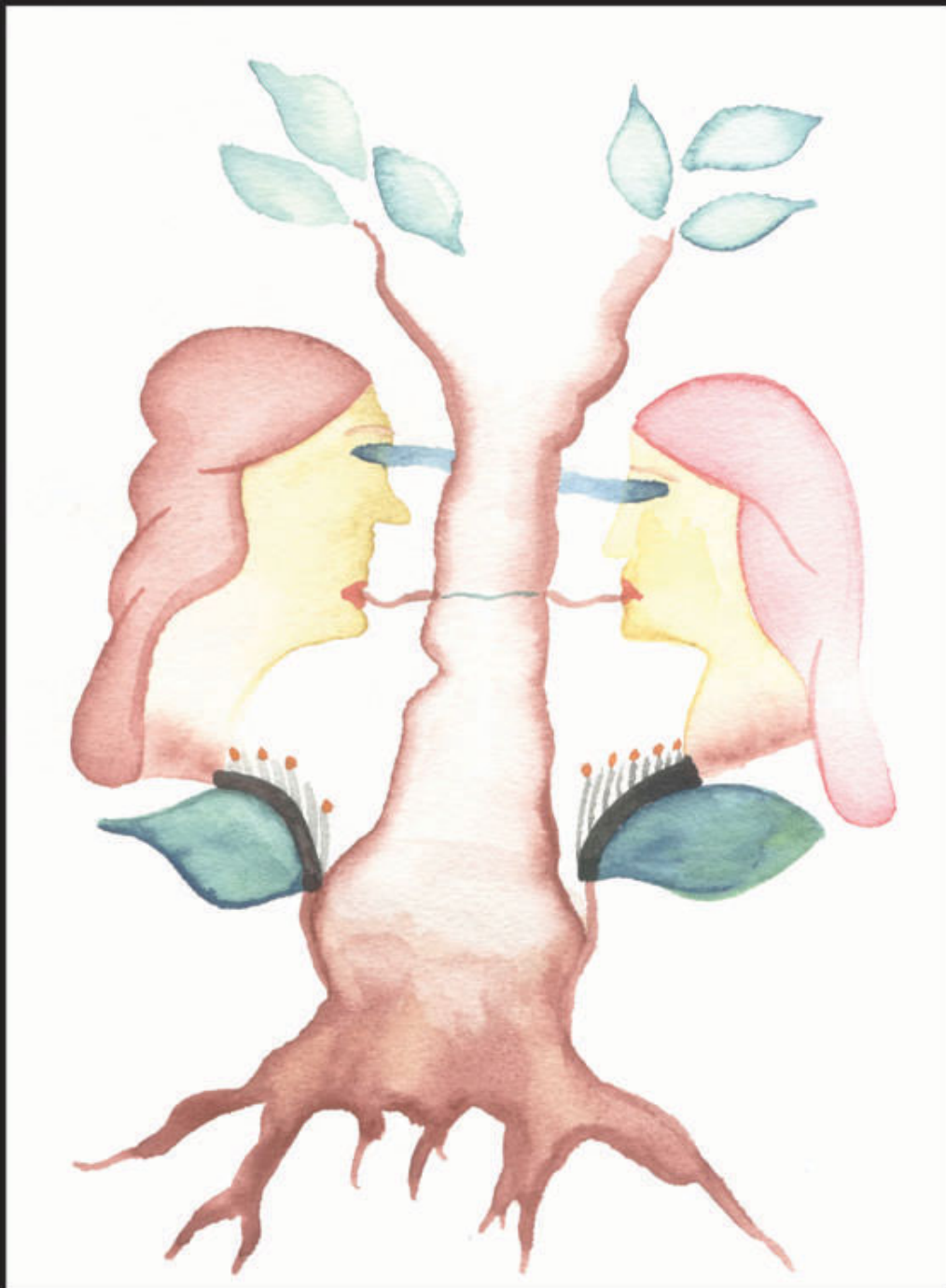


Ilona Sabine Federenko

**Einfluss genetischer Faktoren auf die endokrine,
kardiovaskuläre und psychologische Stressreaktion.**

Eine Zwillingsstudie.



Cuvillier Verlag Göttingen

Einfluss genetischer Faktoren auf die endokrine, kardiovaskuläre und psychologische Stressreaktion. Eine Zwillingsstudie.



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

Betreuer:

Prof. Dr. D.H. Hellhammer

Dr. S. Wüst

vorgelegt von Ilona Sabine Federenko

Trier, im Januar 2003

Bibliografische Information Der Deutschen Bibliothek

Die Deutsche Bibliothek verzeichnet diese Publikation in der Deutschen Nationalbibliografie; detaillierte bibliografische Daten sind im Internet über <http://dnb.ddb.de> abrufbar.

1. Aufl. - Göttingen : Cuvillier, 2003

Zugl.: Trier, Univ., Diss., 2003

ISBN 3-89873-757-8

Tag der Disputation: 29. April 2003

© CUVILLIER VERLAG, Göttingen 2003

Nonnenstieg 8, 37075 Göttingen

Telefon: 0551-54724-0

Telefax: 0551-54724-21

www.cuvillier.de

Alle Rechte vorbehalten. Ohne ausdrückliche Genehmigung des Verlages ist es nicht gestattet, das Buch oder Teile daraus auf fotomechanischem Weg (Fotokopie, Mikrokopie) zu vervielfältigen.

1. Auflage, 2003

Gedruckt auf säurefreiem Papier

ISBN 3-89873-757-8

Danksagung

Eine so umfangreiche Arbeit wie die hier vorliegende kann nur durch die Unterstützung zahlreicher Personen realisiert werden, bei denen ich mich hiermit herzlich bedanken möchte.

Insbesondere gilt mein Dank Dr. Stefan Wüst, der als Projektleiter die Durchführung dieser Arbeit erst möglich machte. Die vielen konstruktiven Anregungen und wissenschaftlichen Auseinandersetzungen während der Durchführung, Auswertung und Erstellung dieser Arbeit waren mir eine wertvolle Hilfe; dabei kamen jedoch der Spaß und die angenehme Arbeitsatmosphäre nicht zu kurz. Bei Prof. Dr. Hellhammer bedanke ich mich ferner herzlich für die vielen kritischen Anregungen, die oft einen neuen Blickwinkel auf die Datenlage ermöglichten.

Mit dem Beginn der hier vorliegenden Arbeit wurde ich als Promotionsstipendiatin des Evangelischen Studienwerks aufgenommen. Für die finanzielle Förderung möchte ich mich herzlich bedanken; darüber hinaus werde ich die Zeit in Villigst aufgrund der vielen persönlichen Bereicherungen, die ich dort erfahren konnte, und der Freundschaften, die ich dort schließen konnte, in guter Erinnerung behalten.

Mein Dank für die stets äußerst zuverlässige und engagierte Mitarbeit bei der Durchführung der Untersuchung gilt Sonja Entringer, Robert Kumsta, Dr. Mitsue Nagamine, Christine Phillipsen, Dipl.-Psych. Marco Timmerhinrich, Alexander Uhde und Tanja Wießmann.

Für die kompetente ärztliche Betreuung der Studie bedanke ich mich herzlich bei Monika Rendenbach und Irmgard Layes. Ein besonderes Dankeschön gilt meinen Freundinnen Dr. Astrid Schmidt-Reinwald und Amrei Untiedt, die oftmals sehr kurzfristig eingesprungen sind, um die ärztliche Betreuung der Studie zu gewährleisten, und von deren medizinischem Wissen ich sehr profitieren konnte. Renate Engel, Annemie Fritzen, Gaby Marmann, Irtraud Reinert, Nicole Reinert und Ingrid Rummel-Frühauf gilt mein Dank für die sorgfältige Durchführung der Probenbestimmungen.

Viel moralische und fachliche Unterstützung erhielt ich während der Durchführung der Studie und der Erstellung des Manuskriptes von meinen Freunden und Kollegen Dr. Andrea Gierens, Dipl.-Psych. Judith Heße, Dr. Brigitte Kudielka, Dipl.-Psych. Katrin Matzen, Dipl.-Psych. Iris Schmidt, Dipl.-Psych. Wolff Schlotz, Dr. Nicole Schommer, Dipl.-Biol. Juliane Sticken, Dr. Dieter Wagner und Dipl.-Psych. Katja Wingefeld. Für die stets angenehme Arbeitsatmosphäre gilt meinen beiden „Bürokolleginnen“ Dr. Kristin von Auer und Dipl.-Psych. Margarete Rieger ein herzliches Dankeschön.

Bedanken möchte ich mich auch bei meinen Eltern für die viele Unterstützung auf dem Weg bis hierher.

Ein ganz besonders großes Dankeschön gilt meinem Mann Ingo für alle Hilfe, Geduld und Rücksichtnahme, insbesondere während der schwierigeren Phasen dieser Arbeit.

Das Bild auf der Titelseite wurde von Andreas Bromberg eigens für diese Arbeit erstellt. Vielen Dank dafür.

Inhaltsverzeichnis

Danksagung	i
Inhaltsverzeichnis.....	ii
Abbildungsverzeichnis.....	vii
Quellenverzeichnis der Abbildungen	x
Tabellenverzeichnis.....	xi
Abkürzungsverzeichnis.....	xiii
1 Einleitung	1
2 Grundlagen	3
2.1 Stress: Definitionen und Modellvorstellungen	3
2.1.1 Definitionsansätze und definitorische Probleme.....	3
2.1.2 Die Entwicklung des Stresskonzeptes aus biologischer Sicht	4
2.2 Endokrinologische Grundlagen.....	5
2.2.1 Aufbau der Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrindenachse	5
2.2.1.1 Der Hypothalamus	5
2.2.1.2 Die Hypophyse	6
2.2.1.3 Die Nebenniere.....	7
2.2.1.4 Physiologische Effekte von Cortisol	8
2.2.2 Regulation der Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrindenachse	10
2.2.2.1 Nervenale und humorale Regulation.....	11
2.2.2.2 Regulation durch Feedbackschleifen	11
2.2.2.3 Circadiane Rhythmik.....	13
2.2.2.4 Beurteilung der basalen HHNA-Aktivität	14
2.2.3 Die Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrindenachse unter stimulierten Bedingungen	15
2.2.3.1 Stimulation der HHNA durch physische Belastung.....	15
2.2.3.2 Modulation der HHNA durch pharmakologische Provokationstests.....	16
2.2.3.2.1 Der ACTH ₁₋₂₄ -Test	17
2.2.3.2.2 Der Dexamethason-Suppressionstest.....	17
2.2.3.3 Stimulation der HHNA durch psychische Belastung.....	18
2.2.3.4 Modulation der HHNA durch chronische psychische Belastung	19
2.2.3.5 Die Modulation der HHNA durch wiederholte psychische Belastung.....	21
2.2.3.5.1 Tierexperimentelle Befunde	21
2.2.3.5.2 Überlegungen zur Übertragbarkeit tierexperimenteller Befunde auf den Menschen.....	26
2.2.3.5.3 Humanexperimentelle Befunde.....	26
2.2.4 Intervenierende Variablen der Aktivität der Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrindenachse	30
2.2.4.1 Lebensalter.....	31
2.2.4.2 Geschlecht	31
2.2.4.3 Sexualsteroiden und Zyklusphase	32
2.2.4.4 Nikotin	32
2.2.4.5 Körperzusammensetzung	33
2.2.4.6 Geburtsgewicht und Schwangerschaftsdauer	33
2.2.4.7 Psychologische Konzepte.....	34

2.3	Kardiovaskuläre Grundlagen	35
2.3.1	Aufbau und Aufgaben des kardiovaskulären Systems	35
2.3.2	Die Herzfunktion	36
2.3.2.1	Herzaktion	37
2.3.2.2	Erregungsleitungssystem.....	37
2.3.2.3	Nervale Beeinflussung der Herzaktion	37
2.3.2.4	Parameter der Herzarbeit: die Herzrate	38
2.3.3	Der Blutdruck.....	39
2.3.3.1	Zur Physiologie des Blutdrucks.....	39
2.3.3.2	Regulation des Blutdrucks	40
2.3.3.2.1	Kurzfristige Mechanismen.....	40
2.3.3.2.2	Mittelfristige Mechanismen	40
2.3.3.2.3	Langfristige Mechanismen	41
2.3.3.3	Gesamtkontrolle der Kreislaufregulation	41
2.3.4	Herzrate und Blutdruck unter einmaliger und wiederholter Belastung	42
2.3.5	Intervenierende Variablen der kardiovaskulären Aktivität.....	45
2.3.5.1	Lebensalter.....	45
2.3.5.2	Geschlecht	46
2.3.5.3	Sexualsteroiden und Zyklusphase	46
2.3.5.4	Nikotin	47
2.3.5.5	Körperzusammensetzung	47
2.3.5.6	Geburtsgewicht.....	48
2.3.5.7	Psychologische Konzepte.....	48
2.4	Genetische Grundlagen	50
2.4.1	Die Untersuchung genetischer Einflüsse auf komplexe Merkmale	51
2.4.1.1	Tierexperimentelle Ansätze	51
2.4.1.2	Humanexperimentelle Ansätze	51
2.4.2	Die Zwillingsmethode in der humangenetischen Forschung	52
2.4.2.1	Mechanismen der Zwillingsentstehung	53
2.4.2.1.1	Zygotität.....	53
2.4.2.1.2	Häufigkeit von Zwillingsgeburten	53
2.4.2.2	Diagnose der Zygotität.....	54
2.4.2.3	Prinzip der Zwillingsmethode	55
2.4.2.3.1	Zwillingsdesigns	55
2.4.2.3.2	Grenzen der Zwillingsforschung.....	56
2.4.2.3.3	Erblichkeit.....	58
2.4.3	Zwillingsstudien	59
2.4.3.1	Zwillingsstudien zur Erblichkeit der Hormone der HHNA.....	60
2.4.3.2	Zwillingsstudien zur Erblichkeit der Herzrate und des Blutdrucks.....	65
2.4.3.3	Zwillingsstudien zur Erblichkeit der psychologischen Stressreaktion	71
3	Herleitung der Hauptfragestellungen.....	73

4	Methoden	79
4.1	Probanden.....	79
4.2	Untersuchungsverfahren	80
4.2.1	Allgemeine Versuchsbedingungen.....	80
4.2.2	Provokationsverfahren.....	81
4.2.2.1	Der ACTH ₁₋₂₄ -Test zur Beurteilung adrenaler Sensitivität und Kapazität	81
4.2.2.2	Der Dexamethason-Suppressionstest zur Beurteilung der Feedback-Sensitivität ...	82
4.2.2.3	Psychosoziale Stimulation durch den Trierer Sozialstress Test (TSST)	83
4.2.3	Indikatoren basaler HHNA-Aktivität.....	85
4.2.3.1	Aufwachreaktion	85
4.2.3.2	Tageskurzprofil	85
4.2.4	Erhebung situativer psychologischer Parameter	85
4.2.4.1	Der Mehrdimensionale Befindlichkeitsfragebogen	85
4.2.4.2	Messung der Zustandsangst.....	86
4.2.5	Erhebung überdauernder psychologischer Parameter	87
4.2.5.1	Trierer Inventar zur Erfassung von chronischem Stress.....	87
4.2.5.2	Perceived Stress Scale.....	88
4.2.5.3	Messinstrument zur Erfassung der Stressanfälligkeit.....	88
4.2.5.4	Interaktions-Angst-Fragebogen.....	89
4.2.5.5	Allgemeine Depressionsskala.....	90
4.2.5.6	Rosenberg Self-Esteem Skala.....	90
4.2.5.7	Frankfurter Selbstkonzeptskalen.....	91
4.2.5.8	Freiburger Persönlichkeitsinventar.....	92
4.2.6	Messung der Körperzusammensetzung.....	93
4.3	Analyseverfahren.....	93
4.3.1	Bestimmung der endokrinen Parameter.....	93
4.3.1.1	Freies Cortisol im Saliva	93
4.3.1.2	Gesamtcortisol im Plasma	94
4.3.1.3	Adrenocorticotropes Hormon (ACTH) im Plasma.....	95
4.3.1.4	Corticosteroid-bindendes Globulin (CBG) im Serum	95
4.3.1.5	Dexamethason im Plasma	96
4.3.2	Bestimmung der kardiovaskulären Parameter	96
4.3.2.1	Herzrate.....	96
4.3.2.2	Blutdruck	96
4.3.3	Zygositätsdiagnostik	97
4.4	Statistische Methoden.....	98
4.4.1	Datenaggregation	98
4.4.1.1	Flächen- und Anstiegsmaße	98
4.4.1.2	Responsekriterium.....	99
4.4.1.3	Kennwert für Habituationsneigung.....	99
4.4.2	Testung von Zusammenhangs- und Unterschiedshypothesen.....	101
4.4.2.1	Varianzanalysen und t-Tests	101
4.4.2.2	Effektstärken und Teststärken	101
4.4.2.3	Nonparametrische Verfahren.....	102
4.4.2.4	Korrelation und Regression	102

4.4.3	Untersuchung der Erbllichkeit.....	103
4.4.3.1	Strukturgleichungsmodelle.....	103
4.4.3.2	Intrapaarkorrelationen und Heritabilitätsschätzungen	104
5	Ergebnisse	106
5.1	Stichprobenbeschreibung	106
5.2	Endokrine, kardiovaskuläre und psychometrische (Re-)Aktivität.....	107
5.2.1	Der ACTH ₁₋₂₄ -Test	107
5.2.1.1	Freies und Gesamtcortisol	107
5.2.1.2	Einfluss von CBG.....	108
5.2.1.3	Subjektive Befindlichkeit	109
5.2.2	Der Trierer Sozialstress Test	110
5.2.2.1	Freies Cortisol, Gesamtcortisol und ACTH	110
5.2.2.2	Einfluss von CBG.....	113
5.2.2.3	Kardiovaskuläre Reaktivität	114
5.2.2.4	Subjektive Befindlichkeit	116
5.2.3	Aufwachreaktionen und Tageskurzprofile	118
5.2.3.1	Freies Cortisol	118
5.2.3.2	Dexamethason-Restkonzentration und ACTH-Spiegel	120
5.3	Zusammenhänge zwischen den Untersuchungen	122
5.3.1	Zusammenhänge zwischen den endokrinen Variablen	122
5.3.1.1	ACTH ₁₋₂₄ -Test und TSST	123
5.3.1.2	ACTH ₁₋₂₄ -Test und Aufwachreaktion sowie Tageskurzprofil (basal und nach Dexamethasongabe)	125
5.3.1.3	TSST und Aufwachreaktion sowie Tageskurzprofil (basal und nach Dexamethason)	127
5.3.1.4	Zusammenhänge zwischen basaler und durch Dexamethason supprimierter Aufwachreaktion sowie Tageskurzprofil	128
5.3.2	Zusammenhänge zwischen endokrinen und kardiovaskulären Maßen	128
5.3.3	Zusammenhänge der endokrinen und kardiovaskulären Maße zu den überdauernden psychologischen Parametern.....	129
5.3.3.1	Der ACTH ₁₋₂₄ -Test	129
5.3.3.2	Der TSST	129
5.3.3.3	Aufwachreaktion und Tageskurzprofil	130
5.4	Mögliche Moderatorvariablen	131
5.4.1	Lebensalter.....	131
5.4.2	Habituellem Nikotinkonsum	133
5.4.3	Körperzusammensetzung	134
5.4.4	Geburtsgewicht und Schwangerschaftsdauer	135
5.5	Habituation der Stressreaktion.....	136
5.5.1	Die Darstellung der Habituationsneigung	136
5.5.2	Einfluss der Habituationsneigung auf die endokrinen Parameter	140
5.5.2.1	Der Einfluss der Habituationsneigung auf den ACTH ₁₋₂₄ -Test.....	140

5.5.2.2	Der Einfluss der Habituationsneigung auf den TSST	141
5.5.2.3	Einfluss der Habituationsneigung auf den Dexamethason-Suppressionstest.....	143
5.5.3	Einfluss der Habituationsneigung auf die kardiovaskulären Parameter	143
5.5.4	Zusammenhang der Habituationsneigung mit psychologischen Variablen	145
5.6	Erblichkeit der untersuchten Merkmale	146
5.6.1	Die Erblichkeit der endokrinen Maße	146
5.6.1.1	Der ACTH ₁₋₂₄ -Test	146
5.6.1.2	Der TSST	149
5.6.1.3	CBG	152
5.6.1.4	Aufwachreaktion und Tageskurzprofil unter basalen Bedingungen	153
5.6.1.4.1	Intrapaarkorrelationen und Heritabilitätsschätzungen	154
5.6.1.4.2	Zwei Studien: Auswertung der Erblichkeiten mittels Strukturgleichungsmodellen ..	156
5.6.1.4.2.1	Stichprobe	156
5.6.1.4.2.2	Erblichkeit.....	157
5.6.1.5	Der Dexamethason-Suppressionstest.....	159
5.6.2	Die Erblichkeit der kardiovaskulären Maße	162
5.6.3	Die Erblichkeit des psychometrisch erhobenen Stresses	165
5.6.3.1	Intrapaarkorrelationen und Heritabilitätsschätzungen	165
5.6.3.2	Drei Studien: Auswertung der Erblichkeiten mittels Strukturgleichungsmodellen ...	166
5.6.3.2.1	Stichprobe	166
5.6.3.2.2	Erblichkeit.....	166
5.7	Zusammenfassung der Ergebnisse.....	169
5.7.1	Überprüfung der formulierten Fragestellungen und Hypothesen	169
5.7.2	Sonstige Befunde	173
6	Diskussion	175
6.1	Inhaltliche Diskussion.....	175
6.1.1	Endokrine und kardiovaskuläre Aktivität und Reaktivität	175
6.1.2	Zusammenhänge zwischen den Untersuchungen	179
6.1.3	Moderatorvariablen.....	182
6.1.4	Habituation der Stressreaktion.....	184
6.1.5	Genetische Befunde	190
6.2	Methodenkritische Diskussion	198
6.3	Ausblick	200
7	Literatur.....	202

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1:	Der Hypothalamus. Links: Lage und Struktur; rechts: Nuclei	5
Abbildung 2:	An der hypothalamischen Regulation der Hypophyse beteiligte Funktions- elemente	6
Abbildung 3:	Lage und Struktur der Nebenniere	7
Abbildung 4:	Schematische Darstellung der Wirkmechanismen des Glucocorticoidrezeptors ...	9
Abbildung 5:	Physiologische Glucocorticoid- und Mineralocorticoidwirkungen auf den menschlichen Organismus	10
Abbildung 6:	Regulation der HHNA unter Berücksichtigung der modulierenden Substanzen ..	11
Abbildung 7:	Vereinfachte Darstellung der Feedbackschleifen der HHNA.....	12
Abbildung 8:	Tageszeitabhängige Cortisol-, ACTH-, und CRH-Produktion.....	13
Abbildung 9:	Das kardiovaskuläre System	36
Abbildung 10:	Zusammenfassende Darstellung des Ablaufs des ACTH ₁₋₂₄ -Tests zur Beurteilung adrener Sensitivität und Kapazität	82
Abbildung 11:	Zusammenfassende Darstellung des Ablaufs des TSST	84
Abbildung 12:	AUC zu den drei TSST-Expositionen: Schematische Darstellung der Ermittlung der Habitationsneigung.....	100
Abbildung 13:	AUC-Grenzwerte zur Unterscheidung von Habituerern, Sensitivierern und Intermediären	100
Abbildung 14:	Verlauf des freien Cortisols und des Gesamtcortisols nach Stimulation mit 1 µg und 250 µg ACTH ₁₋₂₄ in der Gesamtgruppe	108
Abbildung 15:	Verlauf des freien Cortisols und des Gesamtcortisols im ACTH ₁₋₂₄ -Test bei Probanden mit hohen und niedrigen CBG-Werten	109
Abbildung 16:	Subjektive Einschätzung der Stimmung, Wachheit und Ruhe vor Stimulation mit 1 µg ACTH ₁₋₂₄ und nach Stimulation mit 250 µg ACTH ₁₋₂₄ durch den MDBF in der Gesamtgruppe.....	110
Abbildung 17:	Verlauf des freien Cortisols, des Gesamtcortisols und des ACTHs bei dreimaliger psychosozialer Stimulation mit dem TSST in der Gesamtgruppe ...	110
Abbildung 18:	Verlauf der Gesamtcortisolspiegel im Plasma im über die drei Expositionen gemittelten TSST bei Probanden mit hohen und niedrigen CBG-Werten.....	114
Abbildung 19:	Verlauf der Herzrate sowie des systolischen und diastolischen Blutdrucks bei dreimaliger psychosozialer Stimulation mit dem TSST in der Gesamtgruppe ...	115
Abbildung 20:	Subjektive Einschätzung der Stimmung, Wachheit und Ruhe vor Stimulation mit 1 µg ACTH ₁₋₂₄ und nach Stimulation mit 250 µg ACTH ₁₋₂₄ durch den MDBF	117
Abbildung 21:	Zustandsangst (STAI-state) vor und nach den drei TSST-Expositionen	117
Abbildung 22:	Aufwachreaktionen und Tageskurzprofile unter nicht stimulierten Bedingungen an vier Wochentagen und einmalig nach Gabe von Dexamethason	118
Abbildung 23:	Zusammenhang zwischen den freien Cortisolspiegeln und dem Dexamethason bzw. dem ACTH	120
Abbildung 24:	Aufwachreaktion und Tageskurzprofil nach Dexamethasongabe bei Probanden mit hohen und niedrigen ACTH-Werten am Morgen des Untersuchungstages	122

Abbildung 25: Verlauf der freien und der Gesamtcortisolspiegel im ACTH ₁₋₂₄ -Test bei High und Low Respondern im Sensitivitätstest	124
Abbildung 26: Verlauf der freien und der Gesamtcortisolspiegel im über die drei Untersuchungstage gemittelten TSST bei High und Low Respondern im 1 µg ACTH ₁₋₂₄ -Test.....	125
Abbildung 27: Verlauf der Freien Cortisolspiegel in der Aufwachreaktion und im Tageskurzprofil nach Dexamethasongabe bei High und Low Respondern im 1 µg ACTH ₁₋₂₄ -Test.....	126
Abbildung 28: Verlauf der freien Cortisolspiegel im Tageskurzprofil bei High und Low Respondern	127
Abbildung 29: Der Einfluss des Lebensalters auf den Verlauf des freien und des Gesamtcortisols im ACTH ₁₋₂₄ -Test	132
Abbildung 30: Reaktion des freien Cortisols, des Gesamtcortisols und des ACTHs auf Stimulation mit dem TSST (gemittelt über die drei Expositionen) bei Rauchern und Nichtrauchern.....	133
Abbildung 31: Aufwachreaktion und Tageskurzprofil nach Gabe von 0.5 mg Dexamethason am Vorabend bei Rauchern und Nichtrauchern.....	134
Abbildung 32: Reaktion des systolischen und des diastolischen Blutdrucks auf Stimulation mit dem TSST (gemittelt über die drei Expositionen) bei Personen mit hohem und niedrigem BMI	135
Abbildung 33: Der Einfluss der Schwangerschaftsdauer auf den Verlauf der freien Cortisolspiegel im ACTH ₁₋₂₄ -Test.....	136
Abbildung 34: Verlauf des freien Cortisols im Speichel getrennt nach Habituierten, Sensitivierern und Intermediären nach dreifacher Stimulation mit dem TSST ..	137
Abbildung 35: Verlauf des Gesamtcortisols im Plasma und des ACTHs im Plasma getrennt nach Habituierten, Sensitivierern und Intermediären nach dreifacher Stimulation mit dem TSST	138
Abbildung 36: Herzratenverlauf getrennt nach Habituierten, Sensitivierern und Intermediären nach dreifacher Stimulation mit dem TSST	140
Abbildung 37: Verlauf der freien Cortisolspiegel und des Gesamtcortisols im ACTH ₁₋₂₄ -Test in Abhängigkeit von der Habituationsneigung.....	141
Abbildung 38: Verlauf der freien Cortisolspiegel und des Gesamtcortisols im TSST 1 in Abhängigkeit von der Habituationsneigung	142
Abbildung 39: Zusammenhang zwischen der freien Cortisolreaktion (AUC) im TSST 1 und der Habituationsneigung	142
Abbildung 40: Verlauf der freien Cortisolspiegel in der Aufwachreaktion und im Tageskurzprofil nach Dexamethasongabe in Abhängigkeit von der Habituationsneigung .	143
Abbildung 41: Reaktivität des systolischen und des diastolischen Blutdrucks in Abhängigkeit von der Habituationsneigung.....	144
Abbildung 42: Veränderung der Zustandsangst durch die dreimalige TSST-Exposition bei Habituierten, Sensitivierern und Intermediären.....	145
Abbildung 43: Intrapaar Korrelationen bei monozygoten und dizygoten Zwillingspaaren bezüglich der Gesamtfreisetzung (AUC) und des Anstiegs (PEAK) von freiem Cortisol und Gesamtcortisol nach Stimulation mit 1 µg und 250 µg ACTH ₁₋₂₄ ...	148
Abbildung 44: Intrapaar Korrelationen der Einzelwerte im freien Cortisol und im Gesamtcortisol des ACTH ₁₋₂₄ -Tests bei monozygoten und dizygoten Zwillingspaaren ..	148

Abbildung 45: Intraparkorrelationen bei monozygoten und dizygoten Zwillingspaaren bezüglich der Gesamtfreisetzung (AUC) von freiem Cortisol, Gesamtcortisol und im ACTH in den drei TSST-Expositionen und gemittelt über die drei Expositionen	150
Abbildung 46: Intraparkorrelationen bei monozygoten und dizygoten Zwillingspaaren bezüglich des Anstiegsmaßes (PEAK) von freiem Cortisol, Gesamtcortisol und im ACTH in den drei TSST-Expositionen und gemittelt über die drei Expositionen	151
Abbildung 47: Intraparkorrelationen der Einzelwerte im freien Cortisol in TSST 1, TSST 2 und TSST 3 bei monozygoten und dizygoten Zwillingspaaren.....	151
Abbildung 48: Intraparkorrelationen der Einzelwerte im freien Cortisol, Gesamtcortisol und im ACTH bei monozygoten und dizygoten Zwillingspaaren	152
Abbildung 49: Verlauf des freien Cortisols und des Gesamtcortisols gemittelt über alle drei TSST-Expositionen. Zu den einzelnen Messzeitpunkten aufgedeckte signifikante Intraparkorrelationen der monozygoten Zwillingspaare wurden entsprechend markiert.....	152
Abbildung 50: Intraparkorrelationen der monozygoten und dizygoten Zwillingspaare für die vier Aufwachreaktionen (AUC, MInc).	154
Abbildung 51: Intraparkorrelationen der monozygoten und dizygoten Zwillingspaare für die vier Tageskurzprofile (SUMM, DIFF)	155
Abbildung 52: Intraparkorrelationen der Einzelwerte im freien Cortisol der Aufwachreaktion und des Tageskurzprofils, gemittelt über die vier Untersuchungstage	156
Abbildung 53: Intraparkorrelationen bei monozygoten und dizygoten Zwillingspaaren bezüglich der Gesamt- und Anstiegsmaße in der Aufwachreaktion (AUC, MInc) und im Tageskurzprofil (SUMM, DIFF) nach Dexamethasongabe.	160
Abbildung 54: Intraparkorrelationen der Einzelwerte im freien Cortisol der Aufwachreaktion und des Tageskurzprofils nach Dexamethasongabe.	161
Abbildung 55: Intraparkorrelationen bei monozygoten und dizygoten Zwillingspaaren im Dexamethason-Suppressionstest.....	162
Abbildung 56: Intraparkorrelationen bei monozygoten und dizygoten Zwillingspaaren bezüglich des Gesamtmaßes (AUC) für die Herzrate, den systolischen und den diastolischen Blutdruck in den drei TSST-Expositionen und gemittelt über die drei Expositionen.....	163
Abbildung 57: Intraparkorrelationen bei monozygoten und dizygoten Zwillingspaaren bezüglich des Anstiegsmaßes (Inc _{Stehen}) für die Herzrate, den systolischen und den diastolischen Blutdruck in den drei TSST-Expositionen und gemittelt über die drei Expositionen.....	164
Abbildung 58: Intraparkorrelationen der einzelnen Untersuchungsabschnitte in der Herzratenreaktion von TSST 1, TSST 2 und TSST 3 bei monozygoten und dizygoten Zwillingspaaren.	164
Abbildung 59: Intraparkorrelationen der einzelnen Untersuchungsabschnitte in der Herzratenreaktion, im systolischen und im diastolischen Blutdruck bei monozygoten und dizygoten Zwillingspaaren gemittelt über die drei TSST-Expositionen.	165

Quellenverzeichnis der Abbildungen

- Abbildung 1: Aus: Kupfermann, I. (1991). Hypothalamus and Limbic System: Peptidergic Neurons, Homeostasis, and Emotional Behavior. In E. R. Kandel & J. H. Schwartz & T. M. Jessell (Eds.), *Principles of Neural Science* (3 ed., p. 738). Norwalk, CT: Appleton & Lange. (Adaptierte Version aus: Nieuwenhuys, R., Voogd, J. & van Huijzen, Chr. (1981). *The Human Central Nervous System: A Synopsis and Atlas*, 2 rev. ed. (pp. 17, 297). Berlin: Springer.)
Genehmigter Nachdruck: The McGraw Hill Companies, Springer Verlag.
- Abbildung 2: Aus: Kupfermann, I. (1991). Hypothalamus and Limbic System: Peptidergic Neurons, Homeostasis, and Emotional Behavior. In E. R. Kandel & J. H. Schwartz & T. M. Jessell (Eds.), *Principles of Neural Science* (3 ed., p. 741). Norwalk, CT: Appleton & Lange.
Genehmigter Nachdruck: The McGraw Hill Companies.
- Abbildung 3: Aus: Kaplan, N. M. (1988). The Adrenal Glands. In J. E. Griffin & S. R. Ojeda (Eds.), *Textbook of Endocrine Physiology* (p. 246). Oxford: Oxford University Press. (Teilweise adaptierte Version aus: Guyton, A.C. (1986). *Textbook of Medical Physiology* (7 ed., p. 909). Philadelphia: Saunders.)
Genehmigter Nachdruck: Oxford University Press, Elsevier Science.
- Abbildung 4: Aus: Reichardt, H. M. & Schütz, G. (1998). Glucocorticoid signalling--multiple variations of a common theme. *Mol Cell Endocrinol*, 146(1-2), p. 3.
Genehmigter Nachdruck: Elsevier Science.
- Abbildung 5: Aus: Hatz, H. J. (1998). *Glucocorticoide. Immunologische Grundlagen, Pharmakologie und Therapierichtlinien* (p. 76). Stuttgart: Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft.
Genehmigter Nachdruck: Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH.
- Abbildung 6: Aus: Kirschbaum, C. & Hellhammer, D. H. (1999). Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrindenachse. In C. Kirschbaum & D. Hellhammer (Eds.), *Enzyklopädie der Psychologie. Psychoendokrinologie und Psychoimmunologie* (Vol. 3, p. 92). Göttingen: Hogrefe.
Genehmigter Nachdruck: Hogrefe-Verlag.
- Abbildung 7: Aus: Darlington, D. N. & Dallman, M. F. (1990). Feedback Control in Endocrine Systems. In K. L. Becker (Ed.), *Principles and Practice of Endocrinology and Metabolism* (p. 40). Philadelphia: Lippincott.
Genehmigter Nachdruck: Lippincott Williams & Wilkins.
- Abbildung 8: Aus: Hatz, H. J. (1998). *Glucocorticoide. Immunologische Grundlagen, Pharmakologie und Therapierichtlinien* (p. 119). Stuttgart: Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft.
Genehmigter Nachdruck: Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH.
- Abbildung 9: Aus: Schandry, R. (1998). *Lehrbuch Psychophysiologie. Körperliche Indikatoren psychischen Geschehens* (p. 124). Weinheim: Beltz.
Genehmigter Nachdruck: Verlagsgruppe Beltz.

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1:	Indices für die Gesamtfreisetzung und den Anstieg der erhobenen kardiovaskulären und endokrinen Maße in den einzelnen Untersuchungen	99
Tabelle 2:	Einfaktorielle Varianzanalysen mit Messwiederholung auf dem Faktor „Probe“ für die Reaktion des freien Cortisols, des Gesamtcortisols und des ACTHs in den drei psychosozialen Belastungssituationen	111
Tabelle 3:	Zweifaktorielle Varianzanalysen mit Messwiederholung auf beiden Faktoren (Tag x Probe) für die Reaktion des freien Cortisols, des Gesamtcortisols und des ACTHs in allen drei psychosozialen Belastungssituationen (Haupteffekt Tag)	112
Tabelle 4:	Einfaktorielle Varianzanalysen mit Messwiederholung für die Reaktion des freien Cortisols im Speichel, des Gesamtcortisols und des ACTHs in allen drei psychosozialen Belastungssituationen (Haupteffekt Zeit)	114
Tabelle 5:	Einfaktorielle Varianzanalysen mit Messwiederholung für den Verlauf des freien Cortisols im Speichel an allen vier Untersuchungstagen (Haupteffekt Probe)	118
Tabelle 6:	Spearman-Rangkorrelationen zwischen den über die drei TSST gemittelten AUCs im freien Cortisol, Gesamtcortisol und im ACTH sowie einzelnen Skalen von RSE, FSKN, FPI und IAF	130
Tabelle 7:	Intrapaar-Korrelationskoeffizienten und Erblichkeitsschätzungen für das Gesamtmaß AUC im freien und im Gesamtcortisol des ACTH ₁₋₂₄ -Tests	147
Tabelle 8:	Intrapaar-Korrelationskoeffizienten und Erblichkeitsschätzungen für das Anstiegsmaß PEAK im freien und im Gesamtcortisol des ACTH ₁₋₂₄ -Tests	147
Tabelle 9:	Intrapaar-Korrelationskoeffizienten und Erblichkeitsschätzungen für das Gesamtmaß AUC im freien Cortisol, im Gesamtcortisol und im ACTH in den drei Einzelexpositionen, gemittelt über alle Tage und bezüglich der Habituationsneigung	149
Tabelle 10:	Intrapaar-Korrelationskoeffizienten und Erblichkeitsschätzungen für das Anstiegsmaß PEAK im freien Cortisol, im Gesamtcortisol und im ACTH für die drei TSST-Expositionen und gemittelt über alle Tage	150
Tabelle 11:	Intrapaar-Korrelationskoeffizienten und Erblichkeitsschätzungen für das CBG an den vier Untersuchungstagen und gemittelt über die TSST-Expositionen sowie gemittelt über alle vier Untersuchungstage	153
Tabelle 12:	Intrapaar-Korrelationskoeffizienten und Erblichkeitsschätzungen für die Aufwachreaktion an vier Untersuchungstagen	154
Tabelle 13:	Intrapaar-Korrelationskoeffizienten und Erblichkeitsschätzungen für das Tageskurzprofil an vier Untersuchungstagen	155
Tabelle 14:	Parameterschätzungen für das Gesamt- und Anstiegsmaß der Aufwachreaktion	157
Tabelle 15:	Parameterschätzungen für das Gesamt- und Anstiegsmaß des Tageskurzprofils	158
Tabelle 16:	Parameterschätzungen für die einzelnen Messzeitpunkte in der Aufwachreaktion und im Tageskurzprofil	159
Tabelle 17:	Intrapaar-Korrelationskoeffizienten und Erblichkeitsschätzungen für die im Dexamethason-Suppressionstest erhobenen Parameter Aufwachreaktion (AUC, MnInc), Tageskurzprofil (SUMM, DIFF), Dexamethason und ACTH	160

Tabelle 18:	Intrapaar-Korrelationskoeffizienten und Erblichkeitsschätzungen für die AUC der im TSST erhobenen kardiovaskulären Maße Herzrate sowie systolischer und diastolischer Blutdruck.....	162
Tabelle 19:	Intrapaar-Korrelationskoeffizienten und Erblichkeitsschätzungen für den Inc_{Stehen} der im TSST erhobenen kardiovaskulären Maße Herzrate sowie systolischer und diastolischer Blutdruck	163
Tabelle 20:	Intrapaar-Korrelationskoeffizienten und Erblichkeitsschätzungen für die stressbezogenen Fragebögen TICS, MESA und PSS	165
Tabelle 21:	Parameterschätzungen für die Fragebogenskalen von TICS, PSS und MESA.	167
Tabelle 22:	Multivariate Parameterschätzungen für die Fragebogenskalen des TICS.....	168
Tabelle 23:	Erblichkeitsschätzungen für die Skalen des TICS	168

Abkürzungsverzeichnis

A	additive genetische Varianz
Abb.	Abbildung
a-BFD	abdominelle Körperfettverteilung (englisch: abdominal body fat distribution)
ACTH	adrenocorticotropes Hormon
ADH	Adiuretin
ADS	Allgemeine Depressionsskala
AM	arithmetisches Mittel
AmpFLP	amplifizierbarer Fragmentlängenpolymorphismus
AUC	Fläche unter der Kurve (englisch: area under the curve)
AV-Knoten	Atrioventrikularknoten
AVP	Arginin-Vasopressin
BMI	Body Mass Index
bpm	Schläge pro Minute (englisch: beats per minute)
C	durch gemeinsame Umwelt aufgeklärte Varianz
c ²	durch gemeinsame Umwelt aufgeklärte Varianz
°C	Grad Celsius
ca.	circa
cAMP	cyclisches Adenosinmonophosphat
CBG	Corticosteroid-bindendes Globulin
CO ₂	Kohlendioxid
CRH	Corticotropin Releasing Hormon
DBP	diastolischer Blutdruck
dest.	destilliert
Dex	Dexamethason
df	Freiheitsgrade (englisch: degrees of freedom)
DHEA	Dehydroepiandrosteron
DHEA-S	Dehydroepiandrosteronsulfat
DIFF	Differenzwert
DIZ	Daten- und Informationszentrum
dl	Deziliter
DM	Deutsche Mark
DNA	Desoxyribonukleinsäure
DST	Dexamethason-Suppressionstest
DZ	dizygot
DZF	dizygot weiblich (englisch: dizygotic female)
DZM	dizygot männlich
DZO	dizygot gegengeschlechtlich (englisch: dizygotic opposite sex)
E	durch spezifische Umwelt aufgeklärte Varianz und Messfehler
e ²	durch spezifische Umwelt aufgeklärte Varianz und Messfehler
EDTA	Äthylendiamintetraessigsäure (englisch: Ethylene Diamine Tetra-Acetate)
ERIN	TICS-Skala Belastende Erinnerungen
f.	folgende
ff.	folgende
FFM	fettfreie Masse
FPI	Freiburger Persönlichkeitsinventar
FPI-R	Freiburger Persönlichkeitsinventar, revidierte Fassung
FSKN	Frankfurter Selbstkonzeptskalen

FSKU	Frankfurter Selbstkonzeptskalen, Skala Kontakt- und Umgangsfähigkeit
FSST	Frankfurter Selbstkonzeptskalen, Skala Standfestigkeit gegenüber Gruppen
g	Gramm
g	Zentrifugalwirkung
gen.	genetisch
ges.	gesamt
GR	Glucocorticoidrezeptor
GRE	glucocorticoid response element
h	Stunde
h ²	Heritabilität
H0	Nullhypothese
H1	Alternativhypothese
HAB	Habituationsneigung
h-CRH	humanes CRH
HE	Haupteffekt
HHNA	Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrindenachse
hnRNA	heterogene nukleäre Ribonukleinsäure
HR	Herzrate
11 β -HSD	11 β -Hydroxysteroid-Dehydrogenase
HSP	Heat-Shock Protein
i.m.	intramuskulär
IAF	Interaktions-Angst-Fragebogen
IE	Interaktionseffekt
Inc	Anstieg (englisch: increase)
IQ	Intelligenzquotient
K ⁺	Kaliumion
Kap.	Kapitel
kg	Kilogramm
kHz	Kilohertz
km	Kilometer
kPA	Kilopascal
l	Liter
m	Meter
Md	Median
MDBF	Mehrdimensionaler Befindlichkeitsfragebogen
MESA	Messinstrument zur Erfassung der Stressanfälligkeit
mg	Milligramm
μ A	Mikroampere
μ g	Mikrogramm
μ l	Mikroliter
min.	Minute
ml	Milliliter
MLS	Multi-Lokus-Systeme
mmHg	Millimeter Quecksilber
MnInc	Mittlerer Anstieg (englisch: mean increase)
MR	Mineralocorticoidrezeptor
mRNA	messenger Ribonukleinsäure
MZ	monozygot
MZF	monozygot weiblich (englisch: monozygotic female)

MZM	monozygot männlich
n	Anzahl Versuchsteilnehmer
n.s.	nicht signifikant
NA ⁺	Natriumion
ng	Nanogramm
nGRE	negative glucocorticoid response element
nm	Nanometer
nmol	Nanomol
NNM	Nebennierenmark
NNR	Nebennierenrinde
17-OHCS	17-Hydroxycorticosteron
ω^2	Effektstärke
p	Wahrscheinlichkeit
PCR	Polymerase-Kettenreaktion (englisch: Polymerase chain reaction)
pg	Pikogramm
pH	pondus Hydrogenii
POMC	Proopiomelanocortin
PSS	Perceived Stress Scale
PVN	Nucleus paraventricularis
r	Korrelationskoeffizient
r	Radius
react	Reaktanz
res	Resistenz
R ²	Determinationskoeffizient
r _i	Intrapaarkorrelation
RFLP	Restriktionsfragment-Längenpolymorphismus
RNA	Ribonukleinsäure
RSE	Rosenberg Self-Esteem Skala
s	Streuung
s	Sekunde
S.	Seite
SATSA	Swedish Adoption/ Twin Study of Aging
SBP	systolischer Blutdruck
SD	Standardabweichung (englisch: standard deviation)
SE	Standardfehler (englisch: standard error)
SLS	Single-Lokus-Systeme
s.o.	siehe oben
SOBZ	TICS-Skala Soziale Belastung
SORG	TICS-Skala Sorgen
SOZA	TICS-Skala Mangel an sozialer Anerkennung
STAI	State-Trait-Angstinventar
STR	Short Tandem Repeats
SUMM	Summenwert
TAI	Test Anxiety Inventory
TICS	Trierer Inventar zur Erfassung von chronischem Stress
TSST	Trierer Sozialstress Test
U	Umdrehung
u.s.w.	und so weiter
UEBE	TICS-Skala Arbeitsüberlastung

unveröff.	unveröffentlicht
UNZU	TICS-Skala Arbeitsunzufriedenheit
US	Vereinigte Staaten (englisch: United States)
V	Volt
vgl.	vergleiche
VNTR	Variable Number of Tandem Repeats
VO _{2max}	maximale Sauerstoffaufnahme
vs.	versus
WHO	Weltgesundheitsorganisation (englisch: World Health Organization)
WHR	Waist-to-hip ratio
Wt	Gewicht
zit.	zitiert
z.B.	zum Beispiel
ZNS	Zentrales Nervensystem

1 Einleitung

In den 1930er Jahren entlehnte Hans Selye den Begriff „Stress“ aus der Physik und gab ihm eine neue, biologische Konnotation: über die eigentliche Wortbedeutung „mechanische Spannung“ hinaus bezeichnete Selye Stress nun auch als unspezifische Reaktion des Organismus auf jede Art der Belastung. Mit Selye begann nicht nur die Verbreitung dieses Begriffes, der aus dem allgemeinen Sprachgebrauch heute kaum mehr wegzudenken ist; mit seinen Arbeiten wurde auch das Forschungsinteresse an einem körpereigenen, stresssensitiven System geweckt: der Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrindenachse (HHNA).

Die HHNA - ein hierarchisch aufgebautes und mittels negativer Feedbackschleifen reguliertes Hormonsystem - ist an der Regulation einer Vielzahl physiologischer Prozesse beteiligt und von zentraler Bedeutung für die Reaktion des Organismus auf physische und psychische Belastung. Eines der charakteristischen Merkmale dieser Achse ist die große interindividuelle Variabilität, die sowohl unter basalen als auch unter stimulierten Bedingungen zu beobachten ist. Die Erforschung der Quellen dieser Varianz ist von hoher Relevanz, da eine Vielzahl von Befunden aus der jüngeren psychoneuroendokrinen Forschung belegt, dass eine dauerhafte Dysregulation dieses Hormonsystems mit der Entstehung und Aufrechterhaltung verschiedener Gesundheitsstörungen assoziiert ist. Beispiele für solche Varianzquellen sind Geschlecht, Nikotinkonsum, Einnahme oraler Kontrazeptiva, chronischer Stress oder lebensgeschichtlich frühe Stresserfahrungen. Ein weiteres, stresssensitives, körpereigenes System ist das kardiovaskuläre System, das ebenfalls einer hohen interindividuellen Varianz unterliegt. Auch für dieses System ist eine Untersuchung der Quellen dieser Variationen von hohem Forschungsinteresse.

Zur Untersuchung einer möglichen Einflussnahme genetischer Faktoren auf komplexe Merkmale können Zwillingsstudien nutzbar gemacht werden. Diese machen sich die biologische Besonderheit zunutze, dass zwei „Typen“ von Zwillingen existieren: monozygote Zwillinge, die genetisch identisch sind, und dizygote Zwillinge, die vergleichbar mit normalen Geschwistern eine genetische Ähnlichkeit von durchschnittlich 50% aufweisen. Weisen monozygote Zwillinge bezüglich eines phänotypischen Merkmals eine höhere Konkordanz auf als dizygote Zwillinge, kann davon ausgegangen werden, dass dieses Merkmal von genetischen Faktoren beeinflusst ist.

Während für das kardiovaskuläre System eine Reihe von Zwillingsstudien vorliegt, die einen prinzipiellen Einfluss genetischer Faktoren auf die basale und stimulierte Funktion dieses Systems nahe legen, ist das Wissen um genetische Faktoren, welche die Aktivität und insbesondere die Reaktivität der HHNA beeinflussen - trotz eines in den letzten Jahren anwachsenden Forschungsinteresses - noch sehr lückenhaft. An dieser Stelle setzt die vorliegende Arbeit inhaltlich an und versucht, einen weiterführenden wissenschaftlichen Beitrag zu leisten.

Insgesamt wurde bei 33 monozygoten und 25 dizygoten Zwillingspaaren neben einer Erfassung der basalen HHNA-Aktivität die Reaktivität dieses Systems auf zwei pharmakologische Provokationsverfahren überprüft. Ferner wurden alle Zwillingspaare dreimalig einer psychosozialen Belastungssituation ausgesetzt und sowohl die Reaktion der HHNA als auch die des kardiovasku-

lären Systems gemessen. Neben der Untersuchung einer möglichen Beeinflussung dieser Reaktionen durch genetische Faktoren war ebenfalls ein Vergleich der individuellen Reaktivität in den verschiedenen Untersuchungen von besonderem Interesse. Aufgrund der dreimaligen Stressbelastung war es ferner möglich, Habituationsprozesse und diesen Prozessen möglicherweise zugrunde liegende genetische Faktoren zu untersuchen. Diese Fragestellung ist insofern relevant, als dass verschiedentlich diskutiert wurde, ob eine ausbleibende Stressadaptation krankheitsrelevant sein könnte. Schließlich wurde die subjektiv empfundene chronische Stressbelastung der Probanden psychometrisch erfasst und ebenfalls in Hinblick auf mögliche genetische Einflüsse untersucht.

Im folgenden Kapitel (Kap. 2) werden nach einer kurzen Darstellung des hier zugrunde liegenden Stressbegriffes die für diese Arbeit relevanten endokrinologischen, kardiovaskulären und genetischen Grundlagen aufgezeigt. Im Anschluss daran wird in Kapitel 3 das Rational für diese Studie entwickelt und die wesentlichen Fragestellungen, die dieser Studie zugrunde liegen, formuliert. Eine Beschreibung der relevanten Methoden erfolgt in Kapitel 4. Der sich anschließende Ergebnisteil (Kap. 5) gliedert sich in sieben größere Abschnitte. Nach einer Beschreibung der Charakteristika der erhobenen Stichprobe, werden im zweiten Abschnitt die Verläufe der erhobenen endokrinen und kardiovaskulären Indikatoren dargestellt, wobei auch auf die psychometrischen Daten eingegangen wird. Im dritten Abschnitt wird der Frage nach möglichen Zusammenhängen zwischen den eingesetzten Untersuchungen nachgegangen. Nach einer Untersuchung möglicher Moderatorvariablen der endokrinen und kardiovaskulären Aktivität wird im fünften Abschnitt das Habituationsgeschehen untersucht. In Abschnitt sechs wird mit der Darstellung der beobachteten Einflüsse genetischer Faktoren schließlich die Kernfrage dieser Arbeit behandelt. Im letzten Abschnitt dieses Kapitels wird unter Bezugnahme auf die in Kapitel 3 formulierten Fragestellungen eine Zusammenfassung der Ergebnisse vorgenommen; der darüber hinausgehende wesentliche Erkenntnisgewinn wird in einem eigenen Unterabschnitt besprochen. In Kapitel 6 wird die Bedeutung der Ergebnisse dieser Arbeit inhaltlich und methodenkritisch reflektiert. Abgeschlossen wird diese Arbeit im Sinne eines Ausblicks mit Überlegungen zur Relevanz der Befunde für die psychobiologische Forschung.

2 Grundlagen

Im folgenden Kapitel wird der theoretische Bezugsrahmen für die hier vorliegende Untersuchung geschaffen. Einleitend erfolgt eine kurze Darstellung des zugrunde liegenden Stressbegriffes (Kap. 2.1). Zwei wichtige stressreaktive Systeme, namentlich die Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrindenachse (HHNA) und das kardiovaskuläre System, sind Untersuchungsgegenstand der vorliegenden Arbeit. Aufbau und Funktion dieser beiden Systeme werden daher in den nächsten beiden Abschnitten beschrieben (Kap. 2.2 und 2.3). Ein Schwerpunkt wird dabei auf die Funktion dieser Systeme unter stimulierten Bedingungen gesetzt. Die besondere Bedeutung genetischer Faktoren für diese beiden Systeme wird in einem abschließenden Abschnitt (Kap. 2.4) ausgeführt.

2.1 Stress: Definitionen und Modellvorstellungen

2.1.1 Definitionsansätze und definitorische Probleme

Während umgangssprachlich unter „Stress“ in der Regel alltägliche Belastungssituationen verstanden werden, ist die Verwendung des Begriffes in der wissenschaftlichen Stressforschung weniger einheitlich. Aufgrund der unterschiedlichen Definitionen, Modellvorstellungen und Untersuchungsansätze, die sich aus verschiedenen wissenschaftstheoretischen Grundpositionen und fachwissenschaftlichen Perspektiven heraus entwickelt haben, kann Stressforschung nicht als eine geschlossene Forschungsrichtung betrachtet werden (Nitsch, 1981).

In einem Versuch der Klassifikation verschiedener Definitionsansätze unterscheidet Nitsch (1981) reiz-, reaktions-, zustands- und beziehungsorientierte Definitionen. Während reizorientierte Definitionen, wie sie zum Beispiel in der Life-event-Forschung dominieren, Stress ausgehend von bestimmten Situationsbedingungen feststellen (Stress als unabhängige Variable), wird Stress in reaktionsorientierten Definitionen nachträglich über physiologische, psychologische oder verhaltensmäßige Reaktionen operationalisiert (Stress als abhängige Variable). Zustandsorientierte Definitionen versuchen diese beiden Ansätze zu integrieren, indem sie Stress als organismischen Zustand verstehen, der einerseits definierbare Antezedenzen und andererseits Folgen für das Anpassungsverhalten hat (Stress als intervenierende Variable). Beziehungsorientierte Definitionen berücksichtigen darüber hinaus den aktiven Anteil einer Person am Stressgeschehen, also zum Beispiel die aktive Wahl einer bestimmten Umwelt, die das Auftreten bestimmter Stressoren begünstigen kann. Eine zweite Möglichkeit der Klassifikation von Stressdefinitionen sieht Nitsch (1981) in der Unterscheidung von Definitionen, die Stress als ausschließlich extreme und negative Reize betrachten und solchen Definitionen, die Stress auch einen positiven Funktionssinn zuschreiben. Eine dritte Klassifikationsmöglichkeit bezieht sich auf den Betrachtungsschwerpunkt, der in einer Untersuchung gesetzt wird, und der auf dem Organismus, der Persönlichkeit oder dem sozialen System liegen kann. Daraus leitet sich entsprechend ein biologischer, psychologischer oder sozialpsychologisch-soziologischer Stressbegriff ab. Nitsch (1981) betont, dass trotz dieser theoretischen Abgrenzung nur eine integrative Betrachtung psychophysischer und sozialer Aspekte dem Stressgeschehen wirklich Rechnung tragen kann.

Bezug nehmend auf die dritte von Nitsch (1981) vorgeschlagene Klassifikationsmöglichkeit setzt diese Arbeit ihren Schwerpunkt auf einen biologischen Stressbegriff. Im Folgenden werden daher die wichtigsten Entwicklungen des Stresskonzeptes aus biologischer Sicht kurz skizziert.

2.1.2 Die Entwicklung des Stresskonzeptes aus biologischer Sicht

Die Erkenntnis, dass ein relativ konstantes „milieu interieur“ wesentlich für die Aufrechterhaltung des Lebens ist, geht zurück auf den Physiologen Claude Bernard (1813-1878). Verschiedene Autoren (z.B. Kopin, 1995) betrachten diese Einsicht als grundlegend für die Entwicklung einer systematischen biologischen Stressforschung, die im ersten Drittel des vergangenen Jahrhunderts mit den Arbeiten von Walter Cannon ihren Anfang nimmt. Cannon (1929, zit. nach Nitsch, 1981), der den Begriff der „Homöostase“ prägte, geht von einer unspezifischen Stressreaktion auf unterschiedliche äußere oder innere Reize aus und betrachtet das sympatho-adrenale System als verantwortlich für eine solche Reaktion.

Durch die Arbeiten von Hans Selye rückt bereits ein Jahrzehnt später die HHNA in den Mittelpunkt des Forschungsinteresses (Selye, 1936). Selye versteht Stress als „unspezifische Reaktion des Organismus auf jede Anforderung“ (Selye, 1976, in deutscher Übersetzung: Selye, 1981). In zahlreichen Untersuchungen zeigt er, dass der Organismus auf verschiedene Stressoren mit einer Freisetzung von Glucocorticoiden reagiert. Die Extremfolgen einer dauerhaften Stressexposition beschreibt er basierend auf seinen tierexperimentellen Beobachtungen in einer charakteristischen Triade („Stresstrias“): (1) Vergrößerung der Nebennierenrinde, (2) Schrumpfung aller lymphatischen Strukturen und (3) Geschwüre in Magen und Zwölffingerdarm (Selye, 1937). Den zeitlichen Ablauf einer Stressreaktion stellt er in einem dreiphasigen Modell dar, das er als „Allgemeines Adaptationssyndrom“ bezeichnet. Die erste Phase („alarm reaction“) ist durch verschiedene körperliche Stressreaktionen gekennzeichnet, unter anderem durch einen Anstieg der Glucocorticoid-Spiegel. Überlebt der Organismus diese Phase, folgt das Widerstandsstadium („stage of resistance“), in der die Symptome der Alarmreaktion verschwinden oder sich in das Gegenteil umkehren. Hält die Einwirkung des gleichen Stressors zu lange an, stellen sich in der dritten Phase („stage of exhaustion“) die Symptome der ersten Phase wieder ein, sind jedoch dann irreversibel und führen zum Tod des Organismus (Selye, 1976, in deutscher Übersetzung: Selye, 1981).

Selyes Konzept der Unspezifität der Stressreaktion geriet insbesondere durch die Arbeiten von John Mason zunehmend unter Kritik. Mason konnte unter anderem zeigen, dass die Ausschüttung von Cortisol nicht durch jeden beliebigen Stressor beeinflusst werden kann. Zentral für die Aktivierung der HHNA sind nach seiner Theorie emotionale Reaktionen auf einen Stressor und nicht der Stressor selbst (Mason, 1974). Als besonders geeignet für die Aktivierung der HHNA betrachtet Mason neben der Antizipation negativer Folgen die Situationselemente „novelty, uncertainty, or unpredictability“ sowie die Personenelemente „involvement or trying“ (Mason, 1968).

Die Arbeiten von Selye und Mason waren wegbereitend für die heutige Forschung. Seit Selye (1937) die Bedeutung der HHNA in Zusammenhang mit Stress erkannte, nahm das Forschungs-

Interesse an dieser Thematik rapide zu. Mason (1968) leistete mit seiner Arbeit einen erheblichen Beitrag zum Verständnis der Stimuli, die für eine HHNA-Aktivierung notwendig sind.

2.2 Endokrinologische Grundlagen

Im folgenden Kapitel sollen die im vorliegenden Kontext relevanten endokrinologischen Grundlagen vermittelt werden. Dazu werden zunächst Aufbau (Kap. 2.2.1) und Regulation (Kap. 2.2.2) der HHNA dargestellt. Das dritte Unterkapitel (Kap. 2.2.3) beschäftigt sich mit der HHNA unter stimulierten Bedingungen, wobei hier ein Schwerpunkt auf Untersuchungen zur wiederholten Stimulation dieses endokrinen Systems gesetzt wird. Abschließend werden einige moderierende Variablen der Aktivität der HHNA dargestellt (Kap. 2.2.4).

2.2.1 Aufbau der Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrindenachse

Die HHNA ist ein hierarchisch aufgebautes Hormonsystem, dessen drei grundlegende Ebenen, namentlich der Hypothalamus (Kap. 2.2.1.1), die Hypophyse (Kap. 2.2.1.2) und die Nebennierenrinde (Kap. 2.2.1.3) im Folgenden beschrieben werden. In einem eigenen Unterkapitel (Kap. 2.2.1.4) werden die physiologischen Effekte von Cortisol, dem Endprodukt der HHNA, dargestellt.

2.2.1.1 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 (Birbaumer & Schmidt, 1989; Kupfermann, 1991). Eine wichtige Aufgabe des Hypothalamus ist seine Funktion als Bindeglied zwischen zentralnervösen und endokrinen Aktivitäten. Die weit reichenden Funktionen dieser Hirnstruktur werden möglich durch zahlreiche Faserverbindungen, die intrahypothalamisch und zu Regionen außerhalb des Hypothalamus vorliegen (Birbaumer & Schmidt, 1989; Everitt & Hökfelt, 1986; Hellhammer, 1983).

Der Hypothalamus besteht aus mehr als zwei Dutzend Nuclei, in denen die für den Hypothalamus charakteristischen neurosekretorischen Zellen meist gruppenweise lokalisiert sind (von Faber & Haid, 1995; vgl. Abbildung 1).

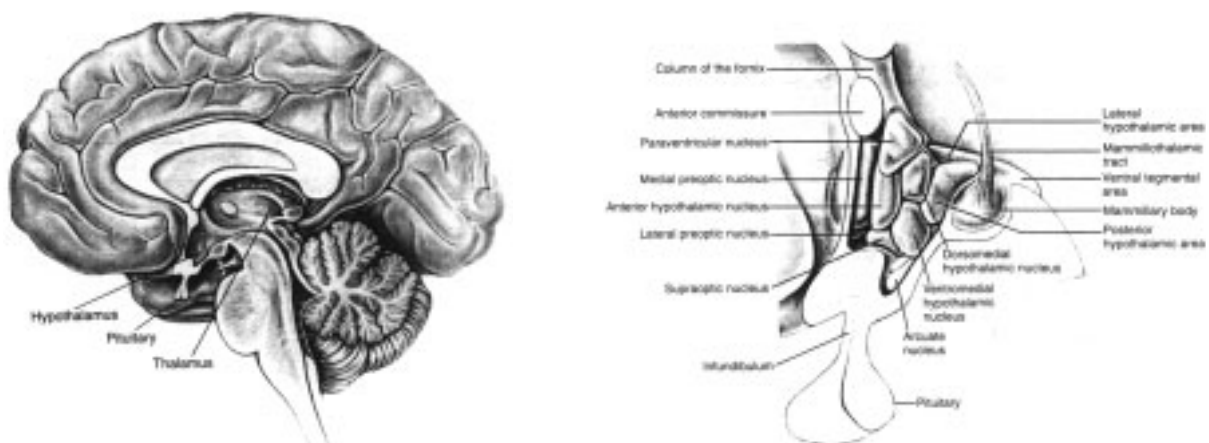


Abbildung 1: Der Hypothalamus. Links: Lage und Struktur; rechts: Nuclei (aus: Kupfermann, 1991, S. 738).

Nervale Stimulation des Nucleus paraventricularis (PVN) führt 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 (Kupfermann, 1991; Robinson, 1986; Sladek & Sladek, 1995). Neben CRH, das als primärer Aktivator der HHNA gilt, sind weitere corticotrophe Substanzen (vgl. Kap. 2.2.2.1) an der Stimulation der HHNA beteiligt (Kirschbaum & Hellhammer, 1999), wobei dem Vasopressin (AVP) eine besondere Rolle zuzukommen scheint, da es in einigen parvozellulären Neuronen mit CRH kolokalisiert ist (Whitnall et al., 1987b). Isoliert kann AVP nur in sehr geringem Maße die Freisetzung von ACTH stimulieren, es potenziert jedoch deutlich den stimulierenden Effekt von CRH in vivo und in vitro (Übersicht z.B. bei Aguilera & Rabadan-Diehl, 2000; Scott & Dinan, 1998). Im Gegensatz zu CRH, das auch an der Regulation der HHNA unter basalen Bedingungen beteiligt ist, scheint die regulatorische Rolle des AVP auf die Funktion der HHNA unter stimulierten Bedingungen beschränkt zu sein (Paulmyer-Lacroix et al., 1995). Aus tier- (deGoeij et al., 1992; Whitnall et al., 1987a) und humanexperimentellen Untersuchungen (Paulmyer-Lacroix et al., 1995) ist ein Anstieg der CRH und AVP kolokalisierenden Neurone unter Stressbedingungen bekannt. Die vasopressinerge HHNA-Regulation scheint insbesondere in Zusammenhang mit der Aufrechterhaltung der corticotropen Responsivität bei hohen zirkulierenden Glucocorticoidspiegeln unter chronischen Stressbedingungen von Bedeutung zu sein (Aguilera, 1994; Aguilera & Rabadan-Diehl, 2000).

2.2.1.2 Die Hypophyse

Unmittelbar unter dem Diencephalon liegt eingebettet in die Sella turcica, einem knöchernen nach oben offenen Hohlraum, die Hypophyse (vgl. Abbildung 2). Diese über das Infundibulum mit dem Hypothalamus verbundene, etwa 13 x 9 x 6 mm große und 0.6 g schwere Struktur lässt sich anatomisch in die Neuro- und Adenohypophyse unterteilen, wobei letztere etwa 80% der Größe der Hypophyse ausmacht (Kuhlmann & Straub, 1986; Thapar et al., 1995; von Faber & Haid, 1995). Die Hypophyse ist Produktions- und Speicherort von acht lebenswichtigen Hormonen (Birbaumer & Schmidt, 1989).

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

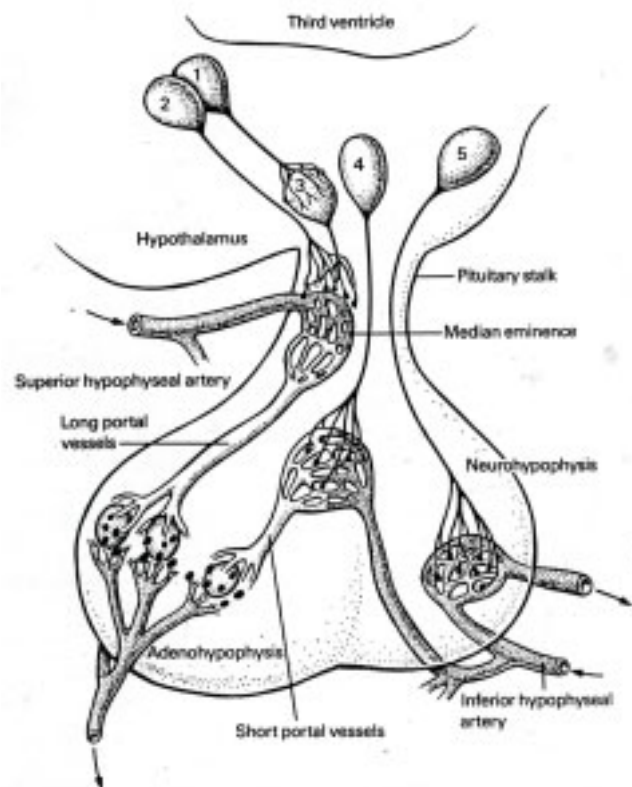


Abbildung 2: An der hypothalamischen Regulation der Hypophyse beteiligte Funktionselemente (aus: Kupfermann, 1991, S. 741).

(cAMP) führt im Folgenden zur Synthese von Proopiomelanocortin (POMC), das durch Enzyme im Zytoplasma in die Fragmente ACTH und β -Endorphin gespalten wird. Nach Sekretion von ACTH aus der Hypophyse zirkuliert dieses Peptid in biologisch aktivem Zustand im Blutkreislauf und unterliegt, da es nicht an Transportmoleküle gebunden ist, mit einer Halbwertszeit von weniger als zehn Minuten einem raschen enzymatischen Abbau (Kirschbaum & Hellhammer, 1999; Schürmeyer, 1992; Silbernagl & Despopoulos, 1991; Wilckens & Schulte, 1994).

2.2.1.3 Die Nebenniere

Die Nebennieren (vgl. Abbildung 3) liegen anteromedial zur Spitze der Nieren und haben bei einer Größe von etwa 5 x 2.5 x 0.6 cm ein Gewicht von etwa 4 g, das sich jedoch unter Stress um bis zu 50% erhöhen kann (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% der 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).

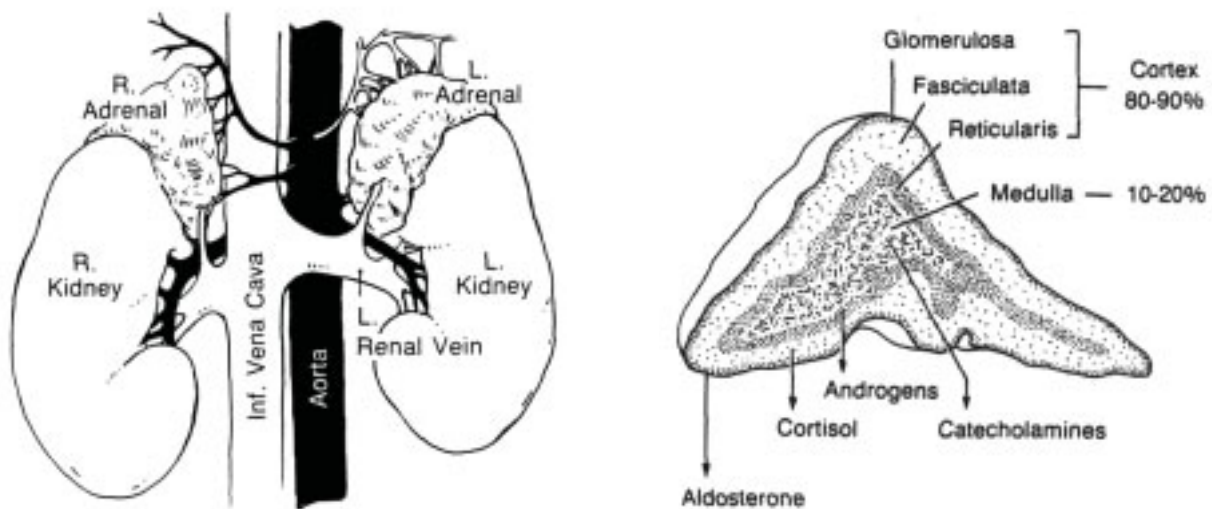


Abbildung 3: Lage und Struktur der Nebenniere (aus: Kaplan, 1988, S. 246).

Gelangt das ACTH-Molekül zur NNR, bindet es dort an spezifische Rezeptoren. Daraufhin wird in der Zona fasciculata Cholesterin, der Ausgangsstoff für die Synthese aller Steroidhormone, durch die Aktivität verschiedener Enzyme über mehrere Zwischenprodukte in Cortisol und Corticosteron umgewandelt. Die beiden Glucocorticoide Cortisol und Corticosteron werden beim Menschen etwa im Verhältnis 7:1 synthetisiert (Kaplan, 1988; Kirschbaum & Hellhammer, 1999). Direkt im Anschluss an seine Synthese wird Cortisol 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% bis 20% an Albumin gebunden, das eine geringere Affinität, aber eine höhere Kapazität für Cortisol aufweist (Kirschbaum & Hellhammer, 1999; White et al., 1995). Weitere 5% des Cortisols sind an Erythrozyten gebunden (Hiramatsu & Nisu-

la, 1987), so dass die verbleibenden 5% bis 10% des insgesamt sezernierten Cortisols frei im Blut zirkulieren und nach dem heute allgemein akzeptierten „Freien-Hormon-Konzept“ (Mendel, 1989) die biologisch aktive Cortisolfraktion darstellen. Aufgrund seines geringen Molekulargewichtes (362 Dalton) und seiner hohen Lipophilie kann das freie Cortisol prinzipiell in alle Körperzellen gelangen und ist daher auch im Saliva zu finden. Blut- und Salivacortisol korrelieren relativ hoch ($r=.54$ bis $r=.97$), wobei die höchsten Korrelationen ($r>.90$) gefunden werden, wenn jeweils die ungebundenen Anteile in Serum und Saliva verglichen werden. Dieser hohe Zusammenhang beruht darauf, dass das ungebundene Cortisol unabhängig von Speichelflussrate und aktiven Transportmechanismen durch passive Diffusion in das Saliva gelangt (Kirschbaum, 1991; Kirschbaum & Hellhammer, 2000). Das insbesondere durch CBG gebundene Cortisol scheint dem Körper als Reservoir zur Verfügung zu stehen (Bondy, 1985) und wurde auch als „zirkulierender Glucocorticoidspeicher“ (Hatz, 1998) bezeichnet. Die Konzentration von CBG im Plasma kann in Abhängigkeit von verschiedenen Faktoren, zum Beispiel einer Verschiebung der Eiweißfraktion, schwanken. In einer neueren Studie an 30 gesunden Erwachsenen wurde im Abstand von 30 Minuten unerwarteterweise eine Verringerung der CBG-Konzentration um 16% gefunden. Die einzige Intervention, die in dieser Zeit stattgefunden hatte, war die Venenpunktion vor der ersten Probenentnahme und der Übergang von einer stehenden in eine liegende Position vor der zweiten Probenentnahme 30 Minuten später. Die Autoren diskutieren Volumenumverteilungen als ursächlich für die Veränderungen der gemessenen CBG-Spiegel (Dhillon et al., 2002). Hingegen führen Veränderungen des ACTH-Spiegels oder veränderte Cortisolproduktion zum Beispiel durch NNR-Tumore nicht zu einer Veränderung der CBG-Spiegel. Bei hohem CBG-Spiegel ist mehr Cortisol gebunden und der freie Anteil an Cortisol im Vergleich zum Normalzustand verringert (Hatz, 1998). Die physiologischen Effekte von Cortisol werden in einem eigenen Kapitel (Kap. 2.2.1.4) dargestellt.

2.2.1.4 Physiologische Effekte von Cortisol

Die physiologischen Effekte des Cortisols können unterteilt werden in genomische und nicht-genomische Effekte (McEwen, 1991, 1994). Während Cortisol über nicht-genomische Effekte innerhalb von Sekunden zelluläre Vorgänge über membranständige Rezeptoren beeinflussen kann (Übersicht bei Rupprecht, 1997), beruhen die meisten Cortisoleffekte auf dem Mechanismus der genomischen Cortisolwirkung (vgl. Abbildung 4).

Dabei diffundiert das ungebundene, lipophile Molekül passiv durch die Zellmembran und bindet im Cytosol an einen Glucocorticoidrezeptor. Dieser spaltet daraufhin zwei Heat-Shock-Proteine (HSP) und ein Immunophilin ab, wodurch die Desoxyribonukleinsäure- (DNA) Bindungsregion des Rezeptors frei wird. Innerhalb von Sekunden wandert der entstandene Hormon-Rezeptorkomplex nun durch die Kernmembran in den Zellkern, wo die Transkriptionsaktivität der entsprechenden Gene durch verschiedene Mechanismen moduliert werden kann (Übersicht bei Reichardt & Schütz, 1998). Die Aktivierung der Transkription durch Rezeptorbindung an spezifische Reaktionselemente (z.B. GRE; „glucocorticoid response element“) in den Promotor- und Enhancerregionen der entsprechenden Gene galt lange als klassischer Wirkungsweg. Für Glucocorticoidrezeptoren wurde ferner eine Rezeptorbindung an nGREs („negative GREs“) be-

schrieben, die eine Hemmung der Transkriptionsaktivität zur Folge hat. Neben diesen Mechanismen, die auf einer DNA-Bindung beruhen, sind durch Protein-Protein-Interaktionen (z.B. zwischen dem Glucocorticoidrezeptor und AP-1, NF- κ B, GATA-1 oder CREB; vgl. Caldenhoven et al., 1995; Chang et al., 1993; Imai et al., 1993) inhibierende Einflüsse auf die Transkriptionsaktivität möglich; ferner wurden synergistische Effekte mit anderen Transkriptionsfaktoren (z.B. Stat5 auf dem β -Casein-Promoter; Stöcklin et al., 1996) beschrieben. Nach erfolgter Wirkung kommt es im Cytosol zur Trennung von Rezeptor und Steroid und anschließender Ausschleusung des Hormons aus der Zelle. Die biologischen Wirkungen der genomvermittelten Cortisoleffekte treten frühestens nach 30 Minuten, meist jedoch erst im Verlauf mehrerer Stunden ein (Hatz, 1998; Kirschbaum & Hellhammer, 1999).

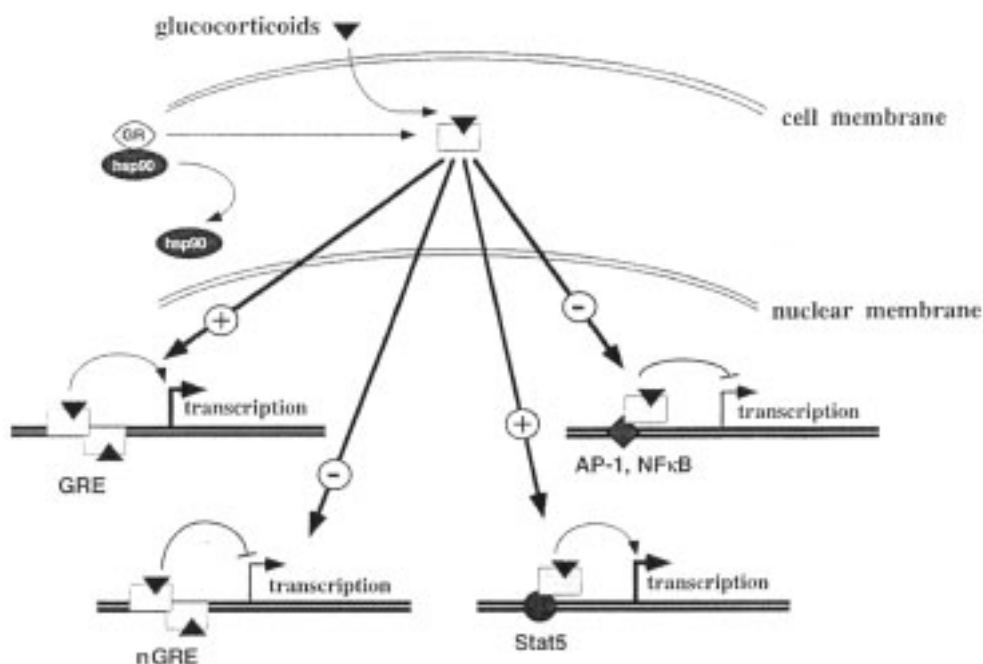


Abbildung 4: Schematische Darstellung der Wirkmechanismen des Glucocorticoidrezeptors (aus: Reichardt & Schütz, 1998, S. 3).

Die genomischen Effekte des Cortisols lassen sich in metabolische Effekte, Wirkungen auf das Immunsystem und zentralnervöse Effekte unterteilen. Die wichtigsten metabolischen Cortisoleffekte sind die Förderung der Gluconeogenese und die Reduktion des Glucoseverbrauchs im Gewebe, die dazu führen, dass dem Körper vermehrt Zucker zur Verfügung steht. Ferner drosselt Cortisol den Proteinmetabolismus in allen Organen außer der Leber. Weitere Energiedepots werden durch gesteigerte Lipolyse aus dem Fettgewebe mobilisiert. Anabole Wirkungen können durch hohe Cortisolkonzentrationen ausgelöst werden, indem der Appetit angeregt wird und Fettablagerungen an Rumpf und Gesicht entstehen, wie sie zum Beispiel bei Patienten mit Morbus Cushing typisch sind (Birbaumer & Schmidt, 1989; Kirschbaum, 1991; Kuhlmann & Straub, 1986). In Bezug auf das Immunsystem ist die anti-inflammatorische und immunmodulierende Wirkung des Cortisols von Bedeutung. Trotz einiger permissiver Wirkungen auf die Immunantwort sind vorwiegend die supprimierenden Effekte auf humorale und zelluläre Immunparameter bekannt. So reduziert Cortisol beispielsweise die Antikörpersynthese und die Aktivität der natür-

lichen Killerzellen (Hatz, 1998; Munck et al., 1984). Verschiedene Studien zeigen einen Einfluss von Cortisol auf das Zentrale Nervensystem (ZNS). Insbesondere scheint Cortisol Wahrnehmungsprozesse und Emotionen zu beeinflussen (Fehm-Wolfsdorf et al., 1989; Kaplan, 1988). In Abbildung 5 findet sich ein Überblick über die physiologischen Cortisolwirkungen unter Berücksichtigung der Vermittlung über Glucocorticoid- und Mineralocorticoidrezeptoren (vgl. auch Kap. 2.2.2.2).

