 1992; Wedderburn, 1992; Wilkinson, 1992).



## 2. Grundlagen und Hintergrund

### 2.1 Schichtarbeit als Risikofaktor für Gesundheit und Wohlbefinden

Man geht von ungefähr 20 Prozent der gesamten Arbeitsleistung in den industrialisierten Ländern aus, die durch Schichtarbeit erbracht wird und etwa von einem Drittel der gesamten Schichtarbeiter und Schichtarbeiterinnen<sup>1</sup>, die permanent in Nachtschichten arbeiten (Wedderburn, 1992; Knutsson et al., 1999; Costa, 2003). Viele biologische und psychobiologische Funktionen unterliegen einer deutlich erkennbaren Rhythmik, welche mehr oder weniger direkt an den gewöhnlichen Wechsel von Tag und Nacht in unserer Umwelt gekoppelt ist.

So erstaunt es nicht, dass Schichtarbeit mit einer Reihe von Funktionen interferiert. Dies gilt unter anderem für verschiedene biologische Variablen, Arbeitsfähigkeit (Folkard & Tucker, 2003), soziale Beziehungen und psychische sowie physische Gesundheit (Costa, 2003). Nachtarbeit verursacht eine Imbalance zwischen endogenen Zeitgebern der zirkadianen Rhythmik und externen Zeitgebern oder Synchronisatoren aus der Umwelt mit daraus resultierenden Störungen der natürlichen zirkadianen Rhythmen psychophysiologischer Funktionen. Einerseits sind bei Schichtarbeit zeitnah verschiedene körperliche Prozesse zu beobachten, die als Anpassung an die variierenden Arbeitszeiten und damit Schlaf-Wach-Rhythmen verstanden werden können, andererseits kommt es auch bei aufeinander folgenden Nachtschichten und nach mehrjähriger Erfahrung mit Nachtarbeit nur selten zu einer vollständigen Inversion zirkadianer Rhythmen (Roden et al., 1993; Weibel et al., 1996; Weibel & Brandenberger, 1998; Costa, 2003; James, Walker & Boivin, 2004). Die Anpassung an veränderte Schlaf-Wach-Rhythmen kann jedoch durch gezielte Licht-Exposition gefördert werden (Czeisler et al., 1990; Koller et al., 1994; James et al., 2004).

Schichtarbeit und im besonderen Nachtarbeit gilt als beträchtlicher Risikofaktor für die körperliche und psychische Gesundheit. Kurzfristige Störungen

---

<sup>1</sup> Im Folgenden wird zur Erhöhung der Lesbarkeit des Textes an den entsprechenden Stellen jeweils die männliche Form gewählt ohne damit ausdrücken zu wollen, dass es sich jeweils ausschließlich um männliche Personen, Arbeiter, Probanden o.ä. handelt.

der Gesundheit und des Wohlbefindens zeigen sich primär in Schlafstörungen, erhöhter Müdigkeit, Änderungen im Essverhalten, Verdauungsproblemen, Geiztheit und anderen psychischen Symptomen. Überschaute man die langfristigen Folgen, so geht Schichtarbeit mit einem erhöhten Risiko für kardiovaskuläre und gastrointestinale Erkrankungen, chronischen Schlafstörungen sowie Depressionserkrankungen einher (Angersbach et al., 1980; Akerstedt & Torsvall, 1981; Knutsson et al., 1986; Knutsson, 1989; Tuchsén, Jeppesen & Bach, 1994; Scott, Monk & Brink, 1997; Tenkanen et al., 1997; Boggild & Knutsson, 1999; Knutsson et al., 1999; Shields, 2002; Costa, 2003; Holmbäck et al., 2003; Knutsson, 2003).

Zur Erklärung des Zusammenhangs zwischen Schichtarbeit einerseits und Gesundheitsproblemen andererseits kommen verschiedene, voneinander abhängige Faktoren in Betracht. Zu diesen zählen eine endogene Desynchronisation zirkadianer Rhythmen, Schlafprobleme (Regestein & Monk, 1991; Spiegel, Leproult & Van Cauter, 1999; Vgontzas et al., 1999; Vgontzas et al., 2004), Verhaltensänderungen (zum Beispiel Ernährung, Rauchen, Alkoholkonsum, sportliche Aktivität), Störungen der individuellen sozialen Netzwerke und Stress im allgemeinen (Knutsson, 1989, 2003).

Im Zusammenhang mit der vorliegenden Studie wurde untersucht, wie sich ein durch Schichtarbeit geänderter Schlaf-Wach-Rhythmus beim Menschen auf die Regulation eines für die biopsychologische Forschung sehr bedeutsamen neuroendokrinen Systems auswirkt. Es handelt sich hierbei um die Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-Achse. Große Relevanz kommt ihr bei der Reaktion des Menschen auf Stress und die chronische Dysregulation dieses Systems zu und wird mit der Entstehung und Aufrechterhaltung mehrerer psychischer und psychosomatischer Gesundheitsstörungen in Verbindung gebracht.

Deshalb wird die Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-Achse in Kapitel 2.3 genauer dargestellt. Im nun folgenden Kapitel sollen einige psychologische beziehungsweise psychobiologische Vorstellungen zum Stresskonzept in aller Kürze präsentiert werden.

## **2.2. Einige Hinweise zum Stressbegriff**

Der wissenschaftliche Gebrauch des Stressbegriffes ist durch seine bemerkenswerte Uneinheitlichkeit gekennzeichnet, die durch unterschiedliche Umgangsstrategien hervorgerufen wird. Jedoch dürfte die Aussage, dass Stress in der Auseinandersetzung einer Person mit internen und externen Anforderungen entsteht, als eine Grundannahme der Stressforschung auf recht breite Zustimmung treffen. Generell beinhaltet jedes Stresskonzept zwei zentrale Komponenten: Stressor und Stressreaktion. In einer sehr breiten Definition sind Stressoren potentiell stressauslösende Anforderungen physiologischer, physikalischer oder psychologischer Art (McEwen, 2000). Die sich unmittelbar anschließenden Veränderungen werden als Stressreaktionen bezeichnet und zeigen sich auf vier Hauptebenen: physiologisch, behavioral, subjektiv-erlebensmäßig und kognitiv (Steptoe, 2000). Langfristige Veränderungen in der Person und ihrer Umwelt können als Stressfolgen bezeichnet werden. Im Kontext der vorliegenden Arbeit erscheint es sinnvoll, aus der Vielzahl unterschiedlicher Konzeptionen des Stress-Begriffes lediglich auf bio(psycho)logisch orientierte Ansätze zu fokussieren und ausgewählte Grundgedanken darzustellen.

Eine systematische biologische Stressforschung nahm im ersten Drittel des vergangenen Jahrhunderts mit den Arbeiten von Walter Cannon (1932) ihren Anfang, der den Begriff der „Homöostase“ prägte. Er ging von einer unspezifischen Stressreaktion auf unterschiedliche äußere oder innere Reize aus und betrachtete das sympatho-adrenale System als verantwortlich für eine solche Reaktion.

Durch die Arbeiten von Hans Selye rückte bereits kurze Zeit später die Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-Achse in den Mittelpunkt des Forschungsinteresses (Selye, 1936, 1956). Auch Selye verstand Stress als unspezifische Reaktion des Organismus und zeigte in Tierstudien, dass der Organismus auf verschiedene Stressoren mit einer Freisetzung von Glucocorticoiden reagiert. Der zeitliche Ablauf der Stressreaktion wurde von ihm daraufhin in einem Dreiphasen-Modell dargestellt, dass er als „Allgemeines Adaptationssyndrom“ bezeichnete. Er vertrat die These, dass Stress in jedem Krank-

heitsprozess eine wichtige Rolle spielt; das heißt, dass unter Stress jeweils das schwächste Organ oder System eines Organismus zusammenbricht (Selye, 1983).

Das Konzept der Unspezifität der Stressreaktion geriet insbesondere durch die Arbeiten von John Mason zunehmend unter Kritik. Mason konnte unter anderem zeigen, dass die Aktivierung der HHNA durch physikalische Stressoren vom emotionalen Gehalt der Stresssituation beeinflusst wird. Insgesamt betonte er die Bedeutung emotionaler und behavioraler Faktoren für die Auslösung von Stressreaktionen (Mason, 1971) und postulierte, dass insbesondere dann eine HHNA-Aktivierung erfolgt, wenn eine Situation als neu und unvorhersehbar wahrgenommen wird und es zu einer angespannten Antizipation sowie einer Ich-Beteiligung („ego-involvement“) kommt.

Derzeit liegt eine Fülle von Stress-Definitionen vor, und es wird sogar vorgeschlagen, den Stress-Begriff ganz fallen zu lassen. Levine & Ursin (1991) schlagen eine Gliederung in (a) Stress-Stimuli, (b) individuelle Stress-Verarbeitung und (c) Stress-Reaktionen vor. Diesem Modell folgend wird ein Stimulus erst nach einem mehrstufigen Bewertungsprozess, je nach Bewertung, zu einem Stressor.

Das kognitiv-transaktionale Modell von Lazarus und Folkman (1984) hat keine explizit biopsychologische Ausrichtung, soll aber dennoch erwähnt werden, weil es die subjektive Aufnahme und Verarbeitung von Umweltreizen betont und so die Erklärung interindividueller Reaktionsunterschiede ermöglicht. In einem dreistufigen Prozess werden simultan die Situationskomponenten („primary appraisal“) und die eigenen Ressourcen und Bewältigungsmöglichkeiten bewertet („secondary appraisal“), was in eine abschließende Bewertung („reappraisal“) mündet. Stress entsteht demzufolge, wenn das Gleichgewicht zwischen den wahrgenommenen Anforderungen der Umwelt und den eingeschätzten Fähigkeiten der Person gestört ist.

Auf der Reaktionsebene unterscheiden Levine & Ursin physiologische, behaviorale und erlebensmäßige (beziehungsweise subjektiv-verbale) Stressreaktionen. Andere Autoren erweitern diese Unterscheidung um kognitive Stressreaktionen (Stephoe, 2000). Levine & Ursin sprechen von einer „generel-

len Alarmreaktion“ und im Weiteren von einer „spezifischen individuellen Stressreaktion“ und integrieren damit frühere Befunde.

Mit dem Modell der allostatistischen Belastung unternahmen McEwen und Mitarbeiter den Versuch einer Definition von potentiell gesundheitsrelevanten biologischen Kosten (so genannter „Allostatic Load“) auf Grund von Anpassungsleistungen des Körpers an psychologischen und physiologischen Stress (McEwen & Stellar, 1993; McEwen, 1998b). Der Begriff allostatistische Regulation bedeutet „Stabilität durch Veränderung“. Im Gegensatz zu homöostatischen Systemen, wie zum Beispiel Körpertemperatur oder Sauerstoffgehalt des Blutes, hat die adaptive Regulation allostatistischer Systeme einen relativ großen Spielraum. Allostatistische Belastung wird schlussendlich definiert als die Kumulation der physiologischen Kosten, die dem Körper durch Exposition mit dauerhaften oder wiederholten stresshaften Anforderungen entstehen. Das sympathoadrenerge System und die Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-Achse sind dabei die primären endokrinen Systeme der allostatistischen Regulation. Ausgehend von diesem Modell kann allostatistische Belastung von der wahrgenommenen Belastung bis hin zur Entstehung von Krankheit in vier primäre Mediatoren der biologischen Regulation unterteilt werden (Cortisol, Dehydroepiandrosteronsulfat, Adrenalin und Noradrenalin), deren primäre Effekte zu sechs sekundären Ergebnissen führen (diastolischer und systolischer Blutdruck, Taille/Hüft-Verhältnis, „High Density Lipoprotein“ (HDL), Gesamtcholesterin/HDL-Verhältnis und glykolysiertes Hämoglobin), und letztlich in tertiäre Ergebnisse münden (= manifeste Erkrankungen). Das von McEwen & Stellar (1993) eingeführte Konzept bietet damit einen potentiellen Erklärungsansatz für langfristige Kosten von (psychischem) Stress. Vier verschiedene Szenarien können somit zu allostatistischer Belastung beitragen: häufige Stressexposition, die Unfähigkeit zur Habituation an wiederkehrende Anforderungen, die Unfähigkeit, eine Stressreaktion zu beenden oder eine inadäquate allostatistische Reaktion eines allostatistischen Systems auf der Grundlage einer inadäquater Aktivierung eines anderen allostatistischen Systems (zum Beispiel führt eine unterdrückte Glukocorticoid-Ausschüttung nach Stress zu einer überschießenden Immunreaktion). Zusammenfassend kann man sagen, dass allostatistische Sys-

teme eine adäquate Anpassungsreaktion an eine Vielzahl von Veränderungen in der sozialen und physischen Umwelt ermöglichen und damit kurzfristig das Funktionieren des Organismus sichern. Langfristig jedoch können die körperlichen Reaktionen auf Stress schädlich sein und Krankheitsprozesse fördern.

### **2.3 Die Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-Achse**

Betrachtet man das Zentrale Nervensystem so erkennt man zwei Systeme, die für die Stressregulation von größter Bedeutung sind. Einerseits handelt es sich um das Corticotropin Releasing Hormon (CRH) System und andererseits um das Locus coeruleus / Noradrenalin (LC / NE) System (Chrousos & Gold, 1992). Wie in Abbildung 1 skizziert, sind CRH und LC / NE Systeme vielfach über direkte und indirekte Bahnen miteinander verbunden, und beide steuern periphere Effektoren, welche für die physiologische Stressregulation von existentieller Bedeutung sind: während das LC / NE System die Stressreaktionen des Autonomen Nervensystems reguliert, ist CRH verantwortlich für die Steuerung der Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-Achse (HHNA).

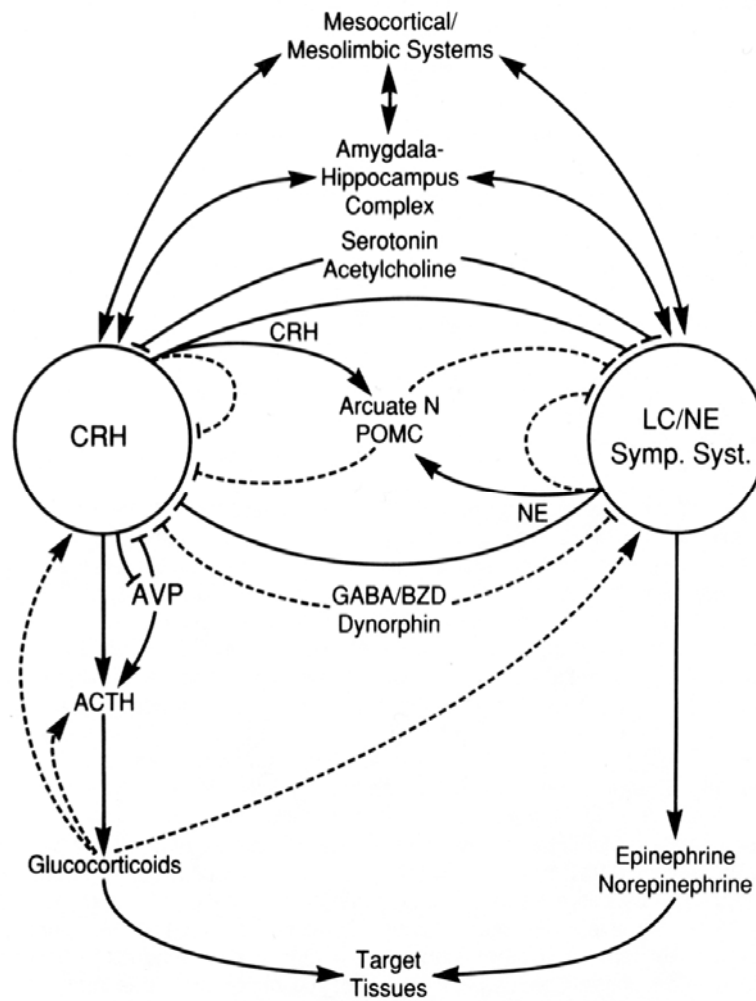


Abbildung 1: Zentrale Stresssysteme im menschlichen Körper (Chrousos & Gold, 1992)

### 2.3.1 Aufbau der Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrindenachse

Betrachtet man die HHNA genauer, so sieht man ein hierarchisch aufgebautes Hormonsystem, dessen drei maßgebliche Ebenen, der Hypothalamus, die Hypophyse und die Nebennierenrinde, im Folgenden beschrieben werden. Im Anschluss sollen dann die physiologischen Effekte von Cortisol kurz dargestellt werden.

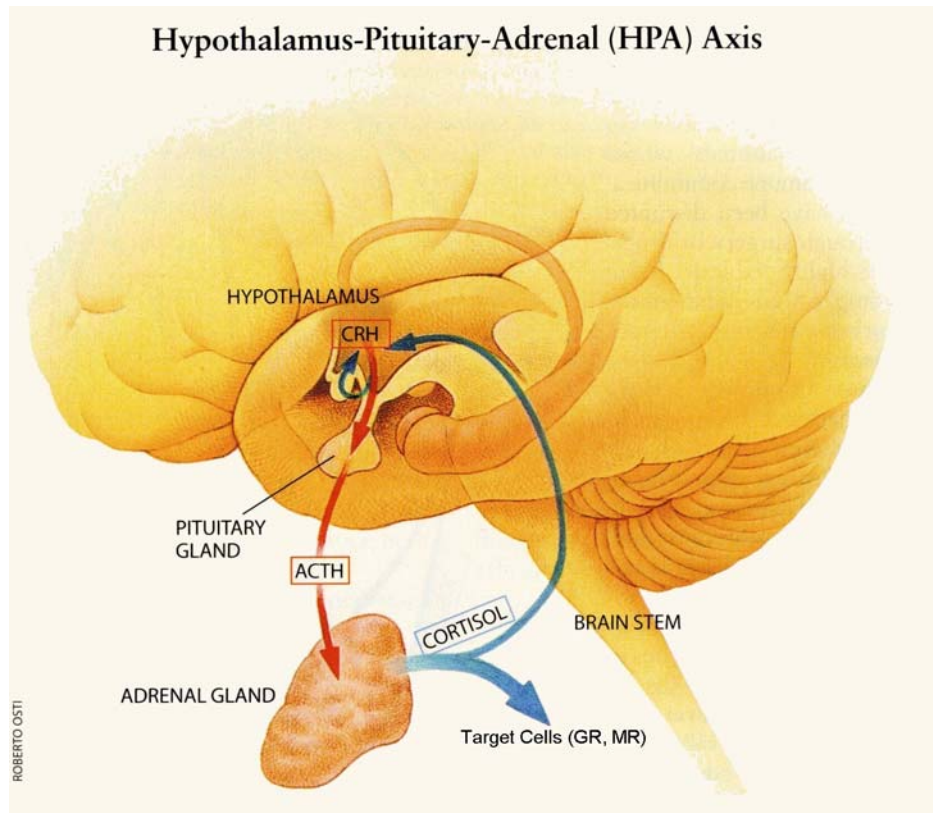


Abbildung 2: Die Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrindenachse im Überblick (aus: Spektrum der Wissenschaft, Dossier, 3, 1999)

### 2.3.1.1 Der Hypothalamus

Der Hypothalamus ist eine unterhalb der Thalamuskerngelegene, im Diencephalon lokalisierte Hirnstruktur, die bei einem Gewicht von etwa fünf Gramm weniger als ein Prozent des gesamten Hirnvolumens ausmacht. Der Hypothalamus übernimmt eine wichtige Funktion als Bindeglied zwischen zentralnervösen und endokrinen Prozessen. Die weit reichenden Funktionen dieser Hirnstruktur werden möglich durch zahlreiche Faserverbindungen, die intrahypothalamisch und zu Regionen außerhalb des Hypothalamus vorliegen (Everitt & Hökfelt, 1986; Birbaumer & Schmidt, 2006).



Die Anatomie des Hypothalamus ist in Abbildung 2 dargestellt. Er besteht aus mehr als zwei Dutzend Nuclei, in denen die für den Hypothalamus charakteristischen neurosekretorischen Zellen meist gruppenweise lokalisiert sind (von Faber & Haid, 1995). Wird der Nucleus paraventricularis (PVN) neural stimuliert, führt dies zu einer vermehrten Produktion von Corticotropin-Releasing Hormon (CRH) in den parvozellulären hypothalamischen Neuronen. Über Faserbündel, die vom PVN zur Eminentia mediana projizieren, gelangt CRH in den Pfortaderkreislauf, ein lokales Blutgefäßsystem zwischen Hypothalamus und Adenohypophyse (Robinson, 1986; Kupfermann, 1991; Sladek & Sladek, 1995). CRH gilt als primärer Aktivator der HHNA. Daneben sind weitere corticotrophe Substanzen an der Stimulation der HHNA beteiligt (Kirschbaum & Hellhammer, 1999). Vasopressin (AVP) kommt hierbei anscheinend eine besondere Rolle zu, da es in einigen parvozellulären Neuronen mit CRH kolokalisiert ist (Whitnall, Smyth & Gainer, 1987). Isoliert kann AVP nur begrenzt die Freisetzung von ACTH stimulieren, es potenziert jedoch deutlich den stimulierenden Effekt von CRH *in vivo* und *in vitro* (Scott & Dinan, 1998; Aguilera & Rabadan-Diehl, 2000). Im Gegensatz zu CRH, das auch an der Regulation der HHNA unter basalen Bedingungen beteiligt ist, scheint der Einfluss von AVP auf die HHNA unter stimulierten Bedingungen beschränkt zu sein (Paulmyer-Lacroix et al., 1995). Die vasopressinerge HHNA Regulation ist möglicherweise insbesondere in Zusammenhang mit der Aufrechterhaltung der corticotropen Responsivität bei hohen zirkulierenden Glucocorticoidspiegeln unter chronischen Stressbedingungen von Bedeutung (Aguilera, Pham & Rabadan-Diehl, 1994; Aguilera & Rabadan-Diehl, 2000), allerdings kann die Befundlage hierbei nicht als eindeutig betrachtet werden.

### 2.3.1.2 Die Hypophyse

Unterhalb des Diencephalon liegt innerhalb der Sella turcica, einem knöchernen nach oben offenen Hohlraum, die Hypophyse. Diese über das Infundibulum mit dem Hypothalamus verbundene, etwa 0.6 g schwere Struktur, lässt sich anatomisch in die Neuro- und Adenohypophyse unterteilen (siehe Abbil-

dung 3). Letztere macht dabei etwa 80% der Gesamtgröße der Hypophyse aus (Kuhlmann & Straub, 1986; Thapar, Kovacs & Horvath, 1995; von Faber & Haid, 1995). Die Hypophyse ist Produktions- und Speicherort acht lebenswichtiger Hormone (Birbaumer & Schmidt, 2006). Durch das Pfortadersystem gelangen CRH und AVP zur Adenohypophyse, wo sie an hoch affine, membranständige Rezeptoren der corticotropen Zellen binden. Die dortige Bildung von zyklischem Adenosinmonophosphat (cAMP) führt im Folgenden zur Synthese von Proopiomelanocortin (POMC), das durch Enzyme im Zytoplasma in die Fragmente ACTH und  $\beta$ -Endorphin gespalten wird. Wird ACTH aus der Hypophyse ausgeschieden, zirkuliert dieses Peptid in biologisch aktivem Zustand im Blutkreislauf. Da es nicht an Transportmoleküle gebunden ist, wird es jedoch daraufhin mit einer Halbwertszeit von weniger als zehn Minuten zeitnah enzymatisch abgebaut (Wilckens & Schulte, 1994; Kirschbaum & Hellhammer, 1999).

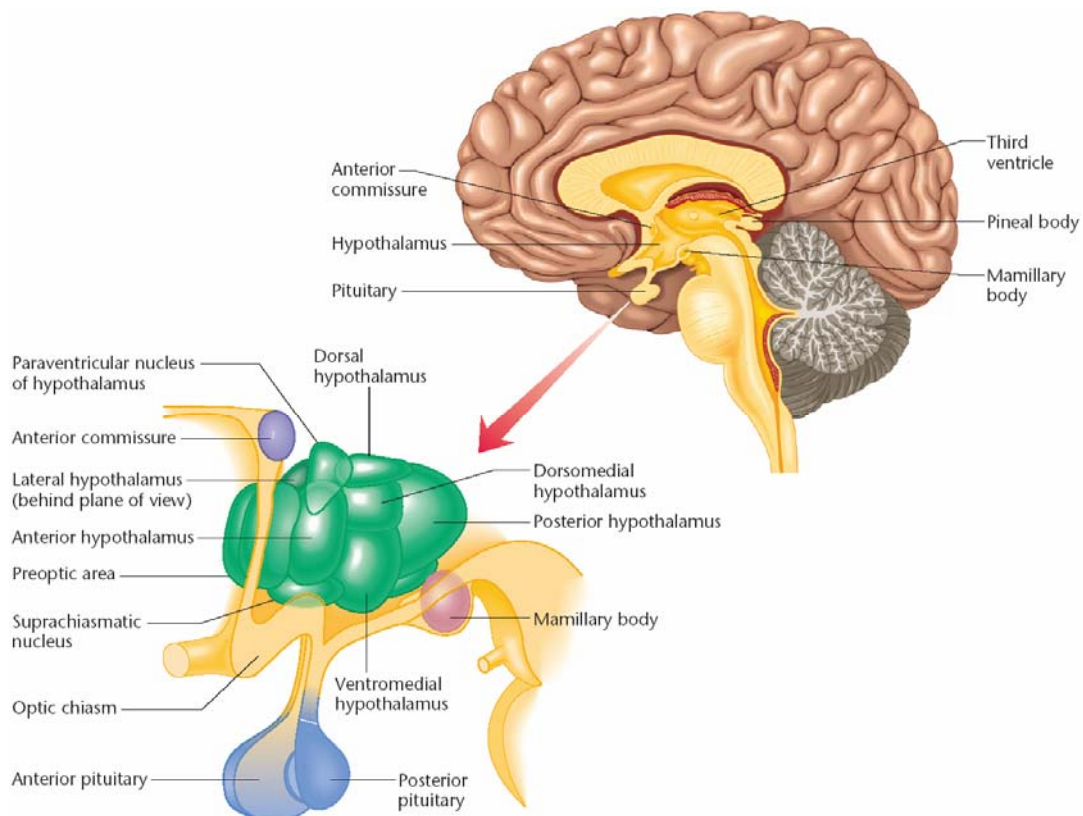


Abbildung 3: Hypothalamus und Hypophyse (aus: Internet; <http://cti.itc.virginia.edu/>)

### 2.3.1.3 Die Nebenniere

Die Nebennieren liegen anteromedial zur Spitze der Nieren und haben ein Gewicht von etwa 4 g. Dieses Gewicht kann sich jedoch bei chronischem Stress um bis zu 50 Prozent erhöhen (Rittmaster & Arab, 1995). Funktional und anatomisch lässt sich die Nebenniere in zwei Gewebeabschnitte unterteilen: das Nebennierenmark (NNM) und die Nebennierenrinde (NNR), wobei die NNR etwa 80 bis 90 Prozent der gesamten Größe der Nebenniere ausmacht (Kaplan, 1988). Die NNR, deren Aufgabe die Bildung von Steroidhormonen ist, besteht ihrerseits aus drei Zonen: der äußeren Zona glomerulosa, der inneren Zona reticularis und der größten, mittleren Zona fasciculata, die für die Synthese und Sekretion der Glucocorticoide verantwortlich ist (Kirschbaum, 1991).

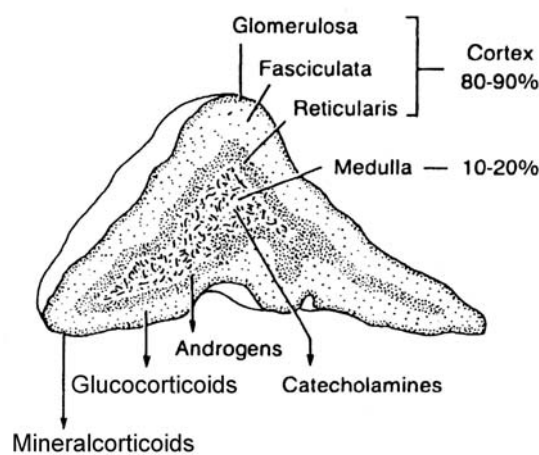


Abbildung 4: Struktur der Nebenniere (aus: Kaplan, 1988)

Erreicht das ACTH Molekül die NNR, bindet es dort an spezifische Rezeptoren. Anschließend wird in der Zona fasciculata Cholesterin, der Ausgangsstoff für die Synthese aller Steroidhormone, durch die Aktivität verschiedener Enzyme und über mehrere Zwischenprodukte in Cortisol und Corticosteron umgewandelt. Dabei werden Cortisol und Corticosteron beim Menschen etwa im Verhältnis sieben zu eins synthetisiert (Kaplan, 1988; Kirschbaum & Hellhammer, 1999), und das Cortisol wird direkt im Anschluss an seine Syn-

these in die Blutbahn ausgeschüttet. Unter basalen Bedingungen sind etwa zwei Drittel des in der Blutbahn zirkulierenden Cortisols an das Corticosteroid-bindende Globulin (CBG) und 15 Prozent bis 20 Prozent an Albumin gebunden, das eine geringere Affinität, aber eine höhere Kapazität für Cortisol aufweist (White, Hirsch Pescovitz & Cutler, 1995; Kirschbaum & Hellhammer, 1999). Fünf Prozent des Cortisols sind an Erythrozyten gebunden (Hiramatsu & Nisula, 1987), und die verbleibenden fünf bis zehn Prozent des insgesamt sezernierten Cortisols zirkulieren frei im Blut. Dieses stellt nach dem heute allgemein akzeptierten „Freien-Hormon-Konzept“ (Mendel, 1989) die biologisch aktive Cortisolfraktion dar. Aufgrund seines geringen Molekulargewichtes (362 Dalton) und seiner hohen Lipophilie gelangt das freie Cortisol in alle Körperzellen und kann daher auch im Speichel festgestellt werden. Blut- und Speichelcortisol korrelieren relativ hoch ( $r=.54$  bis  $r=.97$ ), wobei die höchsten Korrelationen ( $r>.90$ ) gefunden werden, wenn man die ungebundenen Anteile in Serum und Speichel miteinander vergleicht. Das ungebundene Cortisol gelangt unabhängig von Speichelflussrate und aktiven Transportmechanismen durch passive Diffusion in den Speichel und begründet somit diesen hohen Zusammenhang (Kirschbaum, 1991; Kirschbaum & Hellhammer, 2000). Dabei erscheint das insbesondere durch CBG gebundene Cortisol dem Körper als Reservoir zur Verfügung zu stehen (Bondy, 1985) und wurde auch schon als „zirkulierender Glucocorticoidspeicher“ (Hatz, 1998) bezeichnet. Man konnte jedoch noch nicht ausreichend klären, unter welchen Umständen und über welche Mechanismen dieser Speicher aktiviert werden kann. In Abhängigkeit verschiedener Faktoren, wie zum Beispiel einer Verschiebung der Eiweißfraktion, kann die Konzentration von CBG im Plasma schwanken. Bei der Durchführung einer Studie an 30 gesunden Erwachsenen wurde im Abstand von 30 Minuten unerwartet eine Verringerung der CBG Konzentration um 16 Prozent gefunden. Als einzige Intervention, die in dieser Zeit stattgefunden hatte, stellte man die Venenpunktion vor der ersten Probenentnahme und der Übergang von einer stehenden in eine liegende Position vor der zweiten Probenentnahme 30 Minuten später fest. Die Autoren diskutieren dabei Volumenumverteilungen als Ursache für die Variation der gemessenen CBG Spiegel (Dhillon et al., 2002). Hingegen führen Verän-

derungen des ACTH Spiegels oder veränderte Cortisolproduktion, beispielsweise durch Tumore in der NNR hervorgerufen, nicht zu einer Modifikation der CBG Spiegel. Es zeigt sich mehr gebundenes Cortisol bei einem hohem CBG Spiegel, und der freie Anteil an Cortisol im Vergleich zum Normalzustand verringert sich (Hatz, 1998).

#### 2.3.1.4 Effekte von Cortisol

Die physiologischen Effekte von Cortisol können unterteilt werden in genomische und nichtgenomische Effekte. Da letzt genannte bislang nur unzureichend verstanden sind, sollen sie im Folgenden nicht näher beschrieben werden. Die Übersicht dieser Prozesse, die nicht über eine veränderte Genexpression, sondern über schnelle Veränderungen an der Zellmembran hervorgerufen werden, (Borski, 2000) findet man unter anderem bei Dallman (2005).

Bei der „klassischen“ genomischen Wirkung des Cortisols diffundiert das ungebundene, lipophile Molekül passiv durch die Zellmembran und bindet im Cytosol an den Glucocorticoidrezeptor. Dieser spaltet daraufhin zwei Heat-Shock-Proteine (HSP) und ein Immunophilin ab, wodurch die Desoxyribonukleinsäure- (DNA) Bindungsregion des Rezeptors frei wird. Innerhalb weniger Sekunden gelangt der entstandene Hormon-Rezeptorkomplex nun durch die Kernmembran in den Zellkern, wo die Transkriptionsaktivität der entsprechenden Gene durch verschiedene Mechanismen erfolgt (Reichardt & Schütz, 1998). Eine Manipulation der Transkription kann durch Rezeptorbindung an spezifische Reaktionselemente (zum Beispiel GRE; „glucocorticoid response element“) in den Promotor- und Enhancerregionen der entsprechenden Gene entstehen. Ferner sind auch die Bindung an nGREs („negative GREs“) mit entsprechender Hemmung der Transkriptionsaktivität und Protein-Protein-Interaktionen, zum Beispiel mit anderen Transkriptionsfaktoren wie NF-kappaB, AP-1 und Stat-5 mit transkriptionssteigernder oder –hemmender Wirkung, diskutiert worden (Reichardt & Schütz, 1998).

Im Cytosol kommt es nachfolgend zur Trennung von Rezeptor und Steroid und abschließend wird das Hormon aus der Zelle ausgeschleust. Mit einem Eintreten der biologischen Wirkungen der genomvermittelten Cortisoleffekte ist frühestens nach 30 Minuten, meist jedoch erst im Verlauf mehrerer Stunden zu rechnen (Hatz, 1998; Kirschbaum & Hellhammer, 1999).

Der Mineralocorticoid Rezeptor (MR) ist der zweite Rezeptor, über den Glucocorticoide ihre Wirkungen im Organismus entfalten. Während man GR in nahezu jeder kernhaltigen Körperzelle vorkommen sieht, ist die Verteilung von MR relativ spezifisch (Reul & de Kloet, 1985; de Kloet, 1991). Im zentralen Nervensystem wird der MR hauptsächlich im Hippocampus exprimiert. Im Weiteren in der Amygdala sowie im Septum als auch im Nucleus olfactorius, in Schicht II des Cortex sowie in einigen Hirnstammregionen. Der MR bindet sowohl Aldosteron als auch Cortisol mit hoher Affinität und hat für Cortisol eine etwa zehnfach höhere Affinität als der GR (de Kloet, 1991). Auf der Grundlage dieser Unterschiede in den Bindungseigenschaften wurden für die beiden Rezeptorsysteme unterschiedliche Rollen bei der Regulation der HHNA festgestellt: der MR, der selbst unter basalen Bedingungen größtenteils besetzt ist, erhält die basale HHNA-Aktivität aufrecht und vermittelt eine tonische, inhibitorische Kontrolle auf die HHNA. Demgegenüber vermittelt die niedrig affine GR das negative Feedback bei erhöhten Glucocorticoidspiegeln und leistet so ihren Beitrag zur Wiederherstellung der Homöostase (de Kloet et al., 1998; Reul et al., 2000). Befunde der jüngeren Vergangenheit legen allerdings nahe, dass es sich beim MR Rezeptorsystem nicht nur um ein statisches System handelt, das bei hohen GC Spiegeln lediglich die Rolle eines Kofaktors spielt, sondern auch um ein dynamisches System, welches bei der Regulation des Stresssystems Berücksichtigung finden muss (Cole et al., 2000; Gesing et al., 2001).

Unterteilt man die genomischen Effekte des Cortisols, so lassen sie sich in metabolische Effekte, Wirkungen auf das Immunsystem und zentralnervöse Effekte unterscheiden. Als wichtigste metabolische Cortisoleffekte sind die Förderung der Gluconeogenese und die Reduktion des Glucoseverbrauchs im Gewebe zu nennen, die dazu führen, dass dem Körper vermehrt Zucker zur Verfügung gestellt wird. Im Weiteren drosselt Cortisol den Proteinmetabolismus

in allen Organen außer der Leber. Weitere Energiedepots werden durch gesteigerte Lipolyse aus dem Fettgewebe mobilisiert. Eine hohe Cortisolkonzentrationen kann anabole Wirkungen auslösen, indem der Appetit angeregt wird und Fettablagerungen an Rumpf und Gesicht entstehen, wie sie unter anderem auch bei Patienten mit Morbus Cushing typisch sind (Kuhlmann & Straub, 1986; Kirschbaum, 1991; Birbaumer & Schmidt, 2006). Bei Betrachtung des Immunsystems wird die anti-inflammatorische und immunmodulierende Wirkung des Cortisols bedeutsam. Ungeachtet einiger permissiver Wirkungen auf die Immunantwort sind vor allem die supprimierenden Effekte auf humorale und zelluläre Immunparameter bekannt. So reduziert Cortisol unter anderem die Antikörpersynthese und die Aktivität der natürlichen Killerzellen (Munck, Guyre & Holbrook, 1984; Hatz, 1998). Verschiedene Studien konnten einen Einfluss von Cortisol auf das Zentrale Nervensystem (ZNS) aufzeigen. Von Cortisol werden Wahrnehmungs-, Aufmerksamkeits- und Gedächtnisprozesse sowie Emotionen und die Schlafarchitektur beeinflusst (Kaplan, 1988; Fehm-Wolfsdorf et al., 1989; Kirschbaum & Hellhammer, 1999; Het, Ramlow & Wolf, 2005).

Die Bedeutung von Cortisol beziehungsweise von Glucocorticoiden allgemein erscheint um so eindrucksvoller, wenn man feststellt, dass sie etwa 20 Prozent der gesamten Genexpression humaner Leukozyten modulieren (Galon et al., 2002).

### **2.3.2 Regulation der Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrindennachse**

Die äusserst komplexe Regulation der HHNA umfasst sowohl nervale als auch humorale Steuermechanismen. Die Aktivierung der HHNA erfolgt offensichtlich hauptsächlich durch nervale Afferenzen aus dem Hirnstamm, insbesondere aus dem Locus coeruleus und dem Nucleus tractus solitarii. Die dort entspringenden Nervenbahnen projizieren unmittelbar in den PVN des Hypothalamus und setzen dort Noradrenalin, Adrenalin und Neuropeptid Y frei, woraufhin CRH und AVP ausgeschüttet werden (Schuermeyer, 1989; Kirschbaum

& Hellhammer, 1999). Eine nervale Hemmung der CRH Freisetzung bei basalen als auch bei stimulierten Bedingungen erfolgt durch Afferenzen aus dem Hippocampus (Jacobson & Sapolsky, 1991).

Die humorale Regulation der HHNA beschränkt sich nicht nur auf die bereits zuvor dargestellte aufeinander folgende Freisetzung der drei Hormone CRH, ACTH und Cortisol. Eine ganze Reihe weiterer Substanzen ist in der Lage, eine Stimulation oder Inhibition auf Ebene des Hypothalamus, der Hypophyse oder der Nebenniere auszulösen. In Abbildung 5 sind einige dieser modulierenden Faktoren dargestellt.

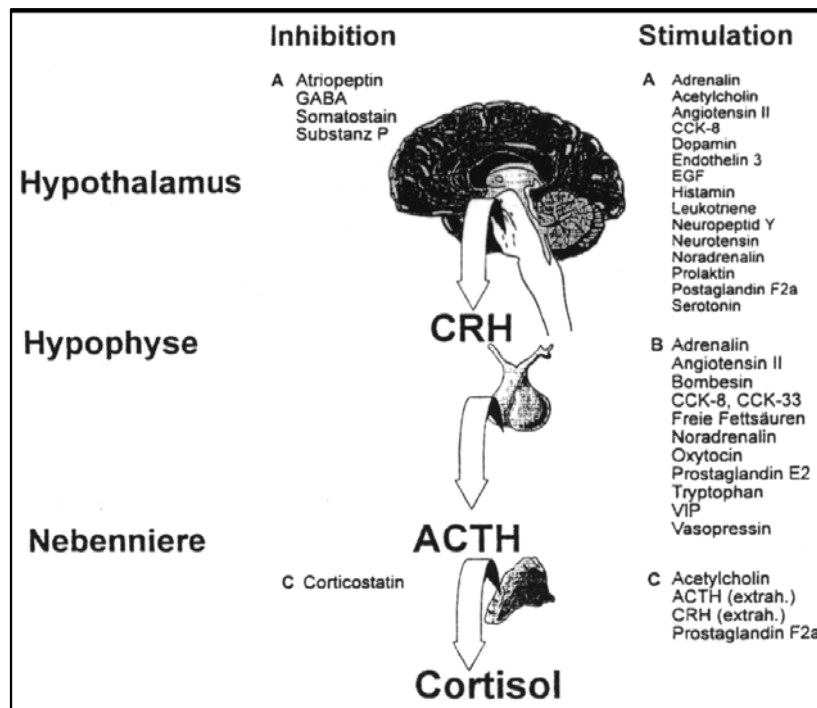


Abbildung 5: Regulation der HHNA unter Berücksichtigung der modulierenden Substanzen (aus: Kirschbaum & Hellhammer, 1999)



### 2.3.2.1 Regulation durch Feedbackschleifen

Neben der oben beschriebenen allgemeinen humoralen Reaktionskaskade wird die HHNA durch ein „long-loop-negative-feedback-system“ kontrolliert. Übersteigt der Cortisolspiegel im Blut einen bestimmten Schwellenwert, können Informationen über die Cortisolkonzentration nicht nur an die Hypophyse, sondern aufgrund der Blut-Hirnschranken-Gängigkeit des kleinen Moleküls auch an den Hypothalamus und den Hippocampus gelangen (Darlington & Dallman, 1990; Kirschbaum, 1991). Diese Regulation wird über den Glucocorticoidrezeptor und den Mineralocorticoidrezeptoren vermittelt.

Die zeitliche Dynamik der negativen Rückmeldung kann zwischen schnellem (Sekunden bis Minuten), verzögertem (Minuten bis Stunden) und langsamem (Stunden bis Tage) Feedback unterschieden werden (Keller-Wood & Dallman, 1984; Dallman et al., 1987). Das schnelle Feedback geschieht in Abhängigkeit von der akuten Veränderung der Cortisolkonzentration („rate-sensitive feedback“) und erfolgt über die Supprimierung von Mechanismen, die zur Freisetzung von CRH und ACTH beitragen. Aufgrund der kurzen Zeitdauer dieser passageren Reaktion wird eine direkte Cortisolwirkung an der Zellmembran als ursächlich angenommen. Sowohl das verzögerte als auch das langsame Feedback sind abhängig von der Zeitdauer, in der die erhöhte Cortisolkonzentration vorlag („level-sensitive feedback“). Einerseits ist bei einem verzögerten Feedback eine DNA-abhängige RNA-Synthese notwendig, andererseits wird für das langsame Feedback eine Verringerung der mRNA für POMC und damit der ACTH Synthese vermutet. Während schnelles und verzögertes Feedback unter physiologischen Bedingungen auftreten kann, ist das langsame Feedback speziell bei pathologischen Prozessen oder unter pharmakologischer Behandlung mit Corticosteroiden von Bedeutung (Keller-Wood & Dallman, 1984; Wilckens & Schulte, 1994; Hatz, 1998). Anhaltend erhöhte oder erniedrigte Glucocorticoidspiegel können eine Veränderung der Anzahl und Affinität der GR bewirken. Tierexperimentell konnte beispielsweise nach dauerhafter Corticosterongabe eine GR-Downregulation im Hippocampus, dem

frontalen Cortex, den zirkulierenden Lymphozyten und der Milz aufgezeigt werden. In der gleichen Studie zeigte sich bei adrenaletomierten Tieren eine GR-Upregulation im Bereich des Hippocampus, Hypothalamus und im frontalen Cortex, jedoch nicht in anderen Geweben (Lowy, 1991).

Im Zusammenhang neuerer Arbeiten wird unter dem Stichwort „Glucocorticoid-Metabolic-Brain Axis“ ein alternativer Feedbackmechanismus diskutiert. Es wird aufgezeigt, dass bei adrenaletomierten Sprague-Dawley Ratten ausreichender Sucrosekonsum, vergleichbar einer Corticosteronsubstitution, die Aktivität neuroendokriner, behavioraler und metabolischer Funktionen normalisiert. Die Autoren diskutierten die Befunde dahingehend, dass unter basalen Bedingungen viele Glucocorticoidwirkungen auf das Zentrale Nervensystem indirekt über Signale vermittelt werden, die über die metabolischen Effekte der adrenalen Steroide eingeleitet werden (Dallman et al., 2002).

### 2.3.2.2 Zirkadiane Rhythmik

Es erscheint heute unmöglich, physiologische oder biochemische Prozesse oder Verhaltensweisen zu finden, die nicht direkt einem zirkadianen Rhythmus unterworfen oder zumindest mittelbar von ihm betroffen sind. Der zirkadiane Rhythmus basiert auf der Annahme 'innerer Uhren', welche durch Umgebungsreize (Licht, Temperatur) eingestellt werden (so genannte Zeitgeber). Zirkadiane Rhythmen finden sich bei so unterschiedlichen Funktionsbereichen, wie beispielsweise Schlaf-Wach-Phasen, Körpertemperatur, Kaliumausscheidung, Schmerzempfindlichkeit und Rechengeschwindigkeit.

Auch die Freisetzung von CRH, ACTH und Cortisol ist durch einen robusten, gut untersuchten zirkadianen Rhythmus gekennzeichnet (Abbildung 6). Die Ausschüttung von CRH und ACTH erfolgt episodisch in sieben bis zehn Phasen innerhalb von 24 Stunden; dieses vor allem in den frühen Morgenstunden vor dem Erwachen (Hatz, 1998). Auf der Grundlage dieser CRH und ACTH Bursts wird die zirkadiane Rhythmik der Cortisolfreisetzung determiniert, wobei ultradiane Variationen im Sinne einer pulsatilen Freisetzung zu beobachten sind (Weitzman et al., 1971; Gallagher et al., 1973; Van Cauter et al., 1994).

Innerhalb von 24 Stunden beobachteten Weitzman und Mitarbeiter (1971) sieben bis 13 solcher Pulse bei Cortisolmessungen in 20-minütigen Abständen. Normalerweise setzt die Cortisolsekretion kurz nach Schlafbeginn ein und erreicht ihren Höchststand unter zunehmend häufigeren und stärker werdenden Pulsen in den frühen Morgenstunden um den Aufwachzeitpunkt herum. In den darauf folgenden Stunden nehmen Frequenz und Amplitude der Pulse stark ab und sinken im Verlauf des Tages kontinuierlich weiter ab, bis die niedrigsten Konzentrationen gegen Mitternacht erreicht sind (Weitzman et al., 1971; Gallagher et al., 1973; Van Cauter et al., 1994). In einer akuten Stresssituation kann es jedoch jederzeit zu einer Aktivierung der HHNA und damit zu einer Überlagerung des normalen zirkadianen Rhythmus kommen (Van Cauter, 1990; Weibel et al., 1995; Weibel et al., 1996; Born et al., 1999; Czeisler & Klerman, 1999; Kirschbaum & Hellhammer, 2000).

Maßgeblich können zwei übergeordnete Prozesse identifiziert werden, die die allgemeine Tagesrhythmik des Cortisols antreiben. Einerseits handelt es sich um das zirkadiane Signal des endogenen zentralen Schrittmachers, welcher im Nucleus suprachiasmaticus des Hypothalamus lokalisiert ist (Buijs et al., 1997), andererseits um die Signale externer Zeitgeber. Vor allem der regelmäßige Wechsel von Helligkeit und Dunkelheit und der normalerweise daran gekoppelte Wechsel von Schlaf- und Wachphasen spielt hierbei eine übergeordnete Rolle (Van Cauter, 1990; Czeisler & Klerman, 1999). Daneben besitzen allerdings auch die Cortisol sezernierenden Zellen der Nebennierenrinde eine eigene Rhythmik im Sinne eines sekundären Oszillators, die auch gänzlich ohne externe humorale oder nervale Signale aufrechterhalten werden. Der Nucleus suprachiasmaticus zeigt sich jedoch nicht nur für den Rhythmus der HHNA-Aktivität, sondern auch für andere Hormonsekretionsmuster (zum Beispiel Schilddrüsen- und Geschlechtshormone), motorische Aktivitätsmuster und vieles mehr verantwortlich. Die Informationen über den wichtigsten externen Zeitgeber, nämlich das Licht, erhält der Nucleus suprachiasmaticus vor allem über den retinohypothalamischen Trakt.

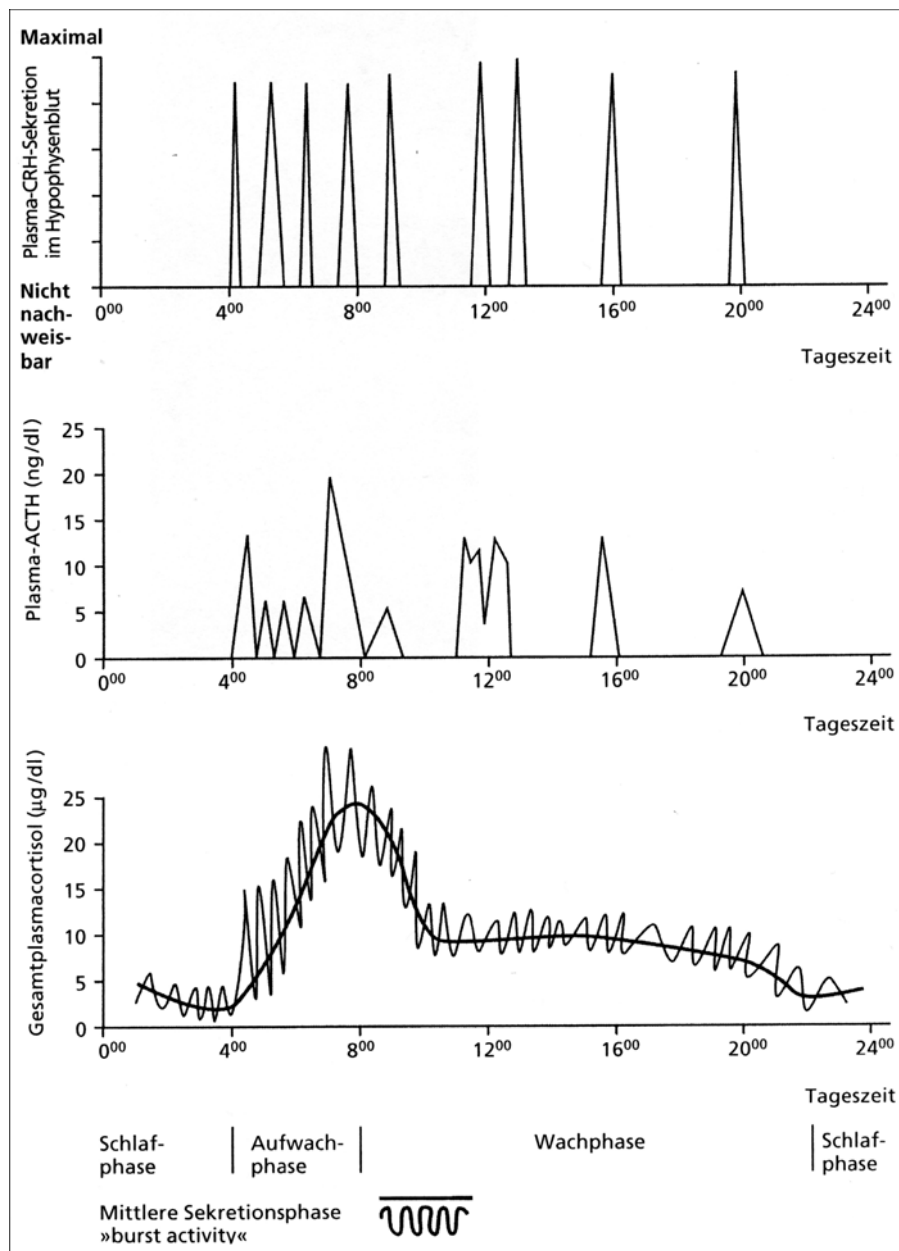


Abbildung 6: Tageszeitabhängige Cortisol-, ACTH-, und CRH-Produktion (aus: Hatz, 1998)

Ein weiterer zentraler primärer Oszillator neben dem Nucleus suprachiasmaticus ist der Nucleus ventromedialis im Hypothalamus, über den unter anderem Glucose- und Insulinspiegel gesteuert werden.

Aufgrund der uns heute vorliegenden Informationsquellen kann man davon ausgehen, dass die Stimulierbarkeit der HHNA durch die zugrunde liegende zirkadiane Rhythmik beeinflusst wird. Es wurde eine klare Cortisolreaktion auf die Einnahme einer Mahlzeit um die Mittagszeit, nicht jedoch auf eine vergleichbare Mahlzeit am Abend gezeigt (Brandenberger, Follenius & Hietter, 1982). Im Weiteren konnte durch eine 30-minütige Belastung mit Fahrradergometrie um 7:00 Uhr morgens eine signifikant höhere Cortisolreaktion aufgezeigt werden als um 24:00 Uhr und um 19:00 Uhr (Kanaley et al., 2001).

Der Einfluss veränderter Hell-Dunkel-, beziehungsweise veränderter Schlaf-Wach-Zyklen auf die zirkadiane Cortisolrhythmik, insbesondere bei Schichtarbeit, wird in Abschnitt 2.3.5 dargestellt.

### **2.3.3 Dysregulation der Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrindenachse**

Was sind eigentlich die Ursachen für das enorme Interesse der Biopsychologie, insbesondere der biopsychologischen Stressforschung, an der Regulation der HHNA? Zur Beantwortung dieser Frage sind hier im Wesentlichen drei sich überschneidende Bereiche zu nennen:

Erstens ist die HHNA ein sehr komplexes System mit äußerst vielseitigen Funktionen. Cortisol beeinflusst unter anderem metabolische Funktionen, das kardiovaskuläre System, das Immunsystem, das Zellwachstum und das Zentrale Nervensystem (Chrousos, 1998; Sapolsky, Romero & Munck, 2000; McEwen, 2003). Diese Systeme sind selbstverständlich auch für psychische Funktionen von größter Bedeutung. Cortisol beziehungsweise ACTH beeinflussen maßgeblich Aufmerksamkeits- und Gedächtnisprozesse (Het et al., 2005) sowie die Schlafarchitektur (Kirschbaum & Hellhammer, 1999).

Zweitens werden HHNA-Reaktionen, besonders Cortisolreaktionen, als biologischer Indikator einer akuten psychischen Stressbelastung genutzt. Wie schon vor mehr als 30 Jahren festgestellt wurde, ist insbesondere dann eine stressbedingte HHNA-Aktivierung zu beobachten, wenn eine Situation als neu und unvorhersehbar wahrgenommen wird und es zu einer angespannten Anti-

zipation sowie einer Ich-Beteiligung („ego-involvement“) kommt (Mason, 1971). Eine aktuelle Meta-Analyse von Dickerson & Kemeny zu Laborstudien zur Induktion einer akuten psychischen Stressbelastung kommen zu dem Schluss, dass Situationen dann eine Cortisolreaktion hervorrufen, wenn sie als unkontrollierbar erlebt werden und das Element einer sozial-evaluativen Bedrohung enthalten (Dickerson & Kemeny, 2004).

Der dritte Bereich steht nun im Mittelpunkt des vorliegenden Kapitels. Wir wissen einerseits, dass die HHNA in der Lage ist, auf wechselnde Anforderungen flexibel zu reagieren und ihre Integrität über kompensatorische Prozesse auf hypothalamischer, hypophysärer oder adrener Ebene, beziehungsweise indirekt auf der Ebene der glucocorticoidsensitiven Zielgewebe, zu gewährleisten. Andererseits kann es dennoch zu einer klinisch relevanten Dysregulation kommen. Mit Chrousos & Gold (1998) kann folgendes gesagt werden: „The HHNA helps to maintain basal and stress related homeostasis of central nervous system (CNS), cardiovascular, and immune functions. Dysregulation of this axis is involved in several behavioral, circulatory, endocrine/metabolic and immune disorders“.

Somit gilt es als gesichert, dass eine chronische HHNA Dysregulation mit der Entstehung und dem Verlauf einer Reihe von Gesundheitsstörungen assoziiert ist. Zur Vereinfachung lässt sich vorstellen, dass beispielsweise genetische Faktoren, pränatale Einflüsse oder frühkindliche Erfahrungen für Effekte von chronischer Stressbelastung auf die HHNA Regulation prädisponieren können. Allerdings wird bezüglich der Rolle von Stress in der Pathogenese kritisch diskutiert, dass eine Dysregulation der HHNA und anderer Systeme zwar mit einer Vielzahl von Krankheiten in Verbindung steht, dass jedoch die Rolle von Stress bei der Auslösung von Erkrankungen meist ungenau beschrieben ist. Bei den meisten stressbezogenen Erkrankungen, von denen Menschen betroffen sind, scheint Stress nicht die einzige oder auch nur die hauptsächliche Rolle zu spielen, sondern trägt in variablem Ausmaß zur Verursachung, Aggravierung oder Chronifizierung einer Erkrankung bei (Vanitallie, 2002).

Einige Befunde zu Veränderungen der HHNA Regulation bei chronischer Stressbelastung werden nun im Weiteren besprochen. Als problematisch an der Untersuchung der Auswirkungen dauerhafter Stressbelastungen erscheint die geringe Einigkeit über die Definition des Begriffes „chronisch“. Es werden hier einige der humanexperimentellen Untersuchungen dargestellt, in denen Stressbelastungen über eine Dauer von Monaten bis Jahren untersucht wurden (Rose, 1984; Kirschbaum & Hellhammer, 1999). Tierexperimentellen Untersuchungen, die chronischen Stress als vergleichsweise kurz andauernden Stress verstehen, werden an dieser Stelle ausgeklammert.

Durch verschiedene Untersuchungen wird eher eine verminderte Aktivität der HHNA bei chronischer Stressbelastung nahegelegt. Im Bereich beruflicher Stressbelastung zeigten sich beispielsweise bei Sanitätern verringerte Cortisolspiegel an Arbeitstagen im Gegensatz zu den arbeitsfreien Tagen (Dutton et al., 1978). Auch die wahrgenommene Arbeitsbelastung scheint dabei in Hinblick auf die HHNA Funktion eine Rolle zu spielen. So zeigten stark belastete Mitarbeiter der US Raumfahrtbehörde niedrigere morgendliche Cortisolwerte gegenüber weniger belasteten Arbeitnehmern (Dutton et al., 1978). Es fand sich bei Lehrern mit Burnout geringere Cortisolwerte als bei Lehrern ohne Burnout (Pruessner, Hellhammer & Kirschbaum, 1999). Neben diesen Studien zu alltäglichen Arbeitsstressoren liegen auch eine Reihe von Befunden vor, die mit traumatischen Ereignissen assoziiert sind (Heim et al., 2000b). Schon im Jahre 1963 fanden Friedman und Mitarbeiter bei Eltern, deren Kinder an Leukämie erkrankt waren, über mehrere Monate hinweg deutlich verringerte Urinwerte des Cortisolmetaboliten 17-Hydroxycorticosteron (Friedman, Mason & Hanburg, 1963). Im Zusammenhang des Vietnamkrieges wiesen dort stationierte Soldaten, deren Einheit dauerhaft unter der Bedrohung von Angriffen stand, ebenfalls unterdurchschnittliche 17-OHCS Werte auf; diese lagen an antizipierten Angriffstagen sogar noch niedriger. Es konnten ähnliche Befunde bei in Vietnam stationierten Ärzten gezeigt werden: speziell an Tagen mit Hubschraubereinsätzen lagen die 17-OHCS Werte niedriger als an freien Tagen (Bourne, Rose & Mason, 1968). Verringerte Plasmacortisolreaktionen konnten auch bei Bosnischen Kriegsgefangenen direkt nach ihrer Befreiung gemessen

werden (Dekaris et al., 1993). Korrespondierend zu diesen Befunden zeigt sich in der Regel eine veränderte HHNA-Aktivität im Sinne eines Hypocortisolismus (Heim, Ehlert & Hellhammer, 2000a) auch bei Patienten mit Posttraumatischer Belastungsstörung (Yehuda, 1997; Vanitallie, 2002).

Neben diesen Befunden, die eine Hypoaktivität der HHNA bei dauerhafter Belastung nahe legen, gibt es andererseits auch Arbeiten, die auf eine Veränderung im Sinne einer Hyperaktivität des Systems hindeuten. Schaeffer und Baum (1984) untersuchten 17 Monate nach dem schweren Unfall im Atomreaktor Harrisburg Personen, die in der Nähe des Reaktors lebten und fanden im Vergleich zu unbelasteten Personen erhöhte Urincortisolwerte. Deutlich erhöhte Speichelcortisolwerte konnten auch bei Angehörigen der Teheraner Botschaft nachgewiesen werden, die sich für 444 Tage im Iran in Geiselhaft befunden hatten (Rahe et al., 1990). In weiteren Untersuchungen an chronisch belasteten Berufsgruppen, beispielsweise an Piloten (Kakimoto et al., 1988), Fluglotsen (Hale, Williams & Smith, 1971; Rose, Jenkins & Hurst, 1982) oder medizinischem Personal (Coeck et al., 1991), zeigten sich bei Messungen am Arbeitsplatz ebenfalls höhere Cortisolwerte als unter Ruhebedingungen und im Vergleich mit Kontrollgruppen. Ebenso scheint die subjektiv belastende Bewertung einer Lebenssituation von Bedeutung für die HHNA-Funktion zu sein. Personen, die ihre derzeitige Arbeitslosigkeit als belastend einstufen, zeigten im Vergleich zu subjektiv relativ unbelasteten Personen in der gleichen Lebenssituation höhere freie Cortisolwerte im Tagesprofil (Ockenfels et al., 1995). Ebenso konnten bei Studierenden, die über chronische Arbeitsüberlastung berichteten, im Vergleich zu unbelasteten Studierenden höhere freie Cortisolwerte nach dem Erwachen beobachtet werden (Schulz et al., 1998). Bei Probanden, die über chronischen Stress durch ein hohes Maß an Sorgen, sozialer Belastung oder Mangel an sozialer Anerkennung berichteten, wurden ebenfalls höhere freie Cortisolwerte nach dem Erwachen aufgezeigt (Wüst et al., 2000a).

Bislang konnte noch keine abschließende Klärung erfolgen, warum in Reaktion auf Belastung sowohl eine hyper- als auch eine hyporeaktive HHNA zu beobachten ist. Es wird diskutiert, dass die Hypo- beziehungsweise Hyperaktivität der Achse ein Charakteristikum bestimmter Krankheiten oder Stö-



rungen ist, wobei sich hier die Frage nach Ursache und Wirkung stellt. Im Weiteren könnten Art, Dauer und Intensität des Stressors die Entwicklung in die eine oder andere Richtung begünstigen (Kirschbaum & Hellhammer, 1999). Alternativ oder im Sinne einer Wechselwirkung können aber auch interpersonale Unterschiede (zum Beispiel genetischer Natur) dafür verantwortlich sein, dass sich eine Dysregulation als Hypoaktivität oder als Hyperaktivität ausbildet.

Ungeachtet aller Unklarheiten bezüglich der Kausalität und der zugrundeliegenden Mechanismen gibt es zahlreiche Belege für einen signifikanten Zusammenhang zwischen einer Dysregulation dieses stresssensitiven neuroendokrinen Systems und einer ganzen Reihe von Gesundheitsstörungen. Klare Zusammenhänge wurden unter anderem berichtet für entzündliche Erkrankungen (Buske-Kirschbaum et al., 1997; Chrousos, 2000; Buske-Kirschbaum et al., 2002), Fibromyalgie (Crofford et al., 1994; Torpy et al., 2000), Autoimmunprozesse (Weiner, 1991), das Metabolische Syndrom (Bjorntorp & Rosmond, 1999), Gedächtnisdefizite (Lupien et al., 2005) sowie Defizite in anderen kognitiven Funktionen (Belanoff et al., 2001), Posttraumatische Belastungsstörung (Yehuda, 1997) und Depression (Checkley, 1996; Holsboer, 2000; Belanoff et al., 2002). Umfassende Übersichten zu pathogenetischen Mechanismen stressbezogener beziehungsweise HHNA-bezogener Gesundheitsstörungen finden sich bei Chrousos & Gold (1992), McEwen (1998a), Raison & Miller (2003) sowie de Kloet und Mitarbeitern (2005).

#### **2.3.4 Charakterisierung der Aktivität der Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrindenachse**

Essentiell für die Erforschung der HHNA ist die Verfügbarkeit von Messverfahren, mit denen die Aktivität dieses Systems angemessen erfasst werden kann. Die Charakterisierung der HHNA-Aktivität ist allerdings mit einer Reihe methodischer Probleme verbunden. Ein Grund hierfür ist sicherlich die große interindividuelle Variabilität sowohl basaler als auch stimulierter HHNA-Aktivität, die ein seit langem bekanntes und konsistentes Merkmal dieser Achse darstellt (Mason, 1968). Es ist deshalb auch meist nicht möglich Angaben zu Normwerten zu machen, auf deren Grundlage beispielsweise entschieden werden könn-

te, ob eine einzelne Person zu hohe oder zu niedrige basale Cortisolspiegel aufweist (Patienten mit manifesten endokrinologischen Erkrankungen ausgenommen). Die HHNA ist durch eine bemerkenswerte Adaptationsfähigkeit gekennzeichnet, die dem Überleben und der Gesunderhaltung des Individuums äußerst dienlich ist. Die besondere Herausforderung für die Humanforschung besteht darin, dass viele der Strukturen, in denen solche adaptiven Prozesse auftreten, wie im Hippocampus oder im Hypothalamus, nicht direkt zu beobachten sind. Ebenso sei hier auf die hohe Zielgewebespezifität von Glucocorticoideffekten hingewiesen, welche ebenfalls zur Komplexität beiträgt. In den Untersuchungen von Ebrecht et al. (2000) fanden sich keinerlei bedeutsame Assoziation zwischen den individuellen Reaktionen auf Stimulationstests zur Einschätzung der Glucocorticoidsensitivität dreier verschiedener Zielgewebe (Hypophyse, Leukozyten und subdermale Blutgefäße); die molekularen Hintergründe dieser Sensitivitätsunterschiede sind derzeit nur teilweise bekannt (Bodwell et al., 1998; Breslin, Geng & Vedeckis, 2001; Turner & Muller, 2005).

Aus diesen und weiteren Gründen erscheint es notwendig, Methoden zur Erfassung der Aktivität der einzelnen Regulationsebenen der HHNA zur Verfügung zu stellen, soweit man beim Menschen die Möglichkeit dazu findet. Dabei sind Verfahren zur Charakterisierung sowohl der basalen als auch der stimulierten HHNA-Aktivität im Fokus des Interesses. Es kann jedoch nur eingeschränkt auf bewährte Methoden der klinischen Endokrinologie zurückgegriffen werden, da diese zur Aufdeckung subklinischer Unterschiede sich nur bedingt eignen. Die HHNA ist ein dynamisches und besonders durch situative Faktoren beeinflusstes System, und so sind beispielsweise Cortisolwerte, die unter Ruhebedingungen ermittelt werden, nur bedingt zeitstabil. Deshalb ist es wichtig, Indikatoren basaler HHNA-Aktivität zu entwickeln, die einerseits eine Praktikabilität, andererseits eine verhältnismäßig hohe Stabilität über verschiedene Messzeitpunkte hinweg aufweisen, um den Anteil des erwartbaren Personenfaktors an der Ausprägung des Messwertes zu maximieren.

Im Verlauf der vorliegenden Untersuchung wurden keine Verfahren zur Stimulation der HHNA durchgeführt. Aus diesem Grunde sollen Protokolle zur Charakterisierung der HHNA Reaktivität an dieser Stelle nicht detailliert vorge-

stellt werden. Als Hinweis sei hier jedoch erwähnt, dass in den vergangenen rund zwei Jahrzehnten bei der Entwicklung entsprechender Methoden große Fortschritte gemacht wurden. Nennenswert sind hier unter anderem die Etablierung modifizierter pharmakologischer Stimulationstests - zum Beispiel der niedrig dosierte Dexamethason Suppressionstest (Yehuda et al., 1993) oder der Dexamethason-CRH-Test (Heuser, Yassouridis & Holsboer, 1994) - sowie Verfahren zur Einschätzung der Glucocorticoidsensitivität einiger Zielgewebe beim Menschen (DeRijk et al., 1996; Noon et al., 1996; DeRijk et al., 1997). Von großer Bedeutung für die biopsychologische Stressforschung sind zweifellos auch Protokolle, die anhand der Induktion von psychischem Stress eine HHNA-Aktivierung auslösen. Vorrangig sei hier der „Trierer Sozialstress Test“ (Kirschbaum, Pirke & Hellhammer, 1993) zu nennen, bei dessen Konzeption versucht wurde, die „Mason-Faktoren“ Neuigkeit, Unvorhersehbarkeit, angespannte Antizipation und Ich-Beteiligung (Mason, 1968), in einem Laborprotokoll umzusetzen. Der TSST besteht im Wesentlichen aus einer kurzen Vorbereitungsphase, die gefolgt wird von einem anschließenden fiktiven Stellenbewerbungsinterview und Kopfrechenaufgaben vor einem zweiköpfigen Bewertungsgremium. Begleitet wird dieses mit einer Kamera und einem Gerät zur Tonaufzeichnung im TSST Raum. In den letzten zehn Jahren hat sich der TSST zu einem international bekannten Standardprotokoll entwickelt, das weltweit in zahlreichen Laboratorien mehr als 4000 Mal durchgeführt wurde. Der TSST führt bei der Erstexposition verlässlich bei 70-80 % der Probanden zu einem deutlichen Anstieg der Cortisolspiegel. Mittlerweile wurden erhebliche Einflüsse auf zahlreiche andere Parameter berichtet, einschließlich ACTH, Katecholamine, Blutdruck, Herzrate und eine Reihe von Immunparametern.

Der folgende Abschnitt beschränkt sich nun auf die Darstellung von Verfahren zur Charakterisierung der basalen HHNA-Aktivität.

#### *2.3.4.1 Beurteilung der basalen HHNA-Aktivität*

In früheren Zeiten wurden zur Beurteilung der basalen Aktivität der HHNA häufig einmalige Cortisolmessungen zwischen 08:00 Uhr und 09:00 Uhr

morgens vorgenommen. Allerdings wurde aufgezeigt, dass dieses Maß ausgesprochen hohen intraindividuellen Schwankungen unterliegt (Coste et al., 1994; Schulz & Knabe, 1994). Es mag bedingt geeignet sein, um zum Beispiel Patienten mit Nebenniereninsuffizienz von Gesunden zu unterscheiden, jedoch schwerlich, um graduellere Unterschiede zwischen Patienten- oder Probandengruppen erfassen zu können.

#### *Tages-, 24-Stunden-, und Kurz-Profile sowie Urinmessungen*

Um eine faire Bewertung der basalen Cortisol- und ACTH-Sekretion zu erreichen, kann man engmaschige 24-Stunden-Profile verwenden, bei denen regelmäßig Blutproben gewonnen werden (Weitzman et al., 1971; Van Cauter et al., 1994; Weibel et al., 1995). Diese und ähnliche Verfahren sind jedoch durch einen sehr hohen Zeitaufwand gekennzeichnet und sind, im Falle von Messungen im Blut invasiv. Sie sind außerdem auf die Anwendung im Schlaflabor beschränkt, um auch nächtliche Probensammlungen zu ermöglichen. Dies hat unter anderem zur Folge, dass mit diesen Verfahren nur kleine Stichproben unter relativ künstlichen Bedingungen untersucht werden können.

Als weitere Möglichkeit bietet sich die Messung von Cortisol aus dem Sammelurin an. Hier unterscheidet man zwischen Bestimmungen aus 24-Stunden-Sammelurin und Nachturin. Beim ersten Verfahren lässt sich somit ein Parameter zur Beurteilung der Gesamtsekretion über den kompletten Tagesverlauf feststellen, während das zweite Verfahren eine Aussage zur Cortisolsekretion in der Nacht ermöglicht. Jedoch stößt die Messung von Cortisol im Sammelurin häufig auf geringe Akzeptanz der Probanden und birgt verschiedene Fehlerquellen.

Deshalb bietet sich für die Untersuchung größerer Stichproben in ambulativen Studien die Messung von Cortisol aus dem Speichel an (Kirschbaum, 1989; Kirschbaum & Hellhammer, 1994, 2000). Sollten engmaschige Speichelcortisolprofile aus Kostengründen oder aufgrund versuchsplanerischer Überlegungen nicht möglich sein, kann auch beispielsweise ein sogenanntes „Cortisolkurztagesprofil“ erhoben werden. Die Probanden sind dabei angehalten,

Speichelproben um 08.00 Uhr, 11.00 Uhr, 15.00 Uhr und 20.00 Uhr zu sammeln. Dieses Verfahren liefert keine Informationen über die exakte Tagesrhythmik, erlaubt jedoch einige Rückschlüsse auf das generelle Sekretionsniveau und den ungefähren Verlauf.

Dieses Verfahren fand unter anderem Anwendung in einer Zwillingsstudie, die zum Ziel hatte, die Heritabilität der basalen Cortisolsekretion zu untersuchen (Wüst et al., 2000a).