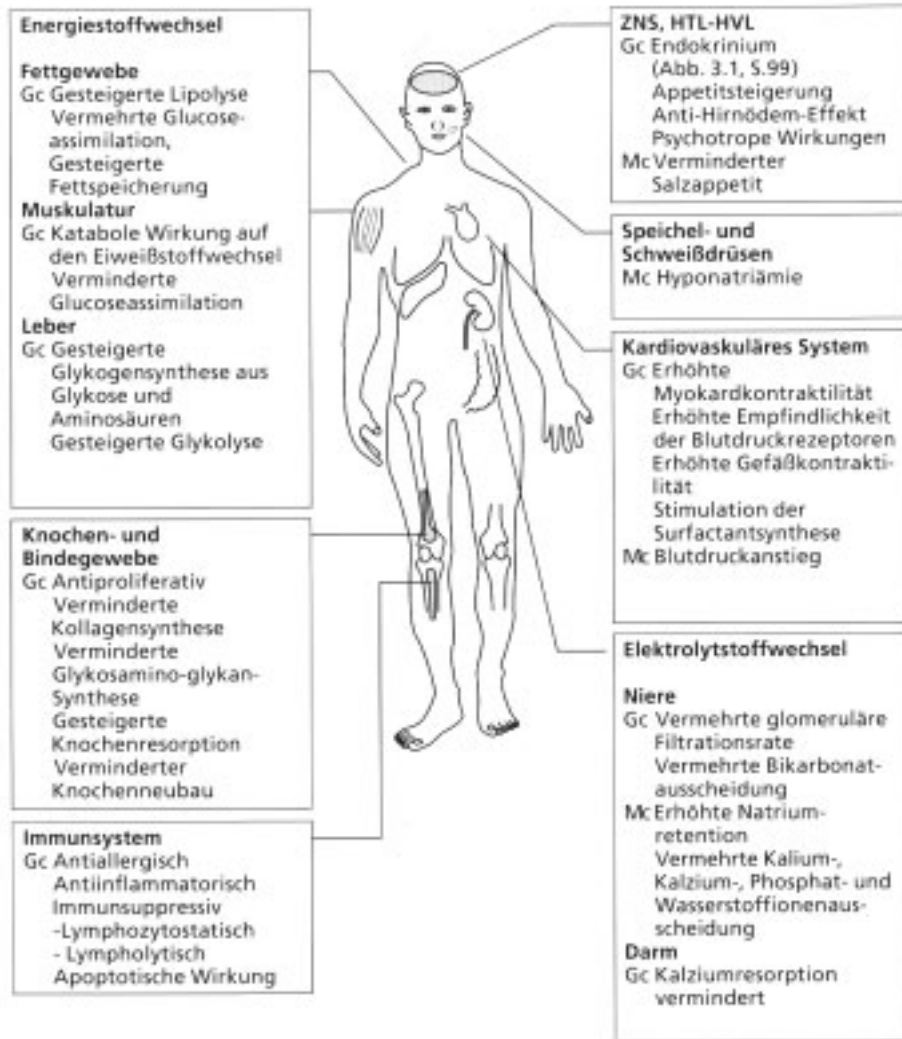


Abbildung 5: Physiologische Glucocorticoid- (Gc) und Mineralocorticoidwirkungen (Mc) auf den menschlichen Organismus (aus: Hatz, 1998, S. 76).

2.2.2 Regulation der Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrindenachse

Das folgende Kapitel beschäftigt sich mit der sehr komplexen Regulation der HHNA. Dazu wird zunächst eine Darstellung der neuralen und humoralen Steuermechanismen vorgenommen (Kap. 2.2.2.1). Daran schließt sich eine Darstellung der Regulation durch Feedbackschleifen an (Kap. 2.2.2.2). In Kapitel 2.2.2.3 wird die ausgeprägte circadiane Rhythmik, die der HHNA zugrunde liegt, dargestellt. Abschließend wird in Kapitel 2.2.2.4 auf die Möglichkeiten der Beurteilung basaler HHNA-Aktivität eingegangen.

2.2.2.1 Nervale und humorale Regulation

Die sehr komplexe Regulation der HHNA umfasst sowohl nervale als auch humorale Steuermechanismen. Die Aktivierung der HHNA erfolgt scheinbar hauptsächlich durch nervale Afferenzen aus dem Hirnstamm und zwar insbesondere aus dem Locus coeruleus und dem Nucleus tractus solitarii. Die dort entspringenden Nervenbahnen projizieren direkt in den PVN des Hypothalamus und setzen dort Noradrenalin, Adrenalin und Neuropeptid Y frei, woraufhin eine Ausschüttung von CRH und AVP erfolgt (Kirschbaum & Hellhammer, 1999; Schürmeyer, 1989). Eine nervale Hemmung der CRH Freisetzung sowohl unter basalen als auch unter stimulierten Bedingungen erfolgt durch Afferenzen aus dem Hippocampus (Jacobson & Sapolsky, 1991).

Die humorale Regulation der HHNA beschränkt sich nicht auf die im vergangenen Kapitel dargestellte aufeinander folgende Freisetzung der drei Hormone CRH, ACTH und Cortisol. Vielmehr ist eine ganze Reihe von Substanzen in der Lage, eine Stimulation oder Inhibition auf Ebene des Hypothalamus, der Hypophyse oder der Nebenniere auszulösen. In Abbildung 6 sind diese modulierenden Faktoren dargestellt.

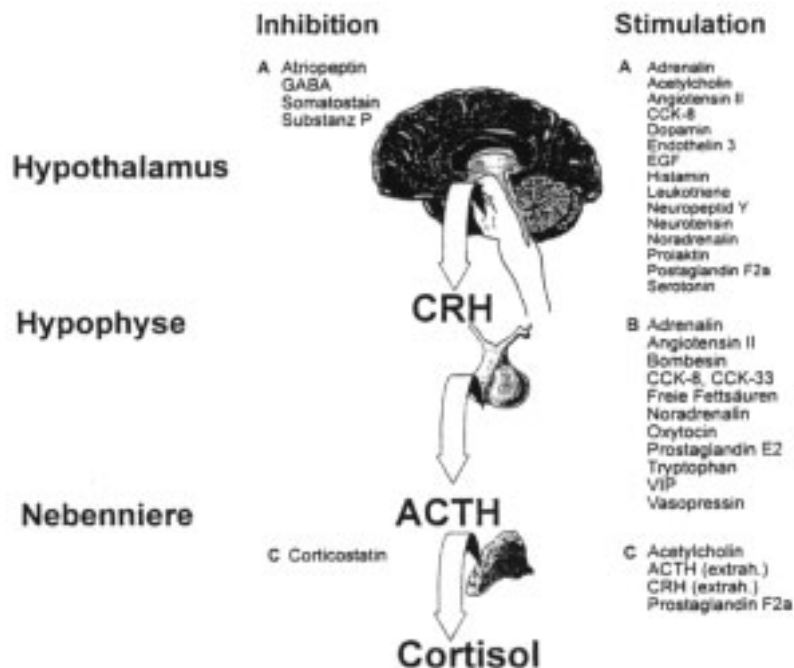


Abbildung 6: Regulation der HHNA unter Berücksichtigung der modulierenden Substanzen (aus: Kirschbaum & Hellhammer, 1999, S. 92).

2.2.2.2 Regulation durch Feedbackschleifen

Über die oben beschriebene allgemeine humorale Reaktionskaskade hinaus unterliegt die HHNA der Kontrolle durch ein „long-loop-negative-feedback-system“. Steigt der Cortisolspiegel im Blut über einen bestimmten Schwellenwert an, 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). Eine vereinfachte Darstellung dieses Feedbacksystems findet sich in Abbildung 7.

Vermittelt wird diese Regulation über zwei Steroidhormonrezeptoren, die Mineralocorticoidrezeptoren (MR, Typ 1) und die Glucocorticoidrezeptoren (GR, Typ 2). Während die meisten Neurone im Gehirn GR exprimieren, liegen GR und MR im Hippocampus kolo­kalisiert vor (z.B. Joels, 2001; Reul et al., 2000). GR haben eine etwa 10fach niedrigere Affinität für endogenes Cortisol als MR, sind jedoch hoch affin für synthetische Glucocorticoide wie zum Beispiel das Dexamethason. Der weitaus größte Teil (ca. 80%) der MR im ZNS ist ständig besetzt, während eine vermehrte GR-Bindung erst bei erhöhten endogenen Cortisolspiegeln, zum Beispiel unter Stressbedingungen, auftritt und folgend eine Hemmung der HHNA-Aktivität auslösen kann (de Kloet et al., 1999; Hatz, 1998; Reul et al., 1989; Wilckens & Schulte, 1994).

In Hinblick auf die zeitliche Dynamik der negativen Rückmeldung kann zwischen schnellem (Sekunden bis Minuten), verzögertem (Minuten bis Stunden) und langsamem (Stunden bis Tage) Feedback unterschieden werden (Dallman et al., 1987; Keller-Wood & Dallman, 1984). Das schnelle Feedback erfolgt in Abhängigkeit von der akuten Veränderung der Cortisolkonzentration („rate-sensitive feedback“) und wirkt 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 Wirkmechanismus angenommen. Das verzögerte wie auch das langsame Feedback sind abhängig von der Zeitdauer, in der die erhöhte Cortisolkonzentration vorlag („level-sensitive feedback“). Während für verzögertes Feedback DNA-abhängige RNA-Synthese notwendig ist, 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 können, ist das langsame Feedback vor allem bei pathologischen Prozessen oder unter pharmakologischer Behandlung mit Corticosteroiden von Bedeutung (Hatz, 1998; Keller-Wood & Dallman, 1984; Wilckens & Schulte, 1994).

Dauerhaft erhöhte oder erniedrigte Glucocorticoidspiegel können eine Veränderung der Anzahl und Affinität der GR bewirken. Im Tierexperiment wurde beispielsweise nach dauerhafter Corticosterongabe eine GR-Downregulation im Hippocampus, dem frontalen Cortex, den zirkulierenden Lymphozyten und der Milz beobachtet. In der gleichen Studie zeigte sich bei adrena­lektomierten Tieren eine GR-Upregulation nur im Hippocampus, Hypothalamus und im frontalen Cortex, jedoch nicht in anderen Geweben (Lowy, 1991). Im Humanbereich finden sich solche Veränderungen unter anderem bei Patienten mit Anorexia nervosa (GR-Downregulation der mono-

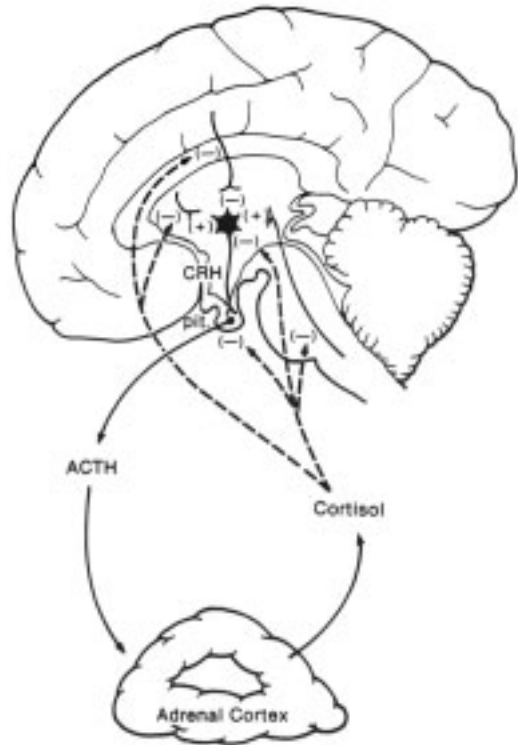


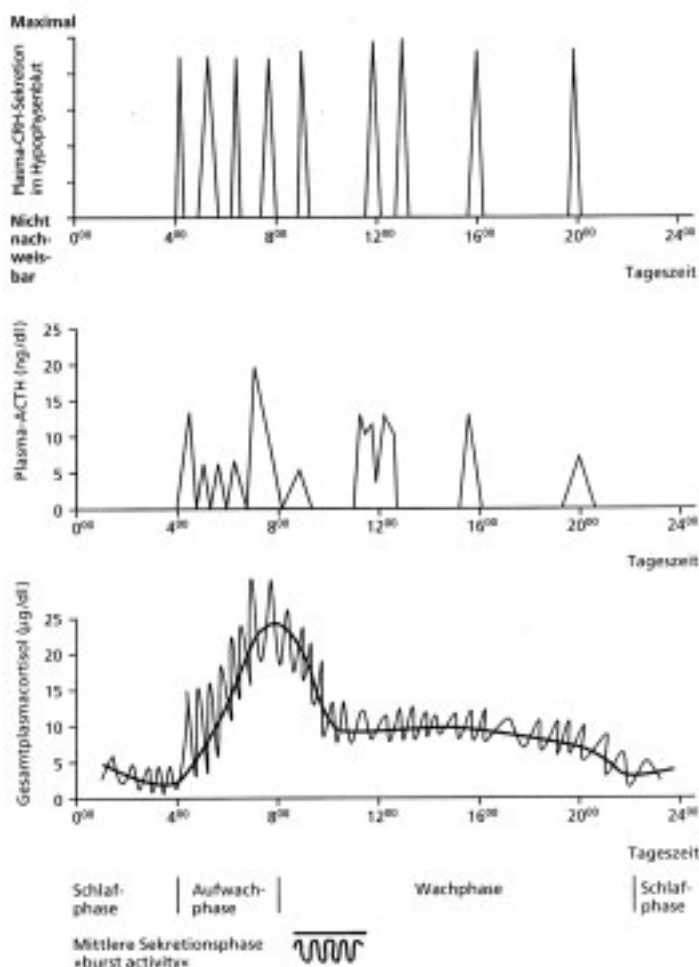
Abbildung 7: Vereinfachte Darstellung der Feedbackschleifen der HHNA (aus: Darlington & Dallman, 1990, S. 40).

nukleären Lymphozyten; Kontula et al., 1982) oder Posttraumatischer Belastungsstörung (GR-Upregulation der Lymphozyten; Yehuda et al., 1991).

In neueren Arbeiten wird unter dem Stichwort „Glucocorticoid-Metabolic-Brain Axis“ ein alternativer Feedbackmechanismus diskutiert. Es konnte gezeigt werden, dass bei adrenaletomierten Sprague-Dawley Ratten ausreichender Sucrosekonsum, vergleichbar einer Corticosteronsubstitution, die Aktivität neuroendokriner, behavioraler und metabolischer Funktionen normalisiert. Die Autoren interpretieren ihre Ergebnisse dahingehend, dass unter basalen Bedingungen viele Glucocorticoidwirkungen auf das zentrale Nervensystem indirekt über Signale vermittelt werden, die über die metabolischen Effekte der adrenalen Steroide vermittelt werden (Bell et al., 2000; Laugero et al., 2001). Aufgrund der sehr geringen Anzahl von untersuchten Tieren (fünf bis elf Ratten je nach Untersuchung) müssen diese interessanten Ergebnisse jedoch als vorläufig betrachtet werden.

2.2.2.3 Circadiane Rhythmik

Die Freisetzung von CRH, ACTH und Cortisol ist durch einen robusten, gut untersuchten circadianen Rhythmus charakterisiert (Abbildung 8).



Die Ausschüttung von CRH und ACTH erfolgt episodisch in sieben bis zehn Phasen innerhalb von 24 Stunden und zwar vor allem in den frühen Morgenstunden vor dem Erwachen (Hatz, 1998). Entsprechend diesen CRH- und ACTH-Bursts wird die circadiane Rhythmik der Cortisolfreisetzung determiniert, wobei ultradiane Variationen im Sinne einer pulsatilen Freisetzung zu beobachten sind (Gallagher et al., 1973; Van Cauter et al., 1994a; Weitzman et al., 1971). In einem Zeitraum von 24 Stunden beobachteten Weitzman und Mitarbeiter (1971) sieben bis 13 solcher Pulse bei Cortisolmessung in 20-minütigen Abständen.

Unter Normalbedingungen setzt die Cortisolsekretion kurz nach Schlafbeginn ein und erreicht ihren Höchststand unter zunehmend häufigeren und stärker werdenden Pulsen in den frühen Morgenstunden um die Zeit des Aufwachens. In den folgenden Stunden

Abbildung 8: Tageszeitabhängige Cortisol-, ACTH-, und CRH-Produktion (aus: Hatz, 1998, S. 119).

den nehmen Frequenz und Amplitude der Pulse stark ab und sinken im Verlauf des Tages kontinuierlich weiter, bis die niedrigsten Konzentrationen gegen Mitternacht erreicht sind (Gallagher et al., 1973; Van Cauter et al., 1994a; Weitzman et al., 1971). Phasenverschiebungen sind jedoch möglich, wenn eine Veränderung des typischen Schlaf-Wach-Rhythmus erfolgt, zum Beispiel bei Schichtarbeitern (Hennig et al., 1998; Leese et al., 1996; Motohashi, 1992) oder unter „Jet lag“ (Desir et al., 1981). Als circadianer Schrittmacher wurde der Nucleus suprachiasmaticus des Hypothalamus identifiziert (Übersicht bei Turek, 1985).

Es existiert eine Reihe von Hinweisen darauf, dass die Stimulierbarkeit der HHNA durch die zugrunde liegende circadiane Rhythmik beeinflusst wird. So wurde eine klare Cortisolreaktion auf die Einnahme einer Mahlzeit um die Mittagszeit, nicht jedoch auf eine vergleichbare Mahlzeit am Abend gezeigt (Brandenberger et al., 1982). Ferner konnte durch eine 30-minütige Belastung mit Fahrradergometrie um 7:00 Uhr morgens eine signifikant höhere Cortisolreaktion provoziert werden als um 24:00 Uhr und um 19:00 Uhr (Kanaley et al., 2001).

2.2.2.4 Beurteilung der basalen HHNA-Aktivität

Zur Beurteilung der basalen Aktivität der HHNA wurden in frühen Studien häufig einmalige Cortisolmessungen zwischen 8:00 Uhr und 9:00 Uhr morgens vorgenommen, wobei sich herausstellte, dass dieses Maß relativ hohen intraindividuellen Schwankungen unterliegt (z.B. Laudat et al., 1988; Pruessner et al., 1997c). Engmaschige Cortisol-Tagesprofile (z.B. Weitzman et al., 1971) liefern zwar relativ genaue Informationen über die basale HHNA-Aktivität, sind jedoch in der Regel zeitaufwendig, invasiv und laborgebunden. Die Messung von Cortisol im Sammelurin über 12 oder 24 Stunden stößt in der Regel auf eine geringe Akzeptanz der Probanden. Eine praktikable Möglichkeit zur Messung der basalen Aktivität der HHNA ist die Erhebung eines Tageskurzprofils, für das über den Tag hinweg insgesamt nur vier Speichelproben zur Bestimmung des freien Cortisols entnommen werden müssen.

In verschiedenen Untersuchungen wurde beobachtet, dass in engem zeitlichen Zusammenhang mit dem morgendlichen Erwachen ein Anstieg der freien Cortisolwerte erfolgt (Linkowski et al., 1993; Späth-Schwalbe et al., 1992; Van Cauter et al., 1994b). Auf dieser Beobachtung aufbauend wurde erstmals von (Pruessner et al., 1997c) vorgeschlagen, die freie Cortisolreaktion nach dem Erwachen als neuen Indikator für die Aktivität der HHNA einzusetzen. Es wurde beobachtet, dass innerhalb der ersten 30 Minuten nach dem Erwachen ein Anstieg¹ der freien Cortisolwerte um 50% bis 100% erfolgt und dass erhöhte Cortisolwerte bis eine Stunde nach dem Erwachen nachweisbar sind (Pruessner et al., 1997c). Diese Aufwachreaktion ist relativ konsistent (Responder Rate: 76.8%) und intraindividuell stabil ($r=.63$ für die „area under the curve“). In ihrer Höhe ist die Aufwachreaktion vergleichbar mit der freien Cortisolreaktion auf pharmakologische Stimulation mit 1 µg/kg h-CRH und auf psychosoziale Stimulation mit dem Trierer Sozialstress

¹ Der Anstieg der freien Cortisolwerte in der ersten Stunde nach dem Erwachen wird in der vorliegenden Arbeit als basaler Indikator der HHNA-Aktivität verstanden. Basale Aktivität wird somit als natürliche, nicht exogen stimulierte Variation der HHNA verstanden und von der experimentell stimulierten HHNA Aktivität abgegrenzt.

Test (Schmidt-Reinwald et al., 1999; vgl. Beschreibung des Verfahrens in Kap. 4.2.2.3). In der gleichen Studie zeigte sich ferner eine hohe Korrelation ($r=.63$, $p<.01$) zwischen der Aufwachreaktion und der freien Cortisolreaktion auf Stimulation mit $250 \mu\text{g ACTH}_{1-24}$.

Über verschiedene Studien hinweg konnte kein signifikanter Einfluss von Alter, Nikotinkonsum, oralen Kontrazeptiva, Zyklusphase, Schlafqualität und physischer Aktivität auf die Aufwachreaktion nachgewiesen werden (Kudielka & Kirschbaum, in press; Pruessner et al., 1997c; Wüst et al., 2000b). Trotz dieser Stabilität zeigte sich in einigen Studien ein Einfluss von Geschlecht, chronischen Schmerzen, Burnout und chronischem Stress auf die Aufwachreaktion, wobei in allen Fällen eine Varianzaufklärung zwischen 1% und 14% ermittelt wurde (Geiß et al., 1997; Kudielka & Kirschbaum, in press; Pruessner et al., 1999; Pruessner et al., 1997c; Schulz et al., 1998). Ferner wurde ein signifikanter genetischer Einfluss auf die Aufwachreaktion gezeigt (Wüst et al., 2000a). Bezüglich des Einflusses der Aufwachzeit liegen widersprüchliche Befunde vor, die zum Teil gegen (Pruessner et al., 1997c; Wüst et al., 2000b), zum Teil aber auch für (Edwards et al., 2001; Federenko et al., in press; Kudielka & Kirschbaum, in press) einen solchen Einfluss sprechen. Sowohl für die Aufwachreaktion als auch für das oben erwähnte Tageskurzprofil liegen Normwerte aus einer Stichprobe von 509 Probanden vor (Wüst et al., 2000b).

2.2.3 Die Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrindenschachse unter stimulierten Bedingungen

Eine Aktivierung der HHNA kann über physische (Kap. 2.2.3.1), pharmakologische (Kap. 2.2.3.2) und psychische Stimulation (Kap. 2.2.3.3) erfolgen, wobei physische und psychische Belastungsmerkmale konfundiert sein können, zum Beispiel bei einer körperlichen Belastung unter Wettbewerbsbedingungen (Kirschbaum & Hellhammer, 1999). Wegen ihrer Bedeutung für die vorliegende Arbeit werden Fragen der chronischen (Kap. 2.2.3.4) oder wiederholten psychischen Belastung (Kap. 2.2.3.5) der HHNA in eigenen Kapiteln behandelt.

2.2.3.1 Stimulation der HHNA durch physische Belastung

Der körperlichen Belastung kommt eine bedeutende Rolle bei der Stimulation der ACTH- und Cortisolfreisetzung zu. Neben laborexperimentellen Untersuchungen auf Laufbändern und Fahrradergometern (Kraemer et al., 1989; Luger et al., 1988) konnten in Feldversuchen erhöhte Hormonwerte zum Beispiel nach Gewichtheben (Kraemer et al., 1992), nach einem Ultramarathon (Pestell et al., 1989), einem Ruderwettbewerb (Snegovskaya & Viru, 1993) oder einem Eishockeyspiel (Tegelman et al., 1990) gefunden werden. Neben sportlichen Belastungen werden auch endokrine Reaktionen auf Nahrungsaufnahme (Follenius & Brandenberger, 1980; Follenius et al., 1982) oder operative Eingriffe (Udelsman & Holbrook, 1994) als physische Stressoren verstanden.

Wird eine Belastung von mehr als 70% der maximalen Sauerstoffaufnahme ($\text{VO}_{2\text{max}}$) über einige Minuten aufrechterhalten, kommt es zu einem deutlichen Anstieg der ACTH- und Cortisolspiegel (z.B. Luger et al., 1987; Mason et al., 1973; Wittert et al., 1991). Für eine endokrine Reaktion bei Belastungsintensitäten von 50% bis 60% $\text{VO}_{2\text{max}}$ ist eine deutlich längere Belastungsdauer notwendig. Bei länger andauernder, gleich bleibender körperlicher Anstrengung (z.B. Marathon)

steigt der Cortisolspiegel über den gesamten Belastungszeitraum an, kann Werte erreichen, die weit über dem Tagesmaximum liegen, und fällt nach Belastungsende drastisch ab (z.B. Deuster et al., 1992; Follenius et al., 1989). Dies deutet darauf hin, dass das negative Feedbacksignal der ansteigenden Cortisolwerte ausgeschaltet wird (vgl. Kirschbaum & Hellhammer, 1999).

Als entscheidendes Peptid für die Freisetzung von ACTH unter physischer Belastung wird das Vasopressin diskutiert. Die Ausschüttung von Vasopressin, ACTH und Cortisol scheint dem Körper zusätzliche Energie zu Verfügung zu stellen und einem Verlust von Wasser und Elektrolyten entgegenzuwirken (Kirschbaum & Hellhammer, 1999).

2.2.3.2 Modulation der HHNA durch pharmakologische Provokationstests

Die Beurteilung der Funktion und Integrität der HHNA ist mithilfe verschiedener pharmakologischer Stimulations- und Suppressionstests möglich, welche die HHNA auf ihren verschiedenen Ebenen beeinflussen können. Auf höchster Regulationsebene kann durch pharmakologische Provokation ein physiologischer Stressor induziert werden, der zentrale Neurotransmittersysteme aktiviert, die folgend das neuroendokrine System stimulieren. Ein Beispiel für einen solchen Test ist der Insulin-Toleranztest, der durch Verabreichung von Insulin den physiologischen Stress einer Hypoglykämie induziert. Auf nächster Regulationsebene werden blut-hirnschrankengängige Rezeptorliganden der zentralen Neurotransmittersysteme verabreicht, deren Modulation die Freisetzung hypothalamischer Releasing-Faktoren bewirkt. Der zentral-serotonerg wirksame Fenfluramin-Test ist ein Beispiel für einen Provokationstest auf dieser Regulationsebene. Die Verabreichung synthetischer Formen der Releasing-Hormone (z.B. CRH-Test) und synthetischer Formen glandotroper Hormone (ACTH₁₋₂₄-Test) stellen zwei weitere Regulationsebenen dar, auf denen Provokationstests eingesetzt werden können. Schließlich kann die Feedbacksensitivität durch Verfahren überprüft werden, die das Endhormon einer neuroendokrinen Achse erhöhen oder ausschalten (z.B. Dexamethason-Suppressionstest; Heim & Ehlert, 1999).

Ebenfalls erwähnt sei die Möglichkeit des kombinierten Einsatzes verschiedener Provokationstests, die zum Einen eine Untersuchung der Mechanismen eines dysregulierten Systems erlauben, zum Anderen aber auch eine ökonomische, simultane Überprüfung verschiedener Achsen des neuroendokrinen Systems ermöglichen (Heim & Ehlert, 1999). So konnte zum Beispiel durch den Einsatz des kombinierten Dexamethason/CRH-Tests gezeigt werden, dass bei depressiven Patienten, nicht jedoch bei gesunden Probanden, eine CRH-induzierte Aufhebung der Cortisol-suppression zu beobachten ist, was darauf hindeutet, dass neben einer gestörten Feedback-Wirkung auch eine zentrale CRH-Überaktivität an einer Nonsuppression in Dexamethason-Suppressionstest beteiligt ist (Heuser et al., 1994a; Von Bardeleben & Holsboer, 1989). Ein Beispiel für einen Test zur simultanen Überprüfung verschiedener Achsen des neuroendokrinen Systems ist der „Kombinierte Hypophysen-Funktionstest“, in dem verschiedene Releasing-Faktoren simultan oder sequenziell verabreicht werden. Während einige Studien mit Einzeltests vergleichbare Hormonkonzentrationen messen konnten (z.B. Sandler et al., 1986), liefern andere Untersuchungen Hinweise darauf, dass synergistische Wirkungen der verschiedenen Releasinghormone beachtet werden müssen (Holl et al., 1988).

Aufgrund ihrer Bedeutung für die vorliegende Arbeit werden im Folgenden der ACTH₁₋₂₄-Test und der Dexamethason-Suppressionstest genauer dargestellt.

2.2.3.2.1 Der ACTH₁₋₂₄-Test

Der ACTH₁₋₂₄-Test dient der Überprüfung der NNR-Funktion und wird klinisch insbesondere zur Erkennung einer NNR-Insuffizienz, aber auch zur Differentialdiagnose des Cushing-Syndroms eingesetzt (Thomas, 1992). Für die Durchführung dieses Tests wird intravenös oder intramuskulär synthetisches ACTH verabreicht, das aus der biologisch aktiven (1-24)-Aminosäuresequenz des natürlichen ACTH besteht. Wie ACTH regt ACTH₁₋₂₄ über Stimulation der ACTH-Rezeptoren auf der NNR die Freisetzung von Cortisol an. Der Standardtest besteht in der intravenösen Verabreichung von 250 µg ACTH₁₋₂₄, wodurch die maximale Stimulierbarkeit der NNR überprüft wird. Bei gesunden Personen induziert dieser Test einen zweifachen Anstieg der Gesamtcortisolwerte (Heim & Ehlert, 1999). Werte >20 µg/dl 60 Minuten nach ACTH-Injektion schließen mit hinreichender Sicherheit eine Nebennierenrindeninsuffizienz aus (Thomas, 1992). Auffällige Werte deuten auf eine primäre, sekundäre (hypophysäre) oder tertiäre (zentrale) Dysfunktion der NNR hin (Heim & Ehlert, 1999); eine differenziertere Diagnose im Sinne eines Ausschlusses einer primären Dysfunktion der NNR ist durch einen Synacthen Depot-Test (1000 µg Synacthen i.m.) möglich (Kelestimur et al., 1995). Verschiedene Autoren diskutieren diese hohe, pharmakologische Dosis kontrovers und empfehlen den Einsatz eines niedrig dosierten ACTH₁₋₂₄-Tests (0.5-5 µg) insbesondere dann, wenn eine milde oder sekundäre adrenale Insuffizienz vermutet wird (Daidoh et al., 1995; Rasmuson et al., 1996). Ferner wurde vorgeschlagen, zusätzlich die Konzentration des CBG zu erheben, um den Einfluss der inter- und intraindividuell vorhandenen Schwankungen dieses Globulins kontrollieren zu können (Dhillon et al., 2002). In einem Versuch, Normwerte für den niedrig dosierten ACTH₁₋₂₄-Test zu entwickeln, geben Gonzalbez und Mitarbeiter (2000) als Referenzwert zum Zeitpunkt +30 Minuten den Medianwert ihrer Stichprobe an (23.55 µg/dl Gesamtcortisol). Ferner berichten diese Autoren über eine relativ hohe Korrelation zwischen dem hoch und dem niedrig dosierten Test ($r=.49$, $p<.006$ zum Zeitpunkt +30 Minuten). Mayenknecht und Mitarbeiter (1998) berichten sogar über eine entsprechende Korrelation von $r=.948$ ($p<.0001$), wobei diese Studie an Probanden mit Hypophysenerkrankungen durchgeführt wurde. Über Nebenwirkungen im ACTH₁₋₂₄-Test wird nicht berichtet (Herrmann & Müller, 1992).

2.2.3.2.2 Der Dexamethason-Suppressionstest

Der Dexamethason-Suppressionstest (DST) dient der Überprüfung der Feedback-Sensitivität der HHNA und wird klinisch insbesondere zur Diagnose des Cushing-Syndroms eingesetzt (Hatz, 1998; Thomas, 1992). Zur Durchführung des Tests wird oral das synthetische Glucocorticoid Dexamethason verabreicht, das im Gegensatz zu endogenem Cortisol vor allem an Glucocorticoidrezeptoren der Hypophyse bindet (Hatz, 1998; Miller et al., 1992). Dexamethason hemmt folglich die ACTH-Freisetzung und dadurch die endogene Cortisolproduktion, ohne selbst in die Steroidbestimmung mit einzugehen (Thomas, 1992). Es wurde eine hohe Korrelation zwischen basalen und durch 1 mg oder 0.25 mg Dexamethason supprimierten Cortisolwerten berichtet ($p<.001$; Huizenga et al., 1998b). Während zur Diagnose des Cushing-Syndroms 2 mg

oder 8 mg Dexamethason eingesetzt werden (Hatz, 1998; Thomas, 1992), supprimiert beim gesunden Menschen die Dosis von 1 mg Dexamethason die Cortisolfreisetzung fast vollständig. Der 1 mg DST ist somit zur Identifikation von Non Suppressoren geeignet, während für die Erkennung einer übermäßigen Suppression eine Reduktion der Dosis auf 0.5 mg oder 0.25 mg notwendig ist. Im 1 mg DST sind bei Einnahme von Dexamethason um 23 Uhr und Entnahme der Proben um 8 Uhr und 16 Uhr am Folgetag zu beiden Messzeitpunkten Cortisolwerte unter 5 µg/dl zu erwarten. Im niedrig dosierten DST sollten beide Messwerte um 5 µg/dl liegen (Heim & Ehlert, 1999). Es wird empfohlen, neben der Bestimmung der Cortisolwerte das Ausmaß der ACTH-Suppression (Heim et al., 1998) und die Bioverfügbarkeit von Dexamethason (Carr et al., 1986; Lowy & Meltzer, 1987; O'Sullivan et al., 1997) im DST zu kontrollieren.

2.2.3.3 Stimulation der HHNA durch psychische Belastung

In der Literatur werden zahlreiche psychosoziale Belastungssituationen beschrieben, die eine HHNA-Reaktion hervorrufen können (Übersicht z.B. bei Mason, 1968; Rose, 1984). Das Niveau einer solchen Reaktion kann das Ausmaß einer physischen oder pharmakologischen Reaktion durchaus erreichen oder überschreiten. Mason (1968) zählt psychologische Einflüsse zu den stärksten natürlichen Stimuli, welche die HHNA beeinflussen können.

Während im Tierexperiment Stressoren eingesetzt werden, die in der natürlichen Umgebung der Tiere lebensbedrohlich wären, verwenden die Studien im Humanbereich meist moderate Belastungen. Beispiele für solche vergleichsweise milden Stressoren sind Fallschirmsprünge (Cook et al., 1992), Prüfungssituationen (Kahn et al., 1992), das Halten öffentlicher Vorträge (Bassett et al., 1987) oder das Ansehen belastender Filme, sofern eine ängstliche Erwartung induziert wird (Hellhammer et al., 1987). Der Trierer Sozialstress Test (TSST; Kirschbaum et al., 1993a), der im Wesentlichen aus einer fünfminütigen freien Rede und einer fünfminütigen Kopfrechenaufgabe vor Publikum besteht (vgl. Kap. 4.2.2.3), führt bei etwa 75% aller Probanden zu einem Anstieg der ACTH-Werte und zu einer zeitlich etwas verzögerten Cortisolreaktion. Im Vergleich zu den Werten vor der Stressbelastung sind die maximalen freien Cortisolwerte um das Doppelte bis Vierfache erhöht. Die Ausgangswerte werden nach 60 bis 90 Minuten wieder erreicht (Kirschbaum & Hellhammer, 1999; Kirschbaum et al., 1993a). Es konnte eine signifikante Korrelation zwischen der Cortisolreaktion im TSST und der Reaktion auf eine Fahrradergometrie aufgezeigt werden, während die die Reaktion auf h-CRH und TSST-Exposition nicht assoziiert waren (Kirschbaum et al., 1992b).

Die Vielzahl von Situationen, die eine HHNA-Aktivierung hervorrufen können, darf nicht darüber hinwegtäuschen, dass die auslösende Situation durch bestimmte Charakteristika gekennzeichnet sein muss. Neben den von Mason (1968) aufgestellten Kriterien (vgl. Kap. 2.1.2), die auch heute noch Gültigkeit besitzen, sind dies zum Beispiel soziale Faktoren. So konnten Kirschbaum und Mitarbeiter (1995a) einen Einfluss sozialer Unterstützung auf die Cortisolreaktion einer nachfolgenden TSST-Exposition zeigen. Männer, die zuvor von ihrer Partnerin unterstützt wurden, zeigten eine geringere Cortisolreaktion auf den TSST, während bei Frauen ein umgekehrter Effekt zu beobachten war. Dickerson & Kemeny (2002) betrachteten in einer Metaanalyse 165 Studien, in denen verschiedene Laborstressoren eingesetzt wurden. War der Laborstressor

sowohl durch „soziale Bewertung“ als auch durch „Unkontrollierbarkeit der Situation“ charakterisiert, zeigte sich eine dreifach höhere Cortisolreaktion im Vergleich zu solchen Paradigmata, in denen nur einer der beiden Faktoren realisiert war.

2.2.3.4 Modulation der HHNA durch chronische psychische Belastung

Es ist bekannt, dass die Dysregulation der HHNA mit einer ganzen Reihe von Erkrankungen assoziiert ist, unter anderem mit Anorexia Nervosa (Gross et al., 1994), Asthma (Kruger & Spiecker, 1994), Chronic Fatigue Syndrome (Demitrack et al., 1991), Chronischen Unterbauchbeschwerden (Heim et al., 1998), Depression (Pitts et al., 1995), Fibromyalgie (Crofford et al., 1994) und Rheumatoider Arthritis (Demir et al., 1999).

Im Kontext der hier vorliegenden Arbeit sind vor allem Veränderungen der HHNA Aktivität infolge langfristiger Stressbelastungen von Bedeutung. Diesbezüglich ist insbesondere das Konzept der allostatischen Belastung, das zuerst von McEwen und Stellar (1993) eingeführt wurde, von Relevanz. Allostatische Belastung entsteht nach diesem Modell durch chronische Über- oder Unteraktivität der allostatischen Systeme, zu denen neben der HHNA das autonome Nervensystem sowie das kardiovaskuläre, das metabolische und das Immunsystem gehören. Vier Situationen sind nach diesem Modell mit allostatischer Belastung assoziiert, nämlich erstens häufiger Stress, zweitens mangelnde Adaptation an vergleichbare, sich wiederholende Stressoren, drittens die Unfähigkeit, allostatische Reaktionen nach Beendigung des Stressors abzustellen und viertens kompensatorische Veränderungen in allostatischen Systemen bei inadäquater Aktivität anderer allostatischer Systeme (McEwen, 1998).

Bezüglich der Rolle von Stress in der Pathogenese wird kritisch diskutiert, dass eine Dysregulation der allostatischen Systeme zwar mit einer Vielzahl von Krankheiten assoziiert ist, dass jedoch die Rolle von Stress bei der Auslösung von Erkrankungen meist nicht klar beschrieben ist. In 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).

Von besonderer Bedeutung für die hier vorliegende Arbeit sind HHNA-Veränderungen, die durch chronische Stressbelastungen verursacht werden. Befunde zu diesem Thema werden daher im Folgenden detaillierter besprochen.

Problematisch an der Untersuchung der Auswirkungen dauerhafter Stressbelastungen ist die geringe Einigkeit über die Definition des Begriffes „chronisch“. In diesem Kapitel werden einige jener humanexperimentellen Untersuchungen dargestellt, in denen Stressbelastungen über eine Dauer von Monaten bis Jahren untersucht wurden (Übersicht z.B. bei Kirschbaum & Hellhammer, 1999; Rose, 1984). Jene tierexperimentellen Untersuchungen, die chronischen Stress als vergleichsweise kurz andauernden Stress verstehen, werden gemeinsam mit den entsprechenden humanexperimentellen Untersuchungen in Kapitel 2.2.3.5 aufgegriffen.

Verschiedene Untersuchungen legen eine Hypoaktivität der HHNA bei chronischer Stressbelastung nahe. Im Bereich beruflicher Stressbelastung zeigten sich beispielsweise bei Sanitätern

verringerte Cortisolspiegel an Arbeitstagen im Vergleich zu arbeitsfreien Tagen (Dutton et al., 1978). Auch die wahrgenommene Arbeitsbelastung scheint in Hinblick auf die HHNA-Funktion eine Rolle zu spielen. So zeigten stark belastete Arbeitnehmer der US Raumfahrtbehörde niedrigere morgendliche Cortisolwerte als weniger belastete Arbeitnehmer (Dutton et al., 1978). Ferner wurden bei Lehrern mit Burnout geringere Cortisolwerte als bei Lehrern ohne Burnout gefunden (Pruessner et al., 1999). Neben diesen Studien zu alltäglichen Arbeitsstressoren liegt auch eine Reihe von Befunden vor, die mit traumatischen Ereignissen assoziiert sind (Übersicht bei Heim et al., 2000). Bereits 1963 fanden Friedman und Mitarbeiter bei Eltern, deren Kinder an Leukämie erkrankt waren, über mehrere Monate hinweg deutlich verringerte Urinwerte des Cortisolmetaboliten 17-Hydroxycorticosteron (17-OHCS). In Vietnam stationierte Soldaten, deren Einheit dauerhaft unter der Bedrohung von Angriffen stand, wiesen ebenfalls unterdurchschnittliche 17-OHCS Werte auf, die am antizipierten Angriffstag sogar noch niedriger lagen. Ähnliche Befunde zeigten sich bei in Vietnam stationierten Ärzten: An Tagen mit Helicopter-Einsätzen lagen die 17-OHCS Werte niedriger als an freien Tagen (Bourne et al., 1968). Verringerte Plasmacortisolreaktionen konnten auch bei Bosnischen Kriegsgefangenen direkt nach ihrer Befreiung gemessen werden (Dekaris et al., 1993). In Einklang mit diesen Befunden zeigt sich in der Regel eine veränderte HHNA-Aktivität im Sinne eines Hypocortisolismus (vgl. Heim et al., 2000) auch bei Patienten mit Posttraumatischer Belastungsstörung (Übersicht bei Vanitallie, 2002; Yehuda, 1997).

Neben diesen Befunden, die eine Hypoaktivität der HHNA bei dauerhafter Belastung nahe legen, gibt es auch Arbeiten, die auf eine Veränderung im Sinne einer Hyperaktivität dieses 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 Geiselschaft befunden hatten. In Untersuchungen an chronisch belasteten Berufsgruppen, zum Beispiel an Piloten (Kakimoto et al., 1988), Fluglotsen (Hale et al., 1971; Rose et al., 1982) oder medizinischem Personal (Coeck et al., 1991), zeigen sich bei Messungen am Arbeitsplatz ebenfalls höhere Cortisolwerte als unter Ruhebedingungen und im Vergleich mit Kontrollgruppen. Auch die subjektive Bewertung einer Lebenssituation als belastend scheint 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). In ähnlicher Weise 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). Probanden, die über chronischen Stress im Sinne eines hohen Maßes an Sorgen, sozialer Belastung oder Mangel an sozialer Anerkennung berichten, scheinen ebenfalls höhere freie Cortisolwerte nach dem Erwachen aufzuweisen (Wüst et al., 2000a).

Bislang ist nicht abschließend geklärt, warum in Reaktion auf Belastung manchmal eine hyper- und manchmal eine hyporeaktive HHNA resultiert. Denkbar wäre, dass die Hypo- beziehungs-

weise Hyperreaktivität der Achse ein Charakteristikum bestimmter Krankheiten oder Störungen ist, wobei sich hier die Frage nach Ursache und Wirkung stellt. Ferner könnten Art, Dauer und Intensität des Stressors die Entwicklung in die eine oder andere Richtung begünstigen (Kirschbaum & Hellhammer, 1999).

2.2.3.5 Die Modulation der HHNA durch wiederholte psychische Belastung

Die Modulation der HHNA durch wiederholte psychische Belastung ist tierexperimentell gut untersucht. In den folgenden beiden Kapiteln werden zunächst einige der zahlreichen tierexperimentellen Untersuchungen und danach die in diesem Zusammenhang relevanten humanexperimentellen Untersuchungen dargestellt. Es existieren einige Befunde, die inhaltlich zwischen dem oben beschriebenen lang andauernden, chronischen Stress und dem in diesem Kapitel dargestellten repetitiven Stress liegen, indem sie chronischen Stress als mehrstündig oder mehrtägig andauernde Belastung operationalisieren. Ein Beispiel aus dem Bereich tierexperimenteller Forschung wäre eine über 72 Stunden andauernde soziale Konfrontationssituation bei Affen (Mason et al., 1968), ein humanexperimentelles Beispiel die Untersuchung hormoneller Veränderungen während eines 1000 km Ultramarathons (Pestell et al., 1989). Befunde aus diesem speziellen Forschungsbereich werden hier nicht weiter ausgeführt.

2.2.3.5.1 Tierexperimentelle Befunde

Fast alle tierexperimentellen Untersuchungen zur Reaktion der HHNA auf wiederholte psychische Belastung wurden an Ratten durchgeführt, es finden sich jedoch auch vereinzelt Untersuchungen an anderen Spezies, zum Beispiel an Affen (Coe et al., 1983; Fuchs et al., 1995), Kühen (Andrade et al., 2001), Schweinen (Schrader & Ladewig, 1999) oder Mäusen (Hennessy, 1991). In den meisten hier dargestellten Untersuchungen wurde als Stressor die Immobilisierung oder die Belastung durch Elektroschock ausgewählt, daneben existiert jedoch eine ganze Reihe weiterer Stressoren, mit denen Tiere unter Stress gesetzt werden.

Chronisch intermittierender Stress wird in den meisten tierexperimentellen Untersuchungen dadurch realisiert, dass das Tier täglich dem gleichen Stressor ausgesetzt wird, wobei je nach Untersuchung das Interstressorintervall auch länger oder kürzer ausfallen kann. In der Regel kommt es dabei im Laufe der Tage zu einer Abnahme der Reaktion, das heißt zu einer Reduktion der Plasma Catecholamine, der ACTH- und Corticosteronwerte sowie der Prolactinspiegel (Marti & Armario, 1998). Wegen ihrer Bedeutung für diese Arbeit werden im Folgenden nur jene Befunde aufgeführt, die sich auf die Reaktivität der HHNA beziehen. Eine reduzierte HHNA-Reaktion zeigte sich zum Beispiel nach mehrfacher Belastung mit „handling“ (Dobráková et al., 1993; Natelson et al., 1988), Immobilisierung (Andrade et al., 2001; Dal-Zotto et al., 2002; Garcia et al., 2000; Marti et al., 2001; Pitman et al., 1988), Elektroschock (Rivier & Vale, 1987; Thiagarajan et al., 1989), Wasserimmersion (De Boer et al., 1990), Erdbebensimulation (Hashiguchi et al., 1997) oder sozialer Trennung (Schrader & Ladewig, 1999).

Als ursächlich für diese Adaptation werden zwei Mechanismen diskutiert, nämlich (1) eine reduzierte emotionale Aktivierung, die im Sinne eines Habituationsgeschehens aufgrund der Gewöhnung des Tieres an den Stressor auftritt und (2) eine biochemische Veränderung, zum Beispiel

eine Rezeptor-Downregulierung oder Gegenregulationen, die eine anfangs hohe Reaktion abschwächen könnten (Marti & Armario, 1998). Mit Hilfe so genannter Cross-Adaptationsstudien wurde versucht zu überprüfen, welche der beiden Hypothesen eher zutreffend ist. Wird das Tier nach erfolgter Stressadaptation einem heterotypen Stressor ausgesetzt, ist bei gleichbleibend niedriger Reaktion eher von einer biochemischen Adaptation auszugehen, während eine Reaktion in Höhe der Initialreaktion eher für eine behaviorale Adaptation spricht. In einer frühen Studie zur Crossadaptation wurden Ratten zehn Tage lang täglich für jeweils 15 Minuten mit Elektroschock, Immobilisierung oder erzwungenem Laufen in einem Laufrad unter Stress gesetzt. Wurden die Ratten am elften Untersuchungstag einem der beiden jeweils anderen Stressoren ausgesetzt, waren ihre Corticosteronreaktionen im Vergleich zu jenen Ratten, die zum elften Mal dem gleichen Stressor ausgesetzt waren, deutlich erhöht (Kant et al., 1985). Damit vergleichbar zeigten Ratten, die über acht Tage hinweg täglich immobilisiert wurden, in einer durch Wasserrimmersion ausgelösten Stresssituation im Vergleich zu stressnaiven Ratten eine verzögerte Erholung (Garcia et al., 2000). Eine ausbleibende Crossadaptation zeigte sich hingegen bei Ratten, die für eine Dauer von fünf Tagen täglich einer 20-minütigen Immobilisierung ausgesetzt waren. Am sechsten Tag wurden diese Ratten sowie eine vorher unbelastete Kontrollgruppe durch Ätherdämpfe gestresst, wobei beide Gruppen eine gleich hohe Corticosteronreaktion zeigten (Terrazzino et al., 1995). Einen Hinweis auf die Möglichkeit einer Cross-Sensitivierung gibt eine neuere Untersuchung an Wistarratten, die auf einen Immobilisierungsstress mit deutlich höheren Corticosteron- und ACTH-Werten reagierten, wenn sie zuvor 14 Tage lang durch d-Amphetamininjektionen belastet wurden. Bei nicht gestressten Tieren zeigte sich kein Einfluss durch d-Amphetamin auf die Corticosteron- und ACTH-Werte (Barr et al., 2002). Eine klare Entscheidung zugunsten einer der beiden Hypothesen ist aufgrund der Literaturlage nicht möglich. Es ist ferner zu bedenken, dass eine Adaptation an Stressoren über kognitive Prozesse um so eher erfolgen kann, wenn der Stressor keine Gefahr für die Integrität des Organismus darstellt (Marti & Armario, 1998).

Obwohl die meisten Arbeiten zur endokrinen Reaktion auf repetitiven Stress eine Adaptation belegen, zeigen andere Arbeiten eine ausbleibende Adaptation. Wurden drei Monate alte Affen alle zehn Tage für jeweils eine Stunde von ihren Müttern getrennt, konnte auch in der sechsten Woche noch keine Veränderung der Plasmacorticosteronreaktion beobachtet werden (Coe et al., 1983). Für eine ganze Reihe von Stressoren konnten Kant und Mitarbeiter (1983) zeigen, dass eine 15-minütige Stressexposition pro Tag über zehn Tage hinweg nicht zu einer Habituation der Corticosteronreaktion führte, während das ebenfalls erhobene hypophysäre cAMP nach mehrfacher Exposition verringert war. Die ausbleibende Habituation der Corticosteronreaktion wird in dieser Studie auf die geringe Initialreaktion zurückgeführt. Schließlich konnte in einer Untersuchung zum Einfluss der Stressintensität eine Habituation nur dann beobachtet werden, wenn ein intensiver Immobilisationsstress zum Einsatz kam. Bei einem relativ milden Immobilisationsstress war hingegen trotz steigender Basalwerte auch nach dreiwöchiger täglicher Belastung keine Veränderung der Corticosteronreaktion erkennbar (Pitman et al., 1988). In einer neueren Studie wurden Sprague-Dawley-, Fischer 344- und Lewis-Ratten untersucht, die sich in ihrer HHNA-Reaktivität auf akute Stimulation unterscheiden. Fischer 344-Ratten, die aufgrund

ihrer Züchtung eine deutlich höhere HHNA-Reaktion auf akute Stimulation zeigen als Sprague-Dawley- und Lewis-Ratten, entwickelten im Gegensatz zu diesen anderen beiden Stämmen keinerlei Habituation der Corticosteronreaktion auf tägliche einstündige Immobilisation über zehn Tage hinweg (Dhabhar et al., 1997).

Neben den Befunden, die eine ausbleibende Adaptation aufzeigen, weisen einige Daten sogar auf eine erfolgreiche Sensitivierung hin. Dauerhaft erhöhte Corticosteronwerte im Urin konnten bei subordinaten Affen nach 14, 20 oder 28 Tage andauernder jeweils ein- bis zweistündiger sozialer Konfrontation mit einem dominanten Artgenossen nachgewiesen werden (Fuchs et al., 1995). Beispielsweise wurde nach dreiwöchiger täglicher Belastung mit einem Kombinationsstressor, bestehend aus Lärm, Immobilisierung und Licht, keine Habituation, sondern eine Sensitivierung der Corticosteronreaktion in der dritten Untersuchungswoche gefunden (Vogel & Jensh, 1988). Eine Sensitivierung der Corticosteronreaktion konnte auch bei Mäusen gefunden werden, die an einem Untersuchungstag fünfmal für jeweils 30 Minuten in einen ihnen unbekanntes Käfig gesetzt wurden (Hennessy, 1991).

Vier mögliche Gründe für eine ausbleibende Habituation diskutieren Marti und Armario (1998). In einigen der Studien könnte der Einsatz von Corticosteron statt ACTH als Indikator für die Aktivierung der HHNA der Grund für das Ausbleiben der Habituation sein. Bei sehr hoher Stressintensität kann die Corticosteronfreisetzung einen physiologischen Deckeneffekt erreichen, so dass konsistente Habituationseffekte in der Regel eher bei mittlerer bis geringer Stressintensität beobachtet werden. Zweitens ist denkbar, dass nicht jede Art von Stressor geeignet ist, um eine Habituation zu provozieren; insbesondere sind hier Stressoren mit einer hauptsächlich physiologischen Komponente (z.B. Injektionen) gemeint. Als dritter möglicher Erklärungsansatz werden individuelle Unterschiede benannt. So wurde beispielsweise gezeigt, dass eine hohe individuelle Erstreaktion eine nachfolgende Habituation begünstigt (Natelson et al., 1988), wobei hierzu auch gegenläufige Befunde existieren (Dhabhar et al., 1997). Ferner begünstigt „handling“ des Tieres in der neonatalen Periode eine Habituation auf wiederholten Stress im späteren Leben des Tieres (Bhatnagar & Meaney, 1995). Als letzte Erklärungsmöglichkeit werden Laborfehler diskutiert. So kann offensichtlich eine Adaptation an einen Stressor dann ausbleiben, wenn dieser nicht regelmäßig, sondern in unregelmäßigen Abständen dargeboten wird (Marti & Armario, 1997). Ferner konnte eine Dishabituation der HHNA-Reaktion beobachtet werden, wenn die Person, die den Stress appliziert, ausgetauscht wurde (Dobráková et al., 1993) oder wenn Charakteristika des Experimentalraumes verändert wurden (Riccio et al., 1991).

Eine der grundlegenden Theorien der neurophysiologischen Habitationsforschung ist die „Zwei-Prozess-Theorie der Habituation“ von Groves und Thompson (1970), die unter anderem besagt, dass Habituation um so eher auftritt je geringer die Intensität und je höher die Frequenz der Stressexposition ist. Obwohl fraglich ist, ob diese aus neurophysiologischen Experimenten entwickelte Theorie auf Untersuchungen im endokrinen System angewandt werden kann, wurden einige Studien durchgeführt, die sich mit der Bedeutung der Stressorintensität und der Frequenz der Stressexposition beschäftigten.

Immobilisierte Ratten, die vier Mal wöchentlich für vier Wochen jeweils 90 Minuten lang einer hohen Stressintensität ausgesetzt waren („supine restraint“; n=8) zeigten eine verzögerte Habituation ihrer Corticosteronreaktion im Vergleich zu Ratten, die einer geringeren Stressorintensität („prone restraint“, n=8) ausgesetzt waren, wobei unabhängig von der Stressorintensität der Initialreaktion eine große Bedeutung zukam. Bei geringer Initialreaktionen erfolgte keine Habituation der Stressreaktion, bei hoher Initialreaktion hing die Habituation mit der Stressorintensität zusammen (Natelson et al., 1988). Ferner zeigten Ratten, die über acht Tage hinweg täglich drei Stunden lang mit jeweils 18 Elektroschocks gestresst wurden, bei starker Schockintensität eine Sensitivierung der Plasma-Corticosteronreaktion und bei schwacher Schockintensität eine U-förmige Reaktion im Sinne einer anfänglichen Habituation mit anschließender Rückkehr zu den Werten der Initialexposition (Pitman et al., 1990). Damit im Widerspruch zeigte die gleiche Gruppe an täglich für zwei Stunden immobilisierten Ratten („prone restraint“) eine partielle Habituation, die jedoch mit steigenden Basalwerten erklärt werden kann. Bei weiterer Verringerung der Stressorintensität („tube restraint“) blieb die Habituation aus. Kritisch ist, dass die Kontrolltiere im gleichen Raum belassen wurden wie die Experimentaltiere, so dass sie zum Beispiel am ersten Untersuchungstag gleiche Reaktionen wie die Tiere der Experimentalgruppe zeigten, was möglicherweise eine Verfälschung der Ergebnisse zur Folge hatte (Pitman et al., 1988). Einige neuere Untersuchungen deuten ferner darauf hin, dass eine unterschiedliche Stressorintensität sich bei gleich bleibender Reaktivität in einer verzögerten Erholung bei stärkeren Stressoren äußern kann (Garcia et al., 2000; Marquez et al., 2002; Marti et al., 2001).

Während die Dauer der einzelnen Stressepisoden für eine nachfolgende Adaptation von relativ geringer Bedeutung zu sein scheint (z.B. Garcia et al., 2000; Hashiguchi et al., 1997), kommt der Frequenz der Stressorexposition vermutlich eine größere Bedeutung zu. So zeigten Ratten, die siebenmal einem zweiminütigen Immobilisationsstress ausgesetzt waren, keinen Unterschied zwischen der ersten und siebten Corticosteron- und ACTH-Reaktion, wenn die Stressexposition in 90-minütigen Intervallen durchgeführt wurde. Wurde das Intervall auf 60 oder 30 Minuten verkürzt, war hingegen eine Veränderung der Corticosteronreaktion im Sinne einer Adaptation zu beobachten (De Souza & Van Loon, 1982). Damit vergleichbar zeigte sich eine schnellere Adaptation der Corticosteronreaktion auf einen Wasserimmersionsstress bei Ratten, wenn das Interstimulusintervall statt 72 Stunden nur 24 Stunden betrug (De Boer et al., 1990). In einer weiteren Studie wurden Ratten einem einstündigen Immobilisationsstress ausgesetzt und zwar entweder alle sieben Tage, alle drei Tage, jeden zweiten Tag oder täglich für zwei Wochen. Am 15. Untersuchungstag wurde die Reaktion der Tiere mit der Reaktion stressnaiver Ratten verglichen. Die Plasmacorticosteronreaktion an Tag 15 war umso geringer, je hochfrequenter die Tiere zuvor gestresst wurden, in der Gruppe der täglich gestressten Tiere war überhaupt keine signifikante Reaktion mehr zu beobachten. Ferner wurde gezeigt, dass an Tag 15 die CRH hnRNA² und mRNA Expression im PVN mit steigender Stressorfrequenz verringert und

² Die heterogene nukleäre RNA (hnRNA) stellt eine Prekursorform der messenger RNA (mRNA) dar und spielt eine Rolle bei der Proteinbiosynthese. Umgebaut wird die hnRNA in translationsfähige mRNA durch den Prozess des „splicings“, in dem die hnRNA von den Introns befreit wird (Buselmaier & Tariverdian, 1999: 23ff.).

die AVP mRNA Expression erhöht war. Die Autoren interpretieren diesen Befund dahingehend, dass wiederholter Stress eine spezifische AVP Genexpression begünstigt, die möglicherweise durch verringertes Corticosteronfeedback gesteuert wird (Ma & Lightman, 1998).

In einer Reinterpretation der Daten von Ma und Lightman (1998) postulieren Leng und Russell (1998) folgenden Wirkmechanismus: Bei gleichartigen, sich wiederholenden Stressbelastungen wird immer die gleiche Teilmenge von paraventriculären Neuronen aktiviert, was zu einer Depletion von CRH und AVP sowie einem ausgleichenden Anstieg der Synthese von CRH und AVP führt. Wenn bei sich wiederholender Stimulation die Synthese von AVP stärker als die von CRH steigt und somit die Neuronen vermehrt AVP exprimieren, kommt es in der Folge zu einer weniger effektiven ACTH-Freisetzung. Aktiviert nun ein neuer Stressreiz eine andere Teilmenge paraventriculärer Neuronen, die mit der ursprünglichen Teilmenge überlappt, aktiviert dieser neue Stimulus unadaptierte CRH-Zellen und adaptierte Vasopressinzellen. Aufgrund der synergistischen Wirkungen von AVP und CRH an der Hypophyse (Gillies et al., 1982) kann die bei Stimulation durch adaptierte Zellen beobachtete verringerte Reaktivität der HHNA bei gemeinsamer Stimulation durch adaptierte und unadaptierte Zellen wieder aufgehoben sein. Die Autoren kommen zu dem Schluss, dass die CRH/ AVP-Neuronen im PVN über eine Art „molekulares Gedächtnis“ verfügen, das teilweise in Veränderungen des sekretorischen Phänotyps besteht.

Die biochemischen Konsequenzen einer Belastung mit chronisch intermittierenden Stressoren hängen von der Intensität und Frequenz des eingesetzten Stressors ab, so dass biologische Veränderungen, die aufgrund des Einsatzes sehr intensiver Stressoren gefunden wurden, nicht gezwungenermaßen auf mildere Stressoren übertragbar sind. Nach einer Literatursichtung stellen Marti und Armario (1998) einige biochemische Veränderungen zusammen, die aufgrund des Einsatzes intensiver Stressoren beobachtet wurden. Im einzelnen sind dies (a) eine adrenale Hypertrophie sowie verstärkte adrenocorticale Reaktionen auf ACTH, (b) erhöhte basale Corticosteronwerte bei in der Regel unveränderten ACTH-Werten, (c) eine verstärkte Expression des POMC Gens in der Adenohypophyse, (d) eine Downregulierung der CRH-Rezeptoren bei gleichzeitiger verstärkter Reaktion auf exogenes CRH, (e) eine verstärkte Expression von CRH und AVP Genen im PVN sowie (f) eine Downregulierung von hippocampalen Typ II Corticosteroidrezeptoren.

Die tierexperimentelle Literatur zusammenfassend kann festgehalten werden, dass in der Regel nach wiederholter Stressexposition eine Abnahme der hormonellen Reaktion erfolgt. Diese Reaktionsabnahme ist in Einklang mit der Zwei-Prozess-Theorie der Habituation umso wahrscheinlicher, je geringer die Intensität und die Frequenz der Stressorexposition sind. Ob die erfolgende Verringerung der Reaktivität auf biologische oder psychische Prozesse zurückzuführen ist, kann aufgrund der vorliegenden Studien nicht abschließend beurteilt werden. Vermutlich stellt die Stressorintensität einen modulierenden Faktor dar, wobei bei niedrigerer Stressintensität die Beteiligung kognitiver Faktoren wahrscheinlich ist. Neben der Habituation der Stressreaktion werden bei mehrfacher Stressexposition auch ausbleibende Veränderungen oder Sensitivierungen beobachtet. Als Gründe werden neben Laborfehlern zum Beispiel die Art des eingesetzten

Stressors, Deckeneffekte bei der Messung von Corticosteron oder die Höhe der Initialreaktion diskutiert.

2.2.3.5.2 Überlegungen zur Übertragbarkeit tierexperimenteller Befunde auf den Menschen

In dieser Arbeit soll keine Diskussion der Ethik des Tierexperimentes geführt werden. Eine neue Diskussion verschiedener Standpunkte, die in diesem Zusammenhang vertreten werden, findet sich beispielsweise bei Brom (2002). Einige Überlegungen zur Verallgemeinerbarkeit tierexperimenteller Daten sollen an dieser Stelle jedoch angeführt werden.

Labortiere unterscheiden sich von ihren in Freiheit lebenden Artgenossen. Der Wissenschaftssoziologe Amann (1994) spricht in diesem Zusammenhang von einer „wohldefinierten Rasse, bei deren Selektion unter anderem auf ihre Pflegeleichtigkeit unter Laborbedingungen geachtet wurde“. Beispielhaft sei das 1892 gegründete Wistar Institut genannt, zu dessen Zielen es gehörte, „perfektes, standardisiertes Material“ (d.h. Ratten; zit. nach Kindermann, 1997) zu erstellen, wobei nicht nur Züchtungen vorgenommen wurden, sondern auch Haltungsbedingungen standardisiert wurden (Tocher Clause, 1993). Dass die Laborhaltung Einfluss auf Untersuchungsergebnisse haben kann, zeigen verschiedene Experimente, die Unterschiede zwischen im Labor und in Freiheit aufgewachsenen Kontrolltieren belegen (z.B. Zernicki, 1991).

Ist eine Verallgemeinerung von Forschungsergebnissen schon innerhalb der untersuchten Spezies nur unter Vorbehalt möglich, stellt sich umso dringlicher die Frage nach der Übertragbarkeit der Daten auf den Menschen. Abgesehen von der unterschiedlichen Biologie von Versuchstieren und Menschen, seien beispielhaft zwei für die hier vorliegende Thematik besonders relevante Schwierigkeiten genannt: Erstens werden Tiere meist Stressoren ausgesetzt, die eine Gefahr für die Integrität des Organismus darstellen, und zweitens erfolgt die Teilnahme an der Untersuchung unter Zwang. Die biologischen und insbesondere psychologischen Interpretationen, die aus tierexperimentellen (Habituations-) Studien abgeleitet wurden, sind somit nur unter großem Vorbehalt auf den Menschen übertragbar.

Weit bedeutsamer für die Interpretation der Ergebnisse der hier vorliegenden Arbeit sind die bisher in humanexperimentellen Designs gewonnenen Daten zur Habituation, die im Folgenden dargestellt werden.

2.2.3.5.3 Humanexperimentelle Befunde

Im Vergleich zu der großen Menge an tierexperimentellen Befunden existieren relativ wenige, jedoch konsistentere Befunde in humanexperimentellen Untersuchungen zu hormonellen Veränderungen bei repetitivem Stress.

Bei wiederholter physischer Belastung zeigen sich in der Regel gleich bleibende hormonelle Reaktionen. Beispielsweise wurde an acht männlichen Probanden bei einer jeweils dreißigminütigen fahrradergometrischen Belastung bei 75% VO_{2max} an jedem der drei Untersuchungstage eine vergleichbare freie und Serumcortisolreaktion gemessen (O'Connor & Corrigan, 1987). Ferner konnte kein Unterschied in der Reaktion von Cortisol und ACTH auf eine fahrradergomet-

rische Belastung bis zur Erschöpfung bei zehn männlichen, hoch trainierten Skifahrern beobachtet werden, die diesem Belastungstest einmal in ihrer Trainingssaison und einmal in ihrer trainingsfreien Zeit unterzogen wurden (Ronsen et al., 2001).

In Untersuchungen zu hormonellen Veränderungen durch wiederholte psychische Belastung wird übereinstimmend eine Abnahme der hormonellen Reaktion nach mehrfacher Exposition mit gleichartigen Stimuli beobachtet. Levine (1978) untersuchte Militärrekruten, die im Rahmen ihrer Ausbildung zu Fallschirmspringern Trainings sprünge von einem 12 Meter hohen Turm absolvieren mussten. Dabei zeigte sich eine signifikante Abnahme der Plasmacortisolreaktion vom ersten zum zweiten Trainingstag. Bereits am fünften Trainingstag, an dem die dritte Messung vorgenommen wurde, waren keine signifikanten Cortisolreaktionen auf die Belastungssituation mehr zu erkennen. Im Mittel abnehmende freie Cortisolspiegel vom zweiten zum dritten Sprung beobachteten Deinzer und Mitarbeiter (1997) bei zehn männlichen und sechs weiblichen Teilnehmern eines Anfängerkurses für Fallschirmspringer. Alle drei Sprünge wurden am gleichen Untersuchungstag durchgeführt, jedoch zeigte ein nach den drei Sprüngen durchgeführter h-CRH-Test mit einem Kontrolltag vergleichbare Cortisolreaktionen, so dass keine allgemeine Veränderung der HHNA-Aktivität durch die mehrfache starke Stimulation angenommen werden muss. Eine genaue Analyse der Daten ergab, dass nur etwa die Hälfte der Teilnehmer eine Habituation der Cortisolreaktion zeigte (Decreaser), während die übrigen Teilnehmer gleich bleibende oder sogar sensitivierende Reaktionen zeigten (Increaser). Decreaser und Increaser unterschieden sich nicht in ihren Basalwerten, sondern in ihrer initialen Cortisolreaktion. Die Peak-Werte der Decreaser in der Initialreaktion lagen etwa 30 nmol/l höher als die entsprechenden Peak-Werte der Increaser und waren signifikant unterschiedlich ($p < .05$). Die hier aufgezeigte Bedeutung der Initialreaktion auf das nachfolgende Habituationsgeschehen steht in Einklang mit tierexperimentellen Befunden (Natelson et al., 1988). Insgesamt ist zu beachten, dass die in beiden Studien durch einen initialen Fallschirmsprung provozierten Cortisolreaktionen in ihrer Höhe weit über die berichtete Reaktion auf andere psychosoziale Stressoren hinausgehen. Offensichtlich stellt ein initialer Fallschirmsprung einen sehr intensiven Stressor dar.

In einer Untersuchung an 29 weiblichen und 20 männlichen gesunden Neugeborenen wurde deren Cortisolreaktion auf zwei im Tagesabstand durchgeführte Neugeborenenuntersuchungen gemessen. Der jeweils etwa sechs Minuten andauernde Stressor bestand neben dem Aus- und Ankleiden des Säuglings in einer Überprüfung von Reflexen, Pupillenreaktion, Muskel- und Hauttonus, einer Abtastung des Bauches und einer Hüftuntersuchung. Trotz gleich bleibender behavioraler Reaktion am ersten und zweiten Untersuchungstag konnte eine signifikante freie Cortisolreaktion auf den Stressor von im Mittel 0.40 $\mu\text{g/dl}$ auf 0.82 $\mu\text{g/dl}$ nur am ersten nicht jedoch am zweiten Untersuchungstag beobachtet werden. Die Autoren schließen aus diesen Befunden, dass für ein Habituations- (oder in diesem Fall sogar Extinktions-) -geschehen keine komplexen kognitiven Fähigkeiten notwendig sind, auch wenn ein Lerngeschehen wahrscheinlich ist (Gunnar et al., 1989).

Besonders interessant sind im vorliegenden Kontext Untersuchungen, in denen freie Rede oder das Lösen von Kopfrechenaufgaben vor Publikum als Stressor eingesetzt wurden. Die wenigen dazu existierenden Befunde sollen im Folgenden genauer beschrieben werden.

(i) Al'Absi und Mitarbeiter (1997) untersuchten 52 Männer im Alter von 20 bis 40 Jahren und setzte diese zwei 24-minütigen Belastungssituationen aus, die von einer 40-minütigen Pause unterbrochen waren. Eine der Belastungssituationen bestand aus verschiedenen Kopfrechenaufgaben, die andere Belastungssituation in freien Reden vor Publikum, wobei die Kopfrechenaufgaben ihrerseits von kurzen Ruhepausen unterbrochen waren und die freie Rede gesellschaftspolitische Themen aufgriff. Beide Belastungssituationen führten zu signifikanten Anstiegen von Cortisol und ACTH ($p < .01$), wobei jedoch keine Habituation von der ersten zur zweiten Belastungssituation beobachtet werden konnte. Vielmehr war eine deutlichere Reaktion auf die freie Rede zu beobachten, egal ob es sich dabei um die erste oder zweite Belastungssituation handelte.

(ii) In einer neueren Untersuchung wurden 20 männliche Erwachsene im Alter von 20 bis 32 Jahren zweimal im Wochenabstand einer 30-minütigen Belastung vor Publikum ausgesetzt, die sich zu jeweils einem Drittel aus dem Stroop-Test, einer Kopfrechenaufgabe und einer freien Rede zusammensetzte. An beiden Tagen kam es zu einem signifikanten Anstieg der ACTH- und Plasmacortisolwerte, wobei der Anstieg bei der ersten Stressexposition signifikant stärker war (beide $p < .01$). Die Gruppe wurde clusteranalytisch in so genannte „High Responder“ ($n=8$) und „Low Responder“ ($n=12$) unterteilt, wobei die High Responder an beiden Untersuchungstagen einen signifikanten Anstieg der Cortisol- und ACTH-Reaktion zeigten und ein Habituationseffekt nicht sichtbar wurde. Die Low Responder zeigten am zweiten Untersuchungstag keinen signifikanten Anstieg der Cortisol- und ACTH-Reaktion mehr. Kritisch an der hier vorgelegten Arbeit ist anzumerken, dass die Probanden den Autoren der Arbeit persönlich gut bekannt waren, was vermutlich den Grad der Neuheit und Unvorhersehbarkeit reduziert hat, mit dem typische Probanden in der ersten Belastungssituation eines Habituationsexperimentes konfrontiert sind. Ferner werden keine Informationen über den Medikationsstatus der Teilnehmer gegeben (Gerra et al., 2001).

(iii) Eine Stimulation mit dem TSST wurde an 63 männlichen Soldaten im Alter von 18 bis 26 Jahren vor und nach dem Besuch ihrer Grundausbildung vorgenommen (Hellhammer et al., 1997). Da sich diese Studie mit der Frage des Einflusses sozialer Hierarchien auf die Cortisolfreisetzung beschäftigte, wurde eine detaillierte Auswertung der Daten nur für die jeweils neun dominantesten und am wenigsten dominanten Rekruten dargestellt. Dennoch ist an der graphischen Darstellung der mittleren Reaktion der Gesamtgruppe auf den TSST zu erkennen, dass die freien Cortisolwerte am ersten TSST von etwa 6 nmol/l auf 12 nmol/l und im zweiten TSST von etwa 5 nmol/l auf 8 nmol/l anstiegen, was zumindest tendenziell als eine erfolgte Habituation verstanden werden kann. Interessanterweise zeigten die als subordinat klassifizierten Probanden an keinem der beiden Tage eine signifikante Cortisolreaktion, während die dominanten Rekruten an beiden Tagen eine überdurchschnittliche, von Tag 1 zu Tag 2 abnehmende Cortisolreaktion aufwiesen. Neben dem TSST wurden die Probanden auch zweimalig einem

Cooper-Test unterzogen, der darin besteht, innerhalb von 12 Minuten eine möglichst weite Strecke zu laufen. Während die basalen Cortisolspiegel sich nach der ersten Testdurchführung im Mittel mehr als verdoppelt hatten, kam es nach dem zweiten Cooper-Test zu keinerlei Anstieg der Cortisolwerte. Dies steht in Widerspruch mit den oben berichteten Befunden zu gleich bleibenden Reaktionen bei wiederholter physischer Belastung. Eine Erklärung für diesen widersprüchlichen Befund könnte sein, dass die Probanden zwischen den beiden Untersuchungszeitpunkten ein körperlich sehr intensives Training absolvierten, das einen Einfluss auf die zweite physische Belastung haben könnte. Die Autoren diskutieren in diesem Zusammenhang auch die Möglichkeit eines geringeren Engagements bei der zweiten Exposition; leider wird jedoch die objektiv erbrachte Leistung in den beiden Cooper-Tests nicht berichtet.

(iv) Ebenfalls habituierende Cortisolreaktionen zeigten sich in einer Untersuchung an 20 männlichen Studenten mit einem mittleren Alter von 22.4 Jahren, die fünf Mal im Tagesabstand dem TSST unterzogen wurden (Kirschbaum et al., 1995b). Im Mittel kam es an allen fünf Untersuchungstagen zu einem signifikanten Anstieg des freien Cortisols (alle $p < .05$), wobei der am ersten Untersuchungstag erfolgende Anstieg von im Mittel 14.3 nmol/l deutlich höher lag als die mittleren Anstiege an den folgenden vier Tagen, die zwischen 4.2 nmol/l und 7.2 nmol/l variierten. Entsprechend zeigten Kontrastanalysen eine im Vergleich zu den Folgetagen höhere AUC an Tag 1 ($p < .01$) und erbrachte eine Varianzanalyse einen signifikanten Haupteffekt „Tag“ ($p < .01$). Wurde die Gesamtgruppe anhand einer Clusteranalyse in Gruppen von High Respondern ($n=7$) und Low Respondern ($n=13$) getrennt, zeigten die High Responder an allen Untersuchungstagen signifikante Cortisolanstiege (alle $p < .001$, außer Tag 3: $p < .05$), jedoch nur einen Trend zu einer höheren Reaktion an Tag 1 im Vergleich zu den vier Folgetagen ($p = .06$). Die Low Responder zeigten initial ebenfalls eine signifikante Cortisolreaktion ($p < .01$), die jedoch niedriger war als die der High Responder. An den vier folgenden Untersuchungstagen waren signifikante Cortisolanstiege nicht mehr zu beobachten. Diese Studie steht in Einklang mit den tierexperimentellen Befunden von Dhabhar und Mitarbeitern (1997), die ebenfalls eine ausbleibende Habituation bei hoher Initialreaktion zeigen konnten; ferner stehen die Befunde in Einklang mit der Arbeit von Gerra und Mitarbeitern (2001). In beiden Untersuchungen ergab sich clusteranalytisch ein Anteil von einem Drittel Respondern und zwei Dritteln Non Respondern und in beiden Untersuchungen zeigte die Gruppe der Low Responder nach dem ersten Untersuchungstag keine signifikanten Reaktionen mehr.

(v) In einer neueren Untersuchung (Schommer, 2002) wurde die Reaktion von 38 männlichen und 27 weiblichen Probanden im Alter von 19 bis 50 Jahren auf dreimalige TSST-Exposition in jeweils vierwöchigem Abstand untersucht. 22 weitere Teilnehmer wurden von dem Experiment ausgeschlossen, da sie auf die initiale Stressbelastung eine Reaktion von weniger als 2.5 nmol/l freiem Cortisol zeigten. Insgesamt zeigten die 65 Probanden sowohl im freien Cortisol als auch im Gesamtcortisol und im ACTH eine signifikante Reaktion auf alle drei Stressbelastungen mit dem TSST (alle $p < .001$). Einfaktorielle Varianzanalysen wiesen auf signifikante Reaktionsunterschiede zwischen den Untersuchungstagen hin, die in Richtung einer Habituation der Reaktion in allen drei Maßen zu interpretieren war (alle $p < .001$). Eine weitere Analyse der Daten zeigte, dass diese Reduktion der Reaktion für das freie und das Gesamtcortisol auf die Veränderung

von Tag 1 zu Tag 2 beschränkt war, während im ACTH eine weitere Reduktion an Tag 3 zu beobachten war. Auch in dieser Untersuchung wurde eine clusteranalytische Aufteilung der Stichprobe in eine Gruppe von 30 High Respondern und 35 Low Respondern vorgenommen. Unter Berücksichtigung der 22 ausgeschlossenen Teilnehmer, die ansonsten eher der Gruppe der Low Responder zugeordnet wären, ergibt sich ein mit bisherigen Arbeiten vergleichbares Verhältnis von High und Low Respondern (Gerra et al., 2001; Kirschbaum et al., 1995b). Sowohl in der Gruppe der High Responder als auch in der Gruppe der Low Responder wurden an allen drei Untersuchungstagen signifikante Anstiege im freien Cortisol, Gesamtcortisol und im ACTH beobachtet. Signifikante Interaktionseffekte, die als unterschiedliche Habituationen über die drei TSST-Expositionen zwischen High und Low Respondern interpretiert wurden, fanden sich nur für das freie Cortisol und das ACTH. Im freien Cortisol zeigte sich eine geringere Habituation der High Responder von Tag 1 zu Tag 2 ($p < .05$), jedoch eine stärkere Habituation von Tag 1 zu Tag 3 ($p < .001$) im Vergleich zu den Low Respondern. Im ACTH zeigten High Responder im Vergleich zu Low Respondern eine stärkere Habituation von der Initialreaktion zu TSST 3 und von der Zweitreaktion zu TSST 3 (beide $p < .01$).

Insgesamt deuten die vorliegenden humanexperimentellen Untersuchungen darauf hin, dass wiederholte physische Belastung keine Veränderung der HHNA-Reaktion hervorruft, während wiederholte psychische Belastung zu im Mittel abnehmenden Reaktionen führt. Diese Reaktionsabnahme zeigte sich in der Regel am deutlichsten von der ersten zur zweiten Stressexposition. Durch Untersuchung von Teilstichproben konnte gezeigt werden, dass verschiedene Subgruppen von Personen unterschiedliche Habituationen zeigen, wobei wie in den tierexperimentellen Daten auf die Bedeutung der Initialreaktion hingewiesen wurde.

Verschiedene in Hinblick auf ihr prinzipielles Studiendesign interessante humanexperimentelle Arbeiten zur Habituation der HHNA-Reaktion auf wiederholten Stress führten deshalb nicht zu verwertbaren Ergebnissen, da der ausgewählte Stressor selbst initial keine bedeutsame Cortisol- beziehungsweise ACTH-Reaktion provozieren konnte. Im Bereich physischer Stressoren betrifft dies Versuche, die Habituation an einen Kältereiz aufzuzeigen (Kok et al., 1995; Marino et al., 1998), im Bereich psychischer Stressoren vor allem rein kognitive Testverfahren wie beispielsweise die verbale Beschreibung der Lösung eines Puzzles (Kok et al., 1995), das Lösen von Kopfrechenaufgaben (Jorgensen et al., 1990) oder eine Mischung verschiedener Stressoren wie zum Beispiel Puzzle, Kopfrechnen und freie Rede (Epel et al., 2000).

2.2.4 Intervenierende Variablen der Aktivität der Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrindenachse

Selbst bei Kontrolle der äußeren Faktoren wie Tageszeit, Schlaf-Wach-Rhythmus oder Nahrungsaufnahme ist die basale und stimulierte Aktivität der HHNA durch eine sehr hohe intraindividuelle Variabilität gekennzeichnet. Einige wichtige Quellen dieser Varianz werden im Folgenden beschrieben, wobei dem Einfluss genetischer Faktoren aufgrund seiner Bedeutung für die vorliegende Arbeit ein eigenes Kapitel (Kap. 2.4.3.1) vorbehalten ist.

2.2.4.1 Lebensalter

Während 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), sind die Befunde im Humanbereich heterogener. Verschiedene Übersichtsarbeiten (z.B. Seeman & Robbins, 1994) deuten auf einen eher geringen Einfluss des Lebensalters auf die basale HHNA-Aktivität bei gesunden Probanden hin. Diese Befundlage wird auch gestützt durch Ergebnisse der repräsentativen „Massachusetts Male Aging Study“ (Gray et al., 1991), in der an 1709 Probanden kein Zusammenhang zwischen dem Lebensalter und der basalen HHNA-Aktivität gefunden werden konnte. Dennoch finden sich auch einige Studien, die eine erhöhte (Dodt et al., 1994; Ferrari et al., 1995; Van Cauter et al., 1996) oder erniedrigte (Drafta et al., 1982; Ferrari et al., 2001; Greenspan et al., 1993; Sharma et al., 1989) basale HHNA-Aktivität im Alter zeigen konnten. Bezüglich des Alterseinflusses auf die Reaktivität der HHNA liegen ebenfalls kontroverse Befunde vor. Während Kudielka und Mitarbeiter (2000b) keinen Unterschied in der adrenocorticalen Reaktion junger und alter Männer auf den TSST fanden, zeigten sich in anderen Studien bei älteren im Vergleich zu jüngeren Probanden erhöhte (Gotthardt et al., 1995) oder verminderte (Lindheim et al., 1992) Cortisolreaktionen auf psychosoziale Belastung. Beispielhaft für einen möglichen Alterseffekt bei pharmakologischer Stimulation soll eine Studie von Dodt und Mitarbeitern (1991) angeführt werden, in der eine erhöhte Cortisol- und ACTH-Reaktion auf kombinierte Gabe von Vasopressin und h-CRH bei älteren im Vergleich zu jüngeren Menschen gefunden wurde. Zusammenfassend muss dennoch festgehalten werden, dass trotz einiger gegenteiliger Befunde der Einfluss des Lebensalters auf die HHNA-Aktivität gering zu sein scheint. Gegenteilige Befunde könnten möglicherweise auf eine Konfundierung von Alters- und Geschlechtseinflüssen zurückzuführen sein (vgl. Kirschbaum & Hellhammer, 1999).