### *Die Cortisolaufwachreaktion (CAR)*

Schon mehrere Untersuchungen konnten bis dato aufzeigen, dass in engem zeitlichen Zusammenhang mit dem morgendlichen Erwachen ein Anstieg der freien Cortisolwerte erfolgt (Späth-Schwalbe et al., 1992; Linkowski et al., 1993; Van Cauter et al., 1994). Auf der Grundlage dieser Beobachtungen wurde zu diesem Zeitpunkt erstmals in einer Arbeit aus Trier vorgeschlagen, den freien Cortisolanstieg nach dem Erwachen als neuen Indikator der basalen HHNA-Aktivität zu verwenden (Pruessner et al., 1997). In den darauf folgenden Jahren wurden in einer ganzen Reihe von Studien Assoziationen zwischen dem Cortisolaufwachsen und biopsychologisch relevanten Variablen gefunden. Bei der Bestimmung des Cortisolaufwachsen sammeln die Probanden direkt nach dem Erwachen eine Speichelprobe, und weitere drei Proben im Laufe der darauf folgenden Stunde. Obwohl in der Arbeit von Pruessner und Mitarbeitern noch ein leicht anderes Protokoll gewählt wurde, können die Messzeitpunkte +0, +30, +45 und +60 Minuten mittlerweile als konstituiert gelten. Beobachtungen zeigen, dass innerhalb der ersten 30 Minuten nach dem Erwachen ein Anstieg der freien Cortisolwerte um 50 bis 100 % erfolgt und dass erhöhte Cortisolwerte noch bis eine Stunde nach dem Erwachen nachweisbar bleiben (Pruessner et al., 1997).

Durch eine umfangreiche Stichprobe von 509 Probanden wurde dieses neue Maß in einer sich anschließenden Arbeit evaluiert (Wüst et al., 2000b). 319 Frauen und 190 Männer sammelten an zwei aufeinander folgenden Tagen Speichelproben zur Bestimmung des Cortisolaufwachsen (siehe Abbil-

dung 7). Mit einem mittleren Cortisolanstieg um 50 % zum Zeitpunkt +30 Minuten und einem noch um 34 % erhöhten Cortisolwert zum Zeitpunkt +60 Minuten wurden die von Pruessner et al. berichteten Befunde bestätigt. Dies galt ebenso für die Retest Reliabilität, die für die Fläche unter der Kurve  $r=.63$  betrug. Sie lag somit deutlich über den für Einzelmessungen am Morgen ermittelten Werten, die ohne Bezug zum Aufwachzeitpunkt durchgeführt wurden. Im Weiteren wurde als wichtiger Kennwert für die Eignung dieses neuen Indikators ermittelt, wie viele Probanden eine Erhöhung des Hormonspiegels zeigten. Die ermittelten 76.8 % belegten eine erfreulich hohe Konsistenz des Cortisolaufwachanstieges. In anderen Arbeiten wurde festgestellt, dass früheres Erwachen mit einem höheren (Edwards et al., 2001; Kudielka & Kirschbaum, 2003) oder niedrigerem Aufwachanstieg einhergeht (Hucklebridge et al., 2000).

Dem Grund für diese widersprüchliche Befundlage wurde in einer weiteren Studie nachgegangen (Federenko et al., 2004). An der Untersuchung nahmen 24 im Schichtdienst tätige Krankenschwestern und 31 Studentinnen teil. Von den Krankenschwestern wurde erwartet, dass sie Speichelproben zur Ermittlung des Cortisolaufwachanstieges an den jeweils ersten beiden Tagen der Frühschicht (Erwachen zwischen 04:00 und 05:30 Uhr), Spätschicht (Erwachen zwischen 06:00 und 09:00 Uhr) und Nachtschicht (Erwachen zwischen 11:00 und 14:00 Uhr) sammelten.

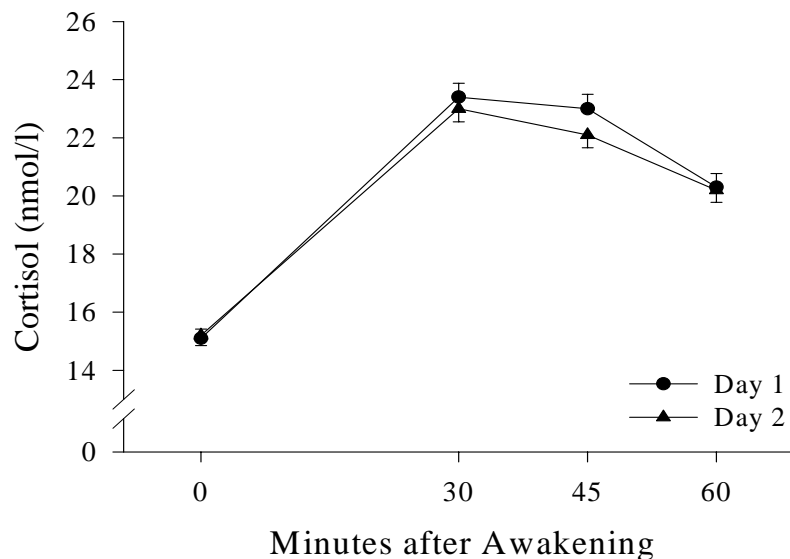


Abbildung 7: Mittlere Cortisolaufwachreaktion an zwei Tagen bei 509 Probanden mit normalem Schlaf-Wach-Rhythmus (aus: Wüst et al., 2000b)

Die Studentinnen wurden angehalten Speichelproben nach einem Schlaf am späten Nachmittag (mittlere Dauer: 105 Minuten, Erwachen zwischen 18.45 und 20.30 Uhr) zu sammeln. Wie in Abbildung 8 dargestellt, fielen die mittleren Cortisolaufwachsenstiege in der Frühschicht signifikant höher aus als in den anderen beiden Schichten. Der mittlere Cortisolaufwachsenstieg in der Spätschicht war quasi identisch mit dem bei Wüst et al. (2000b) berichteten Anstieg. Knapp 90 % aller Probanden dieser Studie hatten eine Aufwachzeit zwischen 06:00 und 09:00 Uhr angegeben und lagen damit zeitlich in dem Bereich, in dem auch die Krankenschwestern in der Spätschichtbedingung erwachten. Die Gruppe der Studentinnen zeigte im Mittel kein Anstieg, sondern einen der zirkadianen Rhythmik entsprechenden leichten Abfall der Cortisolspiegel in der ersten Stunde nach dem frühabendlichen Erwachen. Diese Ergebnisse sprechen dafür, dass ein Einfluss der Aufwachzeit auf den Cortisolaufwachsenstieg zu beobachten ist, sollte die Aufwachzeit in der untersuchten Stichprobe deut-

lich variieren. Ebenso lässt sich festhalten, dass das Aufwachen an sich offenbar keine hinreichende Bedingung für das Auftreten eines Cortisolaufwachtanstieges ist.

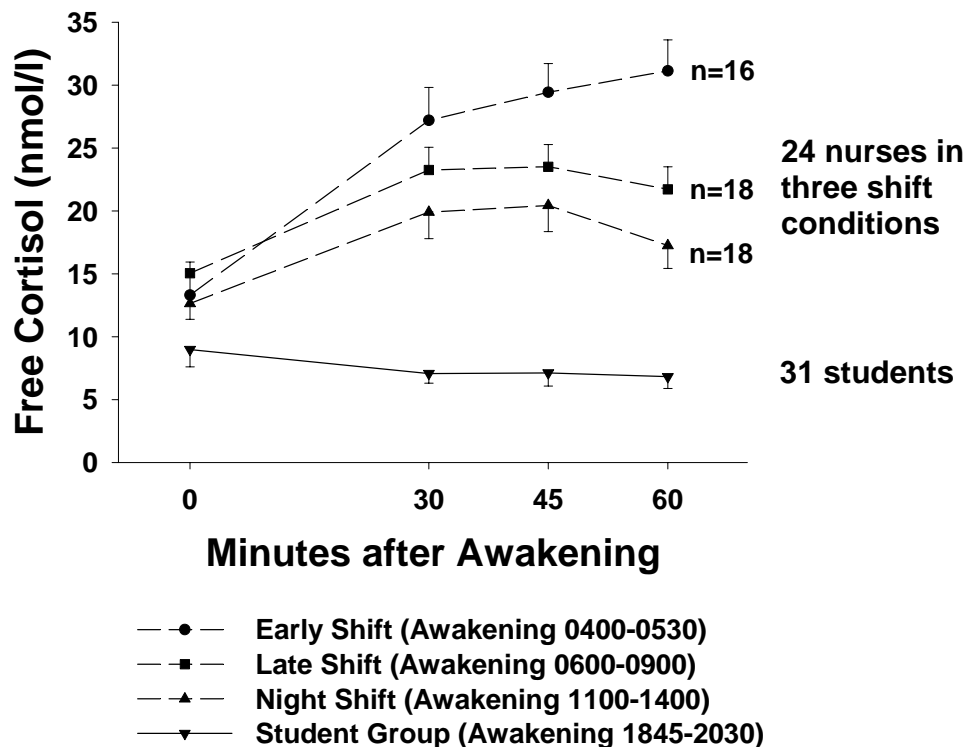


Abbildung 8: Mittlere Cortisolaufwachreaktion bei im Schichtdienst tätigen Krankenschwestern mit unterschiedlichen Aufwachzeiten sowie bei Studentinnen nach Schlaf am Nachmittag (aus: Federenko et al., 2004)

Das Maß „Cortisolaufwachtanstieg“ fand in den letzten Jahren Einzug in eine Reihe von Studien, und es fanden sich dabei unter anderem veränderte Cortisolaufwachtanstiege in Abhängigkeit verschiedener Variablen, wie dem Geschlecht (Pruessner et al., 1997; Wüst et al., 2000b), dem Alter (Kudielka & Kirschbaum, 2003), chronische Schmerzen (Geiß et al., 1997), selbstberichteter chronischer Stressbelastung (Schulz et al., 1998; Wüst et al., 2000a), Burnout (Pruessner et al., 1999), dem allgemeinen Gesundheitsstatus (Kudielka & Kirschbaum, 2003) und schließlich der Depressivität (Pruessner et



al., 2003). Ein guter Literaturüberblick dazu findet sich bei Clow und Mitarbeitern (2004).

Obwohl inzwischen eine beachtliche Anzahl von Studien vorliegt, sind die neuroendokrinen Grundlagen des Cortisolanstieges am Morgen bis heute nicht hinreichend bekannt. Dazu wurde vor kurzem eine Studie veröffentlicht (Wilhelm et al., in Druck). Die Leitfragen der Studie lauteten: Wie zeigt sich der in Feldstudien zu beobachtende Cortisolaufwachsenstieg im Schlaflabor, wenn der Einfluss potenziell konfundierender Variablen, wie den Lichtverhältnissen (Scheer & Buijs, 1999), sorgenvollem Grübeln oder körperlicher Aktivität nach dem Erwachen ausgeschaltet wird? Sind Cortisolspiegeländerungen nach dem Erwachen somit etwa nur die kontinuierliche Fortführung des seit längerem bekannten Cortisolanstieges während der zweiten Nachthälfte (Späth-Schwalbe et al., 1992)? Lässt sich der potentiell zu beobachtende Cortisolaufwachsenstieg auch im ACTH nachweisen? Wird der potentiell beobachtbare Cortisolaufwachsenstieg durch (elektrophysiologisch erfasste) Schlafparameter beeinflusst?

Bei der Untersuchung dieser Fragen wurden 17 männliche Probanden gebeten, eine Adaptations- und eine Experimentalnacht im Schlaflabor zu verbringen, nachdem sie zuvor an zwei Tagen gemäß den üblichen Instruktionen zu Hause Speichelproben zur Bestimmung des Cortisolaufwachsenstieges gesammelt hatten. Während der Experimentalnacht wurde kontinuierlich das Schlaf-EEG aufgezeichnet. Zusätzlich wurden 12 Blutproben in 30-Minuten-Intervallen (ab 01:30 Uhr) sowie fünf weitere Blutproben in der ersten Stunde nach dem Erwachen im 15-Minuten-Takt aus einer Verweilkanüle für die spätere Analyse von Gesamtplasmacortisol und ACTH abgenommen. Dem Erwachen folgend wurden vier Speichelproben nach dem üblichen Protokoll gewonnen. In der Auswertung der polysomnographischen Aufzeichnungen zeigte sich, dass die Probanden (mit einer Ausnahme) bis zum Zeitpunkt des Weckens (um 07:00 Uhr) tatsächlich geschlafen hatten. Nachdem die Probanden geweckt wurden, verblieben sie bis zum Abschluss der Probensammlung (08:00 Uhr) liegend im Bett bei ausgeschaltetem Licht. Die zentralen Untersuchungsergebnisse zeigten auf, dass sowohl im Speichel- als auch im Serum-

cortisol ein signifikanter Cortisolanstieg nach dem Erwachen festgestellt werden konnte. Die im Schlaflabor beobachteten Cortisolanstiege im Speichel unterschieden sich nicht signifikant von den Aufwachanstiegen, die unter weitgehend unkontrollierten Bedingungen zu Hause ermittelt wurden (tendenziell zeigte sich ein etwas höherer Anstieg unter der Laborbedingung). Da sich auch ein signifikanter Anstieg im ACTH ergab, kann man davon ausgehen, dass der Cortisolaufwachanstieg in jedem Fall zumindest partiell hypophysär vermittelt wird. Ebenso konnte erstmals aufgezeigt werden, dass die gesteigerte HHNA-Aktivität nach dem Aufwachen nicht nur eine schlichte Fortführung der nächtlichen Aktivierung dieser Achse darstellt. Regressionsanalytische Auswertungen der Serumcortisol- und ACTH-Verläufe zeigten, dass die Anstiege in beiden Analyten nach dem Erwachen signifikant steiler ausfielen als während der zweiten Nachthälfte. Jedoch fand sich kein konsistenter Zusammenhang zwischen den ermittelten Schlafparametern (Dauer der einzelnen Schlafstadien, Schlaf-, REM-, Slow Wave Sleep-Latenz etc.) und dem Cortisolaufwachanstieg. Es scheint so zu sein, dass der Cortisolaufwachanstieg, zumindest bei jungen Männern mit gesundem Schlaf, relativ losgelöst von der nächtlichen Schlafarchitektur erfolgt.

#### 2.3.4.2 *Intervenierende Variablen*

Bei der vorliegenden Studie zu Effekten von Schichtarbeit auf die basale Cortisolsekretion ist erheblich, ob Personenvariablen, wie beispielsweise das Geschlecht und das Alter, einen Einfluss auf die HHNA-Aktivität ausüben. Alle diesbezüglichen Befunde sind für sich genommen relevant. Es werden unter anderem etwa Geschlechtsunterschiede in der HHNA-Aktivität im Zusammenhang mit deutlichen Prävalenzunterschieden verschiedener Erkrankungen bei Männern und Frauen diskutiert. In dem hier dargestellten Kontext erscheinen entsprechende Befunde aus einem anderen Grund wichtig. Es geht um die Frage, ob die Unterschiede zwischen Personen im Sinne einer Einflussnehmenden und gegebenenfalls zu kontrollierenden Variablen mitbetrachtet wer-

den müssen. Es sei hier erneut erwähnt, dass sich die Ausführungen weiterhin auf die basale HHNA-Aktivität konzentrieren, da im vorliegenden Projekt nur diese erfasst wurde.

### *Alter*

Die Literatur zeigt uns, dass bei Nagetieren im Alter ein Abbau der Glucocorticoid- und Mineralocorticoidrezeptoren mit daraus resultierendem verringertem, negativem Feedback und höherer HHNA-Aktivität gut dokumentiert ist (Sapolsky, 1992); demgegenüber sind die Befunde im Humanbereich heterogener. Verschiedene Übersichtsarbeiten (Seeman & Robbins, 1994) zeigen einen eher geringen Einfluss des Lebensalters auf die basale HHNA-Aktivität bei gesunden Probanden auf. Diese Befunde werden auch gestützt durch korrespondierende Ergebnisse der repräsentativen „Massachusetts Male Aging Study“ (Gray et al., 1991), in der 1709 Probanden untersucht wurden und kein Zusammenhang zwischen dem Lebensalter und der basalen HHNA-Aktivität gefunden werden konnte.

In einer Reanalyse von sieben Studien zeigten Van Cauter und Mitarbeiter (1996) jedoch auf, dass die mittlere Gesamtcortisolkonzentration vom 20. bis 87. Lebensjahr um 20-50 % ansteigt, die Höhe des nächtlichen Nadirs positiv mit dem Lebensalter korreliert und die Gesamtcortisolspiegel nach dem Erwachen bei Frauen, nicht jedoch bei Männern, mit dem Lebensalter ansteigen. Lupien et al. (1996) beobachteten in einer Längsschnitt-Untersuchung mit ausschließlich älteren Probanden Subgruppen von Probanden, deren mittlere Plasmacortisolspiegel stündlich über 24 Stunden gemessen über die Jahre anstiegen, abfielen oder unverändert blieben. Auf der Grundlage dieser Daten mit ausschließlichen Berichten über Gesamtcortisolwerte wurden daraufhin in zwei Studien freie Morgencortisolprofile bei gesunden und jüngeren im Vergleich zu älteren, männlichen (Kudielka et al., 2000) und weiblichen Probanden (Kudielka et al., 1999) untersucht. Alle Untersuchungsgruppen zeigten den typischen Morgencortisolanstieg in Relation zum morgendlichen Erwachen. Es ergab sich jedoch weder im Vergleich von gesunden, jüngeren, erwachsenen Männern versus älteren Männern, noch im Vergleich von jüngeren, prämeno-

pausalen Frauen versus älteren, postmenopausalen Frauen ein signifikanter Einfluss des Alters auf die Profilverläufe im freien Morgencortisol. In beiden Studien konnten weder signifikante Haupteffekte des Alters noch diesbezügliche Interaktionseffekte aufgezeigt werden. In nur einer Studie mit einer deutlich umfangreicheren Stichprobe zeigten sich signifikante, jedoch sehr geringfügige Alterseffekte (4 % aufgeklärte Varianz) (Kudielka & Kirschbaum, 2003). Diese Ergebnisse bekräftigen die Annahme, dass das Lebensalter an sich nur einen eher geringen Einfluss auf den Verlauf des Morgencortisolprofils hat.

#### *Geschlecht, Menstruationszyklus und orale Kontrazeptiva*

Bei der Frage nach dem Einfluss von Geschlecht, Menstruationszyklus und oralen Kontrazeptiva auf die HHNA-Aktivität wird uns besonders deutlich, dass basale von stimulierter Aktivität klar getrennt werden muss. Alle drei Variablen haben einen ganz erheblichen Effekt auf verschiedene HHNA-Reaktionen (Kajantie & Phillips, 2005; Kudielka & Kirschbaum, 2005). Demgegenüber sind die Unterschiede in der basalen HHNA-Aktivität weniger ausgeprägt beziehungsweise nicht vorhanden.

In vorliegenden Studien von Horrocks und Mitarbeiter (1990) sowie Roelfsema und Mitarbeiter (1993) zeigte sich eine bei Männern höhere Basissekretion von ACTH bei vergleichbarem gebundenem Plasmacortisol, was für eine höhere Nebennierenrindensensitivität für ACTH bei Frauen spricht. In anderen Zusammenhängen fanden sich bei Männern auch höhere Basiscortisolwerte als bei Frauen (Schoeneshoefer & Wagner, 1977; Laudat et al., 1988; Olsson et al., 1989).

Ein Geschlechtseffekt findet sich auch bei der Cortisolaufwachreaktion. In einer Untersuchung an insgesamt 509 Probanden (Wüst et al., 2000b) war der Spitzenwert 30 Minuten nach dem Erwachen bei Frauen und Männern praktisch identisch. Frauen zeigten anschließend jedoch einen deutlich geringeren Abfall im Speichelcortisol gegenüber den männlichen Probanden an den Messzeitpunkten +45 und +60 Minuten; dieser Befund bestätigte eine frühere Beobachtung in einer kleineren Kohorte (Pruessner et al., 1997). Es wurde kein signifikanter Geschlechtseffekt bei Kudielka und Kirschbaum (2003) festge-

stellt, obwohl auf deskriptiver Ebene ein ähnliches Reaktionsmuster zu beobachten war.

Während eine Studie (Pruessner et al., 1997) einen signifikanten Einfluss oraler Kontrazeptiva auf die Cortisolaufwachreaktion berichtet, fand sich kein entsprechender Effekt in größeren Kohorten (Wüst et al., 2000b; Kudielka & Kirschbaum, 2003). Ebenfalls konnte kein Einfluss des Menstruationszyklus festgestellt werden (Kudielka & Kirschbaum, 2003).

### *Rauchen*

Seit Ende der 60er Jahre existieren Befunde, die einen stimulierenden Effekt akuter Nikotin-Gabe auf die HHNA-Aktivität belegen (Hökfelt, 1961). Dabei muss allerdings erwähnt werden, dass die gewählten Nikotindosierungen in dieser und nachfolgenden Arbeiten zum Teil bei Weitem den Nikotingehalt kommerzieller Tabakwaren überschritten, und daher konnte von diesen Befunden nicht auf die Bedeutung „normalen“ Rauchverhaltens für die HHNA-Aktivität geschlossen werden.

In anderen Studien mit handelsüblichen Zigaretten wurde bei Rauchern und Nichtrauchern festgestellt, dass der Konsum von zwei Zigaretten der eigenen Marke auch bei habituellen Rauchern innerhalb von zehn Minuten im Gruppenmittel zu einem signifikanten Anstieg der Speichelcortisolspiegel führte (Kirschbaum, Wüst & Strasburger, 1992). Obwohl nach dem Konsum nur einer Zigarette der eigenen Marke im Gruppenmittel kein signifikanter Anstieg erfolgte, ließ sich aber dennoch bei 35 % der Probanden ein Cortisolanstieg von mindestens 2.5 nmol/l beobachten. Bei der Erhebung eines Cortisol-Tagesprofils (09:00 bis 21:00 Uhr, 20-minütiges Probenintervall) bei zehn Nichtrauchern und zehn Rauchern, welche ihre übliche Zigarettenanzahl konsumieren durften, zeigten sich im Tagesmittel signifikant höhere Werte bei den Rauchern.

In den darauf folgenden Jahren fanden sich in einer Reihe von Studien signifikante Effekte des Rauchens auf HHNA-Reaktionen, zum Beispiel nach Konfrontation mit dem TSST, so dass die Variable Rauchen in solchen Studien entweder ein Ausschlusskriterium darstellt oder statistisch kontrolliert wird. An-

dererseits scheint Rauchen keinen (Kudielka & Kirschbaum, 2003) oder einen nur geringfügigen Effekt (Wüst et al., 2000b; Clow et al., 2004) auf den Cortisolaufwachanstieg zu haben.

### *Geburtsgewicht*

Eine Reihe überzeugender Studien zeigt auf, dass niedriges Geburtsgewicht (absolut oder relativiert an der Körperlänge) assoziiert ist mit einem signifikant erhöhten Erkrankungsrisiko für kardiovaskuläre und metabolische Störungen im Erwachsenenleben. Hier seien Erkrankungen wie etwa Hypertonie, Koronare Herzerkrankungen, Typ II Diabetes, Insulinresistenz und Hyperlipidämie (Welberg & Seckl, 2001; Barker, 2002) erwähnt. Daneben finden sich auch Assoziationen mit psychischen beziehungsweise psychiatrischen Erkrankungen wie Depression, Schizophrenie und Autismus (Weinstock, 2001; Welberg & Seckl, 2001). Es kann mittlerweile als bekannt gelten, dass neben zahlreichen anderen während der Schwangerschaft wirkenden Faktoren, wie etwa Fehlernährung, Drogenkonsum oder Infektionen im Genitaltrakt, auch mütterlicher Stress während der Schwangerschaft einen negativen Einfluss auf die fetale Entwicklung haben kann (Hedegaard et al., 1993; Paarlberg et al., 1995; Paarlberg et al., 1999; Wadhwa, Sandman & Garite, 2001; Kramer, 2003). Tierstudien zeigten, dass einer der Mechanismen, der der Verbindung zwischen pränatalem Stress und späteren Störungen zugrunde liegen, vermutlich die „fetale Programmierung“ der HHNA ist (Weinstock, 1997; Welberg & Seckl, 2001; Huizink, Mulder & Buitelaar, 2004).

In Übereinstimmung mit den tierexperimentellen Befunden zeigten sich höhere Cortisolwerte nach einmaliger Cortisolmessung am Morgen (Phillips et al., 1998) und im 24h-Urin (Reynolds et al., 2001). Es fanden sich des Weiteren auch Hinweise auf einen Zusammenhang zwischen niedrigem Geburtsgewicht beziehungsweise pränatalem Stress beim Menschen und der HHNA-Reaktion auf akuten psychischen Stress (Wüst et al., 2005; Entringer et al., in Vorbereitung).

### *Psychologische Konzepte*

Man kann heutzutage auf eine ganze Reihe von Studien blicken, in denen ein Zusammenhang zwischen der Regulation der HHNA und verschiedenen mittels Fragebögen erhobenen psychologischen Konzepten untersucht wurde. Während in einigen dieser Untersuchungen Zusammenhänge nachgewiesen werden konnten, liegt ebenfalls eine Reihe von Untersuchungen vor, in denen solche Beziehungen nicht dokumentiert sind. In sehr wenigen Studien findet sich ein klarer Zusammenhang zwischen der subjektiv berichteten Stressbelastung und der HHNA-Funktion.

Relativ konsistente Zusammenhänge scheinen andererseits jedoch zu der Cortisolaufwachreaktion zu bestehen, die bei Probanden mit hoher chronischer Stressbelastung höher ausfällt (Schulz et al., 1998; Wüst et al., 2000a). Dennoch konnte für ein Cortisoltagesprofil kein Zusammenhang der subjektiv wahrgenommenen Stressbelastung erfasst werden (van Eck et al., 1996). Roy und Mitarbeiter (2001) konnten jedoch zeigen, dass jene Personen, deren Cortisolwerte nach Erreichen des Peaks stark absinken, während der Stressbelastung eine größere Aktivierung zeigen und mehr Stress im Monat vor der Untersuchung berichteten.

Hinsichtlich Ängstlichkeit liegen ebenfalls sehr heterogene Befunde vor. Während des Golfkrieges konnte in einer Studie an israelischen Einwohnern in Kriegsgebieten kein Zusammenhang zwischen basalen Cortisolwerten und der berichteten Ängstlichkeit aufgezeigt werden (Weizman et al., 1994). Bei der Vorführung eines belastenden Films über einen Zeitraum von zwei Stunden hinweg, zeigten nur die weniger ängstlichen Personen einen Anstieg der Cortisolwerte (Hubert & de Jong-Meyer, 1992). Bossert und Mitarbeiter (1988) konnten hingegen keinen Zusammenhang zwischen Ängstlichkeit und der über sechs Belastungssituationen hinweg gemittelten Cortisolreaktivität aufzeigen.

Die Assoziation zwischen klinisch manifester Depression und Cortisolspiegeln ist relativ gut untersucht (Checkley, 1996), jedoch sind die Befunde bezüglich depressiver Verstimmungen im Bereich der Untersuchung gesunder Probanden heterogener. Studien von van Eck und Mitarbeiter (1996) konnten keinerlei Zusammenhänge zwischen selbstberichteter Depressivität und der

Reaktion auf einen psychosozialen Stressor aufdecken. Demgegenüber zeigten Grossi und Mitarbeiter (1998) niedrigere basale und stimulierte Cortisolwerte bei Personen, die sich als depressiv beschrieben. Zorrilla und Mitarbeiter (1995) konnten in ihren Untersuchungen einen positiven Zusammenhang zwischen dem Selbstwertgefühl und basalen Cortisolwerten aufzeigen.

Im Cortisoltagesprofil (gemessen von 09:00 bis 21:00 Uhr, Probenentnahmen alle 30 Minuten) zeigten sich bei einer Stichprobe von N=81 jungen, gesunden Erwachsenen keinerlei Zusammenhänge mit den Eysenck'schen Persönlichkeitseigenschaften Extraversion, Neurotizismus oder Psychotizismus zeigten (Schommer et al., 1999).

Der Zusammenhang zwischen Cortisolaufwuchsanstiegen und einem ganz anderen, relativ stabilen Personenmerkmal wurde kürzlich von Kudielka und anderen untersucht (Kudielka et al., 2006a). Anhand des Owl-and-Lark-Questionnaire von Horne & Östberg (1976) wurden in einer Gesamtstichprobe von 112 männlichen, gesunden Zwillingen neun so genannte Morgenchronotypen und 29 Abendchronotypen festgestellt. Es wurde gezeigt, dass Morgentypen einen höheren Cortisolaufwuchsanstieg aufwiesen als Abendtypen, und dass dieser Effekt nicht auf unterschiedliche Aufwachzeiten oder Schlaflängen zurückzuführen war, da sich die Typen in der vorliegenden Stichprobe nicht signifikant bezüglich dieser Variablen unterschieden. Ferner blieb der beobachtete Effekt auch bei statistischer Kontrolle von individueller Aufwachzeit und Schlaflänge an beiden Messtagen erhalten. Die Ergebnisse werden diskutiert in Hinblick auf sowohl soziale als auch biologische Grundlagen, der als „Trait“ angesehenen Variable „morningness versus eveningness“. Besonders wichtig erscheint dabei der Nucleus Suprachiasmaticus (SCN) im Hypothalamus als dem wichtigsten anatomischen Locus der zirkadianen Uhr (siehe oben). Der SCN wird unter anderem auch für die unterschiedliche Thermoregulation über den Tag bei Morgen- und Abendchronotypen verantwortlich gemacht (Bailey & Heitkemper, 2001).



### **2.3.5 Cortisol und Schichtarbeit**

Besondere Bedeutung haben Befunde zum Einfluss von Schichtarbeit auf die Regulation der HHNA für die vorliegende Arbeit. Deshalb wird diesem Thema ein eigener Abschnitt gewidmet.

Verschiedene Studien belegen mehr oder weniger deutlich, dass Schichtarbeit, insbesondere Nachtschichten, zu Veränderungen der normalen Cortisolrhythmik führen. Einerseits kamen Arbeiten zu experimentell induzierter kurzfristiger Schichtarbeit (Fujiwara et al., 1992; Goichot et al., 1998) als auch andererseits Studien mit schichtarbeitendem Pflegepersonal unter naturalistischen Bedingungen (Costa et al., 1994; Kobayashi et al., 1997; Munakata et al., 2001; Fujiwara et al., 2004) zu dem Schluss, dass freie und Gesamtcortisolspiegel am Morgen bereits nach einer Nachtschicht erniedrigt sind. Diese Veränderung kann auf die Abwesenheit der mit dem morgendlichen Erwachen verbundenen Aktivierung (Van Cauter, Coevorden & Blackman, 1990) und auf eine Phasenverschiebung des Zeitpunktes des zirkadianen Spitzenwertes zurückgeführt werden (Motohashi, 1992). Ebenso scheint die Stimulierbarkeit der Hypophyse durch CRH durch Schichtarbeit beeinflusst zu werden. Nach einer Reihe von fünf Nachtschichten fand sich gegenüber Tagschichten ein signifikant verändertes Verhältnis von ACTH- und Cortisolreaktionen auf oCRH Gabe bei in Wechselschicht arbeitendem Pflegepersonal (Leese et al., 1996). In einer kontrollierten Schlaflaborstudie wurden die Gesamtcortisolspiegel in zehnminütigen Abständen während des Schlafes bei den Teilnehmern, die permanent in Nachtschicht arbeiteten, gemessen (Weibel et al., 1996; Weibel & Brandenberger, 1998). Obwohl die Schlafstruktur an dem veränderten Rhythmus (Wachphase in der Nacht, Schlafphase am Tag) angepasst war, fanden sich erhöhte Cortisolwerte während des gewohnten Tagesschlafes und veränderte Cortisolspiegel während der nächtlichen Arbeitsphase. Während die Akrophase, also der Zeitpunkt des Cortisolmaximums im zirkadianen Verlauf, dem veränderten Schlaf-Wach-Rhythmus annähernd angemessen um etwas 6,5 Stunden verschoben war, war der Nadir (der tiefste Wert) nur partiell um etwa drei Stun-

den verschoben und zeigte somit faktisch eine Entkopplung vom Schlaf-Wach-Rhythmus.

Angesichts der zunehmenden gesellschaftlichen und gesundheitspolitischen Bedeutung der Erforschung der Folgen von Schichtarbeit ist es verwunderlich, wie wenige Studien bisher die Veränderungen der HHNA-Aktivität bei Schichtarbeit untersucht haben. Außerdem ist es auffällig, dass einige der vorliegenden Arbeiten mit sehr kleinen Stichproben durchgeführt wurden, lediglich Einzelfallbeobachtungen darstellen und/oder nur zu wenigen Zeitpunkten Proben gesammelt haben (Touitou et al., 1990; Motohashi, 1991; Fujiwara et al., 1992; Motohashi, 1992; Roden et al., 1993; Shinkai et al., 1993; Costa et al., 1994; Lac & Chamoux, 2003).

So wurde unter kontrollierten Laborbedingungen bei 20 erfahrenen Schichtarbeitern (fünf allerdings ohne Nachtschicht Erfahrung) Speichelproben in zweistündigen Abständen während einer Tagschicht und drei aufeinander folgenden Nachtschichten (alle im Labor) gesammelt (Hakola, Harma & Laitinen, 1996). Es zeigten sich signifikante Unterschiede des zirkadianen Cortisolrhythmus zwischen den Schichten, jedoch eine nur partielle Gewöhnung an die Änderungen im Schlaf-Wach-Rhythmus. Im Verlauf einer weiteren Studie wurde der Einfluss von Nachtdiensten mit sehr abruptem Wechsel von Ruhe- und Arbeitsphasen untersucht (Goh et al., 2000). Hierbei wurden während eines dreitägigen Einsatzes auf einem Schiff der Marine bei 60 Soldaten (40 im Nachtdienst, 20 im Tagdienst) alle zwei Stunden Speichelproben über den Verlauf zweier 24-Stunden Perioden gesammelt. Neben der Tatsache, dass sich große interindividuelle Unterschiede in den endokrinen Reaktionen auf die Nachtarbeit fanden, stellte man bei der gesamten Gruppe Störungen der normalen zirkadianen Cortisolrhythmik fest. Lac & Chamoux (2004) untersuchten 16 Tagarbeiter und 16 Arbeiter im Schichtdienst (mit Morgen-, Abend- und Nachtschichten); es wurden dazu während der Arbeitszeit in zweistündigen Intervallen Speichelproben zur späteren Cortisolbestimmung gesammelt. Nachtschichten führten konsistent zu Änderungen der Cortisolrhythmik mit einer Verschiebung der Akrophase und einem insgesamt abgeflachten Profil. Obwohl eine gewisse Synchronisation des Cortisolprofils mit den sich ändern-

den Aufwachzeiten zu beobachten war, erfolgte diese nur partiell. Weitere Ergebnisse stammen aus einer Untersuchung an Krankenschwestern (Hennig et al., 1998). Während vor beziehungsweise nach den ersten vier aufeinander folgenden Nachtschichten die Abendcortisolwerte unter den Werten am Morgen lagen, kam es im Gruppenmittel nach der fünften Nachtschicht zu einer Umkehrung. In dieser Studie wurde jedoch nur zu sehr wenigen Messzeitpunkten Cortisol bestimmt, und sechs der 24 Krankenschwestern zeigten keinen Umkehreffekt. Folgt man der Schlussfolgerung von Van Cauter (1990) in ihrer Übersichtsarbeit, so kann man annehmen, dass sich der Cortisolrhythmus innerhalb von fünf bis zehn Tagen an eine sechs- bis achtstündige Verschiebung der Hell-Dunkel- beziehungsweise Schlaf-Wach-Zyklen anpassen kann.

### **3. Herleitung der Fragestellung**

Das Unternehmen, in dem die vorliegende Untersuchung durchgeführt wurde, ist ein internationaler Hersteller moderner Kommunikationselektronik mit mehreren Produktionsstandorten über die gesamte Welt verteilt. Das untersuchte Werk mit Sitz in Deutschland umfasst knapp 1500 Produktionsbeschäftigte. Die Produktion wurde bis zu dem Zeitpunkt der Untersuchung auf einer sechs Tage Basis von Montag bis Samstag durchgeführt. Sonntagsarbeit war in der Praxis bislang eher die Ausnahme; es sei hier nur erwähnt, dass schon seit längerer Zeit eine allgemeine Bewilligung der Sonntagsarbeit durch die Landesregierung vorlag.

Im Jahre 2004 wurde erstmals geplant, die Produktion auf ein permanentes sieben Tage Schichtsystem umzustellen. Die damit verbundenen Ziele waren einerseits die Flexibilisierung der Produktionsplanung, andererseits das Erreichen einer höheren Produktionskapazität. Diese Unternehmensentscheidung war durch den gestiegenen Absatz der gefertigten Produkte auf dem Weltmarkt erforderlich geworden. Es war von Beginn an deutlich, dass die Umstellung des Schichtsystems nicht nur eine zeitplanerische Herausforderung sein würde, sondern dass vor allem der Faktor Mensch bei der Betrachtung der Schichtumstellung eine besonders wichtige Rolle spielt. Zunächst wurde festgelegt, das neue, schnell vorwärts rotierende Schichtmodell auf einer begrenzten Anzahl von drei Produktionslinien als Pilotstudie durchzuführen. Die Ergebnisse sollten dann im Anschluss an die Pilotphase abschließend bewertet werden und als Entscheidungsgrundlage für eine potentielle Gesamteinführung gelten. Bei der Präsentation dieser Pläne vor dem Betriebsrat wurde schnell seitens der Arbeitnehmervertreter eingefordert, die Pilotphase ‚wissenschaftlich‘ und somit mit ‚objektiven‘ Bewertungskriterien zu begleiten. Hierbei sollte sowohl das subjektive Empfinden der Mitarbeiter während der Zeit der Veränderung erfasst werden, als auch eine Möglichkeit geschaffen werden, objektive Personendaten zu erheben, an denen eine spätere Bewertung des neuen Schichtsystems festgemacht werden kann.

In meiner Funktion als Personalentwickler und Arbeitspsychologe wurde ich mit der Aufgabe betraut, sowohl die subjektive Meinung der Mitarbeiter zu erfassen, als auch objektive Daten zu physiologischen Veränderungen der Pilotteilnehmer vor, während und nach der Pilotphase zu erheben. Vorangegangene betriebliche Umstellungsmaßnahmen wurden fast ausschließlich auf Grundlage nicht standardisierter Fragebogen begleitet und ausgewertet. Bei den Gesprächen mit der Unternehmensleitung war recht schnell klar, dass ein solches herkömmliches Vorgehen in diesem Fall nicht ausreichen würde, um Veränderungen bei den Beschäftigten präzise und objektiv zu erfassen, um somit eine umfassende und faire Abschlussbewertung des neuen Schichtmodells zu ermöglichen.

Da ich mich während meines Psychologiestudiums als auch in meiner Diplomarbeit eingehend mit der Bedeutung sozialer Wirkgrößen für die Modulation endokriner Systeme beschäftigt hatte, suchte ich nun hier nach einem zuverlässigen Verfahren, welches mir eine Bewertung ermöglichen würde. Im speziellen nahm ich dabei die Funktionsweise der HHNA und die damit verbundene Sezernierung von Cortisol näher in Betracht. Die Cortisolanalyse erschien mir als ein geeignetes Verfahren, um eine objektive Aussage über die physiologischen Veränderungen der Teilnehmer in der Pilotphase des neuen Schichtsystems zu machen. Die problemlose Bestimmung des freien Salivacortisols durch Salivetten kam dem Anliegen des Unternehmens entgegen, einen störungsfreien Ablauf der Produktion während der Datenerhebung zu gewährleisten.

In den darauf folgenden Gesprächen mit Dr. Stefan Wüst aus der Abteilung für Theoretische und Klinische Psychobiologie der Universität Trier konnte bestätigt werden, dass sich die Untersuchung dieses endokrinen Systems zur Beantwortung der anstehenden Fragen eignen würde. Im weiteren wurden standardisierte Fragebögen unter anderem zur Erfassung der Schlafqualität, der subjektiv empfundenen Arbeitsbelastung und des generellen Gesundheitszustandes festgelegt, um weitere psychologisch wichtige Variablen mitzuerfassen.

Als das erste Konzept zur wissenschaftlichen Begleitung des neuen Schichtsystems knapp einen Monat vor deren Beginn dem zuständigen Betriebsrat vorgelegt wurde, entstand ein großes Bedürfnis nach weiteren Informationen und Aufklärung. Der Betriebsrat konnte unter anderem deshalb zu diesem Zeitpunkt der Untersuchung noch nicht abschließend zustimmen. Erst als zusätzliche Informationen in der darauf folgenden Betriebsratsitzung vorgelegt wurden und die aufgetretenen Fragen schließlich zufrieden stellend beantwortet werden konnten, wurde die Genehmigung zur Durchführung erteilt. Zu diesem Zeitpunkt hatte jedoch die Pilotphase des neuen Schichtsystems schon begonnen und befand sich in der zweiten Woche der Durchführung. Mit Unterstützung der Abteilung für Theoretische und Klinische Psychobiologie der Universität Trier, wurden daraufhin zeitnah die Versuchsteilnehmer durch Einzelsprache rekrutiert und die ersten Daten erfasst.

Durch die verzögerte Genehmigung war es jedoch nicht mehr möglich, eine vorangehende Messung durchzuführen, die in einer ursprünglichen Version des Untersuchungsdesigns geplant war. Unabhängig von dem Bedarf, das Design nun den neuen Bedingungen anzupassen, bot sich aber die hervorragende Möglichkeit, die Teilnehmer des neuen Schichtmodells mit recht umfangreichem Protokoll über drei Monate hinweg zu untersuchen.

Auf der Grundlage einer recht großen Stichprobe ( $n=118$ ) wurde erstmals die Möglichkeit eröffnet, Cortisolrhythmen von vier Gruppen von Arbeitnehmern zu vergleichen: Arbeiter mit permanenter Nachtschicht, Arbeiter mit permanenter Tagschicht, ehemalige Nachtschichtarbeiter, die soeben in das neue, schnell vorwärts rotierende System von Früh-, Spät- und Nachtschicht gewechselt waren, sowie ehemalige Tagschichtarbeiter, die ebenfalls in das neue Schichtsystem gewechselt waren. Messungen konnten sowohl während jeder der Schichten (Früh, Spät, Nachtschicht) durchgeführt werden als auch während der freien Tage, so dass ein beachtlicher Satz von 32 Speichelproben pro Versuchsperson gesammelt werden konnte.

Im Kern dieser Arbeit sollte der Fragestellung nachgegangen werden, welche Unterschiede im freien zirkadianen Cortisolprofil bei ehemaligen Nacht- und Tagschichtarbeitern festgestellt werden können, die auf ein schnell vorwärts rotierendes Schichtsystem umgestellt wurden. Dabei sollte besonders der morgendliche Aufwachsenstieg des Cortisols untersucht werden, der schon in den Jahren zuvor in verschiedenen Untersuchungen als nützlicher Index zur Bestimmung der adrenocorticalen Aktivität herangezogen wurde.

## **4. Methoden**

### **4.1 Altes und neues Schichtsystem**

Die Teilnehmer der vorliegenden Studie (siehe unten) arbeiteten vor Beginn der Testphase des neuen Schichtsystems entweder in permanenter Nachtschicht oder in einer wöchentlich rotierenden Tagschicht mit Früh- und Abendschichten. Nachtarbeiter arbeiteten für drei Wochen in jeweils sechs aufeinander folgenden Nachtschichten (von 22.00 Uhr bis 06.00 Uhr), gefolgt von einer Freiwoche. Die Sonntage blieben im Regelfall arbeitsfrei und wurden nur im absoluten Ausnahmefall bei Produktionsspitzen zur Schichtarbeit herangezogen. Für Mitarbeiter der Tagschichten begann die Frühschicht um 06.00 Uhr und endete um 14.00 Uhr, die Spätschicht umfasste den Zeitraum von 14.00 Uhr bis 22.00 Uhr. Dies bedeutete für die Wochenenden, dass die letzte Schicht der Woche am Samstag um 22.00 Uhr beendet war und die nächste Schicht erst wieder am Montagmorgen um 06.00 Uhr begann.

Das neue, testweise eingeführte, schnell vorwärts rotierende Schichtsystem lehnte sich in seiner Struktur an das sogenannte „Metropolitan rota“ (Costa et al., 1994) an, und ein Zyklus umfasste zwei Frühschichten (06.00 Uhr bis 14.00 Uhr), zwei Spätschichten (14.00 Uhr bis 22.00 Uhr), bis zu drei Nachtschichten (22.00 Uhr bis 06.00 Uhr), gefolgt von bis zu vier freien Tagen.

Das neue System erlaubte es nun, bei einer gleichmäßigen Arbeitsbelastung und -auslastung der Schichtarbeiter über die ganze Woche hinweg zu produzieren. Sowohl durch die neue Verteilung der Arbeitstage und Arbeitszeiten als auch durch die reduzierte Planbarkeit der freien Tage kam es zu einem erhöhten Zeit- und Tagesplanungsbedarf der Schichtarbeiter. Andererseits wurde das schnell vorwärts rotierende System gegenüber dem permanenten Nachtsystem als deutlich gesünder eingeschätzt. Dies lag vor allem in der Tatsache begründet, dass sich der Organismus selbst nach jahrelanger Nachtschicht nicht hundertprozentig an die nächtliche Umgebung anpassen könnte und somit das neue System gesundheitliche Verbesserungen der ehemaligen Nachtschichtarbeiter mit sich bringen sollte. Es wurde jedoch bei der Einfüh-



rung des neuen Systems darauf geachtet, dass Störfaktoren wie falsche Ernährung, unangepasste oder unregelmäßige Schlafgewohnheiten oder fehlende körperliche Betätigung minimiert wurden. In den ersten Wochen der Einführung wurden dazu umfangreiche Aufklärungsveranstaltungen und Schulungen mit den Schichtarbeitern durchgeführt, um sie einerseits auf potentielle Risiken aufmerksam zu machen, andererseits Ihnen Empfehlungen für eine gesündere Lebensweise zu geben.

#### **4.2 Untersuchungsteilnehmer**

Sämtliche Untersuchungsteilnehmer waren in einem Fertigungsbereich beschäftigt, der sich primär auf die Speisung von Fertigungsrobotern zur Erstellung der Basisbauteile der Elektronikprodukte konzentrierte. Die jeweiligen Stellenprofile der Mitarbeiter sahen zwar unterschiedliche Tätigkeitsgruppen innerhalb der Fertigung vor, jedoch waren die Arbeiter im Pilot über die Untersuchungszeit hinweg einer gleichmäßigen Arbeitsbelastung ausgesetzt. Es ergaben sich vordergründige Unterschiede in Bezug auf die Komplexität dieser Tätigkeitsgruppen, jedoch konnte aufgrund der hohen Vertrautheit mit der Aufgabe und der Routine in der Arbeitstätigkeit eine vergleichbare Belastung jedes einzelnen vorausgesetzt werden. Die an der Untersuchung teilnehmenden Vorarbeiter sowie deren Stellvertreter waren mit weiterführenden Kontrollaufgaben betraut und auf 1-2 Personen pro Schicht begrenzt. Sie folgten dem gleichen Schichtmodell und waren jeweils an Arbeitsplätzen in unmittelbarer Produktionsliniennähe untergebracht.

Die Teilnahme an der Untersuchung war ausschließlich freiwillig, und insgesamt konnten 118 Probanden rekrutiert werden. Davon berichteten 16 über eine akute Erkrankung an Testtagen, eine erhebliche chronische Erkrankung und / oder eine regelmäßige Medikamenteneinnahme (ausgenommen der oralen Kontrazeptiva bei Frauen). Zwar waren chronische Erkrankungen sowie Medikamenteneinnahme in der Probanden-Information als Ausschlusskriterium genannt, dies wurde in einigen Fällen offensichtlich nicht zur Kenntnis genom-

men. Diese Teilnehmer wurden von der Datenauswertung ausgeschlossen, und somit umfasste die auswertbare Stichprobe 102 gesunde Probanden, von denen 63 % Männer waren. Das mittlere Alter der Teilnehmer lag bei  $40,3 \pm 7,3$  (Standardabweichung) Jahren, und die Untersuchungsteilnehmer arbeiteten im Durchschnitt seit  $10,4 \pm 4,7$  Jahren im Schichtdienst. Der prozentuale Anteil der Nachtschichten an Schichtdiensten variierte, wie zu erwarten war, zwischen 0 und 100 %. Weitere Personendaten werden im Weiteren bei der Vorstellung der Untersuchungsgruppen berichtet. Alle Probanden wurden ausführlich sowohl schriftlich als auch mündlich über den Untersuchungsablauf informiert, und eine schriftliche Einverständniserklärung wurde von allen Teilnehmern eingeholt. Für ihre Teilnahme erhielten die Probanden einen Gutschein für den Besuch eines Wellness- und Fitness-Centers sowie einige Gesundheitsprodukte der werksangeschlossenen Krankenkasse.

### **4.3 Studiendesign**

Auf der Grundlage des aktuellen beziehungsweise früheren Schichtsystems, in dem die Arbeiter eingebunden waren, wurden vier Untersuchungsgruppen gebildet. Diejenigen Teilnehmer, die zuvor in permanenter Nachtschicht gearbeitet haben und danach im neuen System tätig waren, wurden der Pilotgruppe 1 (P1) zugeordnet. Die Pilotgruppe 2 (P2) bestand aus Probanden, die ebenfalls im neuen System arbeiteten, zuvor jedoch im Tagschichtbetrieb tätig waren. Als Vergleichsgruppen dienten Probanden, die sowohl vor als auch während des Verlaufs der Studie ausschließlich in Nachtschichten (C1) oder in Tagschichten arbeiteten (C2) (siehe Tabelle 1). Die Entscheidung, welche Mitarbeiter an der Erprobung des neuen Schichtsystems teilnehmen sollten, erfolgte nach Auskunft der Unternehmensleitung aufgrund organisatorischer Gesichtspunkte. Die Zuordnung von Arbeitern zu einer bestimmten Schichtgruppe folgte generell keinen systematischen Regeln (siehe Kap. 5.1 für eine Diskussion dieses Punktes).

Wie bereits im Vorangegangenen erwähnt, erfolgte die Datenerhebung etwa drei Wochen nach dem Pilotstart des neuen, schnell vorwärts rotierenden Schichtsystems.

Tabelle 1: Schema der Arbeitsschichten in den Untersuchungsgruppen

Gruppe			Früh (06-14h)	Spät (14-22h)	Nacht (22-06h)	Frei
Pilot	P1	Ehemalige Dauernachtschicht	✓	✓	✓	✓
	P2	Ehemalige Tagschicht	✓	✓	✓	✓
Vergleich	C1	Dauernachtschicht			✓	✓
	C2	Tagschicht	✓	✓		✓

Die Teilnehmer der Pilotgruppen wurden gebeten, jeweils am zweiten Tag einer Schicht innerhalb eines Schichtzyklus beziehungsweise jeweils am zweiten freien Tag entsprechend der Instruktionen (siehe unten) Speichelproben zu sammeln und Fragebögen auszufüllen (siehe Tabelle 2). Die Datenerhebung in der Vergleichsgruppe 1 (C1, Dauernachtschicht) fand am zweiten und am fünften Tag von sechs aufeinander folgenden Nachtschichttagen sowie am zweiten von aufeinander folgenden freien Tagen statt. Das Sammeln der Speichelproben und das Ausfüllen der Fragebögen in der Gruppe C2 (nur Tagschichten) wurden am zweiten Tag einer Frühschichtwoche, am zweiten Tag einer Spätschichtwoche und am zweiten Tag einer Freiwoche durchgeführt. In Abbildung 9 ist ein schematischer Überblick zur Bildung der Untersuchungsgruppen und zu den Datenerhebungstagen dargestellt.

In der Gruppe P2 (ehemalige reine Tagschichtarbeiter) konnte dann zwei Monate später eine weitere Datenerhebung durchgeführt werden, welche dem gleichen Schema folgte, und die im Folgenden als **T2** bezeichnet wird. Aus verschiedenen Gründen konnte die Gruppe P1 leider nicht in dieser Erhebung zum Zeitpunkt T2 einbezogen werden. Die genauen Gründe können hier nur vermutet und sollen nur knapp dargestellt werden.

Es kann die Hypothese aufgestellt werden, dass die Gruppe der ehemaligen Nachtschichtarbeiter in der Folge der Schichtumstellung nach und nach mit Nachteilen konfrontiert wurde, die es dem einzelnen Mitarbeiter nicht mehr sinnvoll erschienen ließ, den weiteren Ausgang der Untersuchung zu unterstützen. Dazu zählen vor allem finanzielle Nachteile, die durch den Wegfall eines Teils der steuerbefreiten Nachtschichtbezahlung hervorgerufen wurde. Weiter sind auch gesellschaftlich-soziale Gründe zu nennen, da die ehemaligen Tag- oder Nachtschichtarbeiter in den arbeitsfreien Zeiten sowohl gesellschaftliche Rollen übernommen als auch individuelle Lebensrhythmen aufgebaut hatten.

Tabelle 2: Schichtplan mit Schema der Datenerhebungstage

Gruppe	Schichtplan mit Schema zur Datenerhebung															
<b>P1</b>	F	<b>E</b>	S	<u>S</u>	N	<b>N</b>	(N)	Fr	<b>Fr</b>	(Fr)	(Fr)	...				
<b>P2</b>	F	<b>E</b>	S	<u>S</u>	N	<b>N</b>	(N)	Fr	<b>Fr</b>	(Fr)	(Fr)	...				
<b>C1</b>	N	<b>N</b>	N	N	<b>N</b>	N	Fr	<b>Fr</b>	Fr	...						
<b>C2</b>	F	<b>E</b>	F	F	F	F	Fr	S	<b>S</b>	S	S	S	S	Fr	<b>Fr</b>	Fr...

*(F = Frühschicht; S = Spätschicht; N = Nachtschicht; Fr = Frei; Datenerhebungstage sind durch Fettdruck und Unterstreichung gekennzeichnet - in Klammern aufgeführte Schichten waren optional)*

Diese waren bei dem neuen Schichtsystem nur noch eingeschränkt aufrechtzuerhalten. Exemplarisch sei hier nur die Aufrechterhaltung von Entfernungsbeziehungen genannt, die primär in den schichtfreien Wochen gestaltet wurden, oder die Verpflichtung in Vereinen oder Ehrenämtern, die eine regelmäßige Präsenz erforderlich machten.

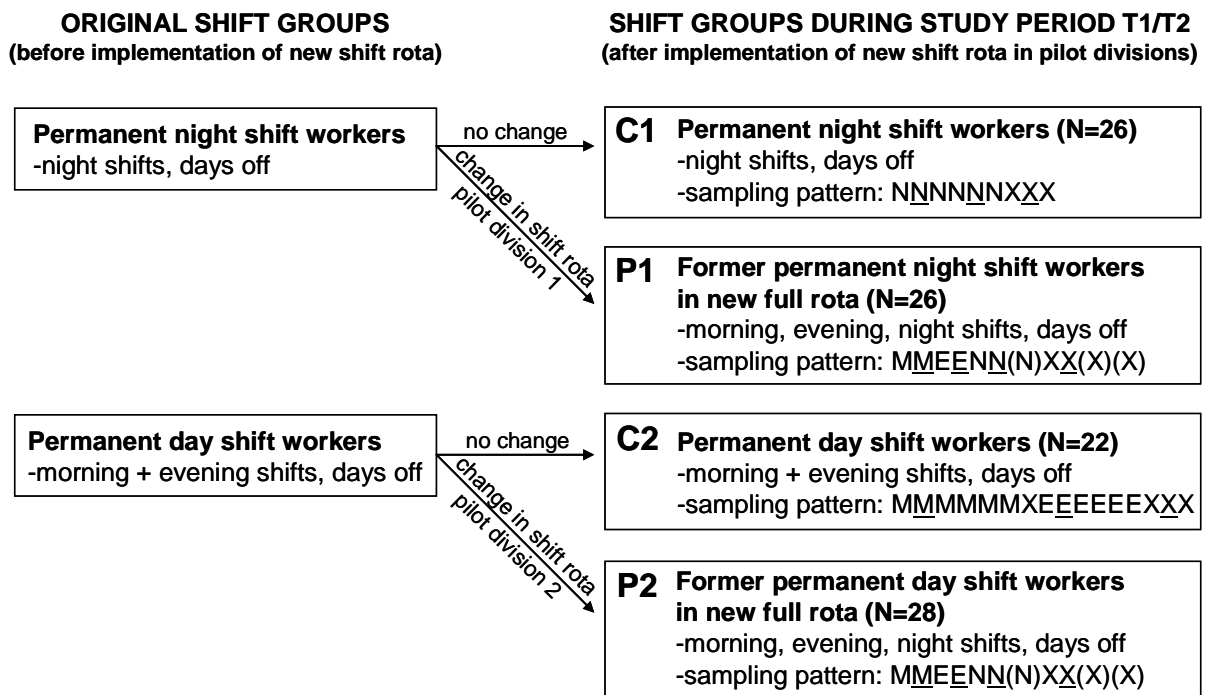


Abbildung 9: Schematischer Überblick zur Bildung der Untersuchungsgruppen und zu den Datenerhebungstagen

#### 4.4 Probensammlung und biochemische Analyse

Zu jedem Datenerhebungstag sammelten die Probanden die erste Speichelprobe direkt nach dem Erwachen aus ihrer Hauptschlafphase. Im Gegensatz zum sonst üblichen Protokoll zur Erhebung der Cortisolaufwachreaktion konnte hier verständlicherweise nicht das morgendliche Erwachen als Referenzzeitpunkt gewählt werden, da beispielsweise nach einer Nachtschicht die Hauptschlafphase innerhalb eines 24-Stunden-Zyklus in den Morgenstunden liegt. Weitere Speichelproben wurden dann zu den Zeitpunkten +30 Min., +45 Min., +60 Min., +4 Std., +8 Std., +12 Std. und +16 Std. in Bezug auf das Erwachen gesammelt.

Alle Speichelproben wurden in Polypropylen-Reaktionsgefäßen (IBL, Hamburg, Deutschland) gesammelt. Um das Sammeln zu erleichtern, erhielten die Probanden zusätzlich zu jedem Reaktionsgefäß einen gekürzten handels-

üblichen Kunststoff-Trinkhalm, durch den der Speichel vom Mund in das Sammelgefäß abfließen konnte.

Die Teilnehmer wurden gebeten, vor der Sammlung der ersten vier Speichelproben nicht die Zähne zu putzen, um eine mögliche Blutkontamination der Speichelproben, hervorgerufen durch kleinere Verletzungen im Mundraum in Folge der Zahnreinigung, zu vermeiden. Speisenaufnahme und Rauchen war ebenfalls nicht erlaubt bis die Sammlung der vierten Probe abgeschlossen war und im weiteren Verlauf jeweils in einem Zeitraum von 60 Minuten vor jedem weiteren Sammlungszeitpunkt. Größere körperliche Anstrengungen in der Freizeit (Stichwort „Sport“) sollten an den Untersuchungstagen vermieden werden. Abgesehen von diesen Einschränkungen konnten die Teilnehmer ihren sonst üblichen Tagesroutinen folgen. Bis zum Abschluss der Probensammlung am letzten Untersuchungstag lagerten die Probanden die Speichelproben in privaten Gefrierfächern (beziehungsweise Gefrierschränken oder -truhen) und übergaben die Proben dann dem Versuchsleiter, der sich während des gesamten Untersuchungszeitraumes vor Ort aufhielt.

Der quantitative Nachweis von Cortisol im gesammelten Speichel erfolgte mittels eines zeitverzögerten Fluoreszenz-Immunoassays, im Doppelansatz (Dressendörfer et al., 1992). 96-Well Maxisorb Mikrotiterplatten (Nunc, Wiesbaden) wurden mit Kaninchen-Anti-Schaf Immunglobulin (Dako, Hamburg) beschichtet. Nach 48-stündiger Inkubation bei 4 Grad Celsius und dreimaligem Waschen mit detergenzhaltigem Natriumphosphatpuffer (pH = 7.5), wurde die Platte mit einem ovinen Cortisol Antiserum bestückt und erneut für 48 Stunden im Kühlschrank gelagert.

Zur weiteren Erstellung der Eichkurve wurde Cortisol (Sigma, St.Louis; USA) in absteigenden Konzentrationen von 100-0 nmol/l in künstlichem Speichel gelöst. Darüber hinaus dienten drei verschiedene Speichelpools als Kontrollen für den oberen, mittleren und unteren Messbereich des Analyseverfahrens. Nach dreimaligem Waschen der Platte wurden je 50 µl der Standards, Kontrollen und Speichelproben in Doppelansätzen in die Mikrotiterplatte pipettiert. Durch Hinzufügen von 50 µl eines biotin-konjugierten Cortisols in jedes Well trat das Cortisol der Proben mit der biotin-gekoppelten Verbindung in

Konkurrenz, um die Bindungsstelle am immobilisierten ovinen Antikörper. Nach 30-minütiger Inkubation bei Raumtemperatur wurde durch dreimaliges Waschen das überschüssige nicht-gebundene Cortisol sowie das nicht gebundene biotin-konjugierte Cortisol entfernt. Die Zugabe von 200 µl/Well Europium-Streptavidin (Wallac, Turku; Finnland) ermöglichte in der folgenden 30-minütigen Inkubationszeit die Ausbildung einer kovalenten Bindung zwischen Streptavidin und Biotin. Darauf folgend wurde durch mehrfaches Waschen das überschüssige Europium-Streptavidin entfernt. Pipettieren von 200 µl/Well einer Verstärkerlösung (Pharmacia, Freiburg) induzierte die Fluoreszenz des Europiums, die nach 15-minütiger Inkubation auf einem Schüttler mittels eines DELFIA-Fluorometers (Wallac, Turku, Finnland) quantifiziert wurde. Die in Counts gemessene Fluoreszenz reflektierte die Menge des gebundenen biotin-konjugierten Cortisol und stand somit im reziproken Verhältnis zu dem im Speichel vorhandenen Cortisols. Anhand der Messwerte der Standardproben wurde die Eichkurve erstellt, die zur Ermittlung der Cortisolkonzentrationen der Probandenproben diente. Der Variationskoeffizient für die Intraassay Beziehung lag zwischen 4.0 und 6.7 Prozent, und für den Interassay Vergleich bei 7.1 bis 9.0 Prozent.

#### ***4.5 Soziodemographische, medizinische und psychologische Fragebögen***

Schon einige Tage vor der ersten Probensammlung wurde allen Teilnehmern ein Fragebogenpaket mit ausführlichen Instruktionen ausgehändigt. Aufgekommene Unklarheiten bei der Durchführung wurden vorab eingehend besprochen. Die erhobenen Fragebogendaten stammten aus den Bereichen Soziodemographie, Gesundheitsstatus, habitueller Schlaf, vitaler Erschöpfung, wahrgenommener chronischer Stressbelastung und „Effort-Reward-Imbalance“.

### *Soziodemographische Angaben und Gesundheitsstatus*

In diesem Fragebogen wurden unter anderem Informationen zu Geschlecht, Alter, Rauchen, akuten und chronischen Erkrankungen, Anzahl der Kinder, Aufgaben in der Kinderbetreuung oder anderer außerberuflicher Belastungen und bisherige Tätigkeiten in Schichtsystemen erfragt.

### *Schlaf*

Die durchschnittliche Schlafqualität wurde separat für jede Schicht (Früh-, Spät-, Nacht- und Freischicht) erfasst. Die Einschätzung erfolgte über ein fünffach gestuftes Item pro Schicht zur mittleren wahrgenommenen Schlafqualität in den vergangenen Wochen, von 1 = sehr schlecht bis 5 = sehr gut.

Im weiteren kam der „Jenkins Schlafqualitätsindex“ (Jenkins et al., 1988) in einer Deutschen Übersetzung zum Einsatz. Diese Skala umfasst vier Items mit einem sechsfach gestuften Antwortformat und erfragt die häufigsten Schlafprobleme (Einschlafschwierigkeiten, Erwachen während des Schlafes, Wiedereinschlafschwierigkeiten und mangelnde Erholung durch den Schlaf). Die interne Konsistenz dieser Skala wird mit 0.79 angegeben.

Abschließend wurde auch an jedem Probensammlungstag mit einem Item die wahrgenommene Schlafqualität der vorangegangenen Hauptschlafphase erfragt.

### *Vitale Erschöpfung: Der „Maastricht-Vital-Exhaustion“-Fragebogen*

Die vitale Erschöpfung („vital exhaustion, VE“) ist ein mentaler oder psychischer (kein physischer) Zustand, welcher definiert wird durch mentale Müdigkeit, erhöhte Reizbarkeit und Demoralisierung. Vitale Erschöpfung wurde mit einer deutschen Übersetzung der Neun-Item Kurzversion des Maastricht-Vital-Exhaustion-Fragebogens erfasst (Kopp et al., 1998). Diese wurde aus der Originalversion des Messinstruments, welches auf 21 Items beruht, abgeleitet (Appels, Höppener & Mulder, 1987). Diese neun Items erfragen unbegründete Müdigkeit, Einschlafschwierigkeiten, wiederholtes nächtliches Erwachen, erschöpftes Erwachen, generelles Unwohlsein, Lethargie, Reizbarkeit, Energielo-



sigkeit und Demoralisierung (*Beispielitem: „Haben Sie manchmal das Gefühl: Meine Batterien sind leer“?*).

Untersuchungen an einer recht umfangreichen Kohorte konnten zeigen, dass die Messwerte der Kurzversion in hohem Maße ( $r=0.94$ ) mit den Ergebnissen der Originalversion übereinstimmen (Kopp et al., 1998). Die Übersetzung der Kurzversion ins Deutsche wurde dabei in enger Kooperation mit den Autoren des Verfahrens durchgeführt. Mögliche Antworten sind „Nein“, gewertet mit dem Punktwert 0, „Unentschieden“, gewertet mit dem Punktwert 1 und „Ja“, gewertet mit dem Punktwert 2. Bei neun Items ergibt sich hieraus ein möglicher Testscore zwischen 0 und 18. Testwerte zwischen 0 und 3 werden als keinerlei Hinweis auf Erschöpfung gewertet, Werte zwischen 4 und 10 zeigen eine milde bis mittlere Erschöpfung an, Werte zwischen 11 und 14 deuten auf eine erhebliche und Werte über 14 deuten auf eine schwere vitale Erschöpfung hin. Cronbachs Alpha wird dabei mit 0,86 angegeben, was für eine gute interne Konsistenz des Verfahrens spricht.

*Chronische Stressbelastung: „Das Trierer Inventar zur Erfassung von chronischem Stress – Version 2 (TICS 2)“*

Dem TICS 2 liegt ein interaktionsbezogenes Stresskonzept zugrunde. In diesem Konzept entsteht Stress in und durch die aktive Auseinandersetzung einer Person mit ihrer Umwelt.

Bei dem in Trier entwickelten Fragebogen (Schulz & Schlotz, 1999; Schulz, Schlotz & Becker, 2004) wird chronischer Stress als subjektive Erfahrung (Stresserleben) über Selbstbericht erhoben. Die Probanden werden gebeten, auf einer fünffach gestuften Skala einzuschätzen, wie oft sie ein bestimmtes belastendes Ereignis in den vorangegangenen drei Monaten erlebt haben. Der TICS 2 umfaßt 57 Items, neun Skalen und eine Zusatzskala. Hierbei handelt es sich um die Skalen „Arbeitsüberlastung“ (Beispielitem: „*Ich habe zu wenig Zeit, um meine täglichen Aufgaben zu erfüllen*“), „Soziale Überlastung“ (Beispielitem: „*Ich muss mich zu viel mit Angelegenheiten anderer beschäftigen*“), „Überforderung bei der Arbeit“ (Beispielitem: „*Ich kann die Erwartungen an mich nicht erfüllen*“), „Mangel an sozialer Anerkennung“ (Beispielitem: „*Ich*

bekomme zu wenig Anerkennung für das was ich leiste“), „Unzufriedenheit mit der Arbeit“ (Beispielitem: „Ich muss Arbeiten erledigen, die mir unsinnig erscheinen“), „Soziale Spannungen“ (Beispielitem: „Ich habe unnötigen Streit mit anderen Personen“), „Leistungsdruck bei der Arbeit“ (Beispielitem: „Ich muss Aufgaben erfüllen, die mit hohen Erwartungen verbunden sind“), „Leistungsdruck bei der Kommunikation“ (Beispielitem: „Situationen, in denen ich mich anstrengen muss, anderen zu gefallen“), „Soziale Isolation“ (Beispielitem: „Zeiten, in denen ich zuviel allein bin“) und die Zusatzskala „Besorgnisneigung“ (Beispielitem: „Zeiten, in denen ich sorgenvolle Gedanken nicht unterdrücken kann“). Die interne Konsistenz für den TICS 2 (Cronbachs Alpha) variiert zwischen 0,84 und 0,91.

#### *Effort-Reward-Imbalance*

Dem „Effort-Reward-Imbalance“-Fragebogen (Siegrist et al., 2004) liegt das Modell „beruflicher Gratifikationskrisen“ zugrunde. Dieses Modell betrachtet den Arbeitsvertrag als gesellschaftliches Tauschverhältnis von Leistung („Effort“) und Lohn („Reward“). Dabei werden drei Arten von Belohnungen (Gratifikationen) unterschieden: Finanzielle Belohnung (Lohn, Gehalt), Belohnung durch Wertschätzung und Anerkennung und Belohnung in Form von gewährtem Aufstieg beziehungsweise gewährter Arbeitsplatzsicherheit. Das grundlegende Prinzip dieser Vertragsgestaltung besagt, dass Leistung und Belohnung sich entsprechen, das heißt in einem ausgewogenen Verhältnis stehen sollen. In dem Modell beruflicher Gratifikationskrisen wird angenommen, dass diese Reziprozität unter bestimmten Bedingungen verletzt wird, das heißt dass Erwerbstätige sich immer wieder stark verausgaben, ohne im Vergleich hierzu angemessene Belohnungen zu erfahren: Dabei können zum einen soziale Zwänge vorliegen, die eine günstigere Tätigkeits- beziehungsweise Berufswahl nicht zulassen. Zum anderen können berufsbiografisch-strategische Erwägungen dazu führen, dass Gratifikationskrisen über einen längeren Zeitraum hinweg in Kauf genommen werden in Erwartung einer späteren Honorierung dieser Vorleistungen. Auch können Erwerbstätige eine bestimmte Form der Leistungsmotivation aufweisen, deren Besonderheit darin besteht, dass die von

ihnen erbrachten Verausgabungen nicht angemessen in Rechnung gestellt, das heißt unrealistisch eingeschätzt werden (Konzept der „übersteigerten beruflichen Verausgabungsneigung“ beziehungsweise „Overcommitment“).

Diese drei zentralen Modelldimensionen werden anhand eines standardisierten Fragebogens mit 23 Fragen beziehungsweise Aussagen und vorgegebenen Antwortmöglichkeiten (fünffach gestuft) erfasst. Die Dimension „Effort“ wird dabei mit sechs, die Dimension „Reward“ mit elf Items erfasst. Der Quotient der Punktwerte für die Skalen „Effort“ und „Reward“ gibt das Ausmaß der wahrgenommenen „Effort-Reward-Imbalance (ERI)“ an. Die Dimension „Overcommitment“ wird mit sechs Items erfasst. Ein Beispielitem für die Skala „Effort“ ist: *„Aufgrund einer großen Arbeitsbelastung habe ich ständig Zeitdruck“*. Ein weiteres Beispielitem für die Skala „Reward“ ist: *„Ich erhalte die verdiente Anerkennung von meinen Vorgesetzten“*. Und abschliessend ein Beispielitem für die Skala „Overcommitment“: *„Wenn ich nach Hause komme kann ich leicht entspannen und vom Arbeitsalltag abschalten“*.

Die interne Konsistenz (Cronbachs alpha) wurde in verschiedenen Studien getestet (Siegrist et al., 2004) und für die Skala „Effort“ mit 0,61- 0,88, für die Skala „Reward“ mit 0,70 bis 0,91 und für „Overcommitment“ mit 0,64 bis 0,81 angegeben.

#### **4.6 Statistische Analysen**

Die statistischen Analysen wurden mit dem Software-Paket SPSS 13.0 (Chicago, Illinois, USA) durchgeführt. Zum Vergleich der Gruppen bezüglich soziodemographischer Variablen, Angaben zum Gesundheitsstatus sowie der Aufwachzeiten wurden Kreuztabellen, Chi<sup>2</sup>-Tests und einfaktorielle Varianzanalysen eingesetzt. Varianzanalysen mit Messwiederholung (Faktor „Zeit“ mit acht Speichelproben) und der unabhängigen Variable „Gruppe“ (vier Schichtgruppen P1, P2, C1 und C2) wurden zur Analyse der Cortisolprofile in jeder Schicht (Früh-, Spät-, Nacht- und Freischicht) durchgeführt. Zur Kontrolle des Einflusses von Geschlecht, Rauchen und der individuellen Aufwachzeit auf die Corti-

solprofile wurden diese Variablen als weitere Prädiktoren eingeführt. Bei einer Verletzung der Sphärizitätsannahme, angezeigt durch das Erreichen der Signifikanzgrenze im Mauchly-Test, erfolgte die Korrektur der Freiheitsgrade nach Greenhouse-Geisser, und somit werden in diesen Fällen nur korrigierte Freiheitsgrade angegeben. Bei signifikanten Effekten wird ferner das von SPSS ausgegebene Effektstärkemaß  $\eta^2$  berichtet, welches den durch den betreffenden Effekt aufgeklärten Anteil an der Gesamtvarianz ausdrückt.