2.2.4.2 Geschlecht

Auch bezüglich des Geschlechtseinflusses zeigen tierexperimentelle Daten deutlich klarere Befunde als Studien im Humanbereich. Sowohl basale als auch pharmakologisch oder durch psychischen Stress stimulierte Corticosteronwerte sind bei weiblichen Ratten deutlich höher als bei männlichen Ratten (Brett et al., 1986; Critchlow et al., 1963; Griffin & Whitacre, 1991; Kitay, 1961; Ogilvie & Rivier, 1997; Rivier, 1999; Weinstock et al., 1998), wobei ein Zusammenhang mit Geschlechtshormonen aufgezeigt werden konnte (Critchlow et al., 1963; Ogilvie & Rivier, 1997; Rivier, 1999; Weinberg et al., 1982). Im Humanexperiment ist die Befundlage widersprüchlicher. Horrocks und Mitarbeiter (1990) sowie Roelfsema und Mitarbeiter (1993) zeigten eine bei Männern höhere Basissekretion von ACTH bei vergleichbarem gebundenem Plasma-cortisol, was für eine höhere Nebennierenrindensensitivität für ACTH bei Frauen spricht (Kirschbaum et al., 1999). In anderen Studien fanden sich bei Männern auch höhere Basiscortisolwerte als bei Frauen (Laudat et al., 1988; Olsson et al., 1989; Schöneshöfer & Wagner, 1977). Bezüglich des Verlaufs der freien Cortisolspiegel in der ersten Stunde nach dem Erwachen zeigen Frauen einen gleichen oder stärkeren Anstieg und einen verzögerten Abfall der Cortisolwerte als Männer (Kudielka & Kirschbaum, in press; Pruessner et al., 1997c; Wüst et al.,

2000b). Während die adrenocorticale Reaktion auf physische Belastung offensichtlich nicht durch das Geschlecht moderiert wird (Friedmann & Kindermann, 1989; Kirschbaum et al., 1992b; Kraemer et al., 1989), fand sich in einigen Studien ein Geschlechtseinfluss auf die HHNA unter psychosozialer Belastung. Männer zeigen einen signifikant höheren Anstieg des ACTHs und des freien Cortisols, nicht jedoch des gebundenen Cortisols auf psychosoziale Belastung (Kirschbaum et al., 1999, 1992b; Kudielka et al., 2000a). Beispielhaft für unterschiedliche Reaktionen von Männern und Frauen auf pharmakologische Belastung sei eine Studie von Heuser und Mitarbeitern (1994b) genannt, die bei älteren Frauen im Vergleich zu älteren Männern eine deutlich verringerte adrenocorticale Reaktion auf einen kombinierten Dexamethason/h-CRH-Test fanden.

2.2.4.3 Sexualsteroid und Zyklusphase

Eine wachsende Anzahl von Befunden deutet darauf hin, dass die beobachteten Geschlechtsunterschiede in der Reaktivität der HHNA durch Sexualsteroid und den menstruellen Zyklus moderiert werden können. Im Tierexperiment führt Ovariectomie zu verringerter HHNA-Reaktivität, während Östradiolgabe die HHNA stimuliert (Critchlow et al., 1963; Lesniewska et al., 1990; Norman et al., 1992). Übereinstimmend damit zeigen kurzzeitig östradiolsubstituierte junge Männer erhöhte ACTH- und Cortisolreaktionen auf psychosoziale Belastung (Kirschbaum et al., 1996). Bei postmenopausalen Frauen, die sich einer zweiwöchigen Behandlung mit Dehydroepiandrosteron (DHEA; Vorläuferhormon der Sexualsteroid) unterzogen, konnte ebenfalls eine erhöhte ACTH-Reaktion auf psychosoziale Belastung beobachtet werden (Kudielka et al., 1998). Untersuchungen an Ratten zeigen die höchsten basalen und stimulierten Cortisol- und ACTH-Werte um den Zeitpunkt der Ovulation (Carey et al., 1995; Viau & Meaney, 1991), während Humanexperimente weniger einheitliche Befunde erbrachten. Abplanalp und Mitarbeiter (1977) konnten keinen Zusammenhang zwischen der Zyklusphase und der adrenocorticalen Stressreaktion aufzeigen. Hingegen zeigten Kirschbaum und Mitarbeiter (1999), dass Frauen in der Lutealphase des Zyklus mit Männern vergleichbare freie Cortisolreaktionen auf psychosoziale Belastung aufweisen, während Frauen in der Follikelphase und Frauen unter Medikation mit oralen Kontrazeptiva signifikant niedrigere Reaktionen zeigen. Diese verringerte Reaktivität führen die Autoren zumindest teilweise auf östradiol-induzierte Veränderungen der CBG-Spiegel zurück.

2.2.4.4 Nikotin

Zahlreiche Studien belegen einen stimulierenden Einfluss von akutem Nikotinkonsum auf die HHNA, der sowohl bei Nichtrauchern als auch bei habituellen Rauchern zu beobachten ist (Gossain et al., 1986; Kirschbaum et al., 1992b; Newhouse et al., 1990; Pomerleau et al., 1983; Pomerleau & Pomerleau, 1990; Seyler et al., 1984, 1986). Es gibt deutliche Hinweise darauf, dass chronischer Konsum von Nikotin sowohl die basale als auch die stimulierte HHNA beeinflusst. Im Vergleich zu Nichtrauchern zeigen Raucher erhöhte Cortisolwerte im Tagesmittel (Messung alle 20 Minuten über 12 Stunden; Kirschbaum et al., 1992b). Ferner konnte in verschiedenen Studien eine bei Rauchern verringerte Cortisolreaktion auf psychosoziale Stimulation und eine Tendenz zu geringerer adrenocorticaler Reaktion auf CRH-Gabe gezeigt werden

(Kirschbaum et al., 1994; 1993b). Die Stimulation der CRH-Freisetzung durch Nikotin wird vermutlich über eine Stimulation zentraler cholinergischer Rezeptoren ausgelöst (Fuxe et al., 1989). Ferner scheint dem Nucleus tractus solitarii, für den eine selektive und dosisabhängige Sensitivität für Nikotin aufgezeigt werden konnte und dessen noradrenerge und adrenerge Bahnen direkt in den PVN ziehen, eine besondere Bedeutung zuzukommen (Matta et al., 1998). Ein Zusammenhang zwischen habituellem Nikotinkonsum und der Cortisolreaktion im DST scheint nicht vorzuliegen (z.B. Hautanen & Adlercreutz, 1993).

2.2.4.5 Körperzusammensetzung

Eine Vielzahl von Studien weist auf einen Zusammenhang zwischen einem hohen Anteil an intra-abdominalem, visceralem Fett³ (a-BFD; abdominal body fat distribution) und einer hyperaktiven HHNA hin (z.B. Bjorntorp, 1995; Marniemi et al., 2002; Pasquali & Vicennati, 2000). Einige Befunde deuten darauf hin, dass Personen mit hoher a-BFD eine erhöhte Clearance Rate von Cortisol aufweisen. So fanden Vicennati und Pasquali (2000) bei Personen mit hoher a-BFD eine erhöhte ACTH- und Cortisolreaktion auf den CRH/AVP-Test und eine geringere Menge an Urincortisol. Ferner konnte gezeigt werden, dass bei gleichem Body Mass Index Personen mit hoher a-BFD unter basalen Bedingungen höhere ACTH-Werte, aber ähnliche Cortisolwerte hatten wie Personen mit geringer a-BFD (Ljung et al., 2002). Nach Stimulation mit einem CRH-Test und Laborstress zeigten die Gruppen vergleichbare ACTH-Werte bei niedrigeren Cortisolwerten der Personen mit hoher a-BFD. Pasquali und Vicennati (2000) gehen von einer zentral vermittelten Veränderung der Dynamik der ACTH-Freisetzung aus und nehmen ferner auf peripherer Ebene eine supranormale Veränderung der Cortisolproduktion in der Leber und im visceral adipösen Gewebe an. Vermutet wird hier eine verstärkte Inaktivierung von Cortisol durch 5 α -Reduktase und eine verringerte Regeneration von Cortisol in der Leber durch 11 β -Hydroxysteroid-Dehydrogenase vom Typ 1 (11 β -HSD1; z.B. Bjorntorp & Rosmond, 2000; Sandeep & Walker, 2001; Walker, 2001). Verschiedene Studien (Bjorntorp, 1991; Rebuffe-Scrive et al., 1988) bringen eine hohe a-BFD in Zusammenhang mit hoher Stressvulnerabilität und daraus resultierender häufiger Cortisolexposition.

2.2.4.6 Geburtsgewicht und Schwangerschaftsdauer

Geringes Geburtsgewicht und kurze Schwangerschaftsdauer⁴ sind die wichtigsten Indikatoren schädlicher pränataler Einflüsse. In 65% der Untersuchungen in diesem Forschungsbereich werden einer oder beide Indikatoren herangezogen, um schädliche pränatale Einflüsse zu operationalisieren (vgl. Wadhwa, 1998). Es kann mittlerweile als gesichert gelten, dass ein Zusammenhang zwischen schädlichen pränatalen Einflüssen, die mit geringem Geburtsgewicht ein-

³ Intra-abdominelles oder viscerales Fett ist im Gegensatz zu peripherem Fettgewebe stärker durchblutet und verfügt über eine bis zu vierfach erhöhte Anzahl von Glucocorticoidrezeptoren (Pedersen et al., 1994).

⁴ In Einklang mit den Kriterien der „World Health Organization“ (WHO, 1977) wird in der Mehrzahl der Studien geringes Geburtsgewicht als <2.500 g und kurze Schwangerschaftsdauer als <37 Wochen definiert. Einige Studien grenzen ferner ein sehr geringes Geburtsgewicht (<1.500 g oder <1.000 g) und eine sehr kurze Schwangerschaftsdauer (<32, 33 oder 34 Wochen) ab (vgl. Berkowitz & Papiernik, 1993).

hergehen, und dem Auftreten verschiedener kardiovaskulärer und metabolischer Erkrankungen (z.B. Bluthochdruck, koronare Herzerkrankungen, Diabetes mellitus vom Typ 2, Hyperlipidämie) besteht (Barker, 1995; Fall et al., 1995; Hales et al., 1991; Stein et al., 1996). In Einklang mit diesen später unter dem Stichwort „Barker-Hypothese“ oder „fetal origins-hypothesis“ bekannt gewordenen Befunden, finden sich auch Veränderungen in der HHNA-Aktivität bei Personen mit niedrigem Geburtsgewicht und geringer Schwangerschaftsdauer. Tierexperimentelle Untersuchungen (z.B. Cock et al., 2001; Seckl et al., 2000; Weinstock et al., 1992) zeigen relativ übereinstimmend einen Zusammenhang zwischen schädlichen pränatalen Einflüssen und einer meist im Sinne eines hyperaktiven Systems dysregulierten HHNA, während humanexperimentelle Untersuchungen widersprüchlichere Ergebnisse liefern. In Einklang 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) sowie höhere Reaktionen auf Stimulation mit 1 µg ACTH₁₋₂₄ (Levitt et al., 2000; Reynolds et al., 2001) bei erwachsenen Personen mit niedrigem Geburtsgewicht. Ein Einfluss des Geburtsgewichts auf die Cortisolwerte nach Gabe von Dexamethason konnte hingegen nicht gefunden werden (Reynolds et al., 2001).

2.2.4.7 Psychologische Konzepte

Es existiert eine ganze Reihe von Studien, in denen ein Zusammenhang zwischen der Regulation der HHNA und verschiedenen mittels Fragebögen erhobenen psychologischen Konzepten untersucht wurde. Während in einigen dieser Untersuchungen Zusammenhänge aufgedeckt werden konnten, liegt ebenfalls eine Reihe von Untersuchungen vor, in denen solche Beziehungen nicht dokumentiert werden konnten.

In nur wenigen Studien findet sich ein Zusammenhang zwischen der subjektiv berichteten Stressbelastung und der HHNA-Funktion. Relativ konsistente Zusammenhänge scheinen jedoch zu der Cortisol Aufwachreaktion zu bestehen, die bei Probanden mit hoher chronischer Stressbelastung höher ausfällt (Schulz et al., 1998; Steptoe et al., 2000; Wüst et al., 2000a). Hingegen konnte für ein Cortisol Tagesprofil kein Zusammenhang der subjektiv wahrgenommenen Stressbelastung dokumentiert werden (van Eck et al., 1996a). Roy und Mitarbeiter (2001) konnten kürzlich 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.

Bezüglich der Ängstlichkeit liegen ebenfalls sehr heterogene Befunde vor. Beispielsweise konnte während des Golfkrieges an israelischen Einwohnern in Kriegsgebieten kein Zusammenhang zwischen basalen Cortisolwerten und der berichteten Ängstlichkeit aufgezeigt werden (Weizman et al., 1994). Bei Betrachtung eines belastenden Films über einen Zeitraum von zwei Stunden 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.

Während die Assoziation zwischen klinisch manifester Depression und Cortisolspiegeln relativ gut untersucht ist (Checkley, 1996), sind die Befunde bezüglich depressiver Verstimmungen im Bereich der Untersuchung gesunder Probanden heterogener. Während van Eck und Mitarbeiter (1996b) keinerlei Zusammenhang zwischen selbstberichteter Depressivität und der Reaktion auf einen psychosozialen Stressor aufdeckten, zeigten Grossi und Mitarbeiter (1998) niedrigere basale und stimulierte Cortisolwerte bei Personen, die sich als depressiv beschrieben. Im Gegensatz dazu zeigten Kirschbaum und Mitarbeiter (1995b) bei Probanden, die über fünf Tage hinweg gleichermaßen starke Cortisolreaktionen auf den TSST zeigten, im Vergleich zu weniger stark reagierenden Probanden ein erhöhtes Maß an Depressivität.

Zorrilla und Mitarbeiter (1995) konnten einen positiven Zusammenhang zwischen dem Selbstwertgefühl und basalen Cortisolwerten aufzeigen, ferner zeigte sich eine negative Korrelation zwischen dem Selbstwertgefühl und der Cortisolreaktion auf eine Belastung durch Fahrsimulation (Seeman et al., 1995). Schließlich wurden höhere adrenocorticale Stressreaktionen bei Probanden mit niedrigerem Selbstwertgefühl nach wiederholter Belastung mit dem TSST beobachtet (Kirschbaum et al., 1995b).

In einigen Untersuchungen konnte kein Zusammenhang zwischen dem TSST und verschiedenen Persönlichkeitskonstrukten aufgezeigt werden (Kirschbaum et al., 1992a; Schommer et al., 1999). Bei einer Subgruppenbildung konnte hingegen gezeigt werden, dass sich Personen mit konsistent hohen Cortisolreaktionen als weniger geachtet und weniger extravertiert beschreiben und über geringere internale Kontrollüberzeugungen sowie ein geringeres Selbstkonzept eigener Fähigkeiten berichten (Kirschbaum et al., 1995b). In einer weiteren Studie konnte gezeigt werden, dass höhere Korrelationen zwischen Persönlichkeitseigenschaften und Cortisolwerten aufzudecken sind, wenn die Cortisolreaktionen über mehrere Messzeitpunkte aggregiert werden (Pruessner et al., 1997a).

2.3 Kardiovaskuläre Grundlagen

Im folgenden Kapitel soll ein Überblick über die Funktion des kardiovaskulären Systems (Herz-Kreislauf-System) gegeben werden. Nach einer kurzen Darstellung von Aufbau und Aufgaben dieses Systems (Kap. 2.3.1) werden die Grundprinzipien der Herz- (Kap. 2.3.2) und Blutdruckregulation (Kap. 2.3.3) dargestellt. In einem weiteren Kapitel werden Befunde zum kardiovaskulären System unter einmaliger und wiederholter Belastung aufgezeigt (Kap. 2.3.4). Abschließend werden einige mögliche Moderatorvariablen angeführt, die einen Einfluss auf die Funktion des kardiovaskulären Systems haben könnten (Kap. 2.3.5).

2.3.1 Aufbau und Aufgaben des kardiovaskulären Systems

Das Zentrum des kardiovaskulären Systems (vgl. Abbildung 9) ist das Herz, ein kegelförmiges, muskulöses, etwa 300 g schweres Hohlorgan, das durch eine Scheidewand in eine linke und rechte Hälfte unterteilt ist. Beide Teilsysteme bestehen jeweils aus einem Vorhof (Atrium) und einer Kammer (Ventriculus). Durch seine Muskelkraft und unter Beteiligung der Atrioventrikular-, Aorten- und Pulmonalklappen sowie der Leisten an den Hohlvenenmündungen wirkt das Herz

als Druck- und Saugpumpe. Durch den Wechsel von Muskelkontraktion und -erschaffung sorgt es für den Transport des Blutes in sein Kreislaufsystem, wobei zwischen dem Körperkreislauf und dem Lungenkreislauf unterschieden wird.

Über den linken Vorhof und die linke Kammer wird das sauerstoffreiche Blut über die Aorta in den Körperkreislauf freigesetzt und gelangt über parallel geschaltete Blutgefäße zu den Körperorganen und zum Kopfbereich. Die vom Herzen wegführenden Gefäße werden als Arterien bezeichnet, die sich mit wachsendem Abstand zum Herzen in kleinere Arterien, Arteriolen und Kapillaren verzweigen. In diesen Kapillargebieten findet der

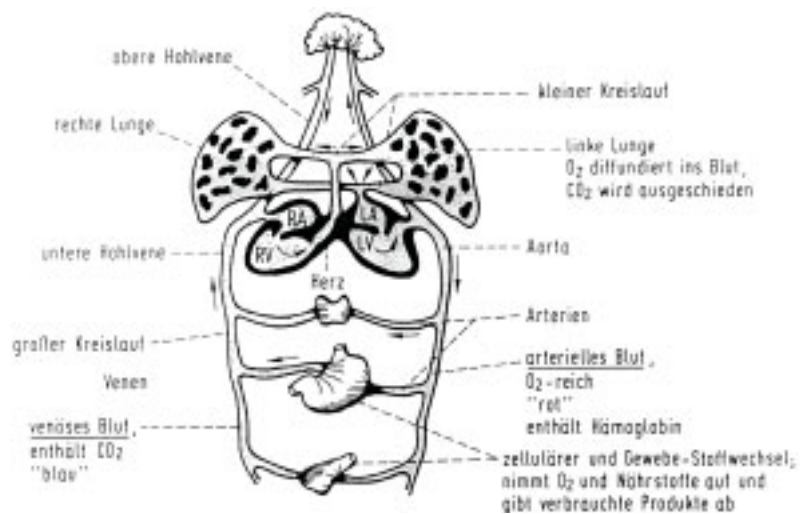


Abbildung 9: Das kardiovaskuläre System (aus: Schandry, 1998, S. 124).

Sauerstoffaustausch zwischen dem Blut und den umliegenden Zellen statt. Das sauerstoffarme Blut wird über die Venolen und Venen wieder aus den Organen abtransportiert und schließlich durch die untere beziehungsweise obere Hohlvene zunächst in den Vorhof und dann in die Kammer der rechten Herzhälfte zurückgeleitet. Von hier aus wird das CO₂-beladene Blut über die Lungenarterien in den Lungenkreislauf gepumpt, mit Sauerstoff angereichert und über die Lungenvenen wieder in den linken Vorhof zurückgeleitet.

Da das kardiovaskuläre System das Blut zu den Körperorganen transportiert, stellt es ein wichtiges Transportsystem dar. Thews und Mitarbeiter (1989) spezifizieren sechs Aufgaben des kardiovaskulären Systems, nämlich den „Transport von (1) Atemgasen, Nährstoffen und Metaboliten des Zellstoffwechsels, (2) Wasser und Elektrolyten im Dienste des Wasser- und Mineralhaushalts, (3) Säuren- und Basen zur pH-Regulation, (4) Wärme zur Oberfläche im Dienste der Temperaturregulation, (5) hormonalen Informationsträgern und (6) zellulären und humoralen Abwehrsystemen“. Die große Bedeutung des kardiovaskulären Systems für den Organismus spiegelt sich unter anderem darin wider, dass bereits nach einem Ausfall von wenigen Sekunden Funktionsstörungen und nach wenigen Minuten erste irreparable Schäden im Hirn auftreten können (Roche, 1993; Schandry, 1998; Thews et al., 1989).

2.3.2 Die Herzfunktion

Zur Darstellung der Herzfunktion werden im Folgenden die Herzaktion (Kap. 2.3.2.1) und das Erregungsleitungssystem (Kap. 2.3.2.2) kurz beschrieben. Ein weiteres Kapitel beschäftigt sich mit der neuralen Beeinflussung der Herzaktion (Kap. 2.3.2.3). Als wichtiger, in dieser Studie zum Einsatz gekommener Indikator der Herzaktion, wird in einem abschließenden Kapitel die Herzrate (Kap. 2.3.2.4) genauer beschrieben.

2.3.2.1 Herzaktion

Unter der Herzaktion wird eine sich zyklisch wiederholende Tätigkeit verstanden, die aus vier, in beiden Herzhälften ungefähr zeitgleich ablaufenden Phasen besteht: In der Phase der Kammerfüllung (1) fließt das in den Vorhöfen gesammelte venöse Blut durch die Atrioventrikularklappen in die Ventrikel. Die nachfolgende Anspannung der Herzmuskelfasern (2) führt zur Schließung der Atrioventrikularklappen und bei steigendem Druck zur Öffnung der Aorten- beziehungsweise Pulmonalklappe, wodurch eine Austreibung des Blutes in die Arterien (3) erfolgt. Durch die Erschlaffung der Kammermuskulatur (4) schließen sich die beiden Arterienklappen und das wieder in den Vorhöfen angesammelte Blut führt zur Auslösung eines neuen Herzschlages (Birbaumer & Schmidt, 1989; Roche, 1993).

2.3.2.2 Erregungsleitungssystem

Die rhythmische Herzaktion funktioniert unabhängig von äußeren Reizen und wird durch Impulse aus dem Herz selbst ausgelöst. Diese so genannte Autorhythmie wird durch ein spezielles Muskelfasernetz ermöglicht, das sich funktionell und morphologisch von den übrigen Fasern des Arbeitsmyokards unterscheidet und speziell der Erregungsbildung dient.

Das primäre Erregungsbildungszentrum ist der Sinusknoten (Keith-Flack Knoten). Von dort ausgehend breitet sich die Erregung zunächst über das Arbeitsmyokard der Vorhöfe aus und führt dort zur Kontraktion. Eine leichte Verzögerung in der Weiterleitungsgeschwindigkeit bis zum Atrioventrikularknoten (AV-Knoten) garantiert, dass die Aktivierung der Kammermuskulatur erst nach Beendigung der Vorhofkontraktion aktiviert wird. Vom AV-Knoten setzt sich die Erregung in das His-Bündel mit seinen Kammerschenkeln fort und erreicht schließlich die Purkinje-Fasern, die in das Arbeitsmyokard übergehen. Unter Ruhebedingungen beträgt der Sinusrhythmus und damit die Herzrate etwa 70 Schläge pro Minute (bpm). Fällt der Sinusknoten bei einem nicht gesunden Herzen aus, kann als sekundäres Erregungsbildungszentrum der AV-Knoten (40-60 bpm) und als tertiäres Erregungsbildungszentrum auch das His-Bündel (20-40 bpm) die Schrittmacherfunktion übernehmen (Schandry, 1998; Thews et al., 1989).

2.3.2.3 Nervale Beeinflussung der Herzaktion

Aufgrund der Autorhythmie des Herzens haben die Herznerven nur modulierenden Einfluss und können die Herzaktion durch die zum vegetativen Nervensystem gehörenden efferenten Herznerven den äußeren Bedingungen und den Bedürfnissen des Organismus anpassen. Die efferenten Herznerven beeinflussen insbesondere die Herzfrequenz (chronotrope Wirkung), die Geschwindigkeit der atrioventrikulären Erregungsüberleitung (dromotrope Wirkung), die Kontraktionskraft (inotrope Wirkung) und die Erregbarkeit des Herzens (bathmotrope Wirkung), wobei Sympathikus und Parasympathikus auf diese Qualitäten der Herzarbeit einen antagonistischen Einfluss ausüben. Die Stärke des Einflusses sympathischer und parasympathischer Wirkung ist aufgrund der unterschiedlich starken Innervation der einzelnen Herzabschnitte durch die beiden Teile des vegetativen Nervensystems nicht für alle vier genannten Wirkungen gleichermaßen stark ausgeprägt (Übersicht bei Thews et al., 1989). Es kann jedoch festgehalten werden, dass die Transmitter der sympathischen Herznerven (Noradrenalin und in geringerem Maße Adrena-

lin) ihre stimulierenden Effekte über β_1 -Rezeptoren an der Membran der Herzmuskelzellen ausüben, während der Parasympathikus mit seiner Überträgersubstanz Acetylcholin hemmend auf die Herzaktivität einwirkt. In Ruhebedingungen unterliegt das Herz vor allem der Steuerung durch den Vagus, erst bei stärkerer Belastung nimmt die Bedeutung sympathischer Aktivierung zu.

Neben der efferenten Innervation verlaufen im Sympathikus und im Vagus auch afferente Fasern. Es wird davon ausgegangen, dass die dem Sympathikus zugeordneten Fasern die Schmerzempfindung bei Durchblutungsstörungen des Herzens vermitteln, während die im Vagus verlaufenden Fasern, die ihren Ursprung in den Mechanorezeptoren der Vorhöfe und des linken Ventrikels haben, auf Zunahme der aktiven Muskelspannung ansprechen (A-Rezeptoren) und bei passiver Wanddehnung erregt werden (B-Rezeptoren). Die sympathischen Afferenzen führen vor allem zu einer Aktivierung des zentralen Sympathikus und können dadurch zum Beispiel einen Anstieg des Blutdrucks oder der Herzrate bewirken. Zentren im Hypothalamus, beeinflusst von der Hirnrinde, dem limbischen System sowie dem Vagus Kern verarbeiten die Afferenzen aus den Mechanorezeptoren (Birbaumer & Schmidt, 1989; Roche, 1993; Schandry, 1998; Schütz et al., 1982; Thews et al., 1989).

2.3.2.4 Parameter der Herzarbeit: die Herzrate

Es existieren verschiedene Parameter der Herzarbeit, die für psychophysiologische Untersuchungen von Interesse sind. Neben dem Herzzeitvolumen, das ein Maß für das pro Zeiteinheit durch das Herz gepumpte Blutvolumen darstellt, gehört dazu insbesondere die Kontraktionskraft des Herzens, die über die Messung der Änderungsgeschwindigkeit des Drucks an der Arteria carotis gemessen werden kann. Dieser relativ aufwändig zu erhebende Indikator der Herzarbeit ist insofern interessant, als dass seine Steuerung im Gegensatz zur Steuerung der Herzfrequenz überwiegend sympathisch erfolgt.

Der am häufigsten verwendete Indikator der Herzarbeit ist die Herzrate. Sie ist definiert als die Zahl der Herzaktionen pro Zeiteinheit und liegt beim erwachsenen Menschen in Ruhe bei etwa 70 bis 80 Schlägen/Minute. Die Herzrate unterliegt einer circadianen Rhythmik, die über das sympathische Nervensystem durch den Nucleus suprachiasmaticus gesteuert wird (Warren et al., 1994). Trotz prinzipiell deutlich schwankender Herzraten konnte im Mittel eine niedrigere Herzrate in der Nacht verglichen zum Tag beobachtet werden. Minimale mittlere Herzraten wurden zwischen 03:00 Uhr und 05:00 Uhr, die höchsten Herzraten am späten Morgen beobachtet (Kostis et al., 1982).

Die Herzrate ist durch fast jede Art physischer oder psychischer Anforderung veränderbar und kann unter starken Belastungsbedingungen um etwa das 2.5-fache ihres Ausgangswertes erhöht werden; eine Reihe psychophysischer Zustände kann auch eine Herzratendekeleration bewirken. Ferner ist die Herzrate durch die Körpertemperatur (z.B. Herzratenanstieg durch Fieber), den Sauerstoffgehalt des Blutes (z.B. Herzratenanstieg durch Sauerstoffmangel) oder durch den Atemrhythmus (höhere Herzrate beim Einatmen) beeinflussbar.

Zur Anpassung der Herzrate an den Gesamtmechanismus existieren intra- und extrakardiale Anpassungsmechanismen. Die intrakardiale Anpassung (Frank-Starling-Mechanismus) spielt für das gesunde Herz lediglich für einen kurzfristigen Volumenausgleich und für die Abstimmung von rechtem und linkem Herz eine Rolle. Bedeutsamer ist im vorliegenden Kontext die extrakardiale Anpassung, die über die chronotrope Wirkung der Herznerven geschieht. Vagale Stimulation (negativ chronotrope Wirkung) führt zu einer Zunahme der K^+ -Leitfähigkeit und somit zu einer Abnahme der Steilheit der diastolischen Depolarisation. Die Schwelle für die Erregungsbildung wird daher erst nach einem längeren Zeitintervall erreicht. Sympathische Stimulation (positiv chronotrope Wirkung) führt umgekehrt zu einem steileren Anstieg der diastolischen Depolarisation, wodurch die Herzrate ansteigt.

Bezüglich der Herzratenveränderungen wird zwischen phasischen (im Sekundenbereich, z.B. Variation mit dem Atemzyklus) und tonischen Herzratenveränderungen (im Minutenbereich) unterschieden. Neben diesen kurzfristigen Anpassungen kann das Herz auch an länger andauernde Belastungen adaptieren. Neben der funktionellen tritt dann auch eine strukturelle Veränderung ein, die sich in einer Hypertrophie der Muskelfasern und einer Dilatation der Hohlräume äußert. Das Herzgewicht kann dabei auf etwa 500 g ansteigen (Birbaumer & Schmidt, 1989; Schandry, 1998; Thews et al., 1989).

2.3.3 Der Blutdruck

Nach einer Darstellung der Physiologie des Blutdrucks (Kap. 2.3.3.1) wird in zwei weiteren Kapiteln die Regulation des Blutdrucks (Kap. 2.3.3.2) und des Gesamtkreislaufs (Kap. 2.3.3.3) beschrieben.

2.3.3.1 Zur Physiologie des Blutdrucks

Unter dem Blutdruck versteht man den in den Gefäßen der beiden Kreisläufe herrschenden Druck, der die treibende Kraft für die Blutzirkulation darstellt. Man unterscheidet einen aus der Herzsysteme resultierenden höchsten erreichten Blutdruck von dem minimalen Blutdruck während der Herzdiastole. Der Blutdruck wird üblicherweise in Millimeter Quecksilber (mmHg) oder in Kilopascal (kPa) angegeben und beträgt systolisch etwa 120 mmHg und diastolisch etwa 80 mmHg.

Innerhalb des Kreislaufsystems unterliegt der Blutdruck großen Schwankungen. Der systolische Blutdruck beträgt beispielsweise in den großen Arterien 120-140 mmHg und in den großen Venen 1-2 mmHg. Jene Gefäße, in denen ein Druck von <35 mmHg herrscht, werden dem Niederdrucksystem (Kapillaren, Venen, Lungenkreislauf) zugeordnet, alle anderen Gefäße gehören zum so genannten arteriellen System (große und kleine Arterien). Die Gefäße des Niederdrucksystems können aufgrund ihrer leichten Dehnbarkeit ohne deutliche Druckveränderungen größere Mengen Blut speichern und wieder abgeben. Hingegen setzen die Gefäße des arteriellen Systems dem Blutstrom einen deutlichen Widerstand entgegen, der durch einen entsprechenden Blutdruck überwunden werden muss (Birbaumer & Schmidt, 1989; Schmidt & Thews, 1990).

Der im arteriellen System gemessene Blutdruck unterliegt ebenso wie die Herzrate circadianen Schwankungen. Allgemein werden nachts niedrigere Werte gemessen als tagsüber, wobei der nächtliche Nadir in den frühen Morgenstunden erreicht wird und nach dem Erwachen ein deutlicher Anstieg erfolgt. Um die Mittagszeit und in den frühen Abendstunden treten weitere Maxima auf (de Leonardis et al., 1985; Delea, 1979; Richards et al., 1986), wobei verschiedentlich die starke Aktivitätsgebundenheit der circadianen Schwankung betont wurde (Littler, 1979).

2.3.3.2 Regulation des Blutdrucks

Bezüglich der Adaptation kardiovaskulärer Funktionen an wechselnde Kreislaufsituationen wird je nach Wirkungseintritt zwischen kurzfristigen (innerhalb von Sekunden), mittelfristigen (innerhalb von Minuten) und langfristigen Regulationsmechanismen unterschieden.

2.3.3.2.1 Kurzfristige Mechanismen

Für die kurzfristige Anpassung des Blutdrucks an den Bedarf sind insbesondere Pressor- und Dehnungsrezeptoren von Bedeutung. Bei einer Erregung der *Pressorrezeptoren* (Barorezeptoren) durch Dehnung der Gefäßwände werden Nervenimpulse über den Karotissinusnerv und den Depressornerv zu den kreislaufregulierenden Zentren des Stammhirns geleitet, wobei Informationen über die mittlere Intensität und die Änderungsgeschwindigkeit von Druckreizen übermittelt werden. Im Falle einer arteriellen Drucksenkung wird über das Kreislaufzentrum eine Aktivierung des Sympathikus und eine Hemmung des Parasympathikus initiiert. Infolge kommt es zu einer Steigerung der Pulsfrequenz, der Kontraktilität des Herzens und des peripheren Widerstandes durch Vasokonstriktion. Die durch die Sympathikusaktivität verursachte Ausschüttung der überwiegend vasokonstriktorisch wirkenden Catecholamine aus dem Nebennierenmark unterstützt die neural vermittelten Effekte. Nehmen die Impulse der Pressorrezeptoren daraufhin wieder ab, steigen Blutdruck und Herzrate wieder an (Depressorreflex). Ferner erhält das medulläre Kreislaufzentrum ständig Informationen von *Dehnungsrezeptoren* des Herzens und der großen intrathorakalen Venen, die den Füllungszustand des Gefäßsystems kontrollieren. Die Erregung der B-Rezeptoren durch passive Dehnung der Vorhofwände führt zu einer Hemmung der sympathischen und einer Steigerung der parasympathischen Aktivität mit den oben beschriebenen Folgen. Neben der Beeinflussung durch Pressor- und Dehnungsrezeptoren kann auch über eine Aktivierung peripherer *Chemorezeptoren* (z.B. durch Hypoxie) oder über *unspezifische Reize* (z.B. Kälte- oder Schmerzreize) eine kurzfristige Beeinflussung des Kreislaufsystems erfolgen (Thews et al., 1989).

2.3.3.2.2 Mittelfristige Mechanismen

Die mittel- und langfristigen Regulationsmechanismen sind für eine Aufrechterhaltung eines möglichst optimalen Blutdrucks notwendig. Blutvolumen und Volumenkapazität müssen in einem ausgewogenen Verhältnis stehen, um dauerhafte hyper- oder hypotone Zustände zu vermeiden. Eine wichtige Rolle spielt dabei das *Renin-Angiotensin-System*. Bei einer Einschränkung der Nierendurchblutung aufgrund eines starken Blutdruckabfalls kommt es zur Freisetzung von Renin aus dem juxtaglomerulären Apparat der Niere. Dieses Gewebshormon führt zu einer Um-

wandlung des α_2 -Globulins Angiotensinogen in das Peptid Angiotensin I, das durch ein weiteres Enzym in Angiotensin II umgebaut wird. Neben seiner sehr starken vasokonstriktorischen Wirkung aktiviert Angiotensin II das sympathische Nervensystem und übt somit eine blutdrucksteigernde Wirkung aus. Die volle Wirksamkeit dieses Mechanismus wird nach 20 Minuten erzielt, kann jedoch sehr lange andauern. Ein weiterer mittelfristiger Regulationsmechanismus ist die so genannte *Transkapilläre Flüssigkeitsverschiebung*. Bei einer Erhöhung des Blutdrucks kommt es zu einer erhöhten Filtration in den interstitiellen Raum, somit zu einer Abnahme des intravasalen Volumens, einer Reduktion des venösen Rückflusses und einem verminderten Herzzeitvolumen, so dass das arterielle System weniger stark gefüllt wird und der Blutdruck sinkt (Birbaumer & Schmidt, 1989; Thews et al., 1989).

2.3.3.2.3 Langfristige Mechanismen

Es existieren verschiedene Mechanismen, die eine langfristige Blutdruckregulation ermöglichen und die vor allem auf der Anpassung des extrazellulären Flüssigkeitsvolumens beruhen. Die Regulation geschieht hier über die Flüssigkeitsausscheidung durch die Niere. *Arterielle Blutdrucksteigerungen* bewirken eine vermehrte Harnausschüttung, woraus eine Reduktion des extrazellulären Flüssigkeitsvolumens entsteht. Wie oben beschrieben (vgl. Kap. 2.3.3.2.2) resultiert dies in einer Abnahme des Blutdrucks. Ein weiterer bedeutender langfristiger Regulationsmechanismus ist der *Renin-Angiotensin-Aldosteron-Mechanismus*. Angiotensin II stimuliert die Aldosteronsekretion aus der Nebenniere und damit die Na^+ -Resorption aus dem Tubulussystem der Niere, wodurch es zu einer Verringerung der Flüssigkeitsausscheidung kommt. Durch den Renin-Angiotensin-Aldosteron-Mechanismus kommt es somit zu einer Erhöhung des Blutvolumens bei Blutdruckabfall und umgekehrt. Unterstützend kann Aldosteron ferner die Erregbarkeit der Gefäßmuskulatur beeinflussen. Ein ähnlicher Effekt wird über das Adiuretin-System bewirkt. Bei starker Dehnung der Vorhofwände kann, vermittelt über Afferenzen in den Hypothalamus, die Bildung und Sekretion von Adiuretin (ADH) verringert und somit die Harnausscheidung verstärkt werden (Birbaumer & Schmidt, 1989; Thews et al., 1989).

2.3.3.3 Gesamtkontrolle der Kreislaufregulation

Die dargestellten kurz-, mittel- und langfristigen Regulationsmechanismen wirken nicht isoliert auf einzelne Indikatoren der Blutdruckregulation, sondern beeinflussen mit unterschiedlicher Intensität direkt oder indirekt das Herzzeitvolumen, den totalen peripheren Widerstand, die Gefäßkapazität und das intravasale Volumen. An all diesen Prozessen sind zentralnervöse Strukturen aus den medullären Zentren, aus dem Hypothalamus und den corticalen Regionen beteiligt, deren Bedeutung im Folgenden kurz skizziert wird.

Innerhalb der medullären Zentren (Vasopressorenzentrum) wird unterschieden zwischen einem bilateral gelegenen, exzitatorischen und einem medial gelegenen, inhibitorischen Areal. Eine Reizung der bilateralen Areale führt zu einer Steigerung des Sympathikustonus und damit zu einer Aktivierung der Herztätigkeit sowie einer Vasokonstriktion, während eine Reizung des medialen Feldes die sympathische Aktivität hemmt und gleichzeitig den Parasympathikustonus

steigert. Die medullären Zentren sind ständig aktiv und tragen dazu bei, den Ruhetonus der Gefäßmuskulatur aufrecht zu erhalten.

Tierexperimentell konnte gezeigt werden, dass eine Reizung des hinteren Hypothalamus unter anderem zu einer Aktivierung der Herztätigkeit, einer Vasokonstriktion in verschiedenen Organen und einer Vasodilatation in der Skelettmuskulatur führt. Hingegen führt eine Reizung des vorderen Hypothalamus zu einer allgemeinen Hemmung der Herz-Kreislauf-Aktivität. Die Funktionen des kardiovaskulären Systems können somit an die allgemeine vegetative Lage angepasst werden.

Kortikale Einflüsse schließlich haben ihren Ursprung in neokorticalen Strukturen, die insbesondere in den motorischen und prämotorischen Rindenfeldern liegen. Eine besondere Rolle spielen diese kortikalen Einflüsse bei Erwartungsreaktionen; unabhängig von einer erfolgenden tatsächlichen körperlichen Arbeit kommt es zu einer Herzraten- und Blutdrucksteigerung. Über diese neokortikalen Strukturen können neben den exzitatorischen auch inhibitorische Reaktionen ausgelöst werden (Schütz et al., 1982; Thews et al., 1989).

2.3.4 Herzrate und Blutdruck unter einmaliger und wiederholter Belastung

Eine Anpassung von Herzrate und Blutdruck erfolgt bereits bei geringen Belastungen, wie beispielsweise dem Wechsel von einer liegenden in eine stehende Position. Allein durch diese so genannte Orthostasereaktion kommt es aufgrund hydrostatischer Druckänderungen zu einer Umverteilung des Blutvolumens, wodurch eine Verringerung des Blutdrucks von im Mittel 3 mmHg und ein Anstieg der Herzrate von im Mittel 20% resultiert (Thews et al., 1989).

Im vorliegenden Kontext sind insbesondere die Reaktion von Herzrate und Blutdruck auf laborexperimentelle, psychische Belastungen von Interesse. Ein großer Teil der relevanten Studien kommt aus dem Bereich der Hypertonieforschung, da bereits früh vermutet wurde, dass transiente Blutdrucksteigerungen aufgrund psychischer Belastungen prädiktiven Wert für die Entwicklung der essenziellen Hypertonie haben könnten (Folkow et al., 1958).

Ein signifikanter Anstieg von Herzrate und Blutdruck auf experimentelle Stressoren wurde häufig beobachtet. Typische Beispiele für solche Laborstressoren sind mentale Arithmetik (Frederikson et al., 1989; Koo-Loeb et al., 1998), kognitive Konflikttests (Caudell & Gallucci, 1995; Forsman & Lindblad, 1983) und freie Rede (Hartley et al., 1999; Koo-Loeb et al., 1998). Auch mit Hilfe des TSST können deutliche Anstiege in Herzrate und/ oder Blutdruck ausgelöst werden (Altemus et al., 2001; Kirschbaum et al., 1999, 1993a; Kudielka et al., 1999). Verschiedene Arbeiten weisen jedoch darauf hin, dass die Reaktivität in einem Stressor nicht prädiktiv für die Reaktivität in einem anderen Stressor sein muss. Unterschiede zeigen sich hier beispielsweise in Hinblick darauf, ob der eingesetzte Stressor eine hohe oder niedrige soziale Komponente hat (Al'Absi et al., 1997; Lassner et al., 1994), ob die Konzentration auf innere oder äußere Reize gelenkt wird (Lacey & Lacey, 1970) und ob eine Person Kontrolle über eine Situation ausüben kann oder nicht (Hartley et al., 1999).

Aufgrund der Bedeutung für diese Arbeit werden im Folgenden jene Arbeiten genauer beschrieben, in denen die Herzraten- und Blutdruckfunktion aufgrund wiederholter Belastungen erhoben

wurde. Da verschiedene der im Folgenden berichteten tier- und humanexperimentellen Ergebnisse jene Studien wieder aufgreifen, die bereits im Kapitel zur Modulation der HHNA durch wiederholte psychische Belastung (Kap. 2.2.3.5) beschrieben wurden, entfällt hier eine erneute detaillierte Beschreibung der entsprechenden Studiendesigns.

Während die endokrine Reaktion auf wiederholte Belastung tierexperimentell extensiv untersucht wurde, liegen für die kardiovaskuläre Reaktion auf wiederholte Belastung weniger Befunde vor, die sowohl Hinweise auf unveränderte als auch auf habituierende beziehungsweise sensitivierende Reaktionen liefern. Beispielsweise zeigten Hausschweine bei zehn im Tagesabstand erfolgenden, einstündigen Trennungen von ihrer Bezugsgruppe keine Veränderung der Herzratenreaktion (Schrader & Ladewig, 1999). Ferner wurde bei Ratten, die täglich für eine halbe Stunde mittels Immobilisierung oder Elektroschock belastet wurden, am 26. Tag eine mit naiven Kontrolltieren vergleichbare basale Herzrate gefunden. Während die basalen Blutdruckwerte bei den immobilisierten Ratten ebenfalls unverändert waren, wurde in der Elektroschockbedingung eine leichte Habituation beobachtet (Konarska et al., 1989). Eine Habituation der Herzrate konnte ferner bei Kühen gezeigt werden, die über 19 Tage hinweg für zehn Minuten immobilisiert wurden, wobei dieser Effekt deutlicher war, wenn die Tiere aufgrund einer Maskierung ihre Umgebung nicht sehen konnten (Andrade et al., 2001). In einem interessanten Versuchsdesign konnten Julien und Mitarbeiter (1992) zeigen, dass hypertensive Ratten auf initiale Stressbelastung mit einem Luftstrom hohe Herzraten- und Blutdruckreaktionen zeigten, die bei zehnmaliger Wiederholung im Stundenrhythmus habituierten. Normo- und hypotensive Ratten hingegen zeigten eine initial geringere, aber über die zehn Expositionen stabile Reaktion.

Eine Sensitivierung der Blutdruckreaktion zeigte sich hingegen bei Dobrakovova und Mitarbeitern (1993). Wurden Ratten täglich für 2,5 Stunden immobilisiert, waren die Blutdruckwerte nach zwei Wochen deutlich erhöht. Erfolgte die Immobilisierung täglich für 19 Stunden, trat dieser Effekt bereits nach einer Woche ein, wobei bis zu sechs Wochen nach Ende der Belastung noch Werte im hypertonen Bereich gemessen wurden. Ebenfalls leicht sensitivierende Blutdruck- und Herzratenreaktionen konnten nach viertägiger Belastung durch Konfrontation mit einem „open field“ beobachtet werden (van den Buuse et al., 2001b), während van den Buuse und Mitarbeiter (2001a) über gleich bleibende Reaktionen berichten. Insgesamt kann festgehalten werden, dass die tierexperimentellen Untersuchungen widersprüchliche Ergebnisse liefern, wobei die Intensität, Art und Dauer des Stressors, wie für die endokrinen Stressreaktionen berichtet, ebenfalls eine Rolle zu spielen scheint.

Auch bezüglich humanexperimenteller Untersuchungen ist die Befundlage nicht eindeutig. Dennoch scheint hier eine gewisse Dominanz jener Untersuchungen vorzuliegen, die eine leicht habituierende kardiovaskuläre Reaktion bei gleich bleibenden Basalwerten nahe legen. In einer frühen humanexperimentellen Untersuchung wurden sechs männliche und sechs weibliche Probanden jeweils dreimalig einem Venenpunktionsstress und einer kognitiven Konflikt Aufgabe unterzogen. Die Belastung erfolgte in jeweils 30-minütigen Abständen, wobei der kognitive Konflikttest 20 Minuten andauerte. Für beide Stressoren war eine leichte Habituation der Herzrate von der ersten bis zur dritten Stimulation zu beobachten (Frankenhaeuser et al., 1976). Auch in einer

Untersuchung zur Retest-Reliabilität kardiovaskulärer Reaktivität durch mentale Belastung mittels 15-minütiger Kopfrechenaufgabe konnte eine leichte Habituation beobachtet werden. Die fünf männlichen und neun weiblichen Probanden zeigten bei erneuter Exposition vier bis vierzehn Monate nach der Erstexposition eine verringerte Herzraten- und Blutdruckreaktivität bei gleich bleibenden Basalwerten (Jorgensen et al., 1990). Ebenfalls habituierende Herzratenreaktionen bei gleich bleibenden Basalwerten zeigten sich bei 24 Männern und Frauen, die zweimalig im Wochenabstand für jeweils fünf Minuten mit mentaler Arithmetik belastet wurden (Szabo & Gauvin, 1992). Eine leichte Habituation der Herzraten- und diastolischen Blutdruckreaktion, nicht jedoch der systolischen Blutdruckreaktion, wurde ferner bei zweimaliger Belastung mit mentaler Arithmetik und öffentlicher Rede beobachtet. Das Interstimulusintervall war hier mit 40 Minuten relativ kurz gewählt (Al'Absi et al., 1997). Damit in Widerspruch zeigte sich in der Untersuchung von Gerra und Mitarbeitern (2001) eine Habituation in der Herzraten- und systolischen Blutdruckreaktion, nicht jedoch in der diastolischen Blutdruckreaktion bei zweimaliger psychosozialer Belastung im Wochenabstand. Schließlich zeigte sich in der Untersuchung von Schommer (2002) bei dreimaliger TSST Exposition eine leichte Habituation der Herzrate ($F_{1,0,56,0}=6.50$, $p<.05$) und des systolischen Blutdrucks ($F_{1,0,23,0}=5.50$, $p<.05$) von der ersten zur zweiten TSST Exposition, während eine Veränderung der Reaktivität für den diastolischen Blutdruck nicht beobachtet werden konnte. Die deutlich sinkenden Herzraten- und ansteigenden Blutdruckreaktionen im Laufe einer zweistündigen, von vielen kurzen Pausen unterbrochenen mentalen Belastung seien nur kurz erwähnt, da mit diesem Experiment vermutlich eher die Auswirkung dauerhafter Belastung als die Auswirkung repetitiver Belastung untersucht wurde (McCann et al., 1993).

Neben diesen Hinweisen auf habituierende kardiovaskuläre Reaktionen finden sich auch einige Studien, die über ausbleibende oder sensitivierende kardiovaskuläre Reaktionen berichten. Beispielsweise setzten Marino und Mitarbeiter (1998) acht männliche Probanden an drei aufeinander folgenden Tagen einem Kältestress aus, indem sie die Wassertemperatur in einem Schwimmbecken über den Zeitraum von einer Stunde graduell von etwa 29°C auf 23°C herabsetzten. Es konnte keine signifikante Veränderung der Herzratenreaktion nachgewiesen werden, jedoch zeigten die Probanden an Tag 2 und Tag 3 tendenziell höhere basale und stimulierte Herzraten. Schließlich unterzogen Kok und Mitarbeiter (1995) 18 Probanden jeweils vier Mal innerhalb von zwei Stunden dem Cold Pressor Test beziehungsweise einer kognitiven Belastung (Beschreibung der Lösung eines Puzzles). Die Aufgaben waren von unterschiedlichem Schwierigkeitsgrad, wurden jedoch in randomisierter Reihenfolge dargeboten. Der Cold Pressor Test zog keine Herzratenreaktion nach sich, führte jedoch zu einer Blutdruckreaktion, die abhängig von der Stressorintensität war. Bezüglich des psychischen Stressors erfolgten signifikante Anstiege von Herzrate und diastolischem Blutdruck, wobei diese bei der zweiten und dritten Exposition maximal waren. Dieser anfänglichen Sensitivierung folgt eine Habituation der Reaktion zum Messzeitpunkt vier.

Zusammenfassend kann festgehalten werden, dass bei unklarer Lage in der tierexperimentellen Literatur eine größere Anzahl humanexperimenteller Daten vorliegt, die auf eine tendenzielle Habituation der kardiovaskulären Reaktion auf wiederholten Stress hindeutet. Wie schon im

Rahmen der Darstellung der Habitationsstudien im Bereich der Forschung zur HHNA erwähnt, liegt auch hier eine große Breite an eingesetzten Stressoren und Studiendesigns vor, die eine zusammenfassende Bewertung der Datenlage erschwert. Kritisch ist ferner anzumerken, dass die Stichprobengröße der meisten hier berichteten Studien sehr klein ist, so dass die vorliegenden Ergebnisse nur vorsichtig zu interpretieren sind.

2.3.5 Intervenierende Variablen der kardiovaskulären Aktivität

Wie bereits für die HHNA beschrieben, ist auch die kardiovaskuläre Aktivität nicht unabhängig von verschiedenen moderierenden Variablen, von denen einige im Folgenden beschrieben werden.

2.3.5.1 Lebensalter

Es existiert eine ganze Reihe von Studien, die sich mit dem Einfluss des Alters auf die basale und stimulierte kardiovaskuläre Aktivität befassen. Verschiedene Untersuchungen berichten insbesondere bei Männern über eine Abnahme der Herzratenaktivität und -reaktivität im Alter (Fauchaux et al., 1983; Furchtgott & Busemeyer, 1979; Kudielka, 2000; Lakatta, 1993). Beispielsweise zeigte sich bei 27- bis 70-jährigen Probanden eine altersabhängige Abnahme der Herzratenreaktion auf Stimulation mittels mentaler Arithmetik und einer kognitiven Diskriminationsaufgabe (Harbin & Blumenthal, 1985). Ebenfalls niedrigere Herzratenreaktionen wurden in Reaktion auf verschiedene mentale Belastungen in einer Gruppe von jungen (30-40 Jahre) verglichen mit einer Gruppe von älteren Probanden (55-66 Jahre; Steptoe et al., 1996) beobachtet. Daneben existieren jedoch auch einige Befunde, die über erhöhte Herzratenreaktionen im Alter (Ng et al., 1994) oder über ausbleibende Differenzen (Steptoe et al., 1990) berichten. Bezüglich der Blutdruckreaktionen berichten verschiedene Studien über eine Zunahme der (Re-) Aktivität, wobei dies insbesondere für den systolischen Blutdruck zu beobachten war (Barnes et al., 1982; Steptoe et al., 1996; Steptoe et al., 1990).

Trotz einiger gegenteiliger Befunde wird somit in der Regel über eine höhere Blutdruck- und eine verringerte Herzraten(re)aktivität im Alter berichtet. Ursächlich wird hier unter anderem eine verringerte Sensitivität der Barorezeptoren (Pfeifer et al., 1983) oder der β -adrenergen Rezeptoren (White et al., 1994) im Alter diskutiert. In einer neueren Untersuchung konnte gezeigt werden, dass jüngere Probanden (<25 Jahre) nach Belastung mit einem Hand-Dynamometer ein zentrales Reaktionsmuster im Sinne eines erhöhten Schlagvolumens zeigten, während bei älteren Probanden (>45 Jahre) ein peripheres Reaktionsmuster im Sinne eines höheren peripheren Widerstandes beobachtet wurde (van Rooyen et al., 2002).

Sowohl für die Herzrate als auch für den Blutdruck liegen altersabhängige Normwerte vor, die eine bis zum Erwachsenenalter absinkende Herzrate und eine bis ins hohe Lebensalter ansteigende Blutdruckreaktion bestätigen. Während für einen Neugeborenen noch ein systolischer Blutdruck von 60 bis 80 mmHg als Normwert angegeben wird, liegen die systolischen/ diastolischen Blutdruckwerte bei einem 10-jährigen Kind bereits bei 90/60 mmHg und bei einem jungen Menschen (10-30 Jahre) bei 110/75 mmHg. Im Erwachsenenalter steigen die Werte kontinuierlich an, bis sie im höheren Erwachsenenalter (>60 Jahre) mit 150/90 mmHg angegeben werden

(Pschyrembel, 1986). Demgegenüber wird eine Zunahme der Herzrate berichtet, die bei Neugeborenen bei etwa 120 bpm, bei 10-jährigen Kindern bei etwa 80 bis 90 bpm und bei älteren Kindern und Erwachsenen bei etwa 75 bis 80 bpm angegeben wird (Roche, 1993).

2.3.5.2 Geschlecht

Es liegen zwei Untersuchungen vor, in denen der Einfluss des Geschlechts auf die Herzratenreaktion im TSST untersucht wurde. Während in einer der beiden Untersuchungen kein solcher Einfluss nachgewiesen werden konnte (Kirschbaum et al., 1999), zeigten die untersuchten 30 Frauen in der anderen Untersuchung signifikant höhere und längere Herzratenanstiege als die 27 Männer (Kudielka et al., 2000a). Auch die sonstige Befundlage ist keineswegs einheitlich. Beispielsweise berichten Matthews und Stoney (1988), dass Frauen nach mentaler Belastung eine erhöhte Herzratenreaktion und Männer eine erhöhte Blutdruckreaktion zeigen. Hingegen können Forsman und Lindblad (1983) zwar höhere Anstiege im systolischen Blutdruck bei Männern nach mentaler Belastung finden, jedoch zeigten sich keinerlei Geschlechtseffekte bezüglich der Herzrate. In einer Arbeit von Jones und Mitarbeitern (1996) wurden nach Stimulation mit drei verschiedenen Stressoren weder für die Herzraten- noch für die Blutdruckreaktion Geschlechtseffekte aufgedeckt. Es scheint ferner eine Konfundierung mit dem Lebensalter vorzuliegen. So wurde beobachtet, dass Männer aller Altersgruppen höhere basale Herzraten aufweisen, dass jedoch unter Stimulationsbedingungen nur die jungen Probanden höhere Anstiege des systolischen Blutdrucks zeigten (Steptoe et al., 1996).

Trotz der insgesamt heterogenen Befundlage kommen die Autoren einer Übersichtsarbeit zu dem Schluss, dass Frauen über verschiedene Studien hinweg basal und stimuliert höhere Herzraten zeigen. Ferner konnte in dieser Zusammenfassung von Befunden gezeigt werden, dass Männer in der Regel höhere basale und stimulierte systolische Blutdruckreaktionen zeigen, dass sich jedoch meist bezüglich der diastolischen Werte keine Geschlechtsunterschiede nachweisen lassen (Stoney et al., 1987).

2.3.5.3 Sexualsteroiden und Zyklusphase

Auch bezüglich des Einflusses von Sexualsteroiden und der Zyklusphase auf kardiovaskuläre Parameter liegen einige Befunde vor, die jedoch ebenfalls kein einheitliches Bild vermitteln. So konnte beispielsweise gezeigt werden, dass Frauen in der Lutealphase eine höhere Herzraten- und Blutdruckreaktion auf den Cold Pressor Test, nicht aber auf mentale Arithmetik zeigten als Frauen in der Follikelphase (Tersman et al., 1991). Bezüglich der Einnahme oraler Kontrazeptiva zeigten sich höhere systolische Blutdruckwerte vor und nach einer kognitiven Belastung bei Frauen, die orale Kontrazeptiva einnahmen im Vergleich zu Frauen, die diese nicht einnahmen (McDermott et al., 1997). Hinsichtlich der Reaktivität auf den Stressor war jedoch ein solcher Unterschied nicht nachweisbar. Neben diesen Befunden, die einen Einfluss von Sexualsteroiden und der Zyklusphase nahe legen, existieren jedoch auch Befunde, die keinen solchen Zusammenhang aufdecken konnten (Kirschbaum et al., 1999; Weidner & Helmig, 1990).

2.3.5.4 Nikotin

Ein deutlicher Anstieg von Herzrate und Blutdruck durch akuten Nikotinkonsum ist relativ gut belegt (z.B. Omvik, 1996; Pomerleau et al., 1983). Unklarheit besteht jedoch über die Bedeutung von Nikotin bei einer kardiovaskulären Reaktion auf einen Stressor. Beispielsweise zeigten Raucher, deren Herzratenreaktion auf einen angstauslösenden Film gemessen wurde, niedrigere Herzratenanstiege, wenn sie zuvor Zigaretten mit einem hohen Nikotingehalt rauchten, als wenn sie Zigaretten mit einem niedrigeren Nikotingehalt rauchten. Die Autoren erklären diesen Befund mit dem anxiolytischen Effekt des Nikotins (Gilbert et al., 1989). Während in dieser Studie die Nichtraucher vergleichbare Herzratenanstiege aufwiesen wie die Raucher, die vor dem Film Zigaretten mit niedrigem Nikotingehalt rauchten, konnten Straneva und Mitarbeiter (2000) verringerte Herzraten- und Blutdruckreaktionen habitueller Raucher auf Belastung mit einem mentalen Stressor zeigen. Eine erhöhte Reaktivität des systolischen Blutdrucks auf Belastung mit mentaler Arithmetik konnte bei Raucherinnen im Vergleich zu Nichtraucherinnen in der Lutealphase beobachtet werden (Tersman et al., 1991). Ferner zeigten sich in einigen Studien moderate Zusammenhänge zwischen der Herzraten- und Blutdruckreaktion auf Nikotinkonsum und auf mentalen Stress (MacDougall et al., 1986), so dass die kardiovaskuläre Reaktivität auf Nikotin als möglicher Indikator für das Risiko der Entwicklung kardiovaskulärer Erkrankungen vorgeschlagen wurde. Andere Untersuchungen konnten diesen Zusammenhang jedoch nicht bestätigen (Pomerleau et al., 1990). Schließlich konnte gezeigt werden, dass Nikotinentzug die Herzraten- und Blutdruckreaktion auf Belastung mittels mentaler Arithmetik nicht beeinflusst (Emmons et al., 1989).

2.3.5.5 Körperzusammensetzung

Sowohl für den Body Mass Index als auch für die „waist to hip ratio“ wird in der Regel eine positive Korrelation mit der Herzrate und dem Blutdruck beobachtet. Ein Beispiel für einen solchen Befund entstammt der „Normative Aging Study“, in der 735 Männer im Alter zwischen 43 und 90 Jahren untersucht wurden, wobei der oben beschriebene Zusammenhang nach Kontrolle der Insulinkonzentration verschwand (Ward et al., 1996). In verschiedenen Studien konnte gezeigt werden, dass übergewichtige Probanden durch Teilnahme an Sport- oder Diätprogrammen eine Verringerung der Herzraten- und Blutdruckwerte basal und nach Stimulation mit mentalem Stress erreichen können (Georgiades et al., 2000), wobei dieser Effekt bei dem Diätprogramm ausgeprägter zu sein scheint (Blumenthal et al., 2000). Einen Hinweis darauf, dass auch Unterernährung zu einer erhöhten kardiovaskulären Reaktivität führen kann, gibt eine Untersuchung an acht- bis zehnjährigen, unterernährten Kindern aus Jamaika, die im Vergleich mit gleichaltrigen normalgewichtigen Kindern eine höhere kardiovaskuläre Reaktion auf einen physischen und einen psychischen Stressor zeigten. Dieser Effekt blieb auch nach Kontrolle des Geburtsgewichts signifikant (Fernald & Grantham-McGregor, 1998).

Auch bezüglich der Körperzusammensetzung ist die Befundlage nicht eindeutig. In manchen Untersuchungen wird ein Zusammenhang zwischen Gewicht und kardiovaskulären Faktoren nur unter basalen, nicht jedoch unter stimulierten Bedingungen gefunden (Aldo Ferrara et al., 1989),

manche Untersuchungen zeigen sogar einen negativen Zusammenhang zwischen Gewicht und kardiovaskulären Faktoren (Laederach-Hofmann et al., 2000).

2.3.5.6 Geburtsgewicht

Verschiedene epidemiologische Untersuchungen legen nahe, dass ein niedriges Geburtsgewicht mit dem Auftreten kardiovaskulärer Erkrankungen assoziiert ist (Nyirenda & Seckl, 1998). Damit in Einklang weist eine ganze Reihe von Studien darauf hin, dass Herzrate und Blutdruck basal und unter Belastung negativ mit dem Geburtsgewicht zusammenhängen. Beispielsweise konnte in einer großen Studie an 2648 Schulkindern aus dem Kongo gezeigt werden, dass insbesondere bei Mädchen aber auch bei Jungen ein signifikanter negativer Zusammenhang zwischen dem Geburtsgewicht und sowohl Herzrate als auch Blutdruck besteht (Longo-Mbenza et al., 1999). Ein ähnlicher Zusammenhang zeigte sich in einer Untersuchung an 114 Zwillingspaaren sowohl unter basalen als auch unter stimulierten Bedingungen (Ijzerman et al., 2000). Während diese Untersuchung ferner einen Hinweis darauf liefert, dass genetische Faktoren eine bedeutende Rolle für den Zusammenhang zwischen Geburtsgewicht und Blutdruck spielen, zeigte sich dieser Einfluss in einer weiteren Zwillingsstudie nicht (Baird et al., 2001). Ferner konnte in dieser Arbeit kein Zusammenhang zwischen Geburtsgewicht und Blutdruck im Erwachsenenalter gefunden werden.

2.3.5.7 Psychologische Konzepte

Das kardiovaskuläre System zeigt deutliche Reaktionen in Zusammenhang mit einer Vielzahl psychologischer Prozesse, wie zum Beispiel Emotionen, Stress, Habituation oder Aufmerksamkeit. Aufgrund dieser Reaktionsbereitschaft und aufgrund der Bedeutung des kardiovaskulären Systems in Zusammenhang mit verschiedenen Erkrankungen besteht ein großes Forschungsinteresse an der Untersuchung des Zusammenhangs zwischen Psychologie und Herz-Kreislauf-System (Schandry, 1998). Im Zentrum dieses sehr breit angelegten, interdisziplinären Forschungsbereiches, der verschiedentlich auch als „Psychokardiologie“ bezeichnet wird, steht die Beschäftigung mit der Frage, inwieweit psychosoziale Faktoren an der Entstehung und dem Verlauf kardiovaskulärer Erkrankungen wie auch am Coping und der Rehabilitation von solchen Erkrankungen beteiligt sind (Jordan et al., 1984).

Von besonderem Interesse ist im vorliegenden Zusammenhang der potenzielle Einfluss, den akute und chronische psychosoziale Belastung auf das kardiovaskuläre System ausüben können. Obwohl die Existenz eines solchen Zusammenhangs in der Vergangenheit durchaus kontrovers diskutiert wurde (vgl. Jones et al., 2001), kann heute davon ausgegangen werden, dass Stress – und zwar insbesondere chronischer Stress – das kardiovaskuläre Risiko sowohl bei gesunden Menschen als auch bei Patienten mit pathologischen kardiovaskulären Zuständen deutlich erhöht (Übersicht z.B. bei Esch et al., 2002; Rozanski et al., 1999). Vermittelt werden diese Effekte dadurch, dass Stress die Aktivität des sympathischen Nervensystems erhöht (Black & Garbutt, 2002) und das Herz-Kreislaufsystem sensitiv auf Veränderungen der autonomen Aktivität reagiert (Curtis & O'Keefe, 2002; Malliani & Montano, 2002). Stress kann somit eine Kaskade regulatorischer Reaktionen hervorrufen, die bei vulnerablen Individuen langfristig

schädigende Wirkungen auf die Funktion des kardiovaskulären Systems hervorrufen können (Krantz et al., 1996).

Beispielsweise konnte ein Zusammenhang zwischen psychosozialen Stress und arteriellem Bluthochdruck aufgezeigt werden (Curtis & O'Keefe, 2002), wobei hier vermutlich eine dauerhaft erhöhte Aktivität des sympathischen Nervensystems und die damit assoziierte Vasokonstriktion ursächlich beteiligt sind (McCarty & Gold, 1996). Ferner konnte ein Zusammenhang zur Entstehung und zum Verlauf der Arteriosklerose beobachtet werden (Kamarck et al., 1997; Strawn et al., 1991). Dieser Zusammenhang wird damit erklärt, dass mentaler Stress mit endothelialer Dysfunktion assoziiert ist (z.B. Strawn et al., 1991) und eine Verletzung der endothelialen Integrität als Auslöser für Arteriosklerose diskutiert wird (Skantze et al., 1998). In diesem Zusammenhang ist die Beobachtung interessant, dass hohe kardiovaskuläre Reaktionen auf akuten, mentalen Stress mit einem erhöhten Risiko der Entstehung von Arteriosklerose assoziiert sind (Kamarck et al., 1997). Weitere stressassoziierte kardiovaskuläre Erkrankungen sind beispielsweise die Koronarsklerose (Sharpley, 1998; Yeung et al., 1991), der Myokardinfarkt (Jiang et al., 1996) oder die Kardiomyopathie (Chang et al., 1995).

Neben dem bestehenden Zusammenhang zwischen Stress und kardiovaskulären Erkrankungen, sind auch andere psychosoziale Faktoren mit kardiovaskulären Erkrankungen assoziiert. So ist sowohl bei depressiven Patienten (Hance et al., 1996; Schleifer et al., 1989) als auch bei Patienten mit Angststörungen (Haines et al., 1987; Kawachi et al., 1994) ein deutlich erhöhtes Auftreten von kardiovaskulären Erkrankungen zu beobachten. Ferner wurden in Zusammenhang mit verschiedenen Persönlichkeits- und Charaktereigenschaften, wie beispielsweise dem Typ-A-Verhalten und der Feindseligkeit, sowie für bestimmte Lebensumstände, wie soziale Isolation, Mangel an sozialer Anerkennung und sozioökonomischem Status, erhöhte Erkrankungsraten beobachtet, wobei hier auch gegenläufige Befunde vorliegen (Übersicht bei Rozanski et al., 1999). Im Folgenden werden einige konkrete Befunde zur Bedeutung der in dieser Arbeit erhobenen psychologischen Variablen in Hinblick auf kardiovaskuläre Faktoren dargestellt.

In einer Untersuchung von Clements und Turpin (2000) wurden 87 Collegestudenten in Gruppen mit hohen, mittleren und geringen Life-Event Scores eingeteilt. Es zeigte sich, dass die Probanden mit sehr vielen kritischen Lebensereignissen stärkere Reaktionen auf eine Belastungssituation zeigten als Probanden mit mittleren und geringeren Werten auf der Life-Event-Skala. In einer weiteren Untersuchung (Roy et al., 1998) erwiesen sich kritische Lebensereignisse als moderierender Faktor für den Zusammenhang zwischen sozialer Unterstützung und kardiovaskulärer Reaktivität. Probanden mit hoher sozialer Unterstützung zeigten eine höhere kardiovaskuläre Reaktion und schnellere Erholung nach Belastung mit mentaler Arithmetik und zwar umso mehr, je häufiger im vergangenen Jahr kritische Lebensereignisse aufgetreten waren. In verschiedenen Studien wurde über einen Zusammenhang zwischen der subjektiv berichteten aktuellen Stressbelastung und kardiovaskulären Parametern berichtet; so zeigte sich ein inverser Zusammenhang zwischen der Herzratenvariabilität und wahrgenommener psychischer Belastung in der vergangenen Woche (Dishman et al., 2000). Andere Studien konnten derartige Befunde nicht replizieren (z.B. Caputo et al., 2000).

Auch bezüglich Angst und Ärger liegen einige Befunde vor, die in aller Regel aufzeigen, dass höhere Ausprägungen dieser Eigenschaften mit einer höheren kardiovaskulären Reaktivität assoziiert sind. Beispielsweise konnte Burns (1995) an 91 Männern, nicht jedoch an 92 Frauen zeigen, dass Ärgerunterdrückung und Ärger als Eigenschaft mit einer erhöhten kardiovaskulären Reaktivität in einem Reaktionszeitparadigma zusammenhängen. In eine ähnliche Richtung weisen Ergebnisse von Bongard und Mitarbeitern (1998), die jedoch die Bedeutung der Feindseligkeit hervorheben. Die höchsten kardiovaskulären Reaktionen sind hier bei Probanden mit hohem Ärgerausdruck und geringer Feindseligkeit zu beobachten. Auch für die Angst als Eigenschaft konnte gezeigt werden, dass sie mit einem höheren Risiko assoziiert ist, koronare Herzerkrankungen zu entwickeln (Fava et al., 1996). Ferner wurde in einer neueren Studie bei hochhängstlichen Personen eine stressorspezifische kardiovaskuläre Reaktion beobachtet. Hochhängstliche Personen zeigten eine höhere Herzrate, wenn sie sich auf das Halten einer freien Rede vorbereiteten, als wenn sie sich auf das bloße Verfassen eines zu bewertenden Essays vorbereiteten. Hingegen wiesen niedrighängstliche Personen in beiden Situationen eine vergleichbare Herzrate auf (Gonzalez-Bono et al., 2002a).

Sheffield und Mitarbeiter (1998) konnten bei einer Belastung mittels freier Rede vor Publikum unter anderem zeigen, dass Probanden mit hohen Depressivitätswerten höhere Herzratenpeaks zeigten, was die Autoren mit einer Verschiebung zu einer höheren sympathischen Aktivität unter mentaler Belastung bei Depressiven erklären.

Neben den hier berichteten Zusammenhängen wurden zahlreiche weitere Versuche gemacht, kardiovaskuläre Reaktionen mit Persönlichkeitsmerkmalen und behavioralen Charakteristika in Verbindung zu bringen. Befunde existieren beispielsweise zur wahrgenommenen Kontrolle, zur sozialen Isolation oder zum Coping (Übersicht z.B. bei Knardahl, 2000; Marusic, 2000). Eine mögliche Erklärung für die vielen widersprüchlichen Befunde liefern Fichera und Andreassi (2000). Sie gehen davon aus, dass intensive Stressoren unabhängig von Persönlichkeitsvariablen eine klare kardiovaskuläre Reaktion auslösen, während bei niedrigeren Stressorintensitäten die moderierende Funktion der Persönlichkeitsvariablen zum Tragen kommt.

2.4 Genetische Grundlagen

Die Würdigung der Bedeutung genetischer Faktoren hat die Psychologie als Wissenschaft im Laufe der letzten Jahrzehnte immer mehr verändert und dazu beigetragen, ihr diesbezüglich eine Position an der Schnittstelle zwischen biologischen und Verhaltenswissenschaften zu verschaffen. Eine wachsende Anzahl von Publikationen, die genetische Faktoren berücksichtigen, spiegelt die zunehmende Bedeutung der Genetik wider (Plomin et al., 1999). Die American Psychological Association würdigte die Genetik auf ihrer hundertsten jährlichen Konferenz 1992 als eines der Themen, welche die Zukunft der Psychologie am besten repräsentiert (Plomin & McClearn, 1993). Auch die vorliegende Arbeit liegt thematisch in der angesprochenen Schnittstelle zwischen biologischen und Verhaltenswissenschaften.

Im folgenden Kapitel soll daher die inhaltliche Grundlage für das in dieser Studie eingesetzte Zwillingsdesign geschaffen werden. Dazu erfolgt zunächst eine Darstellung der Möglichkeiten,

genetische Einflüsse auf komplexe Merkmale zu untersuchen (Kap. 2.4.1). Der Zwillingsmethode, als einer Möglichkeit der Untersuchung komplexer Merkmale, wird aufgrund ihrer Bedeutung für die vorliegende Arbeit ein eigenes Kapitel vorbehalten (Kap. 2.4.2). In einem dritten Kapitel werden schließlich Zwillingsstudien vorgestellt, die im vorliegenden Kontext von Relevanz sind (Kap. 2.4.3).

2.4.1 Die Untersuchung genetischer Einflüsse auf komplexe Merkmale

Für die Untersuchung genetischer Einflüsse auf komplexe Merkmale existieren verschiedene Ansätze. Während quantitative genetische Ansätze darauf abzielen, die prinzipielle Rolle genetischer Faktoren für ein bestimmtes Merkmal aufzuzeigen, versuchen molekulargenetische Ansätze die Art des genetischen Einflusses zu spezifizieren. Da für die vorliegende Arbeit quantitative genetische Modelle von Bedeutung sind, sei bezüglich der molekulargenetischen Ansätze nur auf eine zusammenfassende Darstellung bei Eley und Plomin (1997) verwiesen. In den folgenden beiden Abschnitten werden kurz die in der tierexperimentellen (Kap. 2.4.1.1) und humanexperimentellen Forschung (Kap. 2.4.1.2) relevanten Methoden skizziert.

2.4.1.1 Tierexperimentelle Ansätze

Die bedeutendsten Methoden zur Untersuchung genetischer Einflüsse im Tierexperiment sind Studien zur selektiven Züchtung und Studien an Inzuchtstämmen (Eley & Plomin, 1997).

Selektionsstudien beruhen auf der Überlegung, dass ein Merkmal, das erblich ist, auch selektiv gezüchtet werden kann. In einer der größten und längsten Selektionsstudien wurden Mäuse danach ausgewählt, ob sie eine sehr hohe oder sehr niedrige Aktivität im „open field“ zeigten und selektiv auf dieses Merkmal hin gezüchtet. In der dreißigsten Generation hatten die Unterschiede dieser beiden Stämme in Hinblick auf die Aktivität im „open field“ sich verdreißigfacht (DeFries et al., 1978).

In Inzuchtmodellen werden Geschwister miteinander gepaart, so dass nach etwa 20 Generationen davon ausgegangen werden kann, dass die Mitglieder eines solchen Inzuchtstammes starke genetische Übereinstimmungen aufweisen. Unterschiede bezüglich eines Merkmales, die innerhalb einer Inzuchtgruppe auftreten, können dann auf Umwelteinflüsse zurückgeführt werden, Unterschiede zwischen Inzuchtgruppen auf genetische Einflüsse. Ein Beispiel für die zahlreichen Experimente, die sich Unterschiede in solchen Inzuchtgruppen zunutze machen, ist die bereits in Kapitel 2.2.3.5.1 zitierte Studie von Dhabhar und Mitarbeitern (1997), die eine unterschiedliche Habituation der Corticosteronreaktion bei Ratten zeigen konnten, welche aufgrund ihrer Züchtung eine hohe oder niedrige HHNA-Reaktivität zeigten.

2.4.1.2 Humanexperimentelle Ansätze

Methoden zur Untersuchung der Genetik des menschlichen Verhaltens sind weniger direkt als entsprechende tierexperimentelle Untersuchungen, da in humanexperimentellen Untersuchungen die Verwendung genetisch definierter Populationen oder die Manipulation von Umweltbedingungen nicht möglich ist. Die humanexperimentelle Forschung macht sich daher natürlich

auftretende genetische und Umweltvariationen zunutze, wie sie aufgrund von Adoptionen und Zwillingsgeburten entstehen.

Adoptionsdesigns machen sich zunutze, dass aus gesellschaftlichen Gründen „genetische Verwandte“ (z.B. Kinder und ihre leiblichen Eltern oder in verschiedene Familien adoptierte leibliche Geschwister) und „Umweltverwandte“ (Kinder und ihre Adoptiveltern oder genetisch nicht verwandte Kinder, die in die gleiche Familie adoptiert wurden) existieren (Plomin et al., 1999). Die Unterschiede in den Ähnlichkeiten dieser genetischen und Umweltverwandten werden für eine Bestimmung der Varianzaufklärung durch Anlage- und Umweltfaktoren eingesetzt. Während die erste Adoptionsstudie bereits 1924 durchgeführt wurde (Theis, 1924), ist eine deutlich später durchgeführte Adoptionsstudie zur Schizophrenie für die psychologische Forschung von besonderer Bedeutung, da sie die Annahme widerlegte, dass die Ursachen für Schizophrenie allein auf Umweltfaktoren zurückzuführen seien. Diese Studie stellte einen Grund dafür dar, warum in der Psychologie eine Abwendung vom so genannten Environmentalismus hin zur Erkenntnis erfolgte, dass genetische Faktoren neben Umweltfaktoren eine bedeutende Rolle spielen (Heston, 1966).

Zwillingsdesigns stellen die zweite wichtige Methode zur Untersuchung genetischer und umweltbedingter Varianz bezüglich eines Merkmals dar und beruhen auf einem Vergleich eineiiger Zwillinge, die genetisch identisch sind, mit zweieiigen Zwillingen, die zu 50% genetische Ähnlichkeit aufweisen. Im Detail wird diese Methode in Kapitel 2.4.2 dargestellt.

Kurz sei darauf hingewiesen, dass in verschiedenen, vor allem jüngeren Untersuchungen so genannte Kombinationsdesigns eingesetzt wurden, welche die Beantwortung noch weitergehender Fragen erlauben. Werden zum Beispiel in einem Zwillingsdesign zusätzlich gewöhnliche Geschwister untersucht, erlaubt dies die Prüfung der Fragen, ob sich Zwillinge von gewöhnlichen Kindern unterscheiden oder ob zweieiige Zwillinge sich ähnlicher sind als gewöhnliche Geschwister. Als weiteres Beispiel für ein Kombinationsdesign sei die „Familien-von-Zwillingen Methode“ genannt, die interessante Verwandtschaftsbeziehungen untersucht. Bekommt beispielsweise ein männlicher eineiiger Zwilling einen Sohn, so ist dieser Sohn mit seinem Vater genetisch genauso verwandt wie mit seinem Onkel (Plomin et al., 1999). Die Untersuchung getrennt und gemeinsam aufgewachsener Zwillingspaare (Adoptions-Zwillings-Kombination) schließlich erlaubt weitergehende Schlussfolgerungen über die Stärke des genetischen Einflusses. Beispielsweise konnte in solchen Designs gezeigt werden, dass getrennt oder gemeinsam aufgewachsene eineiige Zwillinge sich nicht hinsichtlich allgemeiner kognitiver Fähigkeiten unterscheiden, was für einen starken genetischen Einfluss spricht (Bouchard et al., 1990; Pedersen et al., 1992).

2.4.2 Die Zwillingsmethode in der humangenetischen Forschung

Die Zwillingsmethode stellt die methodische Grundlage der hier vorgelegten Arbeit dar und wird daher im Folgenden ausführlicher als die bisher aufgezeigten Ansätze erörtert. Dazu werden zunächst die Mechanismen der Zwillingsentstehung dargestellt (Kap. 2.4.2.1) und die Möglich-

keiten der Zygositätsdiagnostik aufgezeigt (Kap. 2.4.2.2). Das Prinzip der Zwillingsmethode wird in Kapitel 2.4.2.3 ausgeführt.

2.4.2.1 Mechanismen der Zwillingsentstehung

2.4.2.1.1 Zygosität

Zur Entstehung von monozygoten Zwillingen kommt es, wenn sich die aus einer Zygote hervorgegangenen Blastomeren im Stadium der Omnipotenz, also üblicherweise im 2-Zell- oder 4-Zellstadium, seltener auch noch im 8-Zellstadium in zwei Tochterindividuen teilen. Der Zeitpunkt der Teilung beeinflusst die Bildung der Eihäute, die bei einer Trennung im 2-Zellstadium noch für jeden Embryo getrennt vorliegen, bei einer Trennung im 8-Zellstadium hingegen bereits für beide Embryonen gemeinsam vorliegen. Da so entstandene Zwillinge aus der Verschmelzung einer Oozyte mit einem Spermium entstanden sind, verfügen sie über identisches Erbmateriale (Buselmaier & Tariverdian, 1999).

Dizygote Zwillinge entstehen, wenn im selben Zyklus zwei Oozyten durch zwei Spermien befruchtet werden. Beide Zygoten nisten sich dann getrennt im Uterus ein und bilden getrennte Eihäute. Liegen die beiden Plazenten sehr dicht beieinander, können die Chorionhüllen miteinander verschmelzen. Dizygote Zwillinge verfügen wie gewöhnliche Geschwister über durchschnittlich 50% gemeinsames Erbgut und sind je zur Hälfte gleich- beziehungsweise gegengeschlechtlich (Buselmaier & Tariverdian, 1999).

Zwillinge stellen nur den einfachsten Fall von Mehrlingen dar. Die Entstehung von Mehrlingen verläuft analog der von mono- und dizygoten Zwillingspaaren, wobei auch Kombinationen vorliegen können. So gibt es zum Beispiel mono-, di-, tri- und tetrazygote Vierlinge (Passarge, 1994; Stengel, 1980).

2.4.2.1.2 Häufigkeit von Zwillingsgeburten

Die Häufigkeit von Zwillingsgeburten in Mitteleuropa liegt etwas über 1% aller Geburten, wobei etwa zwei Drittel aller Zwillinge dizygot und ein Drittel monozygot sind. Die Häufigkeit von Drillingen wird mit $1:85^2$ und die Häufigkeit von Vierlingen mit $1:85^3$ angegeben. Die Geburt von Fünflingen ist so selten, dass die Auftretenshäufigkeit dieses Ereignisses nur noch theoretisch mit $1:85^4$ angegeben werden kann (vgl. Knußmann, 1980).

Die Häufigkeit dizygoter Zwillingspaare ist vom Alter der Mutter, vom Geburtenrang und von der ethnischen Zugehörigkeit abhängig. Die Wahrscheinlichkeit für dizygote Zwillinge ist bei einer Mutter im Alter zwischen 35 und 39 Jahren etwa sechs Mal so groß, wie bei einer Mutter unter 20 Jahren. Ferner haben Frauen, die in ihrer ersten Schwangerschaft dizygote Zwillinge zur Welt gebracht haben, eine drei bis fünffach höhere Wahrscheinlichkeit, erneut Zwillinge zur Welt zu bringen (Knußmann, 1980; Murken & Cleve, 1994; Passarge, 1994). Die Häufigkeit dizygoter Zwillingsgeburten variiert zwischen 0.2% in Japan und 4% in Nigeria und liegt in Europa bei etwa 0.6% bis 0.8%. Die Rate monozygoter Zwillinge ist jedoch unabhängig vom Alter der Mutter, dem Geburtenrang und der ethnischen Zugehörigkeit (Buselmaier & Tariverdian, 1999).

2.4.2.2 Diagnose der Zygotität

Das erste systematische Verfahren zur Bestimmung der Zygotität ist der 1924 von Siemens eingeführte polysymptomatische Merkmalsvergleich. Dieses Verfahren prüft die Ähnlichkeit oder Unähnlichkeit verschiedener morphologischer Merkmale wie beispielsweise die Farbe und Struktur der Augen und Haare oder die Formenmerkmale von Kopf, Gesicht, Händen und Füßen. Die Diagnose basiert dabei auf der Summation der Ähnlichkeiten und Unähnlichkeiten. Während Vogel und Motulsky (1982) dieses Verfahren noch als kostengünstig und vergleichsweise sicher empfehlen, sprechen neuere Arbeiten dem polysymptomatischen Merkmalsvergleich nur noch historische Bedeutung zu (Buselmaier & Tariverdian, 1999).

Basierend auf diesem Verfahren wurden verschiedene Fragebögen zur Überprüfung der Zygotität entwickelt. Allein die Frage „When growing up, were you and your twin as alike as two peas or only of ordinary family likeness?“ zeigte im Vergleich zu einem serologischen Verfahren eine zu 81% korrekte Klassifikation der monozygoten und zu 92% korrekte Klassifikation der dizygoten Zwillingspaare (Cederlof et al., 1961). In einer ganzen Reihe weiterer Untersuchungen wurde versucht, durch den Einsatz verschiedener Fragen und Fragenkomplexe die Anzahl korrekter Klassifikationen zu erhöhen, wobei die Sicherheit solcher Verfahren in der Regel bei über 90% liegt (z.B. Cohen et al., 1975; Magnus et al., 1983; Oniszczenko et al., 1993; Torgersen, 1979). Zum Einsatz kommen solche Fragebogenverfahren in der Regel aus Kostengründen in Studien mit einer hohen Teilnehmerzahl.

Der Eihautbefund ist als Indikator für die Bestimmung der Zygotität nur in sehr begrenztem Maße aussagekräftig, da nur eine monochorische, monoamniotische Plazenta ein Beweis für die Monozygotität darstellt. Alle anderen Befunde lassen keine eindeutige Aussage über die Zygotität zu (Buselmaier & Tariverdian, 1999; Murken & Cleve, 1994).

Die Überprüfung der Zygotität aufgrund serologischer Untersuchungen kann bei einer Differenz in einem der untersuchten Parameter (z.B. Blutgruppensysteme, Serumproteine, Isoenzyme) die Dizygotität nachweisen. Zwar steigt mit der Anzahl der untersuchten Parameter auch die Wahrscheinlichkeit einer korrekten Klassifikation als monozygot, jedoch ist ein Beweis der Monozygotität durch dieses Verfahren nicht möglich (Vogel & Motulsky, 1982).

Das modernste und sicherste Verfahren zur Bestimmung der Zygotität besteht in der Untersuchung der DNA. Nach der Einführung des klassischen „genetischen Fingerabdrucks“ (Jeffreys et al., 1985) wurden verschiedene Systeme zur Typisierung der DNA entwickelt. In den 1980er Jahren wurde entdeckt, dass kleine, über das gesamte menschliche Genom verstreute DNA-Variationen durch Restriktionsendonukleasen nachweisbar sind, nämlich die so genannten Restriktionsfragment-Längenpolymorphismen (RFLP). RFLPs verfügen über einen so hohen Individualisierungsgrad, dass kaum Übereinstimmungen zwischen Menschen gefunden werden können. Bezüglich der RFLPs wird zwischen Multi-Lokus-Systemen (MLS) und Single-Lokus-Systemen (SLS) unterschieden. Bei den MLS wird mit Multi-Lokus-Sonden gearbeitet, die mit DNA-Sequenzen hybridisieren, welche über das komplette Genom verteilt sind. Es können also zahlreiche Fragmente gleichzeitig nachgewiesen werden, wodurch ein genetischer Fingerabdruck entsteht, der mit einer Wahrscheinlichkeit von $1:10^{11}$ bei zwei zufällig aus der Population

ausgewählten Personen identisch ist. Die SLS untersuchen Längenpolymorphismen eines definierten Lokus, für den jede Person nur zwei Fragmente besitzt. Die Erstellung eines genetischen Fingerabdrucks ist mit diesem Verfahren nicht möglich, ein vergleichbarer Grad an Individualisierung ist jedoch durch Kombination mehrerer Systeme möglich (Buselmaier & Tariverdian, 1999; Rittner et al., 1991).

Die Entdeckung der Polymerase-Kettenreaktion (PCR) führte zur Entwicklung von Verfahren, die der RFLP-Analyse Konkurrenz machten, insbesondere, da für die neuen Verfahren eine deutlich geringere Menge an DNA notwendig war. Einige der Längenpolymorphismen bestehen in einem sich unterschiedlich häufig wiederholenden Basenpaarmotiv. Direkt hintereinander liegende Basenmotive werden als „Tandem Repeats“ und der entsprechende Polymorphismus mit „Variable Number of Tandem Repeats“ (VNTR) bezeichnet. Jene VNTRs, die in der PCR amplifizierbar sind, werden als amplifizierbare Fragmentlängen-Polymorphismen (AmpFLP) bezeichnet. Die AmpFLPs verfügen über eine genau definierte Allelverteilung und erlauben daher eine einfache Genotypenbestimmung. Die Entdeckung einer zweiten Generation von VNTRs, den Short-Tandem Repeats (STR), ermöglichte eine weitere Verbesserung des Verfahrens. STRs bestehen aus noch kürzeren Sequenzen; die Wiederholungsmotive werden von zwei bis sechs Basenpaaren gebildet. Die Anzahl von Repeats ist intraindividuell sehr unterschiedlich, wobei der Grad an Polymorphie mit der Anzahl der Repeats steigt. Die Loci der STRs sind über das gesamte Genom verstreut, befinden sich hauptsächlich in den nichtcodierenden Sequenzen, treten sehr viel häufiger als andere VNTRs auf und stellen somit ideale Marker für Abstammungsuntersuchungen dar. Das Verfahren bietet eine Sicherheit von 99.99% (Buselmaier & Tariverdian, 1999; Schneider, 1997).

2.4.2.3 Prinzip der Zwillingsmethode

2.4.2.3.1 Zwillingsdesigns

Zwillingsforschung basiert auf der biologischen Besonderheit, dass monozygote Zwillinge genetisch identisch sind, während dizygoten Zwillinge, vergleichbar mit normalen Geschwistern, genetisch nur zu durchschnittlich 50% ähnlich sind. Spielen genetische Faktoren bezüglich eines phänotypischen Merkmals eine Rolle, so sollten die genetisch identischen monozygoten Paare eine höhere Konkordanz bezüglich dieses Merkmals zeigen (Vogel & Motulsky, 1982). In den typischen Zwillingsdesigns, die gemeinsam aufgewachsene Zwillingspaare untersuchen, können also Unterschiede innerhalb eines monozygoten Zwillingspaars nur auf Umweltunterschiede zurückgeführt werden, die für jedes Geschwister spezifisch sind. Unterschiede innerhalb eines dizygoten Paares könnten hingegen sowohl auf genetische Einflüsse als auch auf spezifische Umwelteinflüsse zurückzuführen sein. Der Vergleich der Ähnlichkeit der monozygoten Paare mit der Ähnlichkeit der dizygoten Paare, der in aller Regel durch die Korrelationskoeffizienten r_{MZ} und r_{DZ} ausgedrückt wird, gibt somit Auskunft über die Stärke der genetischen und Umwelteinflüsse und erlaubt ferner eine Differenzierung des Einflusses von gemeinsamer und spezifischer Umwelt (Martin et al., 1997).

Neben diesen typischen Zwillingsuntersuchungen existieren auch Studien, die getrennt aufgewachsene Zwillingspaare untersuchen und mit denen das Ausmaß größerer Umweltunterschiede überprüft werden kann. Beispielsweise kann mittels solcher Studien überprüft werden, ob sich hohe Konkordanzraten monozygoter Zwillingspaare bestätigen, wenn das gleiche Merkmal bei getrennt aufgewachsenen Zwillingspaaren untersucht wird. Eine der bekanntesten und größten Untersuchungen an getrennt aufgewachsenen Zwillingspaaren ist die „Minnesota Study of Twins Reared Apart“ (Bouchard et al., 1990). In dieser Studie konnte gezeigt werden, dass sich gemeinsam und getrennt aufgewachsene monozygote Zwillingspaare bezüglich verschiedener Persönlichkeitseigenschaften sowie Messungen von Temperament, beruflichen Interessen, Freizeitinteressen und Sozialverhalten gleichermaßen ähnlich sind.

Ein drittes Zwillingsdesign, üblicherweise als „Co-twin-control-Verfahren“ bezeichnet, verwendet einen der beiden monozygoten Paarlinge als Vergleichsperson. Mithilfe dieser Studien kann die Bedeutung eines vermuteten Einflusses untermauert werden. Die Methode wurde zunächst eingesetzt, um erzieherische Einflüsse auf das Verhalten zu studieren, wurde jedoch auch in verschiedenen anderen Kontexten nutzbar gemacht. Zwei Beispiele für die vielen Einsatzmöglichkeiten dieses Designs sind Studien an monozygoten Zwillingspaaren, die diskordant für eine bestimmte Krankheit sind und Studien, welche die Effektivität bestimmter Lernmethoden überprüfen (vgl. Buselmaier & Tariverdian, 1999).

2.4.2.3.2 Grenzen der Zwillingsforschung

Zwillingsforschung basiert auf einer Reihe von Vorannahmen und ist mit einer Reihe von Problemen konfrontiert, die in Hinblick auf die Interpretation der Ergebnisse von Zwillingsstudien von Bedeutung sind, und die im Folgenden dargestellt werden sollen.

Repräsentativität von Zwillingen: Zwillingsstudien sollen Aufschluss über Merkmale in der Gesamtpopulation geben. Dies ist nur dann möglich, wenn Zwillinge sich von Nichtzwillingen in Bezug auf das untersuchte Merkmal nicht unterscheiden. Es gibt jedoch eine ganze Reihe von Hinweisen darauf, dass Zwillinge nicht in jeder Hinsicht als repräsentativ für die Gesamtpopulation gelten können. So werden Zwillinge häufig zu früh geboren und haben daher ein erniedrigtes Geburtsgewicht, wobei sich dieser Gewichtsunterschied bis ins mittlere Kindesalter verliert (MacGillivray et al., 1988). Der Unterschied im Geburtsgewicht zwischen Zwillingen und Nichtzwillingen ist nicht unabhängig von der Schwangerschaftsdauer. In einer Analyse aller Einzel- und Zwillingsgeburten, die zwischen 1988 und 1991 in Japan registriert wurden, wurde bei Zwillingen, die bis zur 34. Schwangerschaftswoche geboren wurden, ein im Mittel 0.15 kg geringeres Geburtsgewicht beobachtet, während dieser Unterschied in der 42. Schwangerschaftswoche bereits 0.50 kg betrug (Kato & Asaka, 2002). Ferner kommt es während der Schwangerschaft und Geburt häufiger zu Schädigungen als bei Geburten von Einzelkindern (Bryan, 1993; Stengel, 1980), wobei Perinatalschäden beim zweitgeborenen Zwilling häufiger auftreten (Buselmaier & Tariverdian, 1999). Es mehren sich die Hinweise darauf, dass niedriges Geburtsgewicht bei Zwillingen andere Gründe und somit andere Implikationen hat als niedriges Geburtsgewicht bei Einzelgeburten (Übersicht bei Phillips et al., 2001). So zeigte sich in verschiedenen groß angelegten Untersuchungen (Christensen et al., 1995; Hrubec & Neel, 1981; Vagero & Leon, 1994),

dass weder Zwillinge im Vergleich zu Nichtzwillingen noch monozygote im Vergleich zu dizygoten Zwillingen ein erhöhtes Erkrankungsrisiko für koronare Herzerkrankungen aufweisen, obwohl dies aufgrund der Vorhersagen der Barker-Hypothese (vgl. Kap. 2.2.4.6) wegen des jeweils im Mittel geringeren Geburtsgewichts zu erwarten wäre. Neben diesen medizinischen Besonderheiten gibt es eine Reihe psychologischer Unterschiede zwischen Zwillingen und Einzelkindern. So haben Zwillinge im Schnitt einen niedrigeren Intelligenzquotienten und ihre Sprachentwicklung verläuft langsamer. Die verbale Minderleistung wird jedoch in der Regel in den ersten beiden Schuljahren wieder ausgeglichen und scheint eher durch nachteilige postnatale Einflüsse bestimmt (Wilson, 1983). Zwillinge werden ferner in größere Familien mit älteren Eltern geboren und bilden als Paar bereits eine soziale Gruppe, was häufig Kontakte zur sonstigen Umwelt verhindert (MacGillivray et al., 1988).

„Equal Environment Assumption“: Mit der „Equal Environment Assumption“, die eine weitere wichtige Grundannahme der Zwillingsmethode darstellt, wird die Problematik der jeweiligen Ähnlichkeiten der Umwelt monozygoter und dizygoter Zwillingspaare angesprochen. Verschiedene Forschungsarbeiten weisen darauf hin, dass die Umweltbedingungen der monozygoten Zwillinge in vielerlei Hinsicht ähnlicher sind als die der dizygoten Zwillinge. So ist die oben bereits angesprochene Tendenz zu verringerten Sozialkontakten aufgrund der Paarbildung als sozialer Gruppe bei monozygoten Paaren ausgeprägter (Buselmaier & Tariverdian, 1999). Bei monozygoten Zwillingspaaren wird außerdem häufiger ein Streben nach Uniformität, bei dizygoten Zwillingspaaren nach Unterschiedlichkeit beobachtet (Vogel & Motulsky, 1982). Andererseits gibt es auch Merkmale, bei denen monozygote Zwillinge sich weniger ähnlicher sind als dizygoter Zwillinge. Monozygote Zwillinge zeigen zum Beispiel bei der Geburt ein unterschiedlicheres Geburtsgewicht als dizygoter Zwillingspaare, was vermutlich auf die erhöhte Konkurrenz bei der Ernährungssituation zurückzuführen ist. Ferner sind monozygote Zwillingspaare häufiger als dizygoter Paare von angeborenen Fehlbildungen betroffen. Die prinzipielle Gültigkeit der „Equal Environments Assumption“ wird jedoch durch verschiedene Studien gestützt. So zeigen Zwillinge, die von ihren Eltern fälschlicherweise als dizygoter klassifiziert werden, gleiche Ähnlichkeiten wie korrekt klassifizierte monozygote Zwillinge (Kendler et al., 1993b; Scarr & Carter-Saltzman, 1979); ferner sind die aufgefundenen Konkordanz bei ähnlich und unähnlich behandelten monozygoten Zwillingspaaren nicht unterschiedlich (z.B. Morris-Yates et al., 1990). Eine sehr ausführliche Darstellung der Problematik findet sich beispielsweise in einer neueren Übersichtsarbeit von Gringras und Chen (2001).

Schätzung der Erblichkeit: Üblicherweise erfolgt die Schätzung des Einflusses genetischer Faktoren in Zwillingsstudien unter Annahme der „Heritabilität im weiteren Sinne“ (Vogel & Motulsky, 1982). Während Erblichkeit „im engeren Sinne“ als der Anteil der gesamten phänotypischen Varianz definiert ist, der auf additive genetische Faktoren zurückzuführen ist, geht das Modell der Heritabilität im weiteren Sinne darüber hinaus. Neben der Betrachtung der additiven genetischen Faktoren, werden in diesem Modell die relativ häufig vorkommenden Interaktionen von Allelen an einem Genlocus (Dominanz) und die Wechselwirkungen zwischen verschiedenen

beteiligten Genorten (Epistase) berücksichtigt. Für die Berechnung der Erblichkeiten geht dieses Modell jedoch weiterhin davon aus, dass weder die selektive Partnerwahl⁵, noch Gen-Umwelt-Korrelationen oder Gen-Umwelt-Interaktionen⁶ eine Rolle spielen. Von der Gültigkeit dieser Vorannahmen ist jedoch nicht prinzipiell auszugehen (Vogel & Motulsky, 1982).

Rekrutierung von Zwillingspaaren: Auf einige Probleme, die bei der Rekrutierung von Zwillingspaaren auftreten, weist eine Arbeit von Lykken und Mitarbeitern (1987) hin. Nach einer Durchsicht verschiedener Arbeiten wird deutlich, dass in der Mehrzahl der Studien etwa 60% bis 70% der Teilnehmer monozygote Zwillingspaare sind, obwohl die Verteilung in der Bevölkerung etwa zwei Drittel dizygote Teilnehmer erwarten ließe. Die Autoren erklären dies mit einer höheren allgemeinen Teilnahmebereitschaft monozygoter Zwillingspaare und ferner einer höheren Ähnlichkeit bezüglich der Teilnahmebereitschaft der monozygoten Paare. Die Teilnahmebereitschaft an Studien sehen die Autoren als Eigenschaft, die mit vielen anderen Faktoren, wie beispielsweise dem IQ, dem Geschlecht und der sozialen Klasse korreliert. Dadurch, dass nur jene Paare aufgenommen werden können, die beide teilnahmebereit sind, entsteht insbesondere in der Gruppe der dizygoten Paare die Problematik, dass auch die Korrelation anderer, in der Studie relevanter Parameter erhöht sein kann. Explizit betonen die Autoren, dass das weitere Erheben von dizygoten Zwillingspaaren bis zum Erreichen gleich großer Stichproben die Problematik nicht umgeht, da zumindest der „bias“, der durch die Rekrutierung der eher ähnlichen dizygoten Paare entsteht, bestehen bleibt.

Trotz dieser Faktoren, welche die durch Zwillingsdesigns erzielten Ergebnisse in die eine oder andere Richtung einschränken, hat die Zwillingsmethode wichtige Ergebnisse erbracht, die ohne diesen Ansatz nicht vorliegen würden. Der Umstand, dass in neueren Zwillingsuntersuchungen im Mittel geringere Konkordanzen gefunden werden als in älteren Untersuchungen, spricht dafür, dass sich ein differenzierterer Umgang mit der Methode entwickelt hat (Buselmaier & Tariverdian, 1999).

2.4.2.3.3 Erblichkeit

Die Frage nach der Erblichkeit betrifft die Frage nach der Stärke des genetischen Einflusses auf ein Merkmal. Erblichkeit ist definiert als „Anteil der phänotypischen (beobachteten) Varianz, der auf genetische Unterschiede zwischen Individuen zurückgeht“ (Plomin et al., 1999).

Da monozygote Zwillingspaare genetisch identisch sind und dizygote Zwillingspaare sich im Mittel zu 50% genetisch ähneln, liefert die Verdopplung der Differenz zwischen den Korrelationen der monozygoten und dizygoten Zwillingspaare eine grobe Schätzung der Erblichkeit (Heritabilität; h^2). Eine Korrelation von $r=1$ für die monozygoten Zwillinge und von $r=.50$ für dizygote Zwillinge würde somit in einer Erblichkeit von 100% resultieren, was inhaltlich impliziert, dass die

⁵ Selektive Partnerwahl („assortative mating“) meint, dass sich Partner ähnlichen Phänotyps und somit ähnlicheren Genotyps bevorzugen (z.B. in Hinblick auf Intelligenz; Buselmaier & Tariverdian, 1999).

⁶ Mit der Gen-Umwelt-Korrelation wird die Frage nach der Bedeutung der Genetik für die Konfrontation von Personen mit bestimmten Umwelten angesprochen; Gen-Umwelt-Interaktion meint die genetisch bedingte Empfänglichkeit für bestimmte Umwelteinflüsse.

gesamte phänotypische Varianz des betreffenden Merkmals durch die genetischen Unterschiede zwischen Personen aufgeklärt werden kann. Ferner ist eine Schätzung des Anteils der Merkmalsvarianz möglich, der auf gemeinsame (c^2) oder spezifische (e^2) Umwelteinflüsse zurückzuführen ist, wobei unter den letztgenannten Indikator stets auch der Messfehler subsumiert wird. Schätzungen der Erbllichkeit mittels Strukturgleichungsmodellen erlauben darüber hinaus die Untersuchung einiger weiterer Fragen; so kann beispielsweise überprüft werden, ob einer der drei Indikatoren zur Schätzung des Einflusses von Genen und Umwelt auf ein Merkmal zu vernachlässigen ist oder ob mehrere Merkmale durch die gleichen Gene oder Umweltfaktoren bestimmt werden. An dieser Stelle sei darauf hingewiesen, dass Erbllichkeitsschätzungen, insbesondere aus Studien mit einer geringen Stichprobenzahl, einen relativ großen Schätzfehler beinhalten, so dass in einzelnen Studien ermittelte Erbllichkeiten nur als sehr grobe Schätzer der wahren Erbllichkeit gelten können (Plomin et al., 1999). Für eine detailliertere Beschreibung der Methodik, die diesen Verfahren zugrunde liegt, wird auf Kapitel 4.4.3 verwiesen. Dort wird auch erläutert, wie mit einigen zu berücksichtigenden mathematischen Besonderheiten umgegangen werden kann, wie beispielsweise dem Umstand, dass bei der Berechnung von Intraparkorrelationen und Erbllichkeiten mathematisch Werte resultieren können, die außerhalb ihres Definitionsbereiches von null bis eins liegen.

Bezüglich der Interpretation der Erbllichkeit ist zu bedenken, dass sie sich nicht auf den Phänotyp einer einzelnen Person bezieht, sondern auf den genetischen Beitrag zu Unterschieden zwischen Personen in einer bestimmten Population zu einer bestimmten Zeit. So ist denkbar, dass sich die Erbllichkeit des Merkmals „Depressivität“ in der Normalpopulation von der Erbllichkeit in einer psychiatrischen Population unterscheidet. Ferner könnten Änderungen der Erbllichkeit durch Änderung der genetischen Einflüsse (Migrationsprozesse) oder durch Änderung der Umwelt (verbesserte Ernährung, Bildung) entstehen (Bouchard & Propping, 1993; Plomin et al., 1999).

Für die meisten Verhaltensdimensionen und Verhaltensstörungen ist der Einfluss genetischer Faktoren substanziell und erbringt häufig eine Varianzaufklärung von bis zu 50% der Gesamtvarianz in der Population. Häufig wurde das Konzept der Erbllichkeit dahingehend missverstanden, dass genetische Einflüsse als deterministisch, vorprogrammierend und nicht veränderbar verstanden wurden. Ein klassisches Gegenbeispiel dazu stellt die Phenylketonurie dar, die als monogenetische Ursache für geistige Behinderung identifiziert wurde, jedoch mit einer Umweltmaßnahme, nämlich der Gabe einer phenylalaninarmen Diät, erfolgreich behandelt wird. Erbllichkeit stellt somit, genauso wie die Umwelt, lediglich einen Einfluss oder einen mitbestimmenden Faktor dar (Plomin et al., 1999).

2.4.3 Zwillingsstudien

Während bereits im 19. Jahrhundert Veränderungen in der Ähnlichkeit von Zwillingen in einer wissenschaftlichen Arbeit untersucht wurden (Galton, 1876, zit. nach Bouchard & Propping, 1993), stammt die erste Zwillingsstudie, in der monozygote mit dizygoten Zwillingspaaren verglichen wurden, aus den 1920er Jahren und beschäftigte sich mit der Erbllichkeit des Intelligenzquotienten (Merriman, 1924). Seit dieser ersten Studie wachsen die Hinweise auf einen Beitrag

genetischer Faktoren an der Intelligenz, Persönlichkeit und Psychopathologie (Plomin, 1991), jedoch auch an Aspekten menschlichen Verhaltens, für die ein genetischer Einfluss zunächst nicht nahe liegt, wie zum Beispiel sozialen Einstellungen (Martin et al., 1986), Religiosität (Waller et al., 1990), beruflichen Neigungen (Moloney et al., 1991) oder Familienstand (McGue & Lykken, 1992). Turkheimer (1998) fasst in einem kritischen Review zusammen, dass kaum ein Aspekt menschlichen Verhaltens entdeckt werden kann, für den sich keine Erblichkeit aufdecken lässt.

In den nächsten drei Kapiteln werden jene Zwillingsstudien dargestellt, die sich mit der HHNA (Kap. 2.4.3.1), mit Herzrate und Blutdruck (Kap. 2.4.3.2) und mit psychometrisch erhobenem Stress (Kap. 2.4.3.3) beschäftigen.

2.4.3.1 Zwillingsstudien zur Erblichkeit der Hormone der HHNA

Im Vergleich zu der oben angesprochenen Vielzahl an Zwillingsstudien gibt es nur eine erstaunlich geringe Anzahl von Arbeiten, die sich mit der Erblichkeit der HHNA-Funktion befassen. Dennoch ist in den letzten Jahren ein wachsendes Interesse an dieser Thematik zu beobachten. Im Folgenden werden diejenigen Zwillingsstudien genauer vorgestellt, in denen ein typisches Zwillingsdesign im Sinne eines Vergleiches mono- und dizygoter Zwillinge vorgenommen wurde.

(i) In einer frühen Studie (Maxwell et al., 1969) wurden die Plasma 11-Hydroxycorticosteroide von 66 monozygoten (46 weiblich: MZF, 20 männlich: MZM) und 76 dizygoten (23 weiblich: DZF, 18 männlich: DZM, 35 gegengeschlechtlich: DZO) Zwillingspaaren im Alter von 12 bis 70 Jahren aus einer Einmalprobe am Nachmittag bestimmt. Das mittlere Alter der Probanden wurde nur getrennt für alle fünf Gruppen von Zwillingspaaren angegeben, liegt jedoch in einem Bereich von 19 bis 25 Jahren (SD: 10.9-16.8). Die Berechnung der Heritabilität wurde überprüft, indem die mittleren quadrierten Differenzwerte der monozygoten Paare mit denen der gleichgeschlechtlichen dizygoten Paare verglichen wurden. In der Gesamtgruppe zeigte sich ein Einfluss genetischer Faktoren auf die Corticosteroidwerte nur bei weiblichen ($F=2.57$, $p<.01$), nicht jedoch bei männlichen Zwillingspaaren ($F=.61$, n.s.). Die Erklärung für den Geschlechtseffekt beschränkt sich auf eine Spekulation über stärker belastende Umwelteinflüsse bei Männern, die möglicherweise vorhandene genetische Einflüsse überlagern.

(ii) Die erste Studie, in der genetische Einflüsse auf die stimulierte HHNA untersucht wurden, wurde von Nurnberger und Mitarbeitern (1982) an 13 monozygoten und drei gleichgeschlechtlichen, dizygoten Zwillingspaaren sowie 11 Patienten mit bipolarer affektiver Störung durchgeführt. Alle Probanden erhielten zwischen 9:00 Uhr und 10:45 Uhr eine Amphetamin⁷-Injektion (0.3 mg/kg Körpergewicht Dextroamphetamin), wobei zu den Zeitpunkten -35, -20, -5, +5, +15, +30, +45, +60 und +90 Minuten sowie +3, +6 und +24 Stunden Blutproben zur späteren Bestimmung des Gesamtcortisols entnommen wurden. Zur Schätzung der Erblichkeit wurden Intraklassenkorrelationen für die monozygoten und dizygoten Paare berechnet und ihre Unter-

⁷ Amphetamin führt zu einer Freisetzung von Dopamin und Noradrenalin, blockiert ihre Wiederaufnahme und verursacht eine Feedbackhemmung ihrer Synthese. Bei sehr hohen Dosen kann auch die Monoaminoxidase gehemmt werden (Groves & Rebec, 1976).

schiedlichkeit varianzanalytisch überprüft. Es zeigten sich bezüglich der Gesamtcortisolkonzentrationen weder basal noch unter Stimulationsbedingungen signifikante Konkordanzen bei den mono- und dizygoten Paaren. Ferner zeigte die varianzanalytische Auswertung keine signifikanten Gruppenunterschiede (basal: $F=.83$, stimuliert: $F=2.13$, n.s.). Ein Einfluss genetischer Faktoren zeigte sich jedoch auf die ebenfalls erhobenen basalen ($F=3.79$) und stimulierten ($F=4.19$, beide $p<.05$) Wachstumshormonwerte sowie die stimulierten Prolactinwerte ($F=2.64$, $p<.05$).

(iii) Zur Überprüfung eines möglichen genetischen Einflusses auf die Plasmakonzentration von Gesamtcortisol, freiem Cortisol, CBG und Dehydroepiandrosteronsulfat (DHEA-S)⁸ wurden 20 männliche monozygote Zwillingspaare mit einem mittleren Alter von 31.9 Jahren ($SE=.40$) und 20 männliche dizygoten Zwillingspaare mit einem mittleren Alter von 33.4 Jahren ($SE=1.20$) untersucht (Meikle et al., 1988). Zwischen 8:00 und 9:00 Uhr morgens wurden allen Teilnehmern in 20-minütigen Abständen drei Blutproben entnommen. Nach der Berechnung von Intraklassenkorrelationen wurde die Erblichkeit (h^2) durch Verdopplung der Differenz zwischen den bei mono- und dizygoten Paaren resultierenden Korrelationen geschätzt (vgl. Falconer, 1960) und die Unterschiedlichkeit der Korrelationen auf Signifikanz geprüft. Signifikante Erblichkeiten resultierten somit für das freie Cortisol ($r_{MZ}=.50$, $r_{DZ}=.24$, $h^2=.51$), das Gesamtcortisol ($r_{MZ}=.59$, $r_{DZ}=.36$, $h^2=.45$) und das DHEA-S ($r_{MZ}=.50$, $r_{DZ}=.21$, $h^2=.58$, alle $p<.05$), nicht jedoch für das CBG ($r_{MZ}=.32$, $r_{DZ}=.16$, $h^2=.32$, n.s.), für das nur ein moderater, nicht signifikanter Zusammenhang aufgezeigt werden konnte.

(iv) (Kirschbaum et al., 1992b) untersuchten 13 monozygote (6 MZM, 7 MZF) und 11 dizygoten Zwillingspaare (3 DZM, 4 DZF, 4 DZO) in Hinblick auf ihre freie Cortisolreaktion im Speichel nach Belastung mit einem h-CRH-Test, mit Fahrradergometrie und einer psychologischen Belastungssituation (TSST; vgl. Kap. 4.2.2.3). Die Belastungen erfolgten an unterschiedlichen Tagen zwischen 17:00 Uhr und 18:30 Uhr, wobei Cortisolmessungen in zehnminütigen Intervallen vom Zeitpunkt -35 Minuten (CRH) beziehungsweise -10 Minuten (Ergometrie, TSST) bis 90 Minuten nach Stimulationsbeginn durchgeführt wurden. Die Schätzung der Erblichkeit erfolgte anhand der jeweiligen Baseline- und Peakwerte der drei Untersuchungen, für die jeweils eine Berechnung der Intraklassenkorrelationen und eine Überprüfung der Unterschiedlichkeit dieser Korrelationen mittels einer z-Statistik vorgenommen wurde. Für die drei Baselinewerte zeigten sich signifikante Konkordanzen nur für die monozygoten ($r_i=.78$ - $r_i=.97$, alle $p<.05$), nicht jedoch für die dizygoten Paare ($r_i=.35$ - $r_i=.54$, n.s.). Eine Überprüfung der Unterschiedlichkeit der Intraklassenkorrelationen ergab signifikant höhere Ähnlichkeiten bei den monozygoten Paaren ($z=1.7$ - $z=5.6$, alle $p<.05$), so dass hier auf einen Einfluss genetischer Faktoren geschlossen werden kann. Bezüglich der stimulierten Werte ergab sich ein etwas heterogeneres Bild. Der Cortisolpeak nach CRH-Gabe schien unter einem deutlichen genetischen Einfluss zu stehen

⁸ DHEA ist ein in der NNR gebildetes Androgen mit zahlreichen peripheren und zentralen Wirkungen. Durch das Enzym 3 β -Hydroxysteroid-Sulfotransferase wird DHEA reversibel zu DHEA-S umgebaut, so dass angenommen werden kann, dass DHEA-S unter anderem als Reservoir für DHEA dient (Kalimi et al., 1994).

(MZ: $r_i=.88$, $p<.01$, DZ: $r_i=.46$, n.s.; $z=2.5$, $p<.01$), während bezüglich der psychosozialen Belastungssituation eine nicht-signifikante Tendenz zu erkennen war (MZ: $r_i=.85$, $p<.01$, DZ: $r_i=.69$, n.s.; $z=1.3$, n.s.). Für die ergometrische Belastung zeigten sich höhere Konkordanzen für die dizygoten im Vergleich zu den monozygoten Zwillingspaaren, wobei sich die beiden Koeffizienten nicht signifikant voneinander unterschieden (MZ: $r_i=.70$, n.s., DZ: $r_i=.86$, $p<.01$; $z=1.0$, n.s.).

(v) Für eine Untersuchung der Erbllichkeit der circadianen Rhythmik der Plasmacortisolsekretion wurden 11 monozygoten (mittleres Alter: 21.5 Jahre, $s=4.3$) und zehn dizygoten (mittleres Alter: 25.5 Jahre, $s=4.8$) männlichen Zwillingspaaren über einen Zeitraum von 24 Stunden in 15-minütigen Abständen Blutproben entnommen (Linkowski et al., 1993). Zur Überprüfung des genetischen Einflusses wurden Intraklassenkorrelationen berechnet und varianzanalytisch auf Unterschiedlichkeit geprüft. Ein Einfluss genetischer Faktoren ließ sich für den Zeitpunkt des nächtlichen Nadirs ($r_{MZ}=.81$, $r_{DZ}=.57$, $p<.05$) und die Variabilität der Cortisolpulse ($r_{MZ}=.78$, $r_{DZ}=.41$, $p<.05$) aufzeigen, ein entsprechender nichtsignifikanter Trend wurde für den absoluten Cortisolwert zum Zeitpunkt der morgendlichen Akrophase sichtbar ($r_{MZ}=.84$, $r_{DZ}=.50$, n.s.). Die ähnlichen Intraklassenkorrelationen, die bei monozygoten und dizygoten Zwillingspaaren bezüglich des 24-Stunden-Mittels ($r_{MZ}=.59$, $r_{DZ}=.60$, n.s.) und dem Zeitpunkt der morgendlichen Akrophase ($r_{MZ}=.67$, $r_{DZ}=.65$, n.s.) aufgedeckt wurden, deuten auf den Einfluss gemeinsamer Umwelteinflüsse hin.

(vi) Inglis und Mitarbeiter (1999) untersuchten an 75 monozygoten (11 MZM, 64 MZF) und 71 dizygoten (41 männliche und 101 weibliche Personen) Zwillingspaaren im Alter von 31 bis 83 Jahren, inwieweit Corticosteroide und ihre Metaboliten basal (9:00 Uhr morgens) und dreißig Minuten nach Stimulation mit ACTH (250 μg Synacthen; 9:30 Uhr) unter genetischem Einfluss stehen. Die Schätzung des genetischen Einflusses erfolgte mittels Berechnung von Intraklassenkorrelationen und einem Vergleich der Korrelationen mittels t-Test. Unter basalen Bedingungen zeigten die monozygoten Zwillinge sowohl für das Cortisol ($r_{MZ}=.50$, $r_{DZ}=.27$, $p<.05$) als auch für das Corticosteron ($r_{MZ}=.44$, $r_{DZ}=.10$, $p<.05$) im Plasma signifikant höhere Korrelationen als die dizygoten Paare. Auch der direkte Vorläufer des Corticosterons, das 11-Desoxycorticosteron ($r_{MZ}=.44$, $r_{DZ}=.16$, $p<.05$), sowie das an diesem Syntheseschritt beteiligte Enzym 11 β -Hydroxylase⁹ ($r_{MZ}=.50$, $r_{DZ}=.02$, $p<.01$) waren offenbar unter genetischem Einfluss, während für den Cortisolvorläufer 11-Desoxycortisol ($r_{MZ}=.55$, $r_{DZ}=.47$, n.s.) und die entsprechende Aktivität der 11 β -Hydroxylase ($r_{MZ}=.40$, $r_{DZ}=.66$, n.s.) ein solcher Einfluss nicht aufgezeigt werden konnte. Nach Stimulation mit ACTH zeigten sich Einflüsse genetischer Faktoren nur für das 11-Desoxycortisol (MZ: $r_i=.71$, DZ: $r_i=.44$; $p<.01$) und das 11-Desoxycorticosteron (MZ: $r_i=.61$, DZ: $r_i=.41$; $p<.05$); eine nicht signifikante Tendenz war ferner für das Corticosteron erkennbar (MZ: $r_i=.74$, DZ: $r_i=.60$; $p=.07$). Unter den im Urin (24h-Urin) bestimmten Substanzen zeigte sich ein genetischer Einfluss auf das Derivat Tetrahydrodesoxycortisol ($r_{MZ}=.50$, $r_{DZ}=.16$, $p<.01$), auf das freie Aldosteron, ein in der NNR produziertes Mineralocorticoid ($r_{MZ}=.56$, $r_{DZ}=.21$, $p<.01$) und die Corticosteroid-5 α -Reduktase ($r_{MZ}=.41$, $r_{DZ}=.01$, $p<.05$). Ein Einfluss auf das Tetrahydrocorti-

⁹ Die Aktivität der 11 β -Hydroxylase wurde aus dem Verhältnis Desoxycortisol/ Cortisol beziehungsweise Desoxycorticosteron/ Corticosteron berechnet.

sol ($r_{MZ}=.17$, $r_{DZ}=.41$, n.s.), das Tetrahydrocortison ($r_{MZ}=.23$, $r_{DZ}=.14$, n.s.) und das Gesamtcortisol ($r_{MZ}=.23$, $r_{DZ}=.20$, n.s.) konnte hingegen nicht gefunden werden. Sowohl für das 11 β -HSD vom Typ 1 als auch für das 11 β -HSD vom Typ 2 wurden für monozygote und dizygoten Paare mit Korrelationen von $r=.50$ bis $r=.62$ hohe Ähnlichkeiten gefunden, die zwar keinen genetischen, aber dennoch einen hohen familialen Einfluss nahe legen.

(vii) In einer neueren Studie an 52 monozygoten (21 MZM, 31 MZF) und 52 dizygoten (13 DZM, 13 DZF, 13 DZO) Zwillingspaaren wurde der Einfluss genetischer Faktoren auf eine über zwei Untersuchungstage gemittelte freie Cortisol-Aufwachreaktion und ein ebenfalls über zwei Tage gemitteltes freies Cortisol-Tageskurzprofil untersucht (Wüst et al., 2000a). Dazu wurden Intraparkorrelationen für die monozygoten und die dizygoten Paare berechnet und die geschätzte Heritabilität durch den Koeffizienten h^2 angegeben. Während für das Cortisol-Tageskurzprofil ein Einfluss genetischer Faktoren nicht nachgewiesen werden konnte (Summenwert: $r_{MZ}=.41$, $r_{DZ}=.40$, $h^2=.01$; Differenzwert: $r_{MZ}=.62$, $r_{DZ}=.52$, $h^2=.20$), zeigte sich für die Cortisol-Aufwachreaktion ein moderater genetischer Effekt (Fläche unter der Reaktionskurve: $r_{MZ}=.63$, $r_{DZ}=.39$, $h^2=.48$; Mittlerer Anstieg: $r_{MZ}=.58$, $r_{DZ}=.38$, $h^2=.40$).

(viii) Froehlich und Mitarbeiter (2000) untersuchten die Reaktion von Cortisol, ACTH, β -Endorphin und Prolactin auf Stimulation mit Alkohol bei 51 monozygoten (23 MZM, 28 MZF) und 37 dizygoten (16 DZM, 21 DZF) Zwillingspaaren. Nach Entnahme einer Basalprobe um 8:00 Uhr wurden jedem Probanden sowohl um 10:00 Uhr als auch um 11:00 Uhr 0.35 g (Männer) oder 0.325 g (Frauen) Ethanol/ kg Körpergewicht verabreicht. Die Probenentnahme erfolgte 15, 60, 75, 120, 180 und 240 Minuten nach der ersten Alkoholgabe. Zur Schätzung der Heritabilität wurden Intraklassenkorrelationen berechnet und der Einfluss genetischer Faktoren (h^2) durch Verdoppelung der Differenz der Korrelationen geschätzt. Unter basalen Bedingungen konnte kein Einfluss genetischer Faktoren auf die vier erhobenen Substanzen gefunden werden (alle $h^2 < .15$). Die Intraparkorrelationen für die in der vorliegenden Arbeit bedeutsameren Cortisol- (MZ: $r_i=.57$, DZ: $r_i=.49$, beide $p < .01$) und ACTH-Werte (MZ: $r_i=.35$, DZ: $r_i=.29$, beide $p < .05$) waren jedoch jeweils signifikant. Ein Einfluss genetischer Faktoren auf die Hormonwerte nach Stimulation mit Ethanol ließ sich nur für das β -Endorphin (bis zum Messzeitpunkt +120 Minuten) aufzeigen, wobei die aufgedeckten Heritabilitäten zwischen $h^2=.44$ und $h^2=1.02$ variierten. Für die übrigen drei Indikatoren ließ sich mit einer Ausnahme (ACTH-Wert +180 Minuten) kein Einfluss genetischer Faktoren aufdecken. Es ist kritisch anzumerken, dass ein signifikanter Cortisol-beziehungsweise ACTH-Anstieg durch die Stimulation mit Ethanol jeweils nur in der Gruppe der dizygoten Zwillingspaare erzielt wurde, so dass eine Interpretation der Heritabilitäten der „stimulierten“ Werte nicht möglich ist. Eine weitere potenzielle Fehlerquelle in dieser Studie ist die Untersuchung der Geschwister an jeweils unterschiedlichen Tagen.

(ix) Bartels und Mitarbeiter (in press) führten eine Reanalyse von fünf der oben beschriebenen Zwillingsstudien durch (Froehlich et al., 2000; Inglis et al., 1999; Linkowski et al., 1993; Meikle et al., 1988; Wüst et al., 2000a), wobei jeweils nur die unter basalen Bedingungen erhobenen Cortisolwerte berücksichtigt wurden. Über die fünf Studien hinweg lagen die Korrelationen der monozygoten Paare zwischen $r=.50$ und $r=.59$ und die der dizygoten Paare zwischen $r=.24$ und

$r=.60$. Eine simultane Analyse auf der Basis von Strukturgleichungsmodellen (Mx, Neale et al., 1999, vgl. Kap. 2.4.3.1) ergab bei den insgesamt 209 monozygoten und 190 dizygoten Paaren eine Erbllichkeit von 62%, wobei sich bei der Modellanpassung ein Modell unter Ausschluss der gemeinsamen Umwelt als das beste erwies. Ferner konnte gezeigt werden, dass die Stichprobengröße in jeder einzelnen der fünf Studien zu klein gewesen wäre, um eine Trennung des Einflusses von genetischen und Umweltfaktoren vorzunehmen.

Die neun in diesem Kapitel beschriebenen Studien unterscheiden sich in Hinblick auf einige wichtige Aspekte, die zum Teil auch von Bartels und Mitarbeitern (in press) in ihrem kritischen Review angesprochen wurden.

Der augenscheinlichste Unterschied ist sicher, dass einige Studien ausschließlich die basale Aktivität der HHNA betrachten (Bartels et al., in press; Linkowski et al., 1993; Maxwell et al., 1969; Meikle et al., 1988; Wüst et al., 2000a), während die übrigen Studien auch die stimulierte HHNA-Aktivität erfasst haben. Während sich bezüglich der basalen Werte durchgehend ein moderater Einfluss genetischer Faktoren auf das Cortisol und einige der anderen erhobenen Parameter zeigt, sind die Befunde zur stimulierten HHNA-Aktivität heterogener. In einigen Studien ist ein Einfluss genetischer Faktoren auf die Cortisolfreisetzung nicht erkennbar (Froehlich et al., 2000; Nurnberger et al., 1982), in anderen Studien zeigt sich ein Einfluss genetischer Faktoren in einigen der Stimulationsparadigmata (Kirschbaum et al., 1992b) oder einigen der erhobenen Metaboliten (Inglis et al., 1999). Über die Studien zur basalen und stimulierten HHNA-Aktivität hinweg werden für das Cortisol Heritabilitäten zwischen 0.0% und 84.0% mit einem Median von 52% beobachtet (vgl. Bartels et al., in press).

Ferner unterscheiden sich die Studien in Hinblick auf die Probensammlung, die im Speichel (Kirschbaum et al., 1992b; Wüst et al., 2000a), im Blut (Froehlich et al., 2000; Inglis et al., 1999; Linkowski et al., 1993; Maxwell et al., 1969; Meikle et al., 1988; Nurnberger et al., 1982) und im Urin erfolgte (Inglis et al., 1999), wobei bezüglich des Cortisols im Blut ferner zwischen der Bestimmung des freien und des Gesamtcortisols unterschieden werden muss. Bartels und Mitarbeiter (in press) weisen darauf hin, dass die Art der Probensammlung und die unterschiedlichen eingesetzten Labormethoden die bestehenden Unterschiede in den Heritabilitätsschätzungen teilweise erklären könnten.

Der Zeitpunkt der Probenentnahme sowie die Anzahl der entnommenen Proben variiert zwischen den Studien sehr deutlich. Während die Probenentnahme in einigen Untersuchungen morgens durchgeführt wurde (z.B. Meikle et al., 1988; Wüst et al., 2000a), erfolgte die Probenentnahme in anderen Studien am Nachmittag oder Abend (z.B. Kirschbaum et al., 1992b; Maxwell et al., 1969). Ferner variiert die Anzahl der Probenentnahmen zwischen einer einzelnen Messung (z.B. basal: Maxwell et al., 1969, stimuliert: Inglis et al., 1999) und Messungen über 24 Stunden (z.B. Inglis et al., 1999; Linkowski et al., 1993). Während Einzelmessungen das Problem einer hohen intraindividuellen Variabilität der Daten aufwerfen, stellt sich bei Messungen über einen langen Zeitraum hinweg die Frage, ob nicht unterschiedliche Gene die Hormonfreisetzung an unterschiedlichen Punkten des circadianen Rhythmus beeinflussen können.

Ein weiterer Punkt betrifft die Zusammensetzung der Stichprobe in den einzelnen Studien. Die Stichprobengröße in den oben beschriebenen Studien variiert zwischen 13 (Nurnberger et al., 1982) und 146 Zwillingspaaren (Inglis et al., 1999) und ist somit als relativ klein zu bewerten. (Bartels et al., in press) ermittelt in einer simulierten Power-Analyse eine Mindestanzahl von 206 Zwillingspaaren, um eine Heritabilität von 55% aufdecken zu können. Zur Aufdeckung geringerer Heritabilitäten sind entsprechend mehr Paare nötig. Während einige Studien nur männliche Teilnehmer (Linkowski et al., 1993; Meikle et al., 1988) oder männliche und weibliche gleichgeschlechtliche Paare aufnehmen (Froehlich et al., 2000; Nurnberger et al., 1982), wurden in die übrigen Studien auch gegengeschlechtliche Zwillingspaare aufgenommen.

Ein letzter Punkt betrifft die Untersuchungen zur stimulierten HHNA. In einer der Untersuchungen führte die Stimulation mit Alkohol nicht zu einer Aktivierung der HHNA (Froehlich et al., 2000). In den übrigen drei Untersuchungen erfolgte die Stimulation pharmakologisch (Amphetamin, CRH, ACTH), physiologisch (Ergometrie) oder psychologisch (TSST). Es ist anzunehmen, dass die letztlich gemessene Hormonkonzentration bei unterschiedlicher Art der Stimulation auch von unterschiedlichen Genen mit beeinflusst wird.

Die große Heterogenität der wenigen zur Heritabilität der HHNA-Funktion vorliegenden Studien macht eine zusammenfassende Bewertung der Ergebnisse schwierig. Es kann jedoch festgehalten werden, dass die Studien zur basalen HHNA-Funktion, insbesondere in Hinblick auf die Cortisolreaktion, relativ übereinstimmend auf einen Einfluss genetischer Faktoren hinweisen. Die Reanalyse von Bartels und Mitarbeitern (in press) legt eine Erblichkeit von 62% nahe. Die Untersuchungen zur stimulierten HHNA-Aktivität liefern ebenfalls Hinweise auf zugrunde liegende genetische Einflüsse, jedoch sind die Ergebnisse hier heterogener. Zur Bewertung des Einflusses genetischer Faktoren auf die basale und stimulierte HHNA-Aktivität sind weitere Studien notwendig.

Abschließend wird darauf hingewiesen, dass bei der obigen Darstellung einige Befunde außer Acht gelassen wurden. Es handelt sich dabei um einige Studien, in denen nur monozygote Zwillingspaare untersucht wurden (Pritchard et al., 1998; Young et al., 2000), in denen Zwillingsschwangerschaften oder neugeborene Zwillinge untersucht wurden (Lopez Bernal et al., 1980; Naber & Bullinger, 1985; Norman et al., 1983a, 1983b, 1984; Norman & Joubert, 1982), einige Einzelfallstudien (Li et al., 1997; Mendlewicz et al., 1984; Milford et al., 1995) und eine auf polnisch publizierte Untersuchung (Raczynska et al., 1978).

2.4.3.2 Zwillingstudien zur Erblichkeit der Herzrate und des Blutdrucks

Die Anzahl vorliegender Zwillingstudien zur Schätzung der Erblichkeit der Herzrate und des Blutdrucks ist größer als zur HHNA-Funktion. Im Folgenden wird daher anstelle einer Darstellung jeder einzelnen Untersuchung eine zusammenfassende Darstellung der Literaturlage vorgenommen. Aufgrund der höheren Zahl an Untersuchungen, die sich explizit mit der Blutdruckregulation beschäftigt hat, wird dabei ein Schwerpunkt auf die Erblichkeit der Blutdruckregulation gelegt. Eine Auswahl von Studien, die sich mit der Reaktivität von Herzrate und Blutdruck auf Stress befassen, wird abschließend detaillierter berichtet.

Eine der ersten Zwillingsstudien, die sich mit der Erbllichkeit des Blutdrucks beschäftigte, wurde bereits in den 1930er Jahren durchgeführt (Stocks, 1930, zit. nach Luft, 2001) und zeigte eine Intraklassenkorrelation von $r_i=.81$ für die 93 monozygoten Zwillingspaare und von $r_i=.44$ für die 85 gleichgeschlechtlichen dizygoten Zwillingspaare. In den zahlreichen Zwillingsstudien, die dieser Untersuchung folgten, zeigten sich Erbllichkeiten von 13% bis 82% für den systolischen und von <1% bis 64% für den diastolischen Blutdruck, wobei das Mittel für beide Maße bei etwa 50% liegt (Boomsma et al., 1998; Hopkins & Williams, 1989). In einer Übersichtsarbeit zu zehn Zwillingsstudien aus dem Bereich kardiovaskulärer Forschung zeigten Turner und Hewitt (1992) Heritabilitäten für die Herzrate im Bereich von 0% bis 80%.

In einigen früheren Studien wurde eine Schätzung der Erbllichkeit von Herzrate und Blutdruck aufgrund von relativ wenigen, im Labor vorgenommenen Messungen vorgenommen (z.B. Feinleib et al., 1977; Havlik et al., 1979). Als Reaktion auf die vorgebrachte Kritik, dass hierbei der so genannte „white coat effect“ als konfundierende Variable wirken könnte (Pickering et al., 1988), wurde von verschiedenen Arbeitsgruppen die Erbllichkeit des 24-Stunden Profils untersucht. Dabei zeigte sich übereinstimmend ein genetischer Einfluss auf das 24-Stunden Mittel, wobei die Höhe des aufgedeckten Effekts schwankt. Beispielsweise fanden Somes und Mitarbeiter (1995) in einer Studie an 38 monozygoten sowie 28 gleich- und gegengeschlechtlichen dizygoten Zwillingspaaren im Alter von 15 oder 17 Jahren Heritabilitäten von 26% für die Herzrate, von 22% für den systolischen und von 34% für den diastolischen Blutdruck. In einer Untersuchung an 26 monozygoten und 27 dizygoten männlichen Zwillingspaaren zwischen 18 und 38 Jahren fanden sich hingegen deutlich höhere Heritabilitäten von 70% für Herzrate und systolischen Blutdruck sowie 73% für den diastolischen Blutdruck (Fagard et al., 1995). In einer etwas detaillierteren Analyse konnten Degaute und Mitarbeiter (1994) an 28 monozygoten und 16 dizygoten männlichen Zwillingspaaren im Alter von 16 bis 36 Jahren zeigen, dass sowohl für die Herzrate als auch für den diastolischen Blutdruck genetische Effekte für das 24-Stunden Mittel, das Tagesmittel, die morgendliche Akrophase und die stärkste Akrophase aufgedeckt werden konnten (Herzrate, HR: MZ: $r_i=.60$ - $r_i=.87$, DZ: $r_i=.35$ - $r_i=.47$; diastolischer Blutdruck, DBP: MZ: $r_i=.70$ - $r_i=.83$, DZ: $r_i=.25$ - $r_i=.37$), wobei für einige Vergleiche nur ein tendenzieller Effekt sichtbar wurde. Die Werte für den systolischen Blutdruck wurden in dieser Studie aufgrund der deutlich höheren Werte bei monozygoten Paaren nicht ausgewertet. Eine frühe Studie zur circadianen Rhythmik der Herzratenfunktion an acht monozygoten und vier dizygoten Paaren gibt einen Hinweis darauf, dass die aufgedeckten Heritabilitäten bezüglich der Herzrate auch für getrennt aufgewachsene Zwillingspaare gelten (Hanson et al., 1984). Für Mesor, Amplitude und Akrophase fanden sich höhere Intraklassenkorrelationen der monozygoten ($r_i=.51$ - $r_i=.76$) im Vergleich zu den dizygoten Paaren ($r_i=.07$ - $r_i=.45$), wobei die Befunde aufgrund der sehr kleinen Stichprobe vorsichtig zu interpretieren sind.

Boomsma und Mitarbeiter (1998) besprechen in ihrer Arbeit einige Zwillingsstudien, die sich mit dem Einfluss von Alter und Geschlecht auf die Erbllichkeit des Blutdrucks beschäftigen. Sowohl für den systolischen (Sims et al., 1987) als auch für den diastolischen Blutdruck (Sims et al., 1986) ist ein Absinken der Heritabilitäten vom jungen bis zum mittleren Erwachsenenalter zu beobachten. Vom mittleren bis zum höheren Lebensalter zeigten Hong und Mitarbeiter (1994)

hingegen nur noch ein tendenzielles Absinken der Heritabilität des systolischen, nicht jedoch des diastolischen Blutdrucks. Für den Einfluss des Geschlechts auf die Heritabilitätsschätzung ist die Befundlage heterogen. Während McIlhany und Mitarbeiter (1975) an 200 im Mittel 14-jährigen Zwillingspaaren höhere Heritabilitäten für weibliche Paare aufdecken konnten (systolischer Blutdruck, SBP: 78% vs. 41%, DBP: 61% vs. 56%), zeigten Schieken und Mitarbeiter (1989) diesen Effekt nur für den diastolischen Blutdruck (64% vs. 51%). In einer Familienstudie, in der über 90.000 familiäre Paarungen (z.B. Ehe-, Geschwister-, Eltern-Kind, Großeltern-Enkel- und Zwillingspaare) untersucht wurden, konnte hingegen ein Einfluss des Geschlechts auf die Heritabilität nicht gezeigt werden (Tambs et al., 1992).

Insgesamt kann bezüglich der Funktion des kardiovaskulären Systems unter basalen Bedingungen festgehalten werden, dass ein Einfluss genetischer Faktoren relativ übereinstimmend beobachtet werden kann.

Aufgrund der Erkenntnis, dass eine verstärkte kardiovaskuläre Reaktion auf Stress ein Prädiktor für essenzielle Hypertonie sein kann (z.B. Falkner et al., 1981; Menkes et al., 1989), kommt der Untersuchung genetischer Einflüsse auf stimulierte Herzraten- und Blutdruckwerte eine besondere Bedeutung zu (vgl. Boomsma et al., 1998). Eine Auswahl dieser Studien wird im Folgenden dargestellt.

(i) Eine frühe Arbeit, die sich mit dieser Frage befasste, ist die bereits oben erwähnte Studie von McIlhany und Mitarbeitern (1975). Neben der Untersuchung der oben berichteten basalen Werte, wurden Herzrate und Blutdruck der Probanden während des Cold Pressor Tests erhoben. Die hier gefundenen Heritabilitäten lagen in der Gesamtgruppe bei 64% systolisch und bei 60% diastolisch. Trotz der relativ hohen Zahl von 200 untersuchten Zwillingspaaren konnte kein Unterschied in der Heritabilität der systolischen und diastolischen Blutdruckreaktion basal und nach Stimulation mit dem Cold Pressor Test gezeigt werden.

(ii) Theorell (1979) erhob den Blutdruck von 17 monozygoten und 13 dizygoten männlichen Zwillingspaaren im Alter von 51 bis 74 Jahren (AM=62) in Ruhe und während eines belastenden Interviews zu Themen aus Kindheit, Arbeit und Familie des Probanden. Während für die Herzrate ein signifikanter Einfluss genetischer Faktoren sowohl in Ruhe als auch unter Belastung zu finden war, zeigten sich für den systolischen und den diastolischen Blutdruck nur während des Interviews (beide $p < .01$), nicht jedoch basal signifikante Unterschiede in der Intraparkorrelation der monozygoten und dizygoten Paare.

(iii) In einer ebenfalls kleinen Stichprobe von 24 monozygoten und 15 dizygoten Zwillingspaaren wurden in einer Stressbelastung unter Zeitdruck Heritabilitäten von 81% für den systolischen Blutdruck und von 77% für den diastolischen Blutdruck beobachtet. Die entsprechenden Heritabilitäten in Ruhe lagen bei 47% und 73%. Die Autoren interpretieren dieses Ergebnis als einen Anstieg der Heritabilität unter Stressbedingungen, wobei die Daten aufgrund der geringen Stichprobengröße vorsichtig interpretiert werden müssen (Sokolov et al., 1983; zit. nach Boomsma et al., 1998).

(iv) In einer größeren Stichprobe an 111 monozygoten und 66 gleichgeschlechtlichen dizygoten Zwillingspaaren im Alter von 16 bis 24 Jahren konnten die von Theorell (1979) und Sokolov und Mitarbeitern (1983) gefundenen höheren Heritabilitäten unter Belastung in der Gesamtgruppe der Zwillingspaare nicht repliziert werden. Unter basalen Bedingungen lagen die Intrapaaarkorrelationen der monozygoten Zwillinge im systolischen Blutdruck bei $r_i=.70$ und die der dizygoten Paare bei $r_i=.50$. Unter Belastung mit dem Stroop Test lagen die entsprechenden Korrelationen etwas niedriger (MZ: $r_i=.61$, DZ: $r_i=.44$; Rose et al., 1984).

(v) Carmelli und Mitarbeiter (1985) untersuchten 12 monozygote und 21 dizygoten männliche Zwillingspaare, die als Soldaten im Zweiten Weltkrieg oder im Koreakrieg gedient hatten. Alle der 54 bis 64 Jahre alten Paare wurden sowohl mit dem Cold Pressor Test als auch mit einer seriellen Substraktionsaufgabe belastet. Sowohl für die Herzrate als auch für den systolischen und diastolischen Blutdruck fanden sich basal und unter Belastung durchweg höhere Intra-Klassenkorrelationen der monozygoten (basal: $r_i=.38$ - $r_i=.69$; stimuliert: $r_i=.40$ - $r_i=.80$) im Vergleich zu den dizygoten Paaren (basal: $r_i=-.05$ - $r_i=.28$; stimuliert: $r_i=.04$ - $r_i=.19$). Aufgrund der geringen Stichprobengröße wurde jedoch nur vereinzelt das Signifikanzniveau erreicht.

(vi) In einer ebenfalls relativ kleinen Stichprobe untersuchten Turner und Mitarbeiter (1986) die Herzratenreaktionen von 22 monozygoten und 29 dizygoten männlichen Zwillingspaaren zwischen 16 und 26 Jahren in Ruhe und bei Belastung mit einem Videospiel und einer Kopfrechenaufgabe. Sowohl basal als auch unter stimulierten Bedingungen wurden höhere Konkordanzen in der Gruppe der monozygoten Paare gefunden, was in Heritabilitätsschätzungen von 61% (Videospiel), 55% (Kopfrechenaufgabe) und 57% (basal) resultierte.

(vii) Smith und Mitarbeiter (1987) konnten in einer Studie an 82 monozygoten und 88 dizygoten männlichen Zwillingspaaren im Alter von 21 bis 61 Jahren eine höhere Konkordanz der monozygoten Paare in Hinblick auf ihre Herzraten- und Blutdruckfunktion in Ruhe und unter Belastung mit einer Kopfrechenaufgabe bestätigen, wobei sich Heritabilitäten zwischen 62% und 80% ergaben. Wurden jedoch nicht die absoluten Werte, sondern die Anstiegswerte zugrunde gelegt, konnten nur für den Blutdruck (SBP: 48%, DBP: 52%), nicht jedoch für die Herzrate signifikante Heritabilitäten aufgedeckt werden.

(viii) Hunt und Mitarbeiter (1989) untersuchten 73 monozygote und 81 dizygoten männliche Zwillingspaare mit einem mittleren Alter von 34.5 Jahren. Die Heritabilitäten für den Blutdruck wurden dabei adjustiert für Alter und verschiedene Umweltfaktoren berichtet und betragen in Ruhe sitzend 62% systolisch und 65% diastolisch und in Ruhe stehend 47% systolisch und 65% diastolisch. In allen drei Belastungssituationen, denen die Probanden ausgesetzt wurden (Kopfrechenaufgabe, Fahrradergometrie, „isometric handgrip“¹⁰), lagen die aufgedeckten Heritabilitäten mit 19% bis 49% systolisch und 35% bis 45% diastolisch bis auf eine Ausnahme deutlich niedriger, so dass diese Daten eher für eine niedrigere Heritabilität unter Belastung sprechen.

¹⁰ In diesem Belastungsparadigma muss der Proband über einen definierten Zeitraum (hier: 1 Minute) mit einer subjektiv definierten Kraftanstrengung (hier: 50%) ein Gerät zur isometrischen Belastung der Handmuskulatur betätigen.

(ix) In einer Untersuchung an 47 monozygoten und 54 dizygoten männlichen Zwillingspaaren (Kriegsveteranen) im Alter von 59 bis 69 Jahren konnten Carmelli und Mitarbeiter (1991) die Ergebnisse von Smith und Mitarbeitern (1987) nur teilweise replizieren. Bei der Betrachtung des erfolgenden Anstieges von Herzrate und Blutdruck in einer Kopfrechenaufgabe zeigten sich wie bei Smith und Mitarbeitern (1987) signifikante Heritabilitäten nur im systolischen (80%) und diastolischen Blutdruck (66%), im Cold Pressor Test konnte hingegen nur für den Herzratenanstieg eine signifikante Heritabilität (70%) ermittelt werden.

(x) In der Untersuchung von Ditto (1993) wurde die Herzraten- und Blutdruckfunktion von 40 monozygoten (20 MZM, 20 MZF) und 60 dizygoten Zwillingspaaren (20 DZM, 20 DZF und 20 DZO) im Alter von 12 bis 44 Jahren (AM=20) in Ruhe und in vier verschiedenen Belastungssituationen untersucht. In Ruhe konnte ein genetischer Einfluss auf die Herzrate (65%), den systolischen (63%) und den diastolischen Blutdruck (58%) nachgewiesen werden. In einer Auswertung mittels Strukturgleichungsmodellen zeigte sich je nach Stressor ein unterschiedlicher Einfluss additiver genetischer Faktoren sowie geteilter und spezifischer Umwelt, der in einigen Fällen auch geschlechtsspezifisch unterschiedlich war. Die höchste Erblichkeit fand sich für den Cold Pressor Test (HR Frauen: 77%, HR Männer: 51%, SBP: 38%, DBP: 81%). Für den „visual-verbal-Test“ zu konzeptuellem Denken und eine serielle Substraktionsaufgabe konnte ebenfalls ein Einfluss genetischer Faktoren aufgedeckt werden (34% bis 62%); eine Ausnahme stellt der systolische Blutdruck im „visual-verbal-Test“ dar, der allein durch die spezifische Umwelt erklärt werden konnte. Ein heterogenes Bild ergab sich bezüglich des „isometric handgrip“. Für den diastolischen Blutdruck zeigte sich ein deutlicher Einfluss genetischer Faktoren (57%), der systolische Blutdruck wurde durch die geteilte Umwelt am besten erklärt (26%) und für die Herzrate fand sich bei den Frauen eine Dominanz der Umweltfaktoren (32%) und bei den Männern eine Dominanz der genetischen Faktoren (47%). Eine multivariate Analyse der Daten weist ferner darauf hin, dass Herzrate und Blutdruck unter Belastung von anderen Genen beeinflusst werden als in Ruhe. Die Autoren schließen, dass unter Belastung zwar genetische Faktoren eine - meist dominierende - Rolle spielen, dass jedoch die geteilte und spezifische Umwelt ebenfalls wichtige Einflussfaktoren darstellen.

(xi) Auch Busjahn und Mitarbeiter (1996) unterzogen 91 monozygote und 41 dizygoten Zwillingspaare mit einem mittleren Alter von 34 Jahren ($s=14$) dem Cold Pressor Test. Es fand sich ein Einfluss genetischer Faktoren für den systolischen und diastolischen Blutdruck in Ruhe (SBP: 53%, DBP: 52%) und unter Belastung (SBP: 57%, DBP: 56%). Es zeigte sich jedoch kein Einfluss genetischer Faktoren auf die Herzrate, sondern ein nicht signifikanter Trend zu einem Einfluss der geteilten Umwelt (54% in Ruhe, 40% Cold Pressor Test). Die Autoren argumentieren, dass der Cold Pressor Test ein eher physischer Stressor ist, der im Vergleich zu mentalen Stressoren mit hohen Noradrenalinspiegeln und hohen Blutdruckanstiegen assoziiert ist. Der Ruheblutdruck ist eher von Langzeitregulationssystemen und der Blutdruck unter Belastung eher durch akute sympathische Aktivierung bestimmt, wobei diese und andere Arbeitsgruppen zeigen konnten, dass einige der jeweils beteiligten Regulationssysteme ebenfalls unter genetischem Einfluss stehen. Beispielhaft seien die Elektrolytexkretion, das Renin-Angiotensin-Aldosteronsystem (Grim et al., 1979), die renale glomeruläre Filtrationsrate (Luft et al., 1980)

oder die Plasma Catecholaminkonzentration (Miller et al., 1980; Williams et al., 1993) genannt. Es ist daher davon auszugehen, dass unterschiedliche Gene die Herzrate und den Blutdruck unter Ruhebedingungen und unter stimulierten Bedingungen bestimmen; ferner kann diese Argumentation die Unterschiede in den bei Ditto (1993) gefundenen Unterschieden zwischen den Stressoren erklären.

(xii) In einer im Zusammenhang mit der vorliegenden Arbeit interessanten Studie (Boomsma et al., 1998) konnte ein Ansteigen der Erbllichkeit der Blutdruckreaktion in zwei mentalen Belastungssituationen (Reaktionszeitparadigma, Kopfrechenaufgabe) gezeigt werden. In einer Stichprobe von 68 monozygoten (33 MZF, 35 MZM) und 88 dizygoten Paaren (29 DZF, 31 DZM, 28 DZO) im Alter von 16.1 bis 17.7 Jahren konnten für beide Stressoren höhere Heritabilitäten unter Stressbedingungen (SBP: 61%-66%, DBP: 53%-64%) als unter Ruhebedingungen (SBP: 52%-55%, DBP: 51%-57%) gezeigt werden. Unter Ruhebedingungen konnte ein Modell mit geteilter Umwelt die Daten fast genauso gut vorhersagen, während unter Stressbedingungen die additiven genetischen Faktoren das alleinig mögliche Erklärungsmodell waren. Wurden die Daten in einem multivariaten Modell analysiert, konnte spezifiziert werden, dass der systolische und diastolische Blutdruck bei Frauen und der systolische Blutdruck bei Männern unter Stressbedingungen signifikant ansteigen. An die Argumentation von Busjahn und Mitarbeitern (1996) anschließend, wird diskutiert, dass der genetische Einfluss in einem oder mehreren an der Stressreaktion beteiligten weiteren Systeme unter Stress deutlich zunimmt.

(xiii) In einer neueren Studie (Lensvelt-Mulders & Hetteema, 2001) an 57 monozygoten und 43 dizygoten weiblichen Zwillingspaaren im Alter von 18 bis 47 Jahren ($AM=31.5$) wurde die Erbllichkeit der Herzraten- und Blutdruckreaktion auf die Betrachtung von acht Filmen mit belastendem sozialen Inhalt, wie zum Beispiel Scheidung, Streit oder Prüfungsversagen gemessen. Die Erbllichkeit lag für den Blutdruck bei 42% systolisch und bei 32% diastolisch und für die Herzrate, hier ausgedrückt als Interbeat-Intervall, bei 41%. In einer detaillierteren Analyse der Daten zeigte sich eine Dissoziation der kardialen und vaskulären Reaktion: stieg die Herzrate an, so sank der Blutdruck und umgekehrt. Wurden diese beiden Verläufe nach einer von Hetteema und Mitarbeitern (2000) vorgeschlagenen Formel verrechnet, ergab sich für dieses Profil eine Heritabilität von 81%.

Bezüglich der Zwillingsstudien zur stimulierten kardiovaskulären Funktion fällt zunächst auf, dass die Stichprobengröße der Untersuchungen mit $n=30$ bis $n=200$ größer ist, als in den Untersuchungen zur HHNA-Funktion, so dass hier eine vergleichsweise höhere Power erzielt werden kann. Zusammenfassend kann trotz einiger gegenläufiger Befunde festgehalten werden, dass in der Regel sowohl bezüglich der basalen als auch bezüglich der stimulierten kardiovaskulären Aktivität deutliche Einflüsse genetischer Faktoren aufgedeckt wurden. Interessanterweise deuten die Ergebnisse mancher Untersuchungen auf eine erhöhte Erbllichkeit unter stimulierten Bedingungen hin (z.B. Boomsma et al., 1998; Sokolov et al., 1983), wobei hier unter anderem die Beteiligung unterschiedlicher Gene an der Herzraten- und Blutdruckregulation in Ruhe und unter Stress diskutiert wurde. Einschränkend muss erwähnt werden, dass andere Untersuchungen diesen Effekt nicht aufdecken konnten (McIlhany et al., 1975) oder sich sogar gegenläufige Be-

funde zeigten (Hunt et al., 1989). Ebenfalls höhere Heritabilitäten zeigten sich, wenn Herzrate und Blutdruck nicht getrennt analysiert, sondern miteinander verrechnet wurden (Lensvelt-Mulders & Hetteema, 2001).

2.4.3.3 Zwillingsstudien zur Erbllichkeit der psychologischen Stressreaktion

Zahlreiche Studien zeigen einen moderaten genetischen Einfluss auf verschiedene Persönlichkeitseigenschaften und erbringen konsistent Heritabilitäten um 40% für die meisten selbst berichteten Eigenschaften (vgl. Loehlin, 1992). Ferner gibt es eine wachsende Anzahl von Befunden, die auf genetische Einflüsse in solchen Messparametern hindeuten, von denen bis dahin angenommen wurde, dass sie primär von Umweltfaktoren bestimmt sind (vgl. Plomin, 1994; Plomin & Bergeman, 1991). In einem jüngeren Übersichtsartikel über jene Zwillingsstudien, die im Bereich psychiatrischer Erkrankungen vorgenommen wurden, erklärt dies Kendler (2001) damit, dass individuelle Charaktereigenschaften mit dem Auftreten bestimmter Ereignisse („event proneness“) zusammenhängen.

Obwohl bis heute keine einzige Arbeit vorliegt, welche die wahrgenommene Stressbelastung in Hinblick auf Heritabilitäten untersucht, gibt es einige Studien aus der Life-Event-Forschung, in denen ähnliche Konzepte untersucht wurden, und die im Folgenden kurz zusammenfassend dargestellt werden.

(i) Als erste Arbeitsgruppe untersuchten Plomin und Mitarbeiter (1990) an insgesamt 399 zusammen und getrennt aufgewachsenen mono- und dizygoten Zwillingspaaren einen möglichen Einfluss genetischer Faktoren auf Kritische Lebensereignisse in der zweiten Lebenshälfte (AM: 58.6 Jahre, $s=13.6$). Die Stichprobe ist Teil der „Swedish Adoption/ Twin Study of Aging“ (SATSA). Die Messung kritischer Lebensereignisse erfolgte mit der „Social Readjustment Rating Scale“ (Holmes & Rahe, 1967). Die Auswertung mittels Strukturgleichungsmodellen deutet darauf hin, dass 40% der Varianz in den berichteten Kritischen Lebensereignissen auf genetische Unterschiede zwischen Personen zurückzuführen sind. Dabei wurden höhere Heritabilitäten aufgedeckt, wenn es um Kritische Lebensereignisse ging, die kontrollierbar waren und der Person eine aktive Rolle zuwies (43%), als wenn unkontrollierbare Ereignisse erfasst wurden (18%).

(ii) In einer großen Studie an insgesamt 890 monozygoten (283 MZM, 607 MZF) und 1425 dizygoten (308 DZM, 537 DZF, 580 DZO) Zwillingspaaren wurden die Lebensereignisse des vergangenen Jahres über einen eigens zu diesem Zweck erstellten Fragebogen erfasst (Kendler et al., 1993a). Über alle Ereignisse hinweg zeigte sich, dass sowohl genetische (26%) als auch geteilte Umweltfaktoren (18%) einen Beitrag zur Varianzaufklärung leisten. Bei einer Unterteilung der Fragebogenitems in „Netzwerkereignisse“ und „persönliche Ereignisse“ waren die Ereignisse, die das soziale Netzwerk des Probanden betrafen, durch die gemeinsame Umwelt erklärbar (32%-45%), während jene Ereignisse, die den Probanden selbst betrafen, bis auf eine Ausnahme (Probleme bei der Arbeit) durch genetische Einflüsse erklärbar waren (14%-39%).

(iii) In einer ähnlichen, jedoch longitudinal aufgebauten Studie zeigten (Foley et al., 1996), dass bezüglich der „persönlichen Ereignisse“ 55% der Varianz durch Zufälle („bad luck“) bestimmt wird. Von den verbleibenden 45% der Varianz konnten 65% auf genetische und 35% auf stabile

Umweltunterschiede zurückgeführt werden. Es kann somit geschlossen werden, dass genetische Faktoren einen größeren Beitrag zu stabilen interindividuellen Unterschieden leisten, die mit dem Auftreten bestimmter Ereignisse assoziiert sind (vgl. Kendler, 2001).

(iv) In Anlehnung an die Arbeit von Plomin und Mitarbeitern (1990) untersuchten Saudino und Mitarbeiter (1997) insgesamt 320 gemeinsam und getrennt aufgewachsene Zwillingspaare, die ebenfalls Teilnehmer der SATSA waren. Das mittlere Alter wird wie bei Plomin und Mitarbeitern (1990) mit 58.6 Jahren ($s=13.6$) angegeben. Ein Einfluss genetischer Faktoren auf unkontrollierbare Ereignisse konnte in dieser Untersuchung nicht aufgezeigt werden. Ein Geschlechtseffekt in Richtung höherer Heritabilitäten bei Frauen zeigte sich für kontrollierbare Ereignisse (Frauen: 53%, Männer: 14%), für wünschenswerte Ereignisse (Frauen: 50%, Männer: 8%) und für nicht wünschenswerte Ereignisse (Frauen: 41%, Männer: 9%).

(v) In einer neueren Arbeit an 245 monozygoten und 219 dizygoten Zwillingspaaren im Alter von 19 bis 66 Jahren wurde das Auftreten belastender Lebensveränderungen untersucht (Sobolewski et al., 2001). Es zeigte sich, dass jene Stressoren, die der Proband selbst nicht beeinflussen kann, durch den Einfluss der geteilten (11%) und spezifischen (89%) Umwelt erklärbar waren, was die Zufälligkeit dieser Ereignisse unterstreicht (vgl. Foley et al., 1996). Bezüglich der vom Probanden beeinflussbaren Ereignisse zeigte sich ein deutlicher Einfluss genetischer Faktoren, wobei die Heritabilitätsschätzung bei negativ bewerteten Stressoren mit 74% etwas höher lag als bei Stressoren, die als Herausforderung bewertet wurden (64%). Ferner konnten die Autoren zeigen, dass das Temperament einer Person, und zwar insbesondere der Grad der Aktivität, für jene Stressoren einen substanziellen Beitrag zur Varianzaufklärung leisten kann, die als Herausforderung angesehen werden.

Insgesamt kann festgehalten werden, dass die berichteten Befunde für einen Einfluss genetischer Faktoren auf Kritische Lebensereignisse sprechen, wobei dies insbesondere für kontrollierbare, die Person selbst betreffende Ereignisse gilt und ferner eine Moderation über bestimmte Persönlichkeitseigenschaften zu erfolgen scheint. In Hinblick auf die Untersuchung der Heritabilität von chronischem Stress muss dennoch einschränkend darauf hingewiesen werden, dass wichtige Unterschiede zwischen Kritischen Lebensereignissen und der Wahrnehmung von chronischem Stress bestehen. Dazu gehören beispielsweise die zeitlichen Charakteristiken (z.B. die Chronizität) des Stressors, die in Zusammenhang mit dem Beginn stress-assoziiierter Erkrankungen diskutiert werden (Cohen et al., 1995).

3 Herleitung der Hauptfragestellungen

Im Folgenden werden die Hauptfragestellungen der vorliegenden Arbeit auf Basis der Literaturlage abgeleitet. Es sei darauf hingewiesen, dass für einige der hier zur Diskussion stehenden Fragestellungen nur sehr wenige Vorarbeiten bestehen, die zum Teil widersprüchliche Ergebnisse liefern. An manchen Stellen ist daher die Formulierung präziser, statistisch überprüfbarer Hypothesen schwierig, so dass in diesen Fällen Fragestellungen formuliert werden.

Die HHNA und das kardiovaskuläre System sind zwei wesentliche stressensitive Systeme, mit denen der Körper auf verschiedene Formen der Belastung reagieren kann. Eine Vielzahl von Befunden zeigt die prinzipielle Stimulierbarkeit dieser Systeme unter pharmakologischen, physischen und psychischen Belastungsbedingungen auf. Besonders bedeutsam ist die Erforschung dieser beiden Systeme, da ihre Dysregulation mit der Entstehung und Aufrechterhaltung verschiedener Erkrankungen assoziiert ist.

Beide Systeme zeichnen sich durch eine erhebliche interindividuelle Variabilität aus. Es gibt eine Vielzahl von Gründen, die für diese Variabilität verantwortlich sein können. Für die HHNA sei beispielhaft die Anzahl und Funktionalität von GR- oder MR-Rezeptoren oder die Aktivität von 11 β -HSD genannt. Bezüglich des kardiovaskulären Systems wären hier zum Beispiel die Aktivität der Pressor- und Dehnungsrezeptoren oder die enzymatische Aktivität bei der Umwandlung von Renin in Angiotensin II zu nennen. Unabhängig von den Ursachen dieser Variabilität ist es gelungen, für beide Systeme Quellen zu identifizieren, die jeweils einen Teil dieser Variabilität aufklären können (z.B. Rauchen, Geschlecht, chronischer Stress).

Zur Untersuchung der möglichen Einflussnahme genetischer Faktoren auf die Ausprägung komplexer Merkmale können klassische Zwillingsdesigns genutzt werden. Eine vergleichsweise große Anzahl solcher Zwillingsuntersuchungen beschäftigt sich mit der Frage, inwieweit Erbanlagen einen Einfluss auf die Aktivität des kardiovaskulären Systems haben. Hingegen gibt es noch immer erstaunlich wenige Untersuchungen, die sich mit der Frage der Erblichkeit der HHNA-Funktion befassen, obwohl in den letzten Jahren ein wachsendes Interesse an dieser Forschung zu beobachten ist.

Im Zentrum der hier vorliegenden Arbeit steht daher die Untersuchung eines möglichen Einflusses genetischer Faktoren auf die basale und insbesondere auf die stimulierte HHNA-Aktivität. Insgesamt liegen bisher neun klassische Zwillingsstudien vor, die sich mit dieser Thematik auseinandergesetzt haben. Fünf dieser Studien (Bartels et al., in press; Linkowski et al., 1993; Maxwell et al., 1969; Meikle et al., 1988; Wüst et al., 2000a) untersuchen ausschließlich die basale Aktivität der HHNA und weisen trotz einiger methodischer Unterschiede relativ übereinstimmend auf einen moderaten Einfluss genetischer Faktoren hin. Die vorliegende Untersuchung stellt in diesem Zusammenhang den Versuch einer Replikation der Befunde von Wüst und Mitarbeitern (2000a) dar, die einen moderaten Einfluss genetischer Faktoren auf die Cortisol-Aufwachreaktion, nicht jedoch auf das Cortisol-Tageskurzprofil aufzeigen konnten. Neben einer bloßen Replikation der Befunde wird die gemeinsame Datenbasis dahingehend nutzbar gemacht, dass eine kombinierte Auswertung der Daten aus beiden Studien vorgenommen wird,

wodurch der Einsatz differenzierterer statistischer Verfahren möglich ist. Aus den vorangegangenen Überlegungen leitet sich folgende erste zentrale Fragestellung dieser Untersuchung ab:

Fragestellung 1: Lässt sich ein Einfluss genetischer Faktoren auf die basalen freien Cortisolwerte in der Aufwachreaktion und dem Tageskurzprofil aufdecken?

Bezüglich der stimulierten Aktivität der HHNA liegen bisher vier klassische Zwillingsstudien vor. In einer dieser Untersuchungen (Froehlich et al., 2000) erfolgte kein Cortisolanstieg auf die gewählte Stimulation, so dass diese Studie zur Beurteilung genetischer Einflüsse auf die stimulierte HHNA nicht herangezogen werden kann. Die Arbeit von Kirschbaum und Mitarbeitern (1992b) liefert Hinweise auf stressorspezifische Unterschiede in der Erbllichkeit der freien Cortisolreaktion. Während ein deutlicher Einfluss genetischer Faktoren auf Stimulation mit h-CRH und ein tendenzieller Einfluss auf Stimulation mit dem TSST gefunden wurden, war ein solcher Effekt für eine physische Stimulation mit Fahrradergometrie nicht aufzudecken. Nach Stimulation mit Amphetamin konnten Nurnberger und Mitarbeiter (1982) keinen Einfluss genetischer Faktoren aufdecken. Die geringe Probandenzahl von 16 (Nurnberger et al., 1982) beziehungsweise 24 Zwillingspaaren (Kirschbaum et al., 1992b) stellt eine Schwäche dieser beiden Studien dar; ferner wurden in die Untersuchung von Kirschbaum und Mitarbeitern (1992b) gegengeschlechtliche Zwillingspaare aufgenommen, was möglicherweise eine Verringerung der Ähnlichkeit bei den dizygoten Zwillingspaaren zur Folge hatte. Inglis und Mitarbeiter (1999) schließlich konnten im ACTH₁₋₂₄-Test einen Einfluss genetischer Faktoren auf verschiedene Metaboliten des Cortisols, nicht jedoch auf die Freisetzung des Gesamtcortisols zeigen. Die Erhebung stimulierter Werte erfolgte hier jedoch nur einmalig 30 Minuten nach Gabe von der ACTH₁₋₂₄. Insgesamt kann festgehalten werden, dass die Ergebnisse der vorliegenden Untersuchungen aufgrund der geringen Stichprobengrößen beziehungsweise der methodischen Probleme (Einmalmessung, gegengeschlechtliche Paare) nur vorsichtig interpretiert werden können und somit weiterer Forschungsbedarf besteht.