Die Fläche unter der Cortisolkurve (AUC) wurde anhand der Trapezformel für nicht äquidistante Messzeitpunkte geschätzt. AUC Werte wurden genutzt, um mit Hilfe von t-Tests, die Gesamtcortisolsekretion in den einzelnen Schichten auf Unterschiedlichkeit zu prüfen. Varianzanalysen mit dem messwiederholten Faktor „Zeit“ und dem Gruppenfaktor „Schicht“ wurden durchgeführt, um die Cortisolverläufe innerhalb der Untersuchungsgruppen über die Schichten hinweg vergleichen zu können. Für die Gruppe P2 konnte diese Analyse für den zweiten Erhebungszeitpunkt zwei Monate später (T2) erneut durchgeführt werden.

Bei der Auswertung der Fragebogen-Daten wurden ebenfalls einfaktorielle Varianzanalysen und t-Tests eingesetzt. Diese Analysen umfassten sowohl den Vergleich zwischen den Untersuchungsgruppen als auch den Vergleich der Schichten innerhalb einer Gruppe. Gingen multiple Vergleiche in eine Analyse ein, erfolgte eine Korrektur des nominellen Alpha-Niveaus nach der Formel von Bonferroni. Alle Daten in Abbildungen werden als Mittelwert  $\pm$  Standardfehler des Mittelwertes angegeben.

## 5. Ergebnisse

### 5.1 Stichprobenbeschreibung

Wie schon in Abschnitt 4.2 erwähnt, nahmen 118 Probanden an der Untersuchung teil, von denen 16 Personen aufgrund akuter oder chronischer Erkrankung beziehungsweise regelmäßiger Medikamenteneinnahme (abgesehen orale Kontrazeptiva) von der weiteren statistischen Analyse ausgeschlossen werden mussten. Die Gruppe P1 umfasste 26 Probanden (zwei Personen ausgeschlossen), in der Gruppe P2 wurden 28 Probanden untersucht (fünf ausgeschlossen), die Gruppe C1 bestand aus N=26 Probanden (zwei ausgeschlossen), und die Gruppe C2 umfasste 22 Teilnehmer (sieben ausgeschlossen; siehe Tabelle 3).

Ein Vergleich der Gruppen vor Ausschluss der genannten 16 Probanden ergab, dass die Gruppen P1 und C1, also die früheren beziehungsweise aktuellen Nachtschichtarbeiter, im Mittel weniger Gesundheitsprobleme berichteten als die Gruppen P2 und C2 ( $\chi^2[1]=0.053$ ).

Die in die weitere Auswertung aufgenommene Stichprobe von 102 Probanden bestand zu 63 % aus Männern und hatte ein mittleres Alter von  $40,3 \pm 7,3$  (Standardabweichung) Jahren. Weder das Alter, das Rauchverhalten, noch die selbst berichtete Belastung durch Kinderbetreuung oder andere außerberufliche Anforderungen waren signifikant unterschiedlich über die Untersuchungsgruppen verteilt (Alter:  $F[1]=4.6$   $p=0.71$ ; Rauchen:  $\chi^2[3]=0.63$ ; Kinderbetreuung:  $F[3]=1.2$   $p=0.30$ , außerberufliche Pflichten:  $F[1]=0.58$   $p=0.63$ ). Allerdings waren in den C-Gruppen signifikant mehr Frauen vertreten als in den P-Gruppen, und in der Gruppe P2 war der Männeranteil signifikant erhöht ( $\chi^2[3]=0.023$ ). Die Mitglieder der Gruppe C2 berichteten, im Mittel bisher tendenziell kürzer in Schichtsystemen gearbeitet zu haben (P1:  $11.2 \pm 5.5$  Jahre, P2:  $11.7 \pm 4.9$  Jahre, C1:  $10.5 \pm 4.1$  Jahre und C2:  $8.1 \pm 3.6$  Jahre;  $F[3]=2.6$   $p=0.058$ ). Außerdem hatten die Probanden der Gruppen P1 und C1 gegenüber P2 und C2 im Mittel mehr Kinder ( $F[3]=4.1$   $p=0.01$ ).

Tabelle 3: Beschreibung einiger Gruppencharakteristika der finalen Untersuchungsstichprobe

Gruppe	N	Alter	Geschlecht (w / m)	Raucher
P1	26	41.3 (29-57)	10 / 16	10
P2	28	39.3 (30-54)	7 / 21	11
C1	26	40.8 (33-54)	7 / 19	12
C2	22	39.6 (27-57)	14 / 8	6
Gesamt	102	40.3	38 / 64	39

## 5.2 Aufwachzeiten

Betrachtet man jeweils eine Schicht, unterschied sich die mittlere angegebene Aufwachzeit nicht zwischen den Untersuchungsgruppen. Dies bedeutet, dass die Aufwachzeiten sowohl bei Probanden im alten und neuen Schichtsystem als auch bei (ehemaligen) Tagarbeitern und (ehemaligen) Nachtarbeitern relativ ähnlich ausfielen (siehe Tabelle 4). Im Einzelnen fanden sich für die Frühschicht eine mittlere Aufwachzeit von 4:38 Uhr ( $F[3]=0.17$   $p=0.84$ ), für die Spätschicht eine mittlere Aufwachzeit von 8:27 Uhr ( $F[3]=1.6$   $p=0.21$ ), für die Nachtschicht eine mittlere Aufwachzeit von 13:46 Uhr ( $F[3]=0.39$   $p=0.68$ ) und für die Freischicht eine mittlere Aufwachzeit von 8:31 Uhr ( $F[3]=0.741$   $p=0.53$ ).

Tabelle 4: Mittlere Aufwachzeiten in der Früh-, Spät-, Nacht- und Freischicht

Schicht	Aufwachzeit (Standardabweichung)	Vergleich P1, P2, C1, C2
Früh	4:38 Uhr (2:03)	p=0,84
Spät	8:27 Uhr (1:29)	p=0,21
Nacht	13:46 Uhr (1:34)	P=0,68
Frei	8:31 Uhr (2:01)	P=0,53

### 5.3 Cortisolprofile

Die Auswertung der Cortisolwerte der Teilnehmer kann man aus zwei verschiedenen Blickwinkeln betrachten. Zum einen wurden die Cortisolprofile zwischen den Untersuchungsgruppen P1, P2, C1 und C2 verglichen; die Ergebnisse dieses Analyseblocks sind in Abschnitt 5.2.1 dargestellt. Zum anderen konnten jedoch auch die Cortisolverläufe zwischen den einzelnen Schichten (Früh-, Spät-, Nacht- und Freischicht) über die Untersuchungsgruppen hinweg verglichen werden. Diese Analyse wird in Abschnitt 5.2.2 vorgestellt.

Den Abschluss der Ergebnisdarstellung zu den Cortisolprofilen bildet der Vergleich der Cortisolwerte zum ersten und zweiten Messzeitpunkt (Abschnitt 5.2.3). Diese Analyse betrifft nur die Werte der Gruppe P2, da für die Probanden der anderen Gruppen keine Daten vom zweiten Messzeitpunkt vorlagen.

### 5.3.1 Vergleich der Cortisolprofile in den Untersuchungsgruppen

#### Frühschicht

Bei der Frühschicht folgten die Cortisolprofile dem typischen zirkadianen Verlauf mit der Cortisolaufwachreaktion (CAR) innerhalb der ersten Stunde nach dem Erwachen und den anschließend abfallenden Werten (Haupteffekt *Zeit*:  $F[3.2,175.5]=3.28$   $p=0.02$   $\eta^2=0.06$ ). Cortisolprofile der Frühschicht lagen für die Gruppen P1, P2 und C2 vor, nicht aber für die Gruppe C1, da die Probanden dieser Gruppe ausschließlich nachts arbeiteten. Im Cortisolverlauf fand sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen P1, P2 und C2 für die Frühschicht (Haupteffekt *Gruppe*:  $F[2,55]=0.81$   $p=0.45$ ; Interaktion *Zeit x Gruppe*:  $F[6.8,55]=0.36$   $p=0.91$ ; siehe Abbildung 10A).

#### Spätschicht

Ein durchaus ähnliches Ergebnismuster wurde auch für die Cortisolprofile der Spätschicht beobachtet. Auch hier fand sich erwartungsgemäß eine typische und signifikante Veränderung der Cortisolwerte über die Zeit (Haupteffekt *Zeit*:  $F[2.4,141.5]=3.20$   $p=0.003$   $\eta^2=0.052$ ), aber weder ein signifikanter Gruppenunterschied noch eine statistisch bedeutsame Interaktion *Zeit x Gruppe* (Haupteffekt *Gruppe*:  $F[2,58]=1.83$   $p=0.17$ ; Interaktion *Zeit x Gruppe*:  $F[4.9,58]=1.06$   $p=0.39$ ; siehe Abbildung 10B).

#### Nachtschicht

Zur Analyse der Cortisolprofile der Nachtschicht standen Werte der Gruppen P1, P2 und C1 zur Verfügung; Probanden der Gruppe C2 arbeiteten ausschließlich in Tagschichten. Im Gegensatz zur Früh- und Spätschicht ergab die Analyse der Nachtschichtwerte sowohl einen signifikanten Haupteffekt *Gruppe* ( $F[2,64]=3.77$   $p=0.028$   $\eta^2=0.11$ ) als auch eine statistisch bedeutsame Interaktion *Zeit x Gruppe* ( $F[5.9,64]=2.9$   $p=0.01$   $\eta^2=0.08$ ). Beide Effekte gingen auf signifikant flachere Cortisolaufwachreaktionen in der Gruppe P2 zurück. Bei getrennter Analyse fanden sich für die Cortisolaufwachreaktion signifikante Ef-



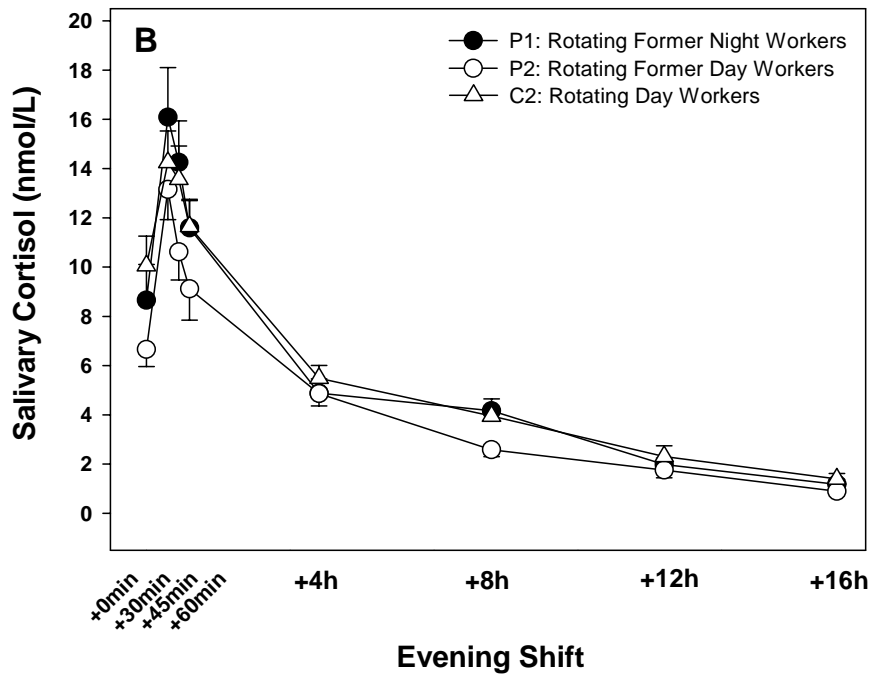
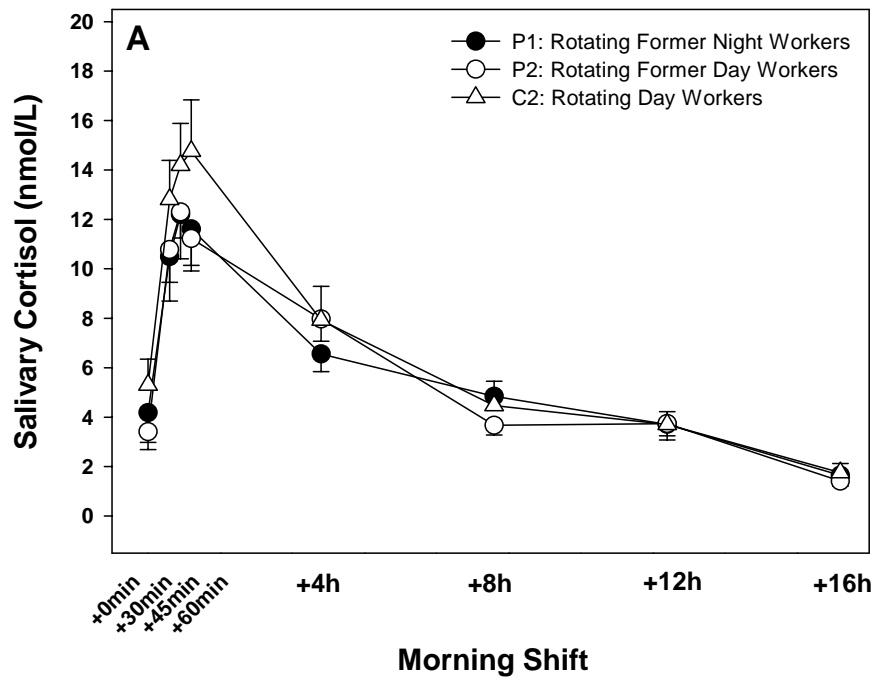
fekte (Haupteffekt *Gruppe*:  $p=0.009$ ; Interaktion *Zeit x Gruppe*:  $p=0.046$ ), jedoch nicht für den Gruppenvergleich der übrigen Cortisolwerte im Tagesverlauf (Haupteffekt *Gruppe*:  $p=0.50$ ; Interaktion *Zeit x Gruppe*:  $p=0.87$ ; siehe Abbildung 10C).

### *Freischicht*

Die Analyse der Cortisolprofile der Freischicht zeigte einen nur tendenziell signifikanten Haupteffekt *Zeit* ( $F[2.9,181.3]=2.48$   $p=0.064$   $\eta^2=0.039$ ), einen signifikanten Gruppenunterschied (Haupteffekt *Gruppe*:  $F[2.8,62]=2.83$   $p=0.045$   $\eta^2=0.12$ ) und eine ebenfalls signifikante Interaktion *Zeit x Gruppe* ( $F[8.8,62]=2.98$   $p=0.003$   $\eta^2=0.126$ ; siehe Abbildung 10D).

Bei der weiteren Auswertung wurden in post-hoc Analysen jeweils die Gruppen C1 beziehungsweise C2 ausgeschlossen. Es erwies sich, dass das mittlere Cortisolprofil der Gruppe C1 tendenziell flacher ausfiel als jene der Gruppen P1 und P2 (Haupteffekt *Gruppe*:  $p=0.11$ ; Interaktion *Zeit x Gruppe*:  $p=0.07$ ), und dass das Cortisolprofil in der Gruppe C2 im Mittel signifikant höher war als in den Gruppen P1 and P2 (Haupteffekt *Gruppe*:  $p=0.016$ ; Interaktion *Zeit x Gruppe*:  $p=0.03$ ).

Um das allgemeine Sekretionsniveau über die Messzeitpunkte hinweg zu bestimmen, wurden im Weiteren die Flächen unter den Cortisolkurven (AUCs) berechnet. Ein Vergleich der Flächenmaße mit t-Tests zeigte, dass im Durchschnitt über alle Probanden hinweg die AUC der Nachtschicht signifikant kleiner war als die Flächenmaße der Frühschicht ( $t[40]=4.75$   $p=0.0001$ ) und der Spätschicht ( $t[44]=2.99$   $p=0.005$ ). Man kann vermuten, dass dies durch die erheblich spätere Aufwachzeit bei Nachtschichten zu erklären ist. Ferner war die AUC der Frühschicht signifikant größer als die der Spätschicht ( $t[55]=6.13$   $p=0.0001$ ) und die der Freischicht ( $t[55]=6.97$   $p=0.0001$ ).



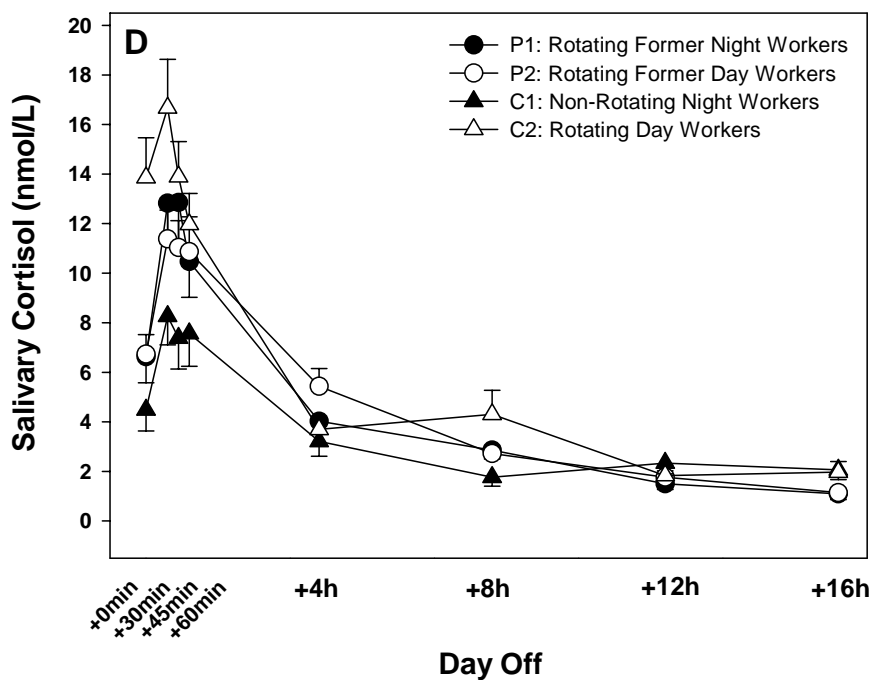
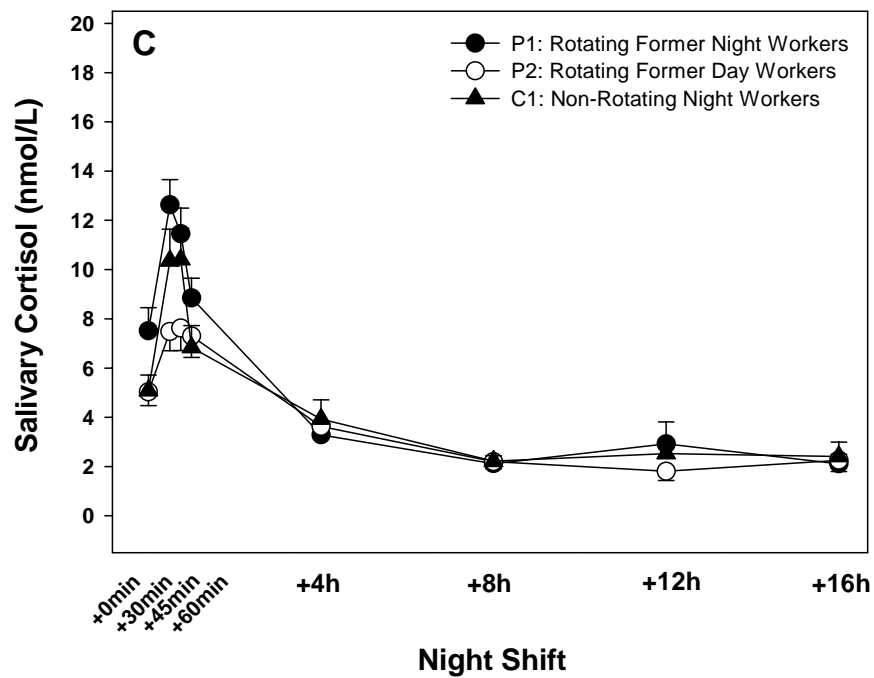


Abbildung 10: Mittlere Speichelcortisolprofile ( $\pm$  SEM) in den Untersuchungsgruppen P1, P2, C1 und C2 für die Frühschicht (A), die Spätschicht (B), die Nachtschicht (C) und die Freischicht (D); jeweils soweit vorhanden

### 5.3.2 Vergleich der Cortisolprofile in den Schichten

#### Gruppe P1

In Abbildung 11A sind die Cortisolprofile der Untersuchungsgruppe P1 (Früh-, Spät-, Nacht- und Freischicht) dargestellt. In allen Schichten ergab sich in der Gruppe P1 eine signifikante Veränderung der Cortisolspiegel über die Messzeitpunkte (Haupteffekt *Zeit*:  $F[1.8,23.4]=3.52$   $p=0.051$   $\eta^2=0.21$ ). Die Kurvenverläufe der einzelnen Schichten waren hierbei jedoch nicht signifikant unterschiedlich; weder der Haupteffekt *Schicht* ( $F[2.4,30.8]=2.01$   $p=0.14$ ) noch die Interaktion *Zeit x Schicht* ( $F[5.4,70.8]=1.79$   $p=0.12$ ) waren statistisch bedeutsam.

#### Gruppe P2

In der Gruppe P2, also der Gruppe früherer Tagarbeiter, die nun unter anderem auch Nachtschichten absolvieren, ergab sich ein etwas anderes Bild (Abbildung 11B). Die varianzanalytische Auswertung erbrachte sowohl einen signifikanten Haupteffekt *Zeit* ( $F[2.6,44.8]=3.33$   $p=0.033$   $\eta^2=0.16$ ), einen signifikanten Haupteffekt *Schicht* ( $F[2.6,43.6]=6.91$   $p=0.001$   $\eta^2=0.29$ ) als auch eine ebenfalls signifikante Interaktion *Zeit x Schicht* ( $F[6.0,101.9]=3.07$   $p=0.008$   $\eta^2=0.15$ ). Die signifikanten Unterschiede im Cortisolverlauf sind hierbei auf das deutlich abgeflachte endokrine Profil der Gruppe P2 während der Nachtschicht zurückzuführen.

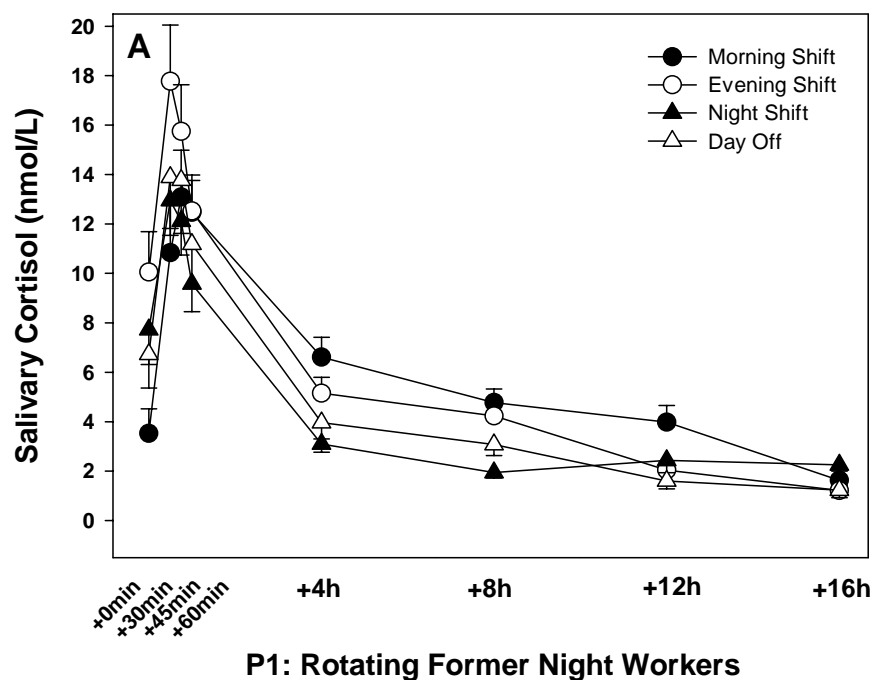
#### Gruppe C1

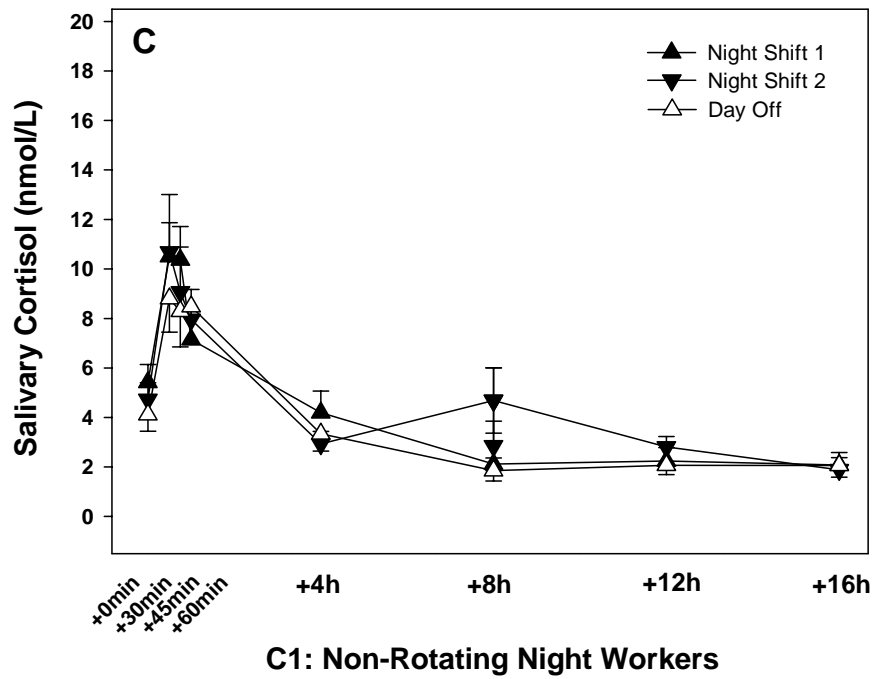
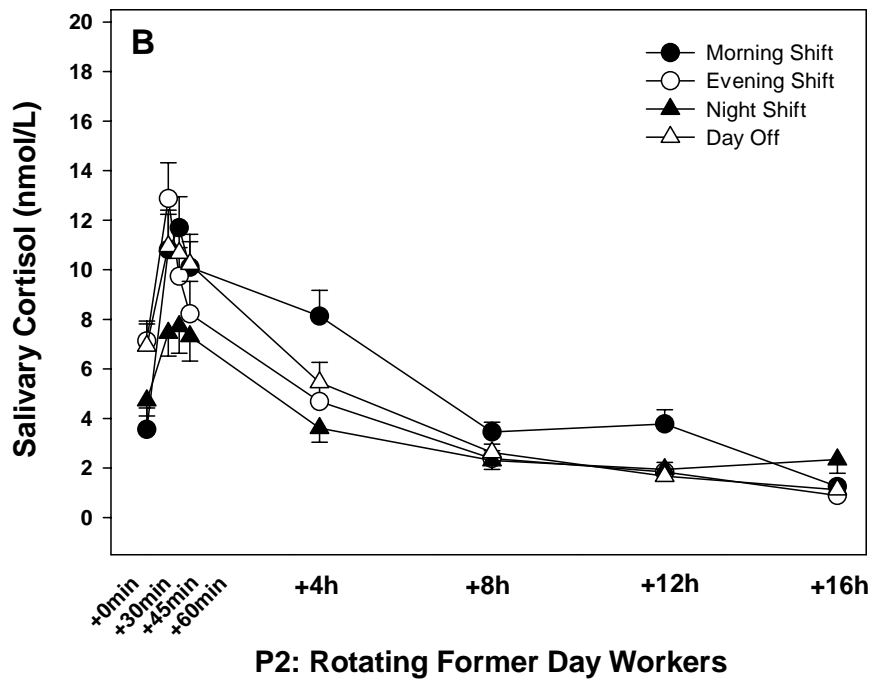
Die zur Vergleichsgruppe C1 gehörenden Probanden arbeiteten während der Untersuchungszeit ausschließlich in Nachtschichten. Aus diesem Grunde können die entsprechenden Cortisolprofile lediglich mit den Profilen der Freischicht verglichen werden (siehe Abbildung 11C). Der Vergleich des mittleren Cortisolprofils der ersten Nachtschicht mit dem der Freischicht resultierte lediglich in einem signifikanten Haupteffekt *Zeit* ( $F[2.3,29.6]=7.08$   $p=0.002$   $\eta^2=0.35$ ). Weder der Haupteffekt *Schicht* ( $F[1,13]=0.40$   $p=0.54$ ) noch die Interaktion *Zeit x Schicht* ( $F[2.7,34.5]=0.08$   $p=0.96$ ) waren signifikant. Auch der sta-

tistische Vergleich mit dem Cortisolprofil der zweiten Nachtschicht bestätigte den augenscheinlichen Eindruck, dass die Schichtverläufe recht ähnlich ausfielen. Auch hier fand sich weder ein signifikanter Haupteffekt *Schicht* ( $p=0.84$ ) noch eine signifikante Interaktion *Zeit x Schicht* ( $p=0.75$ ).

### Gruppe C2

In der Gruppe C2 (den reinen Tagschichtarbeitern) unterschieden sich die Cortisolverläufe nicht zwischen Früh-, Spät- und Freischicht. Lediglich der Haupteffekt *Zeit* zeigte eine statistische Bedeutsamkeit ( $F[2.0,21.8]=6.04$   $p=0.008$   $\eta^2=0.354$ ), nicht aber der Haupteffekt *Schicht* ( $F[2,18.2]=0.14$   $p=0.84$ ) oder die Interaktion *Zeit x Schicht* ( $F[4.5,48.5]=1.03$   $p=0.41$ ; siehe Abbildung 11D).





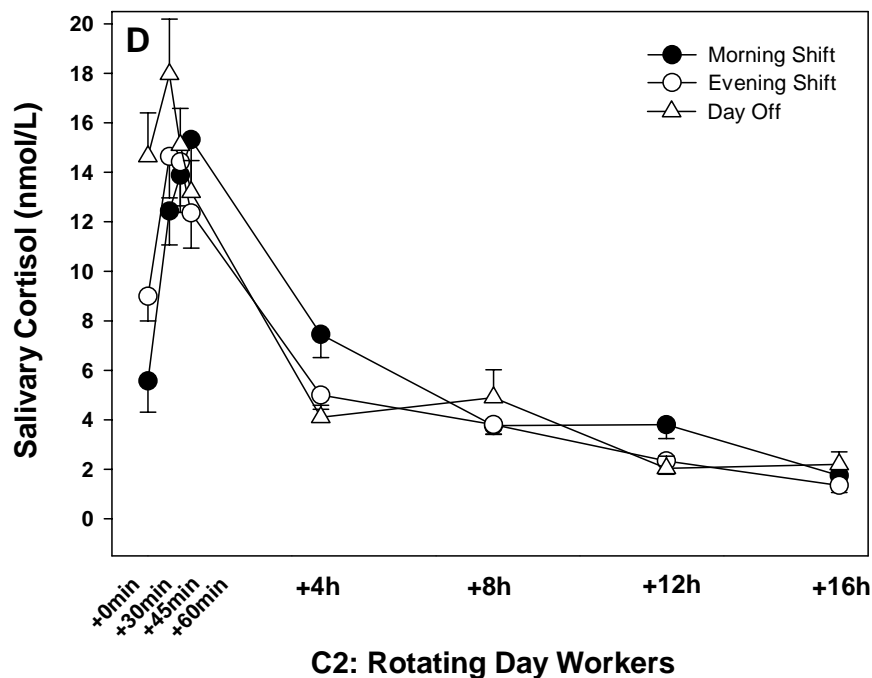


Abbildung 11: Mittlere Speichelcortisolprofile ( $\pm$  SEM) für die Frühschicht, die Spätschicht, die Nachtschicht und die Freischicht (soweit vorhanden) in den Gruppen P1 (A), P2 (B), C1 (C) und C2 (D)

### 5.3.3 Cortisolprofile am ersten und zweiten Messzeitpunkt in Gruppe P2

Zwei Monate nach dem Abschluss der Datenerhebung des ersten Messzeitpunktes konnten in der Gruppe P2 (den ehemaligen reinen Tag-schichtarbeitern) erneut Cortisolprofile in der Früh-, Spät-, Nacht- und Freischicht erhoben werden (siehe Abbildung 12). Von den 28 Probanden dieser Gruppe, die zum ersten Messzeitpunkt Proben abliefern, waren nur zwei Teilnehmer bei der zweiten Messung nicht mehr vertreten.

Es wurde zum zweiten Messzeitpunkt beobachtet, dass die zuvor registrierten und erheblichen Unterschiede der Cortisolverläufe in der Gruppe P2 nun recht deutlich geringer ausfielen (vergleiche Abbildung 11B). Der beim ersten Messzeitpunkt signifikante Haupteffekt *Schicht* war zum zweiten Messzeitpunkt nur tendenziell erkennbar ( $F[2.3,27.9]=2.86$   $p=0.067$ ), und die zum ersten

Messzeitpunkt ebenfalls signifikante Interaktion *Zeit x Schicht* zeigte sich zum zweiten Messzeitpunkt nicht mehr als statistisch bedeutsam ( $F[6.0,71.9]=1.16$   $p=0.34$ ; siehe Abbildung 12). Signifikante Effekte zum ersten Messzeitpunkt waren auf das flachere Cortisolprofil der Gruppe P2 während der Nachtschicht zurückzuführen, und die Mittelwertsverläufe deuteten an, dass dieser Unterschied zu den anderen Schichten zum zweiten Messzeitpunkt geringer ausfiel. Um diese Vermutung statistisch abzusichern, wurden die Flächen unter der Kurve (AUCs) des ersten und zweiten Messzeitpunktes für jede Schicht mittels t-Test verglichen. Die Prüfung ergab tatsächlich, dass sich lediglich die AUC-Werte der Nachtschicht signifikant zwischen den beiden Messzeitpunkten unterschieden ( $AUC_{Früh\text{schicht}} t[19]=-0.35$   $p=0.73$ ;  $AUC_{Spät\text{schicht}} t[19]=-1.28$   $p=0.22$ ;  $AUC_{Nacht\text{schicht}} t[20]=-3.29$   $p=0.004$ ;  $AUC_{Frei\text{schicht}} t[16]=-1.49$   $p=0.16$ ).

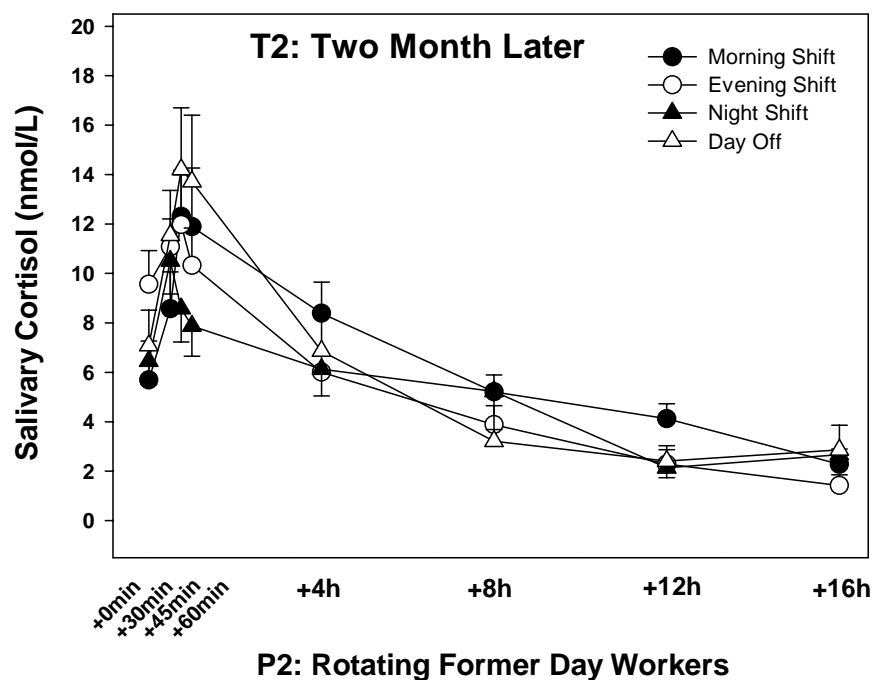


Abbildung 12: Mittlere Speichelcortisolprofile ( $\pm$  SEM) für die Frühschicht, die Spätschicht, die Nachtschicht und die Freischicht in der Gruppe P2 zum zweiten Messzeitpunkt



## 5.4 Per Fragebogen erhobene Daten

### 5.4.1 Vitale Erschöpfung, chronischer Stress und „Efford-Reward-Imbalance“

#### *Vitale Erschöpfung*

Der 21 Items umfassende “Maastricht-Vital-Exhaustion”-Fragebogen wurde von den Probanden in den Tagen vor der ersten Speichelprobensammlung ausgefüllt. Zu diesem Zeitpunkt hatten die Teilnehmer der Gruppen P1 und P2 erst wenige Tage im neuen Schichtsystem gearbeitet. Wie in Abbildung 13 dargestellt, unterschieden sich die mittleren Erschöpfungswerte signifikant zwischen den Untersuchungsgruppen ( $F[3]=3.07$   $p=0.032$ ). Hierbei zeigten sich in der Gruppe P1, also den ehemaligen Nachtarbeitern, die höchsten mittleren Skalenwerte und in der Gruppe C1, also den Nachtarbeitern, die niedrigsten mittleren Ausprägungen. Im Einzelnen wurden folgende Werte ermittelt:  $10.1 \pm 5.8$  in P1,  $7.6 \pm 4.8$  in P2,  $5.3 \pm 5.5$  in C1 und  $7.5 \pm 5.0$  in C2. Im Vergleich aller Gruppen sprechen die Skalenwerte für eine moderate Erschöpfung in der untersuchten Kohorte (Kudielka et al., 2006b).