Die vorliegende Studie versucht hier einen Beitrag zu leisten, indem an einer vergleichsweise großen Stichprobe männlicher Zwillingspaare verschiedene Provokationsverfahren der HHNA eingesetzt werden und eine engmaschige Erhebung der hormonellen Reaktion erfolgt. Zur Testung der pharmakologisch stimulierten HHNA-Aktivität kamen der kombinierte 1 µg/250 µg ACTH₁₋₂₄-Test zur Testung der Nebennierensensitivität und -kapazität und der 0.5 mg Dexamethason-Suppressionstest zur Testung der Feedbacksensitivität der HHNA zum Einsatz. Mittels dieser Verfahren kann die Bedeutung genetischer Faktoren für einzelne Regulationsebenen der HHNA genauer untersucht werden.

Eine Überprüfung der genetischen Einflüsse auf die Feedbacksensitivität der HHNA wurde bisher nicht vorgenommen, so dass die vorliegende Untersuchung hier einen gänzlich neuen Beitrag leisten kann. Ferner liegt bisher nur eine einzige Studie zum ACTH₁₋₂₄-Test (250 µg) vor, in der kein Einfluss genetischer Faktoren bei Einmalmessung des Gesamtcortisols aufgedeckt werden konnte (Inglis et al., 1999). Aufgrund der höheren Anzahl von Hormonspiegelmessungen werden in der hier vorliegenden Studie genauere Aussagen über den Reaktionsverlauf möglich

sein und die durch Einmalmessungen verursachte Fehlervarianz verringert. Es werden folgende beiden Fragestellungen abgeleitet:

Fragestellung 2a: Steht die mittels 1 µg beziehungsweise 250 µg ACTH₁₋₂₄ stimulierte Freisetzung von freiem und Gesamtcortisol unter dem Einfluss genetischer Faktoren?

Fragestellung 2b: Steht die mittels 0.5 mg Dexamethason supprimierte Freisetzung von freiem Cortisol und ACTH unter dem Einfluss genetischer Faktoren?

Neben der Erhebung der Cortisol- beziehungsweise ACTH-Reaktion auf pharmakologische Belastung werden im ACTH₁₋₂₄-Test (und im TSST, s.u.) einmalig die CBG-Werte bestimmt. Ferner wird im DST die neun Stunden nach Dexamethasongabe im Blut verbleibende Restkonzentration an Dexamethason bestimmt. Über eine mögliche genetische Beeinflussung der CBG und Dexamethasonspiegel liegen bislang keine Befunde vor. Es wird daher folgende Fragestellung formuliert:

Fragestellung 3: Stehen die im ACTH₁₋₂₄-Test und im TSST erhobenen CBG-Spiegel sowie die im DST erhobene Dexamethasonkonzentration im Blut unter dem Einfluss genetischer Faktoren?

Bezüglich der durch psychischen Stress stimulierten HHNA weist die einzige dazu vorliegende Untersuchung (Kirschbaum et al., 1992b) auf einen moderaten genetischen Einfluss bezüglich der freien Cortisolreaktion hin. Für die kardiovaskuläre Stressreaktion liegt eine vergleichsweise umfangreiche Literatur vor, die relativ übereinstimmend zeigt, dass genetische Einflüsse die Herzraten- und Blutdruckreaktion mitbestimmen. In der vorliegenden Arbeit kam mit dem TSST der gleiche Stressor wie bei Kirschbaum und Mitarbeitern (1992b) zum Einsatz, wobei die zusätzliche Erhebung von Gesamtcortisol, ACTH, Herzrate und Blutdruck hier eine deutliche Erweiterung darstellt. Es werden folgende Fragestellungen formuliert:

Fragestellung 4a: Stehen die freie und die Gesamtcortisolreaktion sowie die ACTH-Reaktion auf einmalige Belastung mit dem TSST unter dem Einfluss genetischer Faktoren?

Fragestellung 4b: Stehen die Herzraten- sowie die systolische und diastolische Blutdruckreaktion auf einmalige Belastung mit dem TSST unter dem Einfluss genetischer Faktoren?

Bisher liegt keine einzige Zwillingsstudie vor, welche die Reaktion der HHNA auf wiederholte psychische Belastung untersucht. Im vorliegenden Projekt wurde eine HHNA-Stimulation mittels TSST dreimalig durchgeführt. Diesem Vorgehen liegt die Annahme zugrunde, dass endokrine und kardiovaskuläre Stressreaktionen „Traits“ darstellen, die von situativen Faktoren, wie beispielsweise der Neuigkeit der Situation, überlagert sein können. Es wird davon ausgegangen, dass diese überlagernden situativen Faktoren sich bei wiederholter Stressexposition verringern und möglicherweise vorhandene genetische Faktoren sichtbar werden. Daraus leiten sich folgende Hypothesen ab:

Hypothese 5a: Die endokrine Reaktion auf die zweite und dritte TSST-Exposition steht unter stärkerem genetischen Einfluss als die entsprechende Reaktion nach der Initialexposition.

Hypothese 5b: Die kardiovaskuläre Reaktion auf die zweite und dritte TSST-Exposition steht unter stärkerem genetischen Einfluss als die entsprechende Reaktion nach der Initialexposition.

Bezüglich der mehrfachen Stressexposition soll als weitere interessante Fragestellung die individuelle Habituationsneigung untersucht werden. Die Diskussion um eine mögliche Krankheitsrelevanz mangelnder Stressadaptation („Allostatic Load-Konzept“, vgl. McEwen, 1998) unterstreicht die klinische Relevanz einer diesem Adaptationsprozess möglicherweise zugrunde liegenden genetischen Basis. Neben der Untersuchung eines möglichen genetischen Einflusses soll jedoch einer Reihe weiterer Fragestellungen nachgegangen werden, die im Folgenden dargestellt werden.

Eine Vielzahl tierexperimenteller Untersuchungen aus dem Bereich der Habitationsforschung weist im Mittel auf abnehmende HHNA-Reaktionen nach wiederholter Belastung hin (z.B. Dal-Zotto et al., 2002; Dobrakovova et al., 1993; Marti et al., 2001). Manche Untersuchungen zeigen jedoch auch unveränderte (z.B. Coe et al., 1983; Kant et al., 1983) oder sensitivierende Reaktionen (z.B. Fuchs et al., 1995; Vogel & Jensh, 1988), wobei Frequenz und Intensität der Stressreaktion eine besondere Rolle zu spielen scheinen. Humanexperimentell werden in der Regel im Mittel habituierende Stressreaktionen beobachtet (z.B. Kirschbaum et al., 1995b; Schommer, 2002). Bezüglich der kardiovaskulären Stressreaktion zeigen sich bei einer widersprüchlichen Befundlage in der tierexperimentellen Literatur im Mittel leicht habituierende Reaktionen in der kardiovaskulären Stressreaktion (z.B. Al'Absi et al., 1997; Jorgensen et al., 1990). Aus den vorangegangenen Überlegungen leiten sich folgende Hypothesen ab:

Hypothese 6a: Im Mittel zeigt sich über die drei TSST-Expositionen hinweg eine signifikante Abnahme der endokrinen Stressreaktion.

Hypothese 6b: Im Mittel zeigt sich über die drei TSST-Expositionen hinweg eine tendenzielle Abnahme der kardiovaskulären Stressreaktion.

Trotz der im Mittel deutlich habituierenden endokrinen Stressreaktion konnten bei Einzelfallbetrachtungen Personen identifiziert werden, die gleich bleibende oder sensitivierende Reaktionen zeigen (Deinzer et al., 1997). Ein weiterer Hinweis auf interindividuelle Unterschiede im Habitationsprofil zeigt sich darin, dass einige Personen bei wiederholter Stimulation mit dem TSST nur auf die erste Exposition mit signifikanten Cortisol- und ACTH-Anstiegen reagierten, während eine andere Subgruppe über die Expositionen hinweg nahezu gleich bleibend hohe Anstiege zeigten (Kirschbaum et al., 1995b). Unter Bezugnahme auf die Daten von Deinzer und Mitarbeitern (1997) werden in der vorliegenden Arbeit Gruppen von Personen gebildet, deren freie Cortisolreaktion über die drei Stressexpositionen hinweg habituieret, sensitiviert oder keine wesentliche Reaktionsveränderung zeigt. Es wird vermutet, dass diese individuelle Habitationsneigung mit einer Reihe anderer endokriner, kardiovaskulärer oder psychologischer Parameter zusammenhängt. Beispielhaft als Begründung für diese Vermutung sei der Befund von Kirschbaum

und Mitarbeitern (1995b) genannt, die zeigen konnten, dass Personen, deren Cortisolreaktion nicht an die Stressbelastungen habituierter, sich als introvertiert, sozial unsicher und external kontrolliert beschrieben. Die Bedeutung der Habituationsneigung für die basalen und stimulierten endokrinen Maße, für die kardiovaskuläre Stressreaktion und für verschiedene psychometrisch erhobene Parameter soll in dieser Studie genauer untersucht werden. Aufgrund des hypothesengenerierenden Verfahrens, das hier zum Einsatz kommt, wird die folgende Fragestellung sehr offen ausformuliert.

Fragestellung 7: Hat die Habituationsneigung einen Einfluss auf die Ausprägung einiger der übrigen erhobenen endokrinen, kardiovaskulären und psychologischen Parameter?

Es wird ferner vermutet, dass die individuelle Habituationsneigung durch einen bedeutsamen Trait-Anteil gekennzeichnet ist und in erheblichem Ausmaß genetisch determiniert ist. Es wird erwartet, dass die bezüglich der Habituationsneigung erzielten Heritabilitätskoeffizienten deutlich höher liegen als für die Cortisol- und ACTH-Reaktion auf einmalige TSST-Exposition.

Fragestellung 8: Unterliegt die Habituationsneigung einem deutlichen Einfluss genetischer Faktoren?

Neben der Untersuchung der Heritabilität endokriner und kardiovaskulärer Parameter ist auch die Heritabilität der psychologischen Stressbelastung von Interesse. Abgeleitet wird die Überlegung, dass hier ein genetischer Einfluss eine Rolle spielen könnte, aus einer wachsenden Anzahl von Studien, die genetische Einflüsse in solchen Parametern finden, für die zuvor eine nahezu ausschließliche Beeinflussung durch Umweltfaktoren angenommen wurde (z.B. soziale Einstellungen, Religiosität; vgl. Plomin, 1994; Plomin & Bergeman, 1991).

Bis heute liegt keine einzige Untersuchung vor, welche der Frage nachgeht, ob subjektiv berichteter chronischer Stress von genetischen Faktoren beeinflusst wird. Einige Befunde aus dem inhaltlich angrenzenden Bereich der Life-Event-Forschung zeigen einen solchen Einfluss auf Kritische Lebensereignisse insbesondere dann, wenn das Ereignis für eine Person kontrollierbar ist und sie selbst und nicht ein Mitglied des sozialen Netzwerkes von dem Ereignis betroffen ist (z.B. Kendler et al., 1993a; Plomin et al., 1990). Trotz einiger konzeptioneller Unterschiede zwischen Kritischen Lebensereignissen und chronischem Stress liegt daher die Vermutung nahe, dass auch die Wahrnehmung chronischer Stressbelastung von genetischen Faktoren mitbestimmt wird.

Die Untersuchung dieser Frage ist umso interessanter, da entsprechende psychometrische Daten nicht nur aus dieser, sondern aus zwei weiteren Studien vorliegen, wodurch der Einsatz differenzierterer statistischer Methoden möglich ist. Es wird folgende Fragestellung formuliert:

Fragestellung 9: Lässt sich für die subjektive Wahrnehmung chronischer Stressbelastung ein Einfluss genetischer Faktoren nachweisen?

Neben der Untersuchung der Heritabilitäten und des Habitationsgeschehens ist ein weiteres Ziel dieser Arbeit die Prüfung möglicher Zusammenhänge zwischen den erhobenen Parametern der verschiedenen Untersuchungen. Einige Studien weisen auf solche Zusammenhänge hin. So

konnte gezeigt werden, dass die Aufwachreaktion mit der freien Cortisolreaktion auf den h-CRH-Test und auf Stimulation mit dem TSST assoziiert ist (Schmidt-Reinwald et al., 1999). Ferner wurden signifikante Korrelationen zwischen einer Fahrradergometrie und der Hormonreaktion auf den h-CRH-Test sowie auf eine TSST-Exposition beobachtet (Kirschbaum et al., 1992b). Auf Basis der oben berichteten Befunde wird folgende, sehr allgemein formulierte Hypothese abgeleitet:

Hypothese 10: Es bestehen signifikante Zusammenhänge zwischen den jeweils erhobenen Parametern der basalen HHNA-Aktivität (Aufwachreaktion, Tageskurzprofil), dem ACTH₁₋₂₄-Test, dem DST und dem TSST.

In einigen Untersuchungen finden sich Hinweise darauf, dass Zusammenhänge zwischen verschiedenen psychologischen Konzepten und der HHNA-Regulation (z.B. Kirschbaum et al., 1995b; Schulz et al., 1998) beziehungsweise der Regulation des Herz-Kreislauf-Systems (z.B. Clements & Turpin, 2000; Roy et al., 1998) bestehen könnten. Insbesondere wurde beobachtet, dass eine Datenaggregation über mehrere TSST-Expositionen hinweg vorhandene Zusammenhänge deutlicher sichtbar macht (Pruessner et al., 1997a).

Hypothese 11: Es bestehen signifikante Zusammenhänge zwischen den erhobenen endokrinen sowie kardiovaskulären Indikatoren und den erhobenen psychometrischen Variablen, welche für die über die drei TSST-Expositionen aggregierte Reaktion besonders deutlich ausfallen.

Die Darstellung der Methoden, die zur Überprüfung der hier formulierten Annahmen zum Einsatz kamen, werden im folgenden Kapitel dargestellt.

4 Methoden

Im folgenden Kapitel werden nacheinander die in dieser Studie eingesetzten Methoden dargestellt. Nach einer Beschreibung der Stichprobe (Kap. 4.1) werden ferner die eingesetzten Untersuchungs- (Kap. 4.2) und Analysemethoden (Kap. 4.3) beschrieben und in einem letzten Abschnitt auf die zum Einsatz gekommenen statistischen Methoden eingegangen (Kap. 4.4).

4.1 Probanden

Mit Hilfe einer vom Daten- und Informationszentrum Rheinland-Pfalz (DIZ) zur Verfügung gestellten Datei wurden insgesamt 1371 gleichgeschlechtliche, männliche Zwillingspaare im Alter von 16 bis 40 Jahren aus dem Einzugsgebiet des Landes Rheinland-Pfalz postalisch kontaktiert. Die Identifizierung eines Paares erfolgte über die drei Kriterien gleicher Familienname, gleiches Geburtsdatum und gleicher Geburtsort. Da mit dieser Strategie nur die mit Haupt- oder Nebenwohnsitz in Rheinland-Pfalz gemeldeten Zwillingspaare ermittelt werden konnten, wurden zusätzlich mehrfach Teilnahmeaufrufe in den Tageszeitungen der Städte Trier, Saarbrücken und Luxemburg veröffentlicht und entsprechende e-mails an alle Studierenden der Universität Trier verschickt.

In einem telefonischen Gespräch wurden die interessierten Paare¹¹, bei minderjährigen Paaren auch die Eltern, detailliert über alle geplanten Untersuchungen und deren Ziele informiert. Bestand weiterhin Interesse, wurde eine ausführliche telefonische Anamnese zur Erfassung möglicher Ausschlusskriterien durchgeführt. Ein Ausschluss von der Untersuchung erfolgte immer für ein ganzes Paar, auch wenn nur einer der Partner ein Ausschlusskriterium erfüllte. Ausschlusskriterien waren akute oder chronische Erkrankungen sowie Medikamenteneinnahmen, die einen Einfluss auf die basale oder stimulierte Aktivität von HHNA oder kardiovaskulärem System haben könnten oder die zu einer Gefährdung des Probanden in Verbindung mit den hier eingesetzten Stimulationstests (vgl. Kap. 4.2.2) führen könnten. Eine bereits früher erfolgte Teilnahme am TSST, die Arbeit in einem Mehrschichtsystem und exzessiver Konsum von Alkohol oder Drogen führten ebenfalls zu einem Ausschluss von der Studie. Raucher wurden in die Studie aufgenommen, sofern sie bereit waren, an den Untersuchungstagen auf Nikotinkonsum zu verzichten.

Bei einer Entscheidung für eine Teilnahme erhielten die Teilnehmer eine ausführliche schriftliche Probandeninformation und eine Einverständniserklärung, die unterzeichnet werden musste. Neben der Information über den Studienablauf wurden dort insbesondere Fragen des Datenschutzes und des Versicherungsschutzes sowie möglicher Nebenwirkungen der Provokationsverfahren angesprochen. Alle Teilnehmer wurden darauf hingewiesen, dass sie jederzeit von ihrer Einverständniserklärung zurücktreten können, ohne dass Ihnen daraus Nachteile entstehen. Bei

¹¹ Von den 1371 angeschriebenen Paaren schickten 428 Paare das beiliegende Antwortschreiben zurück. Von diesen Paaren gaben 189 Paare an, generell kein Interesse an der Zwillingforschung des Instituts zu haben, 16 vermeintliche Paare gaben an, keine Zwillinge zu sein und 19 Paare berichteten über Erkrankungen, die vorab zu einem Ausschluss von der Studie führten. Somit verblieben 204 interessierte Zwillingspaare. Über die Zeitungsannoncen und den e-mail Aufruf meldeten sich weitere 34 Paare, so dass insgesamt 238 interessierte Zwillingspaare detailliert über die Studie informiert wurden.

minderjährigen Teilnehmern wurde zusätzlich das Einverständnis eines Elternteils eingeholt. Die Teilnahme an der kompletten Untersuchung wurde mit 340,00 DM pro Geschwister vergütet, bei vorzeitigem Abbruch erfolgte die Vergütung anteilig. Alle Teilnehmer wurden über ihre persönlichen Ergebnisse in den psychologischen Fragebögen, ihre Hormonreaktionen in den Stimulationstests und über das Ergebnis der Zygositätsdiagnostik ausführlich informiert. Ferner erhielten alle Teilnehmer Informationen über das Ergebnis der Gesamtstudie und allgemeine Informationen über aktuelle Zwillingsforschung.

Die Untersuchung wurde von den Ethikkommissionen der Landesärztekammer Rheinland-Pfalz und der Universität Trier geprüft und für unbedenklich erachtet. Die ethischen Prinzipien, wie sie die World Medical Association in der revidierten Fassung der Deklaration von Helsinki (2000) beschrieben hat, waren in vollem Umfang sichergestellt.

4.2 Untersuchungsverfahren

Nach einer Darstellung der allgemeinen Versuchsbedingungen (Kap. 4.2.1) werden in diesem Kapitel die im Rahmen dieser Untersuchung zum Einsatz gekommenen Provokationsverfahren (Kap. 4.2.2) sowie die verwendeten Indikatoren basaler HHNA (Kap. 4.2.3) dargestellt. Nach einer Darstellung der Methoden zur Erhebung der situativen (Kap. 4.2.4) und überdauernden (Kap. 4.2.5) psychologischen Parameter, schließt das Kapitel mit einer kurzen Darstellung der Methode zur Messung der Körperzusammensetzung (Kap. 4.2.6).

4.2.1 Allgemeine Versuchsbedingungen

Alle Probanden wurden zunächst mit dem ACTH₁₋₂₄-Test und danach in jeweils wöchentlichen Abständen dreimalig mit dem TSST konfrontiert. Der Dexamethason-Suppressionstest (DST) wurde ebenfalls im Verlauf dieser drei Untersuchungswochen durchgeführt, wobei ein mindestens zweitägiger Abstand zu den anderen Provokationstests gewährleistet war. Zusätzlich wurden an vier Werktagen eine Cortisol-Aufwachreaktion und ein Cortisol-Tageskurzprofil (im Folgenden vereinfachend Aufwachreaktion und Tageskurzprofil) als Indikatoren für die nicht experimentell stimulierte HHNA-Aktivität erhoben. Tag 1 und Tag 2 waren hierbei aufeinander folgende Tage, während Tag 2, Tag 3 und Tag 4 in jeweils wöchentlichem Abstand lagen.

Während die Proben für die Aufwachreaktionen und Tageskurzprofile von den Probanden selbstständig zu Hause entnommen werden konnten, fanden der ACTH₁₋₂₄-Test, die drei TSST-Expositionen sowie die Blutentnahme im Rahmen des DST in den Räumen der Universität Trier statt. Während dieser Untersuchungen waren stets sowohl ein Versuchsleiter als auch ein verantwortlicher Arzt anwesend. Zu Beginn des ersten Untersuchungstages (ACTH₁₋₂₄-Test) führte der Arzt eine ausführliche medizinische Anamnese sowie eine kurze Eingangsuntersuchung durch.

Da die zu untersuchenden Hormone starken tageszeitlichen Schwankungen unterliegen, wurden die Teilnehmer so einbestellt, dass die Stimulationen im ACTH₁₋₂₄-Test oder TSST jeweils nicht vor 16:00 Uhr erfolgten. Die Probanden wurden instruiert, an diesen Untersuchungstagen keine größeren sportlichen Belastungen auf sich zu nehmen. Ferner wurden die Probanden gebeten,

vor ihrem Besuch an der Universität Trier normal Mittag zu essen, da zum einen eine Nahrungsaufnahme während der Untersuchung nicht möglich war und da Berichte über eine ausbleibende Cortisolreaktion auf den TSST bei Probanden mit niedrigen Blutglucosespiegeln vorliegen (Gonzalez-Bono et al., 2002b; Kirschbaum et al., 1997).

Um eine möglichst hohe Vergleichbarkeit zu gewährleisten, wurden die Untersuchungen für beide Geschwister an den jeweils selben Tagen durchgeführt.

4.2.2 Provokationsverfahren

Als pharmakologische Provokationsverfahren kamen der ACTH₁₋₂₄-Test (Kap. 4.2.2.1) und der DST (Kap. 4.2.2.2) zur Anwendung. Ferner wurde der TSST (Kap. 4.2.2.3) eingesetzt, um die Reaktion der HHNA sowie die Herzraten- und Blutdruckreaktion auf psychosoziale Stimulation zu überprüfen.

4.2.2.1 Der ACTH₁₋₂₄-Test zur Beurteilung adrener Sensitivität und Kapazität

Am Untersuchungstag wurde den Teilnehmern eine Venenverweilkanüle (Vasofix Braunüle, Braun, Melsungen) in eine geeignete Vene, in der Regel eine Kubitalvene in der Armbeuge, gelegt und mit einem Mandrin offen gehalten. Zur Vermeidung von Messartefakten aufgrund des Venenpunktionstressses (vgl. Rose & Hurst, 1975) wurde eine 45-minütige Ruhepause eingehalten, bevor die erste Stimulation erfolgte. Beide Geschwister hielten sich während des gesamten Untersuchungstages gemeinsam in einem Untersuchungsraum auf. Der zweite Zwilling wurde jeweils fünf Minuten versetzt zum ersten Zwilling untersucht.

Zu den Zeitpunkten 0 Minuten und 90 Minuten erhielten die Teilnehmer eine intravenöse Bolusinjektion mit 1 µg beziehungsweise 250 µg Synacthen (Novartis Pharma, Nürnberg). Zu den Zeitpunkten -2, +15, +30, +45, +60, +88, +105, +120, +135, +150, +180 und +210 Minuten wurden Speichel- und Blutproben entnommen. Die Entnahme der Speichelproben erfolgte mit Hilfe der Salivette (Sarstedt, Nümbrecht), einer in einem Zentrifugengefäß verpackten Zelluloserolle. Eine detaillierte Beschreibung der Anwendung der Salivette und ihres Einsatzes in der Forschung findet sich bei Hellhammer und Mitarbeitern (1987). Die entnommenen Proben wurden bis zum Zeitpunkt +210 Minuten bei Raumtemperatur¹² gesammelt und dann bis zur endgültigen Bestimmung bei -20°C gelagert. Die Entnahme der Blutproben erfolgte mit einer 9 ml EDTA-Monovette; zum Zeitpunkt -2 Minuten wurde zusätzlich eine 2.7 ml Serum-Monovette (Sarstedt, Nümbrecht) entnommen. Die entnommenen EDTA-Monovetten wurden sofort auf Eis gelagert und innerhalb einer halben Stunde für 10 Minuten bei 2000 g¹³ und 4°C zentrifugiert. Das gewonnene Plasma wurde aliquotiert und bis zur endgültigen Bestimmung bei -20°C gela-

¹² In Lagerungsexperimenten konnte gezeigt werden, dass kein signifikanter Unterschied in der Cortisolkonzentration von Proben bestand, die 30 Tage lang entweder bei Raumtemperatur oder bei -20°C gelagert wurden (Kirschbaum, 1991).

¹³ Die Zentrifugalwirkung g berechnet sich aus der Umdrehungszahl der Zentrifuge (U/min) und dem Abstand des Zentrifugenröhrchenbodens von der Zentrifugenachse (r) unter Berücksichtigung der Konstante 11.18 m/s², die sich von der Erdbeschleunigung ableitet (Thomas, 1992: 1847).

gert. Die Serum-Monovetten wurden 30 Minuten bei Raumtemperatur gelagert und dann entsprechend dem für die EDTA-Monovetten beschriebenen Vorgehen ebenfalls zentrifugiert, aliquotiert und gelagert. Eine EDTA-Monovette mit Vollblut wurde für die spätere Zygositätsbestimmung ebenfalls bei -20°C eingefroren.

Aus allen Proben erfolgte die Bestimmung des freien Cortisols aus dem Speichel und des Gesamtcortisols aus dem Plasma. Die Bestimmung des CBGs erfolgte nur aus der basalen Serumprobe¹⁴. In Abbildung 10 ist der Ablauf dieser Untersuchung zusammenfassend dargestellt.

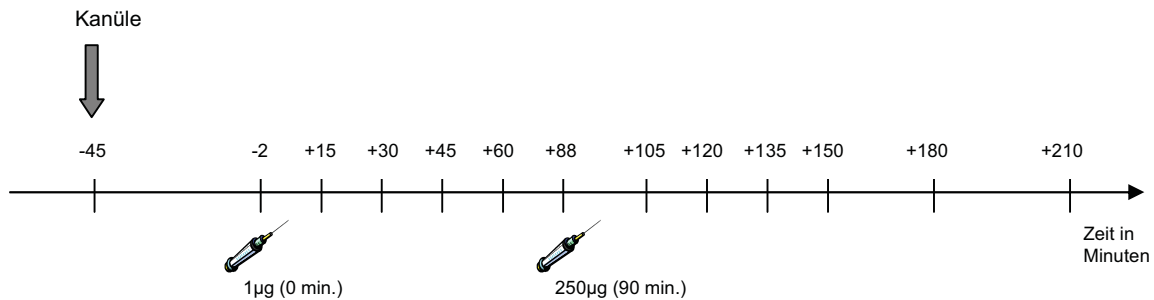


Abbildung 10: Zusammenfassende Darstellung des Ablaufs des ACTH₁₋₂₄-Tests zur Beurteilung adrener Sensitivität und Kapazität.

4.2.2.2 Der Dexamethason-Suppressionstest zur Beurteilung der Feedback-Sensitivität

Am Vorabend des Untersuchungstages nahmen die Probanden um 23:00 Uhr eine Tablette mit 0.5 mg Dexamethason ein (Fortecortin, Merck). Am Untersuchungstag erfolgte die Bestimmung der Aufwachreaktion und des Tageskurzprofils wie unten beschrieben (vgl. Kap. 4.2.3). Ferner wurden den Probanden am Untersuchungstag zwischen 7:30 Uhr und 8:30 Uhr 18 ml EDTA-Blut entnommen und sofort entsprechend dem in Kapitel 4.2.2.1 beschriebenen Verfahren weiterverarbeitet. Die Probenentnahme erfolgte mittels eines sogenannten „Butterflies“ (Venofix, Braun, Melsungen). Es wurde sichergestellt, dass die Blutentnahme innerhalb einer Minute nach der Punktion abgeschlossen war, so dass ein Anstieg der ACTH-Werte während der Blutentnahme durch den Venenpunktionsstress ausgeschlossen war. Zur Vermeidung von Stress und einer daraus möglicherweise resultierenden HHNA-Reaktion durch die Beobachtung der Venenpunktion bei der Blutentnahme des Geschwisters, wurde die Blutentnahme jeweils in Abwesenheit des anderen Zwillingpartners durchgeführt.

Aus der entnommenen Blutprobe wurde die Konzentration des ACTHs und des Dexamethasons bestimmt.

¹⁴ Da die Halbwertszeit des CBGs mehrere Tage beträgt (Elfahime et al., 1994; Rosner et al., 1988) und seine Konzentration über den Tag hinweg somit wenig bis gar nicht schwankt, wurde eine mehrfache Messung dieses Globulins nicht für notwendig erachtet.

4.2.2.3 Psychosoziale Stimulation durch den Trierer Sozialstress Test (TSST)

Alle Probanden wurden dreimalig im Wochenabstand mit dem TSST konfrontiert. Zu Beginn des jeweiligen Untersuchungstages wurde den Probanden entsprechend dem im ACTH₁₋₂₄-Test beschriebenen Verfahren eine Venenverweilkanüle gelegt. Ferner wurde allen Probanden ein Brustgurt (Polar Transmitter, Polar Electro Deutschland, Groß-Gerau) zur drahtlosen Übertragung der Pulsfrequenz an eine Herzratenuhr (Polar Sport Tester) angelegt. Zur Messung des Blutdrucks wurde eine Manschette an den linken, nicht-venenpunktierten Oberarm gelegt, die über einen Luftschlauch mit einem tragbaren Blutdruckmessgerät (boso TM-2430 PC, Bosch + Sohn, Jungingen) verbunden war. Die Messung der Herzrate erfolgte ab diesem Zeitpunkt in fünfsekündigen Intervallen, eine Blutdruckmessung wurde automatisch alle zehn Minuten ausgelöst. Parallel zum Vorgehen im ACTH₁₋₂₄-Test erfolgte nun eine 45-minütige Ruhepause, wobei die Probanden die letzten zehn Minuten der Ruhephase stehend verbrachten.¹⁵

Zum Zeitpunkt 0 Minuten wurden die Probanden vom Versuchsleiter in den Untersuchungsraum geführt und mit dem ersten Teil ihrer Aufgabe vertraut gemacht. Diese bestand darin, einen fünfminütigen Bewerbungsvortrag vor einem zweiköpfigen Gremium¹⁶ zu halten. Den Probanden wurde mitgeteilt, dass das Gremium aus zwei in Verhaltensbeobachtung geschulten Personen besteht, die sich Notizen über das Bewerbungsgespräch, aber auch über die Gestik und Mimik des Probanden machen würden. Ferner wurde die Information gegeben, dass während der Belastungssituation Video- und Tonbandaufzeichnungen für spätere detailliertere Auswertungen gemacht würden.¹⁷ Die Probanden wurden explizit angewiesen, in ihrem Vortrag insbesondere auf persönliche Charaktereigenschaften einzugehen, die sie von potenziellen Mitbewerbern unterscheiden. Nach dem Hinweis darauf, dass das Gremium zu gegebener Zeit eine zweite Aufgabe stellen würde, verließ der Versuchsleiter den Untersuchungsraum. Das Gremium war angewiesen, den Probanden während der gesamten Belastungssituation keine verbale oder non-verbale positive oder negative Rückmeldung zu geben. Die Probanden hatten drei Minuten Zeit, um sich auf den ersten Teil ihrer Aufgabe vorzubereiten, durften die dabei angefertigten Notizen für ihren Vortrag jedoch nicht verwenden. Nach Ablauf der Vorbereitungszeit forderte ein Gremiumsmitglied den Probanden auf, hinter das aufgebaute Mikrofon zu treten und mit dem Vortrag zu beginnen. Beendete ein Teilnehmer seinen Vortrag vor Ablauf der fünf Minuten, wurde nach einem Hinweis auf die noch verbleibende Zeit 20 Sekunden gewartet und danach damit begonnen, standardisierte Fragen zu stellen. Nach Ablauf der Zeit erklärte ein Gremiumsmitglied dem Probanden die zweite, ebenfalls fünf Minuten andauernde Aufgabe. Der Proband sollte laut und möglichst schnell und fehlerlos von einer vorgegebenen vierstelligen Zahl in 17er-Schritten

¹⁵ Diese Maßnahme diente der Kontrolle des Herzratenanstieges durch Veränderung der Körperposition vom Sitzen (Ruhephase) zum Stehen (TSST).

¹⁶ Das Gremium bestand jeweils aus einer männlichen und einer weiblichen studentischen Hilfskraft, um Geschlechtseinflüsse auf die Stressreaktion, wie sie beispielsweise von Larkin und Mitarbeitern (1998) beobachtet wurden, zu kontrollieren. Beide Gremiumsmitglieder wurden für die Durchführung des TSST geschult.

¹⁷ Entgegen dieser Information führten die Gremiumsmitglieder keine Verhaltensbeobachtung durch und es wurden keine Video- und Audioaufzeichnungen vorgenommen.

rückwärts rechnen. Machte er dabei einen Fehler, wurde er vom Gremium darauf aufmerksam gemacht und musste wieder von vorne beginnen. Nach dem TSST, der inklusive der Instruktion und der Vorbereitungszeit etwa 15 Minuten dauerte, kehrte der Proband zurück in den ersten Untersuchungsraum und verblieb dort weitere 90 Minuten, wovon die ersten zehn Minuten wiederum stehend verbracht werden mussten.

Zur Vermeidung von Wiederholungen wurde die Instruktion an den drei Untersuchungstagen modifiziert. Abweichend von der oben beschriebenen Instruktion am ersten Untersuchungstag wurde den Probanden am zweiten Untersuchungstag mitgeteilt, dass die Audio- und Videobänder des ersten Untersuchungstages mittlerweile ausgewertet seien und das Bewerbungsgespräch nicht optimal verlaufen sei. Am dritten Untersuchungstag wurde rückgemeldet, dass am zweiten im Vergleich zum ersten Termin einiges besser, einiges aber auch schlechter verlaufen sei. Weiterhin wurde zur Vermeidung von Lerneffekten die Aufgabenstellung in zwei Punkten modifiziert. Im Bewerbungsgespräch sollten sich die Probanden am ersten Untersuchungstag auf eine Stelle bewerben, am zweiten Tag wegen einer Beförderung vorsprechen und am dritten Tag den Erhalt einer bedrohten Arbeitsstelle erwirken. In der Kopfrechenaufgabe erfolgte die Subtraktion in 17er Schritten am ersten Tag von der Zahl 2023, am zweiten Tag von der Zahl 2115 und am dritten Tag von der Zahl 1963 ausgehend.

Am Ende des dritten Untersuchungstages wurden die Probanden ausführlich darüber aufgeklärt, warum es notwendig war, ihnen einige Fehlinformationen zu geben (vermeintliche Audio- und Videoaufzeichnungen, vermeintliche Verhaltensbeobachtungen und vermeintlich schlechtes Abschneiden an den vorangegangenen Terminen). Ferner stellten sich die beiden Gremiumsmitglieder den Probanden vor und erklärten, warum sie instruiert waren, nur neutrale Rückmeldungen zu geben.

An allen drei Untersuchungstagen wurden zu den Zeitpunkten -2, +1, +10, +20, +30, +45, +60 und +90 Minuten relativ zum TSST Blut- und Speichelproben entnommen. Die Entnahme, Verarbeitung und Lagerung der Proben erfolgte entsprechend den im ACTH₁₋₂₄-Test beschriebenen Verfahren. Die Bestimmung des freien und des Gesamtcortisols erfolgte aus allen Speichelbeziehungsweise Plasmaproben. Aus Kostengründen wurde das ACTH nur aus den Proben -2, +1, +10, +20 und +90 Minuten bestimmt. Aus der basalen Serumprobe erfolgte zusätzlich die Bestimmung des CBGs. In Abbildung 11 ist der Ablauf des TSST zusammenfassend dargestellt.

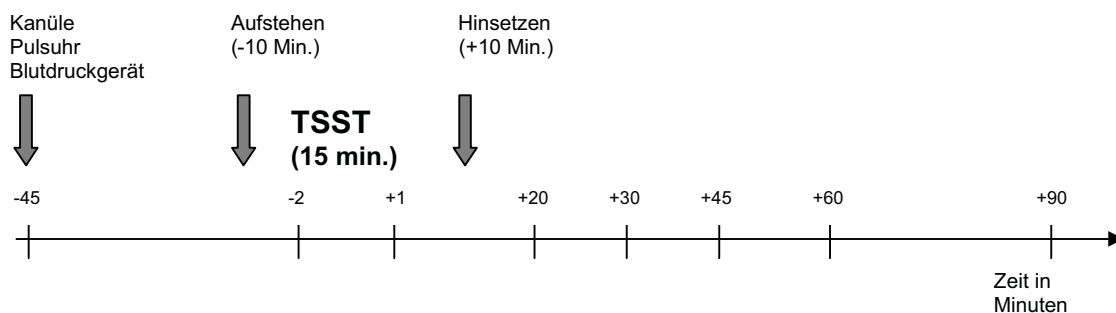


Abbildung 11: Zusammenfassende Darstellung des Ablaufs des TSST.

4.2.3 Indikatoren basaler HHNA-Aktivität

Zur Beschreibung der basalen HHNA-Aktivität wurden die Aufwachreaktion und das Tageskurzprofil als Indikatoren gewählt. Die viermalige Bestimmung beider Parameter erfolgte in jeweils mindestens zweitägigem Abstand zu den Provokationsverfahren.

4.2.3.1 Aufwachreaktion

Zur Untersuchung der Aufwachreaktion wurden die Probanden gebeten, direkt nach dem Erwachen sowie 30, 45 und 60 Minuten später Speichelproben mittels Salivette zu entnehmen. Das Zwillingsspaar wurde instruiert, zum gleichen Zeitpunkt aufzustehen und nach Entnahme der ersten Probe wach zu bleiben. Um Cortisolanstiege zu vermeiden, die auf Nahrungsaufnahme zurückzuführen sind (vgl. Kap. 2.2.3.1), durften die Teilnehmer bis zum Abschluss der Probenentnahme nicht essen und mit Ausnahme von Wasser nichts trinken. Ferner durften die Teilnehmer während des Untersuchungszeitraums ihre Zähne nicht putzen, um zu verhindern, dass dadurch hervorgerufene Mikroverletzungen die entnommenen Speichelproben mit Blutspuren kontaminieren. Ansonsten war der Ablauf morgendlicher Routinen nicht eingeschränkt; die Probanden konnten zum Beispiel nach dem Erwachen aufstehen oder liegen bleiben und konnten entscheiden, ob sie einen Wecker verwenden oder nicht.

4.2.3.2 Tageskurzprofil

Die Erfassung des Tageskurzprofils erfolgte an denselben Tagen, an denen auch die Aufwachreaktion erhoben wurde. Die Probanden waren instruiert, zu den Messzeitpunkten 8:00, 11:00, 15:00 und 20:00 Uhr Speichelproben mittels Salivette zu erheben. Eine halbe Stunde vor der jeweiligen Probenentnahme durften die Teilnehmer nicht essen, trinken oder Zähne putzen. Ferner sollten sportliche Aktivitäten auf die Zeit nach 20:00 Uhr verschoben werden. Ansonsten war der Ablauf der Tagesroutine nicht eingeschränkt.

Die Probanden wurden instruiert, die für die Aufwachreaktion und das Tageskurzprofil gesammelten Salivetten bis zu ihrem nächsten Termin im Forschungsinstitut im Kühlschrank aufzubewahren.

4.2.4 Erhebung situativer psychologischer Parameter

In der vorliegenden Arbeit kamen zwei Fragebögen zur Messung der aktuellen Befindlichkeit und zur Messung der Zustandsangst zum Einsatz, die im Folgenden beschrieben werden.

4.2.4.1 Der Mehrdimensionale Befindlichkeitsfragebogen

Die Messung der aktuellen, psychischen Befindlichkeit mit dem Mehrdimensionalen Befindlichkeitsfragebogen (MDBF; Steyer et al., 1997) erfolgte, um Befindlichkeitsveränderungen durch die eingesetzten Belastungsprotokolle erfassen zu können und mögliche Interaktionen mit der endokrinen beziehungsweise kardiovaskulären Reaktivität zu kontrollieren. Das Instrument wurde vor und unmittelbar nach jeder Stimulation mit dem TSST sowie vor Stimulation mit 1 µg und unmittelbar nach Stimulation mit 250 µg ACTH₁₋₂₄ eingesetzt. Psychische Befindlichkeit verste-

hen die Autoren des MDBF als das „aktuelle, ins Bewusstsein gerückte innere Erleben und Empfinden eines Individuums“ und konzeptionalisieren dieses Konstrukt in den bipolaren Dimensionen (1) *gute versus schlechte Stimmung*, (2) *Wachheit versus Müdigkeit* und (3) *Ruhe versus Unruhe*. Insgesamt umfasst der Fragebogen 24 fünffach gestufte Items, die in zwei parallelen Kurzfassungen à zwölf Items vorliegen, und von denen jeder Proband jeweils eine Fassung vor und nach der jeweiligen Belastung erhielt. Für jedes Item musste angegeben werden, ob die dort beschriebene Befindlichkeit momentan „1=überhaupt nicht“ bis „5=sehr“ zutreffend ist.

Die geringe Stabilität (Retestkorrelationen zwischen $r=.19$ und $r=.51$) und die hohe Reliabilität des Instruments (z.B. Cronbachs α zwischen $r=.73$ und $r=.89$; Paralleltestkorrelation zwischen $r=.81$ und $r=.93$) lassen das Verfahren als geeignet für veränderungssensitive Messungen erscheinen. Ferner konnte eine zufriedenstellende Validität des Verfahrens aufgezeigt werden. Die diskriminante Validität der drei Skalen lag zwischen $r=.44$ und $r=.69$. Ferner fanden sich nach Aggregation der MDBF-Skalen über vier Messzeitpunkte Korrelationen zwischen $r=.36$ und $r=.61$ zur Skala „Lebenszufriedenheit“ des Freiburger Persönlichkeitsinventars (vgl. Kap. 4.2.5.8) und Korrelationen zwischen $r=.33$ und $r=.60$ zu einer deutschen Version des „Mood Survey“ (Bohner et al., 1989; Underwood & Froming, 1980), einem Verfahren, das habituelles Wohlbefinden und habituelle Stimmungsvariabilität erfasst.

4.2.4.2 Messung der Zustandsangst

Als Instrument für die Messung der Zustandsangst wurde eine deutsche Version des von Spielberger und Mitarbeitern (1970) entwickelten State-Trait-Angstinventars eingesetzt (STAI; Laux et al., 1981). Die beiden Skalen des STAI erfassen (1) *Angst als Zustand (State)* und (2) *Angst als Eigenschaft (Trait)*. Die im vorliegenden Kontext interessierende Angst als Zustand wird dabei als vorübergehender emotionaler Zustand verstanden, der durch Anspannung, Besorgtheit, Nervosität, innere Unruhe und Furcht vor zukünftigen Ereignissen einhergehend mit einer erhöhten Aktivität des autonomen Nervensystems gekennzeichnet ist. Die Messung der Zustandsangst erfolgte vor und unmittelbar nach den drei TSST-Expositionen und diente einer Kontrolle der Veränderung dieses Parameters durch die Intervention sowie einer Kontrolle möglicher Interaktionen mit der endokrinen und kardiovaskulären Stressreaktion. Mit den 20 vierfach gestuften Items wird erfasst, ob ein vorgegebener Gefühlszustand momentan von „1=überhaupt nicht“ bis „4=sehr“ zutreffend ist. Alle Items werden dann zu einer Gesamtskala *Zustandsangst* zusammengefasst.

In einer Stichprobe an 244 männlichen Probanden im Alter von 15 bis 29 Jahren ergab sich mit einem Cronbachs α von $r=.91$ eine hohe Reliabilität, die Retest-Reliabilität in einer Stichprobe von 27 männlichen Studenten betrug nach einer Stunde $r=.72$. Die Korrelation zwischen der Trait- und State-Angst Skala lag mit $r=.75$ in einem relativ hohen Bereich, zeigt jedoch auch, dass die State-Angst Skala nicht ausschließlich von der Trait-Angst Skala abhängig ist. Auch die große Menge an vergleichenden Untersuchungen mit inhaltlich verwandten Inventaren weist auf eine zufriedenstellende Validität des Verfahrens hin. Beispielhaft sei die Korrelation von $r=.52$ zur Skala zur Messung Manifeste Angst (Lück & Timaeus, 1969) genannt. Ferner wurde der

STAI-state mit einer deutschen Version des Test Anxiety Inventory (TAI; Spielberger, 1980) verglichen, wobei sich in einer neutralen Situation je nach TAI-Skala Korrelationen zwischen $r=.13$ und $r=.25$ und in einer Prüfungssituation Korrelationen zwischen $r=.61$ und $r=.80$ ergaben.

4.2.5 Erhebung überdauernder psychologischer Parameter

Die Erhebung überdauernder psychologischer Merkmale diente der Überprüfung potenzieller Einflüsse auf die erhobenen endokrinen und kardiovaskulären Indikatoren. Ferner wurde für einige Fragebögen überprüft, ob die zugrunde liegenden inhaltlichen Konzepte möglicherweise von genetischen Faktoren beeinflusst werden.

Im folgenden Kapitel werden nur jene zum Einsatz gekommenen psychometrischen Verfahren zur Erfassung überdauernder psychologischer Parameter ausführlicher dargestellt, für die sich Zusammenhänge in der vorliegenden Arbeit aufdecken ließen. Der Vollständigkeit halber werden die übrigen Verfahren an dieser Stelle kurz benannt, da ihre Berücksichtigung an einigen Stellen die Bonferroni- α -Adjustierung und somit das Signifikanzniveau beeinflusste. Im Einzelnen sind dies der Fragebogen zu assimilativen und akkomodativen Copingstrategien (Brandtstädter & Renner, 1990), die Skala *Trait-Angst* des State-Trait-Angstinventars (Laux et al., 1981) und der Fragebogen zu Kompetenz- und Kontrollüberzeugungen (Krampen, 1991).

Die übrigen eingesetzten Fragebögen werden im Folgenden genauer beschrieben. Es handelt sich dabei um Fragebögen, mittels derer die chronische Belastung (Kap. 4.2.5.1 und Kap. 4.2.5.2), die grundlegende Anfälligkeit für Stress (Kap. 4.2.5.3), bereichsspezifische Angstneigungen (Kap. 4.2.5.4), Depressivität (Kap. 4.2.5.5), das Selbstwertgefühl (Kap. 4.2.5.6) und das Selbstkonzept (Kap. 4.2.5.7) erfasst werden sollten. Ferner kam ein mehrdimensionales Instrument zur Erfassung der Persönlichkeit zum Einsatz (Kap. 4.2.5.8).

4.2.5.1 Trierer Inventar zur Erfassung von chronischem Stress

Das Trierer Inventar zur Erfassung von chronischem Stress (TICS; Schulz & Schlotz, 1998) ist ein Verfahren zur Erfassung des subjektiven Erlebens komplexer Belastungserfahrungen im vergangenen Jahr. Stress entsteht nach Auffassung der Autoren durch die Beanspruchung personbezogener Ressourcen in Person-Umwelt-Interaktionen, wobei Interaktionen mit Aufgaben oder Verpflichtungen, anderen Personen, zukünftigen Ereignissen und vergangenen Erlebnissen unterschieden werden. Basierend auf diesen vier Arten der Person-Umwelt-Interaktion wurden sechs Skalen mit fünf bis acht jeweils fünffach gestuften Items konstruiert, auf denen eingeschätzt werden soll, ob eine gegebene Erfahrung im vergangenen Jahr „1=nie“ bis „5=sehr häufig“ gemacht wurde. Die Skala (1) *Arbeitsüberlastung* erfasst die quantitative Überbelastung einer Person bei der Realisierung sozialer Rollen in Alltags- und Berufserfahrungen. Demgegenüber wird durch die Skala (2) *Arbeitsunzufriedenheit* eine qualitative Überbeanspruchung erfasst, die beispielsweise bei der Erfüllung von Verpflichtungen entstehen kann, für die keine Eigenmotivation besteht, die abwechslungsarm sind oder unter aversiven Bedingungen zu bewältigen sind. Bezüglich (3) *Sozialer Belastung* wird erfragt, inwieweit unbewältigte Konflikte bestehen und inwieweit eine Person häufiger Kritik, Zurückweisung oder Abwertung ausgesetzt ist. Ein (4) *Mangel an sozialer Anerkennung* wird über einen nicht erfüllten Wunsch nach Anerken-

nung und Akzeptanz erfasst. Die Skala (5) *Sorgen/ Besorgnis* erfasst die kognitive Beschäftigung mit möglichen zukünftigen Ereignissen, die als negativ bewertet werden. Die kognitive Auseinandersetzung mit traumatischen Ereignissen in der Vergangenheit wird in der Dimension (6) *Belastende Erinnerungen* konzeptionalisiert.

Die Reliabilitätsschätzungen für die Skalen des TICS können als zufrieden stellend bewertet werden. Die Testhälftenkorrelation liegt je nach Skala zwischen $r=.79$ und $r=.89$ (Guttman) und die interne Konsistenz zwischen $r=.76$ und $r=.91$. Validierungsüberprüfungen liegen nur für die Skala *Arbeitsüberlastung* vor; diese Untersuchungen sprechen für die Validität der Skala. Einen Hinweis auf eine zufrieden stellende Konstruktvalidität ergibt sich aus der Korrelation von $r=.46$ mit dem Fragebogen zur Messung der Stressanfälligkeit (Schulz, unveröff. Manuskript; vgl. Kap. 4.2.5.3) in einer Stichprobe an 740 Abiturienten. Als weiteres Beispiel sei die Korrelation von $r=.47$ zur Skala *chronische Erschöpfung* des Gießener Beschwerdebogens (Brähler & Scheer, 1995) genannt. Insgesamt kann der TICS als ausreichend reliabel und die Skala Arbeitsüberlastung als ausreichend valide bewertet werden.

4.2.5.2 Perceived Stress Scale

Die Perceived Stress Scale (PSS; Cohen et al., 1983) basiert auf der Stresstheorie von Lazarus, nach der Stresserleben ein Produkt von Bewertungsprozessen ist, wobei sowohl die Bedrohung der Situation als auch Ressourcen in diesen Bewertungsprozess mit eingehen (Lazarus & Launier, 1978). Es wird stressorspezifisch erfasst, inwieweit alltägliche Ereignisse als subjektiv belastend empfunden werden. Die 14 Items des Fragebogens erfassen auf einer fünfstufigen Skala das Ausmaß, in dem im vergangenen Monat Ereignisse von „0=nie“ bis „4=sehr oft“ als unvorhersagbar, unkontrollierbar und überlastend empfunden wurden.

Die Reliabilität und Validität des Verfahrens wurde an drei Stichproben mit insgesamt 510 Probanden untersucht. Konsistenzkoeffizienten zwischen $r=.84$ und $r=.86$ sowie Retest-Reliabilitäten von $r=.85$ nach zwei Tagen und $r=.55$ nach sechs Wochen sprechen für eine zufrieden stellende Reliabilität. Die Untersuchungen zur Validität zeigen moderate Zusammenhänge zur Anzahl und Intensität Kritischer Lebensereignisse ($r=.17$ bis $r=.49$) und eine hohe Korrelation mit Depressivität (Center for Epidemiologic Studies Depression Scale; Radloff, 1977). Ferner erwies sich die PSS als besserer Prädiktor für Gesundheit als zwei Life-Event Skalen (vgl. Cohen et al., 1983). In der vorliegenden Arbeit kam eine deutsche Übersetzung dieses Fragebogens zum Einsatz, über deren Reliabilität und Validität keine Informationen vorliegen.

4.2.5.3 Messinstrument zur Erfassung der Stressanfälligkeit

Die generelle Stressanfälligkeit wurde mit dem an der Universität Trier entwickelten Messinstrument zur Erfassung der Stressanfälligkeit (MESA; Schulz, unveröff. Manuskript) erhoben. Grundlegend für die Konstruktion des Fragebogens ist die Überlegung, dass es eine messbare Disposition zur Stressanfälligkeit und -resistenz gibt, das heißt das interindividuell stabile Unterschiede im Ausmaß vorliegen, in dem eine Person auf Belastungen mit Stress oder Gesundheitsstörungen reagiert. Der MESA besteht aus 36 Items, in denen jeweils zuerst eine typische Stresssituation beschrieben wird (z.B.: „Wenn ich für meine Arbeit wenig Zeit habe“), für die im

zweiten Teil des Items drei Antwortmöglichkeiten geboten werden (z.B.: „1=bleibe ich meist ruhig“, „2=werde ich meist unruhig“, „3=werde ich meist ziemlich hektisch“). Der MESA besteht aus sechs Skalen mit jeweils fünf bis sieben Items, welche die Empfindlichkeit gegenüber Misserfolgen und Kritik, die Toleranz gegenüber Arbeitsüberlastung, sozialen Konflikten und Unsicherheit sowie die Erholungsfähigkeit erfassen. Ferner existiert eine Gesamtskala *Stressanfälligkeit*, die sich aus dem Gesamtsummenwert der sechs Skalen berechnet. Da keine Informationen über die Testgütekriterien des Verfahrens vorliegen, wird im vorliegenden Kontext nur die Gesamtskala des MESA berücksichtigt.

4.2.5.4 Interaktions-Angst-Fragebogen

Der Interaktions-Angst-Fragebogen (IAF; Becker, 1997) ist ein Inventar zur Erfassung bereichsspezifischer Angstneigungen, das heißt Tendenzen, in einer gegebenen Klasse von Situationen Angstzustände zu erleben. In sechs jeweils 7 bis 13 Items umfassenden Skalen erster Ordnung wird nach der Stärke angenehmer oder unangenehmer Gefühle in vorgegebenen Situationen gefragt. Die Bewertung für jedes der insgesamt 54 Items erfolgt auf einer siebenstufigen Antwortskala von „1=ziemlich angenehm“ bis „7=äußerst unangenehm“. Die Skala (1) *Angst vor physischer Verletzung* beinhaltet Situationen, in denen Verletzungen oder lebensbedrohliche Situationen durch Katastrophen und Unfälle entstehen können. Die Dimension (2) *Angst vor Auftritten* bezieht sich auf Situationen, in denen eine Person sich präsentiert und dabei den Blicken und Bewertungen anderer Menschen ausgesetzt ist. (3) *Angst vor Normüberschreitung* wird durch solche Situationen erfasst, in denen eine Person lügt, moralische Normen missachtet und anderen Menschen Schaden zugefügt. Die vierte Skala erfragt die (4) *Angst vor Erkrankungen und ärztlicher Behandlung*. Situationen, in denen eine Person Selbstvertrauen benötigt, um eigene Interessen durchzusetzen, werden durch die Skala (5) *Angst vor Selbstbehauptung* erfasst. Die Skala (6) *Angst vor Abwertung und Unterlegenheit* schließlich bezieht sich auf Situationen, in denen eine Person anderen Menschen unterlegen ist oder von ihnen abgelehnt wird. Die sechs Skalen erster Ordnung werden in drei Skalen zweiter Ordnung zusammengefasst und zwar (7) *Angst vor physischer Schädigung* = Skala 1+4, (8) *Angst vor Bewährungssituationen* = Skala 2+5 und (9) *Angst vor Missbilligung* = Skala 3+6. Die Skalen zweiter Ordnung können schließlich in der Gesamtskala (10) *Globale Angstneigung* zusammengefasst werden.

Die internen Konsistenzen (Cronbachs α) liegen in einer Eichstichprobe an 861 Personen mit Werten zwischen $r=.72$ und $r=.91$ in einem mittleren bis guten Bereich. Die Restestrelabilität für Intervalle zwischen fünf Tagen und zwölf Monaten variiert zwischen $r=.75$ und $r=.88$. Validierungsuntersuchungen liegen nur für eine frühere Version des Fragebogens vor. Es kann an dieser Stelle keine umfassende Beschreibung der großen Anzahl dieser Untersuchungen vorgenommen werden. Beispielhaft seien jedoch zwei Befunde zur konkurrenten Validität genannt. Die Skalen des IAF zeigten eine ganze Reihe erwarteter Zusammenhänge mit den beiden Skalen des STAI, insbesondere fand sich eine Korrelation der IAF Skala *Angst vor Auftritten* mit dem STAI *state* ($r=.48$) und *trait* ($r=.46$). Ferner konnten enge Zusammenhänge zwischen dieser IAF Skala und den FPI-Skalen *Geselligkeit* ($r=-.58$), *Gehemmtheit* ($r=.55$), *Gelassenheit* ($r=-.51$),

Extraversion ($r=-.52$) und *Emotionale Labilität* ($r=.44$) aufgezeigt werden. Insgesamt kann der IAF als ausreichend reliabel und valide beurteilt werden.

4.2.5.5 Allgemeine Depressionsskala

Die Allgemeine Depressionsskala (ADS; Hautzinger & Bailer, 1993) ist ein zum Einsatz in klinischen und nicht-klinischen Stichproben geeignetes Instrument zur Erfassung des Vorhandenseins und der Dauer depressiver Affekte, körperlicher Beschwerden, motorischer Hemmung und negativer Denkmuster. Auf insgesamt 20 Items muss angegeben werden, ob ein Befinden in der letzten Woche von 0=selten bis 3=meistens aufgetreten ist. Die Items erfassen dabei emotionale, motivationale, kognitive, somatische und motorische Symptome und werden als eine Gesamtskala konzipiert.

Die ADS ist mit einer inneren Konsistenz (Cronbachs α) von $r=.89$ und einer Testhalbierungsreliabilität von $r=.81$ in einer gesunden Eichstichprobe und Koeffizienten von $r>.90$ in einer depressiven Gruppe als reliables Instrument zu bezeichnen. Zur Überprüfung der Validität der Skala wurden verschiedene konstruktverwandte Inventare eingesetzt. Zum Beck Depressionsinventar (Hautzinger et al., 1992) ergaben sich beispielsweise Korrelationen von $r=.72$ bei akut Depressiven und von $r=.94$ in der Katamnese, für die Hamilton Depressionsskala (Hamilton, 1960), ein Fremdbeurteilungsinstrument, lagen die Korrelationen erwartungsgemäß etwas niedriger (akut Depressive: $r=.49$, Katamnese: $r=.90$).

4.2.5.6 Rosenberg Self-Esteem Skala

Die Rosenberg Self-Esteem Skala (RSE) wurde von Rosenberg (1965) zunächst als Fragebogen zur Erfassung von Selbstachtung mit den beiden Dimensionen *Selbstwertgefühl* und *Gefühl der Wertlosigkeit* konzipiert. Ferring und Filipp (1996), die eine deutsche Übersetzung der Skala vorgelegt und validiert haben, schlagen eine eindimensionale Lösung vor, die in dieser Arbeit übernommen wird. Das Selbstwertgefühl wird hier als grundlegende positiv oder negativ getönte Einstellung einer Person zu sich selbst verstanden. Die Skala umfasst insgesamt zehn Items, die positive und negative Aspekte der Selbstwerteinschätzung beschreiben und die auf einer vierstufigen Skala mit den Polen „0=trifft gar nicht zu“ bis „3=trifft voll und ganz zu“ beantwortet werden müssen.

Mit einer internen Konsistenz von je nach Stichprobe zwischen $r=.81$ und $r=.88$ und einer Splithalf-Reliabilität von $r=.81$ (Guttman) beziehungsweise $r=.84$ (Spearman) ist die Skala ausreichend reliabel. Die im Abstand von sechs Monaten erzielten Konsistenzkoeffizienten von $r=.70$ und $r=.69$ zeigen, dass die Skala eher personspezifische Anteile des Selbstwertgefühls abbildet, die entsprechenden Spezifitätskoeffizienten von $r=.18$ und $r=.19$ weisen auf eine eher geringe Sensitivität bezüglich situationsbedingter Veränderungen hin. Weitere Auswertungen zeigten keine Geschlechtsunterschiede bezüglich des Selbstwertgefühls. Es fanden sich einige erwartete substantielle Korrelationen zu konstrukt nahen Konzepten, zum Beispiel von je nach Stichprobe zwischen $r=.46$ und $r=.63$ mit dem MDBF (vgl. Kap. 4.2.4.1) und zwischen $r=.61$ und $r=.77$ mit dispositionalem Optimismus (Scheier & Carver, 1985). Aufgrund dieser und weiterer

Überprüfungen kommen die Autoren zu dem Schluss, dass die Befunde zur kriterialen und konvergenten Validität die Skala als valide qualifizieren.

4.2.5.7 Frankfurter Selbstkonzeptskalen

Die Frankfurter Selbstkonzeptskalen (FSKN; Deusinger, 1986) bilden in zehn Skalen Einstellungen zur eigenen Person ab, die sich in Kognitionen, Emotionen und im Verhalten des Individuums sich selbst gegenüber zeigen. Für jedes der insgesamt 78 Items soll angegeben werden, ob eine Feststellung zu Situationen des Alltags von „1=sehr“ bis „6=gar nicht“ zutrifft. Die Skala zur (1) *allgemeinen Leistungsfähigkeit* erfasst Kognitionen und Emotionen eines Individuums bezüglich der eigenen Leistungsfähigkeit, wobei die Items absichtlich so allgemein gehalten sind, dass eine Person ihr eigenes Verständnis von Leistungsfähigkeit (handwerklich, intellektuell, künstlerisch, u.s.w.) anwenden kann. Mit der Skala (2) *Allgemeine Problembewältigung* wird das Erleben der eigenen Fähigkeit, allgemeine Probleme und Schwierigkeiten des Lebens bewältigen zu können, erfasst. Die Skala (3) *Verhaltens- und Entscheidungssicherheit* erfasst die Empfindung der eigenen Sicherheit, Entscheidungen zu treffen und das eigene Verhalten zu bewerten. Eigene Einstellungen zur Selbstachtung, Zufriedenheit und Nützlichkeit werden mit der Skala (4) *Allgemeine Selbstwertschätzung* abgebildet. Probanden mit hohen Werten auf der Skala (5) *Empfindlichkeit und Gestimmtheit* sind eher fröhlich gestimmt, weniger verletzbar und weniger empfindlich, während Personen mit niedrigen Werten auf dieser Skala als psychisch instabil bezeichnet werden können. Die Skala (6) *Standfestigkeit gegenüber Gruppen und bedeutsamen Anderen* berührt das psychosoziale Selbstkonzept, die Einstellung zu sozialen Situationen und die soziale Auseinandersetzung mit gleich- und höhergestellten Anderen. Die Skala (7) *Kontakt- und Umgangsfähigkeit* erfasst, wie geschickt, sicher und ungezwungen eine Person sich im Sozialkontakt erlebt und bewertet. Die (8) *Wertschätzung durch Andere* wird über das wahrgenommene Ansehen und Vertrauen in die eigene Person durch fremde Personen und die Familie erfasst. Mit der Skala (9) *Irritierbarkeit durch Andere* wird die Wahrnehmung des Individuums darüber erfragt, inwieweit andere Personen einen Einfluss auf die eigenen Vorstellungen, Emotionen und das Verhalten ausüben. Die Skala (10) *Gefühle und Beziehungen zu Anderen* erfragt die Kognitionen, Auffassungen, Überlegungen und Emotionen gegenüber Personen seiner Umwelt, wobei Aspekte des Vertrauens zu Anderen und des wahrgenommenen Vertrauens, das der eigenen Person entgegengebracht wird, eine besondere Rolle spielen.

Die Überprüfung der Reliabilität des Verfahrens erfolgte in sechs Untersuchungen an insgesamt 1794 Probanden. Die interne Konsistenz lag mit Koeffizienten zwischen $r=.93$ bis $r=.97$ in einem sehr hohen Bereich. Die Retest-Reliabilität lag nach vier bis fünf Monaten bei $r=.82$. Für die FSKN liegen eine große Menge an Validierungsuntersuchungen mit anderen Persönlichkeitsfragebögen (z.B. dem Freiburger Persönlichkeitsinventar; vgl. Kap 4.2.5.8) sowie Validierungsstudien an verschiedenen klinischen Gruppen vor, welche die FSKN als ausreichend valide erscheinen lassen. Beispielhaft sei ein Vergleich der FSKN mit einer Fremdbeurteilung durch einen Arzt genannt, der eine Einschätzung bezüglich verschiedener Eigenschaften seines Patienten geben muss. Signifikante Zusammenhänge zeigten sich beispielsweise zwischen der FSKN-Skala *Verhaltens- und Entscheidungssicherheit* und der Einschätzung des Arztes bezüglich der

Selbstsicherheit des Patienten ($r=.21$) sowie zwischen der FSKN-Skala *allgemeine Leistungsfähigkeit* und der Einschätzung des Probanden als hilflos ($r=-.36$).

4.2.5.8 Freiburger Persönlichkeitsinventar

Das Freiburger Persönlichkeitsinventar in seiner revidierten Form (FPI-R; Fahrenberg et al., 1994) erfasst 12 Persönlichkeitseigenschaften. In jedem der 138 Items wird eine Verhaltensweise, Einstellung oder Gewohnheit genannt, welcher der Proband zustimmen („1=stimmt“) oder die er ablehnen muss („0=stimmt nicht“). Die Skala (1) *Lebenszufriedenheit* umfasst die private und berufliche Zufriedenheit und äußert sich als gelassenes Selbstvertrauen, Ausgeglichenheit und eine positive Lebensgrundstimmung. Hohe (2) *Soziale Orientierung* wird als soziale Verantwortung anderen Menschen gegenüber verstanden und äußert sich zum Beispiel in sozialem Engagement oder Geldspenden. Die Skala (3) *Leistungsorientierung* erfasst Konzepte wie Ehrgeiz, den Wunsch zu wetteifern und die Fähigkeit, Dinge engagiert anzugehen. Personen mit hoher (4) *Gehemmtheit* fühlen sich im sozialen Umgang unsicher, meiden es im Mittelpunkt zu stehen, sind wenig kontaktbereit und schließen nur langsam Freundschaften. Unter (5) *Erregbarkeit* wird eine Reizbarkeit und Unbeherrschtheit verstanden, die schon in unwichtigen Situationen entstehen kann und schnell in Aggressivität umschlagen kann. Die Skala (6) *Aggressivität* erfasst die Bereitschaft zu aggressiver Durchsetzung, die sich in verschiedener Art äußern kann. Einerseits kann es Probanden mit hohem Skalenwert Spaß machen, anderen Menschen ihre Fehler nachzuweisen, andererseits kann sich diese Aggressivität aber auch in körperlicher Gewalt äußern. Probanden mit hoher (7) *Beanspruchung* haben viele Aufgaben, Anforderungen und Zeitdruck, möchten ihren vielen Verpflichtungen aber eigentlich entgehen. Diese Beanspruchung kann in Nervosität, Erschöpfung und im Gefühl, oft unter „Stress“ zu stehen, münden. Die Skala (8) *Körperliche Beschwerden* erfasst ein gestörtes Allgemeinempfinden, jedoch auch speziellere Symptome, wie zum Beispiel Magen- oder Herzbeschwerden. Die Skala (9) *Gesundheitssorgen* erfasst gesundheitsbewusstes und gesundheitsbesorgtes Verhalten, das sich in einer unter Umständen hypochondrischen Tendenz äußert, Schädigungen und Krankheiten zu vermeiden und sich zu schonen. Personen mit hohem Skalenwert auf der Skala (10) *Offenheit* sind in der Lage, eine Vielzahl kleinerer Schwächen selbstkritisch einzugestehen, während Probanden mit niedrigen Werten sich sehr an konventionellen Umgangsnormen orientieren und sehr auf einen guten Eindruck bedacht sind. Die Skala (11) *Extraversion* erfasst Geselligkeit, Impulsivität und Unternehmungslustigkeit. Personen mit hoher (12) *Emotionalität* sind emotional labil, empfindlich, ängstlich, grübeln viel und berichten über viele Probleme und körperliche Beschwerden, während Probanden mit niedrigem Skalenwert stabil, gelassen, selbstvertrauend und lebenszufrieden sind.

Die interne Konsistenz der Skalen liegt zwischen $r=.71$ und $r=.84$ und ist somit auch in Hinblick auf die Breite der Konstrukte als gut zu bewerten. Die Retest-Reliabilität nach einem Jahr liegt je nach Skala zwischen $r=.47$ (Lebenszufriedenheit) und $r=.72$ (Extraversion). Eine Vielzahl von Untersuchungen spricht für die interne und externe Validität des FPI-R. Als eine der wichtigsten Validierungsuntersuchungen nennen die Autoren eine Studie von Schmidt und König (1986), die an insgesamt 235 Befragten einen Vergleich von Selbst- und Fremdeinschätzungen mittels des

FPI-R durchführten. Die Korrelation zwischen Selbst- und Fremdeinstufung variierte zwischen $r=.01$ für die Skala *Offenheit* und $r=.52$ für die Skala *Lebenszufriedenheit* (mittlere Korrelation: $r=.38$), lag jedoch bei höherem Bekanntheitsgrad noch höher (mittlere Korrelation: $r=.45$).

4.2.6 Messung der Körperzusammensetzung

Die Körperzusammensetzung der Probanden wurde mittels bioelektrischer Impedanzanalyse gemessen (BIA-101 A, RJL-Systems, Clinton, MI, USA). Über zwei Hautklebelektroden (Silver Mactrode, marquette Medical Systems, Jupiter, FL, USA), die an Hand und Fuß derselben Körperseite befestigt wurden, wurde ein homogenes elektrisches Feld mit konstanter Stromstärke und hoher Frequenz in der zu messenden Person erzeugt. Dabei wurden der Widerstand (Impedanz) des Wechselstroms (800 μ A, 12 V, 50 kHz) und die Phasenverschiebung des Wechselstroms im Körpergewebe gemessen. Als Messergebnisse werden die Resistenz und Reaktanz in Ohm angegeben. Grundlage dieser Messmethode ist der Umstand, dass die Fettmasse dem Strom einen erheblichen Widerstand entgegensetzt und die Leitfähigkeit und Impedanz des Körpers somit abhängig von der extrazellulären Körpermasse (Blut- und Gewebeflüssigkeit) und der fettfreien Körperzellmasse (Muskel- und Organmasse) ist.

Es existieren verschiedene Formeln zur Berechnung der fettfreien Körpermasse. In einer vergleichenden Untersuchung (Kotler et al., 1996) zeigte sich folgende Formel für männliche Probanden als überlegen und wurde somit in dieser Studie eingesetzt:

$$FFM = 0.50 \times \left(\frac{Ht^{1.48}}{\sqrt{(res^2 + react^2)}^{0.55}} \times \frac{1.0}{1.21} \right) + 0.42 \times Wt + 0.49$$

Formel 1: Berechnung der fettfreien Masse (FFM in kg; Kotler et al., 1996). Ht=Größe in m, res=Resistenz, react=Reaktanz, Wt=Gewicht in kg.

Da zur Berechnung der fettfreien Körpermasse die Kenntnis von Gewicht und Größe notwendig war, wurde die Messung dieser Parameter an einem der Untersuchungstage vorgenommen. Ferner wurde die „waist-to-hip ratio“ bestimmt, indem der Bauch- durch den Hüftumfang geteilt wurde, wobei ein Sollwert <1 bei Männern und Frauen erwartungsgemäß ist.

4.3 Analyseverfahren

Im folgenden Abschnitt werden zunächst die Methoden zur Bestimmung der endokrinen (Kap. 4.3.1) und kardiovaskulären (Kap. 4.3.2) Parameter dargestellt. Anschließend wird die hier eingesetzte Methodik der Zygositätsdiagnostik skizziert (Kap. 4.3.3).

4.3.1 Bestimmung der endokrinen Parameter

4.3.1.1 Freies Cortisol im Saliva

Die bei -20°C gelagerten Salivaproben wurden vor der Analyse aufgetaut und mit 2000 g bei 10°C für 10 Minuten zentrifugiert, so dass für die Analyse mindestens 100 μ l klarer, nicht mehr

visköser Speichel vorlagen. Der Nachweis des freien Cortisols im Speichel erfolgte mit Hilfe eines zeitverzögerten¹⁸ Fluoreszenz-Immunoassays (Dressendörfer et al., 1992) als Doppelbestimmung. Mit einer Intra- und Inter-Assay Varianz von weniger als 10% beziehungsweise 12% stellt dieser Assay ein reliables Verfahren zur Messung des Cortisols im Speichel dar.

In eine mit ovinen Cortisol Antikörpern beschichtete 96-well Mikrotiterplatte (Nunc, Wiesbaden) wurden je „well“ 50 µl Speichelprobe und 50 µl eines biotin-konjugierten Cortisols pipettiert. Ferner wurden auf jeder Platte linear aufsteigende Cortisolkonzentrationen (0-100 nmol/l) zur Erstellung einer Standardkurve und drei Proben mit bekannter Cortisolkonzentration zur Qualitätskontrolle mit gemessen. Die Proben wurden nun schüttelnd inkubiert und es entstand eine Konkurrenzsituation um die Bindungsstellen an den Antikörpern. Nach 30 Minuten wurde das nicht gebundene Cortisol durch dreimaliges Waschen entfernt. In jedes „well“ wurden nun 200 µl Europium-Streptavidin (Wallac, Turku; Finnland) pipettiert und ebenfalls 30 Minuten schüttelnd inkubiert. Die hohe Affinität von Streptavidin zu Biotin führte zu einer Bindung dieser beiden Substanzen und somit zu einer Markierung des biotin-konjugierten Cortisols. Das überschüssige Europium-Streptavidin wurde durch sechsmaliges Waschen entfernt. Jedes „well“ wurde nun mit 200 µl einer Enhancement-Lösung (Pharmacia, Freiburg) versetzt und zehn Minuten schüttelnd inkubiert. Durch diese Behandlung wurde der an die Antikörper gebundene Komplex Cortisol – Biotin – Streptavidin – Europium von den Wänden gelöst und das Europium fluoreszent und somit für das Fluorometer messbar gemacht. Die gemessene Fluoreszenz reflektierte die Menge an biotin-konjugiertem Cortisol und stand somit im reziproken Verhältnis zur Cortisolkonzentration in der interessierenden Speichelprobe.

4.3.1.2 Gesamtcortisol im Plasma

Die Bestimmung des Gesamtcortisols aus dem Plasma erfolgte mittels eines Enzymimmunoassays (DSL ACTIVE; DSL, Sinsheim) als Doppelbestimmung. Die Intra-Assay Varianz lag in diesem Verfahren zwischen 2.4% und 10.3% und die Inter-Assay Varianz zwischen 6.1% und 12.0%. Die Sensitivität des Assays, definiert als der niedrigste vom Nullstandard nachweisbare Wert, betrug 0.1 µg/dl.

In mit Ziege-Anti-Kaninchen-Globulin beschichtete Mikrotiter-Streifen mit insgesamt 96 Vertiefungen wurden 25 µl Probe pipettiert. Entsprechend dem Vorgehen bei der Bestimmung des freien Cortisols im Saliva wurden neben der eigentlichen Probe eine Standardkurve und drei Kontrollen mit gemessen. Durch die Zugabe von 100 µl Enzym-Konjugat-Lösung und 100 µl Kaninchen-Anti-Cortisol-Serum entstand eine Konkurrenzsituation zwischen den enzymmarkierten und nicht markierten Antigenen um eine begrenzte Anzahl von Antikörperbindungsstellen. Diese Konkurrenzsituation wurde für einen Zeitraum von 45 Minuten aufrechterhalten, in der die Proben schüttelnd inkubiert wurden. Anschließend wurde das nicht gebundene Cortisol durch fünfmaliges Waschen entfernt und die „wells“ mit 100 µl Tetramethylbenzidin-Lösung versetzt,

¹⁸ Zeitverzögerung bedeutet in diesem Zusammenhang, dass das Fluorometer seine Messung erst nach dem Abklingen der Hintergrundfluoreszenz (störende unspezifische Fluoreszenz) beginnt (Dressendörfer, 1994).

die eine farbliche Markierung der Verbindung zur Folge hatte. Nach 15-minütiger schüttelnder Inkubation wurden 100 µl Stopplösung in die Vertiefungen gegeben und die Platte mit der Hand vorsichtig zehn Sekunden geschüttelt. Mit Hilfe eines Photometers (MRX, Dynatech, Frankfurt) wurde die Absorption des Lichts (Extinktion) durch farblich markierte Verbindung bei 450 nm innerhalb 30 Minuten gemessen. Die Menge an gemessenen enzymmarkierten Antigenen, die an die Antikörper gebunden sind, ist umgekehrt proportional zur nicht markierten Analytkonzentration der Probe.

4.3.1.3 Adrenocorticotropes Hormon (ACTH) im Plasma

Die Bestimmung des ACTHs im Plasma erfolgte mit einem Chemilumineszenz Immunoassay (Nichols Institute Diagnostics, Bad Nauheim). Die hohe Präzision des Verfahrens, die sich in einer Intra-Assay Varianz zwischen 3.4% und 3.8% und einer Inter-Assay Varianz zwischen 4.6% und 7.0% widerspiegelte, erlaubte die Messung der Proben mittels Einzelbestimmung. Die Sensitivität des Assays betrug 0.5 pg/ml, der höchste verwendete Standard lag bei 1550 pg/ml.

Es wurden 200 µl der Probandenprobe, des Standards und der Kontrolle in Glasröhrchen pipetiert. Zu der Probe wurden 100 µl eines monoklonalen Maus-Antikörpers gegeben, der an ein Acridinum-Ester gekoppelt war und an die N-terminale Region des ACTH binden konnte. Weiterhin wurde der Probe eine avidin-beschichtete Plastikugel hinzugefügt, die an einen biotinylierten, polyklonalen Ziegen-Antikörper gebunden war. Der monoklonale Maus-Antikörper konnte nun an die N-terminale Region des ACTH, der polyklonale Ziege-Antikörper an die C-terminale Region des ACTH binden, wobei diese beiden Reaktionen nicht in Konkurrenz zueinander abliefen. Die so bearbeiteten Proben wurden bei Raumtemperatur 20 Stunden inkubiert und die überschüssigen ACTH-Antikörper durch dreimaliges Waschen entfernt. Die Messung der Probenkonzentration wurde mittels eines Luminometers (AutoCliniLumat LB 952 T/16; Berthold, Wildbad) vorgenommen. Im Luminometer wurden der Probe automatisch die beiden Trigger Hydrogenperoxid und Natriumperoxid beigefügt, wodurch sich der Acridinum-Ester zu N-Methyl-Acridone umwandelte und somit die Chemilumineszenzreaktion auslöste. Während seines Rückgangs von diesem elektrochemisch angeregten Zustand in den Grundzustand strahlte das N-Methyl-Acridone blaues Licht (420-430 nm) aus, das vom Luminometer gemessen werden konnte und direkt proportional zu der ACTH-Konzentration in der Probe stand.

4.3.1.4 Corticosteroid-bindendes Globulin (CBG) im Serum

Zur Bestimmung der CBG Konzentration wurde ein Radioimmunoassay (IBL, Hamburg) eingesetzt. Die Intra- bzw. Inter-Assay Varianz dieses Verfahrens lag bei 3.6% beziehungsweise 7.5% und erlaubte eine Einfachbestimmung der Proben. Die Sensitivität des Assays betrug 6.0 µg/ml, der höchste eingesetzte Standard lag bei 120 µg/ml. Die Firma IBL gibt als Referenzbereich für die CBG-Konzentration bei Männern 39.7 ± 6.3 µg/ml an (IBL, 2002).

In jedes Röhrchen werden 10 µl der Probandenprobe, des Standards oder der Kontrolle pipetiert. Dazu werden 100 µl des radioaktiv markierten ^{125}I -CBGs, 1000 µl eines Phosphat-Puffers und 100 µl eines Kaninchen-Anti-CBG-Immunglobulins gegeben, wodurch eine Konkurrenzsituation zwischen dem CBG aus der Probe und dem markierten ^{125}I -CBG um die Bindungsstelle am

Antikörper entstand. Die Proben wurden nun bei 37°C in einem Wasserbad für eine Stunde inkubiert. Die Zugabe von 2 ml Präzipitationslösung führte in einer weiteren 10-minütigen Inkubationszeit bei Raumtemperatur zu einer Fällungsreaktion der entstandenen Antigen-Antikörper-Komplexe. Die Proben wurden nun bei 1500 g für 15 Minuten zentrifugiert und der Überstand dekantiert. Die Radioaktivität des verbleibenden Präzipitats wurde nun mittels eines α -Counters (Multi-Cristal- α -Counter LB 2111; Berthold, Wildbad) gemessen und die CBG-Konzentration aus der Probandenprobe daraus abgeleitet.

4.3.1.5 Dexamethason im Plasma

Die Bestimmung von Dexamethason im Plasma erfolgte als Einzelbestimmung mittels eines nicht kommerziell erhältlichen Radioimmunoassays des Pharmakologischen Instituts der Ruprecht-Karls-Universität Heidelberg. Aufgrund der mangelnden Stabilität von Dexamethason in Lösung ist die Intra- und Inter-Assay Varianz mit 15.6% und 21.6% höher als in vergleichbaren Assays. Als Eichkurve wurde eine Lösung von kaltem Dexamethason in den Konzentrationen 10 bis 2500 pg eingesetzt. Diese Kurve verläuft im Bereich von 10 bis 200 pg linear. Da für den eigentlichen Assay 50 μ l Plasma eingesetzt werden, misst der Assay im Bereich von 20 bis 400 ng/dl valide.

Für den Assay wurde tritiummarkiertes Dexamethason und ein spezifischer Antikörper vom Kaninchen gegen Dexamethason eingesetzt. Eine konkrete Beschreibung der einzelnen Arbeitsschritte dieses Assays liegt dem Institut nicht vor.

4.3.2 Bestimmung der kardiovaskulären Parameter

4.3.2.1 Herzrate

Die Aufzeichnung der Herzrate erfolgte in fünfsekündigen Intervallen. Zur späteren Analyse wurden nur die Messwerte vom Zeitpunkt 40 Minuten vor Beginn des TSST bis 40 Minuten nach Ende des TSST verwendet. Zur Auswertung der Daten wurden die aufgezeichneten Messwerte in fünf Blöcken zusammengefasst. In die Blöcke „prä“ und „post“ gehen die gemittelten Messungen vom Zeitpunkt -40 Minuten bis -10 Minuten, beziehungsweise +10 bis +40 Minuten ein, die erhoben wurden, während die Probanden saßen. In den Blöcken „prä stehend“ beziehungsweise „post stehend“ sind entsprechend die gemittelten Werte zehn Minuten vor beziehungsweise zehn Minuten nach dem TSST zusammengefasst, während die Probanden standen. Der fünfte Block „TSST“ umfasst die gemittelten Herzratenaufzeichnungen, die während des TSST erhoben wurden.