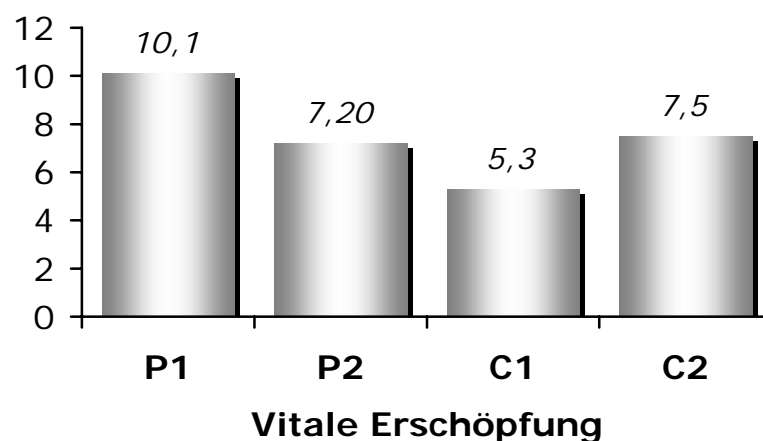


Abbildung 13: Mittlere Werte im Fragebogen *Vitale Erschöpfung* in den vier Untersuchungsgruppen

### *Wahrgenommene chronische Stressbelastung*

Die subjektiv wahrgenommene chronische Stressbelastung wurde mit der zweiten Version des „Trierer Inventar zur Erfassung von chronischem Stress“ erfasst. Der TICS 2 besteht aus insgesamt 57 Items und neun Skalen sowie einer Sonderskala; auch dieses psychometrische Verfahren wurde von den Teilnehmern einige Tage vor der ersten Speichelprobensammlung ausgefüllt.

Bei sechs der neun Skalen wurde kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen festgestellt. Die F-Werte der entsprechenden Varianzanalysen waren kleiner als  $F=1.2$ , und alle p-Werte waren größer als  $p=0.30$ . Im Einzelnen handelte es sich um die Skalen „Arbeitsüberlastung“, „Soziale Überlastung“, „Überforderung bei der Arbeit“, „Soziale Spannungen“, „Leistungsdruck bei der Arbeit“ und „Leistungsdruck bei der Kommunikation“. Für die Zusatzskala „Besorgnisneigung“ fand sich ebenfalls kein bedeutsamer Unterschied zwischen den Untersuchungsgruppen. Über alle Gruppen hinweg wichen die mittleren Skalenausprägungen nicht auffällig von den entsprechenden Werten der Normstichprobe ab.

Signifikante Gruppenunterschiede wurden zum einen für die TICS 2 Skala „Arbeitsunzufriedenheit“ gefunden ( $F[3]=3.63$   $p=0.016$ ; siehe Abbildung 14). Die höchsten mittleren Werte wurden mit  $1.60\pm 0.8$  von der Gruppe P1 erreicht und die niedrigsten Werte von der Gruppe C1 ( $1.04\pm 0.4$ ), während in der Gruppe P2 im Mittel  $1.55\pm 0.7$  und in der Gruppe C2 im Mittel  $1.23\pm 0.6$  erreicht wurden. Beim Vergleich mit den Normwerten fällt auf, dass die berichtete Arbeitsunzufriedenheit in den beiden C-Gruppen als durchschnittlich zu bewerten ist, während die beiden Gruppen, die im geänderten Schichtsystem arbeiteten, im Mittel eine deutlich erhöhte Arbeitsunzufriedenheit berichteten.

Die zweite TICS-Skala mit signifikanten Gruppenunterschieden war die Skala „Mangel an sozialer Anerkennung“, und das Befundmuster ähnelte stark demjenigen der Skala „Arbeitsunzufriedenheit“ ( $F[3]=2.69$   $p=0.051$ ; siehe Abbildung 14). Erneut erreichte die Gruppe P1 den höchsten mittleren Skalenwert und die Gruppe C1 den Niedrigsten (P1:  $1.73\pm 0.9$ ; P2:  $1.57\pm 0.9$ ; C1:  $1.15\pm 0.6$ ;

C2:  $1.30 \pm 0.5$ ). Auch hier ist festzustellen, dass in Bezug auf die Normwerte der berichtete Mangel an sozialer Anerkennung in den C-Gruppen als gering bis durchschnittlich, in den Gruppen P2 und insbesondere P1 jedoch als recht hoch zu bewerten ist.

Der Gruppenunterschied bei der Ausprägung auf der Skala „Soziale Isolation“ verpasste nur knapp statistische Signifikanz ( $F[3]=2.52$   $p=0.064$ ; siehe Abbildung 14). Die höchsten Werte wurden für die Gruppen P2 ( $1.29 \pm 0.9$ ) und C2 ( $1.28 \pm 0.9$ ) festgestellt, während der mittlere Skalenwert in der Gruppe P1  $0.77 \pm 0.6$  und in der Gruppe C1  $0.94 \pm 0.6$  betrug. Relativiert man diese an den Normwerten, bedeutet dies, dass die ehemalige und die derzeitige Nachtschichtgruppe (P1 und C1) ein unterdurchschnittliches Ausmaß an sozialer Isolation angab, während die Tagschichtgruppen P2 und C2 über besonders ausgeprägte soziale Isolation berichteten.

#### *„Effort-Reward-Imbalance“*

Genau wie der Fragebogen zur vitalen Erschöpfung und der TICS kam auch der 23 Items umfassende ERI Fragebogen kurz vor der ersten Speichelsammlung zum Einsatz. Für die Skala „Effort“ zeigte sich, dass alle vier Untersuchungsgruppen relativ ähnliche Skalenwerte erreichten (P1:  $13.6 \pm 3.8$ ; P2:  $14.0 \pm 3.4$ ; C1:  $12.7 \pm 3.1$ ; C2:  $14.70 \pm 4.5$ ; siehe Abbildung 15). Entsprechend zeigten sich die Unterschiede als nicht statistisch bedeutsam ( $F[3]=1.2$   $p=0.31$ ). Zum Vergleich der Skalenausprägung über die untersuchten Gruppen hinweg stand ein Datensatz zur Verfügung, der aus einer Untersuchung an 709 Fabrikarbeitern hervorging (Kudielka, persönliche Kommunikation). Der dort ermittelte Wert für die Skala „Effort“ lag mit 15.93 etwas über den in der vorliegenden Studie beobachteten Werten.

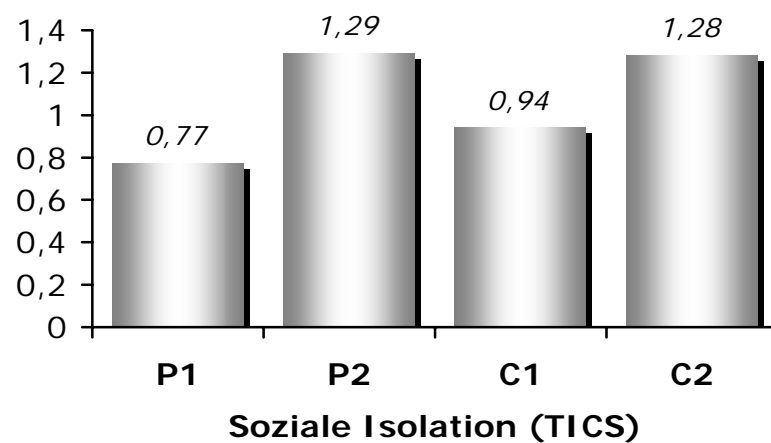
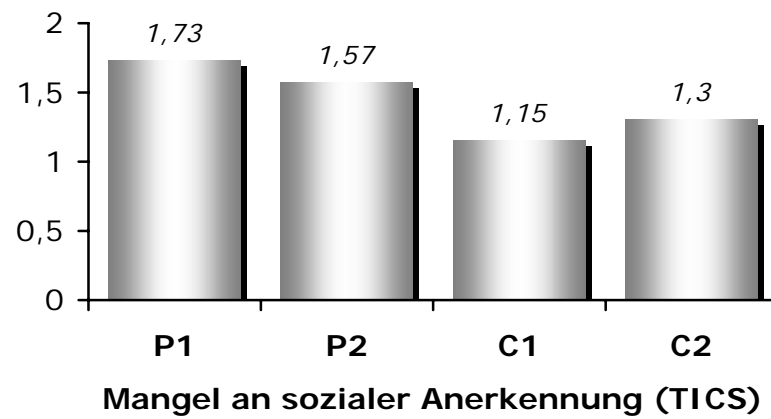
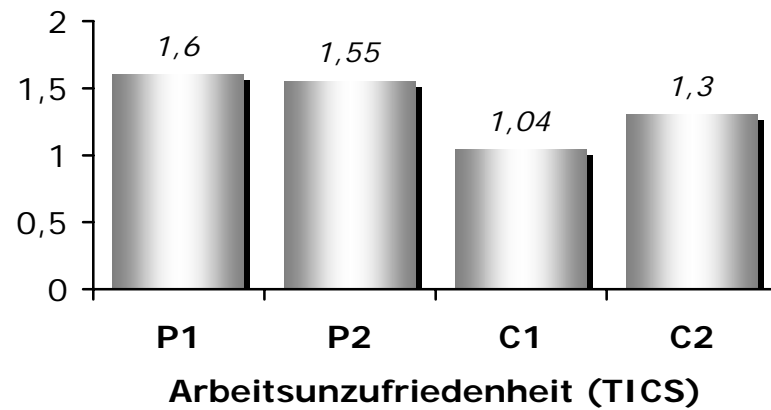
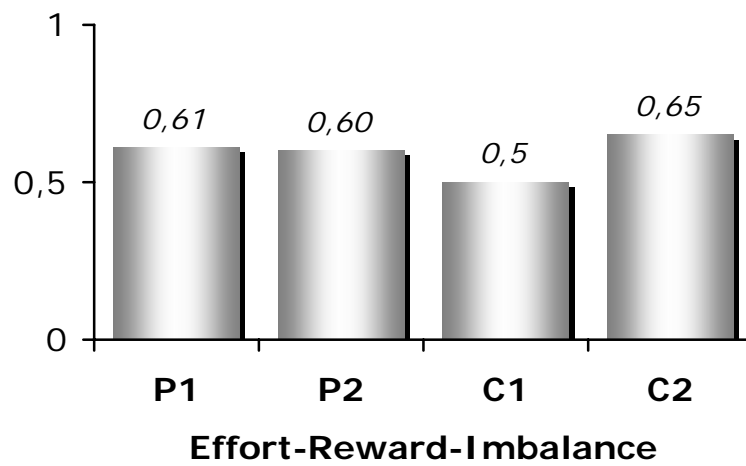
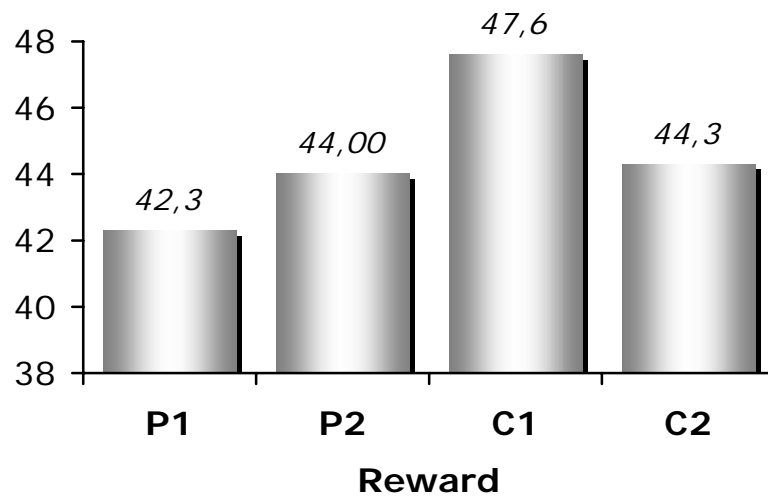
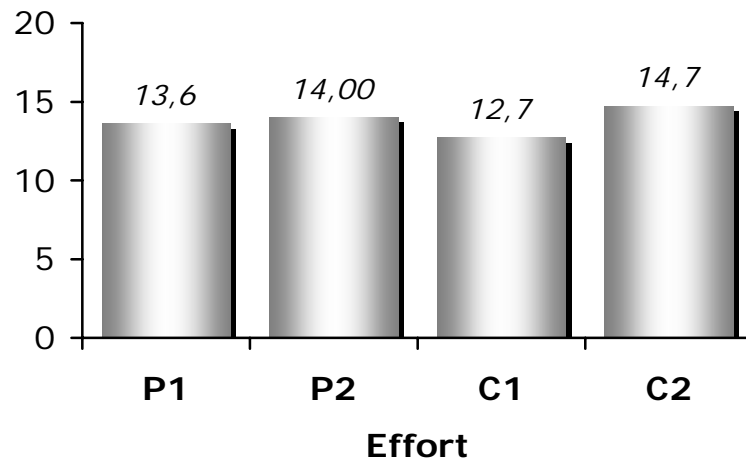


Abbildung 14: Mittlere Werte auf den Skalen Arbeitsunzufriedenheit, Mangel an sozialer Anerkennung und soziale Isolation des Fragebogens *Trierer Inventar zur Erfassung von chronischem Stress* in den vier Untersuchungsgruppen

Im Gegensatz zur Skala „Effort“ ergab sich für die Skala „Reward“ ein zumindest tendenziell signifikanter Gruppenunterschied ( $F[3]=2.29$   $p=0.084$ ). Hier fanden sich die höchsten mittleren Werte in der Gruppe C1 ( $47.6\pm 5.4$ ) und die niedrigsten in der Gruppe P1 ( $42.3\pm 7.0$ ), während für die Gruppe P2 der Wert  $44.0\pm 6.4$  und für die Gruppe C2 der Wert  $44.3\pm 9.1$  festgestellt wurde (siehe Abbildung 15). Im Vergleich zu den oben genannten Fabrikarbeitern, die einen mittleren Wert von 44.7 erreichten, kann die berichtete wahrgenommene Gratifikation in der Gruppe C1 als leicht über- und in der Gruppe P1 als leicht unterdurchschnittlich bewertet werden.

In einem Gruppenvergleich des aus diesen beiden Skalen gebildeten Kennwertes für „Effort-Reward-Imbalance“ wurde ein tendenzieller Unterschied gefunden ( $F[3]=2.04$   $p=0.11$ ), welcher primär auf dem etwas günstigeren Wert in der Gruppe C1 (den Nachtschichtarbeitern) beruhte. Entsprechend wurde folgendes ermittelt: P1:  $0.61\pm 0.22$ , P2:  $.60\pm 0.19$ , C1:  $0.50\pm 0.16$ , und C2:  $0.65\pm 0.29$  (siehe Abbildung 15).

Die mittleren Punktwerte auf der Skala ‘Overcommitment’ unterschieden sich signifikant zwischen den Gruppen ( $F[3]=3.34$   $p=0.023$ ). Speziell die Gruppe P1 erreichte einen mittleren Wert von  $12.14\pm 3.3$ , die Gruppe P2 einen mittleren Wert von  $12.24\pm 3.8$ , die Gruppe C1 einen mittleren Wert von  $10.17\pm 2.7$  und die Gruppe C2 einen mittleren Wert von  $13.19\pm 3.2$ . Das heißt, dass die Probanden der Gruppe C1 im Mittel die geringste berufliche Verausgabungsneigung angegeben haben. Vergleicht man dies mit der als Referenz genutzten Studie an 709 Fabrikarbeitern, wurde dort für diese Skala ein mittlerer Wert von 16.35 ermittelt und somit eine insgesamt höhere Ausprägung bezüglich dieser Form der Leistungsmotivation festgestellt.



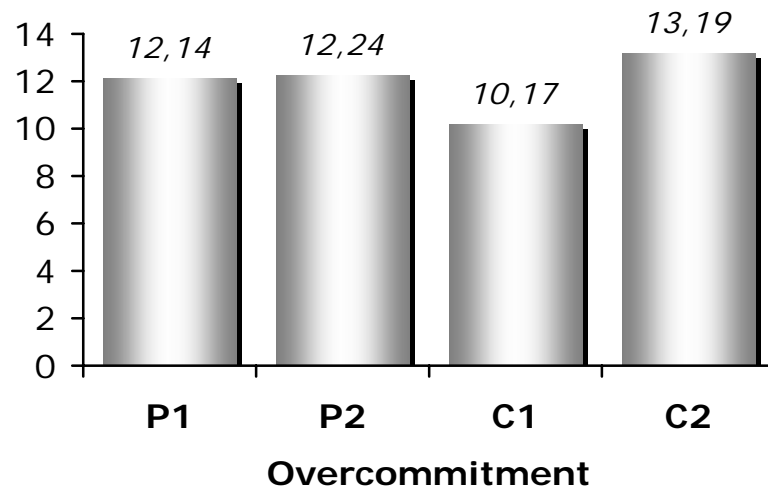


Abbildung 15: Mittlere Werte der vier Untersuchungsgruppen auf den Skalen „Effort“, „Reward“, „Effort-Reward-Imbalance“ und „Overcommitment“

#### 5.4.2 Selbstberichtete Schlafdaten

Bei der Analyse der schlafbezogenen Daten müssen wir zwei Bereiche voneinander unterscheiden. Zum einen wurden die Probanden gebeten, eine Einschätzung zur Schlafqualität an den Tagen der Speichelprobensammlung abzugeben. Die diesbezüglichen Ergebnisse werden weiter unten dargestellt.

Zum anderen schätzten die Teilnehmer ihre durchschnittliche Schlafqualität jeweils für jede Schicht ein, in der sie tätig sind. Dies wurde über ein Item zur wahrgenommenen Schlafqualität in den vergangenen Wochen sowie den „Jenkins Schlafindex“ (Jenkins et al., 1988) erbracht. Für jede Schicht konnten somit zwei Fragebogenwerte zwischen den Untersuchungsgruppen statistisch verglichen werden. Bei den entsprechend durchgeführten acht Tests fanden sich nur bei zwei Vergleichen bedeutsame Unterschiede. Bei der Analyse der Spätschicht wurde für die Gruppe C2 der höchste Jenkins Index festgestellt ( $6.61 \pm 2.0$ ; höhere Werte zeigen eine schlechtere Schlafqualität an), in der Gruppe P2 der niedrigste Index ( $3.58 \pm 3.2$ ) und ein dazwischen liegender Wert in der Gruppe P1 ( $5.90 \pm 4.6$ ) ( $F[2]=4.70$   $p=0.013$ ). Hingegen fiel bei der Analyse der Nachtschicht die Beurteilung der Schlafqualität über das einzelne Schlaf-

qualität-Item signifikant unterschiedlich in den Untersuchungsgruppen aus ( $F[2]=3.02$   $p=0.055$ ). Die Ergebnisse zeigten einen besseren wahrgenommenen Schlaf in der Gruppe C1 ( $3.87\pm 0.9$ ), im Vergleich dazu eine schlechter beurteilte Schlafqualität in den Gruppen P1 ( $3.36\pm 1.1$ ) und P2 ( $3.20\pm 1.0$ ). Alle anderen ausgewerteten sechs Tests ergaben keine signifikanten Unterschiede. Betrachtet man diese acht Vergleiche als zusammenhängende Analyse, muss darüber hinaus eine Adjustierung des Alpha-Niveaus vorgenommen werden. Danach können bei acht Vergleichen nur Effekte mit einem p-Wert kleiner 0.0064 als bedeutsam erachtet und die hier gefundenen Effekte können somit lediglich als Trend interpretiert werden.

Die durchschnittliche angegebene Schlafdauer in einem 24-Stunden Zeitfenster, getrennt nach Untersuchungsgruppe und Schicht, ist in Tabelle 5 angegeben. Bei jeder der Schichten fanden sich signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen. In der Frühschicht berichteten die Teilnehmer der Gruppe C2 im Durchschnitt eine Schlafdauer von 6.16 Stunden an, während für die Gruppe P2 ein Wert von 5.42 Stunden festgestellt wurde. In der Spätschicht gab die Gruppe C2 die durchschnittlich längste Schlafdauer an (7.45 Stunden) und die Gruppe P1 mit 6.57 Stunden die somit Kürzeste. Bei Nachtschichten berichteten die Teilnehmer der Gruppe P2 über die Kürzeste und die Teilnehmer der Gruppe C1 über die längste Schlafdauer (5.98 vs. 6.96 Stunden). Auch an schichtfreien Tagen unterschieden sich die Angaben zur Schlafdauer signifikant. Nachdem für die Gruppe C2 eine durchschnittliche angegebene Schlafdauer von 7.82 Stunden ermittelt wurde, scheinen die Mitarbeiter der Gruppe P1 mit 6.98 Stunden erheblich kürzer zu schlafen.



Tabelle 5: Selbstberichtete durchschnittliche Schlafdauer in 24 Stunden pro Schicht in den vier Untersuchungsgruppen (\*p < 0.05)

Shicht	Gruppe	Stunden ( $\pm$ s)	F	p
Früh	P1	5.43 Std. $\pm$ 1.2	3.54	0.035*
	P2	5.42 Std. $\pm$ 0.9		
	C2	6.16 Std. $\pm$ 1.0		
Spät	P1	6.57 Std. $\pm$ 1.2	5.87	0.005*
	P2	7.35 Std. $\pm$ 0.8		
	C2	7.45 Std. $\pm$ 0.6		
Nacht	P1	6.72 Std. $\pm$ 0.9	6.45	0.003*
	P2	5.98 Std. $\pm$ 1.0		
	C1	6.96 Std. $\pm$ 1.1		
Frei	P1	6.98 Std. $\pm$ 1.2	3.97	0.011*
	P2	7.81 Std. $\pm$ 0.8		
	C1	7.09 Std. $\pm$ 1.3		
	C2	7.82 Std. $\pm$ 0.9		

Eine umfassende Zusammenstellung der Befunde zur angegebenen Schlafqualität an Tagen der Speichelprobensammlung ist in Tabelle 6 dargestellt. Die Erfassung erfolgte auch hier über ein Item zur Einschätzung der Schlafqualität der vorangegangenen Hauptschlafphase. Die dargestellten F- und p-Werte in der vierten und fünften Spalte beziehen sich auf den jeweiligen Vergleich der Schlafqualitäten der Untersuchungsgruppen in einer bestimmten Schicht. Die F- und p-Werte der siebten und achten Spalte beziehen sich hingegen auf den Vergleich der angegebenen Schlafqualität einer einzelnen Untersuchungsgruppe in den verschiedenen Schichten.

Tabelle 6: Selbstberichtete schichtspezifische Schlafqualität in den vier Untersuchungsgruppen (\*p < 0.05)

Schicht	Gruppe	AM ± s	Vergleich zwischen Gruppen in jeweiliger Schicht		Vergleich zwischen Schichten in jeweiliger Gruppe		
			F	p	Gruppe	F	p
Früh	P1	2.57 ± 0.98	4.53	0.015*	P1	4.28	0.014*
	P2	3.25 ± 0.70					
	C2	3.22 ± 0.88					
Spät	P1	3.15 ± 0.99	3.820	0.027*	P2	2.50	0.080
	P2	3.81 ± 0.63					
	C2	3.50 ± 0.79					
Nacht	P1	3.50 ± 0.58	6.381	0.003*	C1	1.50	0.23
	P2	3.23 ± 0.91					
	C1	3.96 ± 0.68					
Frei	P1	3.23 ± 0.87	1.565	0.21	C2	3.40	0.090
	P2	3.59 ± 0.80					
	C1	3.67 ± 1.09					
	C2	3.85 ± 0.69					

Innerhalb der schichtspezifischen Vergleiche ergaben sich signifikante Unterschiede für die Frühschicht und ebenso für die Spät- und Nachtschicht. Für die Früh- und Spätschicht berichtete die Gruppe P1 im Mittel die geringste Schlafqualität, während in der Nachtschicht für die Gruppe P2 die niedrigsten Werte identifiziert wurden. Demgegenüber stellten sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen bei der Einschätzung der Schlafqualität während der Freischicht ein.

Im Rahmen der gruppenspezifischen Vergleiche fanden sich nur ein signifikanter Effekt und zwei Tendenzen. Die Teilnehmer der Gruppe P1 berichteten über signifikant unterschiedliche Schlafqualität mit relativ niedrigen Werten in der Frühschicht und verhältnismäßig hohen Werten in der Nachtschicht. Tendenzielle Effekte ergaben sich für die Gruppen P2 (relativ hohe Werte in der Spätschicht) und C2 (relativ niedrige Werte in der Frühschicht).

Zum Abschluß der Auswertung wurden Varianzanalysen zum Einfluss der angegebenen Schlafqualität an Probensammlungstagen auf die Cortisolprofile durchgeführt. Keine der schicht- beziehungsweise gruppenspezifischen Analysen konnte einen bedeutsamen Einfluss der angegebenen Schlafqualität auf die Cortisolverläufe aufzeigen.

#### **5.4.3 Selbstberichte zum ersten und zweiten Messzeitpunkt in Gruppe P2**

Im zeitlichen Zusammenhang mit der Erfassung der Cortisolprofile konnten zwei Monate nach Abschluss der ersten Datenerhebung (Messzeitpunkt T1) in der Gruppe P2, den ehemaligen reinen Tagschichtarbeitern, erneut Fragebögen vorgelegt werden (Messzeitpunkt T2).

Abgesehen von einer Ausnahme kann man zusammenfassen, dass für keine der erhobenen Variablen ein signifikanter Unterschied zwischen den Zeitpunkten T1 und T2 besteht. Aus diesem Grunde erfolgt die Darstellung der Ergebnisse im Weiteren nur kurz.

Die Ergebnisse der P2 Probanden zeigten einen tendenziellen Anstieg der „Effort-Reward-Imbalance“ (T1:  $0.60 \pm 0.04$  und T2:  $0.65 \pm 0.04$ ;  $t[22] = -1.56$   $p = 0.13$ ), welcher auf eine gleichfalls tendenzielle Zunahme des Faktors „Effort“ zurückzuführen war (T1:  $14.0 \pm 3.6$ , T2:  $14.7 \pm 2.7$ ;  $t[22] = -1.50$   $p = 0.16$ ).

Eine Analyse der TICS Daten ergab ebenso lediglich tendenzielle Unterschiede zwischen T1 und T2, und zwar für zwei Skalen. Einerseits wurde ein leichter Rückgang der Werte auf der Skala „Soziale Überbelastung“ beobachtet ( $t[22] = 1.7$   $p = 0.10$ ) und andererseits eine ebenfalls tendenziell geringere Aus-

prägungen zum Zeitpunkt T2 auf der Skala „Leistungsdruck bei der Arbeit“ ( $t[22]=2.0$   $p=0.06$ ).

Die Angaben zur allgemeinen Schlafqualität und Schlafdauer veränderten sich in dieser Untersuchungsgruppe gleichfalls nur unwesentlich vom ersten zum zweiten Messzeitpunkt. Zum einen wurde eine gewisse Verbesserung der allgemeinen Schlafqualität in der Frühschicht berichtet (T1:  $2.6\pm 1.0$  und T2:  $2.8\pm 0.8$ ;  $t[22]=-2.0$   $p=0.06$ ), zum anderen konnte eine signifikante Verschlechterung des Jenkins Index für die Nachtschicht beobachtet werden (T1:  $4.1\pm 3.2$  und T2:  $5.1\pm 4.0$ ;  $t[20]=-2.7$   $p=0.014$ ). Alle übrigen Vergleiche ergaben keine statistisch bedeutsamen Unterschiede (alle  $t < 1.2$  und alle  $p > 0.20$ ).

Ähnliche Resultate fanden sich bei der Analyse der angegebenen Schlafqualität an Tagen der Speichelprobensammlung. Während sich zum Zeitpunkt T1 die schichtspezifischen Einschätzungen in der Gruppe P2 tendenziell unterschieden ( $F[2.5,48.2]=2.50$   $p=0.08$ , siehe oben), war dieser Trend zum Zeitpunkt T2 nicht mehr zu beobachten ( $F[2.8,49.8]=0.18$   $p=0.89$ ). In der weiteren Analyse der Daten unterschied sich die berichtete Schlafqualität zwischen T1 und T2 tendenziell für die Frühschicht (T1:  $3.2\pm 0.7$  und T2:  $3.6\pm 0.7$ ;  $t[22]=-1.7$   $p=0.10$ ) sowie die Spätschicht (T1:  $3.9\pm 3.2$  und T2:  $3.6\pm 4.0$ ;  $t[19]=1.7$   $p=0.11$ ), allerdings nicht für die Nacht- und Freischicht (für beide Analysen  $t < 0.2$  und  $p > 0.85$ ).

## 6. Diskussion

In der hier vorliegenden Arbeit, die im Zusammenhang mit der Umstellung des Schichtmodells eines Produktionsbetriebs entstanden ist, wurden Speichelcortisolprofile sowie psychometrische und schlafbezogene Daten in vier Gruppen von Schichtarbeitern erhoben. Bei diesen Gruppen handelte es sich zum einen um Männer und Frauen, die - abgesehen von Freischichten - in permanenter Nachtschicht (Gruppe C1) oder permanenter Tagschicht (Wechsel von Früh- und Spätschicht, Gruppe C2) arbeiteten; das Rotationsintervall betrug dabei eine Woche. Zum anderen nahmen ehemalige Nacht- beziehungsweise Tagschichtarbeiter teil (Gruppe P1 und P2), die kurz vor dem Untersuchungsbeginn in ein schnell rotierendes Schichtsystem mit Früh-, Spät-, Nacht- und Freischichten gewechselt hatten. Das Rotationsintervall lag hierbei zwischen zwei bis vier Tagen.

Bei dieser Untersuchung handelt es sich um die erste Studie zur zirkadianen Cortisolrhythmik bei Schichtarbeit, bei der die Probensammlung in Bezug zur individuellen Aufwachzeit durchgeführt wurde. Dadurch konnte die Cortisolauwachreaktion (CAR) erfasst und berücksichtigt werden, die bezeichnend für die erste Stunde nach dem Erwachen ist (Pruessner et al., 1997; Wüst et al., 2000b; Clow et al., 2004).

Eine zusätzliche Stärke des vorliegenden Datensatzes liegt in der Tatsache begründet, dass Cortisolprofile während jeder existierenden Schicht erhoben wurden, und dass die erhobenen Profile zwischen Schichtarbeitern verglichen werden konnten, die weiter im bisherigen Schichtsystem arbeiteten (Gruppe C1 und C2) sowie solchen, die kürzlich auf das neue System umgestellt wurden (Gruppe P1 und P2). Dieser Vergleich wurde durch die pilotweise Einführung eines schnell vorwärts rotierenden Schichtsystems ermöglicht, welches in seiner Struktur dem „Metropolitan rota“ ähnelte. Desweiteren bot die vorliegende Untersuchung die Möglichkeit, zumindest in einer Untersuchungsgruppe zu einem zweiten Messzeitpunkt, etwa drei Monate nach Beginn des neuen Schichtpiloten, eine weitere Datenerhebung durchzuführen. Hiermit

konnten Ergebnisse zur Veränderung der erfassten Variablen im Zeitverlauf aufgezeigt werden.

Bevor die wesentlichen Befunde der Studie zusammengefasst und diskutiert werden, erscheint es angebracht, einige bedeutsame Mängel der Untersuchung zu nennen und einzuordnen.

In der ersten Konzeption wurde die komplette Studie (mit Ausnahme einiger Daten der Gruppe P2) als Querschnittsuntersuchung geplant. Hieraus ergab sich, dass kausale Schlussfolgerungen nicht möglich wären und gegebenenfalls maximal als hypothesengenerierende Spekulation betrachtet werden sollten. Zu meinem großen Bedauern war es nicht (wie ursprünglich geplant) möglich, bereits vor der Einführung des neuen Schichtsystems eine Datenerhebung durchzuführen. Ursache dafür war die zunächst fehlende Zustimmung des Betriebsrates zur vorgeschlagenen Studie. Es lag noch bis zu Beginn der Pilotphase keine Genehmigung zur Untersuchungsdurchführung vor. Diese war jedoch zwingende Voraussetzung für die Akzeptanz der Studie durch die Belegschaft. Die entscheidende Genehmigung wurde erst kurz nach Beginn der Schichtumstellung erteilt und machte dadurch eine Modifizierung des ursprünglich geplanten Untersuchungsdesigns erforderlich.

Eine weitere nicht zu unterschätzende Unwägbarkeit im vorliegenden Projekt betrifft die Sammlung der Speichelproben. In den meisten ambulanten Studien erhielten die Probanden eine ausführliche Instruktion und eine umfangreiche Unterstützung, um die Sammlung der Speichelproben wie geplant durchführen zu können. Dennoch hing die Qualität der gewonnenen Cortisolwerten immer noch entscheidend von der Fähigkeit und der Bereitschaft jedes einzelnen Teilnehmers ab, den Instruktionen auch korrekt zu folgen. In einigen Studien konnte durch den Einsatz von Probensammelbehältern mit elektronischer Zeiterfassung dargestellt werden, dass die „Compliance“ der Teilnehmer einen signifikanten Einfluss auf die erhobenen Cortisolwerte hat (Kudielka, Broderick & Kirschbaum, 2003; Broderick et al., 2004; Jacobs et al., 2005). Diese elektronische Kontrolle war im vorliegenden Projekt leider nicht möglich. Jedoch bieten solche Geräte nur teilweise eine Kontrollmöglichkeit. Es gibt vermutlich zwei wesentliche verfälschende Einflüsse auf die Cortisolaufwach-

reaktion, die auch nicht durch die elektronische Zeiterfassung kontrolliert werden können. Zum einen sind es die kurzzeitigen Wachphasen vor dem letztendlichen Erwachen, zum anderen ein verzögerter Beginn der Probensammlung durch ein nur schwer kontrollierbares „Dösen“.

Je nach eingenommener Perspektive kann die Stichprobengröße der vorliegenden Studie als Stärke oder Schwäche des Projektes gewertet werden. Zwar ist die Zahl der Probanden und die Anzahl der Cortisolmessungen deutlich größer als in den meisten früheren Studien, die sich schon mit dem Thema auseinandergesetzt haben (Touitou et al., 1990; Motohashi, 1991; Fujiwara et al., 1992; Motohashi, 1992; Roden et al., 1993; Shinkai et al., 1993; Costa et al., 1994; Lac & Chamoux, 2003), jedoch kann bei der großen inter- und intraindividuellen Variabilität der Cortisolsekretion unserer Kohorte maximal eine mittlere Stichprobengröße bescheinigt werden.

Jede Form des Selbstberichtes (hier per Fragebogen) ist anfällig für Verzerrungen aufgrund motivationaler Faktoren. Auf diese, im Grunde selbstverständliche, Fehlerquelle soll an dieser Stelle dennoch explizit hingewiesen werden, da sie im vorliegenden Projekt wahrscheinlich eine überdurchschnittlich große Bedeutung hat. Die Einführung des neuen Schichtsystems war von allgemein enormer Bedeutung für die Werksleitung. Auf der einen Seite sollte eine größere Flexibilisierung, auf der anderen Seite eine Erhöhung der Gesamtproduktivität durch die zusätzliche Nutzung eines siebten Produktionstages (Sonntag) erreicht werden. Dies machte es jedoch erforderlich, dass sich alle Schichtarbeiter auf ein neues, schnell vorwärts rotierendes Schichtsystem einstellen mussten. Während der Pilotphase sollten unter anderem die motivationalen Zustände der Mitarbeiter durch persönliche und randomisierte Befragung erhoben werden. Zum Ende der Pilotstudie stellte sich jedoch durch diese Befragung heraus, dass die Gruppe der ehemaligen Nachtschichtarbeiter (P1) in der Zwischenzeit einen erheblichen Widerstand gegen die Einführung des neuen Schichtsystems aufgebaut hatte. Die Gründe hierfür waren in den teilweise erheblichen finanziellen Einbußen zu sehen, die die ehemaligen Nachtschichtmitarbeiter durch die Umstellung in Kauf nehmen mußten, da ein Großteil der steuerbefreiten Nachtschichtzulagen nach der Schichtumstellung weg-

fiel. Ebenso lagen die Ursachen für diesen Widerstand natürlich auch in der radikalen Veränderung des Tages- und Lebensrhythmus der Mitarbeiter begründet.