Angaben über die Messgenauigkeit des eingesetzten Gerätes seitens des Herstellers liegen nicht vor.

4.3.2.2 Blutdruck

Eine Messung des systolischen und diastolischen Blutdrucks wurde automatisch alle zehn Minuten ausgelöst. Die Erfassung der Daten erfolgte im gleichen Zeitraum wie für die Herzrate beschrieben; ebenso wurde in analoger Weise eine Mittelung und Gruppierung der Daten in Blöcke

vorgenommen. Das eingesetzte Gerät ist für einen Messbereich von 40 bis 280 mmHg geeicht, wobei eine Genauigkeit von ± 3 mmHg angegeben wird.

4.3.3 Zygositätsdiagnostik

Die Isolierung der DNA aus der EDTA-Vollblutprobe erfolgte mittels eines DNA Purification Kit der Firma Puregene (Gentra, Minneapolis, MN, USA) und die Bestimmung der Zygosität der Paare durch den AmpFISTR Profiler PCR Amplification Kit der Firma Applied Biosystems (Foster City, CA, USA). Dieser Kit ist für gerichtsmedizinische Untersuchungen zugelassen und liefert präzise Ergebnisse, wenn 1.0 bis 2.5 ng DNA zur Verfügung stehen.

Zunächst wurden die Zellen aus 300 μ l Vollblut in mehreren Arbeitsschritten unter Zugabe spezifischer Lysis-Lösungen aufgebrochen. Eine RNA-Kontamination der Probe wurde durch Zugabe des Enzyms RNase und anschließende 15- bis 60-minütige Inkubation bei 37°C vermieden; durch Zugabe einer Protein-Präzipitationslösung und nachfolgende Zentrifugation der Proben kam es ferner zu einer Ausfällung der Proteine. Der so bereinigte Überstand wurde in ein Reaktionsgefäß mit Isopropanol gegeben und geschüttelt, bis die DNA als weißer Faden erschien. Nach einminütiger Zentrifugation der Probe wurde der Überstand abgekippt, 70%-iges Ethanol zugegeben, erneut eine Minute zentrifugiert und der Überstand abpipettiert. Die nun in dem Reaktionsgefäß vorliegende reine DNA wurde rehydriert, indem 100 μ l Aqua dest. zugegeben wurden und das Gemisch für eine Stunde bei 65°C stehen blieb. Die DNA-Konzentration wurde nun gemessen und auf ≤ 0.125 ng/ μ l verdünnt.

Die isolierte und verdünnte DNA wurde nun einem Amplifikationsprotokoll unterzogen. Dazu wurde jede DNA-Probe mit einer Pufferlösung versetzt, die unter anderem einen fluoreszenzmarkierten Primer enthält. In einem Polymerase-Kettenreaktions-Protokoll (PCR) werden DNA-Bereiche, die eine sich wiederholende Nukleotidsequenz enthalten (Short-Tandem-Repeats, STR-Loci), durch zyklische Temperaturveränderungen vermehrt. Jeder der 28 Zyklen bestand aus der Auftrennung der Doppelstränge in Einzelstränge (Denaturierung: 1 Minute bei 94°C), der Anlagerung der Primer an je einen Einzelstrang (Primerannealing: 1 Minute bei 59°C) und der komplementären Nukleotidauffüllung durch das Enzym Polymerase (Extension: 1 Minute bei 72°C). Jeder dieser Zyklen bewirkte eine Verdopplung der interessierenden DNA-Fragmente.

Die Anzahl der Repeateinheiten an einem STR-Locus kann interindividuell sehr verschieden sein, so dass durch die PCR unterschiedlich lange Fragmente entstanden. Wurden die DNA-Fragmente nun mittels Kapillarelektrophorese (ABI 310 Genetic Analyser, Applied Biosystems) einem elektrischen Feld ausgesetzt, durchwanderten sie dieses aufgrund ihrer Größe mit unterschiedlicher Geschwindigkeit. Die fluoreszenzmarkierten Fragmente wurden mittels Argonlaser angeregt und emittierten Licht einer bestimmten Wellenlänge, das detektiert und mit einer speziellen Software ausgewertet wurde. Die Größe der in der DNA-Probe enthaltenen Fragmente wurde durch den Vergleich mit einem internen Standard bestimmt. Zeigte ein Zwillingsspaar an einem der untersuchten Loci Unterschiede in der Größe der Fragmente, so konnte es als dizygoties Zwillingsspaar identifiziert werden; war dies nicht der Fall, galt das Paar als monozygot.

4.4 Statistische Methoden

Im folgenden Kapitel werden nacheinander die eingesetzten Methoden zur Datenaggregation (Kap. 4.4.1), zur Testung von Zusammenhangs- und Unterschiedshypothesen (Kap. 4.4.2) und zur Untersuchung der Erbllichkeit (Kap. 4.4.3) beschrieben. Sofern nicht anders angegeben, wurden alle Berechnungen mit dem Statistikprogramm SPSS in der Version 11.0.1 ausgeführt und die Grafiken mit dem Programm Sigma Plot in der Version 7.101 erstellt.

4.4.1 Datenaggregation

4.4.1.1 Flächen- und Anstiegsmaße

Für jede der durchgeführten Untersuchungen (ACTH₁₋₂₄-Test, TSST, Aufwachreaktion und Tageskurzprofil) wurden zwei Indices berechnet, die ein Maß für die Gesamtfreisetzung und für die erfolgreiche Reaktion der endokrinen und kardiovaskulären Maße darstellen. Im ACTH₁₋₂₄-Test und im TSST wird als Maß für den Anstieg die Fläche unter der Reaktionskurve (AUC) berechnet, wobei in die Berechnung der Formel für den Kapazitätstest zusätzlich der Basalwert des Sensitivitätstests (-2 Minuten) mit einging, da die Probanden zu Beginn des Kapazitätstest die Ausgangswerte des Sensitivitätstests noch nicht wieder erreicht hatten. Die AUCs wurden für alle Untersuchungen nach dem in Formel 2 dargestellten Schema berechnet. Als Anstiegsmaß im ACTH₁₋₂₄-Test und im TSST wurde die Differenz vom individuellen Basalwert zum individuellen Maximalwert (PEAK) berechnet. Bezüglich der kardiovaskulären Maße wurde hier weiterhin unterschieden, ob als Basalwert der Wert im Sitzen (PEAK_{Sitzen}) oder im Stehen (PEAK_{Stehen}) zugrunde gelegt wurde. Zur größeren Vergleichbarkeit mit bisherigen Untersuchungen wurden für die Aufwachreaktion und das Tageskurzprofil (basal und nach Dexamethason) andere Indices gewählt. Als Gesamtmaß für die Aufwachreaktion wurde ebenfalls die AUC berechnet, jedoch als Maß für den Anstieg nicht der PEAK, sondern ein mittlerer Anstieg (Mean Increase: MnInc) gewählt. Das Tageskurzprofil wurde durch einen Summenwert (SUMM) als Gesamtmaß und einen Differenzwert (DIFF) als Anstiegsmaß charakterisiert. Die Formeln zur Berechnung der oben beschriebenen Maße werden im Folgenden dargestellt:

$$AUC = \sum_{i=1}^{n-1} \frac{(MZP_{i+1} - MZP_i)}{2} * t_{i/i+1}$$

$$PEAK = MZP_{max} - MZP_1$$

$$MnInc = (C30 + C45 + C60) / 3 - C0$$

$$SUMM = C8 + C11 + C15 + C20$$

$$DIFF = C8 - C20$$

Formel 2: Berechnung der Flächen und Anstiegsmaße: a) Area under the Curve (AUC): MZP = Messzeitpunkt, $t_{i/i+1}$ = Zeit zwischen den Messzeitpunkten i und i+1; b) individueller Maximalanstieg (PEAK): MZP_{max} = individueller Maximalwert; c) Mean Increase (MnInc): C_x = Cortisolwert x Minuten nach dem Erwachen; d) Summenwert (SUMM): C_y = Cortisolwert um y Uhr; e) Differenzwert (DIFF): C_y = Cortisolwert um y Uhr.

Aus Gründen der Übersichtlichkeit werden die Indices für die einzelnen Untersuchungen in Tabelle 1 noch einmal zusammenfassend dargestellt.

Tabelle 1: Indices für die Gesamtfreisetzung und den Anstieg der erhobenen kardiovaskulären und endokrinen Maße in den einzelnen Untersuchungen

	Gesamtmaß	Anstiegsmaß
ACTH ₁₋₂₄ -Test	AUC	PEAK
TSST	AUC	PEAK
Tageskurzprofil (basal und nach Dex)	SUMM	DIFF
Aufwachreaktion (basal und nach Dex)	AUC	MnInc

4.4.1.2 Responsekriterium

In der Literatur finden sich verschiedene Auffassungen darüber, was unter einem inhaltlich bedeutsamen Cortisolanstieg zu verstehen ist. Weitzman und Mitarbeiter (1971) definieren einen Plasmacortisolanstieg als sekretorische Episode, wenn ein Anstieg von mindestens 2 µg/dl erfolgt und auch die folgende Probe höhere Werte zeigt als die Initialprobe. Van Cauter und Refetoff (1985) geben als Grenzwerte bei Serumcortisolwerten einen Anstieg von mindestens 10% und nicht weniger als 1 µg/dl an. Mathematisch entsprechen diese beiden Kriterien Werten von 55.2 nmol/l (strenges Kriterium: 2 µg/dl) beziehungsweise 27.6 nmol/l (schwächeres Kriterium: 1 µg/dl), wobei diese Umrechnungen nur durch die sehr hohen Korrelationen zwischen freiem und Gesamtcortisol (vgl. Kap. 2.2.1.3) möglich sind. Der Anteil des freien Cortisols am Gesamtcortisol wird auf 5% bis 10% geschätzt (vgl. Kap. 2.2.1.3), so dass ein Grenzwert für einen entsprechenden inhaltlich bedeutsamen Anstieg im freien Cortisol zwischen 1.38 nmol/l (strenges Kriterium, Annahme von 5% Anteil freien Cortisols) und 5.52 nmol/l (schwächeres Kriterium, Annahme von 10% Anteil freien Cortisols) liegt. Das in verschiedenen Studien, die mit dieser Arbeit inhaltlich eng verwandt sind, gewählte Kriterium von 2.5 nmol/l freiem Cortisol liegt in diesem Bereich und wird aus Gründen der größtmöglichen Vergleichbarkeit der Daten auch hier eingesetzt. Die von Weitzman und Mitarbeitern (1971) sowie Van Cauter und Refetoff (1985) aufgestellten Zusatzkriterien bleiben hier unberücksichtigt.

4.4.1.3 Kennwert für Habituationsneigung

Für die Auswertung der TSST-Reaktionen wurde jeder Person ein individueller Kennwert „Habituationsneigung“ (HAB) zugeordnet, indem zunächst für jede Person ein MnInc über die AUCs der drei TSST-Expositionen nach Formel 3 berechnet wurde. Grundlage für die Berechnung der AUCs und somit für die Ermittlung der Habituationsneigung waren die im freien Cortisol erzielten Werte.

$$HAB = ((AUC_{TSST2} + AUC_{TSST3}) / 2) - AUC_{TSST1}$$

Formel 3: Bestimmung der Habituationsneigung.

Wurde der resultierende Wert HAB negativ, wie in dem Beispiel in Abbildung 12 dargestellt, deutete dies auf eine Habituation der freien Cortisolreaktion hin, wurde der resultierende Wert positiv, war dies eher ein Hinweis für eine stattfindende Sensitivierung.

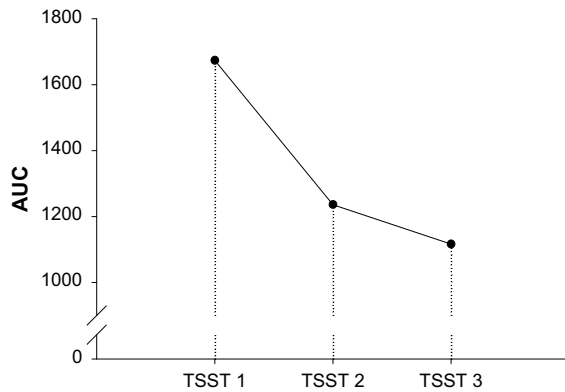


Abbildung 12: AUC zu den drei TSST-Expositionen: Schematische Darstellung der Ermittlung der Habituationsneigung.

Zur Ermittlung eines Grenzbereiches, in dem eine Person weder als Habituierte noch als Sensitivierere klassifiziert werden soll, wurde in Anlehnung an Weitzman und Mitarbeiter (1971) erneut das oben beschriebene Kriterium einer inhaltlich bedeutsamen Cortisolreaktion von 2.5 nmol/l herangezogen. Den folgenden Ausführungen liegt nachstehende theoretische Überlegung zugrunde: Eine Person soll nur dann als Habituierte oder Sensitivierere klassifiziert werden, wenn sie über die drei TSST-Expositionen inhaltlich bedeutsame Veränderungen zeigt. Die theoretischen „Grenzpersonen“, die den Bereich der intermediären Probanden von den Habituierten und Sensitivierern abtrennen, wurden folgendermaßen bestimmt. Die AUCs werden ermittelt, indem angenommen wird, dass zum TSST 1 vom Zeitpunkt -2 Minuten bis zum Zeitpunkt +90 Minuten ein linearer Anstieg/ Abfall um 2.5 nmol/l erfolgt, dass zum zweiten TSST ein Anstieg/ Abfall um weitere 2.5 nmol/l auf 5.0 nmol/l erfolgt und entsprechend der dritte TSST durch einen Anstieg/ Abfall um erneute 2.5 nmol/l auf 7.5 nmol/l erfolgt. Der über die drei resultierenden AUCs (TSST 1: ± 126.5 , TSST 2: ± 253.01 , TSST 3: ± 379.49) ermittelte Anstiegswert HAB beträgt ± 189.75 und stellt den Grenzwert für die Kategorisierung von Habituierten ($HAB < -189.75$), Sensitivierern ($HAB > 189.75$) und Intermediären ($HAB \geq -189.75$ und $HAB \leq 189.75$) dar (vgl. Abbildung 13).

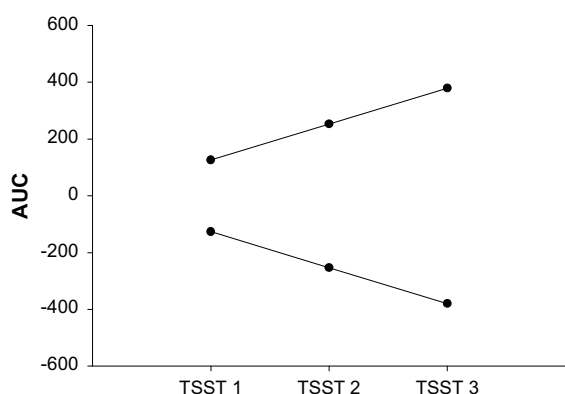


Abbildung 13: AUC-Grenzwerte zur Unterscheidung von Habituierten, Sensitivierern und Intermediären.

Die entwickelten Grenzwerte zur Definition von Habituierten und Sensitivierern lassen offen, zu welchem Zeitpunkt die Habituation stattgefunden haben muss. Es ist auch denkbar, dass eine

Person von TSST 1 zu TSST 2 keine Veränderung zeigt, dann jedoch eine so starke Habituation- oder Sensitivierungsreaktion entwickelt, dass sie aus dem Bereich der Intermediären herausfällt.

4.4.2 Testung von Zusammenhangs- und Unterschiedshypothesen

4.4.2.1 Varianzanalysen und t-Tests

Die Analyse der endokrinen und kardiovaskulären Reaktivität erfolgte mittels messwiederholten Varianzanalysen. Zur Überprüfung von Subgruppenunterschieden wurde die entsprechende Variable dichotomisiert und als Zwischengruppenfaktor in die messwiederholte Varianzanalyse miteinbezogen.

Die für Varianzanalysen geforderte Unabhängigkeit der verschiedenen Treatmentstufen ist bei messwiederholten Designs oft verletzt und führt zu Entscheidungen, welche die Alternativhypothese häufiger begünstigt als nach dem nominellen α -Niveau zu erwarten wäre (vgl. Bortz, 1989: 428). Eine Kompensation dieser Verletzung ist jedoch durch die Verwendung modifizierter Freiheitsgrade möglich, indem diese mit einem Faktor ε gewichtet werden, der umso kleiner ist, je stärker diese Annahme verletzt ist (Box, 1954). Die Überprüfung dieser so genannten Zirkularitätsannahme erfolgte mit dem Mauchly-Test auf Sphärizität. Im Falle signifikanter Ergebnisse wurde eine Korrektur der Freiheitsgrade bei einem resultierenden $\varepsilon < .75$ nach der als konservativ bewerteten Formel von Greenhouse-Geisser (Geisser & Greenhouse, 1958; Greenhouse & Geisser, 1959) vorgenommen. Bei einem $\varepsilon > .75$ erfolgte, wie von Huynh und Feldt (1976) vorgeschlagen, eine Adjustierung der Freiheitsgrade nach der weniger konservativen Huynh-Feldt-Korrektur (vgl. Bortz, 1989: 430).

Ein Vergleich von Einzelwerten erfolgte mit t-Tests für abhängige oder unabhängige Stichproben, wobei gegebenenfalls eine α -Fehler-Adjustierung nach Bonferroni vorgenommen wurde.

4.4.2.2 Effektstärken und Teststärken

Im Falle signifikanter Ergebnisse erfolgte die zusätzliche Angabe der Effektstärke ω^2 , dem empirischen Schätzer des theoretischen Effektstärkenmaßes Ω^2 . Die Effektstärke kann als Maß für die Distanz zwischen der Nullhypothese (H_0) und der Alternativhypothese (H_1) verstanden werden (Buchner et al., 1997). Nach Naumann (1991; 1992) gibt der Determinationskoeffizient ω^2 Auskunft über den Anteil der Gesamtvariabilität, der einem Faktor aufgrund der experimentellen Manipulation zugeschrieben werden kann.

Bei nicht signifikanten Ergebnissen wurde die Teststärke (Power) des Verfahrens mit Hilfe einer Post-Hoc Power Analyse (Gpower; Faul & Erdfelder, 1992) berechnet. Die Power eines Tests ist definiert als $1 - \beta$, wobei β die Wahrscheinlichkeit wiedergibt, fälschlicherweise die H_0 zu akzeptieren, wenn tatsächlich die H_1 wahr ist. Mit Hilfe dieses Verfahrens kann die Wahrscheinlichkeit ermittelt werden, mit der ein in der Population existierender Effekt mit dem entsprechenden Verfahren hätte gefunden werden können. Für die Berechnung der Teststärke verwendet GPower

jeweils die von Cohen (1977; 1988) für verschiedene statistische Verfahren vorgeschlagenen Konventionen für kleine, mittlere und große Effekte¹⁹, wobei in dieser Arbeit, wenn nicht anders vermerkt, die Power bei einem erwarteten mittleren Effekt angegeben wurde. In die Berechnung der Teststärke gehen ferner die Stichprobengröße, die Freiheitsgrade und das α -Fehler-Niveau ($p=.05$) ein. In messwiederholten Designs müssen Cohens Konventionen anhand folgender Formeln (Buchner et al., 1997) relativiert werden:

Zwischensubjekteffekt: $(m / (1 + (m - 1) * rho)) * f^2$

Innersubjekteffekt: $m * f^2 / (1 - rho)$

Interaktion: $m * f^2 / (1 - rho)$

Formel 4: Korrekturformeln zur Berechnung der Teststärke. m =Anzahl der Stufen des messwiederholten Faktors, f =Effektgröße nach Cohen, rho =Schätzer der Populationskorrelation zwischen den Stufen des messwiederholten Faktors.²⁰

Bei Verletzung der Sphäritätsannahme wurden, wie von Buchner und Mitarbeitern (1997) vorgeschlagen, die Greenhouse-Geisser oder Huynh-Feldt korrigierten Freiheitsgrade mathematisch gerundet verwendet. Ferner wurden in Anlehnung an die Ausführungen von Muller und Barton (1989) bei der Betrachtung von Innersubjekteffekten und Interaktionen die an Cohens Formeln relativierten Effekte zusätzlich mit dem entsprechenden Schätzer von Epsilon (Greenhouse-Geisser oder Huynh-Feldt) multipliziert, um die Power des Tests entsprechend zu korrigieren.

4.4.2.3 Nonparametrische Verfahren

Zur Analyse von Häufigkeitsunterschieden im Auftreten bestimmter Merkmale sind nach Bortz (1989:186f.) χ^2 -Methoden geeignet. Zur Klärung der Frage, ob die Verteilung zweier dichotom codierter Variablen signifikant unterschiedlich ist, wurden Vier-Felder- χ^2 -Verfahren eingesetzt. Der Empfehlung von Bortz (1989:202) folgend wurde als Resultat des χ^2 -Tests der nach Yates (vgl. Adler, 1951) korrigierte Prüfwert berichtet. War eine der Variablen mehr als zweifach gestuft, wurde entsprechend ein $k \times l$ χ^2 -Test berechnet. Als Maß für die Stärke der Beziehung der dichotomen Variablen wurde zusätzlich der Phi-Wert (ϕ) angegeben. Zur Untersuchung eines messwiederholten, dichotom codierten Merkmals wurde der Cochran-Q-Test eingesetzt.

4.4.2.4 Korrelation und Regression

Zur Vorabprüfung inhaltlicher Zusammenhangshypothesen kamen abhängig vom Skalenniveau der zu vergleichenden Variablen verschiedene Korrelationstechniken zum Einsatz. Bei einem

¹⁹ Eine Übersicht über die numerische Größe kleiner, mittlerer und großer Effekte bezogen auf die unterschiedlichen statistischen Verfahren findet sich bei Buchner und Mitarbeitern (1997). Für Auswertungen mit mehreren Faktoren gelten beispielsweise Effekte von $f^2=.02$ als klein, von $f^2=.15$ als moderat und $f^2=.35$ als groß.

²⁰ Ein Schätzer für rho wird dadurch ermittelt, dass zunächst alle Stufen der messwiederholten Variablen miteinander korreliert werden und daraus der Durchschnitt gebildet wird. Dabei ist zu beachten, dass die Korrelationen vor der Mittelung Fischer-Z-transformiert werden und der gemittelte Z-Wert wieder zurücktransformiert wird (Buchner, persönliche Kommunikation 29.05.2002).

Vergleich zweier intervallskaliertes Variablen wurden Pearson-Produkt-Moment-Korrelationen berechnet, bei einem Vergleich eines ordinalskalierten mit einem intervallskalierten Merkmal kamen Spearman-Rangkorrelationen zum Einsatz und bei dem Vergleich einer intervallskalierten Variable mit einem dichotomen Merkmal wurden Punktbiserial Korrelationen berechnet (vgl. Bortz, 1989: 270). Im Falle einer Korrelation von Fragebögendaten mit biologischen Parametern kamen zugunsten einer konservativen Betrachtungsweise stets Spearman-Rangkorrelationen zum Einsatz.

Zur Untersuchung inhaltlicher Ursache-Wirkungsbeziehungen wurden Multiple Lineare Regressionsanalysen eingesetzt. Als Schätzer des Anteils der Varianz im Kriterium, der durch die Prädiktoren vorhergesagt wurde, wurde ein adjustiertes R^2 angegeben. Die Adjustierung des Determinationskoeffizienten R^2 kompensiert die Überschätzung des wahren multiplen Zusammenhangs und stellt eine unverzerrtere Schätzung des Determinationskoeffizienten in der Population dar (Bortz, 1989; Diehl & Staufeniehl, 2001). Zur Überprüfung der Frage, ob ein Prädiktor einen signifikanten Beitrag zur Vorhersage leistete, wurden das β -Gewicht sowie der t-Wert mit seinem Signifikanzniveau angegeben.

4.4.3 Untersuchung der Erbllichkeit

Die Aufteilung der beobachteten phänotypischen Varianz in ihre genetischen und Umweltkomponenten konnte aufgrund der in dieser Arbeit relativ geringen Stichprobe nur für jenen Teil der Daten mittels Strukturgleichungsmodellen²¹ durchgeführt werden, für den vergleichbare Daten aus anderen Stichproben vorlagen. Dies ist für die erhobenen Aufwachreaktionen und Tagesprofile (jeweils Tag 1 und Tag 2) sowie für die Fragebögen TICS, MESA und PSS der Fall, die mit den im Folgenden beschriebenen Verfahren ausgewertet wurden. Für die Schätzung des Einflusses von genetischen und Umweltfaktoren auf die Parameter, die nur in dieser Arbeit untersucht wurden, war aufgrund der geringeren Stichprobe der Einsatz einfacherer statistischer Verfahren im Sinne der Berechnung von Intrapaar Korrelationen und der Schätzung von Heritabilitäten notwendig (vgl. Kap. 4.4.3.2).

4.4.3.1 Strukturgleichungsmodelle

Grundlegend für die Modellanpassung („genetic model fitting“) ist die Unterscheidung in additive genetische Varianz (A), die aus den additiven Effekten aller beteiligten Genloci resultiert, Varianz durch gemeinsame Umwelt (C), die aus Umwelteinflüssen resultiert, die das Zwillingspaar teilt, und Varianz durch spezifische Umwelt (E), die aus Umwelteinflüssen resultiert, die das Zwillingspaar nicht teilt. Neben der Varianz, die aus spezifischen Umwelteinflüssen resultiert, wird unter E auch der Messfehler subsumiert.

In einem ersten Schritt wurde mit Hilfe des Computerprogramms Mx (Neale et al., 1999) ein Gesamtmodell (ACE) berechnet, das den Einfluss additiver genetischer Varianz, wie auch den Einfluss der gemeinsamen und spezifischen Umwelt berücksichtigt. Die jeweils für A, C und E be-

²¹ Eine Darstellung der grundlegenden Theorie der Strukturgleichungsmodelle findet sich z.B. bei Eid (1999).

richteten Indices lassen sich als Anteil der jeweils aufgeklärten Varianz verstehen und ergeben addiert stets den Wert 1. In einem nächsten Schritt wurden drei alternative Modelle zum Gesamtmodell ACE berechnet, die nur den Einfluss der additiven Varianz und der spezifischen Umwelt (AE), nur den Einfluss der gemeinsamen und der spezifischen Umwelt (CE) oder nur den Einfluss der spezifischen Umwelt (E) berücksichtigen. Da die Variable E immer auch den Messfehler beinhaltet, wurden keine Modelle berechnet, die diesen Faktor nicht beinhalten.

Die Modellanpassung wurde mit Hilfe eines χ^2 -Verfahrens vorgenommen. Anhand dieses Verfahrens wurde getestet, ob sich die „sparsameren“ Modelle AE, CE und E signifikant vom Gesamtmodell ACE unterscheiden. Sparsam bedeutet in diesem Zusammenhang, dass für diese Modelle weniger Parameter geschätzt werden müssen, was sich in einer höheren Anzahl an Freiheitsgraden äußert. Ein Modell ist nur dann als Alternativmodell geeignet, wenn der χ^2 -Test zeigt, dass kein signifikanter Unterschied zwischen dem sparsameren und dem Gesamtmodell besteht. Entsteht die Situation, dass weder das Modell AE noch das Modell CE signifikant vom Modell ACE unterschiedlich sind, kann keine definitive Entscheidung getroffen werden, welches der Modelle als Alternativmodell heranzuziehen ist. Es ist jedoch möglich, eine Präferenz für jenes Modell zu formulieren, dessen χ^2 -Wert geringer ist und das somit dem Gesamtmodell ACE ähnlicher ist (Neale et al., 1999).

Für einige der Auswertungen wurden nicht nur die oben beschriebenen univariaten Verfahren herangezogen, sondern auch bi- und multivariate Vergleiche herangezogen, da gezeigt wurde, dass dieses Vorgehen zu einer Erhöhung der Power des Verfahrens führt (Schmitz et al., 1998). Diese Verfahren können jedoch nur dann eingesetzt werden, wenn zwischen den gemeinsam zu betrachtenden Messungen eine hohe Korrelation besteht. Für die Aufwachreaktion und das Tageskurzprofil wurde daher ein bivariates Modell berechnet, das die sich jeweils entsprechenden Messzeitpunkte vom ersten und zweiten Untersuchungstag gemeinsam betrachtete. Anstatt also getrennte Einflüsse von genetischen und Umweltfaktoren für jeden einzelnen Tag zu betrachten, wurden bei diesem Vorgehen gleichzeitig die Varianz beider Proben und die Kovarianz zwischen den Proben in einem Arbeitsschritt untersucht. Für den TICS wurde neben der univariaten Betrachtung der Einzelskalen ein multivariates Modell berechnet, das alle sechs Skalen des Fragebogens in einem gemeinsamen Modell untersuchte.

4.4.3.2 Intrapaaarkorrelationen und Heritabilitätsschätzungen

Zunächst wurden für das jeweils interessierende Merkmal Intrapaaarkorrelationen für die monozygoten und die dizygoten Paare nach einem von Vogel und Motulsky (1982) vorgeschlagenen Ansatz berechnet, der auf der Annahme der „Heritabilität im weiteren Sinne“ beruht. Die Berechnung dieser Intrapaaarkorrelation berücksichtigt sowohl die Varianz innerhalb als auch die Varianz zwischen den Paaren und wird nach folgender Formel bestimmt:

$$r_i = \frac{V_B}{V_B + V_W}$$

Formel 5: Berechnung der Intrapaaarkorrelation. r_i =Intrapaaarkorrelation, V_W =Varianz innerhalb der Paare, V_B =Varianz zwischen den Paaren.

Der Intrapaaarkorrelationskoeffizient nimmt in der Regel Werte zwischen null und eins an. Ist die Varianz der Werte innerhalb der Paare größer als die Varianz der Werte zwischen den Paaren, können negative Korrelationen resultieren, die dann als nicht vorhandener Zusammenhang interpretiert werden. Für alle weiteren Berechnungen werden diese Korrelationen dann als $r_i=0$ definiert.

Zur Überprüfung der statistischen Signifikanz des resultierenden Korrelationskoeffizienten wurden Tabellen zur F-Verteilung herangezogen (Winer, 1962, zit. nach Bortz, 1989: 842).

Zur Erlangung von Indices, die den Einfluss von genetischen und Umweltfaktoren abbilden können, wurde aufgrund der geringen Stichprobengröße in dieser Untersuchung ein von Falconer (1960) vorgeschlagenes Verfahren gewählt. Mittels dieses Verfahrens kann eine Schätzung des Anteils der Varianz vorgenommen werden, der auf genetische Faktoren (h^2), gemeinsame Umwelt (c^2) und geteilte Umwelt (e^2) zurückzuführen ist, wobei auch hier letzterer Wert den Messfehler beinhaltet. Die Berechnung dieser drei Indices erfolgt nach folgenden Formeln:

$$\begin{aligned}h^2 &= 2 * (r_{MZ} - r_{DZ}) \\c^2 &= r_{MZ} - h^2 \\e^2 &= 1 - r_{MZ}\end{aligned}$$

Formel 6: Schätzung des Varianzanteils, der auf genetische Faktoren (h^2), gemeinsame (c^2) und geteilte Umwelt sowie Messfehler (e^2) zurückzuführen ist.

Für alle drei Indikatoren werden in der Regel Werte zwischen null und eins erzielt. Werden mathematisch dennoch Werte außerhalb dieses Definitionsbereiches ermittelt, so wird der Einfluss des jeweiligen Varianzanteils als null oder eins definiert.

Da die Berechnung dieser Maße nur eine grobe Schätzung des Einflusses genetischer Faktoren auf die erhobenen Parameter liefert, wurde anhand des berechneten Wertes h^2 eine zusammenfassende Bewertung des Grades der Erbllichkeit vorgenommen, die letztendlich die Diskussionsgrundlage der Daten darstellt. Dazu wurde folgendes, eher konservatives Vorgehen gewählt. Ein Einfluss genetischer Faktoren auf das jeweils untersuchte Merkmal wurde angenommen und mit ‚+‘ gekennzeichnet, wenn ein $h^2=.40$ erzielt wurde. Noch deutlichere Hinweise auf die Bedeutung genetischer Faktoren wurden ab einem $h^2=.60$ durch ‚++‘ gekennzeichnet. Tendenzielle Einflüsse genetischer Faktoren ($h^2=.20$ bis $h^2=.39$) wurden mit einem ‚(+‘ und ausbleibende genetische Effekte ($h^2<.20$) mit einem ‚-‘ kenntlich gemacht.²²

²² Die Schwäche dieses Vorgehens besteht darin, dass bei niedrigen Intrapaaarkorrelationen der monozygoten Zwillinge, aber noch niedrigeren Intrapaaarkorrelationen der dizygoten Paare durch den Einsatz der Formel für die h^2 -Berechnung dennoch hohe Erbllichkeiten entstehen können (z.B. MZ: $r_i=.25$, DZ: $r_i=.05$; $h^2=.40$). Auf diese Problematik wird bei der Bewertung der Daten an den entsprechenden Stellen hingewiesen.

5 Ergebnisse

Der Ergebnisteil dieser Arbeit ist in sieben Abschnitte gegliedert. In Kapitel 5.1 wird eine Beschreibung der Stichprobe vorgenommen. Die eigentliche Darstellung der Ergebnisse beginnt mit Kapitel 5.2, in dem der Reaktionsverlauf der endokrinen, kardiovaskulären und psychometrischen Parameter auf die durchgeführten Untersuchungen beschrieben wird. Während die Beschreibung der Daten hier auf jeweils ein Verfahren (ACTH₁₋₂₄-Test, TSST, Aufwachreaktion und Tageskurzprofil, Dexamethason-Suppressionstest) beschränkt bleibt, beschäftigt sich Kapitel 5.3 mit den Zusammenhängen zwischen den Untersuchungen. Dabei werden sowohl Zusammenhänge zwischen den Tests als auch zwischen den erhobenen Indikatoren (endokrin, kardiovaskulär, psychometrisch) untersucht. Kapitel 5.4 betrachtet den Einfluss möglicher Moderatorvariablen auf die endokrinen und kardiovaskulären Parameter. In Kapitel 5.5 wird die Habituation der endokrinen Stressreaktion beschrieben und ihre Bedeutung in Zusammenhang mit den kardiovaskulären und psychometrischen Variablen erörtert. Kapitel 5.6 schließlich beschäftigt sich mit der Frage der Erblichkeit der erhobenen Parameter. In einem letzten Kapitel (Kap. 5.7) werden die wesentlichen Ergebnisse der vorliegenden Arbeit noch einmal in Anlehnung an die in Kapitel 1 formulierten Hauptfragestellungen zusammengefasst und die darüber hinaus aufgedeckten interessantesten Befunde zusammengestellt.

5.1 Stichprobenbeschreibung

Insgesamt nahmen an dieser Untersuchung 58 Zwillingspaare²³ teil. Zwei Paare brachen die Teilnahme vorzeitig ab, so dass für diese Paare nur Teilergebnisse vorliegen²⁴. Laut Selbstauskunft waren 21 Paare monozygot und 32 Paare dizygot. Fünf Paare konnten keine Auskunft über ihre Zygotität geben. Eine Überprüfung der Zygotität (vgl. Kap. 4.3.3) zeigte, dass die Stichprobe tatsächlich aus 33 monozygoten und 25 dizygoten Zwillingspaaren bestand. Die fünf unklaren Paare und sieben vermeintlich dizygoten Zwillingspaare erwiesen sich als monozygot.

Alle 116 Teilnehmer waren männlich²⁵ und zwischen 16 und 24 Jahren alt (AM=18.67 Jahre, s=2.29). Alle Teilnehmer gaben als Familienstand „ledig“ an. Unter den insgesamt 96 Probanden, die berichteten noch bei ihren Eltern zu leben, waren 43 Paare (19 monozygote Paare: MZ, 24 dizygoten Paare: DZ) und zehn einzelne Paarlinge (9 MZ, 1 DZ). Neun Probanden lebten alleine, sieben Probanden mit ihrem Lebensgefährten und ein Proband mit seinem Kind. Achtundvierzig Teilnehmer waren Schüler, 16 Teilnehmer Studenten, 26 Teilnehmer befanden

²³ Von den 58 Paaren wurden 55 Paare über die Datei des DIZ, zwei Paare über Zeitungsannoncen und ein Paar über den e-mail Aufruf an der Universität Trier rekrutiert.

²⁴ Ein Paar wollte sich der psychosozialen Belastung nicht erneut aussetzen und bei einem anderen Paar konnte aus organisatorischen Gründen der Wochenabstand zwischen den Stressbelastungen nicht eingehalten werden.

²⁵ Da die geplanten drei psychosozialen Belastungen im Wochenabstand erfolgen sollten und ein moderierender Effekt der Zyklusphase auf die Reaktivität der HHNA nach psychosozialer Belastung bekannt ist (Kirschbaum et al., 1999, 1992c; Kudielka, 2000), wurde die Entscheidung getroffen, nur männliche Zwillingspaare zu untersuchen.

sich in Berufsausbildung, 19 Teilnehmer übten bereits einen Beruf aus und ein Teilnehmer gab an, keinen Beruf erlernt zu haben. Sechs Personen machten zu dieser Frage keine Angabe.

Die mittlere Größe aller Teilnehmer betrug 1.78 m ($s=.06$; range: 1.57-1.92; $n=114$) und das mittlere Gewicht 69.12 kg ($s=11.31$; range: 43.00-103.20; $n=114$), so dass sich ein mittlerer Body Mass Index (BMI)²⁶ von 21.85 ($s=2.93$; range: 16.80-32.94; $n=114$) ergab. Zweiundachtzig Probanden gaben an, nie zu rauchen und 12 Probanden berichteten, nur gelegentlich und nicht mehr als fünf Zigaretten täglich zu rauchen. Die 22 Raucher konsumierten im Mittel erwartungsgemäß relativ wenige Zigaretten ($AM=13.09$, $s=5.81$; range: 6-30), da nur solche Probanden teilnehmen konnten, die bereit waren, an den Untersuchungstagen auf den Konsum von Nikotin zu verzichten.

5.2 Endokrine, kardiovaskuläre und psychometrische (Re-)Aktivität

In diesem Kapitel werden nacheinander die Verläufe der erhobenen endokrinen und kardiovaskulären Parameter in Reaktion auf den ACTH₁₋₂₄-Test (Kap. 5.2.1), die drei TSST-Expositionen (Kap. 5.2.2) sowie die Aufwachreaktionen und Tageskurzprofile basal und unter Dexamethasongabe (Kap. 5.2.3) dargestellt. In diesem Zusammenhang wird auch auf die jeweils zum Einsatz gekommenen psychologischen State-Fragebögen eingegangen.

5.2.1 Der ACTH₁₋₂₄-Test

5.2.1.1 Freies und Gesamtcortisol

Erwartungsgemäß kam es nach Injektion von 1 µg ACTH₁₋₂₄ zum Messzeitpunkt +0 Minuten (Sensitivitätstest) zu signifikanten Anstiegen im freien Cortisol ($F_{2,7,296.5}=172.70$, $p<.001$, $\omega^2=.61$, $n=110$) und im Gesamtcortisol ($F_{3,4,376.7}=231.84$, $p<.001$, $\omega^2=.67$, $n=113$). Für beide Maße erreichte der Anstieg 45 Minuten nach der Stimulation sein Maximum und betrug im Mittel 44.31 nmol/l im freien Cortisol und 17.39 µg/dl im Gesamtcortisol²⁷. Bis zum Messzeitpunkt +88 Minuten fielen die Werte beider Maße wieder ab, ohne jedoch ihr Ausgangsniveau zu erreichen. Nach Injektion von 250 µg ACTH₁₋₂₄ zum Messzeitpunkt +90 Minuten (Kapazitätstest) kam es im Vergleich zum Sensitivitätstest ebenfalls erwartungsgemäß zu deutlich stärkeren Anstiegen im freien Cortisol ($F_{4,2,464.1}=558.88$, $p<.001$, $\omega^2=.83$, $n=112$) und im Gesamtcortisol ($F_{3,5,392.0}=377.77$, $p<.001$, $\omega^2=.77$, $n=113$). Beide Maße stiegen kontinuierlich bis zum Ende der Probensammlung (+210 Minuten) an, wobei relativ zum Messzeitpunkt +88 Minuten mittlere Anstiege von 76.43 nmol/l (freies Cortisol) beziehungsweise 23.73 µg/dl (Gesamtcortisol) erfolgten (vgl. Abbildung 14).

²⁶ BMI = Körpergewicht in kg / (Körpergröße in m)²

²⁷ Der Faktor für die Umrechnung von nmol/l in µg/dl beträgt 27.56.

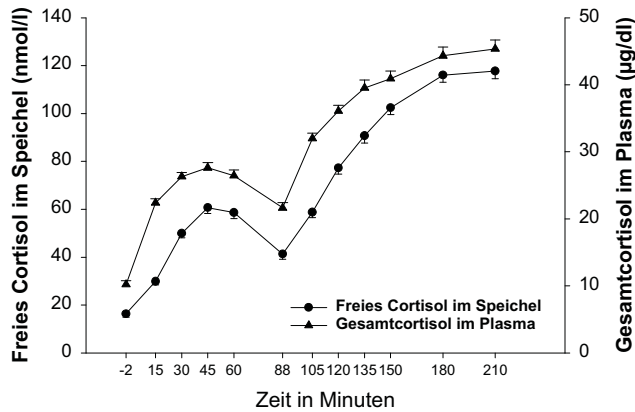


Abbildung 14: Verlauf des freien Cortisols und des Gesamtcortisols nach Stimulation mit 1 µg (+0 min.) und 250 µg (+90 min.) ACTH₁₋₂₄ in der Gesamtgruppe.

Der sehr ähnliche Verlauf von freiem und Gesamtcortisol spiegelte sich auch in der Korrelation dieser beiden Maße wider. Im Sensitivitätstest korrelierten die Flächen unter der Reaktionskurve (AUC) zu $r=.62$ ($p<.001$) und die maximalen Anstiege (PEAK) zu $r=.45$ ($p<.001$), im Kapazitätstest zeigten sich Korrelationen von $r=.55$ für die AUC ($p<.001$) und von $r=.24$ ($p<.05$) für den PEAK. Diese moderaten bis hohen Korrelationen lassen erwarten, dass aufgedeckte Zusammenhänge zum ACTH₁₋₂₄-Test in der Regel gleichermaßen für das freie und das Gesamtcortisol gelten.

Die AUC im Sensitivitätstest korrelierte sowohl im freien Cortisol ($r=.92$) als auch im Gesamtcortisol ($r=.91$, beide $p<.001$) deutlich mit der AUC im Kapazitätstest. Der PEAK im Sensitivitätstest stand mit Korrelationen von $r=.70$ für das freie Cortisol und $r=.63$ (beide $p<.001$) für das Gesamtcortisol ebenfalls in sehr engem Zusammenhang mit dem erfolgten Anstieg im Kapazitätstest. Dieser Befund legt nahe, dass die Reaktion der Nebennierenrinde auf eine relativ geringe Stimulation ein guter Prädiktor für die adrenale Reaktion auf maximale Stimulation ist.

5.2.1.2 Einfluss von CBG

Der aus der Basalprobe bestimmte CBG-Spiegel lag im Mittel bei 42.95 µg/ml ($s=7.40$) und somit innerhalb des angegebenen Referenzbereichs (AM=39.7 µg/ml, $s=6.30$; IBL, 2002). Die CBG-Werte korrelierten nur sehr gering mit der freien Cortisolreaktion (AUC und PEAK) im Sensitivitätstest und im Kapazitätstest (alle $r<.13$, n.s.); für die entsprechenden Vergleiche im Gesamtcortisol ergaben sich moderate Korrelationen (alle $r=.18$ bis $r=.25$, $p<.05$).

Wurde die Gesamtgruppe anhand ihrer CBG-Werte in Quartile geteilt und das obere (>48.60 µg/ml) mit dem unteren Quartil (<38.40 µg/ml) varianzanalytisch verglichen, ergab sich bezüglich der Reaktion im Gesamtcortisol ein signifikanter Gruppenunterschied. Probanden mit CBG-Spiegeln im oberen Quartil ($n=28$) zeigten signifikant höhere Gesamtcortisolwerte im Sensitivitätstest ($F_{1,0,53,0}=4.54$, $p<.05$, $\omega^2=.08$) und im Kapazitätstest ($F_{1,0,53,0}=7.80$, $p<.01$, $\omega^2=.13$) als Probanden mit CBG-Spiegeln im unteren Quartil ($n=27$). Dieser Befund steht in Einklang mit der Literaturlage; so berichtet zum Beispiel Hatz (1998) über höhere basale Gesamtcortisolspiegel bei Probanden mit hohen CBG-Werten. Für den Kapazitätstest konnte ferner eine tendenzielle Interaktion „CBG x Probe“ aufgezeigt werden ($F_{2,6,137,0}=2.37$, $p=.08$, $1-\beta=1$), was dafür spricht, dass sich der Unterschied in den CBG-Werten insbesondere dann bemerkbar macht, wenn die Nebennierenrinde maximal stimuliert wird.

Für die Reaktion im freien Cortisol konnte nur für den Kapazitätstest ein tendenzieller Haupteffekt „Gruppe“ ($F_{1,0,53,0}=3.50$, $p=.07$, $1-\beta=.58$) und eine signifikante Interaktion „CBG x Probe“ ($F_{3,6,192,9}=3.46$, $p<.05$, $\omega^2=.06$) aufgezeigt werden. Nach Hatz (1998) sind bei hohen CBG-Spiegeln tendenziell niedrigere basale freie Cortisolspiegel zu erwarten. Im vorliegenden Datensatz war dies zum Zeitpunkt -2 Minuten zwar nominell der Fall (12.42 nmol/l vs. 13.50 nmol/l), jedoch bestätigte ein t-Test für unabhängige Stichproben, dass diese Differenz von 1.08 nmol/l statistisch nicht bedeutsam ist ($t_{53}=.48$, n.s., $1-\beta=.57$). Ansonsten spiegelte sich in den freien Cortisolwerten die Befundlage der Gesamtcortisolspiegel wieder, ohne jedoch – bis auf eine Ausnahme – zu signifikanten Unterschieden zu führen. Insgesamt muss festgehalten werden, dass alle Unterschiede nur für den Vergleich der Extremgruppen (Quartile) signifikant wurden und auch dann die aufgeklärte Varianz mit Werten zwischen 6% und 13% in einem geringen bis moderaten Bereich lag.

Der Verlauf der freien und der Gesamtcortisolspiegel in der Gruppe der Probanden im oberen und unteren Quartil der CBG-Werte ist zusammenfassend in Abbildung 15 dargestellt.

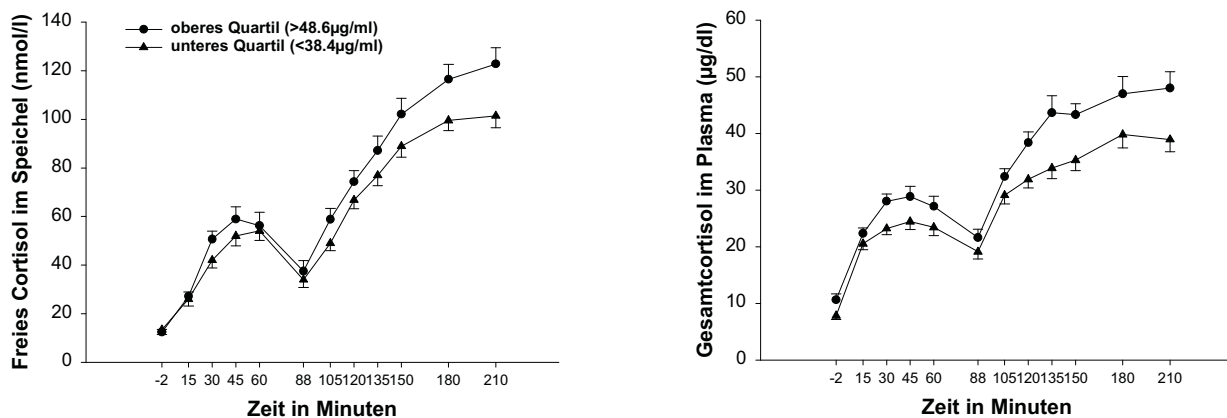


Abbildung 15: Verlauf des freien Cortisols und des Gesamtcortisols im ACTH₁₋₂₄-Test bei Probanden mit hohen (>48.6 µg/ml, n=28) und niedrigen (<38.4 µg/ml, n=27) CBG-Werten.

5.2.1.3 Subjektive Befindlichkeit

Zur Erfassung der Veränderung der Befindlichkeit durch den ACTH₁₋₂₄-Test wurde der Mehrdimensionale Befindlichkeitsfragebogen (MDBF) eingesetzt. T-Tests für abhängige Stichproben mit Bonferroni- α -Fehler Korrektur für drei Vergleiche zeigten, dass sich die Probanden nach dem ACTH₁₋₂₄-Test müder fühlten als davor ($t_{111}=5.02$, $p<.01$, $\omega^2=.22$), wobei hier wohl von einem Tageszeiteffekt auszugehen ist. Eine Veränderung der subjektiv berichteten Stimmung ($t_{111}=2.06$) oder Ruhe ($t_{111}=.23$; beide n.s., $1-\beta=.95$) konnte nicht beobachtet werden. Die aktuelle subjektive Befindlichkeit in den Dimensionen „gute versus schlechte Stimmung“, „Wachheit versus Müdigkeit“, und „Ruhe versus Unruhe“ vor Stimulation mit 1 µg ACTH₁₋₂₄ und nach Stimulation mit 250 µg ACTH₁₋₂₄ ist in Abbildung 16 dargestellt.

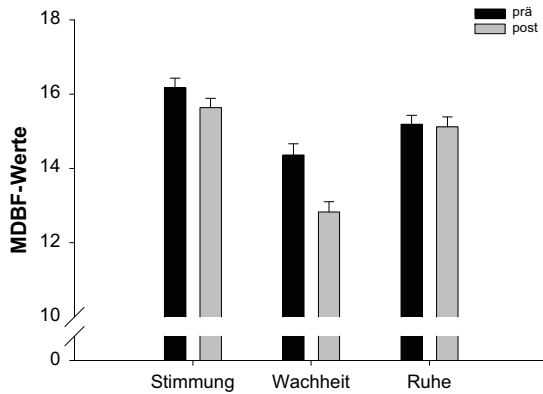


Abbildung 16: Subjektive Einschätzung der Stimmung, Wachheit und Ruhe vor Stimulation mit 1 µg ACTH₁₋₂₄ und nach Stimulation mit 250 µg ACTH₁₋₂₄ durch den MDBF in der Gesamtgruppe.

5.2.2 Der Trierer Sozialstress Test

5.2.2.1 Freies Cortisol, Gesamtcortisol und ACTH

In Abbildung 17 ist der mittlere Verlauf der erhobenen endokrinen Maße in Reaktion auf dreimalige psychosoziale Stimulation mit dem TSST zunächst zusammenfassend dargestellt.

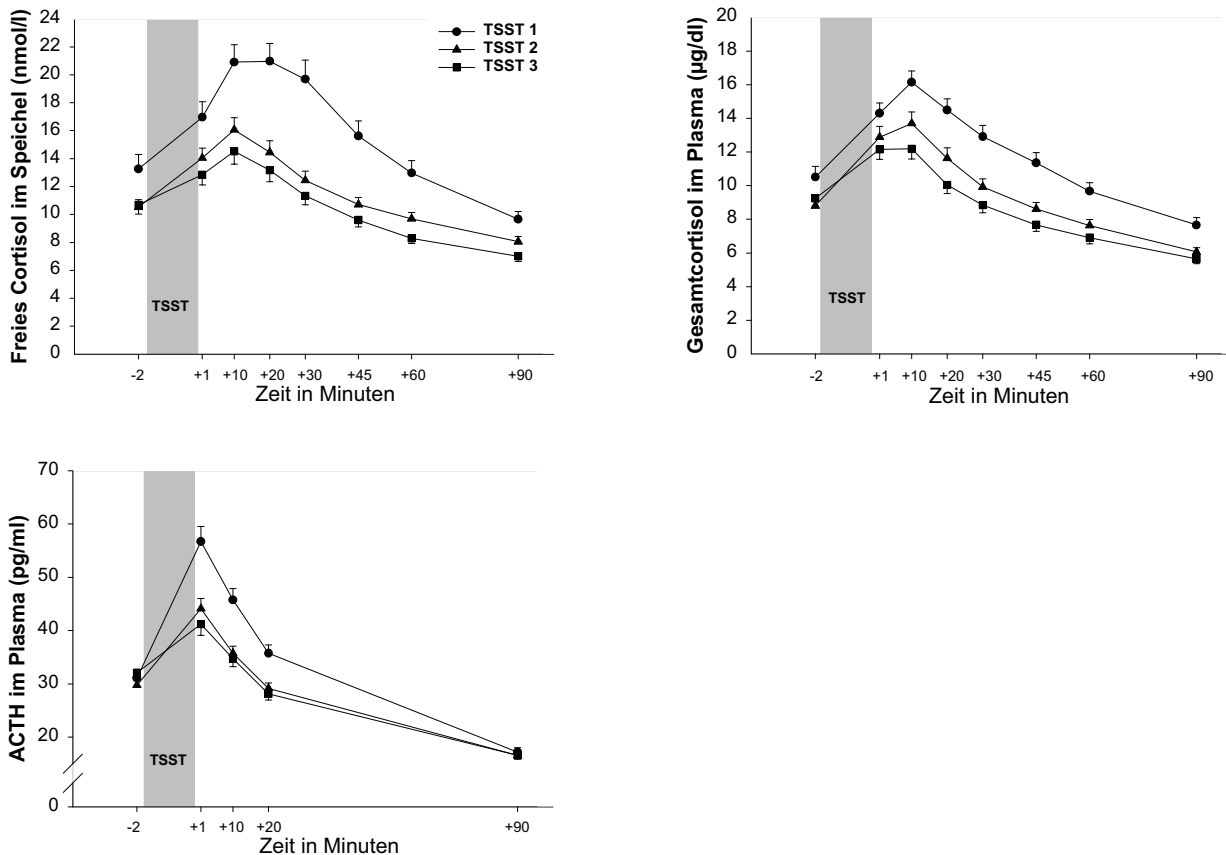


Abbildung 17: Verlauf des freien Cortisols, des Gesamtcortisols und des ACTHs bei dreimaliger psychosozialer Stimulation mit dem TSST in der Gesamtgruppe.

Infolge der drei TSST-Expositionen kam es erwartungsgemäß zu einem statistisch bedeutsamen Anstieg des freien Cortisols, des Gesamtcortisols und des ACTHs (alle $F > 82.01$, alle $p < .001$, alle $\omega^2 > .23$). Ferner konnten signifikante Haupteffekte (HE) „Tag“ und signifikante Interaktionseffekte (IE) „Tag x Probe“ in diesen zweifaktoriellen Varianzanalysen aufgedeckt werden und zwar

sowohl im freien Cortisol (HE: $F_{1.5,168.5}=25.75$, $\omega^2=.19$; IE: $F_{5.7,614.8}=7.32$, $\omega^2=.06$; beide $p<.001$, $n=108$) als auch im Gesamtcortisol (HE: $F_{1.6,169.0}=31.46$, $\omega^2=.23$; IE: $F_{7.0,743.8}=8.32$, $\omega^2=.07$; beide $p<.001$, $n=106$) und im ACTH (HE: $F_{1.7,168.1}=13.32$, $\omega^2=.12$; IE: $F_{4.1,413.2}=15.82$, $\omega^2=.14$; beide $p<.001$, $n=101$).

Die einzelnen varianzanalytischen Auswertungen, die getrennt für die drei Maße und die drei Untersuchungstage berechnet wurden, werden aus Gründen der Übersichtlichkeit in Tabelle 2 dargestellt:

Tabelle 2: Einfaktorielle Varianzanalysen mit Messwiederholung auf dem Faktor „Probe“ für die Reaktion des freien Cortisols, des Gesamtcortisols und des ACTHs in den drei psychosozialen Belastungssituationen

		n	F	df, df Fehler	p	ω^2
freies Cortisol	TSST1	111	42.21	3.3, 366.4	<.001**	.27
	TSST2	111	53.47	2.8, 313.3	<.001**	.33
	TSST3	112	52.75	3.0, 330.9	<.001**	.32
Gesamt- cortisol	TSST1	110	100.70	3.3, 360.2	<.001**	.48
	TSST2	110	96.44	3.0, 326.3	<.001**	.47
	TSST3	111	104.29	3.0, 328.1	<.001**	.49
ACTH	TSST1	107	126.34	1.8, 188.5	<.001**	.54
	TSST2	111	133.30	1.7, 187.0	<.001**	.55
	TSST3	106	92.30	2.1, 220.0	<.001**	.47

**signifikant auf dem 1%-Niveau nach Bonferroni- α -Korrektur für drei Vergleiche

Die freien Cortisolwerte erreichten ihr Maximum zum Zeitpunkt +20 Minuten (TSST 1) beziehungsweise +10 Minuten (TSST 2 und 3) und stiegen dabei im Mittel um 7.71 nmol/l (TSST 1), 5.52 nmol/l (TSST 2) und 3.82 nmol/l (TSST 3) an. Danach fielen die Werte kontinuierlich ab und erreichten zum Zeitpunkt +60 Minuten (TSST 1 und 2) beziehungsweise +45 Minuten (TSST 3) Werte, die noch unter dem Ausgangswert zum Zeitpunkt -2 Minuten lagen. Die Gesamtcortisolwerte gipfelten an allen drei Untersuchungstagen 10 Minuten nach Ende der Stressbelastung, wobei Anstiege von 5.64 $\mu\text{g/dl}$, 4.89 $\mu\text{g/dl}$ und 3.93 $\mu\text{g/dl}$ erreicht wurden. Während im TSST 1 die Werte erst 60 Minuten nach Ende der Stressbelastung unter die Ausgangswerte sanken, erfolgte dies im TSST 2 schon nach 45 Minuten und im TSST 3 nach 30 Minuten. Die mittleren Anstiege der ACTH-Werte, die bereits eine Minute nach Ende der Stresssituation ihr Maximum erreichten, betrugen 25.64 pg/ml, 14.35 pg/ml und 9.12 pg/ml. Im TSST 1 wurde zum Zeitpunkt +90 Minuten, in TSST 2 und TSST 3 zum Zeitpunkt +20 Minuten ein Absinken unter den Ausgangswert gemessen. Die im Laufe der TSST-Expositionen nach vorne verschobenen Maximalwerte und/ oder das immer frühere Absinken der Werte unter die Ausgangswerte deutet auf einen Gewöhnungseffekt hin, der auch durch die in den zweifaktoriellen Varianzanalysen gefundenen signifikanten Interaktionen bestätigt wird. Ferner dürfen die vor Beginn der Stressbelastung erhobenen Hormonwerte nicht als Basalwerte verstanden werden. Selbst bei der dritten TSST-Exposition liegen die vor Beginn des TSST erhobenen Werte noch deutlich über den um diese Tageszeit zu erwartenden Ruhewerten, so dass diese Ausgangswerte als Antizipationswerte aufgefasst werden müssen.

Die ähnlichen Verläufe von freiem Cortisol, Gesamtcortisol und ACTH spiegelten sich, wie auch schon für den ACTH₁₋₂₄-Test berichtet, in einer hohen Interkorrelation wider. Bei einer Korrelati-

on sowohl der AUCs als auch der PEAKs an allen drei TSST-Tagen fanden sich für den Vergleich von freiem zu Gesamtcortisol Korrelationen zwischen $r=.60$ und $r=.87$ (alle $p<.001$). Für den Vergleich zwischen freiem Cortisol und ACTH lagen diese Korrelationen im Bereich von $r=.35$ bis $r=.76$ und für den Vergleich zwischen Gesamtcortisol und ACTH im Bereich von $r=.32$ bis $r=.70$ (alle $p<.001$).

Für das freie Cortisol wurden Responderraten für die drei TSST-Verläufe berechnet. Wurde ein Anstieg von mindestens 2.5 nmol/l freies Cortisol als Kriterium für einen inhaltlich bedeutsamen Cortisolanstieg zugrunde gelegt, lag der Anteil an Respondern im TSST 1 vergleichbar mit bisherigen Studien (z.B. Kirschbaum et al., 1993a, 1995b; Schommer, 2002) bei 75.2%. In TSST 2 und TSST 3 lagen die Responderraten mit 66.7% und 59.8% zwar niedriger, jedoch in Hinblick auf die deutlich niedrigere mittlere Reaktion zu diesen beiden Zeitpunkten auf einem dennoch relativ hohen Niveau.

Die bisherige deskriptive und varianzanalytische Auswertung der Daten wies auf einen deutlichen Habituationseffekt hin. Zur weiteren Überprüfung dieses Habituationseffektes wurden die einzelnen TSST-Expositionen varianzanalytisch miteinander verglichen. Die Ergebnisse dieser Berechnungen sind in Tabelle 3 dargestellt.

Tabelle 3: Zweifaktorielle Varianzanalysen mit Messwiederholung auf beiden Faktoren (Tag x Probe) für die Reaktion des freien Cortisols, des Gesamtcortisols und des ACTHs in allen drei psychosozialen Belastungssituationen (Haupteffekt Tag)

		n	F	df, df Fehler	p	ω^2
freies Cortisol	TSST1 vs. 2	108	22.01	1.0, 107.0	<.001**	.17
	TSST1 vs. 3	109	38.12	1.0, 108.0	<.001**	.26
	TSST2 vs. 3	111	5.33	1.0, 110.0	.02*	.05
Gesamt- cortisol	TSST1 vs. 2	107	22.96	1.0, 106.0	<.001**	.18
	TSST1 vs. 3	107	49.40	1.0, 106.0	<.001**	.32
	TSST2 vs. 3	109	8.91	1.0, 108.0	.004**	.08
ACTH	TSST1 vs. 2	104	16.33	1.0, 103.0	<.001**	.14
	TSST1 vs. 3	101	17.57	1.0, 100.0	<.001**	.15
	TSST2 vs. 3	106	.59	1.0, 105.0	.45	-

*signifikant auf dem 5%-Niveau

** signifikant auf dem 1%-Niveau

Es zeigte sich, dass die erfolgte Habituation insbesondere auf die Veränderung von TSST 1 zu TSST 2 zurückzuführen ist. Der Vergleich von TSST 2 zu TSST 3 wurde für das freie und das Gesamtcortisol auf dem 5%-Niveau signifikant, wobei die aufgeklärte Varianz von 5% ($\omega^2=.05$) beziehungsweise 8% ($\omega^2=.08$) als gering bewertet werden muss. Die Teststärke für den nicht signifikanten Vergleich TSST 2 versus TSST 3 im ACTH betrug $1-\beta=1$. Neben den in der Tabelle dargestellten Haupteffekten fanden sich entsprechende signifikante Interaktionseffekte (alle $F>3.44$, alle $p<.05$, alle $\omega^2=.03 - \omega^2=.19$); die einzige Ausnahme stellte dabei der Vergleich von TSST 2 und TSST 3 im freien Cortisol dar ($F_{3,9,424,2}=1.58$, n.s., $1-\beta=1$). Befunde zur Bedeutung des individuellen Habituationsprofils werden in Kapitel 5.5 dargestellt.

Bei einem Vergleich der drei TSST-Expositionen zeigten sich hohe Interkorrelationen der entsprechenden AUCs. Im freien Cortisol fanden sich Korrelationen zwischen $r=.52$ und $r=.62$, im Gesamtcortisol zwischen $r=.61$ und $r=.78$ und im ACTH zwischen $r=.43$ und $r=.69$ (alle $p<.001$).

Die entsprechenden Korrelationen für den PEAK lagen vergleichsweise niedriger (freies Cortisol: $r=.37$ bis $r=.49$, alle $p<.001$; Gesamtcortisol: $r=.26$ bis $r=.44$, alle $p<.05$; ACTH: $r=.32$ bis $r=.48$; alle $p<.001$), sind aber dennoch signifikant und weisen ebenso wie die Vergleiche in der AUC auf eine trotz des Habituationsgeschehens existierende intraindividuelle Zeitstabilität hin.

5.2.2.2 Einfluss von CBG

Die aus den Basalproben bestimmten CBG-Spiegel variierten für die drei TSSTs im Mittel zwischen $46.38 \mu\text{g/ml}$ und $46.90 \mu\text{g/ml}$ und lagen damit knapp über dem angegebenen Referenzbereich. Die Varianz in den CBG-Spiegeln war erwartungsgemäß gering und die Korrelationen der CBG-Spiegel zwischen den drei TSST-Tagen lagen mit $r=.79$ bis $r=.83$ (beide $p<.001$) in einem sehr hohen Bereich. Die Korrelationen der CBG-Spiegel zwischen den drei TSST-Tagen einerseits und dem CBG-Spiegel am ACTH₁₋₂₄-Test andererseits waren mit Werten zwischen $r=.82$ bis $r=.84$ (alle $p<.01$) ebenfalls erwartungsgemäß sehr hoch. Während sich die CBG-Spiegel zwischen den drei TSST-Expositionen nicht signifikant voneinander unterschieden, zeigte sich mittels t-Tests für abhängige Stichproben, dass die CBG-Spiegel im ACTH₁₋₂₄-Test signifikant höher lagen als die CBG-Spiegel zu den drei TSST-Expositionen (alle $t<-7.90$, alle $p<.01$ nach Bonferroni- α -Korrektur für drei Vergleiche, $\omega^2=.28$).

Wie im ACTH₁₋₂₄-Test korrelierten die CBG-Werte nur mit dem Gesamtcortisol. Im Gegensatz zum ACTH₁₋₂₄-Test fanden sich hier jedoch signifikante Korrelationen nur für den Vergleich der CBG-Werte mit der AUC ($r=.19$ bis $r=.22$, alle $p<.05$). Der entsprechende Vergleich mit den PEAKs erbrachte keine signifikanten Korrelationen. Ferner fand sich keine einzige signifikante Korrelation zwischen den CBG-Werten und dem freien Cortisol sowie dem ACTH (AUC, PEAK) an allen drei Untersuchungstagen.

Analog zum Vorgehen im ACTH₁₋₂₄-Test wurden nun Quartile anhand der über die drei TSST-Expositionen gemittelten CBG-Werte gebildet und die Probanden im oberen Quartil ($>48.6 \mu\text{g/ml}$) mit den Probanden im unteren Quartil ($<38.4 \mu\text{g/ml}$) verglichen. Eine dreifaktorielle Varianzanalyse mit Messwiederholung auf den Faktoren „Tag“ und „Probe“ wies nicht auf unterschiedliche Verläufe im freien Cortisol oder im ACTH bei Probanden im oberen und unteren Quartil hin. Der entsprechende Vergleich für das Gesamtcortisol erbrachte jedoch einen tendenziellen Effekt ($F=1.81$, $p=.08$, $1-\beta=.48$). Wurden die TSST-Expositionen einzeln betrachtet und der jeweils zugehörige CBG-Wert als Zwischengruppenfaktor definiert, konnten signifikante Gruppenunterschiede an allen drei Untersuchungstagen aufgezeigt werden (TSST1: $F_{1.0,51.0}=4.50$, $\omega^2=.08$, $n=27$ (oberes Quartil), $n=26$ (unteres Quartil); TSST2: $F_{1.0,52.0}=5.57$, $\omega^2=.10$, beide $n=27$; TSST3: $F_{1.0,54.0}=6.00$, $\omega^2=.10$, beide $n=28$; alle $p<.05$). Wie im ACTH₁₋₂₄-Test wurden die entsprechenden Vergleiche nicht signifikant, wenn statt der Quartilbildung ein Mediansplit durchgeführt wurde. Der Verlauf der Gesamtcortisolspiegel in den beiden Gruppen von Personen mit hohen und niedrigen CBG-Spiegeln gemittelt über die drei TSST-Expositionen ist in Abbildung 18 dargestellt.

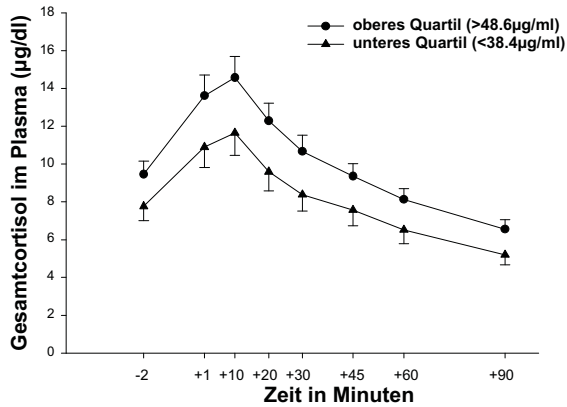


Abbildung 18: Verlauf der Gesamtcortisolspiegel im Plasma (µg/dl) im über die drei Expositionen gemittelten TSST bei Probanden mit hohen (>48.6 µg/ml, n=28) und niedrigen (<38.4 µg/ml, n=27) CBG-Werten.

Insgesamt kann festgehalten werden, dass die Erhebung von CBG-Spiegeln in dieser Untersuchung einen Teil der Varianz der Gesamtcortisolspiegel sowohl im ACTH₁₋₂₄-Test als auch im TSST aufklären konnte und somit eine wichtige zusätzliche hormonelle Bestimmungsgröße darstellte.

5.2.2.3 Kardiovaskuläre Reaktivität

Ebenso wie bereits für die erhobenen endokrinen Parameter aufgezeigt, führte die dreimalige TSST-Exposition erwartungsgemäß zu signifikanten Reaktionen in der Herzrate sowie im systolischen und diastolischen Blutdruck (alle $F > 148.32$, alle $p < .001$, alle $\omega^2 > .65$). Auch hier werden die einzelnen einfaktoriellen Varianzanalysen der Übersicht halber in tabellarischer Form dargestellt (Tabelle 4).

Tabelle 4: Einfaktorielle Varianzanalysen mit Messwiederholung für die Reaktion des freien Cortisols im Speichel, des Gesamtcortisols und des ACTHs in allen drei psychosozialen Belastungssituationen (Haupteffekt „Zeit“)

		n	F	df, df Fehler	p	ω^2
Herzrate	TSST1	103	71.45	3.3, 332.1	<.001**	.41
	TSST2	101	101.67	2.9, 293.8	<.001**	.50
	TSST3	99	148.16	3.0, 291.4	<.001**	.60
systolischer Blutdruck	TSST1	109	84.17	3.9, 422.2	<.001**	.44
	TSST2	109	61.64	3.5, 376.1	<.001**	.36
	TSST3	106	75.35	3.7, 388.8	<.001**	.42
diastolischer Blutdruck	TSST1	102	190.77	3.6, 362.6	<.001**	.65
	TSST2	109	84.94	3.5, 374.7	<.001**	.44
	TSST3	106	52.47	3.6, 378.5	<.001**	.33

**signifikant auf dem 1%-Niveau nach Bonferroni- α -Korrektur für drei Vergleiche

Die Herzrate stieg im Mittel um 13.51 Schläge pro Minute (bpm; TSST 1), 15.02 bpm (TSST 2) und 15.20 bpm (TSST 3) an, wobei sich diese Reaktion nicht ausschließlich auf die psychosoziale Stimulation zurückführen ließ, sondern zum Teil (TSST 1: 4.79 bpm, TSST 2: 7.42 bpm, TSST 3: 7.73 bpm) auch darauf zurückzuführen war, dass die Probanden sich von einer sitzenden in eine aufrechte Position bewegten. Nach der Stresssituation fielen die Werte wieder ab und erreichten ihr Ausgangsniveau. Die Verläufe der systolischen wie auch der diastolischen Blutdruckreaktion verliefen an den drei Untersuchungstagen jeweils nahezu identisch. Der systolische Blutdruck stieg in Reaktion auf den TSST um 22.55 Millimeter Quecksilber (mmHg),

20.05 mmHg und 21.95 mmHg, wobei jeweils etwa ein Drittel des Anstieges (7.20 mmHg, 6.54 mmHg und 7.02 mmHg) auf das Aufstehen zurückzuführen war. Im diastolischen Blutdruck beliefen sich die drei Anstiege auf 20.50 mmHg, 18.71 mmHg und 17.63 mmHg und die Reaktion auf das Aufstehen an sich auf 6.23 mmHg, 6.32 mmHg und 6.99 mmHg. Beide Blutdruckmaße fielen nach der Stressexposition wieder ab und erreichten nahezu ihr Ausgangsniveau.

Der Verlauf der erhobenen kardiovaskulären Parameter in Reaktion auf dreimalige Stimulation ist in Abbildung 19 dargestellt.

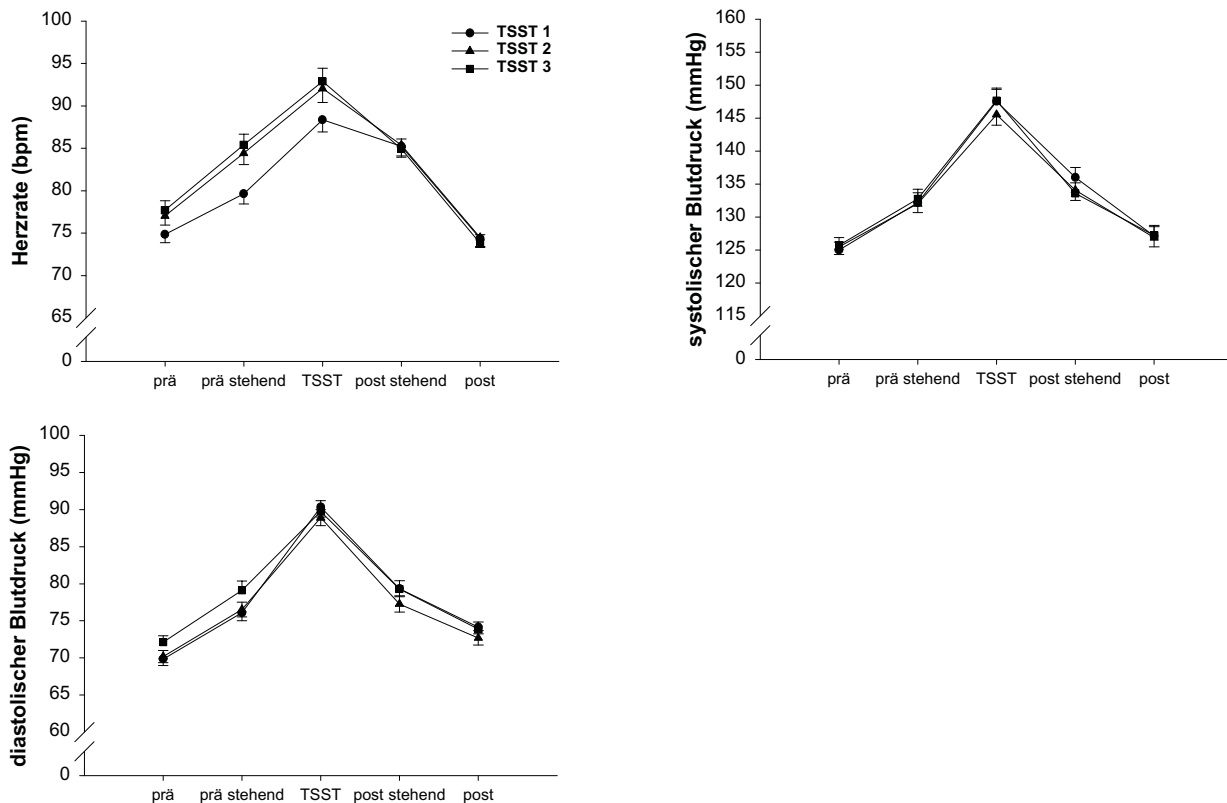


Abbildung 19: Verlauf der Herzrate sowie des systolischen und diastolischen Blutdrucks bei dreimaliger psychosozialer Stimulation mit dem TSST in der Gesamtgruppe.

Im Gegensatz zu dem Habituationseffekt, der für die endokrinen Maße gefunden wurde, bestätigte der varianzanalytische Vergleich der mittleren kardiovaskulären Reaktionen den aus Abbildung 19 gewonnenen Eindruck von jeweils sehr ähnlichen Verläufen. Eine zweifaktorielle Varianzanalyse mit Messwiederholung auf beiden Faktoren (3 Tage, 5 Untersuchungsphasen) erbrachte weder für die Herzrate ($F_{2.0,162.0}=2.88$, $p=.06$, $1-\beta=1$, $n=82$), noch für den systolischen ($F_{2.0,198.7}=.81$, $p=.45$, $1-\beta=1$, $n=102$) oder diastolischen Blutdruck ($F_{2.0,195.9}=2.47$, $p=.09$, $1-\beta=1$, $n=101$) signifikante Haupteffekte für den Faktor „Tag“. Zwar wurde das Signifikanzniveau bei der Testung der Herzratenreaktion nur knapp verfehlt, jedoch muss dieser Befund an der extrem hohen Teststärke relativiert werden.

Während für die systolische und diastolische Blutdruckreaktion auch keine signifikanten Interaktionseffekte gefunden werden konnten (beide $F < 1.63$, $p > .13$, $1-\beta=1$), zeigte sich für die Herzratenreaktion eine signifikante Interaktion „Tag x Untersuchungsphase“ ($F_{6.2,547.6}=6.62$, $p < .001$,

$\omega^2=.08$, $n=82$). Bezüglich dieser Interaktion konnte festgestellt werden, dass sich die Herzrate der ersten TSST-Exposition von der Herzrate der zweiten ($F_{3.4,308.5}=7.25$, $p<.001$, $\omega^2=.07$, $n=92$) und dritten Exposition ($F_{3.4,307.6}=10.53$, $p<.001$, $\omega^2=.11$, $n=91$) unterschied, während ein Unterschied zwischen der zweiten und dritten Exposition nicht mehr nachweisbar war ($F_{3.7,320.2}=1.27$, n.s., $1-\beta=1$, $n=82$). In Hinblick auf die relativ geringen Effektstärken bei den aufgedeckten signifikanten Interaktionen und unter Berücksichtigung der extrem hohen Teststärke bei den nicht signifikanten Ergebnissen, müssen die Daten dahingehend zusammengefasst werden, dass eine Veränderung der kardiovaskulären Parameter im Sinne einer Habituation oder Sensitivierung nicht beobachtet werden konnte.

Entsprechend diesem Befund fanden sich bei einem Vergleich der TSST-Expositionen untereinander für die AUC sehr hohe Korrelationen, die für die Herzrate zwischen $r=.70$ und $r=.77$, für den systolischen Blutdruck zwischen $r=.66$ und $r=.73$ und für den diastolischen Blutdruck zwischen $r=.51$ und $r=.66$ lagen (alle $p<.01$; diese und alle in diesem Kapitel folgenden Korrelationen korrigiert nach Bonferroni). Bei den entsprechenden Vergleichen für den PEAK lagen die Korrelationen für die Herzrate ebenfalls in einem hohen Bereich ($PEAK_{\text{Sitzen}}$: $r=.53$ bis $r=.64$; $PEAK_{\text{Stehen}}$: $r=.31$ bis $r=.48$; alle $p<.01$), während ein entsprechender Vergleich der beiden Blutdruckmaße trotz der nahezu identischen mittleren Verläufe an allen drei Untersuchungstagen sehr niedrige Korrelationen erbrachte. Allein die Korrelation des $PEAK_{\text{Sitzen}}$ von TSST 1 zu TSST 2 bezüglich des systolischen Blutdrucks wurde signifikant ($r=.27$, $p<.05$). Dieser unerwartete Befund spricht dafür, dass trotz der ähnlichen mittleren Blutdruckreaktionen eine relativ große intraindividuelle Varianz bezüglich der Maximalanstiege bestand.

Erwartungsgemäß fand sich an allen drei TSST-Tagen ein sehr hoher korrelativer Zusammenhang zwischen der systolischen und diastolischen Blutdruckreaktion sowohl in der AUC ($r=.66$ bis $r=.78$) als auch für den PEAK ($PEAK_{\text{Sitzen}}$: $r=.36$ bis $r=.48$, $PEAK_{\text{Stehen}}$: $r=.25$ bis $r=.47$; alle $p<.05$). Ebenfalls erwartungsgemäß lagen die entsprechenden Korrelationen für den Vergleich der Herzrate mit dem systolischen und diastolischen Blutdruck niedriger. Bezüglich der AUC wurde nur die Korrelation von Herzratenreaktion zu diastolischem Blutdruck an TSST 2 signifikant ($r=.26$, $p<.05$), bezüglich der beiden PEAK-Maße fanden sich signifikante Korrelationen für den Vergleich von Herzrate und systolischem Blutdruck an TSST 1 (beide $r>.31$, $p<.01$) und TSST 3 (beide $r=.33$, $p<.01$). Für den Vergleich von Herzrate und diastolischem Blutdruck fand sich nur eine signifikante Korrelation für das Maß $PEAK_{\text{Sitzen}}$ an TSST 1 ($r=.28$, $p<.05$).

5.2.2.4 Subjektive Befindlichkeit

Eine Überprüfung der Veränderung der subjektiven Befindlichkeit mittels t-Test für abhängige Stichproben ergab, dass TSST 2 zu keinerlei Veränderung in den erhobenen Maßen führte, dass jedoch nach TSST 1 und TSST 3 jeweils eine bessere Stimmung (TSST 1: $t_{112}=-5.59$, $\omega^2=.14$; TSST 3: $t_{111}=-9.20$, $\omega^2=.28$; beide $p<.01$), ein geringerer Grad an Wachheit (TSST 1: $t_{112}=3.75$, $p<.01$, $\omega^2=.06$; TSST 3: $t_{111}=2.82$, $p<.05$, $\omega^2=.03$) und ein geringerer Grad an Ruhe (TSST 1: $t_{112}=7.54$, $\omega^2=.20$; TSST 3: $t_{111}=5.01$, $\omega^2=.10$; beide $p<.01$) zu beobachten war als vor der Stressexposition. Es besteht die Möglichkeit, dass es sich bei TSST 2 um eine psychologisch andere Situation handelt, der die Probanden schon vor der Exposition mit höherer Wach-

heit, besserer Stimmung und größerer Ruhe begegneten und die durch die Stressexposition nicht deutlich verändert wurde. Dennoch ist darauf hinzuweisen, dass trotz der signifikanten Befindlichkeitsveränderungen in TSST 1 und TSST 3 nur kleine Effektstärken gefunden wurden und damit übereinstimmend auch jeweils nur kleinere nominelle Veränderungen der MDBF-Werte um maximal 1.84 Skalenpunkte auftraten.

Die aktuelle subjektive Befindlichkeit (MDBF) in den Dimensionen „gute versus schlechte Stimmung“, „Wachheit versus Müdigkeit“, und „Ruhe versus Unruhe“ vor und nach den drei TSST-Expositionen ist in Abbildung 20 dargestellt.

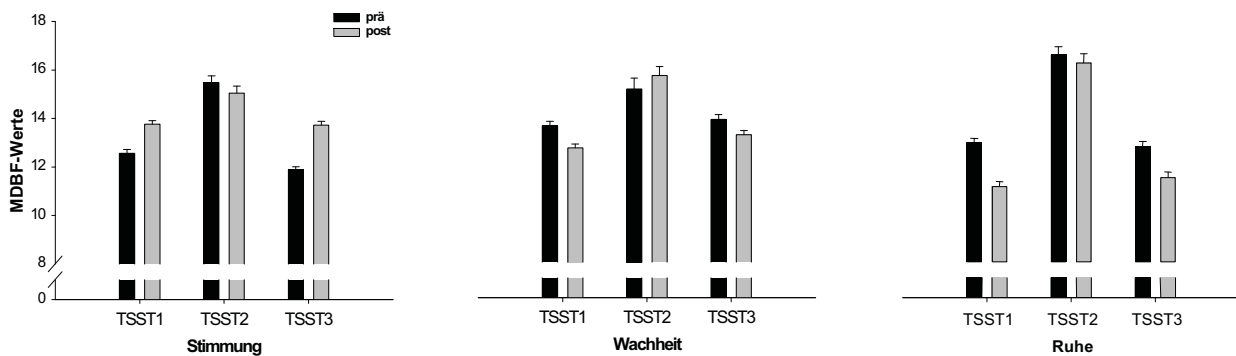


Abbildung 20: Subjektive Einschätzung der Stimmung, Wachheit und Ruhe vor Stimulation mit 1 μg ACTH₁₋₂₄ und nach Stimulation mit 250 μg ACTH₁₋₂₄ durch den MDBF.

Ein besonders interessanter Befund wurde bezüglich der Veränderung der Zustandsangst (STAI-state) aufgedeckt. Während nach der ersten Stressexposition eine signifikant höhere Zustandsangst gemessen wurde als vor der Stressexposition ($t_{112}=-6.62$, $p<.01$, $\omega^2=.28$), konnte ein Einfluss der beiden darauffolgenden TSST-Expositionen auf die Zustandsangst nicht mehr nachgewiesen werden (beide $t<-1.16$, n.s., $1-\beta=.95$). Diese psychologisch gemessene Habituation an den Stressor von TSST 1 zu TSST 2 parallelisierte die berichtete Habituation der endokrinen Maße. Die entsprechende Veränderung der Zustandsangst (STAI-state) ist in Abbildung 21 dargestellt:

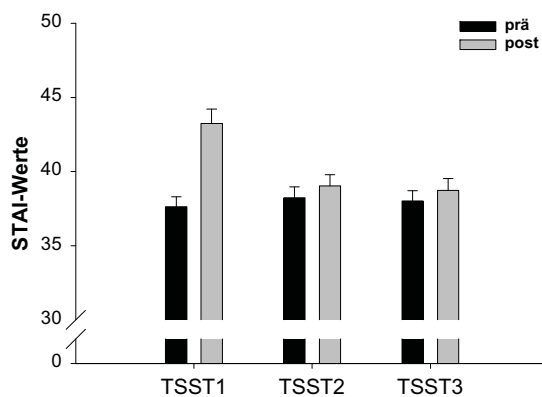


Abbildung 21: Zustandsangst (STAI-state) vor und nach den drei TSST-Expositionen.

5.2.3 Aufwachreaktionen und Tageskurzprofile

5.2.3.1 Freies Cortisol

Der mittlere Verlauf der Aufwachreaktionen und der Tageskurzprofile ist in Abbildung 22 dargestellt.

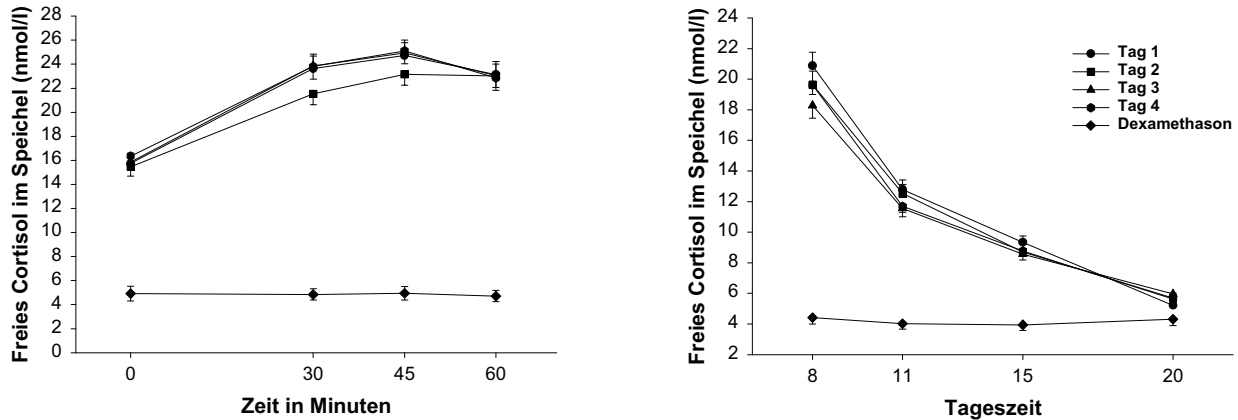


Abbildung 22: Aufwachreaktionen und Tageskurzprofile unter nicht stimulierten Bedingungen an vier Wochentagen (Tag 1 und 2: aufeinander folgend; Tag 2, 3 und 4: Wochenabstand) und einmalig nach Gabe von Dexamethason.

Eine Varianzanalyse mit Messwiederholung auf beiden Faktoren (4 Tage, 4 Proben) erbrachte erwartungsgemäß einen signifikanten Anstieg des freien Cortisols nach dem Erwachen ($F_{1,8,175,3}=77.54$, $p<.001$, $\omega^2=.45$) und einen signifikanten Abfall der Werte im Tagesverlauf ($F_{1,9,187,2}=317.55$, $p<.001$, $\omega^2=.76$). Die Ergebnisse der einzelnen einfaktoriellen Varianzanalysen sind in Tabelle 5 dargestellt.

Tabelle 5: Einfaktorielle Varianzanalysen mit Messwiederholung für den Verlauf des freien Cortisols im Speichel an allen vier Untersuchungstagen (Haupteffekt Probe)

		n	F	df, df Fehler	p	ω^2
Aufwach- reaktion	Tag 1	110	33.60	2.2, 239.8	<.001**	.24
	Tag 2	111	39.07	2.3, 251.2	<.001**	.26
	Tag 3	108	33.39	2.2, 235.3	<.001**	.24
	Tag 4	105	31.25	2.2, 228.5	<.001**	.23
Tages- kurzprofil	Tag 1	112	144.34	2.1, 232.2	<.001**	.57
	Tag 2	113	134.60	2.0, 226.6	<.001**	.55
	Tag 3	110	110.91	2.0, 213.5	<.001**	.50
	Tag 4	106	114.62	2.1, 216.0	<.001**	.52

**signifikant auf dem 1%-Niveau nach Bonferroni- α -Korrektur für drei Vergleiche

Nach dem Erwachen stiegen die Cortisolwerte bis zum Erreichen ihres Maximums zum Zeitpunkt +45 Minuten an und fielen bis zum Ende der Messung zum Zeitpunkt +60 Minuten wieder leicht ab. Im Mittel wurde dabei je nach Tag ein Anstieg zwischen 7.70 nmol/l und 9.07 nmol/l erreicht. Der mittlere Abfall der Cortisolwerte über den Tag hinweg betrug je nach Untersuchungstag zwischen 12.32 und 15.67 nmol/l. Im Vergleich zu den von Wüst und Mitarbei-

tern (2000b) ermittelten Normwerten²⁸, liegen die hier gemessenen freien Cortisolreaktionen in einem relativ hohen Bereich. Die oben erwähnte zweifaktorielle Varianzanalyse mit Messwiederholung zeigte für keinen der beiden erhobenen Indikatoren signifikante Haupteffekte „Tag“ (Aufwachreaktion: $F_{2.7, 264.3}=1.52$, n.s., $1-\beta=.70$; Tageskurzprofil: $F_{3.0, 297.0}=2.50$, $p=.06$, $1-\beta=1$) oder Interaktionen „Tag x Probe“ (Aufwachreaktion: $F_{7.3, 696.5}=.83$, n.s., $1-\beta=.86$; Tageskurzprofil: $F_{5.9, 581.3}=2.12$, $p=.051$, $1-\beta=.99$). Obwohl für das Tageskurzprofil das Signifikanzniveau jeweils nur knapp verpasst wurde, kann aufgrund der maximal hohen Teststärken dennoch als abgesichert gelten, dass zwischen den Untersuchungstagen kein Unterschied bestand.

Einen weiteren Hinweis auf die intraindividuelle Stabilität der Werte, die für den Einsatz der beiden Maße als Indikatoren basaler HHNA-Aktivität notwendig ist, liefern Korrelationen der gebildeten Summenmaße zwischen den Untersuchungstagen. Die Korrelationen zwischen den Flächen unter der Kurve (AUC) der Aufwachreaktionen fielen mit Werten zwischen $r=.46$ und $r=.62$ (alle $p<.01$) hoch aus. Einzig der Vergleich Tag 1 zu Tag 3 wurde nach der notwendigen Bonferroni- α -Korrektur für sechs Vergleiche nicht mehr signifikant ($r=.21$, $p=.04$). Die Interkorrelationen der Summenwerte (SUMM) der Tageskurzprofile zwischen den Untersuchungstagen lagen mit Werten zwischen $r=.34$ und $r=.52$ (alle $p<.01$) ebenfalls relativ hoch. Die beiden Anstiegsmaße erbrachten vergleichsweise geringere Korrelationen. Der mittlere Anstieg (MnInc) für die Aufwachreaktion erbrachte Korrelationen zwischen $r=.26$ und $r=.37$ (alle $p<.05$); nur der Vergleich Tag 1 und Tag 3 erbrachte kein signifikantes Ergebnis ($r=.19$, $p=.06$). Die entsprechenden Korrelationen im Differenzwert (DIFF) für das Tageskurzprofil wurden nur für den Vergleich Tag 1 zu Tag 2 signifikant ($r=.29$, $p<.05$). Die Korrelation zwischen Tag 1 und Tag 2 war dabei für die Maße AUC, SUMM und DIFF jeweils höher als alle übrigen Vergleiche, was aufgrund des Tagesabstandes der Messung zu erwarten war. Einzig für den MnInc war die Korrelation zwischen Tag 3 und Tag 4 noch höher. Zusammenfassend kann festgehalten werden, dass der Verlauf der freien Cortisolspiegel in Hinblick auf die beiden Gesamtmaße relativ stabil ist, während die intraindividuelle Stabilität bezüglich der beiden Anstiegsmaße als eher gering zu bezeichnen ist. Unter Berücksichtigung der varianzanalytischen und korrelativen Untersuchungen kann die gefundene Stabilität zwischen den Tagen jedoch insgesamt als hoch genug bezeichnet werden, um die vier Untersuchungstage für vergleichende Analysen mit anderen Verfahren zu mitteln.

Die Einnahme von 0.5 mg Dexamethason führte zu einer vollständigen Supprimierung der freien Cortisolwerte, die in der Stunde nach dem Erwachen zwischen 4.71 nmol/l und 4.95 nmol/l und im Tageskurzprofil zwischen 3.94 nmol/l und 4.40 nmol/l schwankten. Die Interkorrelationen der vier Cortisolwerte der Aufwachreaktion betragen $r=.58$ bis $r=.87$ (alle $p<.01$), während die entsprechenden Korrelationen im Tageskurzprofil mit Korrelationen von $r=.09$ (n.s.) bis $r=.67$ ($p<.01$) niedriger lagen.

²⁸ Für die Aufwachreaktion liegen Normwerte aus einer Stichprobe von 509 Probanden vor (+0 Minuten nach dem Erwachen: AM=15.1 nmol/l, s=6.3; +30 Minuten: AM=23.0 nmol/l, s=9.1; +45 Minuten: AM=22.3 nmol/l, s=9.0; +60 Minuten: AM=20.2 nmol/l, s=8.3; Wüst et al., 2000b). In der gleichen Studie wurden an einer Subgruppe von 370 Probanden Normwerte für das Tageskurzprofil ermittelt (8:00 Uhr: AM=17.9 nmol/l, s=8.5; 11:00 Uhr: AM=7.8 nmol/l, s=3.7; 15:00 Uhr: AM=6.4 nmol/l, s=2.8; 20:00 Uhr: AM=3.3 nmol/l, s=2.6; Wüst et al., unveröff.).

Eine einfaktorische Varianzanalyse mit Messwiederholung erbrachte erwartungsgemäß weder für die Aufwachwerte ($F_{1,9, 202,4}=.21$, n.s.) noch für das Tageskurzprofil ($F_{2,1, 220,1}=.53$, n.s.) einen signifikanten Haupteffekt „Probe“. Eine Überprüfung der Teststärke ergab, dass die Power des Verfahrens für die Aufdeckung eines kleinen Effekts mit $1-\beta=.77$ (Aufwachreaktion) und $1-\beta=.51$ (Tageskurzprofil) gering war.

5.2.3.2 Dexamethason-Restkonzentration und ACTH-Spiegel

Am Morgen nach der Dexamethasoneinnahme wurden aus einer Probe die Restkonzentration von Dexamethason sowie das ACTH im Plasma bestimmt. Die Messung der Dexamethasonwerte diente unter anderem der Überprüfung der Probandencompliance. Die gemessenen Werte lagen im Mittel bei 156.75 ng/100 ml ($s=59.47$) und variierten zwischen 56.60 ng/100 ml und 404.80 ng/100 ml. Damit wurden für alle Probanden Werte ermittelt, die deutlich über den Erwartungswerten ohne Dexamethasongabe im Normalplasma in dem eingesetzten Assay lagen (0 ng/100 ml bis 30 ng/100 ml; Haack, persönliche Kommunikation, 03. Januar 2000).

Die gemessenen Dexamethasonwerte korrelierten moderat mit der AUC ($r=.36$) und dem MnInc ($r=-.40$, beide $p<.01$) der am folgenden Morgen gemessenen Aufwachreaktion, während eine signifikante Korrelation zu den Kennwerten des Tageskurzprofils nicht gefunden wurde (beide $r<.12$, n.s.). Wurde der Dexamethasonwert mit den zeitgleich erhobenen freien Cortisolwerten (8:00 Uhr Wert des Tageskurzprofils) korreliert, ergab sich ebenfalls kein signifikanter Zusammenhang ($r=.14$, n.s.). Um die Ursache dieser erstaunlich niedrigen Zusammenhänge genauer zu untersuchen, wurden zunächst die einzelnen Cortisol- und Dexamethasonwerte um jeweils 8 Uhr in einem Streudiagramm aufgetragen (vgl. Abbildung 23, links).

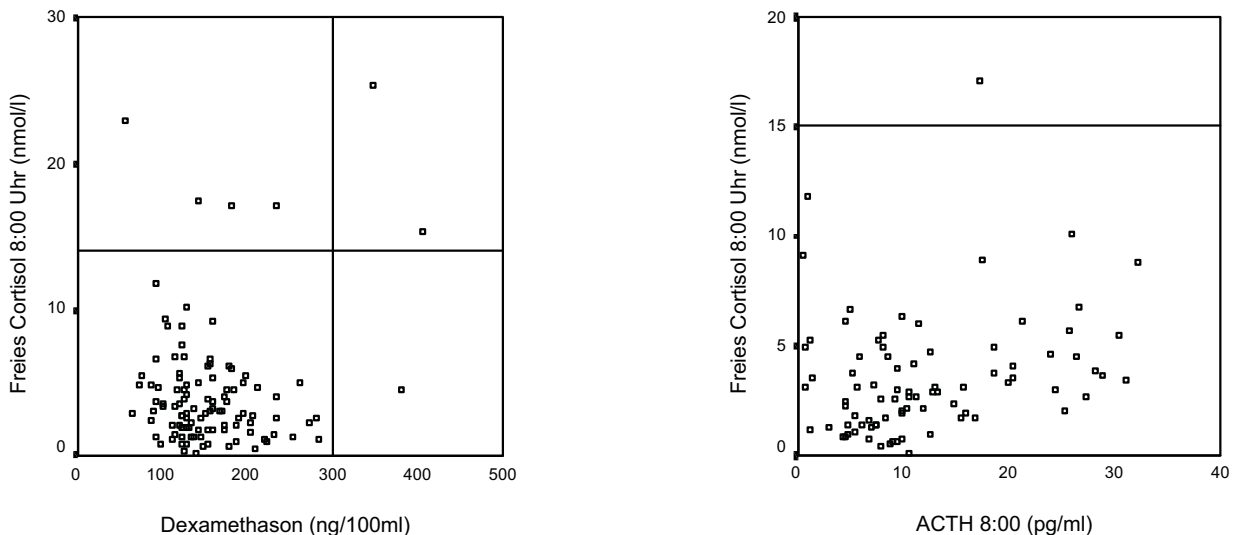


Abbildung 23: Zusammenhang zwischen den freien Cortisolspiegeln und dem Dexamethason (links) bzw. dem ACTH (rechts); die Messung aller drei Parameter erfolgte jeweils um 8:00 Uhr morgens. Ausreißerwerte sind durch Trennlinien markiert.

Es zeigte sich, dass sieben Probanden sehr hohe Dexamethason- und/ oder Cortisolwerte aufwiesen. Wurden diese sieben Probanden von der Analyse ausgeschlossen, erhöhte sich die Korrelation zwischen dem Dexamethasonwert und dem 8:00 Uhr-Wert ($r=-.23$, $p<.05$) sowie

dem Gesamtmaß SUMM ($r=-.33$, $p<.01$); alle anderen Korrelationen fielen jedoch geringer aus als in der Gesamtgruppe (AUC: $r=-.14$, DIFF: $r=.10$; beide n.s., MnInc: $r=-.21$, $p<.05$). Der korrelative Vergleich der Dexamethasonwerte mit den ACTH-Werten am Morgen verpasste mit $r=-.18$ ($p=.06$) knapp das Signifikanzniveau.

Die ACTH-Werte lagen im Mittel bei 14.92 pg/ml ($s=11.44$ pg/ml; range: .34-56.77) und damit deutlich unter den im TSST gemessenen mittleren Ausgangswerten. Die ACTH-Werte wiesen eine moderate Korrelation mit den Kennwerten der Aufwachreaktion (AUC: $r=.27$, MnInc: $r=.29$, beide $p<.01$) und mit dem Summenwert des Tageskurzprofils ($r=.37$, $p<.01$) auf. Ein signifikanter Zusammenhang zum Differenzwert des Tageskurzprofils ($r=.13$, n.s.) konnte nicht gefunden werden. Für den direkten Vergleich der 8:00 Uhr-Werte im freien Cortisol und im ACTH zeigte sich mit einer Korrelation von $r=.41$ ($p<.001$) erwartungsgemäß ein hoher Zusammenhang. Das Streudiagramm in Abbildung 23 rechts zeigte nur einen klaren Ausreißerwert. Durch Ausschluss dieses Probanden mit im Vergleich zur Gesamtgruppe deutlich höheren freien Cortisolspiegeln zeigte sich jedoch keine wesentliche Veränderung der Korrelationen, so dass alle weiteren Analysen mit der Gesamtstichprobe durchgeführt werden. Nur der Vergleich zwischen der AUC im freien Cortisol mit dem ACTH-Wert verpasste das Signifikanzniveau nun knapp ($r=.19$, $p=.06$).

Eine varianzanalytische Überprüfung konnte selbst bei einem Vergleich des oberen (>217.00 ng/100ml) mit dem unteren Quartil (<100.52 ng/100ml) keinen Einfluss des Dexamethasonspiegels auf die Aufwachreaktion zeigen und zwar weder für die Gesamtgruppe ($F_{1,0,51,0}=1.17$, n.s., $1-\beta=.48$) noch für die von Ausreißern bereinigte Stichprobe ($F_{1,0,45,0}=2.38$, n.s., $1-\beta=.46$), für welche die Quartile entsprechend niedriger lagen (>206.43 ng/100ml bzw. <99.88 ng/100ml). Für die Gesamtgruppe zeigte sich eine signifikante Interaktion „Gruppe x Probe“ ($F_{1,9,99,4}=3.55$, $p<.05$, $\omega^2=.07$), die für die bereinigte Stichprobe nur noch tendenziell aufzuzeigen war ($F_{2,0,88,5}=2.87$, $p=.06$, $1-\beta=1$). Der Einschluss des individuellen Aufwachzeitpunkts als Kovariate führte nicht zu unterschiedlichen Ergebnissen. Ein tendenzieller Einfluss der Dexamethasonspiegel auf das Tageskurzprofil ($F_{1,0,52,0}=3.45$, $p=.07$, $1-\beta=.67$) wurde in der bereinigten Stichprobe signifikant ($F_{1,0,47,0}=16.75$, $p<.001$, $\omega^2=.26$), während in keiner der beiden Stichproben eine signifikante Interaktion aufzudecken war (beide $F<.93$, n.s., $1-\beta=.99$). Die Varianzaufklärung von 26% im Tageskurzprofil muss daran relativiert werden, dass nur das obere mit dem unteren Quartil verglichen wurde. Bei Zugrundelegung eines Mediansplits verringerte sich die Varianzaufklärung auf 11%. Mittels t-Tests für unabhängige Stichproben zeigte sich in der Gesamtstichprobe bei Zugrundelegung von Quartilvergleichen eine Zunahme der Gruppenunterschiede im Laufe des Untersuchungstages, wobei für keinen der Vergleiche das Signifikanzniveau erreicht wurde (08:00: $t_{53}=.17$, 11:00: $t_{52}=1.66$; 15:00: $t_{52}=1.71$, 20:00: $t_{52}=1.85$; alle n.s. nach Bonferroni-Korrektur für vier Vergleiche).

Es zeigte sich ferner ein signifikanter Zusammenhang zwischen der Höhe der ACTH-Werte (Mediansplit) am Morgen nach Dexamethasongabe mit der Aufwachreaktion ($F_{1.0,104.0}=7.32$, $p<.01$, $\omega^2=.07$) und dem Tageskurzprofil ($F_{1.0,102.0}=12.39$, $p<.01$, $\omega^2=.11$). In Abbildung 24 ist der Einfluss des ACTHs auf die Aufwachreaktion und das Tageskurzprofil dargestellt.

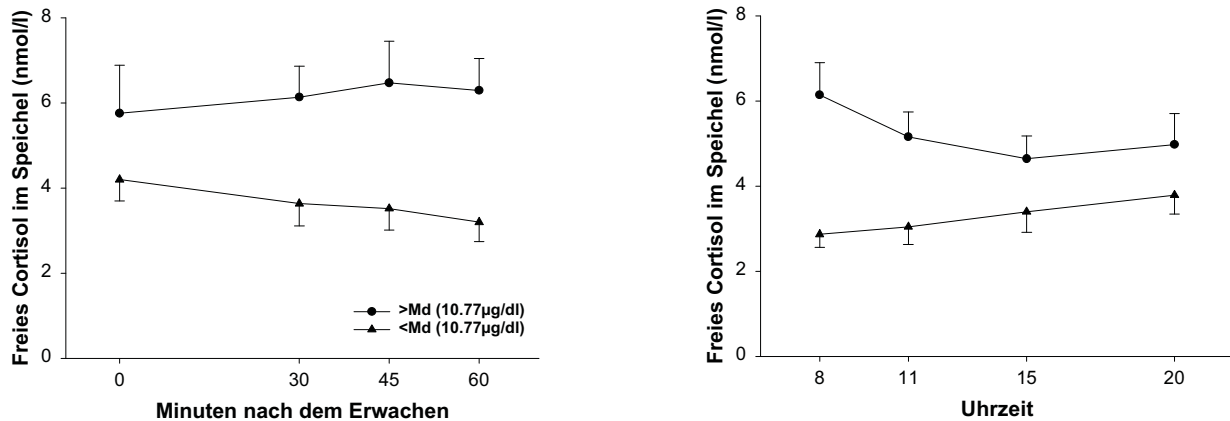


Abbildung 24: Aufwachreaktion und Tageskurzprofil nach Dexamethasongabe bei Probanden mit hohen (>10.77 µg/dl) und niedrigen (<10.77 µg/dl) ACTH-Werten am Morgen des Untersuchungstages.

Insgesamt kann festgehalten werden, dass die morgendlichen Dexamethasonspiegel nur schwach mit der Aufwachreaktion zusammenhängen und zwar trotz einer relativ hohen Varianz in den Dexamethasonwerten. Wie im obigen Streudiagramm ersichtlich, sind die Cortisolwerte neun Stunden nach Dexamethasongabe relativ unabhängig vom Dexamethasonspiegel noch deutlich unterdrückt. Für das Tageskurzprofil zeigte sich ein tendenzieller Einfluss der Dexamethasonkonzentration am Morgen, der nach der Stichprobenbereinigung signifikant ausfiel. Aufgrund der ausbleibenden systematischen Veränderungen verblieben alle Aufwachreaktionen und Tageskurzprofile nach Dexamethasongabe für die weiteren Analysen in dem Datensatz.

5.3 Zusammenhänge zwischen den Untersuchungen

Im folgenden Kapitel werden die bestehenden Zusammenhänge zwischen den durchgeführten Untersuchungen dargestellt. Das Kapitel gliedert sich in drei Teile: Nach einer Darstellung der Zusammenhänge bezüglich der endokrinen Maße (Kap. 5.3.1) folgt eine Untersuchung der Zusammenhänge zwischen den kardiovaskulären und endokrinen Maßen (Kap. 5.3.2). Abschließend werden die erhobenen überdauernden psychometrischen Maße in Hinblick auf ihren Einfluss auf die kardiovaskulären und endokrinen Maße untersucht (Kap. 5.3.3).

5.3.1 Zusammenhänge zwischen den endokrinen Variablen

In den Unterkapiteln dieses Abschnitts werden nacheinander alle Untersuchungen, in denen endokrine Maße erhoben wurden, zunächst korrelativ und dann varianzanalytisch miteinander verglichen.

5.3.1.1 ACTH₁₋₂₄-Test und TSST

Ein sehr hoher Zusammenhang wurde zwischen den Cortisolreaktionen im ACTH₁₋₂₄-Test und den Cortisolreaktionen im TSST gefunden. Bezüglich des freien Cortisols korrelierte die Fläche unter der Reaktionskurve (AUC) im ACTH₁₋₂₄-Test signifikant mit den AUCs der drei TSST-Expositionen, wobei für den Sensitivitätstest Korrelationen zwischen $r=.42$ und $r=.44$ und für den Kapazitätstest Korrelationen zwischen $r=.43$ und $r=.44$ erreicht wurden (alle $p<.001$). Entsprechend dem Befund im freien Cortisol fanden sich auch für das Gesamtcortisol Korrelationen zwischen $r=.43$ und $r=.56$ für den Sensitivitätstest und zwischen $r=.38$ und $r=.48$ (alle $p<.001$) für den Kapazitätstest. Wurde nicht die AUC, sondern der PEAK als Vergleichsmaß zugrunde gelegt, fanden sich nach Bonferroni- α -Korrektur für jeweils drei Vergleiche im freien Cortisol keine signifikanten Korrelationen ($r=.11$ bis $r=.20$, n.s.). Im Gesamtcortisol wurden nur die Vergleiche des PEAKs im TSST 2 mit dem PEAK im Sensitivitätstest ($r=.28$) und im Kapazitätstest ($r=.24$, beide $p<.05$) signifikant, während die übrigen Vergleiche niedrigere Korrelationen erbrachten ($r=-.02$ bis $r=.15$, n.s.). Der zwischen dem ACTH₁₋₂₄-Test und den TSST-Expositionen gefundene Zusammenhang beschränkte sich somit auf die insgesamt freigesetzte Menge an freiem und Gesamtcortisol; der erfolgende Maximalanstieg war hingegen von geringerer Bedeutung.

Die für die AUC gefundenen Zusammenhänge wurden varianzanalytisch weiter untersucht, indem anhand eines Mediansplits High von Low Respondern im Sensitivitäts- bzw. Kapazitätstest getrennt wurden und ein Vergleich bezüglich ihrer Reaktion im TSST (gemittelt über die drei Tage) durchgeführt wurde.

Vor dieser varianzanalytischen Untersuchung wurde mittels eines Vier-Felder- χ^2 -Tests geprüft, ob ein signifikanter Unterschied zwischen dem Sensitivitätstest und dem Kapazitätstest bezüglich der dichotomisierten Variable „High Responder versus Low Responder“ bestand. Für das freie Cortisol zeigte sich in der entsprechenden Kreuztabelle, dass 87.8% der Probanden, die im Kapazitätstest als Low Responder klassifiziert wurden, auch im Sensitivitätstest zur Gruppe der Low Responder gehörten und dass 90.2% der High Responder im Kapazitätstest auch High Responder im Sensitivitätstest waren. Für das Gesamtcortisol waren die entsprechenden Prozentzahlen mit 91.1% und 91.2% sogar noch etwas höher. Der χ^2 -Test mit Yates-Korrektur wurde entsprechend signifikant (freies Cortisol: $\chi^2_{1,99\%}=46.91$; Gesamtcortisol: $\chi^2_{1,99\%}=73.28$), woraus geschlossen werden kann, dass die Merkmale „High versus Low Responder im Sensitivitätstest“ und „High versus Low Responder im Kapazitätstest“ nicht voneinander unabhängig sind. Die resultierenden Phi-Koeffizienten deuteten mit Werten von $\phi=.78$ für das freie Cortisol und $\phi=.82$ für das Gesamtcortisol auf einen sehr hohen Zusammenhang zwischen den beiden dichotomen Variablen hin. Es wurde daher entschieden, die Varianzanalysen, die auf dem Mediansplit „High versus Low Responder“ im ACTH₁₋₂₄-Test basieren, nur für den Sensitivitätstest zu berichten.²⁹

²⁹ Alle entsprechenden Analysen wurden auch für den Kapazitätstest durchgeführt und ergaben sehr ähnliche mittlere Verläufe in der Gruppe der High und Low Responder. Die varianzanalytischen Untersuchungen ergaben ausnahmslos für den Kapazitätstest noch höhere Zusammenhänge als für den Sensitivitätstest.

Einem Vergleich zwischen dem ACTH₁₋₂₄-Test und dem TSST sei ferner eine kurze Beschreibung der High und Low Responder im Sensitivitätstest vorangestellt. Die entsprechenden freien und Gesamtcortisolverläufe sind in Abbildung 25 dargestellt.

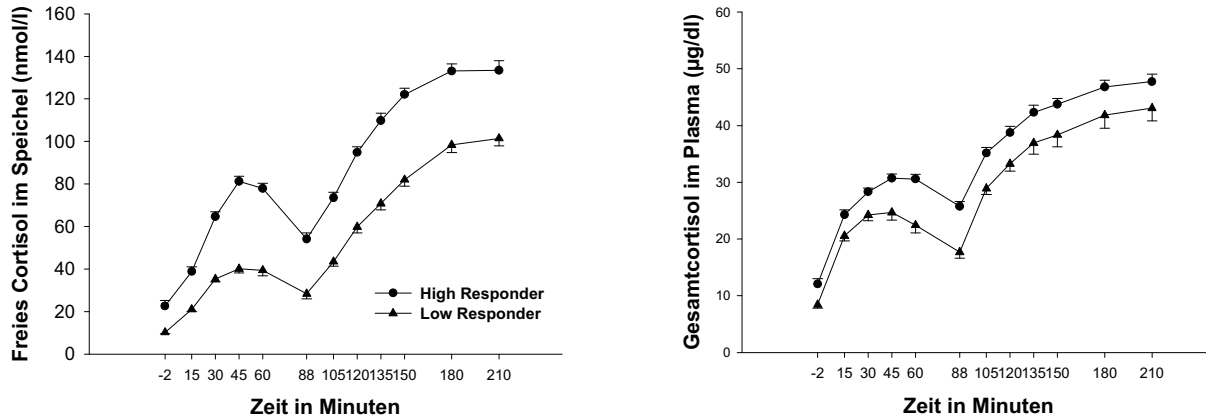


Abbildung 25: Verlauf der freien und der Gesamtcortisolspiegel im ACTH₁₋₂₄-Test bei High und Low Respondern (beide n=55; Mediansplit) im Sensitivitätstest.

Zunächst zeigte sich, dass High Responder im Vergleich zu Low Respondern erhöhte Ausgangswerte im freien ($t_{108}=4.57$, $p<.01$) und im Gesamtcortisol ($t_{107}=3.18$, $p<.01$) aufwiesen. Da die Trennung von High und Low Respondern anhand der AUC erfolgte, ist dieser Befund erwartungsgemäß. Ebenfalls erwartungsgemäß waren sowohl im Sensitivitätstest als auch im Kapazitätstest signifikante Gruppenunterschiede zwischen High und Low Respondern zu beobachten, wobei diese Unterschiede im freien Cortisol (Sensitivitätstest: $F_{1.0,108.0}=173.58$, $p<.001$, $\omega^2=.62$; Kapazitätstest: $F_{1.0,108.0}=95.55$, $p<.001$, $\omega^2=.47$) deutlicher waren als im Gesamtcortisol (Sensitivitätstest: $F_{1.0,107.0}=25.02$, $p<.001$, $\omega^2=.19$; Kapazitätstest: $F_{1.0,107.0}=11.20$, $p<.001$, $\omega^2=.10$). Ferner ergaben sich einige signifikante Interaktionseffekte „Probe x Gruppe“, die auf eine stärkere Cortisolreaktion der High Responder hindeutet. Die aufgedeckten Effekte zeigten sich insbesondere im freien Cortisol (Sensitivitätstest: $F_{2.9,308.6}=22.07$, $p<.001$, $\omega^2=.17$; Kapazitätstest: $F_{4.4,477.5}=8.99$, $p<.001$, $\omega^2=.08$). Für das Gesamtcortisol wurde der entsprechende Interaktionseffekt nur im Sensitivitätstest signifikant ($F_{3.5,370.9}=6.25$, $p<.001$, $\omega^2=.06$). High und Low Responder unterschieden sich nicht bezüglich ihrer CBG-Spiegel, die zum Zeitpunkt -2 Minuten gemessen wurden ($t_{107}=3.18$, n.s.).

Personen, die im Sensitivitätstest aufgrund ihrer Reaktion im freien Cortisol (AUC) als Low Responder (n=55) klassifiziert wurden, zeigten im Vergleich zu den High Respondern (n=55) eine verringerte über die drei Tage gemittelte TSST-Reaktion im freien Cortisol (HE: $F_{1.0,103.0}=17.68$, $p<.001$, $\omega^2=.15$; IE: $F_{2.8,288.5}=4.61$, $p<.01$, $\omega^2=.04$). Erfolgte die Klassifikation aufgrund der AUC im Gesamtcortisol (50 Low Responder, 55 High Responder) fand sich entsprechend eine verringerte TSST-Reaktion im Gesamtcortisol (HE: $F_{1.0,103.0}=35.28$, $p<.001$, $\omega^2=.26$; IE: $F_{3.0,307.6}=12.29$, $p<.001$, $\omega^2=.11$). Da eine typische TSST-Reaktion zu einer Verdopplung bis Vervierfachung der Ausgangswerte führt (Kirschbaum & Hellhammer, 1999), sind hier die Werte der Low Responder eher als atypisch zu bezeichnen (Abbildung 26).

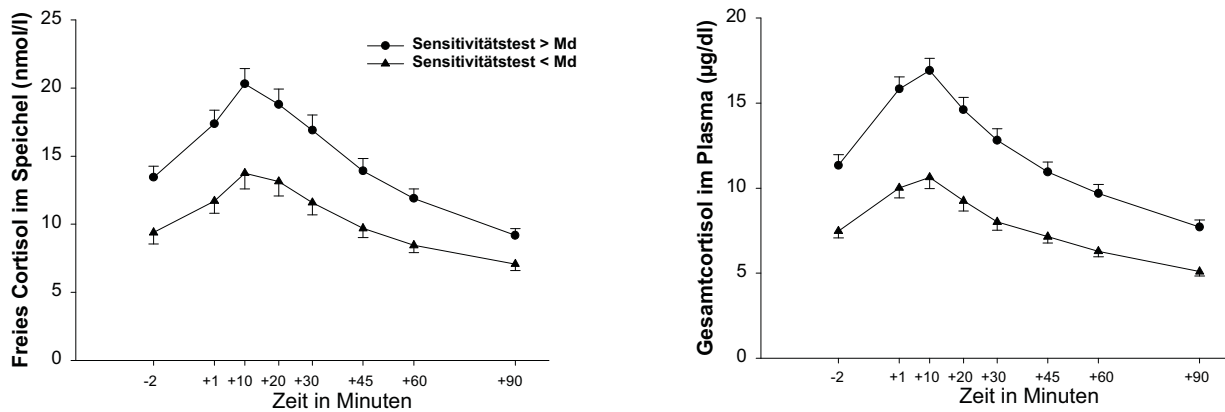


Abbildung 26: Verlauf der freien und der Gesamtcortisolspiegel im über die drei Untersuchungstage gemittelten TSST bei High und Low Respondern (Mediansplit) im 1 µg ACTH₁₋₂₄-Test.

Während das freie und das Gesamtcortisol sowohl im ACTH₁₋₂₄-Test als auch im TSST gemessen wurden, erfolgte eine Messung der ACTH-Reaktion nur im TSST. Ein Vergleich der ACTH-Reaktion im TSST mit der Reaktivität im ACTH₁₋₂₄-Test ist somit schwieriger. Wurde die Klassifikation in High und Low Responder aufgrund der freien oder der Gesamtcortisolreaktion im ACTH₁₋₂₄-Test zugrunde gelegt, konnten keine signifikanten Gruppenunterschiede in der ACTH-Reaktion im TSST aufgezeigt werden.

Insgesamt kann jedoch festgehalten werden, dass Personen, die durch externe hypophysäre Stimulation durch ACTH₁₋₂₄ mit hoher Cortisolausschüttung reagieren auch auf zentrale Aktivierung der HHNA durch Stress mit höherer adrener Aktivität reagieren.

5.3.1.2 ACTH₁₋₂₄-Test und Aufwachreaktion sowie Tageskurzprofil (basal und nach Dexamethasongabe)

Ein weiterer sehr interessanter Befund ergab sich bei Betrachtung des Zusammenhangs zwischen der freien Cortisolreaktion im ACTH₁₋₂₄-Test und der Aufwachreaktion sowie dem Tageskurzprofil nach Dexamethasongabe. Sowohl für die AUC im Sensitivitätstest ($r=-.20$) als auch für die AUC im Kapazitätstest ($r=-.23$, beide $p<.05$) wurde eine signifikante negative Korrelation mit der AUC der Aufwachreaktion gefunden. Beide Korrelationen wurden nicht signifikant, wenn die entsprechenden Anstiegsmaße (PEAK im ACTH₁₋₂₄-Test und MnInc in der Aufwachreaktion) zugrunde gelegt wurden (Sensitivitätstest: $r=-.03$, Kapazitätstest: $r=.01$, beide n.s.). Bezüglich des Tageskurzprofils fand sich ebenfalls eine signifikante negative Korrelation, wenn die Gesamtmaße AUC im ACTH₁₋₂₄-Test und SUMM im Tageskurzprofil zugrunde gelegt wurden (Sensitivitätstest: $r=-.32$, Kapazitätstest: $r=-.31$, beide $p<.01$), bei einem Vergleich der Anstiegsmaße PEAK im ACTH₁₋₂₄-Test und DIFF im Tageskurzprofil wurden die beiden entsprechenden Vergleiche nicht signifikant (Sensitivitätstest: $r=.01$, Kapazitätstest: $r=-.01$, beide n.s.). Wie schon für den Vergleich ACTH₁₋₂₄-Test mit dem TSST aufgezeigt, scheint sich auch hier der gefundene Zusammenhang auf das insgesamt freigesetzte Cortisol zu beschränken.

Bei einer varianzanalytischen Überprüfung, die wie oben nur für den Sensitivitätstest berichtet wird, ließen sich die für die AUC gefundenen Zusammenhänge bestätigen. Jene Personen, die im Sensitivitätstest aufgrund ihrer Reaktion im freien Cortisol als High Responder klassifiziert

wurden, zeigten im Vergleich zu den Low Respondern tendenziell stärker unterdrückte freie Cortisolwerte in der Aufwachreaktion ($F_{1,0,103,0}=3.62$, $p=.06$, $1-\beta=.80$; 54 High Responder, 51 Low Responder) und signifikant stärker unterdrückte Werte im Tageskurzprofil nach Dexamethasongabe ($F_{1,0,100,0}=9.63$, $p<.01$, $\omega^2=.09$; 53 High Responder, 49 Low Responder). Signifikante Interaktionseffekte konnten in beiden Fällen nicht aufgedeckt werden (beide $F<1.0$, n.s., $1-\beta=1$; Abbildung 27).

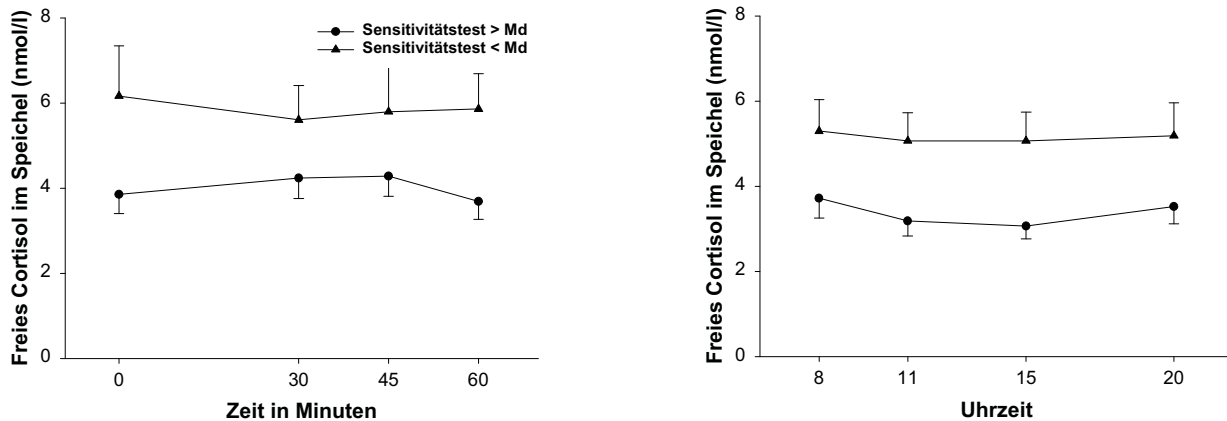


Abbildung 27: Verlauf der Freien Cortisolspiegel in der Aufwachreaktion und im Tageskurzprofil nach Dexamethasongabe bei High und Low Respondern (Md-Split AUC) im 1 µg ACTH₁₋₂₄-Test.

Bei einem Vergleich der freien Cortisolreaktion im ACTH₁₋₂₄-Test mit den Aufwachreaktionen an den vier Untersuchungstagen zeigten sich nach Bonferroni- α -Korrektur für jeweils vier Vergleiche weder bezüglich des Sensitivitätstests noch bezüglich des Kapazitätstests signifikante Korrelationen und zwar sowohl im Vergleich der AUCs ($r=.06$ - $r=.21$, n.s.) als auch im Vergleich der entsprechenden Anstiegsmaße ($r=.004$ - $r=.11$, n.s.). Ein ähnliches Bild ergab sich für die entsprechenden Vergleiche mit dem Tageskurzprofil, für das ebenfalls nach entsprechender Korrektur weder für die Gesamtmaße ($r=-.06$ - $r=.16$, n.s.) noch für die Anstiegsmaße ($r=-.25$ - $r=.03$, n.s.) signifikante Korrelationen mit dem ACTH₁₋₂₄-Test gefunden werden konnten. Auch eine varianzanalytische Untersuchung erbrachte für keinen der Vergleiche signifikante Ergebnisse.

Zusammenfassend kann festgehalten werden, dass eine hohe adrenale Ansprechbarkeit für ACTH₁₋₂₄ mit einer hohen adrenalen Ansprechbarkeit auf durch Stress induzierte natürliche ACTH-Stimulation und mit einer hohen hypophysären Feedbacksensitivität einhergeht, wobei dieser Zusammenhang auf die Gesamtausschüttung der Hormone und nicht auf den erfolgenden Anstieg zurückzuführen war. Ferner konnten nur Zusammenhänge zwischen den stimulierten Maßen gefunden werden; die basale Hormonkonzentration schien von der Zugehörigkeit zur Gruppe der High oder Low Responder unbeeinflusst.

5.3.1.3 TSST und Aufwachreaktion sowie Tageskurzprofil (basal und nach Dexamethason)

In einem weiteren Schritt wurde untersucht, ob ein Zusammenhang zwischen den TSST-Reaktionen und den verbleibenden Untersuchungen bestand. Der Vergleich der AUCs der drei TSST Tage mit den AUCs der vier Aufwachreaktionen, erbrachte keinerlei signifikante Korrelationen ($r=.03$ - $r=.19$, n.s.). Auch die entsprechenden Korrelationen der erhobenen Anstiegsmaße wiesen nicht auf einen diesbezüglichen Zusammenhang zwischen TSST und Aufwachreaktion hin ($r=-.10$ - $r=.15$, n.s.). Bei einem Vergleich der drei TSST Expositionen mit dem Tageskurzprofil zeigte sich, dass die Anstiegsmaße der beiden Untersuchungen ebenfalls zu keinem Zeitpunkt miteinander korrelierten ($r=-.12$ - $r=.17$, n.s.), die Befundlage bezüglich der erhobenen Gesamtmaße war jedoch weniger eindeutig. Zum einen ergab sich eine signifikante Korrelation zwischen der AUC von TSST 1 und dem SUMM des Tageskurzprofils 1 ($r=.26$, $p<.05$; alle anderen $r=.11$ - $r=.21$, n.s.). Zum anderen führte hier, im Gegensatz zu den bisher berichteten nicht signifikanten Befunden, eine Aggregation der Daten zu einem signifikanten Zusammenhang zwischen der über die drei TSST gemittelten AUC und dem über die vier Tageskurzprofile gemittelten Summenwert SUMM ($r=.28$, $p<.01$). Eine entsprechende varianzanalytische Überprüfung bestätigte, dass High Responder ($n=48$) im TSST auch höhere Werte im Tageskurzprofil aufwiesen als Low Responder ($n=50$; HE: $F_{1,0,96.0}=9.08$, $p<.01$, $\omega^2=.09$; IE: $F_{1,9,185.6}=3.24$, $p<.05$, $\omega^2=.03$), wobei die Varianzaufklärung mit 9% beziehungsweise 3% gering ausfiel. Der geringe Gruppenunterschied wurde auch durch die geringen nominellen Unterschiede der Cortisolreaktionen in den beiden Gruppen deutlich, die für die Messung um 11:00 Uhr, 15:00 Uhr und 20:00 Uhr jeweils nur etwa 1 nmol/l betrug (vgl. Abbildung 28).

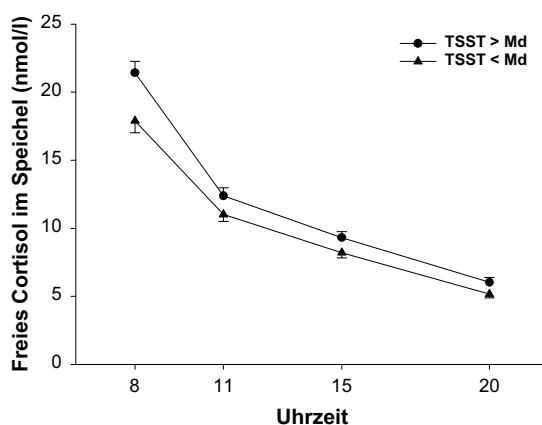


Abbildung 28: Verlauf der freien Cortisolspiegel im Tageskurzprofil bei High und Low Respondern (Md-Split im TSST).

Bei einem Vergleich der TSST-Reaktionen mit der Aufwachreaktion und dem Tageskurzprofil nach Dexamethasongabe fanden sich keinerlei signifikante Zusammenhänge für die Gesamtmaße (Aufwachreaktion: $r=-.11$ - $r=-.002$; Tageskurzprofil: $r=-.15$ - $r=-.04$, n.s.) und die Anstiegsmaße (Aufwachreaktion: $r=.03$ - $r=.10$, Tageskurzprofil: $r=-.03$ - $r=.02$, n.s.).

Während für den TSST bezüglich des Vergleichs mit den Basalmaßen ähnliche Zusammenhänge aufgedeckt wurden wie für den ACTH₁₋₂₄-Test, konnte ein Zusammenhang zum Dexamethason-Suppressionstest nur für den ACTH₁₋₂₄-Test, nicht jedoch für den TSST aufgezeigt werden. Die Vermutung, dass dieser fehlende Zusammenhang darauf zurückzuführen ist, dass der Me-

diansplit hier an der AUC im TSST durchgeführt wurde, muss dadurch entkräftet werden, dass Varianzanalysen deutliche Gruppenunterschiede im Sensitivitätstest zwischen TSST High und Low Respondern aufdecken konnten. Die gefundenen Haupteffekte (freies Cortisol: $F_{1,0,105,0}=17.97$, $p<.001$, $\omega^2=.15$, Gesamtcortisol: $F_{1,0,103,0}=23.54$, $p<.001$, $\omega^2=.18$) waren in ihrer Höhe vergleichbar mit der umgekehrten Betrachtungsrichtung. Der Zusammenhang zwischen hoher adrener Ansprechbarkeit für ACTH₁₋₂₄ und hoher hypophysärer Feedbacksensitivität konnte somit für die ACTH-Freisetzung im TSST nicht repliziert werden.

5.3.1.4 Zusammenhänge zwischen basaler und durch Dexamethason supprimierter Aufwachreaktion sowie Tageskurzprofil

Als letzter verbleibender Vergleich zwischen den Untersuchungen wurde überprüft, inwieweit die basale mit der durch Dexamethason supprimierten Aufwachreaktion und dem Tageskurzprofil zusammenhing. Ein solcher Zusammenhang ließ sich nach Bonferroni- α -Korrektur für vier Vergleiche an keinem der Untersuchungstage aufzeigen (AUC: $r=.03$ - $r=.12$; MnInc: $r=-.02$ - $r=.20$, n.s.). Auch im Tageskurzprofil wurde bezüglich des Gesamtwerts SUMM keine signifikante Korrelation gefunden ($r=.13$ - $r=.14$, n.s.). Bezüglich des Differenzwertes hingegen wurde nach Bonferroni- α -Korrektur für vier Vergleiche die Korrelation zwischen dem Tageskurzprofil 4 und dem Tageskurzprofil nach Dexamethason signifikant ($r=.33$, korrigiertes $p<.05$). Ferner fand sich eine signifikante Korrelation zwischen den über die vier Tage gemittelten Tageskurzprofilen und dem Tageskurzprofil nach Dexamethason ($r=.27$, $p<.001$). Der varianzanalytische Vergleich der Cortisolverläufe im Tageskurzprofil nach Dexamethason zwischen Probanden mit hohen und niedrigen Werten im Differenzwert DIFF des gemittelten Tageskurzprofils (Mediansplit) wurde jedoch nicht signifikant ($F_{1,0,93,0}=.01$, n.s., $1-\beta=.80$). Dieser Befund bestätigte nochmals, dass die Reaktion auf Stimulation nicht eng mit der Basalfreisetzung des Hormons zusammenhängen muss.

5.3.2 Zusammenhänge zwischen endokrinen und kardiovaskulären Maßen

Die Zusammenhänge zwischen endokrinen und kardiovaskulären Parametern im TSST waren sehr schwach und ließen keine systematischen Zusammenhänge erkennen. Dies galt sowohl für die einzelnen Messzeitpunkte als auch für die aggregierten Daten. Für den korrelativen Vergleich der aggregierten Daten (AUC und PEAK aller endokrinen Maße mit AUC, PEAK_{Stehen} und PEAK_{Sitzen} aller kardiovaskulären Maße) verblieben nach entsprechender Bonferroni- α -Korrektur für jeweils sechs Vergleiche nur zwei signifikante Korrelationen. Die AUC des systolischen Blutdrucks korrelierte zu $r=.27$ mit dem PEAK im Speichelcortisol und der PEAK_{Sitzen} zu $r=-.28$ mit der AUC im ACTH (beide $p<.05$). Alle übrigen Korrelationen lagen für die Herzrate zwischen $r=-.23$ und $r=.16$, für den systolischen Blutdruck zwischen $r=-.23$ und $r=.25$ und für den diastolischen Blutdruck zwischen $r=-.16$ und $r=.24$ (alle n.s.). Die Korrelationen waren also insgesamt sehr niedrig und hätten bis auf wenige - unsystematisch verteilte - Ausnahmen auch ohne die Bonferroni- α -Korrektur das Signifikanzniveau nicht erreicht.

5.3.3 Zusammenhänge der endokrinen und kardiovaskulären Maße zu den überdauernden psychologischen Parametern

Zur Überprüfung des Zusammenhangs zwischen den endokrinen und kardiovaskulären Maßen zu den überdauernden psychologischen Parametern wurden die einzelnen Fragebogenskalen mit den jeweiligen Gesamt- und Anstiegsmaßen der endokrinen und kardiovaskulären Maße korreliert. Berichtet werden hier nur jene signifikanten Korrelationen, für die sich bezüglich der Skalen oder der psychophysiologischen Maße eine Systematik erkennen ließ.

5.3.3.1 Der ACTH₁₋₂₄-Test

Der Zusammenhang zwischen den Kennwerten des ACTH₁₋₂₄-Tests und den psychologischen Variablen erwies sich als sehr gering. Sowohl für das freie als auch für das Gesamtcortisol wurden nur vereinzelt signifikante Korrelationen gefunden, wobei die entsprechenden Korrelationskoeffizienten nach Spearman den Wert von $r=\pm.27$ für das freie Cortisol und von $r=\pm.28$ für das Gesamtcortisol nicht überschritten. Ferner wurde nur in wenigen Fällen eine signifikante Korrelation sowohl mit dem Sensitivitätstest als auch mit dem Kapazitätstest gefunden, was aufgrund der hohen Korrelation der AUCs und der PEAKs zwischen den beiden Verfahren (vgl. Kap. 5.2.1.1) eigentlich zu erwarten wäre. Zusammenfassend kann festgehalten werden, dass diese wenigen, geringen Korrelationen gegen einen systematischen Zusammenhang zwischen dem ACTH₁₋₂₄-Test und den erhobenen psychologischen Maßen sprechen.

5.3.3.2 Der TSST

Die Beobachtung, dass Zusammenhänge zwischen überdauernden psychologischen Merkmalen und der endokrinen sowie kardiovaskulären Stressreaktivität klarer werden, wenn die eingesetzten Indices über mehrere Expositionen aggregiert werden (z.B. Kirschbaum et al., 1995b; Schommer, 2002), führte zu der Entscheidung, nur die über die drei TSST gemittelten endokrinen und kardiovaskulären Maße zu betrachten. Es fanden sich signifikante und systematische Zusammenhänge zur Rosenberg Self-Esteem Skala (RSE), zu den Frankfurter Selbstkonzeptskalen (FSKN), zum Freiburger Persönlichkeitsinventar (FPI) und zum Interaktions-Angst-Fragebogen (IAF). Da sich die deutlicheren Zusammenhänge für den Vergleich der AUC mit den psychometrischen Maßen aufzeigen ließen und bis auf wenige Ausnahmen der entsprechende Vergleich des PEAKs eine Schnittmenge der für die AUC gefundenen Signifikanzen darstellte, werden im Folgenden nur die Korrelationen der AUC mit den psychometrischen Daten dargestellt. Zunächst werden die signifikant gewordenen Korrelationen tabellarisch zusammengefasst (Tabelle 6).

Tabelle 6: Spearman-Rangkorrelationen zwischen den über die drei TSST gemittelten AUCs im freien Cortisol, Gesamtcortisol und im ACTH sowie einzelnen Skalen von RSE, FSKN, FPI und IAF (FSST: Standfestigkeit gegenüber Gruppen, FSKU: Kontakt- und Umgangsfähigkeit)

Fragebogen	Skala	Freies Cortisol (AUC)	Gesamtcortisol (AUC)	ACTH (AUC)
RSE		-.27**	-.26**	
FSKN	FSST	-.27**	-.28**	
	FSKU	-.22*	-.26**	
FPI	Gehemmtheit	.25**	.34**	
	Aggressivität	-.24*	(-.19, p=.055)	
	Beanspruchung	-.23*	(-.19, p=.053)	-.25*
	Extraversion	-.35**	-.34**	
	körperl. Beschwerden			-.23*
IAF	Angst vor Abwertung			-.24*
	Angst vor Missbilligung			-.25*
	globale Angstneigung			-.23*

* signifikant auf dem 5%-Niveau ohne Bonferroni- α -Korrektur

** signifikant auf dem 1%-Niveau ohne Bonferroni- α -Korrektur

Allgemein kann festgehalten werden, dass auch hier die erzielten Korrelationen nur moderat hoch waren. Insbesondere die vorgesehene Bonferroni- α -Korrektur würde aufgrund der Vielzahl der Vergleiche die gefundenen Signifikanzen überdecken. Da sich die aufgedeckten signifikanten Korrelationen jedoch auf wenige Fragebögen konzentrierten und sich für das freie und das Gesamtcortisol sehr ähnelten, soll dieser Befund als Tendenz dennoch dargestellt werden. Es zeigte sich, dass Personen, die eine hohe AUC im freien oder im Gesamtcortisol aufwiesen, ein eher niedriges Selbstwertgefühl (RSE) hatten. Ferner zeigten sich diese Personen weniger standfest gegenüber Gruppen (FSST) und waren weniger kontakt- und umgangsfähig (FSKU). Im FPI zeigte sich ferner, dass eine hohe AUC mit höherer Gehemmtheit, geringerer spontaner Aggressivität, geringerer Beanspruchung und geringerer Extraversion einherging. Personen mit hoher AUC im ACTH zeigten tendenziell einen geringeren Grad an Beanspruchung und weniger körperliche Beschwerden (FPI). Ferner hatten diese Probanden eine geringere globale Angstneigung, die sich insbesondere in geringerer Angst vor Abwertung und vor Missbilligung äußerte.

Bezüglich der Herzraten- und Blutdruckreaktion wurden durchgehend sehr schwache Zusammenhänge sowohl für die AUC als auch für die beiden Anstiegsmaße gefunden. Ein systematischer Zusammenhang zwischen der kardiovaskulären Stressreaktion und den erhobenen psychometrischen Daten war nicht erkennbar.

5.3.3.3 Aufwachreaktion und Tageskurzprofil

Auch der Vergleich der psychometrischen Maße mit der Aufwachreaktion und dem Tageskurzprofil ergab nur wenige signifikante Zusammenhänge. Bezüglich der über die Tage gemittelten Kennwerte zeigte sich wie auch bei (Wüst et al., 2000a) ein signifikanter positiver Zusammenhang zwischen der Skala *Sorgen* des Trierer Inventars zur Erfassung von chronischem Stress (TICS) und der AUC ($r=.22$) und dem $MnInc$ ($r=.25$, beide $p<.05$). Eine signifikante Korrelation fand sich ferner zwischen der Skala *Sorgen* und den Kennwerten des Tageskurzprofils (SUMM:

$r=.20$; DIFF: $r=.23$; beide $p<.05$). Die bei Wüst und Mitarbeitern (2000a) gefundenen signifikanten Zusammenhänge zwischen der Aufwachreaktion und den TICS-Skalen *Soziale Belastung* und *Mangel an sozialer Anerkennung* konnten hier jedoch nicht repliziert werden. Es konnte ferner ein positiver Zusammenhang zwischen der Allgemeinen Depressionsskala (ADS) und dem MInc der Aufwachreaktion ($r=.28$, $p<.01$) und den beiden Kennwerten des Tagesprofils (SUMM: $r=.32$; DIFF: $r=.28$; beide $p<.01$) gezeigt werden. Die übrigen signifikant gewordenen Zusammenhänge waren ohne erkennbare Systematik und überschritten die Werte von $r=\pm.24$ nicht. Bezüglich der durch Dexamethason supprimierten Werte waren keine systematischen Zusammenhänge zwischen psychometrischen Maßen und den Kennwerten der Aufwachreaktion und des Tageskurzprofils zu erkennen.

5.4 Mögliche Moderatorvariablen

In den Kapiteln 2.2.4 und 2.3.5 wurden Moderatorvariablen der endokrinen und kardiovaskulären Stressreaktion diskutiert. In diesem Kapitel soll der Frage nachgegangen werden, ob ein Einfluss der hier möglicherweise bedeutsamen Variablen Lebensalter (Kap. 5.4.1), Nikotinkonsum (Kap. 5.4.2), Körperzusammensetzung (Kap. 5.4.3) und Geburtsgewicht sowie Schwangerschaftsdauer (Kap. 5.4.4) aufzuzeigen ist. Vergleichbar mit dem Vorgehen im vorherigen Kapitel wird auch hier nicht jede einzelne Korrelation interpretiert, sondern nur dann weiter ausgewertet, wenn ein systematischer Zusammenhang erkennbar war.

5.4.1 Lebensalter

Trotz der relativ geringen Altersspanne (16-24 Jahre), fanden sich vereinzelt signifikante Zusammenhänge zwischen der Variable Lebensalter und den erhobenen endokrinen und kardiovaskulären Gesamt- und Anstiegsmaßen, die jedoch mit Werten von $r=.21$ bis $r=.27$ (alle $p<.05$) in einem geringen Bereich lagen. Bezüglich der endokrinen Reaktion schien ein systematischer Zusammenhang nur für die freie und die Gesamtcortisolreaktion im ACTH₁₋₂₄-Test vorzuliegen, so dass dieser Zusammenhang varianzanalytisch weiter untersucht wurde. Dazu wurde die Variable „Alter“ durch einen Mediansplit (Md=18) dichotomisiert.

Zweifaktorielle Varianzanalysen mit Messwiederholung auf dem Faktor „Probe“ ergaben für das freie Cortisol einen signifikanten Alterseffekt im Kapazitätstest ($F_{1,0,110,0}=4.74$, $p<.05$, $\omega^2=.04$) und für das Gesamtcortisol im Sensitivitätstest ($F_{1,0,111,0}=5.75$, $p<.05$, $\omega^2=.05$) und Kapazitätstest ($F_{1,0,111,0}=13.30$, $p<.001$, $\omega^2=.11$) in Richtung niedrigerer Cortisolwerte bei den jüngeren Probanden. Für das Gesamtcortisol im Kapazitätstest konnte ferner eine signifikante Interaktion „Gruppe x Probe“ aufgezeigt werden ($F_{3,8,417,1}=6.11$, $p<.001$, $\omega^2=.05$). Der Verlauf des freien und des Gesamtcortisols im ACTH₁₋₂₄-Test in Abhängigkeit vom Lebensalter ist in Abbildung 29 dargestellt.

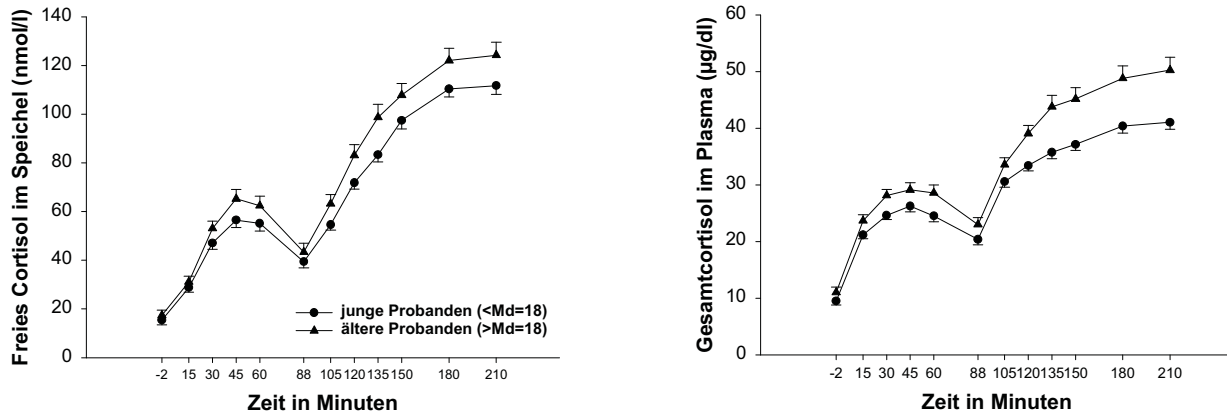


Abbildung 29: Der Einfluss des Lebensalters auf den Verlauf des freien und des Gesamtcortisols im ACTH₁₋₂₄-Test (n=52 junge und n=58 ältere Probanden nach Md-Split bei 18 Jahren).

Wurde das CBG als Kovariate eingefügt, änderten sich die Ergebnisse im freien Cortisol erwartungsgemäß nicht, während die aufgedeckten Zusammenhänge im Gesamtcortisol deutlich geringer ausfielen (Sensitivitätstest: $F_{1,0,109,0}=3.80$, $p=.054$, $1-\beta=.88$; Kapazitätstest: HE: $F_{1,0,109,0}=9.49$, $p<.01$, $\omega^2=.08$, IE: $F_{3,8,414,7}=4.55$, $p<.01$, $\omega^2=.04$).

Die Korrelation zwischen der Variable Alter und dem CBG am ACTH₁₋₂₄-Tag betrug $r=.21$ ($p<.05$). Ein t-Test für unabhängige Stichproben zeigte signifikant höhere CBG-Werte bei älteren (AM=44.65 µg/ml, $s=7.01$) im Vergleich zu jüngeren Probanden (AM=41.41 µg/ml, $s=7.46$; $t_{111}=-2.37$, $p<.05$, $\omega^2=.05$). Der Befund höherer CBG-Werte bei den älteren Probanden steht in Einklang mit deren höheren Gesamtcortisolspiegeln. Bei der Interpretation des Ergebnisses ist jedoch neben der geringen Altersspanne in der Stichprobe zu berücksichtigen, dass sich die CBG-Werte zwischen den Altersgruppen im Mittel nur um 3.24 µg/ml unterschieden. Ferner führte eine Reanalyse der Daten unter Ausschluss zweier junger Probanden, deren Werte mit 19.7 µg/dl und 21.5 µg/dl deutlich niedriger lagen als die Werte der anderen Probanden zu einem Ausbleiben der Signifikanz im t-Test ($t_{109}=-1.96$, $p=.052$, $1-\beta=.74$). Insbesondere unter Berücksichtigung unveröffentlichter Daten von Kudielka und Kirschbaum, die bei 41 im Mittel 23.5-jährigen und 30 im Mittel 67.3-jährigen Probanden einen gegenläufigen Alterseffekt auf das CBG fanden ($F_{1,0,63,0}=10.39$, $p<.01$), ist daher die Schlussfolgerung zu ziehen, dass der tendenzielle Alterseffekt im CBG für weitere Analysen unberücksichtigt bleiben kann.

Bezüglich der kardiovaskulären Reaktionen fand sich ein Gruppenunterschied nur hinsichtlich des diastolischen Blutdrucks, der bei den jüngeren Probanden niedriger lag als bei den älteren Probanden. Eine dreifaktorielle Varianzanalyse (Tag x Probe x Alter) erbrachte einen signifikanten Gruppenunterschied ($F_{1,0,99,0}=5.73$, $p<.05$, $\omega^2=.06$). In drei weiteren Varianzanalysen (Zeit x Alter) zeigte sich jedoch, dass bei einer Einzelbetrachtung der drei Expositionen der Effekt nur noch für TSST 1 nachweisbar war ($F_{1,0,106,0}=5.48$, $p<.05$, $\omega^2=.05$), für die anderen beiden Expositionen das Signifikanzniveau jedoch nicht mehr erreicht wurde. Die mangelnde Stabilität über die Tage, die mangelnde Replizierbarkeit für die beiden anderen kardiovaskulären Parameter und die niedrige Varianzaufklärung von 5% legen die Vermutung nahe, dass es sich hierbei um einen Zufallsbefund handelt.

5.4.2 Habituelle Nikotinkonsum

Wurde der tägliche Nikotinkonsum (Anzahl Zigaretten pro Tag) mit den Gesamt- und Anstiegsindices der endokrinen und kardiovaskulären Stressreaktion korreliert, zeigten sich systematische Zusammenhänge mit der endokrinen Reaktion auf den TSST und den Dexamethason-Suppressionstest ($r=-.26$ bis $r=.46$, alle $p<.05$). Für die weiteren Analysen wurde eine dichotome Variable „Raucher versus Nichtraucher“ konzeptionalisiert. Personen, welche die Angabe machten nicht täglich und dann fünf oder weniger Zigaretten zu rauchen, wurden als Nichtraucher definiert. Somit ergab sich eine Gruppe von 94 Nichtrauchern und 22 Rauchern. Dreifaktorielle Varianzanalysen (Tag x Probe x Nikotinkonsum) ergaben sowohl für das freie Cortisol ($F_{1.0,106.0}=6.11$, $p<.05$, $\omega^2=.05$) als auch für das Gesamtcortisol ($F_{1.0,104.0}=5.26$, $p<.05$, $\omega^2=.05$) und das ACTH ($F_{1.0,98.0}=4.30$, $p<.05$, $\omega^2=.04$) einen signifikanten Einfluss des habituellen Nikotinkonsums auf die dreimalige Stressexposition; signifikante Interaktionen „Tag x Probe x Nikotinkonsum“ wurden nicht aufgedeckt. In Einklang mit bisherigen Studien (z.B. Kirschbaum et al., 1993b) zeigten Raucher im Vergleich zu Nichtrauchern niedrigere endokrine Reaktionen auf die Stresssituationen. Die über die drei Expositionen gemittelte hormonelle Reaktion auf den TSST in Abhängigkeit vom Nikotinkonsum ist in Abbildung 30 dargestellt.

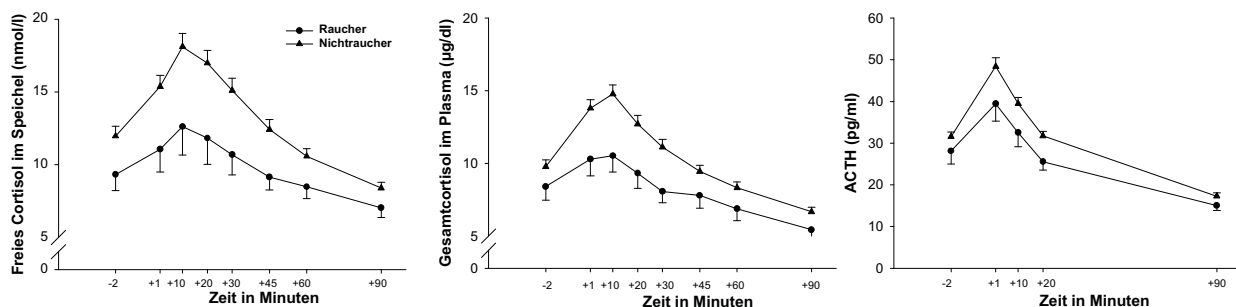


Abbildung 30: Reaktion des freien Cortisols, des Gesamtcortisols und des ACTHs auf Stimulation mit dem TSST (gemittelt über die drei Expositionen) bei Rauchern (n=22) und Nichtrauchern (n=94).

Ferner zeigten Raucher im Mittel eine deutlich verringerte Suppression der Cortisolwerte nach Dexamethasongabe in der Aufwachreaktion ($F_{1.0,106.0}=22.86$, $p<.001$, $\omega^2=.18$) und im Tageskurzprofil ($F_{1.0,104.0}=10.96$, $p<.001$, $\omega^2=.10$; Interaktion „Zeit x Rauchen“: $F_{2.2,227.2}=7.00$, $p<.001$, $\omega^2=.06$; vgl. Abbildung 31).

Wurden analog zum Vorgehen in Kapitel 5.2.3.2 jene Probanden ausgeschlossen, die Ausreißerwerte zeigten, verschwanden die in der Gesamtgruppe aufgedeckten Effekte vollständig. Es konnten weder für die Aufwachreaktion noch für das Tageskurzprofil signifikante Haupt- (beide $F<.27$, n.s., $1-\beta>.82$) oder Interaktionseffekte (beide $F<.82$, n.s., $1-\beta=1$) gefunden werden. Bei allen sieben ausgeschlossenen Probanden handelte es sich jedoch um Raucher, deren Nikotinkonsum im Vergleich zur Gesamtgruppe der Raucher leicht erhöht war (AM=15.00 Zigaretten, s=5.13). Es liegt daher die Vermutung nahe, dass die hohen Cortisol- bzw. Dexamethasonwerte keine Ausreißerwerte im eigentlichen Sinne darstellten, sondern inhaltlich mit dem Nikotinkonsum zusammenhängen könnten. Letztlich muss diese Frage jedoch aufgrund der geringen Zahl

an starken Rauchern in der vorliegenden Stichprobe offen bleiben. Insgesamt deuten diese Daten auf eine verringerte Feedbacksensitivität bei Rauchern hin.

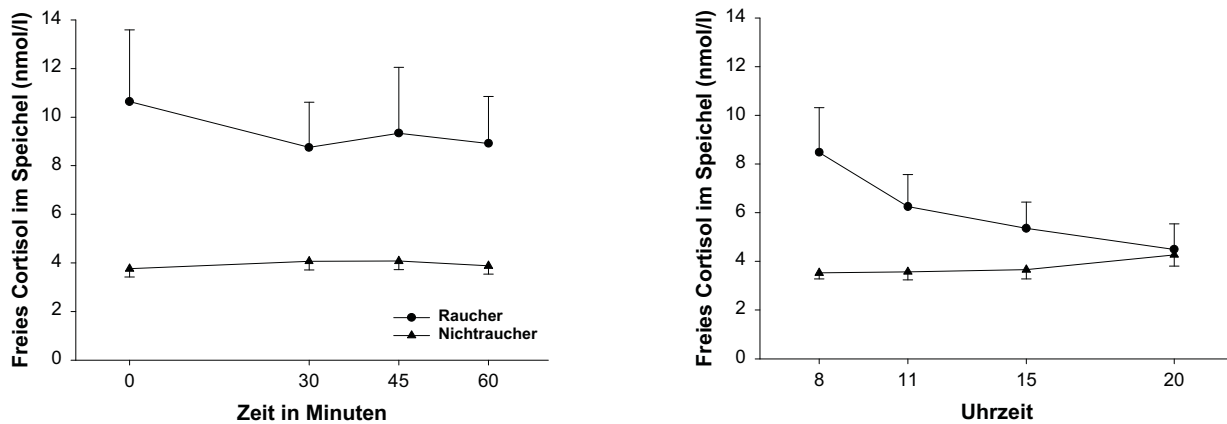


Abbildung 31: Aufwachreaktion und Tageskurzprofil nach Gabe von 0.5 mg Dexamethason am Vorabend bei Rauchern (n=18) und Nichtrauchern (n=88).

Für die weitere Datenanalyse sind folgende Befunde bedeutsam. Anhand eines Vier-Felder- χ^2 -Tests mit Yates-Korrektur konnte gezeigt werden, dass die dichotom codierte Variable „Raucher versus Nichtraucher“ gleichverteilt auf die dichotome Variable Zygotität war ($\chi^2_{1,99\%}=.99$, n.s.). Der resultierende ϕ -Koeffizient ($\phi=.02$) bestätigte den sehr geringen Zusammenhang zwischen den beiden dichotomen Variablen. Fünf monozygote und drei dizygoten Zwillingspaare waren diskordant bezüglich des Merkmals „Rauchen“, wobei bei zwei Paaren (1 MZ, 1 DZ) der jeweils andere Partner angab, weniger als fünf Zigaretten zu rauchen. Auch bezüglich des dreifach gestuften Merkmals Habituation (vgl. Kap. 5.5) konnte eine Gleichverteilung durch einen $k \times l$ χ^2 -Test nachgewiesen werden ($\chi^2_{2,99\%}=4.56$, n.s., $\phi=.21$). Eine systematische Beeinflussung der Daten zur Habituation ist somit nicht zu erwarten; eine Beeinflussung der Daten zur Heritabilität ist aufgrund der geringen und auf beide Gruppen von Zwillingen verteilten Anzahl diskordanter Paare ebenfalls unwahrscheinlich.

5.4.3 Körperzusammensetzung

Die Überprüfung des Einflusses der Körperzusammensetzung auf die erhobenen Parameter erfolgte mittels Body Mass Index (BMI), „waist-to-hip ratio“ (WHR) und fettfreier Masse (FFM). Analog zum Vorgehen bezüglich des Lebensalters wurden diese drei Variablen durch Mediansplits (BMI: Md=21.37; WHR: Md=.81; FFM: Md=9.51) dichotomisiert. In den in dieser Studie durchgeführten Untersuchungen war ein systematischer Einfluss von BMI, WHR und FFM auf die erhobenen endokrinen Parameter nicht nachweisbar. Bezüglich der kardiovaskulären Parameter zeigte sich jedoch, dass ein hoher BMI, eine hohe WHR und eine niedrige FFM mit höherem systolischen und diastolischen Blutdruck einhergingen. Dreifaktorielle Varianzanalysen (Tag x Untersuchungsphase x Moderatorvariable) erbrachten bis auf eine Tendenz signifikante Ergebnisse im systolischen (BMI: $F_{1,0,98,0}=7.02$, $p<.001$, $\omega^2=.07$; FFM: $F_{1,0,98,0}=4.84$, $p<.05$, $\omega^2=.08$; WHR: $F_{1,0,98,0}=4.04$, $p<.05$, $\omega^2=.04$) und im diastolischen Blutdruck (BMI: $F_{1,0,97,0}=8.65$, $p<.01$, $\omega^2=.08$; FFM: $F_{1,0,97,0}=5.28$, $p<.05$, $\omega^2=.05$; WHR: $F_{1,0,97,0}=2.06$, $p=.16$, $1-\beta=.88$). In

Abbildung 32 wird exemplarisch der stärkste Einfluss dieser drei Variablen (BMI) auf die Blutdruckreaktion im TSST dargestellt.

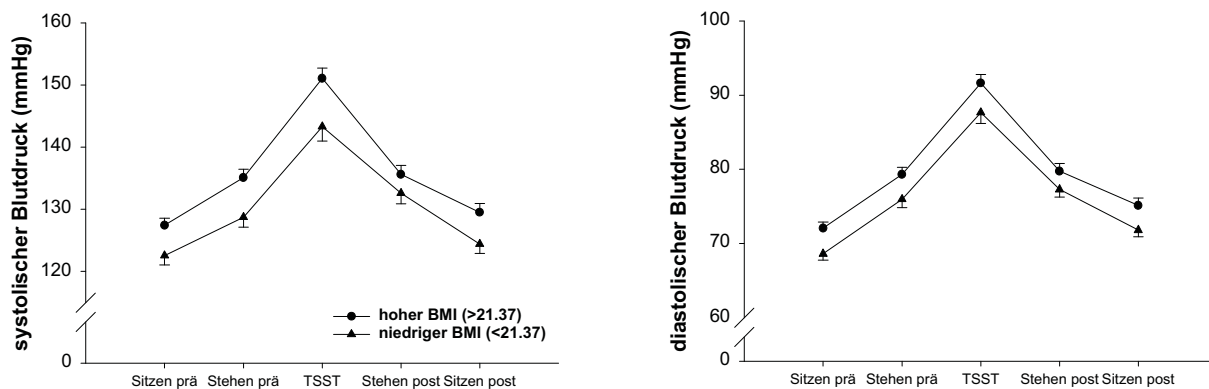


Abbildung 32: Reaktion des systolischen und des diastolischen Blutdrucks auf Stimulation mit dem TSST (gemittelt über die drei Expositionen) bei Personen mit hohem ($n=50$) und niedrigem BMI ($n=50$).

5.4.4 Geburtsgewicht und Schwangerschaftsdauer

Erwartungsgemäß wiesen die teilnehmenden Zwillingspaare im Mittel bezogen auf die Normalpopulation ein unterdurchschnittliches Geburtsgewicht ($AM=2659$ g, $s=508$; range: 1400-4200) und eine geringere Schwangerschaftsdauer ($AM=37.80$ Wochen, $s=1.96$; range: 33-43) auf. Nach Definition der WHO (1977) erfüllten 34.0% ($n=36$) der Teilnehmer das Kriterium „niedriges Geburtsgewicht“ und 20.4% ($n=20$) der Teilnehmer das Kriterium „kurze Schwangerschaftsdauer“. Die Probanden wurden anhand eines Mediansplits bei 2700 g in die Gruppen „hohes Geburtsgewicht“ ($n=54$) versus „niedriges Geburtsgewicht“ ($n=52$) aufgeteilt. Unerwarteterweise zeigte sich für keine der durchgeführten Untersuchungen ein signifikanter Gruppenunterschied in den erhobenen endokrinen Maßen. Es war lediglich eine hypothesenkonforme Tendenz zu höheren TSST-Reaktionen im freien Cortisol bei Probanden mit niedrigem Geburtsgewicht zu erkennen ($F_{1.0,100.0}=3.18$, $p=.08$, $1-\beta=.78$). Für die kardiovaskulären Daten war ein signifikanter Gruppenunterschied nur für den diastolischen Blutdruck aufzudecken, der bei Probanden mit niedrigem Geburtsgewicht erhöht war ($F_{1.0,93.0}=6.76$, $p<.05$, $\omega^2=.07$). Durch einen Mediansplit bei 38 Wochen wurden nun die beiden Gruppen „kurze Schwangerschaftsdauer“ ($n=40$) versus „lange Schwangerschaftsdauer“ ($n=58$) gebildet. Probanden mit kurzer Schwangerschaftsdauer zeigten im Vergleich zu Probanden mit langer Schwangerschaftsdauer signifikant höhere Reaktionen im freien Cortisol auf den Sensitivitätstest ($F_{1.0,93.0}=4.81$, $p<.05$, $\omega^2=.05$) und den Kapazitätstest ($F_{1.0,95.0}=5.97$, $p<.05$, $\omega^2=.06$). Ferner konnten bei Probanden mit kurzer Schwangerschaftsdauer höhere ACTH Reaktionen auf den TSST beobachtet werden ($F_{1.0,85.0}=5.14$, $p<.05$, $\omega^2=.06$). Exemplarisch ist in Abbildung 33 der Verlauf der freien Cortisolwerte im ACTH₁₋₂₄-Test bei Probanden mit kurzer und langer Schwangerschaftsdauer dargestellt.

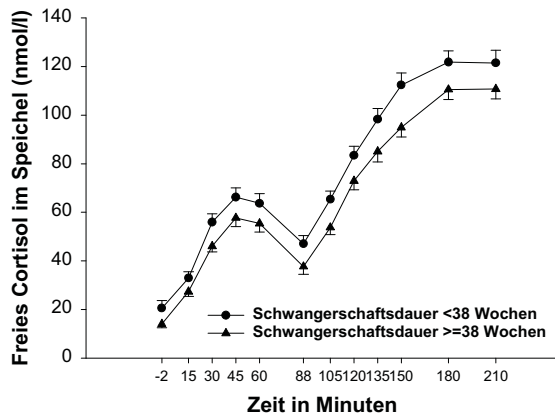


Abbildung 33: Der Einfluss der Schwangerschaftsdauer auf den Verlauf der freien Cortisolspiegel im ACTH₁₋₂₄-Test (n=40 kurze und n=58 lange Schwangerschaftsdauer nach Md-Split bei 38 Wochen).