Im Rahmen wissenschaftlicher Studien von Produktionsabläufen (hier speziell der Schichtarbeit) kann immer mit einem gewissen Maß an Widerstand durch die Belegschaft gerechnet werden. Dieser liegt dann vor allem in der eingeschränkten Anpassungsfähigkeit einzelner Mitarbeiter begründet. Die angenommene kollektive Verweigerungshaltung der Untersuchungsgruppe P1 zum zweiten Messzeitpunkt ist nur durch die Annahme zu erklären, dass so einer realen Umstellung der Schichtarbeit jenseits der Pilotphase versucht wurde, vorzubeugen. Somit lagen kaum Speichelproben der Gruppe P1 zum zweiten Messzeitpunkt vor. Es wurde im Vorfeld der Untersuchung explizit zu den Mitarbeitern gesagt, dass die Ergebnisse der Untersuchung nur ein Datum bei der Gesamtbewertung des neuen Schichtsystems sind. Eine unternehmerische Entscheidung müsse immer auf die Grundlage verschiedener aussagefähiger Faktoren getroffen werden. Es konnte ebenso nicht antizipiert werden, dass dieses Ausmaß an Widerstand einen solch entscheidenden Einfluss auf die Beantwortung der eingesetzten Fragebögen haben würde. Mögliche Verfälschungstendenzen sind deshalb im Zusammenhang der oben genannten Motive zu sehen. Aus diesen Gründen müssen sämtliche Selbstberichte des vorliegenden Projektes mit Vorsicht interpretiert werden.

Nach dieser Diskussion einiger grundsätzlicher Stärken und Schwächen der vorliegenden Studie sollen nun die Befunde konzentriert werden. Die wesentlichen Ergebnisse der Erhebung und Analyse der Cortisolprofile lassen sich wie folgt darstellen: In erster Linie ist festzustellen, dass während der Früh- und Spätschicht in allen Untersuchungsgruppen ein typischer und signifikanter Cortisolaufwachsen zu beobachten war, gefolgt von einem ebenso typischen Abfall der Werte im weiteren Verlauf der nachfolgenden Messungen.

Die Cortisolprofile unterschieden sich nicht bedeutsam zwischen früheren Nachtarbeitern, früheren Tagarbeitern (die dann in dem schnell vorwärts rotierenden Schichtsystem arbeiteten) und wöchentlich rotierenden Tagarbeitern. Auf der Grundlage dieser Befunde kann vermutet werden, dass sich die



Cortisolrhythmik der Mitarbeiter beider Pilotgruppen (P1 und P2) relativ schnell an das neue, schnell vorwärts rotierende Schichtsystem angepasst hat, und dies, obwohl in beiden Gruppen Probanden vertreten waren, die seit vielen Jahren im alten System tätig waren.

An Nachtschichttagen wurde die typische Cortisolaufwachreaktion ebenfalls registriert, allerdings zeigten die früheren reinen Tagarbeiter einen reduzierten Aufwachsenstieg gegenüber den beiden Gruppen, die schon zuvor in Nachtschichten gearbeitet hatten. Interessant ist es, dass die Gruppe P2, also die Gruppe ohne Nachtschicht Erfahrung, im Mittel die ungewöhnlichste Aufwachreaktion zeigte, ein entsprechender Gruppenunterschied jedoch nicht für die im übrigen Messintervall erhobenen Cortisolwerte festgestellt werden konnte. Mit dieser Beobachtung kann wieder die besondere Bedeutung der Erfassung der Cortisolaufwachreaktion für die Erforschung der basalen Cortisolregulation aufgezeigt werden. Die Analyse der Cortisolprofile der Gruppe P2 (über alle Schichten hinweg) bestätigte, dass das Profil der Nachtschicht in dieser Gruppe einen deutlich abgeflachten Verlauf aufwies. Dieser Effekt konnte in der Gruppe P1, die bereits früher in Nachtschichten gearbeitet hatte, nicht beobachtet werden. Die Profile dieser Gruppe unterschieden sich nicht bedeutsam zwischen den Schichten. Es kann angenommen werden, dass die Adaptation an das neue Schichtsystem im Mittel für die Teilnehmer der Gruppe P2 eine größte Herausforderung darstellte, da sie zum ersten Mal mit Nachtschichtarbeit konfrontiert wurden. Einen weiteren interessanten Befund ergab die Auswertung der Cortisolprofile der Gruppe P2 zum zweiten Messzeitpunkt, der etwa drei Monate nach der Umstellung des Schichtsystems stattfand. Die Ergebnisse zu diesem Zeitpunkt zeigten die Abflachung des Cortisolprofils der Nachtschicht gegenüber dem ersten Messzeitpunkt als deutlich weniger ausgeprägt. Der statistische Vergleich mit den Profilen der anderen Schichten zeigte einen nur noch tendenziell bedeutsamen Effekt. Dies könnte möglicherweise (und mit aller Vorsicht) als Hinweis auf eine weitere Anpassung der Cortisolrhythmik im Zeitverlauf in der Gruppe P2 gewertet werden.

Ein weiterer zu würdigender Befund betrifft die Gruppe der nach wie vor in permanenter Nachtschicht arbeitenden Teilnehmer (C1). In dieser Gruppe

fielen die Profile in der Nacht- und Freischicht ziemlich ähnlich aus. Verglichen mit den anderen Untersuchungsgruppen wies das Cortisolprofil der Freischicht in Gruppe C1 hingegen einen abgeflachten Verlauf auf. Dieser Unterschied lässt sich nicht durch die Aufwachzeit allein erklären, da sich diese in der Freischicht zwischen den Gruppen nicht unterschied. Vorstellbar ist, dass es bei permanenten Nachtarbeitern während der Freischichten nicht zu einer Umstellung der Cortisolrhythmik auf den dann wiederum normalen Schlaf-Wach-Rhythmus kommt. Da dieser Effekt allerdings nicht bei den früheren Nachtschichtarbeitern der Gruppe P1 zum Meßzeitpunkt T1 zu beobachten war, kann angenommen werden, dass eine solche unvollständige Synchronisation bei Dauernachtarbeitern kein unumkehrbares Phänomen darstellt. Es könnte jedoch angenommen werden, dass solange die Dauernachtarbeit beibehalten wird, faktisch eine chronische Dysregulation der HHNA vorliegt. Diese Annahme über einen zeitlichen Verlauf kann jedoch aufgrund des (überwiegend) querschnittlichen Designs der vorliegenden Studie lediglich als Hinweis gewertet werden.

Die im Mittel recht hohen Cortisolwerte am Morgen in der Gruppe C2 während der Freischicht sind nur schwer zu erklären. Es ist ungeachtet dessen ein typischer Aufwachanstieg auch in dieser Gruppe zu beobachten, und das Profil erfährt keine Abflachung wie in der Gruppe C1. Speziell unterschieden sich die Verläufe der Gruppe C2 über die Schichten hinweg nicht statistisch bedeutsam, trotz des etwas auffälligen Profils der Freischicht.

Die durch die vorliegenden Resultate entstandenen Cortisolprofile zeigen recht deutlich die Wirkung der beiden wesentlichen Einflüsse auf die zirkadiane Rhythmik der Cortisolsekretion. Es handelt sich zum einen um die im Nucleus suprachiasmaticus des Hypothalamus generierten Signale, die eine zentrale Schrittmacherfunktion haben, zum anderen der individuelle Wechsel von Schlaf- und Wachphasen (Van Cauter, 1990; Goichot et al., 1998; Czeisler & Klerman, 1999). Ebenso zeigen die erhobenen Daten, dass der Zeitpunkt der höchsten Cortisolwerte im Verlauf des Profils im Wesentlichen durch den Aufwachzeitpunkt festgelegt war (Einfluss des Schlaf-Wach-Rhythmus). Die Gesamtsekretion unterscheidet sich jedoch signifikant zwischen den Schichten,

was den Einfluss zirkadianer Regulationsmechanismen deutlich macht. Wie es zu erwarten war, fiel hierbei die Cortisolsekretion während der Nachtschicht am niedrigsten aus.

Die erhobenen Selbstberichtsdaten sind jedoch insgesamt nur schwer zu interpretieren, da nicht klar ist, ob und in welchem Ausmaß das Antwortverhalten durch eine möglicherweise ablehnende Haltung der Gruppe P1 gegenüber dem neuen Schichtsystem beeinflusst wurde. Obgleich die Firmenleitung meines Wissens zu keinem Zeitpunkt geäußert hat, die Einführung des neuen Systems ausschliesslich von den Ergebnisse der vorliegenden Studie abhängig zu machen, hatte es den Anschein, als gingen zumindest ein Teil der Mitarbeiter davon aus, durch ihr Antwortverhalten die Entscheidung der Firmenleitung beeinflussen zu können und einer potentiellen Einführung vorzubeugen. Es wirkt jedoch unangebracht, aufgrund dieser Überlegungen vollständig von einer signifikanten und systematischen Verzerrung der Fragebogendaten auszugehen.

Die Befunde zur vitalen Erschöpfung, der wahrgenommenen chronischen Stressbelastung (hier allerdings nur zwei der Unterskalen des TICS) sowie zur „Efford-Reward-Imbalance“ deuten darauf hin, dass die Teilnehmer der Gruppe P1 (die früheren Nachtschichtarbeiter) insgesamt über das ungünstigste Befinden berichten. Dieser Eindruck wird besonders deutlich, wenn man die Werte der Gruppe P1 mit denen der Gruppe C1 (den Nachtschichtarbeitern) vergleicht. Das im Vergleich zu den anderen Gruppen positiver angegebene Befinden der Dauernachtschichtarbeitern ist der auffälligste Selbstberichtbefund der vorliegenden Studie. Neben der schon beschriebenen Verzerrungsvermutung bieten sich weitere Erklärungsmöglichkeiten an. So könnte man auf der Grundlage einer älteren Arbeit (Wilkinson, 1992) annehmen, dass permanente Nachtarbeit generell einem Rotationsschichtsystem, welches auch Elemente von Nachtschichten vorsieht, vorzuziehen sei. Im Zusammenhang mit der vorliegenden Studie könnte jedoch möglicherweise die Wirkung des so genannten „healthy worker“ Effektes (Costa, 2003) angebracht sein. Dieser Effekt beruht auf der Überlegung, dass die Entscheidung über Zugehörigkeit zu einer Gruppe, die nur in Tag- oder nur in Nachtschichten arbeitet, keinesfalls allein zufällig erfolgt, sondern zumindest partiell einen Prozess der Selbstselek-

tion reflektiert. Der „healthy worker“-Effekt beschreibt die Tendenz, dass gesündere und körperlich belastbarere Mitarbeiter mit einer höheren Wahrscheinlichkeit in Dauernachtschichten arbeiten, während weniger belastbare Kollegen mit höherer Wahrscheinlichkeit in andere Schichtsysteme wechseln. Natürlich entscheiden zweifellos auch eine Reihe weiterer Faktoren über die Zugehörigkeit eines Mitarbeiters zu einer Schichtgruppe, jedoch könnte der „healthy worker“-Effekt sehr wohl auch in der vorliegenden Studie einen Einfluss ausgeübt haben. So fiel auf, dass mehr Teilnehmer der aktuellen beziehungsweise früheren Tagschichtgruppen (P2 und C2) aufgrund gesundheitlicher Probleme von der Analyse ausgeschlossen werden mussten. Dies könnte zum Teil die günstigeren Erschöpfungs- und Stresswerte in der Gruppe C1 erklären.

Daneben erreichten die früheren Nachtschichtarbeiter (Gruppe P1) die geringsten „Reward“ Werte im „Effort-Reward-Imbalance“-Fragebogen, und wiederum wurde der Unterschied umso deutlicher, wenn als Vergleich die Gruppe der Nachtschichtarbeiter (C1) herangezogen wurde. Tatsächlich ist es vorstellbar, dass sich die Teilnehmer der Gruppe P1 stärker belastet fühlten durch die Tatsache, dass sie, stärker als die anderen Mitarbeiter, ihr Familien- und sonstiges soziales Leben komplett reorganisieren mussten. Es kann auch nicht ausgeschlossen werden, dass ihre bisherige Zugehörigkeit zu der Nachtschichtgruppe möglicherweise als eine Art Elitestatus wahrgenommen wurde, den sie nun bei der Einführung des neuen Schichtsystems verloren hatten. Ähnliches gilt für die geringere wahrgenommene Kontrolle durch das Management während der Nachtschichten, da in der Regel nachts keine Vorarbeiter zugegen waren. Auch dieser positive Aspekt fiel nun weg. Ein anderer, sehr konkreter Verlust von „Reward“ ist die Nachtschichtzulage, die mit der Umstellung auf das neue System wegfiel. Diese Annahmen befinden sich in Übereinstimmung mit einer früheren Arbeit (Costa, 2003), in der die Meinung vertreten wurde *“shift workers sometimes do not report their health troubles completely, or even deny them, because they are more afraid of losing the economic benefits associated with shift and night work”* und an anderer Stelle *“shift work may be well accepted by people who are able/willing to use daytime hours or off-duty periods to comply with other personal/family needs”*. In diesem Zusam-

menhang erscheint es interessant, dass die Mitarbeiter der aktuellen und früheren Nachtschichtgruppen C1 und P1 tatsächlich im Mittel mehr Kinder hatten als die Teilnehmer der Gruppen C2 und P2.

Speziell auch für die Analyse der Angaben zu Schlafdauer und Schlafqualität wären Daten aus der Zeit vor Beginn des Pilotprojektes überaus nützlich gewesen. Die Gründe, warum solche Daten nicht erhoben werden konnten, wurden bereits im Vorfeld erläutert. Die Daten zur allgemeinen Schlafqualität unterschieden sich nur unwesentlich (bei nur zwei von acht Vergleichen) zwischen den Untersuchungsgruppen. Relativ deutliche Unterschiede zwischen den Gruppen ergaben sich aber beim Vergleich der allgemeinen Schlafdauer in den einzelnen Schichten. Hier erscheinen die angegebenen Schlaflängen insgesamt recht plausibel, und sie ähneln den Angaben anderer, früheren Arbeiten (Akerstedt & Torsvall, 1981). In der Frühschicht wurde die geringste Schlafdauer von den beiden Pilotgruppen P1 und P2 berichtet, also den Gruppen, die nun erstmals in ein schnell vorwärts rotierendes Schichtsystem mit Tag- und Nachtschichten eingebunden waren. In der Spätschicht berichteten sowohl die reine Tagschichtgruppe als auch die frühere Tagschichtgruppe (C2, P2) über eine relativ hohe Schlafdauer, während die Teilnehmer der Gruppe P1, die soeben erst begonnen hatten in Tagschichten zu arbeiten, eine geringere Schlafdauer angaben. In Nachtschichten wurde die höchste Schlafdauer von den beiden Gruppen angegeben, die auch über eine langjährige Erfahrung mit Nachtarbeit verfügten (P1 und C1), wobei sich dieses Muster an Freischichttagen umkehrte; hier berichteten die Gruppen P2 und C2 über längeren durchschnittlichen Schlaf.

Vergleicht man dies mit den Angaben zur allgemeinen Schlafqualität, finden sich recht deutliche Gruppenunterschiede in den Ergebnissen zur spezifischen Schlafqualität an Tagen der Speichelprobensammlung. Mit Ausnahme der Freischicht unterschieden sich die Gruppen diesbezüglich in allen Schichten. In der Früh- und Spätschicht war die berichtete Schlafqualität am niedrigsten in der Gruppe P1, deren Mitglieder nie zuvor in Tagschichten gearbeitet haben, und sie war etwas höher in den Gruppen P2 und C2, also den Gruppen mit Erfahrung mit Früh- und Spätschichten. In den Nachtschichten hingegen

gaben die permanenten Nachtschichtarbeiter (C1) die höchste Schlafqualität an, gefolgt von den ehemaligen Nachtschichtarbeitern (P1). Die Teilnehmer der Gruppe P1 gaben erstaunlicherweise für die Nachtschicht eine höhere Schlafqualität an als für die Früh- und Spätschicht, obwohl die Hauptschlafphase in der Nachtschicht während des Tages stattfand.

Daten vom zweiten Messzeitpunkt, welcher etwa drei Monate nach Umstellung des Schichtsystems stattfand, liegen nur für die Gruppe P2 vor. Die Teilnehmer der Gruppe P2 berichteten im Mittel einen tendenziellen (nicht statistisch bedeutsamen) Anstieg der „Effort-Reward-Imbalance“ aufgrund eines etwas höheren „Effort“-Wertes zum Zeitpunkt T2. Gründe hierfür könnten in der zusätzlichen Belastung durch die nun immer wiederkehrenden Nachtschichten liegen. Zumindest in diesem Maß findet sich somit keine Reduktion im Sinne eines Gewöhnungseffektes vor. Darüber hinaus berichten die Teilnehmer der Gruppe P2 über eine Verschlechterung der Schlafqualität von T1 zu T2, erfasst über den Jenkins Index für die Nachtschicht. Insgesamt ist hierbei interessant, dass die Hinweise auf eine Normalisierung der Cortisolwerte vom ersten zum zweiten Messzeitpunkt in der Gruppe P2 keine Entsprechung in der wahrgenommenen Schlafqualität finden.

Zusammengefasst zeigen die endokrinen Daten, dass die Cortisolantwort sowohl bei Tagschicht- als auch bei Nachtschichtarbeit klar erkennbar ist. Ferner deuten die vorliegenden Befunde darauf hin, dass sich Cortisolprofile bei Arbeitern, die lange in Dauernachtschicht tätig waren, bereits kurz nach dem Wechsel in ein schnell vorwärts rotierendes Schichtsystem normalisieren und somit nicht auf eine auffällige Dysregulation der zirkadianen Cortisolregulation hinweisen. Die Einführung von Nachtschichten bei früheren, reinen Tagschichtarbeitern geht womöglich initial mit abgeflachten Cortisolprofilen einher, die sich allerdings nach einer kurzen Übergangsphase normalisieren. Arbeiter in Dauernachtschicht weisen abgeflachte Cortisolprofile sowohl während der Nacht- als auch während der Freischicht auf. Unklar ist hierbei, ob die flacheren Profile in den Freischichten der Dauernachtschichtarbeiter eher als adaptiv zu interpretieren sind, da möglicherweise eine ständig wiederkehrende vollständige Umstellung der Rhythmik mit größeren Störungen assoziiert wäre.

Es könnte jedoch auch angenommen werden, dass anhaltende Dauernachtschichtarbeit zu einer Dysregulation der HHNA-Aktivität im Sinne eines langfristig wirksamen gesundheitlichen Risikofaktors wirkt. Aufgrund der vorliegenden Daten ist nicht zu entscheiden, ob eine oder gar beide dieser Interpretationen zutreffen.

Beurteilt man allein die Cortisolprofile als biologischen Indikator bei der Einschätzung von mit Schichtarbeit einhergehenden Störungen, so legen die Befunde der vorliegenden Studie nahe, dass ein schnell vorwärts rotierendes Schichtsystem einem Modell mit Dauernachtschicht vorzuziehen ist. Diese Schlussfolgerung ist konsistent mit früheren Überblicksarbeiten, in denen ebenfalls schlussgefolgert wird, dass insgesamt schnell vorwärts rotierende Schichtsysteme die beste Lösung für Schichtarbeit darstellen (Knauth, 1997, , 1998; Knauth & Hornberger, 2003).

Systeme mit wenigen aufeinander folgenden Nachtschichten scheinen gemäß diesen Autoren allgemein zu geringeren Störungen zirkadianer physiologischer Funktionen und zu einer geringeren Akkumulierung von Schlafdefizit zu führen. Entsprechend werden auch in diesen Arbeiten Empfehlungen zur Optimierung von Schichtsystemen gegeben. Allerdings lassen sich diese postulierten positiven Effekte eines schnell vorwärts rotierenden Schichtsystems auf die Schlafqualität mit den Selbstberichtsdaten unserer Studie nicht bestätigen. Dies ist etwas überraschend. Eine Reihe von Studien, in denen polysomnographisch objektive Schlafdaten erhoben wurden, belegen einen deutlichen Zusammenhang zwischen objektiven Schlafdaten einerseits und der zirkadianen Rhythmik basaler Cortisolsekretion andererseits (Van Cauter, 1990; Späth-Schwalbe et al., 1992; Vgontzas et al., 2003; Vgontzas et al., 2004). Ferner wurde in mehreren Überblicksarbeiten berichtet, dass Schichtarbeit und insbesondere Nachtschichtarbeit durch eine zunehmende subjektive und objektive Schläfrigkeit gekennzeichnet ist (Akerstedt, 1990, 1998, 2003). Beispielsweise wurden in einer Studie wöchentlich rotierende und schnell rotierende Schichtsysteme verglichen, und die Autoren kamen zu dem Schluss, dass sich die Reduzierung der Anzahl aufeinander folgender Nachtschichten positiv auf die Schlafqualität auswirkt (Fischer et al., 1997). Es soll jedoch auch darauf hinge-

wiesen werden, dass nicht alle Studien zu dieser Frage zu gleichen Empfehlungen kommen und es auch gegenläufige Befunde gibt (Hakola et al., 1996).

Neben den schon mehrfach angesprochenen möglichen systematischen Verzerrungstendenzen in der vorliegenden Studie könnte der zeitliche Verlauf der Datenerhebung eine teilweise Erklärung für diese etwas widersprüchlichen Befunde liefern. Die meisten der vorliegenden Daten wurden kurz nach Einführung eines neuen Schichtsystems erhoben. In diesem Zusammenhang erscheint es relevant, dass subjektive Berichte über Schlafstörungen und andere zirkadiane Probleme im Allgemeinen im ersten Jahr nach Einführung die Hauptursache für eine ablehnende Haltung der Arbeiter gegenüber Schichtarbeit darstellen (Costa, 2003). Es wäre daher sicher wichtig und informativ, mindestens ein Jahr nach Einführung des neuen, schnell vorwärts rotierenden Schichtsystems eine weitere Erhebung in der hier untersuchten Kohorte durchzuführen.

Nicht zu vernachlässigen ist schließlich, dass für den einzelnen Schichtarbeiter möglicherweise ganz andere Faktoren bei der Akzeptanz beziehungsweise Ablehnung eines Schichtsystems eine größere Rolle spielen als vorübergehende Müdigkeit oder das abstrakte Wissen um einen möglichen langfristigen Risikofaktor für die spätere Manifestation von Gesundheitsstörungen. Hier sind insbesondere finanzielle Aspekte und die Planung des außerberuflichen familiären und sonstigen sozialen Lebens zu nennen (Härmä, 1993; Costa, 2003). Es scheint daher kein generell „optimales“ Schichtsystem für alle Arbeiter zu geben, und die Frage *“How fast should the night shift rotate?”* ist nach wie vor nicht letztlich beantwortet (Folkard, 1992; Wedderburn, 1992; Wilkinson, 1992).



## 7. Literatur

- Aguilera, G., Pham, Q. & Rabadan-Diehl, C. (1994). Regulation of pituitary vasopressin receptors during chronic stress: relationship to corticotroph responsiveness. *J Neuroendocrinol*, 6(3), 299-304.
- Aguilera, G. & Rabadan-Diehl, C. (2000). Vasopressinergic regulation of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis: implications for stress adaptation. *Regul Pept*, 96(1-2), 23-29.
- Akerstedt, T. (1990). Psychological and psychophysiological effects of shift work. *Scand J Work Environ Health*, 16 Suppl 1, 67-73.
- Akerstedt, T. (1998). Shift work and disturbed sleep/wakefulness. *Sleep Med Rev*, 2(2), 117-128.
- Akerstedt, T. (2003). Shift work and disturbed sleep/wakefulness. *Occup Med (Lond)*, 53(2), 89-94.
- Akerstedt, T. & Torsvall, L. (1981). Shift work. Shift-dependent well-being and individual differences. *Ergonomics*, 24(4), 265-273.
- Angersbach, D., Knauth, P., Loskant, H., Karvonen, M. J., Undeutsch, K. & Rutenfranz, J. (1980). A retrospective cohort study comparing complaints and diseases in day and shift workers. *Int Arch Occup Environ Health*, 45(2), 127-140.
- Appels, A., Höppener, P. & Mulder, P. (1987). A questionnaire to assess premonitory symptoms of myocardial infarction. *Int J Cardiol*, 17(1), 15-24.
- Bailey, S. L. & Heitkemper, M. M. (2001). Circadian rhythmicity of cortisol and body temperature: morningness-eveningness effects. *Chronobiol Int*, 18(2), 249-261.
- Barker, D. J. (2002). Fetal programming of coronary heart disease. *Trends Endocrinol Metab*, 13(9), 364-368.
- Belanoff, J. K., Gross, K., Yager, A. & Schatzberg, A. F. (2001). Corticosteroids and cognition. *J Psychiatr Res*, 35(3), 127-145.
- Belanoff, J. K., Rothschild, A. J., Cassidy, F., DeBattista, C., Baulieu, E. E., Schold, C. & Schatzberg, A. F. (2002). An open label trial of C-1073 (mifepristone) for psychotic major depression. *Biol Psychiatry*, 52(5), 386-392.
- Birbaumer, N. & Schmidt, R. F. (2006). *Biologische Psychologie* (6). Heidelberg: Springer Medizin Verlag.

- Bjorntorp, P. & Rosmond, R. (1999). Perturbations of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis and the metabolic syndrome in aging. *Growth Horm IGF Res, 9 Suppl A*, 121-123.
- Bodwell, J. E., Webster, J. C., Jewell, C. M., Cidlowski, J. A., Hu, J. M. & Munck, A. (1998). Glucocorticoid receptor phosphorylation: overview, function and cell cycle-dependence. *J Steroid Biochem Mol Biol*, 65(1-6), 91-99.
- Boggild, H. & Knutsson, A. (1999). Shift work, risk factors and cardiovascular disease. *Scand J Work Environ Health*, 25(2), 85-99.
- Bondy, P. K. (1985). Disorders of the adrenal cortex. In J. D. Wilson & D. W. Foster (Hrsg.), *Textbook of Endocrinology* (S. 816-890). Philadelphia: Saunders.
- Born, J., Hansen, K., Marshall, L., Molle, M. & Fehm, H. L. (1999). Timing the end of nocturnal sleep. *Nature*, 397(6714), 29-30.
- Borski, R. J. (2000). Nongenomic membrane actions of glucocorticoids in vertebrates. *Trends Endocrinol Metab*, 11(10), 427-436.
- Bossert, S., Berger, M., Krieg, J. C., Schreiber, W., Junker, M. & von Zerssen, D. (1988). Cortisol response to various stressful situations: relationship to personality variables and coping styles. *Neuropsychobiology*, 20(1), 36-42.
- Bourne, P. G., Rose, R. M. & Mason, J. W. (1968). 17 OHCS levels in combat. Special forces "A" team under threat of attack. *Archives of General Psychiatry*, 19, 135-140.
- Brandenberger, G., Follenius, M. & Hietter, B. (1982). Feedback from meal-related peaks determines diurnal changes in cortisol response to exercise. *J Clin Endocrinol Metab*, 54(3), 592-596.
- Breslin, M. B., Geng, C. D. & Vedeckis, W. V. (2001). Multiple promoters exist in the human GR gene, one of which is activated by glucocorticoids. *Mol Endocrinol*, 15(8), 1381-1395.
- Broderick, J. E., Arnold, D., Kudielka, B. M. & Kirschbaum, C. (2004). Salivary cortisol sampling compliance: comparison of patients and healthy volunteers. *Psychoneuroendocrinology*, 29(5), 636-650.
- Buijs, R. M., Wortel, J., van Heerikhuize, J. J. & Kalsbeek, A. (1997). Novel environment induced inhibition of corticosterone secretion: physiological evidence for a suprachiasmatic nucleus mediated neuronal hypothalamo-adrenal cortex pathway. *Brain Res*, 758(1-2), 229-236.

- Buske-Kirschbaum, A., Geiben, A., Hollig, H., Morschhauser, E. & Hellhammer, D. (2002). Altered responsiveness of the hypothalamus-pituitary-adrenal axis and the sympathetic adrenomedullary system to stress in patients with atopic dermatitis. *J Clin Endocrinol Metab*, 87(9), 4245-4251.
- Buske-Kirschbaum, A., Jobst, S., Wustmans, A., Kirschbaum, C., Rauh, W. & Hellhammer, D. H. (1997). Attenuated free cortisol response to psychosocial stress in children with atopic dermatitis. *Psychosom Med*, 59, 419-426.
- Cannon, W. B. (1932). *The wisdom of the body*. New York: Norton.
- Checkley, S. (1996). The neuroendocrinology of depression and chronic stress. *Br Med Bull*, 52(3), 597-617.
- Chrousos, G. P. (1998). Stressors, stress, and neuroendocrine integration of the adaptive response. The 1997 Hans Selye Memorial Lecture. *Ann N Y Acad Sci*, 851, 311-335.
- Chrousos, G. P. (2000). Stress, chronic inflammation and emotional and physical well-being: concurrent effects and chronic sequelae. *J Allergy Clin Immunol*, 106(5 Suppl), S275-291.
- Chrousos, G. P. & Gold, P. W. (1992). The concepts of stress and stress system disorders. *JAMA*, 267(9), 1244-1252.
- Chrousos, G. P. & Gold, P. W. (1998). A healthy body in a healthy mind-and vice versa-the damaging power of "uncontrollable" stress. *J Clin Endocrinol Metab*, 83(6), 1842-1845.
- Clow, A., Thorn, L., Evans, P. & Hucklebridge, F. (2004). The awakening cortisol response: methodological issues and significance. *Stress*, 7(1), 29-37.
- Coeck, C., Jorens, P. G., Vandevivere, J. & Mahler, C. (1991). ACTH and cortisol levels during residency training. *N Engl J Med*, 325(10), 738.
- Cole, M. A., Kalman, B. A., Pace, T. W., Topczewski, F., Lowrey, M. J. & Spencer, R. L. (2000). Selective blockade of the mineralocorticoid receptor impairs hypothalamic-pituitary-adrenal axis expression of habituation. *J Neuroendocrinol*, 12(10), 1034-1042.
- Costa, G. (2003). Shift work and occupational medicine: an overview. *Occup Med (Lond)*, 53(2), 83-88.
- Costa, G., Ghirlanda, G., Tarondi, G., Minors, D. & Waterhouse, J. (1994). Evaluation of a rapidly rotating shift system for tolerance of nurses to nightwork. *Int Arch Occup Environ Health*, 65(5), 305-311.

- Coste, J., Strauch, G., Letrait, M. & Bertagna, X. (1994). Reliability of hormonal levels for assessing the hypothalamic-pituitary-adrenocortical system in clinical pharmacology. *Br J Clin Pharmacol*, 38(5), 474-479.
- Crofford, L. J., Pillemer, S. R., Kalogeras, K. T., Cash, J. M., Michelson, D., Kling, M. A., Sternberg, E. M., Gold, P. W., Chrousos, G. P. & Wilder, R. L. (1994). Hypothalamic-pituitary-adrenal axis perturbations in patients with fibromyalgia. *Arthritis Rheum*, 37(11), 1583-1592.
- Czeisler, C. A., Johnson, M. P., Duffy, J. F., Brown, E. N., Ronda, J. M. & Kronauer, R. E. (1990). Exposure to bright light and darkness to treat physiologic maladaptation to night work. *N Engl J Med*, 322(18), 1253-1259.
- Czeisler, C. A. & Klerman, E. B. (1999). Circadian and sleep-dependent regulation of hormone release in humans. *Recent Prog Horm Res*, 54, 97-130; discussion 130-132.
- Dallman, M. F. (2005). Fast glucocorticoid actions on brain: back to the future. *Front Neuroendocrinol*, 26(3-4), 103-108.
- Dallman, M. F., Akana, S. F., Jacobson, L., Levin, N., Cascio, C. S. & Shinsako, J. (1987). Characterization of corticosterone feedback regulation of ACTH secretion. *Ann N Y Acad Sci*, 512, 402-414.
- Dallman, M. F., Viau, V. G., Bhatnagar, S., Gomez, F., Laugero, K. & Bell, M. E. (2002). Corticotropin-Releasing Factor, Corticosteroids, Stress and Sugar: Energy Balance, the Brain and Behavior. In D. W. Pfaff, A. P. Arnold, A. M. Etgen, S. E. Fahrback & R. T. Rubin (Hrsg.), *Hormones, Brain and Behavior* (Bd. 1, S. 571-631). New York: Academic Press.
- Darlington, D. N. & Dallman, M. F. (1990). Feedback Control in Endocrine Systems. In K. L. Becker (Hrsg.), *Principles and Practice of Endocrinology and Metabolism* (S. 38-44). Philadelphia: Lippincott.
- de Kloet, E. R. (1991). Brain corticosteroid receptor balance and homeostatic control. *Front Neuroendocrinol*, 12, 95-164.
- de Kloet, E. R., Joels, M. & Holsboer, F. (2005). Stress and the brain: from adaptation to disease. *Nat Rev Neurosci*, 6(6), 463-475.
- de Kloet, E. R., Vreugdenhil, E., Oitzl, M. S. & Joels, M. (1998). Brain corticosteroid receptor balance in health and disease. *Endocr Rev*, 19(3), 269-301.
- 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), 595-599.

- DeRijk, R., Michelson, D., Karp, B., Petrides, J., Galliven, E., Deuster, P., Paciotti, G., Gold, P. W. & Sternberg, E. M. (1997). Exercise and circadian rhythm-induced variations in plasma cortisol differentially regulate interleukin-1 beta (IL-1 beta), IL-6, and tumor necrosis factor-alpha (TNF alpha) production in humans: high sensitivity of TNF alpha and resistance of IL-6. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 82(7), 2182-2191.
- DeRijk, R., Petrides, J., Deuster, P., Gold, P. W. & Sternberg, E. M. (1996). Changes in corticosteroid sensitivity of peripheral blood lymphocytes after strenuous exercise in humans. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 81, 228-235.
- Dhillon, W. S., Kong, W. M., Le Roux, C. W., Alaghband-Zadeh, J., Jones, J., Carter, G., Mendoza, N., Meeran, K. & O'Shea, D. (2002). Cortisol-binding globulin is important in the interpretation of dynamic tests of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis. *Eur J Endocrinol*, 146(2), 231-235.
- Dickerson, S. S. & Kemeny, M. E. (2004). Acute stressors and cortisol responses: a theoretical integration and synthesis of laboratory research. *Psychol Bull*, 130(3), 355-391.
- Dressendörfer, 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), 683-692.
- Dutton, L. M., Smolensky, M. H., Leach, C. S., Lorimor, R. & Hsi, B. P. (1978). Stress levels of ambulance paramedics and fire fighters. *Journal of Occupational Medicine*, 20, 111-115.
- Ebrecht, M., Buske-Kirschbaum, A., Hellhammer, D., Kern, S., Rohleder, N., Walker, B. & Kirschbaum, C. (2000). Tissue specificity of glucocorticoid sensitivity in healthy adults. *J Clin Endocrinol Metab*, 85(10), 3733-3739.
- Edwards, S., Evans, P., Hucklebridge, F. & Clow, A. (2001). Association between time of awakening and diurnal cortisol secretory activity. *Psychoneuroendocrinology*, 26(6), 613-622.
- Entringer, S., Kumsta, R., Hellhammer, D. H., Wadhwa, P. & Wüst, S. (in Vorbereitung). Exposure to maternal psychosocial stress in utero and HPA axis function in adult life.
- Everitt, B. & Hökfelt, T. (1986). Neuroendocrine Anatomy of the Hypothalamus. In S. L. Lightman & B. J. Everitt (Hrsg.), *Neuroendocrinology* (S. 5-31). Oxford: Blackwell.

- 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), 174-184.
- Fehm-Wolfsdorf, G., Scheible, E., Zenz, H., Born, J. & Fehm, H. L. (1989). Taste thresholds in man are differentially influenced by hydrocortisone and dexamethasone. *Psychoneuroendocrinology*, 14(6), 433-440.
- Fischer, F. M., Bruni Ade, C., Berwerth, A., Moreno, C. R., Fernandez Rde, L. & Riviello, C. (1997). Do weekly and fast-rotating shiftwork schedules differentially affect duration and quality of sleep? *Int Arch Occup Environ Health*, 69(5), 354-360.
- Folkard, S. (1992). Is there a 'best compromise' shift system? *Ergonomics*, 35(12), 1453-1463; discussion 1465-1456.
- Folkard, S. & Tucker, P. (2003). Shift work, safety and productivity. *Occup Med (Lond)*, 53(2), 95-101.
- Friedman, S. B., Mason, J. W. & Hanburg, D. A. (1963). Urinary 17-hydroxycorticosteroid levels in parents of children with neoplastic disease: A study of chronic psychological stress. *Psychosom Med*, 25, 364-376.
- Fujiwara, K., Tsukishima, E., Kasai, S., Masuchi, A., Tsutsumi, A., Kawakami, N., Miyake, H. & Kishi, R. (2004). Urinary catecholamines and salivary cortisol on workdays and days off in relation to job strain among female health care providers. *Scand J Work Environ Health*, 30(2), 129-138.
- Fujiwara, S., Shinkai, S., Kurokawa, Y. & Watanabe, T. (1992). The acute effects of experimental short-term evening and night shifts on human circadian rhythm: the oral temperature, heart rate, serum cortisol and urinary catecholamines levels. *Int Arch Occup Environ Health*, 63(6), 409-418.
- Gallagher, T. F., Yoshida, K., Roffwarg, H. D., Fukushima, D. K., Weitzman, E. D. & Hellman, L. (1973). ACTH and cortisol secretory patterns in man. *J Clin Endocrinol Metab*, 36(6), 1058-1068.
- Galon, J., Franchimont, D., Hiroi, N., Frey, G., Boettner, A., Ehrhart-Bornstein, M., O'Shea, J. J., Chrousos, G. P. & Bornstein, S. R. (2002). Gene profiling reveals unknown enhancing and suppressive actions of glucocorticoids on immune cells. *Faseb J*, 16(1), 61-71.
- Geiß, A., Varadi, E., Steinbach, K., Bauer, H. W. & Anton, F. (1997). Psychoneuroimmunological correlates of persisting sciatic pain in patients who underwent discectomy. *Neurosci Lett*, 237, 65-68.

- Gesing, A., Bilanz-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), 4822-4829.
- Goh, V. H., Tong, T. Y., Lim, C. L., Low, E. C. & Lee, L. K. (2000). Circadian disturbances after night-shift work onboard a naval ship. *Mil Med*, 165(2), 101-105.
- Goichot, B., Weibel, L., Chapotot, F., Gronfier, C., Piquard, F. & Brandenberger, G. (1998). Effect of the shift of the sleep-wake cycle on three robust endocrine markers of the circadian clock. *Am J Physiol*, 275(2 Pt 1), E243-248.
- Gray, A., Feldman, H. A., McKinlay, J. B. & Longcope, C. (1991). Age, disease and changing sex hormone levels in middle-aged men: results of the Massachusetts male aging study. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 73(5), 1017-1025.
- Grossi, G., Ahs, A. & Lundberg, U. (1998). Psychological correlates of salivary cortisol secretion among unemployed men and women. *Integr Physiol Behav Sci*, 33(3), 249-263.
- Hakola, T., Harma, M. I. & Laitinen, J. T. (1996). Circadian adjustment of men and women to night work. *Scand J Work Environ Health*, 22(2), 133-138.
- Hale, H. B., Williams, E. W. & Smith, N. B. (1971). Excretion patterns of air traffic controllers. *Aerospace Medicine*, 42, 127-138.
- Härmä, M. (1993). Individual differences in tolerance to shiftwork: a review. *Ergonomics*, 36(1-3), 101-109.
- Hatz, H. J. (1998). *Glucocorticoide. Immunologische Grundlagen, Pharmakologie und Therapierichtlinien*. Stuttgart: Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft.
- Hedegaard, M., Henriksen, T. B., Sabroe, S. & Secher, N. J. (1993). Psychological distress in pregnancy and preterm delivery. *Bmj*, 307(6898), 234-239.
- Heim, C., Ehlert, U. & Hellhammer, D. H. (2000a). The potential role of hypocortisolism in the pathophysiology of stress-related bodily disorders. *Psychoneuroendocrinology*, 25(1), 1-35.
- Heim, C., Newport, D. J., Heit, S., Graham, Y. P., Wilcox, M., Bonsall, R., Miller, A. H. & Nemeroff, C. B. (2000b). Pituitary-adrenal and autonomic responses to stress in women after sexual and physical abuse in childhood. *JAMA*, 284(5), 592-597.

- Hennig, J., Kieferdorf, P., Moritz, C., Huwe, S. & Netter, P. (1998). Changes in cortisol secretion during shiftwork: implications for tolerance to shift-work? *Ergonomics*, 41(5), 610-621.
- Het, S., Ramlow, G. & Wolf, O. T. (2005). A meta-analytic review of the effects of acute cortisol administration on human memory. *Psychoneuroendocrinology*, 30(8), 771-784.
- Heuser, I., Yassouridis, A. & Holsboer, F. (1994). The combined dexamethasone/CRH test: a refined laboratory test for psychiatric disorders. *J Psychiatr Res*, 28(4), 341-356.
- Hiramatsu, R. & Nisula, B. C. (1987). Erythrocyte-associated cortisol: measurement, kinetics of dissociation and potential physiological significance. *J Clin Endocrinol Metab*, 64(6), 1224-1232.
- Hökfelt, B. (1961). The effect of smoking on the production of adrenocorticoid hormones. *Acta Med Scand*, 369, 123-124.
- Holmbäck, U., Forslund, A., Lowden, A., Forslund, J., Akerstedt, T., Lennernäs, M., Hambræus, L. & Stridsberg, M. (2003). Endocrine responses to nocturnal eating-possible implications for night work. *Eur J Nutr*, 42(2), 75-83.
- Holsboer, F. (2000). The corticosteroid receptor hypothesis of depression. *Neuropsychopharmacology*, 23(5), 477-501.
- Horne, J. A. & Ostberg, O. (1976). A self-assessment questionnaire to determine morningness-eveningness in human circadian rhythms. *Int J Chronobiol*, 4(2), 97-110.
- Horrocks, P. M., Jones, A. F., Ratcliffe, W. A., Holder, G., White, A., Holder, R., Ratcliffe, J. G. & London, D. R. (1990). Patterns of ACTH and cortisol pulsatility over twenty-four hours in normal males and females. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 32(1), 127-134.
- Hubert, W. & de Jong-Meyer, R. (1992). Saliva cortisol responses to unpleasant film stimuli differ between high and low trait anxious subjects. *Neuropsychobiology*, 25(2), 115-120.
- Hucklebridge, F., Clow, A., Rahman, H. & Evans, P. (2000). The cortisol response to normal and nocturnal awakening. *J Psychophysiol*, 14(1), 24-28.
- Huizink, A. C., Mulder, E. J. & Buitelaar, J. K. (2004). Prenatal stress and risk for psychopathology: specific effects or induction of general susceptibility? *Psychol Bull*, 130(1), 115-142.



- Jacobs, N., Nicolson, N. A., Derom, C., Delespaul, P., van Os, J. & Myin-Germeys, I. (2005). Electronic monitoring of salivary cortisol sampling compliance in daily life. *Life Sci*, 76(21), 2431-2443.
- Jacobson, L. & Sapolsky, R. (1991). The role of the hippocampus in feedback regulation of the hypothalamic-pituitary-adrenocortical axis. *Endocrine Reviews*, 12(2), 118-134.
- James, F. O., Walker, C. D. & Boivin, D. B. (2004). Controlled exposure to light and darkness realigns the salivary cortisol rhythm in night shift workers. *Chronobiol Int*, 21(6), 961-972.
- Jenkins, C. D., Stanton, B. A., Niemcryk, S. J. & Rose, R. M. (1988). A scale for the estimation of sleep problems in clinical research. *J Clin Epidemiol*, 41(4), 313-321.
- Kajantie, E. & Phillips, D. I. (2005). The effects of sex and hormonal status on the physiological response to acute psychosocial stress. *Psychoneuroendocrinology*.
- Kakimoto, Y., Nakamura, A., Tarui, H., Nagasawa, Y. & Yagura, S. (1988). Crew workload in JASDF C-1 transport flights: I. Change in heart rate and salivary cortisol. *Aviat Space Environ Med*, 59(6), 511-516.
- Kanaley, J. A., Weltman, J. Y., Pieper, K. S., Weltman, A. & Hartman, M. L. (2001). Cortisol and growth hormone responses to exercise at different times of day. *J Clin Endocrinol Metab*, 86(6), 2881-2889.
- Kaplan, N. M. (1988). The Adrenal Glands. In J. E. Griffin & S. R. Ojeda (Hrsg.), *Textbook of Endocrine Physiology* (S. 245-272). Oxford: Oxford University Press.
- Keller-Wood, M. E. & Dallman, M. F. (1984). Corticosteroid inhibition of ACTH secretion. *Endocrine Reviews*, 5(1), 1-25.
- Kirschbaum, C. (1991). *Cortisolmessung im Speichel - eine Methode der biologischen Psychologie*. Bern: Huber.
- Kirschbaum, C. & Hellhammer, D. H. (1994). Salivary cortisol in psychoneuroendocrine research: recent developments and applications. *Psychoneuroendocrinology*, 19(4), 313-333.
- Kirschbaum, C. & Hellhammer, D. H. (1999). Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrindenachse. In C. Kirschbaum & D. H. Hellhammer (Hrsg.), *Enzyklopädie der Psychologie. Psychoendokrinologie und Psychoimmunologie* (S. 79-140). Göttingen: Hogrefe.

- Kirschbaum, C. & Hellhammer, D. H. (2000). Salivary cortisol. In G. Fink (Hrsg.), *Encyclopedia of stress*. (Bd. 3, S. 379-383). San Diego: Academic Press.
- Kirschbaum, C., Pirke, K. M. & Hellhammer, D. H. (1993). The 'Trier Social Stress Test' - a tool for investigating psychobiological stress responses in a laboratory setting. *Neuropsychobiology*, 28(1-2), 76-81.
- Kirschbaum, C., Wüst, S. & Strasburger, C. J. (1992). 'Normal' cigarette smoking increases free cortisol in habitual smokers. *Life Sci*, 50(6), 435-442.
- Kirschbaum, C. H., Hellhammer, D. H. (1989). Salivary cortisol in psychobiological research: An overview. *Neuropsychobiology*, 22, 150-169.
- Knauth, P. (1997). Changing schedules: shiftwork. *Chronobiol Int*, 14(2), 159-171.
- Knauth, P. (1998). Innovative worktime arrangements. *Scand J Work Environ Health*, 24 Suppl 3, 13-17.
- Knauth, P. & Hornberger, S. (2003). Preventive and compensatory measures for shift workers. *Occup Med (Lond)*, 53(2), 109-116.
- Knutsson, A. (1989). Shift work and coronary heart disease. *Scand J Soc Med Suppl*, 44, 1-36.
- Knutsson, A. (2003). Health disorders of shift workers. *Occup Med (Lond)*, 53(2), 103-108.
- Knutsson, A., Akerstedt, T., Jonsson, B. G. & Orth-Gomer, K. (1986). Increased risk of ischaemic heart disease in shift workers. *Lancet*, 2(8498), 89-92.
- Knutsson, A., Hallquist, J., Reuterwall, C., Theorell, T. & Akerstedt, T. (1999). Shiftwork and myocardial infarction: a case-control study. *Occup Environ Med*, 56(1), 46-50.
- Kobayashi, F., Furui, H., Akamatsu, Y., Watanabe, T. & Horibe, H. (1997). Changes in psychophysiological functions during night shift in nurses. Influence of changing from a full-day to a half-day work shift before night duty. *Int Arch Occup Environ Health*, 69(2), 83-90.
- Koller, M., Harma, M., Laitinen, J. T., Kundi, M., Piegler, B. & Haider, M. (1994). Different patterns of light exposure in relation to melatonin and cortisol rhythms and sleep of night workers. *J Pineal Res*, 16(3), 127-135.
- Kopp, M. S., Falger, P. R., Appels, A. & Szedmak, S. (1998). Depressive symptomatology and vital exhaustion are differentially related to behavioral

- risk factors for coronary artery disease. *Psychosom Med*, 60(6), 752-758.
- Kramer, M. S. (2003). The epidemiology of adverse pregnancy outcomes: an overview. *J Nutr*, 133(5 Suppl 2), 1592S-1596S.
- Kudielka, B. M., Broderick, J. E. & Kirschbaum, C. (2003). Compliance with saliva sampling protocols: electronic monitoring reveals invalid cortisol daytime profiles in noncompliant subjects. *Psychosom Med*, 65(2), 313-319.
- Kudielka, B. M., Buchtal, J., Uhde A. & Wüst, S. (2007). Circadian cortisol profiles and psychological self-reports in shift workers with and without recent change in the shift rotation system. *Biol Psychol*, 74 (1), 92–103.
- Kudielka, B. M., Federenko, I. S., Hellhammer, D. H. & Wüst, S. (2006a). Morningness and eveningness: The free cortisol rise after awakening in "early birds" and "night owls". *Biol Psychol*, 72(2), 141-146.
- 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.
- Kudielka, B. M. & Kirschbaum, C. (2005). Sex differences in HPA axis responses to stress: a review. *Biol Psychol*, 69(1), 113-132.
- Kudielka, B. M., Schmidt-Reinwald, A. K., Hellhammer, D. H. & Kirschbaum, C. (1999). Psychological and endocrine responses to psychosocial stress and dexamethasone/corticotropin-releasing hormone in healthy postmenopausal women and young controls: the impact of age and a two-week estradiol treatment. *Neuroendocrinology*, 70(6), 422-430.
- Kudielka, B. M., Schmidt-Reinwald, A. K., Hellhammer, D. H., Schurmeyer, T. & Kirschbaum, C. (2000). Psychosocial stress and HPA functioning: no evidence for a reduced resilience in healthy elderly men. *Stress*, 3(3), 229-240.
- Kudielka, B. M., von Kanel, R., Preckel, D., Zraggen, L., Mischler, K. & Fischer, J. E. (2006b). Exhaustion is associated with reduced habituation of free cortisol responses to repeated acute psychosocial stress. *Biol Psychol*, 72(2), 147-153.
- Kuhlmann, D. & Straub, H. (1986). *Einführung in die Endokrinologie. Die chemische Signalsprache des Körpers*. Darmstadt: Wissenschaftliche Buchgesellschaft.
- Kupfermann, I. (1991). Hypothalamus and Limbic System: Peptidergic Neurons, Homeostasis, and Emotional Behavior. In E. R. Kandel, J. H. Schwartz & T. M. Jessell (Hrsg.), *Principles of Neural Science* (Bd. 3, S. 735-749). Norwalk, CT: Appleton & Lange.

- Lac, G. & Chamoux, A. (2003). Elevated salivary cortisol levels as a result of sleep deprivation in a shift worker. *Occup Med (Lond)*, 53(2), 143-145.
- Lac, G. & Chamoux, A. (2004). Biological and psychological responses to two rapid shiftwork schedules. *Ergonomics*, 47(12), 1339-1349.
- Laudat, H. M., Cerdas, S., Fournier, C., Guiban, D., Guilhaume, B. & Luton, J. P. (1988). Salivary cortisol measurement: a practical approach to assess pituitary adrenal function. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 66(2), 343-348.
- Lazarus, R. S. & Folkman, S. (1984). *Stress, appraisal and coping*. New York: Springer.
- Leese, G., Chattington, P., Fraser, W., Vora, J., Edwards, R. & Williams, G. (1996). Short-term night-shift working mimics the pituitary-adrenocortical dysfunction in chronic fatigue syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*, 81(5), 1867-1870.
- Levine, S. & Ursin, H. (1991). What is stress? In I. R. Brown, G. F. Koob & C. Rivier (Hrsg.), *Stress - Neurobiology and Neuroendocrinology* (Kapitel 1, 3-20). New York: Marcel Dekker.
- Linkowski, P., Van Onderbergen, A., Kerkhofs, M., Bosson, D., Mendlewicz, J. & Van Cauter, E. (1993). Twin study of the 24-h cortisol profile: evidence for genetic control of the human circadian clock. *Am J Physiol*, 264(2 Pt 1), E173-181.
- Lowy, M. T. (1991). Corticosterone regulation of brain and lymphoid corticosteroid receptors. *J Steroid Biochem Mol Biol*, 39(2), 147-154.
- Lupien, S., Lecours, A. R., Schwartz, G., Sharma, S., Hauger, R. L., Meaney, M. J. & Nair, N. P. (1996). Longitudinal study of basal cortisol levels in healthy elderly subjects: evidence for subgroups. *Neurobiol Aging*, 17(1), 95-105.
- Lupien, S. J., Fiocco, A., Wan, N., Maheu, F., Lord, C., Schramek, T. & Tu, M. T. (2005). Stress hormones and human memory function across the lifespan. *Psychoneuroendocrinology*, 30(3), 225-242.
- Mason, J. W. (1968). A review of psychoendocrine research on the pituitary-adrenal cortical system. *Psychosom Med*, 30(5), 576-607.
- Mason, J. W. (1971). A re-evaluation of the concept of 'non-specificity' in stress theory. *J Psychiatr Res*, 8, 323-333.
- McEwen, B. S. (1998a). Protective and damaging effects of stress mediators. *N Engl J Med*, 338(3), 171-179.

- McEwen, B. S. (1998b). Stress, adaptation and disease. Allostasis and allostatic load. *Ann N Y Acad Sci*, 840, 33-44.
- McEwen, B. S. (2000). Stress, definitions and concepts. In G. Fink (Hrsg.), *Encyclopedia of stress* (Bd. 3, S. 508-509). San Diego: Academic Press.
- McEwen, B. S. (2003). Interacting mediators of allostasis and allostatic load: towards an understanding of resilience in aging. *Metabolism*, 52(10 Suppl 2), 10-16.
- McEwen, B. S. & Stellar, E. (1993). Stress and the individual. Mechanisms leading to disease. *Arch Intern Med*, 153(18), 2093-2101.
- Mendel, C. M. (1989). The free hormone hypothesis: a physiologically based mathematical model. *Endocrine Reviews*, 10(3), 232-274.
- Motohashi, Y. (1991). Alteration of circadian rhythm in shift-working ambulance personnel. *Jpn J Psychiatry Neurol*, 45(1), 147-148.
- Motohashi, Y. (1992). Alteration of circadian rhythm in shift-working ambulance personnel. Monitoring of salivary cortisol rhythm. *Ergonomics*, 35(11), 1331-1340.
- Munakata, M., Ichi, S., Nunokawa, T., Saito, Y., Ito, N., Fukudo, S. & Yoshinaga, K. (2001). Influence of night shift work on psychologic state and cardiovascular and neuroendocrine responses in healthy nurses. *Hypertens Res*, 24(1), 25-31.
- Munck, A., Guyre, P. M. & Holbrook, N. J. (1984). Physiological functions of glucocorticoids in stress and their relation to pharmacological actions. *Endocrine Reviews*, 5, 25-44.
- Noon, J. P., Evans, C. E., Haynes, W. G., Webb, D. J. & Walker, B. R. (1996). A comparison of techniques to assess skin blanching following the topical application of glucocorticoids. *British Journal of Dermatology*, 134, 837-842.
- Ockenfels, M. C., Porter, L., Smyth, J., Kirschbaum, C., Hellhammer, D. H. & Stone, A. A. (1995). Effect of chronic stress associated with unemployment on salivary cortisol: overall cortisol levels, diurnal rhythm, and acute stress reactivity. *Psychosom Med*, 57(5), 460-467.
- Olsson, T., Viitanen, M., Hagg, E., Asplund, K., Grankvist, K., Eriksson, S. & Gustafson, Y. (1989). Hormones in 'young' and 'old' elderly: pituitary-thyroid and pituitary-adrenal axes. *Gerontology*, 35(2-3), 144-152.
- Paarlberg, K. M., Vingerhoets, A. J., Passchier, J., Dekker, G. A., Heinen, A. G. & van Geijn, H. P. (1999). Psychosocial predictors of low birthweight: a prospective study. *Br J Obstet Gynaecol*, 106(8), 834-841.

- Paarlberg, K. M., Vingerhoets, A. J., Passchier, J., Dekker, G. A. & Van Geijn, H. P. (1995). Psychosocial factors and pregnancy outcome: a review with emphasis on methodological issues. *J Psychosom Res*, 39(5), 563-595.
- Paulmyer-Lacroix, O., Guillaume, V., Anglade, G., Grino, M. & Oliver, C. (1995). [Regulation of corticotropic function in stressful situations]. *Ann Endocrinol (Paris)*, 56(4), 245-251.
- Phillips, D. I. W., Barker, D. J. P., Fall, C. H. D., Seckl, J. R., Whorwood, C. B., Wood, P. J. & Walker, B. R. (1998). Elevated plasma cortisol concentrations: a link between low birthweight and the insulin resistance syndrome? *J Clin Endocrinol Metab*, 83(3), 757-760.
- 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., 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), 2539-2549.
- 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), 92-99.
- Rahe, R. H., Karson, S., Howard, N. S., Rubin, R. T. & Poland, R. E. (1990). Psychological and physiological assessments on American hostages freed from captivity in Iran. *Psychosom Med*, 52, 1-16.
- Raison, C. L. & Miller, A. H. (2003). When not enough is too much: the role of insufficient glucocorticoid signaling in the pathophysiology of stress-related disorders. *Am J Psychiatry*, 160(9), 1554-1565.
- Regestein, Q. R. & Monk, T. H. (1991). Is the poor sleep of shift workers a disorder? *Am J Psychiatry*, 148(11), 1487-1493.
- Reichardt, H. M. & Schütz, G. (1998). Glucocorticoid signalling-multiple variations of a common theme. *Mol Cell Endocrinol*, 146(1-2), 1-6.
- Reul, J. M., Gesing, A., Droste, S., Stec, I. S., Weber, A., Bachmann, C., Bilang-Bleuel, A., Holsboer, F. & Linthorst, A. C. (2000). The brain mineralocorticoid receptor: greedy for ligand, mysterious in function. *Eur J Pharmacol*, 405(1-3), 235-249.

- Reul, J. M. H. M. & de Kloet, E. R. (1985). Two receptor systems for corticosterone in rat brain: microdistribution and differential occupation. *Endocrinology*, 117(6), 2505-2511.
- Reynolds, R. M., Walker, B. R., Syddall, H. E., Andrew, R., Wood, P. J., Whorwood, C. B. & Phillips, D. I. (2001). Altered control of cortisol secretion in adult men with low birth weight and cardiovascular risk factors. *J Clin Endocrinol Metab*, 86(1), 245-250.
- Rittmaster, R. S. & Arab, D. M. (1995). Morphology of the Adrenal Cortex and Medulla. In K. L. Becker (Hrsg.), *Principles and Practice of Endocrinology and Metabolism* (Bd. 2, S. 640-647). Philadelphia: Lippincott.
- Robinson, I. C. A. F. (1986). The Magnocellular and Parvocellular OT and AVP System. In S. L. Lightman & B. J. Everitt (Hrsg.), *Neuroendocrinology* (S. 154-176). Oxford: Blackwell.
- Roden, M., Koller, M., Pirich, K., Vierhapper, H. & Waldhauser, F. (1993). The circadian melatonin and cortisol secretion pattern in permanent night shift workers. *Am J Physiol*, 265(1 Pt 2), R261-267.
- Roelfsema, F., van den Berg, G., Frolich, M., Veldhuis, J. D., van Eijk, A., Buurman, M. M. & Etman, B. H. (1993). Sex-dependent alteration in cortisol response to endogenous adrenocorticotropin. *J Clin Endocrinol Metab*, 77(1), 234-240.
- Rose, R. M. (1984). Overview over endocrinology of stress. In G. M. Brown (Hrsg.), *Neuroendocrinology and psychiatric disorder*. New York: Raven Press.
- Rose, R. M., Jenkins, C. D. & Hurst, M. (1982). Endocrine activity in air traffic controllers at work. I: Characterization of cortisol and growth hormone levels during the day. *Psychoneuroendocrinology*, 7, 125-134.
- Roy, M. P., Kirschbaum, C. & Steptoe, A. (2001). Psychological, cardiovascular and metabolic correlates of individual differences in cortisol stress recovery in young men. *Psychoneuroendocrinology*, 26(4), 375-391.
- Sapolsky, R. M. (1992). Do glucocorticoid concentrations rise with age in the rat? *Neurobiol Aging*, 13(1), 171-174.
- Sapolsky, R. M., Romero, L. M. & Munck, A. U. (2000). How do glucocorticoids influence stress responses? Integrating permissive, suppressive, stimulatory, and preparative actions. *Endocr Rev*, 21(1), 55-89.
- Schaeffer, M. A. & Baum, A. (1984). Adrenal cortical response to stress at Three Mile Island. *Psychosom Med*, 46(3), 227-237.

- Scheer, F. A. & Buijs, R. M. (1999). Light affects morning salivary cortisol in humans. *J Clin Endocrinol Metab*, 84(9), 3395-3398.
- Schoeneshoefer, M. & Wagner, G. G. (1977). Sex difference in corticosteroids in man. *J Clin Endocrinol Metab*, 45, 814-817.
- Schommer, N. C., Kudielka, B. M., Hellhammer, D. H. & Kirschbaum, C. (1999). No evidence for a close relationship between personality traits and circadian cortisol rhythm or a single cortisol stress response. *Psychol Rep*, 84(3 Pt 1), 840-842.
- Schuermeyer, T. (1989). Streß. In R. D. Hesch (Hrsg.), *Endokrinologie. Teil B: Krankheitsbilder* (S. 1221-1232). München: Urban und Schwarzenberg.
- 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.
- Schulz, P. & Knabe, R. (1994). Biological uniqueness and the definition of normality. Part 2-The endocrine 'fingerprint' of healthy adults. *Medical Hypotheses*, 42(1), 63-68.
- Schulz, P. & Schlotz, W. (1999). Das Trierer Inventar zur Erfassung von chronischem Streß (TICS): Skalenkonstruktion, teststatistische Überprüfung und Validierung der Skala Arbeitsüberlastung. *Diagnostica*, 45, 8-19.
- Schulz, P., Schlotz, W. & Becker, P. (2004). *Das Trierer Inventar zum chronischen Stress (TICS) - Manual*. Göttingen: Hogrefe.
- Scott, A. J., Monk, T. H. & Brink, L. L. (1997). Shiftwork as a Risk Factor for Depression: A Pilot Study. *Int J Occup Environ Health*, 3(Supplement 2), S2-S9.
- Scott, L. V. & Dinan, T. G. (1998). Vasopressin and the regulation of hypothalamic-pituitary-adrenal axis function: implications for the pathophysiology of depression. *Life Sci*, 62(22), 1985-1998.
- Seeman, T. E. & Robbins, R. J. (1994). Aging and hypothalamic-pituitary-adrenal response to challenge in humans. *Endocrine Reviews*, 15(2), 233-260.
- Selye, H. (1936). A syndrome produced by diverse noxious agents. *Nature*, 138, 32-36.
- Selye, H. (1956). *The stress of life*. New York: McGraw-Hill.
- Selye, H. (1983). The stress concept: Past, present, and future. In C. L. Cooper (Hrsg.), *Stress Research* (S. 1-20). New York: McGraw Hill.



- Shields, M. (2002). Shift work and health. *Health Rep*, 13(4), 11-33.
- Shinkai, S., Watanabe, S., Kurokawa, Y. & Torii, J. (1993). Salivary cortisol for monitoring circadian rhythm variation in adrenal activity during shiftwork. *Int Arch Occup Environ Health*, 64(7), 499-502.
- Siegrist, J., Starke, D., Chandola, T., Godin, I., Marmot, M., Niedhammer, I. & Peter, R. (2004). The measurement of effort-reward imbalance at work: European comparisons. *Soc Sci Med*, 58(8), 1483-1499.
- Sladek, J. R., Jr & Sladek, C. D. (1995). Morphology of the Endocrine Brain, Hypothalamus, and Neurophysis. In K. L. Becker (Hrsg.), *Principles and Practice of Endocrinology and Metabolism* (Bd. 2, S. 84-90). Philadelphia: J. B. Lippincott Company.
- Späth-Schwalbe, E., Scholler, T., Kern, W., Fehm, H. L. & Born, J. (1992). Nocturnal adrenocorticotropin and cortisol secretion depends on sleep duration and decreases in association with spontaneous awakening in the morning. *J Clin Endocrinol Metab*, 75(6), 1431-1435.
- Spiegel, K., Leproult, R. & Van Cauter, E. (1999). Impact of sleep depth on metabolic and endocrine function. *Lancet*, 354(9188), 1435-1439.
- Steptoe, A. (2000). Stress effects, overview. In G. Fink (Hrsg.), *Encyclopedia of stress* (1. Auflage ed., Bd. 3, S. 510-511). San Diego: Academic Press.
- Tenkanen, L., Sjoblom, T., Kalimo, R., Alikoski, T. & Harma, M. (1997). Shift work, occupation and coronary heart disease over 6 years of follow-up in the Helsinki Heart Study. *Scand J Work Environ Health*, 23(4), 257-265.
- Thapar, K., Kovacs, K. & Horvath, E. (1995). Morphology of the Pituitary in Health and Disease. In K. L. Becker (Hrsg.), *Principles and Practice of Endocrinology and Metabolism* (2 ed., S. 103-129). Philadelphia: Lippincott.
- Torpy, D. J., Papanicolaou, D. A., Lotsikas, A. J., Wilder, R. L., Chrousos, G. P. & Pillemer, S. R. (2000). Responses of the sympathetic nervous system and the hypothalamic-pituitary-adrenal axis to interleukin-6: a pilot study in fibromyalgia. *Arthritis Rheum*, 43(4), 872-880.
- Touitou, Y., Motohashi, Y., Reinberg, A., Touitou, C., Bourdeleau, P., Bogdan, A. & Auzéby, A. (1990). Effect of shift work on the night-time secretory patterns of melatonin, prolactin, cortisol and testosterone. *Eur J Appl Physiol Occup Physiol*, 60(4), 288-292.
- Tuchsen, F., Jeppesen, H. J. & Bach, E. (1994). Employment status, non-daytime work and gastric ulcer in men. *Int J Epidemiol*, 23(2), 365-370.

- Turner, J. D. & Muller, C. P. (2005). Structure of the glucocorticoid receptor (NR3C1) gene 5' untranslated region: identification and tissue distribution of multiple new human exon 1. *J Mol Endocrinol*, 35(2), 283-292.
- Van Cauter, E. (1990). Diurnal and ultradian rhythms in human endocrine function: a minireview. *Horm Res*, 34(2), 45-53.
- Van Cauter, E., Coevorden, A. v. & Blackman, J. (1990). Modulation of neuroendocrine release by sleep and circadian rhythmicity. In S. S. C. Yen & W. W. Vale (Hrsg.), *Advances in Neuroendocrine Regulation of Reproduction* (S. 113-122). Norwell: Serono Symposium.
- Van Cauter, E., Leproult, R. & Kupfer, D. J. (1996). Effects of gender and age on the levels and circadian rhythmicity of plasma cortisol. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 81, 2468-2473.
- Van Cauter, E., Sturis, J., Byrne, M. M., Blackman, J. D., Leproult, R., Ofek, G., L'Hermite Baleriaux, M., Refetoff, S., Turek, F. W. & Van Reeth, O. (1994). Demonstration of rapid light-induced advances and delays of the human circadian clock using hormonal phase markers. *Am-J-Physiol*, 266(6 Pt 1), E953-963 issn: 0002-9513.
- van Eck, M. M. M., Nicolson, N. A., Berkhof, H. & Sulon, J. (1996). Individual differences in cortisol responses to a laboratory speech task and their relationship to responses to daily events. *Biological Psychology*, 43, 69-84.
- Vanitallie, T. B. (2002). Stress: a risk factor for serious illness. *Metabolism*, 51(6 Suppl 1), 40-45.
- Vgontzas, A. N., Mastorakos, G., Bixler, E. O., Kales, A., Gold, P. W. & Chrousos, G. P. (1999). Sleep deprivation effects on the activity of the hypothalamic-pituitary-adrenal and growth axes: potential clinical implications. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 51(2), 205-215.
- Vgontzas, A. N., Zoumakis, E., Bixler, E. O., Lin, H. M., Follett, H., Kales, A. & Chrousos, G. P. (2004). Adverse effects of modest sleep restriction on sleepiness, performance, and inflammatory cytokines. *J Clin Endocrinol Metab*, 89(5), 2119-2126.
- Vgontzas, A. N., Zoumakis, M., Bixler, E. O., Lin, H. M., Prolo, P., Vela-Bueno, A., Kales, A. & Chrousos, G. P. (2003). Impaired nighttime sleep in healthy old versus young adults is associated with elevated plasma interleukin-6 and cortisol levels: physiologic and therapeutic implications. *J Clin Endocrinol Metab*, 88(5), 2087-2095.
- von Faber, H. & Haid, H. (1995). *Endokrinologie: Einführung in die Molekularbiologie und Physiologie der Hormone*. Stuttgart: Ulmer.

- Wadhwa, P. D., Sandman, C. A. & Garite, T. J. (2001). The neurobiology of stress in human pregnancy: implications for prematurity and development of the fetal central nervous system. *Prog Brain Res*, 133, 131-142.
- Wedderburn, A. A. (1992). How fast should the night shift rotate? A rejoinder. *Ergonomics*, 35(12), 1447-1451.
- Weibel, L. & Brandenberger, G. (1998). Disturbances in hormonal profiles of night workers during their usual sleep and work times. *J Biol Rhythms*, 13(3), 202-208.
- Weibel, L., Follenius, M., Spiegel, K., Ehrhart, J. & Brandenberger, G. (1995). Comparative effect of night and daytime sleep on the 24-hour cortisol secretory profile. *Sleep*, 18(7), 549-556.
- Weibel, L., Spiegel, K., Follenius, M., Ehrhart, J. & Brandenberger, G. (1996). Internal dissociation of the circadian markers of the cortisol rhythm in night workers. *Am J Physiol*, 270(4 Pt 1), E608-613.
- Weiner, H. (1991). Social and psychobiological factors in autoimmune disease. In R. Ader, D. L. Felten & N. Cohen (Hrsg.), *Psychoneuroimmunology*. San Diego: Academic Press.
- Weinstock, M. (1997). Does prenatal stress impair coping and regulation of hypothalamic-pituitary-adrenal axis? *Neurosci Biobehav Rev*, 21(1), 1-10.
- Weinstock, M. (2001). Alterations induced by gestational stress in brain morphology and behaviour of the offspring. *Prog Neurobiol*, 65(5), 427-451.
- Weitzman, E. D., Fukushima, D., Nogeire, C., Roffwarg, H., Gallagher, T. F. & Hellman, L. (1971). Twenty-four hour pattern of the episodic secretion of cortisol in normal subjects. *J Clin Endocrinol Metab*, 33(1), 14-22.
- Weizman, R., Laor, N., Barber, Y., Selman, A., Schujovizky, A., Wolmer, L., Laron, Z. & Gil-Ad, I. (1994). Impact of the Gulf War on the anxiety, cortisol and growth hormone levels of Israeli civilians. *Am J Psychiatry*, 151(1), 71-75.
- Welberg, L. A. & Seckl, J. R. (2001). Prenatal stress, glucocorticoids and the programming of the brain. *J Neuroendocrinol*, 13(2), 113-128.
- White, P. C., Hirsch Pescovitz, O. & Cutler, G. B. J. (1995). Synthesis and metabolism of corticosteroids. In K. L. Becker (Hrsg.), *Principles and practice of endocrinology and metabolism* (2 ed.). Philadelphia: Lippincott.
- Whitnall, M. H., Smyth, D. & Gainer, H. (1987). Vasopressin coexists in half of the corticotropin-releasing factor axons present in the external zone of the median eminence in normal rats. *Neuroendocrinology*, 45, 420-424.

- Wilckens, T. & Schulte, H. M. (1994). Zur Regulation der ACTH-Freisetzung. In B. Allolio, G. Bencker & H. M. Schulte (Hrsg.), *Nebenniere und Streß*. New York: Schattauer.
- Wilhelm, I., Born, J., Kudielka, B. M., Schlotz, W. & Wüst, S. (in Druck). Is the cortisol awakening rise a response to awakening? *Psychoneuroendocrinology*.
- Wilkinson, R. T. (1992). How fast should the night shift rotate? *Ergonomics*, 35(12), 1425-1446.
- Wüst, S., Entringer, S., Federenko, I. S., Schlotz, W. & Hellhammer, D. H. (2005). Birth weight is associated with salivary cortisol responses to psychosocial stress in adult life. *Psychoneuroendocrinology*, 30(6), 591-598.
- Wüst, S., Federenko, I., Hellhammer, D. H. & Kirschbaum, C. (2000a). Genetic factors, perceived chronic stress and the free cortisol response to awakening. *Psychoneuroendocrinology*, 25(7), 707-720.
- Wüst, S., Wolf, J., Hellhammer, D. H., Federenko, I., Schommer, N. & Kirschbaum, C. (2000b). The cortisol awakening response - normal values and confounds. *Noise Health*, 2(7), 79-88.
- Yehuda, R. (1997). Sensitization of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis in posttraumatic stress disorder. *Ann N Y Acad Sci*, 821, 57-75.
- Yehuda, R., Southwick, S. M., Krystal, J. M., Charney, D. S. & Mason, J. W. (1993). Enhanced suppression of cortisol following dexamethasone administration in combat veterans with posttraumatic stress disorder and major depressive disorder. *American Journal of Psychiatry*, 150, 83-86.
- Zorrilla, E. P., DeRubeis, R. J. & Redei, E. (1995). High self-esteem, hardiness and affective stability are associated with higher basal pituitary-adrenal hormone levels. *Psychoneuroendocrinology*, ?(6), 591-601.

## Erklärung

Hiermit versichere ich, dass ich die vorliegende Arbeit selbst verfasst habe und keine anderen als die angegebenen Hilfsmittel verwendet habe.

09. Mai 2007

Jörg Buchtal