5.5 Habituation der Stressreaktion

Im folgenden Kapitel soll das Phänomen der Habituation der Stressreaktion genauer untersucht werden. Nach einer allgemeinen Beschreibung der Habituationsneigung (Kap. 5.5.1) wird aus Gründen der besseren Darstellbarkeit von der bisherigen Textstrukturierung nach den durchgeführten Testverfahren abgewichen. Stattdessen wird eine Gliederung nach den Einflüssen der Habituationsneigung auf die erhobenen endokrinen (Kap. 5.5.2), kardiovaskulären (Kap. 5.5.3) und psychologischen (Kap. 5.5.4) Parameter vorgenommen.

5.5.1 Die Darstellung der Habituationsneigung

Jeder Versuchsperson wurde ein individueller Kennwert „Habituationsneigung“ (HAB) zugeordnet, indem der mittlere Abfall beziehungsweise Anstieg der AUCs über die drei TSST-Reaktionen berechnet wurde und anhand dieses Anstieges eine Klassifikation in Habituierte, Sensitivierere und Intermediäre vorgenommen wurde (vgl. Kap. 4.4.1.3). Aus Gründen der Datenreduktion wurde die Klassifizierung der Habituationsneigung nur anhand der AUCs der freien Cortisolreaktion vorgenommen. Die Entscheidung zugunsten des AUC-Maßes wurde getroffen, da der Hormonwert zum Zeitpunkt -2 Minuten nicht als echter Basalwert verstanden werden konnte, sondern einen durch Antizipationseffekte beeinflussten Wert darstellte, der über die drei TSST-Expositionen schwankte. Eine einfaktorische Varianzanalyse mit Messwiederholung über die drei Erwartungswerte zeigte einen signifikanten Haupteffekt „Zeit“ ($F_{1.5,163.4}=4.53$, $p<.05$, $\omega^2=.04$). Die Definition der Habituation auf Grundlage des PEAK-Maßes würde also eine Habituation aufgrund sich ändernder Ausgangswerte nicht als solche erkennen. Als Hormon wurde nicht das ACTH, sondern das Cortisol als das Endprodukt der HHNA ausgewählt. Die Entscheidung für das freie Cortisol anstelle des Gesamtcortisols wurde getroffen, da das freie Cortisol die biologisch aktive Hormonfraktion darstellt. Ferner sind aufgrund der hohen Korrelation zwischen der über die drei TSST gemittelten AUCs im freien und im Gesamtcortisol ($r=.82$, $p<.001$) größere Unterschiede in den Ergebnissen nicht zu erwarten.

Wie in Kapitel 5.2.2.1 bereits dargestellt, zeigte sich in der Gesamtgruppe der Teilnehmer in Einklang mit bisherigen Ergebnissen (Pruessner et al., 1997a; Schommer, 2002) im Mittel eine Habituation der Cortisol- und ACTH-Reaktion. Erstaunlich ist vor diesem Hintergrund eine Ein-

zelfallbetrachtung. Anhand des in Kapitel 4.4.1.3 beschriebenen Vorgehens wurden 56 Probanden als Habituierte, 17 Probanden als Sensitivierere und 35 Probanden als Intermediäre klassifiziert. Trotz der deutlichen mittleren Habituation sind bei einer Einzelfallbetrachtung also nur etwa die Hälfte der Probanden (50.4%) als Habituierte zu bezeichnen. Im Folgenden werden die drei Gruppen der Habituierte, Sensitivierere und Intermediären genauer untersucht. Dazu erfolgt zunächst eine getrennte Darstellung des Verlaufs des freien Cortisols an den drei Untersuchungstagen in den drei Subgruppen (Abbildung 34).

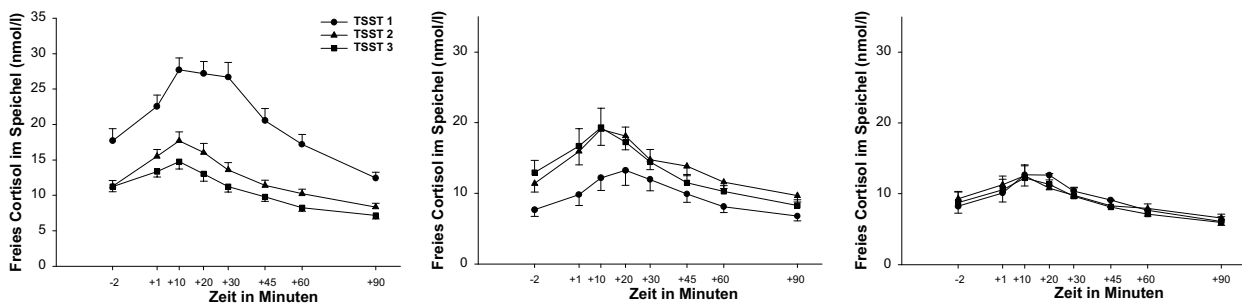


Abbildung 34: Verlauf des freien Cortisols im Speichel getrennt nach Habituierten (links), Sensitivierern (Mitte) und Intermediären (rechts) nach dreifacher Stimulation mit dem TSST.

Eine zweifaktorielle Varianzanalyse mit Messwiederholung auf beiden Faktoren (3 TSST-Expositionen, 8 Proben) erbrachte einen signifikanten Haupteffekt „Probe“ bei Habituierten ($F_{2,7,150,1}=48.56$, $\omega^2=.47$, $n=53$), Sensitivierern ($F_{2,1,32,9}=14.20$, $\omega^2=.47$, $n=17$) und Intermediären ($F_{2,0,68,2}=23.48$, $\omega^2=.41$, $n=35$, alle $p<.001$). Auch bei der Berechnung einfaktorieller Varianzanalysen mit Messwiederholung auf dem Faktor „Probe“ wurden signifikante Zeiteffekte an allen Untersuchungstagen in allen drei Untersuchungsbedingungen (alle $F>6.77$, alle $p<.01$, alle $\omega^2=.25$) sichtbar. Die oben erwähnte zweifaktorielle Varianzanalyse zeigte ferner einen Haupteffekt „Tag“ und einen Interaktionseffekt „Tag x Probe“ für die Habituierte (HE: $F_{1,6,87,0}=63.26$, $\omega^2=.54$; IE: $F_{4,9,270,2}=8.15$, $\omega^2=.13$; beide $p<.001$) und die Sensitivierere (HE: $F_{2,0,32,0}=26.82$, $\omega^2=.63$, $p<.001$; IE: $F_{4,9,78,8}=3.02$, $\omega^2=.16$, $p<.05$). Für die Gruppe der Intermediären hingegen wurde weder ein Haupteffekt „Tag“ ($F_{1,1,37,5}=.19$, n.s., $1-\beta=.33$) noch ein Interaktionseffekt „Tag x Probe“ ($F_{4,2,143,1}=.39$, n.s., $1-\beta=1$) gefunden. Bei genauerer Analyse zeigte sich, dass sich in der Gruppe der Habituierte alle drei Untersuchungstage signifikant voneinander unterschieden (alle $F>7.97$, alle $p<.01$, alle $\omega^2>.13$). In der Gruppe der Sensitivierere hingegen war zwar TSST 1 signifikant unterschiedlich von TSST 2 ($F_{1,0,16,0}=89.89$, $p<.001$, $\omega^2=.85$) und TSST 3 ($F_{1,0,16,0}=31.92$, $p<.001$, $\omega^2=.67$), der Vergleich von TSST 2 mit TSST 3 führte jedoch nicht zu signifikanten Ergebnissen ($F_{1,0,16,0}=.36$, n.s.), wobei hier jedoch auch eine sehr niedrige Teststärke von $1-\beta=.21$ zu verzeichnen war.

Über die drei TSST-Expositionen hinweg kam es zu einem leichten Abfall der Responderraten bei Habituierten (TSST 1: 80.4%, TSST 2: 71.4%, TSST 3: 67.9%), Sensitivierern (TSST 1 und TSST 2: 76.5%, TSST 3: 58.8%) und Intermediären (TSST 1: 62.9%, TSST 2: 57.1%, TSST 3: 48.6%). Ein Cochran-Q-Test zeigte jedoch für keine der drei Gruppen eine signifikante Veränderung der Verteilung „Responder versus Non Responder“ über die drei TSST-Expositionen hinweg (Habituierte: $Q_{56}=2.69$, Sensitivierere: $Q_{17}=2.00$, Intermediäre: $Q_{35}=1.90$, alle $p>.26$). Eine

über die TSST-Expositionen gleich bleibende Responderrate steht nicht im Widerspruch zu einer erfolgenden Habituation, da das Habituationkriterium definitorisch nicht an das Responsekriterium gebunden ist (z.B. kann ein Habituiertes an jedem der drei Tage ein Responder oder ein Non Responder sein).

Neben der Untersuchung der Verläufe der freien Cortisolreaktion in Abhängigkeit von der Habituationsneigung ist weiterhin die Frage interessant, ob sich entsprechende Verlaufsmuster im Gesamtcortisol und im ACTH aufdecken lassen. In Abbildung 35 werden diese Verläufe zunächst zusammenfassend dargestellt.

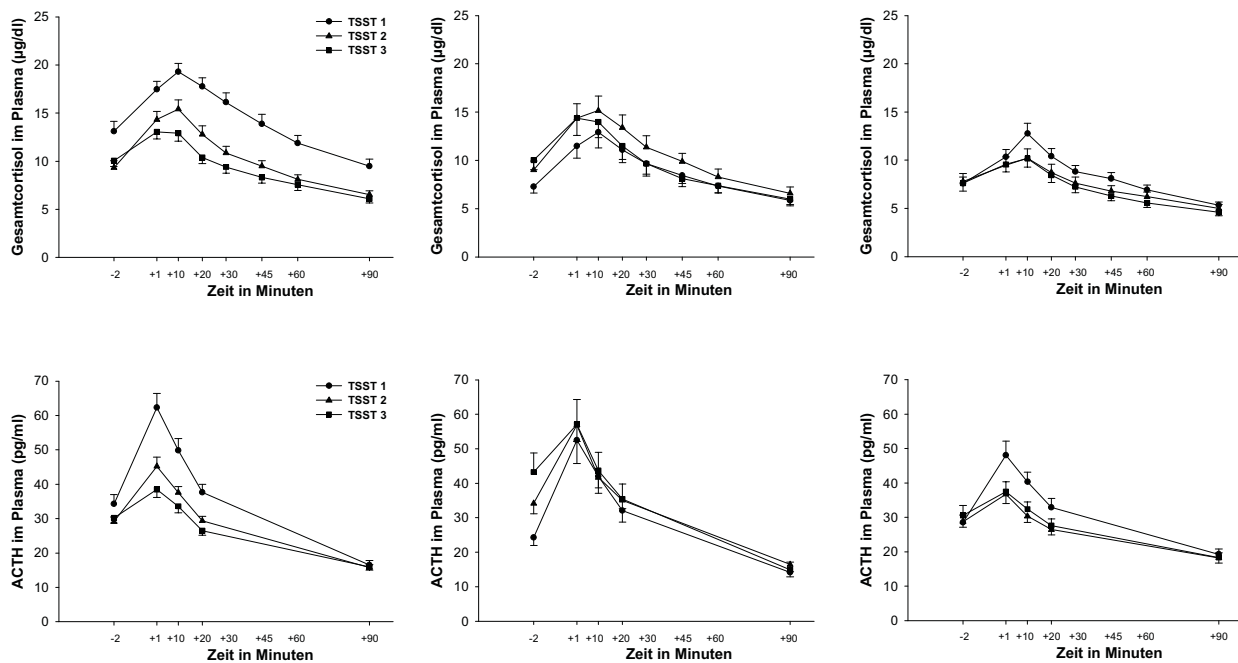


Abbildung 35: Verlauf des Gesamtcortisols im Plasma (oben) und des ACTHs im Plasma (unten) getrennt nach Habituierten (links), Sensitivierern (Mitte) und Intermediären (rechts) nach dreifacher Stimulation mit dem TSST.

Zunächst kann festgehalten werden, dass im Gesamtcortisol und im ACTH im Wesentlichen ähnliche Verläufe wie im freien Cortisol zu beobachten sind. Auch hier erbrachten zweifaktorielle Varianzanalysen mit Messwiederholung auf beiden Faktoren bei Habituierten, Sensitivierern und Intermediären signifikante Haupteffekte „Probe“ sowohl für das Gesamtcortisol (alle $F > 28.30$, $p < .001$, $\omega^2 > .64$) als auch für das ACTH (alle $F > 36.37$, $p < .001$, $\omega^2 > .65$). Ferner wurden bei entsprechender Berechnung einfaktorieller Varianzanalysen mit Messwiederholung auf dem Faktor „Probe“ in allen Bedingungen an allen drei Untersuchungstagen signifikante Zeiteffekte sichtbar (Gesamtcortisol: alle $F > 16.15$, $p < .001$, $\omega^2 > .39$; ACTH: alle $F > 22.27$, $p < .001$, $\omega^2 > .40$).

Übereinstimmend mit den Befunden im freien Cortisol erbrachte oben erwähnte zweifaktorielle Varianzanalyse mit der Ausnahme eines nur tendenziellen Effekts (s.u.) auch im Gesamtcortisol und im ACTH signifikante Haupteffekte „Tag“ und signifikante Interaktionseffekte „Tag x Probe“. Dieser Befund galt gleichermaßen für Habituierte (Gesamtcortisol: HE: $F_{1.5,82.9} = 40.91$, $\omega^2 = .43$; IE: $F_{6.7,364.2} = 5.47$, $\omega^2 = .09$; beide $p < .001$; ACTH: HE: $F_{1.4,70.0} = 16.23$, $p < .01$, $\omega^2 = .25$; IE: $F_{3.6,176.0} = 11.57$, $p < .001$, $\omega^2 = .20$) und Sensitivierere (Gesamtcortisol: HE: $F_{2.0,30.0} = 7.67$, $\omega^2 = .34$; IE:

$F_{4,5,67,0}=4.62$, $\omega^2=.24$; beide $p<.01$; ACTH: HE: $F_{2,0,28,0}=2.69$, $p=.09$, $1-\beta=.31$; IE: $F_{3,5,48,7}=5.95$, $p<.01$, $\omega^2=.30$). Im Gegensatz zur Befundlage im freien Cortisol zeigten sich diese Effekte jedoch auch in der Gruppe der Intermediären (Gesamtcortisol: HE: $F_{1,8,58,0}=6.32$, $\omega^2=.16$; IE: $F_{4,5,147,8}=3.85$, $\omega^2=.11$, beide $p<.01$; ACTH: HE: $F_{2,0,66,0}=6.26$, $\omega^2=.16$; IE: $F_{3,5,116,5}=5.73$, $\omega^2=.15$, beide $p<.01$).

Bei varianzanalytischen Vergleichen der einzelnen Untersuchungstage zeigten sich in der Gruppe der Habituierten vergleichbar mit den Befunden im freien Cortisol, signifikante Haupteffekte „Tag“ und Interaktionseffekte „Tag x Zeit“ zwischen allen drei Untersuchungstagen sowohl im Gesamtcortisol (alle $F>4.35$, $p<.05$, $\omega^2>.08$) als auch im ACTH (alle $F>5.64$, $p<.05$, $\omega^2>.10$). Einzig der für das Gesamtcortisol ermittelte Interaktionseffekt beim Vergleich des ersten mit dem zweiten Untersuchungstag verpasste das Signifikanzniveau knapp ($F_{3,8,207,5}=2.27$, $p=.07$, $1-\beta=1$). Auch bei näherer Untersuchung der Gruppe der Sensitivierten zeichnete sich ein ähnliches Muster wie im freien Cortisol ab. Bei einem Vergleich des ersten mit dem zweiten Untersuchungstag zeigte sich für das Gesamtcortisol ein signifikanter Haupteffekt „Tag“ ($F_{1,0,15,0}=20.23$, $p<.001$, $\omega^2=.57$) und ein tendenzieller Interaktionseffekt „Tag x Zeit“ ($F_{2,9,44,2}=2.55$, $p=.07$, $1-\beta=.26$), während im ACTH nur ein tendenzieller Haupteffekt zu beobachten war ($F_{1,0,15,0}=3.64$, $p=.08$, $1-\beta=.40$). Bei einem entsprechenden Vergleich des ersten mit dem dritten Untersuchungstag wurden für alle Vergleiche tendenzielle oder signifikante Effekte gefunden (Gesamtcortisol: HE: $F_{1,0,15,0}=4.30$, $p=.06$, $1-\beta=.37$; IE: $F_{3,2,48,3}=8.27$, $p<.001$, $\omega^2=.36$; ACTH: HE: $F_{1,0,14,0}=4.87$, $p<.05$, $\omega^2=.26$; IE: $F_{2,1,29,5}=9.44$, $p<.01$, $\omega^2=.40$). Wurde der zweite mit dem dritten Untersuchungstag verglichen, zeigten sich keine signifikanten Haupteffekte, jedoch wurde sowohl im Gesamtcortisol als auch im ACTH ein signifikanter Interaktionseffekt gefunden (beide $F>3.30$, $p<.05$, $\omega^2>.17$). Insgesamt ist also das aufgedeckte Muster auch für die Sensitivierten im Gesamtcortisol und im ACTH ähnlich wie im freien Cortisol. Auffällig ist in Hinblick auf die ACTH-Werte, dass die erfolgende Sensitivierung offensichtlich auf die Veränderung der Ausgangswerte zurückzuführen ist und der erreichte Peak an allen drei Untersuchungstagen auf einem vergleichbaren Niveau liegt. In der Gruppe der Intermediären zeigten sich sowohl im Gesamtcortisol als auch im ACTH signifikante Unterschiede in Hinblick auf den Haupteffekt „Tag“ und den Interaktionseffekt „Tag x Probe“, wenn die TSST-Erstexposition mit der zweiten (alle $F>5.14$, $p<.05$, $\omega^2>.14$) und dritten Exposition (alle $F>4.03$, $p<.05$, $\omega^2>.11$) verglichen wurde. Hingegen zeigten sich keine Unterschiede zwischen TSST 2 und TSST 3. In der Gruppe der Intermediären muss somit in Hinblick auf das Gesamtcortisol und das ACTH von einem leichten Habituationseffekt gesprochen werden.

Abschließend soll kurz auf die kardiovaskulären Reaktionsverläufe in Abhängigkeit von der Habituationsneigung eingegangen werden. Für die Herzrate wie auch den systolischen und diastolischen Blutdruck konnte in einer zweifaktoriellen Varianzanalyse mit Messwiederholung auf den Faktoren „Tag“ und „Probe“ ein signifikanter Haupteffekt „Probe“ bei Habituierten, Sensitivierten und Intermediären beobachtet werden (alle $F>18.98$, $p<.001$, $\omega^2>.61$). Nur in Hinblick auf die Herzrate konnten weitere signifikante Effekte ermittelt werden. So zeigte sich ein signifikanter Haupteffekt „Tag“ in der Gruppe der Sensitivierten ($F_{2,0,26,0}=5.47$, $p<.05$, $\omega^2=.30$), wobei eine weitere Analyse der Daten zeigte, dass dieser Unterschied nur zwischen Tag 1 und Tag 2

($F_{1.0,13.0}=9.46$, $p<.01$, $\omega^2=.42$) und zwischen Tag 1 und Tag 3 bestand ($F_{1.0,14.0}=10.58$, $p<.01$, $\omega^2=.43$), während ein Vergleich des zweiten mit dem dritten Untersuchungstag keine signifikanten Unterschiede erbrachte. Ferner waren signifikante Interaktionseffekte „Tag x Probe“ bei Habituierten ($F_{5.0,183.6}=6.11$, $p<.001$, $\omega^2=.14$) und Sensitivierern ($F_{4.0,51.9}=2.93$, $p<.05$, $\omega^2=.18$) zu beobachten. Auch hier wurde eine weitergehende Analyse vorgenommen, um in Erfahrung zu bringen, auf den Vergleich welcher Tage dieser signifikante Unterschied zurückzuführen ist. In der Gruppe der Habituierten zeigte sich ein signifikanter Interaktionseffekt bei dem Vergleich von Tag 1 mit Tag 2 ($F_{2.9,128.5}=4.58$, $p<.01$, $\omega^2=.09$) und mit Tag 3 ($F_{3.2,140.3}=11.47$, $p<.001$, $\omega^2=.21$), während der entsprechende Effekt in der Gruppe der Sensitivierern nur bei dem Vergleich von Tag 1 mit Tag 3 das Signifikanzniveau erreichte ($F_{4.0,56.0}=5.23$, $p<.01$, $\omega^2=.27$). Abbildung 36 zeigt, dass die beschriebenen Effekte bei Habituierten und Sensitivierern im Sinne einer leichten Sensitivierung zu bewerten sind, die als nicht-signifikante Tendenz auch in der Gruppe der Intermediären zu beobachten ist.

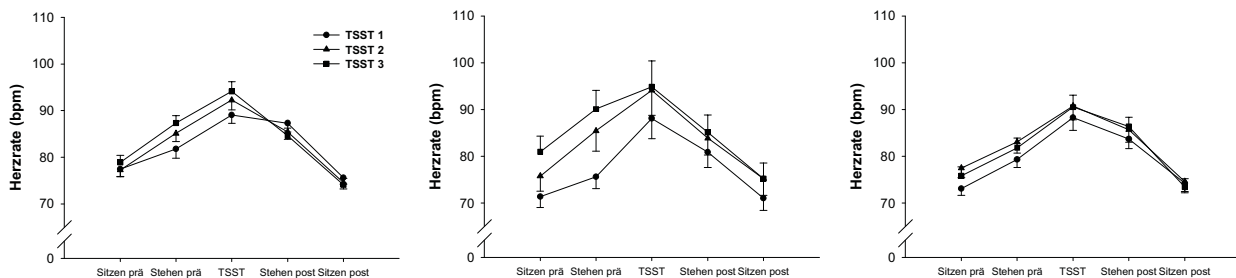


Abbildung 36: Herzratenverlauf getrennt nach Habituierten (links), Sensitivierern (Mitte) und Intermediären (rechts) nach dreifacher Stimulation mit dem TSST.

Weder für den systolischen noch für den diastolischen Blutdruck konnten, abgesehen von den bereits berichteten Zeiteffekten, weitere bedeutsame Effekte aufgedeckt werden. Bei Habituierten, Sensitivierern und Intermediären waren sowohl die systolischen als auch die diastolischen Blutdruckreaktionen jeweils über die drei Untersuchungstage hinweg nahezu identisch und werden daher hier nicht weitergehend dargestellt.

5.5.2 Einfluss der Habituationsneigung auf die endokrinen Parameter

Im folgenden Kapitel soll die Bedeutung der oben dargestellten Habituationsneigung auf die erhobenen basalen und stimulierten endokrinen Maße genauer untersucht werden.

5.5.2.1 Der Einfluss der Habituationsneigung auf den ACTH₁₋₂₄-Test

Ein deutlicher Zusammenhang zeigte sich zwischen der Habituationsneigung und der Reaktivität im ACTH₁₋₂₄-Test. Die varianzanalytische Auswertung erbrachte für das freie Cortisol einen signifikanten Haupteffekt „Habituationsneigung“ sowohl im Sensitivitätstest ($F_{2.0,102.0}=5.99$, $\omega^2=.11$) als auch im Kapazitätstest ($F_{2.0,103.0}=7.48$, $\omega^2=.13$; beide $p<.001$), für den zusätzlich eine signifikante Interaktion „Habituationsneigung x Probe“ aufgedeckt wurde ($F_{8.5,435.3}=2.04$, $p<.05$, $\omega^2=.04$). Für das Gesamtcortisol fand sich ein vergleichbarer Zusammenhang, der jedoch nur für den Sensitivitätstest signifikant wurde ($F_{2.0,104.0}=6.08$, $p<.01$, $\omega^2=.11$), während der entsprechende Vergleich für den Kapazitätstest das Signifikanzniveau knapp verpasste ($F_{2.0,104.0}=2.79$,

$p=.07$, $1-\beta=.80$). Die weitere Auswertung der Daten zeigte, dass dieser Effekt nicht auf der Unterschiedlichkeit zwischen Sensitivierern und Intermediären beruhte (alle $F<.09$, n.s., $1-\beta=.54$ bis $1-\beta=.59$), sondern auf den höheren Reaktionen der Habituierten gegenüber den Sensitivierern (alle $F>5.05$, alle $p<.05$, alle $\omega^2>.07$) und den Intermediären (alle $F>8.91$, alle $p<.01$, alle $\omega^2>.09$), wobei auch hier der Vergleich im Gesamtcortisol des Kapazitätstests das Signifikanzniveau nicht erreichte (beide $F<3.83$, $p<.07$, $1-\beta>.71$). Zusammenfassend spricht dieser Befund dafür, dass Habituierte eine erhöhte adrenale Sensitivität für ACTH aufweisen. Der Verlauf der freien und der Gesamtcortisolspiegel im ACTH₁₋₂₄-Test ist in Abbildung 37 dargestellt.

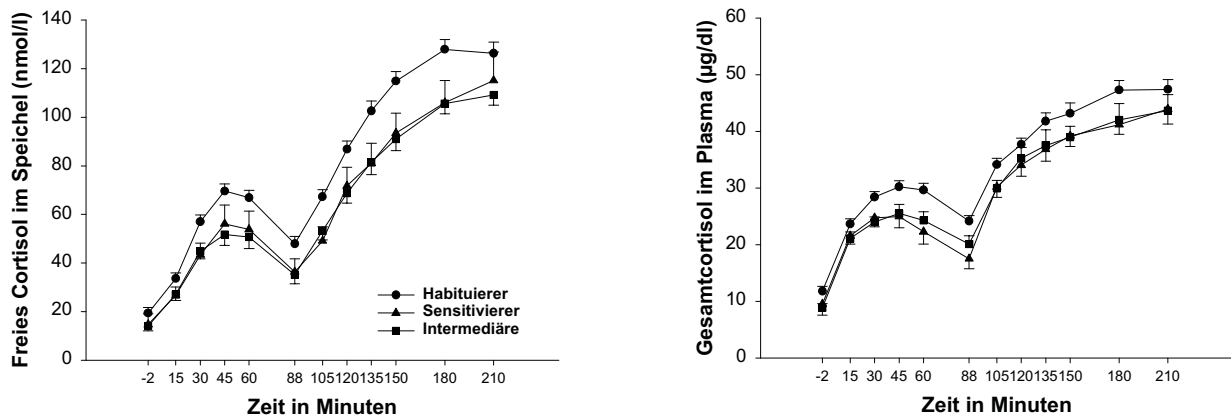


Abbildung 37: Verlauf der freien Cortisolspiegel und des Gesamtcortisols im ACTH₁₋₂₄-Test in Abhängigkeit von der Habituationsneigung.

5.5.2.2 Der Einfluss der Habituationsneigung auf den TSST

Mit obigem Ergebnis in Einklang steht der Befund einer deutlich erhöhten TSST-Erstreaktion bei Habituierten (vgl. Abbildung 38). Es fanden sich signifikante Haupteffekte „Habituationsneigung“ und Interaktionen „Zeit x Habituationsneigung“ im freien Cortisol (HE: $F_{2,0,105,0}=31.24$, $p<.001$, $\omega^2=.37$; IE: $F_{6,4,334,1}=3.58$, $p<.01$, $\omega^2=.06$) und im Gesamtcortisol (HE: $F_{2,0,104,0}=19.05$, $p<.001$, $\omega^2=.27$; IE: $F_{5,6,292,6}=2.48$, $p<.05$, $\omega^2=.05$) sowie eine entsprechende Tendenz im ACTH (HE: $F_{2,0,100,0}=2.40$, $p=.10$, $1-\beta=.80$; IE: $F_{3,6,178,4}=2.47$, $p=.053$, $1-\beta=.53$). Der nur tendenzielle Effekt im ACTH ist dennoch inhaltlich interessant, da die Interpretation der Höhe des Zusammenhangs daran relativiert werden muss, dass das Habituationskriterium anhand der freien Cortisolwerte entwickelt wurde. Bezüglich des freien und des Gesamtcortisols zeigte sich bei näherer Betrachtung wie schon für den ACTH₁₋₂₄-Test, dass dieser Effekt auf dem Unterschied zwischen Habituierten und Sensitivierern (freies Cortisol: $F_{1,0,77,0}=23.66$, $\omega^2=.25$; Gesamtcortisol: $F_{1,0,70,0}=13.45$, $\omega^2=.16$; beide $p<.001$) sowie Intermediären (freies Cortisol: $F_{1,0,89,0}=45.64$, $\omega^2=.34$; Gesamtcortisol: $F_{1,0,89,0}=29.80$, $\omega^2=.25$; beide $p<.001$) beruhte, wobei in beiden Fällen nur für das Gesamtcortisol eine signifikante Interaktion gefunden wurde (beide $F>3.34$, $p<.05$, $\omega^2>.04$). Zwischen Sensitivierern und Intermediären fanden sich keine entsprechenden Unterschiede (beide $F<.08$, n.s., $1-\beta>.47$).

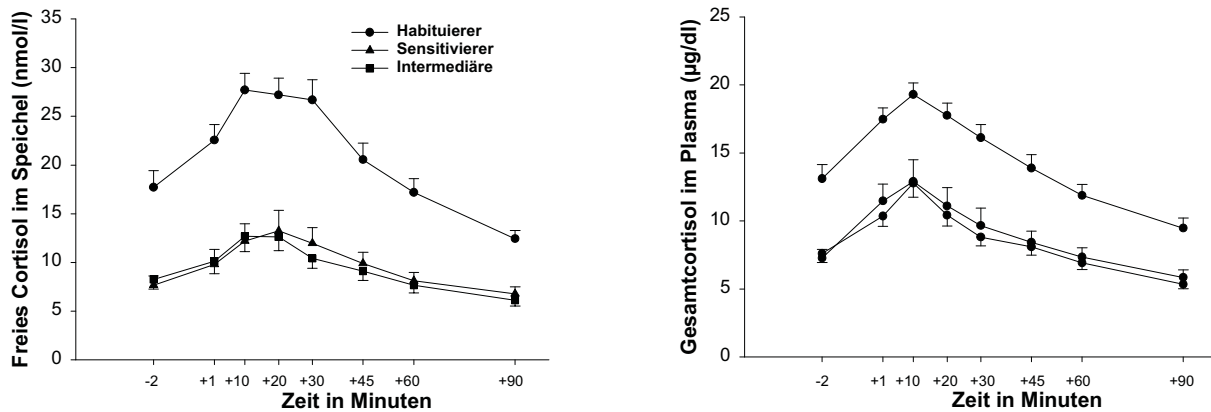


Abbildung 38: Verlauf der freien Cortisolspiegel und des Gesamtcortisols im TSST 1 in Abhängigkeit von der Habituationsneigung.

Der subjektive Eindruck, dass die Erstreaktion im TSST eine Vorhersagekraft für die Habituationsneigung hat, wurde zunächst dadurch bestätigt, dass die AUC im TSST 1 mit dem HAB-Maß sehr hoch korrelierte ($r = -.85$, $p < .001$). Die weitere Analyse der Vorhersagekraft von TSST 1 bezüglich der Habituationsneigung wurde mittels multipler linearer Regressionsanalyse durchgeführt, wobei als Prädiktorvariable die AUC im TSST 1 und als Kriteriumsvariable der Anstieg der AUCs über die drei TSSTs (HAB) spezifiziert wurden. Es zeigte sich, dass eine signifikante inhaltliche Ursache-Wirkungsbeziehung zwischen den beiden Variablen bestand. Der Determinationsquotient (adjustiertes $R^2 = .72$) lässt sich dahingehend deuten, dass 72% der Varianz der Variable HAB durch die AUC in TSST 1 erklärt werden können. Der Einfluss des Prädiktors AUC in TSST 1 erwies sich als signifikant (β -Gewicht = $-.70$, $t = -16.54$, $p < .001$). Das Streudiagramm mit der eingezeichneten Regressionsgeraden ist in Abbildung 39 dargestellt.

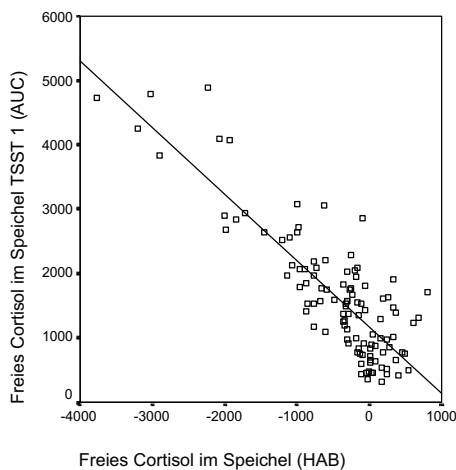


Abbildung 39: Zusammenhang zwischen der freien Cortisolreaktion (AUC) im TSST 1 und der Habituationsneigung.

Zusammenfassend bestätigt dieser Befund den gewonnenen Eindruck einer erhöhten Sensitivität der Nebennierenrinde auf Stimulation mit ACTH bei Habituierten. Ferner zeigen die Daten, dass die Habituationsneigung durch die TSST-Erstexposition vorhergesagt werden kann.

5.5.2.3 Einfluss der Habituationsneigung auf den Dexamethason-Suppressionstest

Die Habituationsneigung steht in klarem Zusammenhang zu den im Dexamethason-Suppressionstest erhobenen Cortisolprofilen. Sowohl für die Aufwachreaktion ($F_{2,0,102,0}=5.27$, $\omega^2=.09$) als auch für das Tageskurzprofil ($F_{2,0,100,0}=5.38$, $\omega^2=.10$; beide $p<.01$) fand sich ein signifikanter Einfluss der Habituationsneigung auf den Verlauf der Cortisolwerte. Dieser Unterschied ist erklärbar durch die deutlich höheren Cortisolwerte der Sensitivierer, die sich sowohl in der Aufwachreaktion als auch im Tageskurzprofil von den Werten der Habituiierer (beide $F>9.70$, beide $p<.01$, beide $\omega^2=.13$) und Intermediären (beide $F>4.79$, beide $p<.05$, beide $\omega^2>.09$) signifikant unterschieden. Die Werte der Habituiierer hingegen unterschieden sich nicht von den Werten der Intermediären (beide $F<.49$, n.s., $1-\beta>.75$). Dieser Befund spricht für eine verringerte Feedbacksensitivität der Sensitivierer (vgl. Abbildung 40).

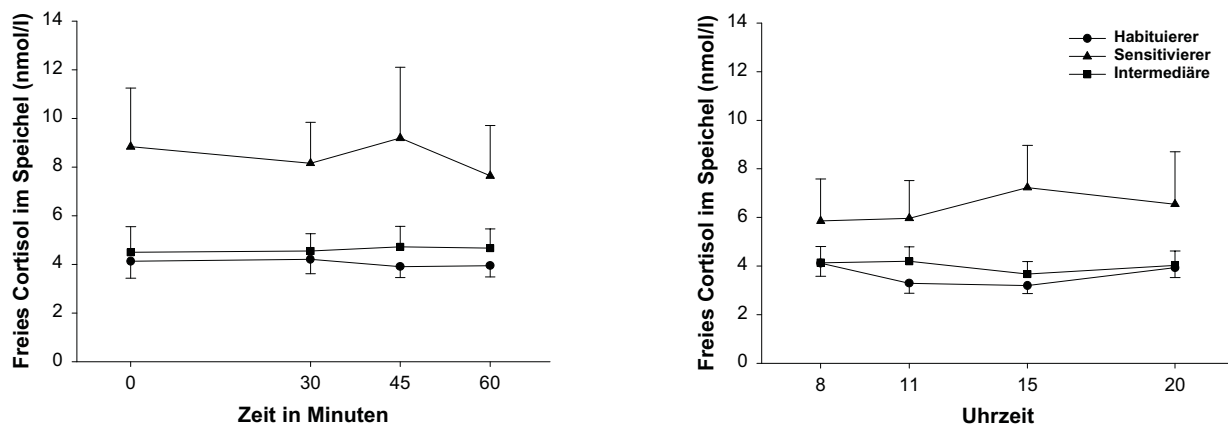


Abbildung 40: Verlauf der freien Cortisolspiegel in der Aufwachreaktion und im Tageskurzprofil nach Dexamethasongabe in Abhängigkeit von der Habituationsneigung.

Die basal erhobenen Aufwachreaktionen und Tageskurzprofile schienen unabhängig von der Habituationsneigung zu sein. Die varianzanalytische Auswertung zeigte hier keinen Einfluss der Habituationsneigung auf die über die vier Untersuchungstage gemittelten Werte (beide $F<1.85$, n.s., $1-\beta>.71$).

Zusammenfassend lässt sich festhalten, dass die Habituationsneigung über die drei TSST-Expositionen einen Einfluss auf die hormonelle Reaktion in anderen Stimulationsuntersuchungen hatte. Es zeigte sich, dass Habituiierer eine erhöhte adrenale Sensitivität für ACTH und Sensitivierer eine verringerte Feedbacksensitivität auf hypophysärer Ebene aufweisen. Ein Effekt der Habituationsneigung auf die basalen Hormonwerte konnte hingegen nicht aufgezeigt werden. Die Varianz in der Habituationsneigung selbst war zu 72% durch die Reaktion in der TSST-Erstexposition erklärbar.

5.5.3 Einfluss der Habituationsneigung auf die kardiovaskulären Parameter

Die Habituationsneigung beeinflusste weder den Herzratenverlauf der TSST-Erstexposition ($F_{2,0,93,0}=1.27$, n.s., $1-\beta=.74$) noch die über die drei Tage gemittelten Reaktionen ($F_{2,0,74,0}=.42$, n.s., $1-\beta=.54$).

Ähnlich war die Befundlage bezüglich des systolischen Blutdrucks. Zwar wurde für die über die drei Tage gemittelte Reaktion das Signifikanzniveau nur knapp verpasst ($F_{2,0,93,0}=3.08$, $p=.051$, $1-\beta=.72$), jedoch konnte für die TSST-Erstreaktion kein Zusammenhang aufgezeigt werden ($F_{2,0,99,0}=1.40$, n.s., $1-\beta=.81$). Der Zusammenhang zur über die Tage gemittelten TSST-Reaktion war auf die niedrigeren Werte der Intermediären zurückzuführen, die sich von den Habituierten signifikant ($F_{1,0,81,0}=5.60$, $p<.05$, $\omega^2=.07$) und von den Sensitivierern tendenziell unterschieden ($F_{1,0,42,0}=3.26$, $p=.08$, $1-\beta=.44$). Habituierte und Sensitivierere unterschieden sich nicht ($F_{1,0,63,0}=.12$, n.s., $1-\beta=.62$).

Der deutlichste Zusammenhang zeigte sich für den diastolischen Blutdruck, wobei auch hier bezüglich der TSST Erstreaktion nur eine Tendenz aufgezeigt werden konnte (TSST gesamt: $F_{2,0,92,0}=3.08$, $p<.05$, $\omega^2=.09$; TSST 1: $F_{2,0,98,0}=2.67$, $p=.07$, $1-\beta=.68$). Eine weitere Analyse der Daten zeigte parallel zu den Befunden im systolischen Blutdruck, dass dieser Unterschied auf die niedrigeren Werte der Intermediären im Vergleich zu den Habituierten (TSST1: $F_{1,0,84,0}=3.15$, $p=.08$, $1-\beta=.91$; TSST gesamt: $F_{1,0,80,0}=9.12$, $p<.01$, $\omega^2=.10$) und Sensitivierern (TSST1: $F_{1,0,46,0}=4.95$; TSST gesamt: $F_{1,0,42,0}=4.84$, beide $p<.05$, beide $\omega^2=.10$) zurückzuführen war. Habituierte und Sensitivierere unterschieden sich in keinem der Vergleiche (alle $F<.87$, n.s., $1-\beta>.71$). In Abbildung 41 ist der Einfluss der Habituationsneigung auf den Verlauf des systolischen und diastolischen Blutdrucks gemittelt über die drei TSST Expositionen dargestellt.

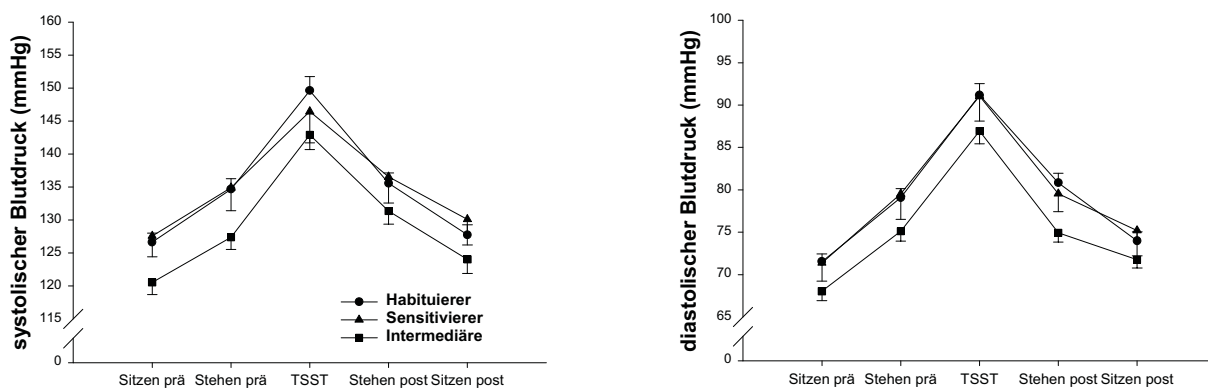


Abbildung 41: Reaktivität des systolischen und des diastolischen Blutdrucks in Abhängigkeit von der Habituationsneigung.

Zu einer Klärung der Frage, warum gerade die Intermediäre geringere Blutdruckreaktionen zeigten, wurde erneut das Response-Kriterium herangezogen. Es zeigte sich, dass in der Gesamtstichprobe sieben Probanden an keinem der drei Untersuchungstage das Responsekriterium (Anstieg um 2.5 nmol/l freies Cortisol) erfüllten und dass sechs dieser Probanden zur Gruppe der Intermediären gehörten. Wurden diese sieben Probanden von der Analyse ausgeschlossen, fand sich kein einziger signifikanter Zusammenhang mehr zwischen der Habituationsneigung und den kardiovaskulären Maßen. Vermutlich handelte es sich bei den sieben ausgeschlossenen Personen um Teilnehmer, die durch die TSST-Exposition nicht gestresst wurden und somit auch eine niedrigere Blutdruckreaktion zeigten.

Zusammenfassend kann festgehalten werden, dass der Einfluss der Habituationsneigung auf die kardiovaskuläre Reaktion relativ gering ist. Für die Herzrate konnten keinerlei Zusammenhänge gefunden werden und die für den Blutdruck gefundenen Zusammenhänge verschwanden bei Ausschluss jener Personen, die auf keine der drei TSST-Expositionen eine inhaltlich bedeutende Reaktion zeigten.

5.5.4 Zusammenhang der Habituationsneigung mit psychologischen Variablen

Bei der Beschreibung der Veränderung der akuten subjektiven Befindlichkeit durch die TSST-Expositionen fiel als besonders interessantes Ergebnis auf, dass die erste Exposition zu einer Erhöhung der Zustandsangst führte, die beiden folgenden TSST-Expositionen jedoch nicht (vgl. Kap. 5.2.2.4). Dieses Ergebnis parallelisiert den Befund der hormonellen Stressreaktion in der Gesamtgruppe, wo für TSST 1 ein signifikant höherer Anstieg gefunden wurde als für TSST 2 und TSST 3 (vgl. Kap. 5.2.2.1). Es stellt sich die Frage, ob die aufgedeckten unterschiedlichen Habituationsneigungen sich auch in der Veränderung der STAI-state-Werte widerspiegeln.

Bei einer korrelativen Überprüfung zeigte sich ein sehr geringer Zusammenhang zwischen der Habituationsneigung und dem STAI-state. Die Korrelationen für die Einzeltage sowie gemittelt über die drei Expositionen schwankten im Bereich von $r=-.09$ bis $r=.05$ (n.s.), einzig der Zusammenhang zum STAI-state prä im TSST 1 lag mit $r=-.21$ ($p=.03$) höher, verpasste jedoch nach Bonferroni- α -Korrektur ebenfalls das Signifikanzniveau. T-Tests für abhängige Stichproben zeigten damit übereinstimmend einen signifikanten Anstieg der Zustandsangst nur bei der ersten TSST-Exposition bei Habituierten ($t_{53}=-4.59$, $p<.01$, $\omega^2=.16$), Sensitivierern ($t_{15}=-3.31$, $p<.05$, $\omega^2=.24$) und bei Intermediären ($t_{34}=-3.29$, $p<.01$, $\omega^2=.22$). In der Gruppe der Sensitivierer zeigte sich ferner ein signifikanter Anstieg der prä-Werte von TSST 1 zu TSST 2 ($t_{15}=-3.28$, $p<.05$, $\omega^2=.23$), was im psychologischen Sinne darauf hindeutet, dass Personen, deren endokrine Stressreaktion sensitiviert, der Erstexposition mit deutlich geringerer Erwartungsangst gegenübertraten als Personen die habituierten oder deren Reaktion sich nicht veränderte. Die Veränderung der Zustandsangst durch die dreimalige TSST-Exposition getrennt nach Habituierten, Sensitivierern und Intermediären ist in Abbildung 42 dargestellt.

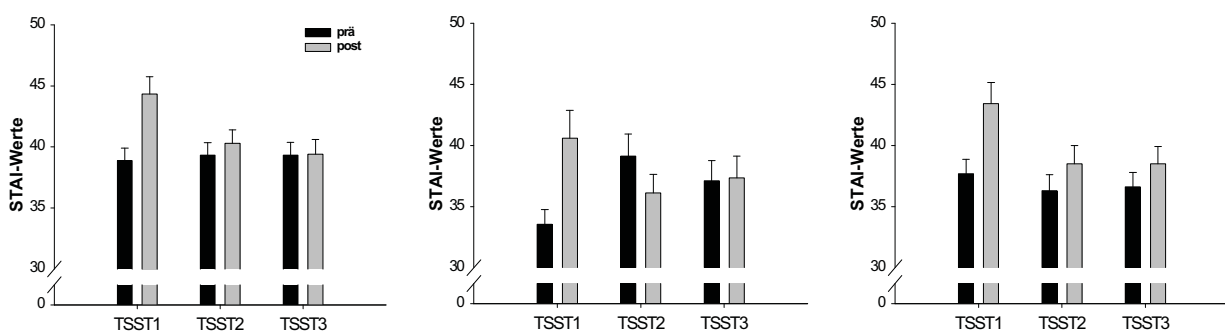


Abbildung 42: Veränderung der Zustandsangst durch die dreimalige TSST-Exposition bei Habituierten (links), Sensitivierern (Mitte) und Intermediären (rechts).

Es bestand ein erstaunlich geringer Zusammenhang zwischen der Habituationsneigung und den erhobenen psychometrischen Trait-Maßen. Insbesondere wurde nicht eine signifikante Korrela-

tion zu den Skalen der Stressfragebögen TICS, MESA und PSS ($r=-.19$ bis $r=.12$, alle n.s.) aufgedeckt. In den Skalen der übrigen Fragebögen wurden einige wenige, signifikante Zusammenhänge gefunden (alle $r<.30$). Da diese jedoch inhaltlich nicht miteinander zu verbinden waren und ferner das Signifikanzniveau nach entsprechender Bonferroni- α -Korrektur verschwand, wurden diese Befunde hier nicht weiter diskutiert.

5.6 Erblichkeit der untersuchten Merkmale

Im folgenden Kapitel wird untersucht, inwieweit genetische und Umweltfaktoren einen Einfluss auf die in dieser Arbeit erhobenen endokrinen (Kap. 5.6.1) und kardiovaskulären (Kap. 5.6.2) Parameter haben; ferner werden die eingesetzten stressbezogenen Fragebögen TICS, MESA und PSS in Hinblick auf diese Fragestellung untersucht (Kap. 5.6.3). Für einige der hier erhobenen Parameter, namentlich die Aufwachreaktion, das Tageskurzprofil sowie die drei oben genannten Fragebögen liegen auch Daten aus anderen Studien vor, so dass aufgrund der erhöhten Probandenzahl eine weitergehende Auswertung der Daten anhand von Strukturgleichungsmodellen vorgenommen werden kann. Die Ergebnisse dieser Auswertungen werden in den entsprechenden Kapiteln dargestellt.

5.6.1 Die Erblichkeit der endokrinen Maße

Im folgenden Kapitel werden zunächst Befunde zu einer möglichen genetischen Beeinflussung der erhobenen endokrinen Maße im ACTH₁₋₂₄-Test (Kap. 5.6.1.1) und im TSST (Kap. 5.6.1.2) dargestellt. Die Befunde bezüglich der in beiden Untersuchungsverfahren erhobenen CBG-Spiegel werden aus didaktischen Gründen in einem eigenen Kapitel dargestellt (Kap. 5.6.1.3). Eine mögliche Erblichkeit in Hinblick auf die Aufwachreaktionen und Tageskurzprofile wird in Kapitel 5.6.1.4 untersucht.

Die Auswertung der Daten wurde vornehmlich anhand der erhobenen Gesamt- und Anstiegsmaße vorgenommen, für welche die Intrapaar-Korrelation (r_i) der monozygoten und dizygoten Zwillingspaare berichtet werden. Die Angabe der Indices für den Einfluss genetischer Faktoren (h^2), gemeinsamer Umwelt (c^2) und spezifischer Umwelt und Messfehler (e^2) stellt jeweils nur einen groben Schätzer der jeweiligen Varianzaufklärung dar, so dass ferner eine Bewertung der Höhe der Heritabilität nach den in Kapitel 4.4.3.2 definierten Kriterien vorgenommen wird, die als Diskussionsgrundlage dienen soll. Zur Veranschaulichung der Ergebnisse wird die Erbschätzung für die Gesamt- und Anstiegsmaße ferner grafisch dargestellt. Um einen präziseren Eindruck über die Datenlage zu bieten, wird am Ende jedes Kapitels eine grafische Darstellung der aufgedeckten Intrapaar-Korrelationen bezüglich jedes einzelnen Messzeitpunktes vorgenommen.

5.6.1.1 Der ACTH₁₋₂₄-Test

Die Schätzung der Erblichkeit des freien und des Gesamtcortisols im Rahmen des ACTH₁₋₂₄-Tests erfolgte anhand der berechneten Gesamt- und Anstiegsmaße AUC und PEAK im Sensitivitäts- und Kapazitätstest. Das Ergebnis bezüglich der AUC ist zunächst in Tabelle 7 dargestellt.

Tabelle 7: Intrapaar-Korrelationskoeffizienten und Erblichkeitsschätzungen für das Gesamtmaß AUC im freien und im Gesamtcortisol des ACTH₁₋₂₄-Tests

		r _i (MZ)	r _i (DZ)	Gen. Effekt	h ²	c ²	e ²
Freies Cortisol	1 µg ACTH	.72**	.71**	-	.02	.70	.28
	250 µg ACTH	.74**	.75**	-	0 (-.02) ⁱ	.74	.26
Gesamt-cortisol	1 µg ACTH	.72**	.33	++	.78	0 (-.06)	.28
	250 µg ACTH	.58	.24	++	.68	0 (-.10)	.42

**signifikant auf dem 1%-Niveau; r_i=Intrapaarkorrelation, MZ=monozygote Zwillinge, DZ=dizygote Zwillingspaare, Gen.Effekt=Genetischer Effekt, h²=geschätzte Heritabilität, c²=geschätzter Einfluss gemeinsamer Umwelt, e²=geschätzter Einfluss spezifischer Umwelt und Messfehler; h², c², e² und r_i<0 oder >1 sind nicht definiert und werden entsprechend als 0 oder 1 interpretiert.

Für das freie Cortisol konnte sowohl nach Gabe von 1 µg als auch nach Gabe von 250 µg ACTH₁₋₂₄ eine signifikante Ähnlichkeit innerhalb der monozygoten wie auch der dizygoten Zwillingspaare gefunden werden, was dazu führte, dass ein Einfluss genetischer Faktoren im Sinne des Koeffizienten h² nicht aufzudecken war. Die hohen c²-Werte sprechen eher für einen wichtigen Einfluss der gemeinsamen Umwelt der Paare. Als Alternativerklärung ist denkbar, dass die Gene, die an der Ausprägung der Gesamtfreisetzung (AUC) des freien Cortisols in diesen beiden Stimulationsexperimenten beteiligt waren, interindividuell nur wenig variierten. Für das Gesamtcortisol waren die berechneten Intrapaaarkorrelationen der dizygoten Zwillingspaare niedriger, so dass ein deutlicher genetischer Einfluss auf die AUC nach beiden Stimulationen aufgedeckt werden konnte. Dies lässt vermuten, dass nicht die durch ACTH₁₋₂₄ provozierte Gesamtfreisetzung von (freiem) Cortisol aus der NNR, sondern der Prozess der Bindung des freien Cortisols an die Bindungsproteine von genetischen Faktoren moduliert wurde.

Die bei einem entsprechenden Vergleich des Anstiegsmaßes PEAK gefundenen Ergebnisse sind zunächst in Tabelle 8 zusammenfassend dargestellt.

Tabelle 8: Intrapaar-Korrelationskoeffizienten und Erblichkeitsschätzungen für das Anstiegsmaß PEAK im freien und im Gesamtcortisol des ACTH₁₋₂₄-Tests

		r _i (MZ)	r _i (DZ)	Gen. Effekt	h ²	c ²	e ²
Freies Cortisol	1 µg ACTH	.51	.70**	-	0 (-.38)	.51	.49
	250 µg ACTH	.70**	.18	++	1 (1.04)	0 (-0.30)	.30
Gesamt-cortisol	1 µg ACTH	.29	.50	-	0 (-0.42)	.29	.71
	250 µg ACTH	.53	.40	(+)	.26	.27	.47

** signifikant auf dem 1%-Niveau; Legende vgl. Tabelle 7

Im Vergleich zu den Befunden für die AUC lagen die Intrapaarähnlichkeiten sowohl der monozygoten als auch der dizygoten Zwillingspaare insgesamt etwas niedriger. Im Sensitivitätstest war eine Beeinflussung des Cortisolanstiegs (PEAK) durch genetische Faktoren nicht zu erkennen; es zeigte sich sogar eine höhere Intrapaarähnlichkeit der dizygoten Zwillinge. Im Kapazitätstest hingegen deuteten die gefundenen Intrapaaarkorrelationen darauf hin, dass der PEAK im freien Cortisol deutlich und im Gesamtcortisol moderat unter genetischem Einfluss stand. Diese Ergebnisse sprechen dafür, dass ein Einfluss genetischer Faktoren umso deutlicher sichtbar wird, je stärker die erfolgende Stimulation war.

Zur Veranschaulichung der oben dargestellten Befunde sind in Abbildung 43 die ermittelten Intrapaaarkorrelationen der monozygoten und dizygoten Zwillingspaare für die Gesamt- und Anstiegsmaße dargestellt.

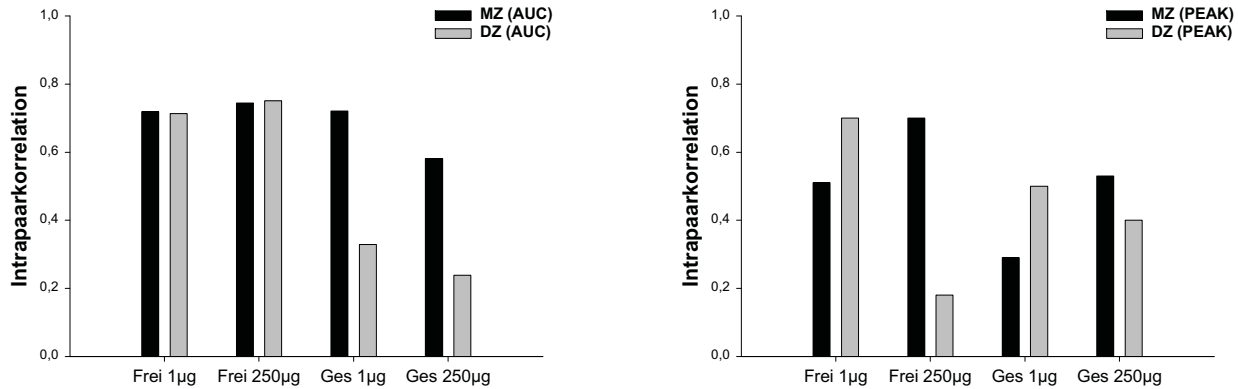


Abbildung 43: Intrapaaarkorrelationen bei monozygoten und dizygoten Zwillingspaaren bezüglich der Gesamtfreisetzung (AUC; links) und des Anstiegs (PEAK; rechts) von freiem Cortisol (Frei) und Gesamtcortisol (Ges) nach Stimulation mit 1 µg und 250 µg ACTH₁₋₂₄.

Die grafische Darstellung der Intrapaaarkorrelationen in allen Einzelwerten im Sensitivitätstest und Kapazitätstest (Abbildung 44) illustriert die oben dargestellten Befunde, die auf höhere Erblichkeiten für das Gesamtcortisol bezüglich der AUC (im Vergleich zum freien Cortisol; vgl. Tabelle 7) und auf höhere Erblichkeiten für den Kapazitätstest bezüglich des PEAK hindeuten (im Vergleich zum Sensitivitätstest; vgl. Tabelle 8). Entsprechend zeigt der Vergleich der Einzelwerte insbesondere im Gesamtcortisol des Kapazitätstests deutliche Ähnlichkeitsunterschiede zwischen monozygoten und dizygoten Paaren. Im Gesamtcortisol werden Heritabilitäten von $h^2 > .40$ zu den Messzeitpunkten +60 Minuten bis +150 Minuten erzielt. Für das freie Cortisol erreichen nur die Heritabilitäten zu den Messzeitpunkten +105 Minuten und +120 Minuten dieses Ausmaß. Bezüglich der Einzelwerte gilt die Einschränkung, dass Erblichkeitsschätzungen nur sehr grobe Schätzer darstellen, natürlich noch mehr als für die Gesamt- und Anstiegsmaße.

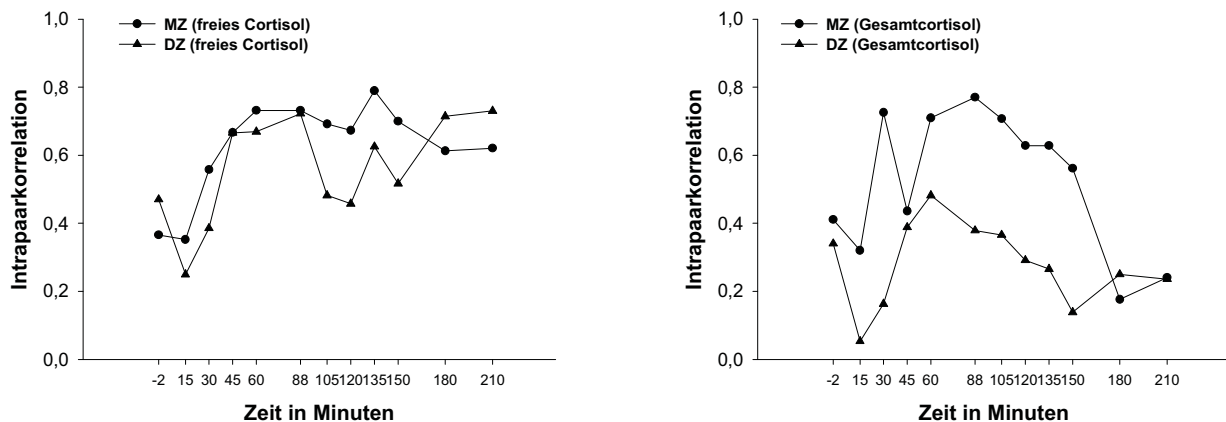


Abbildung 44: Intrapaaarkorrelationen der Einzelwerte im freien Cortisol (links) und im Gesamtcortisol (rechts) des ACTH₁₋₂₄-Tests bei monozygoten und dizygoten Zwillingspaaren.

5.6.1.2 Der TSST

Analog zum Vorgehen im ACTH₁₋₂₄-Test erfolgte die Schätzung der genetischen Beeinflussung des freien Cortisols, des Gesamtcortisols und des ACTHs anhand der Maße AUC und PEAK. Zunächst wird das Ergebnis bezüglich der AUC in Tabelle 9 dargestellt.

Tabelle 9: Intrapaar-Korrelationskoeffizienten und Erblichkeitsschätzungen für das Gesamtmaß AUC im freien Cortisol, im Gesamtcortisol und im ACTH in den drei Einzelexpositionen, gemittelt über alle Tage und bezüglich der Habituationsneigung

		$r_i(\text{MZ})$	$r_i(\text{DZ})$	Gen. Effekt	h^2	c^2	e^2
Freies Cortisol	TSST 1	.38	.34	-	.08	.30	.62
	TSST 2	.70**	.42	+	.56	.14	.30
	TSST 3	.78**	.27	++	1 (1.02)	0 (-.24)	.22
	TSST ges.	.67*	.29	++	.76	0 (-.09)	.33
Gesamtcortisol	TSST 1	.51	.35	(+)	.32	.19	.49
	TSST 2	.58	.40	(+)	.36	.22	.42
	TSST 3	.66*	.17	++	.98	0 (-.32)	.34
	TSST ges.	.72**	.26	++	.92	0 (-.20)	.28
ACTH	TSST 1	.17	.15	-	.04	.13	.83
	TSST 2	.63*	.04	++	1 (1.18)	0 (-.55)	.37
	TSST 3	.66*	.13	++	1 (1.06)	0 (-.40)	.34
	TSST ges.	.68**	.10	++	1 (1.16)	0 (-.48)	.32
Habituation (AUC) der freien Cortisolreaktion		.25	.33	-	0 (-.16)	.25	.75

* signifikant auf dem 5%-Niveau, ** signifikant auf dem 1%-Niveau; Legende vgl. Tabelle 7

Bei der TSST-Erstexposition zeigten weder die monozygoten ($r_i=.17$ bis $r_i=.51$; alle n.s.) noch die dizygoten Zwillingspaare ($r_i=.15$ bis $r_i=.35$; alle n.s.) hohe Ähnlichkeiten in ihrer Reaktion im freien Cortisol, Gesamtcortisol oder ACTH. Bei wiederholter TSST-Exposition zeigte sich jedoch übereinstimmend in allen erhobenen Parametern eine deutliche Zunahme der Intrapaar Korrelationen hin zu signifikanten Zusammenhängen bei den monozygoten Zwillingen, während die Intrapaar Korrelationen der dizygoten Zwillingspaare sich wenig und unsystematisch veränderten und zu keinem Zeitpunkt das Signifikanzniveau erreichten. Auch gemittelt über die drei Expositionen lagen die Intrapaar Korrelationen der monozygoten Zwillingspaare ($r_i=.67$ bis $r_i=.72$; alle $p<.05$) stets höher als die der dizygoten Zwillingspaare ($r_i=.10$ bis $r_i=.29$; alle n.s.). Dieser überraschend deutliche Befund weist darauf hin, dass existierende genetische Faktoren bei der Erstexposition von situativen Faktoren überlagert werden und mit steigender Gewöhnung an die TSST-Exposition genetische Faktoren immer mehr an Bedeutung gewinnen und der Einfluss von Umweltfaktoren (auch widergespiegelt durch die abfallende Höhe der Maße c^2 und e^2) eine immer geringer werdende Rolle spielt. Bezüglich der Habituationsneigung zeigten weder die monozygoten noch die dizygoten Zwillingspaare eine hohe Ähnlichkeit. Offensichtlich wurden sich die monozygoten Paare zwar in ihrer Stressreaktion über die drei Expositionen hinweg immer ähnlicher, jedoch ähnelten sie sich nicht in ihrer Anpassung an den TSST über die drei Expositionen hinweg. Abbildung 45 verdeutlicht die Entwicklung der Intrapaar Korrelationen bezüglich der AUC im freien Cortisol, im Gesamtcortisol und im ACTH grafisch.

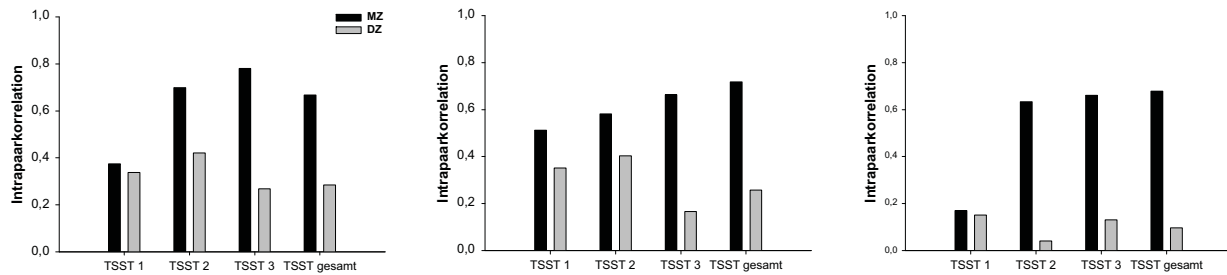


Abbildung 45: Intrapaar-Korrelationen bei monozygoten und dizygoten Zwillingspaaren bezüglich der Gesamtfreisetzung (AUC) von freiem Cortisol (links), Gesamtcortisol (Mitte) und im ACTH (rechts) in den drei TSST-Expositionen und gemittelt über die drei Expositionen.

Die Ergebnisse für das Anstiegsmaß PEAK sind zunächst zusammenfassend in Tabelle 10 dargestellt:

Tabelle 10: Intrapaar-Korrelationskoeffizienten und Erblichkeitsschätzungen für das Anstiegsmaß PEAK im freien Cortisol, im Gesamtcortisol und im ACTH für die drei TSST-Expositionen und gemittelt über alle Tage

		$r_i(\text{MZ})$	$r_i(\text{DZ})$	Gen. Effekt	h^2	c^2	e^2
Freies Cortisol	TSST 1	.35	.15	+	.40	0 (-.05)	.65
	TSST 2	.15	.17	-	0 (-.04)	.19	.85
	TSST 3	.56	.20	++	.72	0 (-.16)	.44
	TSST ges.	.51	.01	++	1.00	0 (-.49)	.49
Gesamtcortisol	TSST 1	.41	0 (-.22)	++	.82	0 (-.39)	.59
	TSST 2	.46	.21	+	.50	0 (-.04)	.54
	TSST 3	.25	.52	-	0 (-.54)	.25	.75
	TSST ges.	.67*	.10	++	1 (1.14)	0 (-.33)	.33
ACTH	TSST 1	.58	0 (-.43)	++	1 (1.16)	0 (-.42)	.42
	TSST 2	.68**	0 (-.09)	++	1 (1.36)	0 (-.32)	.32
	TSST 3	.23	.25	-	0 (-.04)	.23	.77
	TSST ges.	.70**	0 (-.18)	++	1 (1.40)	0 (-.30)	.30

* signifikant auf dem 5%-Niveau, ** signifikant auf dem 1%-Niveau; Legende vgl. Tabelle 7

Zunächst fällt auf, dass die aufgedeckten Intrapaar-Korrelationen bezüglich des PEAK niedriger lagen als die entsprechenden Intrapaar-Korrelationen für die AUC, was auch aufgrund der geringeren Anzahl signifikant gewordener Korrelationen deutlich wurde. Dennoch zeigte sich auch bezüglich des Maßes PEAK ein deutlicher Einfluss genetischer Faktoren auf die Freisetzung der Hormone. Insbesondere bei Mittelung der drei TSST-Expositionen lagen die Intrapaar-Korrelationen der monozygoten Zwillinge mit $r_i=.51$ (n.s.) für das freie Cortisol, $r_i=.67$ ($p<.05$) für das Gesamtcortisol und $r_i=.70$ ($p<.01$) für das ACTH in einem hohen Bereich, während die entsprechenden Intrapaar-Korrelationen der dizygoten Zwillingspaare deutlich niedriger lagen (alle $r_i=.10$, n.s.). Es ließ sich jedoch kein mit der AUC vergleichbares Muster ansteigender Ähnlichkeiten über die drei TSST-Expositionen hinweg aufzeigen. Im freien Cortisol ließ sich für die Zweitexposition und im Gesamtcortisol sowie im ACTH ließen sich für TSST 3 kein Einfluss genetischer Faktoren aufzeigen. Zur Veranschaulichung der Ergebnisse sind die Intrapaar-Korrelationen in Abbildung 46 grafisch dargestellt.

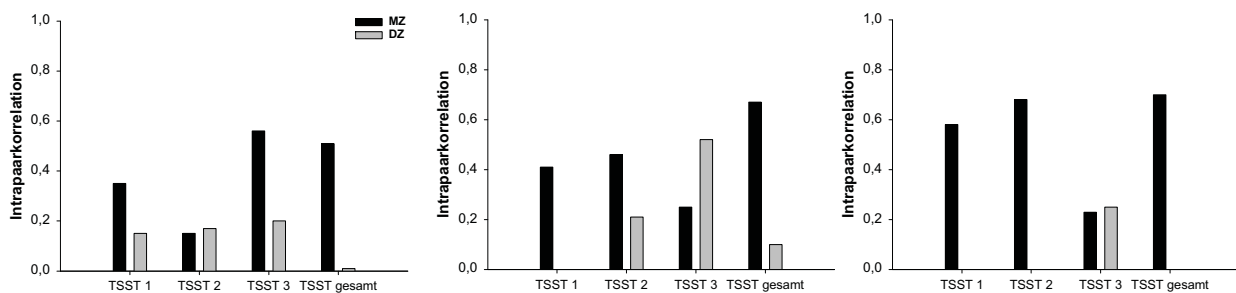


Abbildung 46: Intrapaaarkorrelationen bei monozygoten und dizygoten Zwillingspaaren bezüglich des Anstiegsmaßes (PEAK) von freiem Cortisol (links), Gesamtcortisol (Mitte) und im ACTH (rechts) in den drei TSST-Expositionen und gemittelt über die drei Expositionen.

Die Intrapaaarkorrelationen für jeden einzelnen Messzeitpunkt werden exemplarisch für das freie Cortisol dargestellt; die entsprechenden Grafiken für das Gesamtcortisol und das ACTH ergaben ein ähnliches Bild. Die Betrachtung der Intrapaaarkorrelationen bezogen auf die einzelnen Messzeitpunkte bestätigte die obigen Analysen. Über die TSST-Expositionen hinweg wurden sich die monozygoten Zwillingspaare immer ähnlicher und die Ähnlichkeitsunterschiede zwischen monozygoten und dizygoten Paaren immer größer, was sich auch in den gefundenen Heritabilitäten widerspiegelt. Während im TSST 1 nur zu einem Messzeitpunkt (+20 Minuten) ein $h^2 > .40$ gefunden wurde, war dies in TSST 2 schon zu drei Messzeitpunkten (+1, +10 und +20 Minuten) und in TSST 3 zu sechs Messzeitpunkten (-2, +1, +10, +20, +30 und +90 Minuten) der Fall (Abbildung 47).

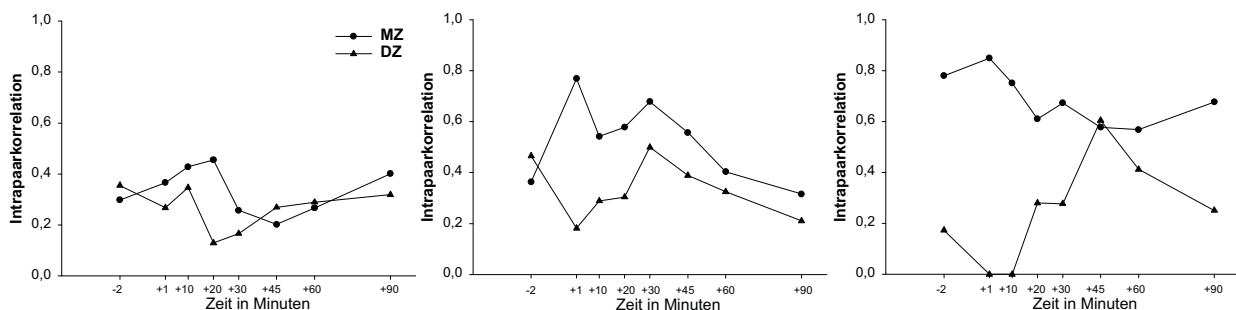


Abbildung 47: Intrapaaarkorrelationen der Einzelwerte im freien Cortisol in TSST 1 (links), TSST 2 (Mitte) und TSST 3 (rechts) bei monozygoten und dizygoten Zwillingspaaren.

Bei Betrachtung der über die drei Tage gemittelten Reaktionen wurden zu jedem einzelnen Messzeitpunkt in allen drei Bedingungen höhere Intrapaaarkorrelationen für die monozygoten im Vergleich zu den dizygoten Zwillingspaaren gefunden, was die klaren Befunde, die insbesondere in Zusammenhang mit den Auswertungen zur AUC gefunden wurden, unterstreicht. Im freien Cortisol wurde für fünf der acht Messzeitpunkte ein $h^2 > .40$ gefunden (+1, +10, +20, +30 und +90 Minuten), für das Gesamtcortisol und das ACTH wurde zu jedem Messzeitpunkt ein $h^2 > .40$ gefunden. In Abbildung 48 sind die Intrapaaarkorrelationen der über die drei TSST gemittelten Hormonreaktionen dargestellt.

Bezüglich des freien und des Gesamtcortisols gemittelt über die drei TSST Expositionen entstand ferner der Eindruck, dass die Intrapaaarkorrelationen der monozygoten Zwillingspaare

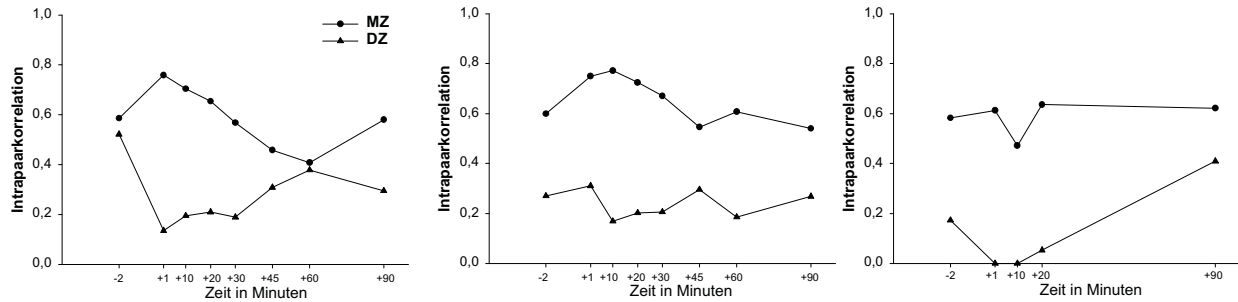


Abbildung 48: Intrapaar-Korrelationen der Einzelwerte im freien Cortisol (links), Gesamtcortisol (Mitte) und im ACTH (rechts) bei monozygoten und dizygoten Zwillingenpaaren.

während der Phase der höchsten Hormonkonzentration höher lagen als vor der Belastung und nach dem Abklingen der Hormonreaktion. Um diesen Zusammenhang zu verdeutlichen, wurden in Abbildung 49 der Verlauf des freien und des Gesamtcortisols gemittelt über die drei TSST-Expositionen abgetragen und jene Messzeitpunkte markiert, zu denen signifikante Intrapaar-Korrelationen bei den monozygoten Zwillingenpaaren gefunden wurden.

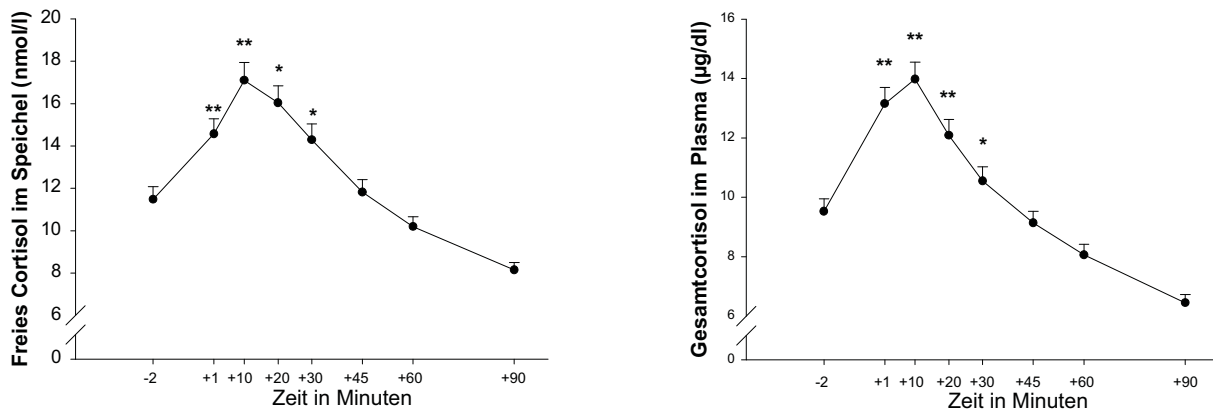


Abbildung 49: Verlauf des freien Cortisols (links) und des Gesamtcortisols (rechts) gemittelt über alle drei TSST-Expositionen. Zu den einzelnen Messzeitpunkten aufgedeckte signifikante Intrapaar-Korrelationen der monozygoten Zwillingenpaare wurden entsprechend markiert (*signifikant auf dem 5%-Niveau, **signifikant auf dem 1%-Niveau).

Offensichtlich war in der vorliegenden Stichprobe die Intrapaar-Ähnlichkeit der monozygoten Zwillingenpaare bezüglich des freien und des Gesamtcortisols gemittelt über die drei Expositionen unter Stimulationsbedingungen höher.

5.6.1.3 CBG

An allen Untersuchungstagen zeigte sich ein klarer Einfluss genetischer Faktoren auf das CBG. Für alle monozygoten Zwillingenpaare wurden signifikante Intrapaar-Korrelationen gefunden ($r_1=.72$ bis $r_1=.82$, alle $p<.01$; vgl. Tabelle 11), die deutlich höher waren als die für die dizygoten Zwillingenpaare aufgedeckten Korrelationen ($r_1=.32$ bis $r_1=.59$, alle n.s.). Die Heritabilitäten schwankten zwischen $h^2=.38$ und $h^2=.82$ und lagen somit in einem mittleren bis hohen Bereich. Wurden die CBG-Werte über die drei TSST-Expositionen oder über alle vier Untersuchungstage hinweg gemittelt, zeichnete sich eine Heritabilität von $h^2=.54$ ab. Somit kann zusammenfassend fest-

gehalten werden, dass es offensichtlich einen genetischen Beitrag zur Ausprägung der CBG-Konzentration gibt. Ferner ist zu vermuten, dass moduliert durch die Erbllichkeit im CBG in der Regel eine höhere Erbllichkeit im Gesamtcortisol verglichen mit dem freien Cortisol aufgedeckt werden konnte.

Tabelle 11: Intrapaar-Korrelationskoeffizienten und Erbllichkeitsschätzungen für das CBG an den vier Untersuchungstagen und gemittelt über die TSST-Expositionen sowie gemittelt über alle vier Untersuchungstage

		$r_i(\text{MZ})$	$r_i(\text{DZ})$	Gen. Effekt	h^2	c^2	e^2
Einzelwerte	ACTH ₁₋₂₄ -Test	.69**	.50	(+)	.38	.31	.31
	TSST 1	.73**	.32	++	.82	0 (-.09)	.18
	TSST 2	.72**	.53	(+)	.38	.19	.28
	TSST 3	.82**	.59	+	.46	.36	.18
gemittelte Werte	TSST gem.	.85**	.58	+	.54	.31	.15
	alle Tage gem.	.84**	.57	+	.54	.30	.16

** signifikant auf dem 1%-Niveau; Legende vgl. Tabelle 7

In Kapitel 5.6.1.1 wurde die Überlegung aufgestellt, dass die für das Gesamtcortisol gefundenen Heritabilitäten durch Kopplung des freien Cortisols an die Bindungsproteine moderiert sein könnten. Dies würde nahe legen, dass monozygote Zwillingspaare eine ähnlichere Konzentration des hier gemessenen Bindungsproteins CBG aufweisen als dizygote Zwillingspaare. Der moderate genetische Effekt ($h^2=.38$), der für das CBG erkennbar wird, stellt eine Bestätigung für diese Überlegung dar.

Auch zu den beiden ersten TSST-Expositionen zeigten sich höhere Erbllichkeiten im Gesamtcortisol im Vergleich zum freien Cortisol, wobei dieser Befund am dritten TSST-Tag nicht mehr repliziert werden konnte (vgl. Kap. 5.6.1.2). so dass sich der oben skizzierte Gedankengang in Hinblick auf die Befunde im TSST nur zum Teil aufrechterhalten lässt. In Hinblick auf die moderaten bis hohen Erbllichkeiten ($h^2=.38$ - $h^2=.82$), die für das CBG beobachtet wurden, kann jedoch auch hier, zumindest für die ersten beiden TSST-Expositionen, von einer Bestätigung der obigen Überlegung gesprochen werden.

5.6.1.4 Aufwachreaktion und Tageskurzprofil unter basalen Bedingungen

Wie bereits angesprochen, liegen für die Aufwachreaktion und das Tageskurzprofil auch Daten aus anderen Untersuchungen vor, so dass hier eine Stichprobengröße vorliegt, die eine Auswertung der Daten mittels Strukturgleichungsmodellen möglich macht. In Kapitel 5.6.1.4.1 wird zunächst wie in den Kapiteln zuvor eine Untersuchung möglicher Erbllichkeiten durch Ermittlung der Intrapaar-Korrelationen und Heritabilitätsschätzung vorgenommen. Danach wird unter Einbeziehung der Ergebnisse einer weiteren Untersuchung eine Auswertung mittels Strukturgleichungsmodellen vorgenommen.

5.6.1.4.1 Intrapaaorkorrelationen und Heritabilitätsschätzungen

Im folgenden Kapitel werden die Heritabilitäten zunächst für die Aufwachreaktion und danach für das Tageskurzprofil dargestellt. Zunächst werden die Ergebnisse bezüglich der Aufwachreaktion zusammenfassend dargestellt (Tabelle 12).

Tabelle 12: Intrapaar-Korrelationskoeffizienten und Erblichkeitsschätzungen für die Aufwachreaktion an vier Untersuchungstagen

		$r_i(\text{MZ})$	$r_i(\text{DZ})$	Gen. Effekt	h^2	c^2	e^2
AUC	Tag 1	.73**	.47	+	.52	.21	.27
	Tag 2	.44	.60	-	0 (-.32)	.44	.56
	Tag 3	.50	.30	+	.40	.10	.50
	Tag 4	.65*	.27	++	.76	0 (-.11)	.35
MnInc	Tag 1	.16	.30	-	0 (-.28)	.44	.84
	Tag 2	.10	.50	-	0 (-.80)	.90	.90
	Tag 3	.30	.07	+	.46	0 (-.16)	.70
	Tag 4	.44	0 (-.14)	++	.88	0 (-.44)	.56

* signifikant auf dem 5%-Niveau, ** signifikant auf dem 1%-Niveau; Legende vgl. Tabelle 7

Bezüglich der AUC zeigten sich an drei der vier Untersuchungstage höhere Intrapaaorkorrelationen der monozygoten im Vergleich zu den dizygoten Zwillingspaaren, was sich in allen drei Fällen in einem $h^2 = .40$ niederschlug. Für den MnInc waren nur für den dritten und vierten Untersuchungstag deutliche Erblichkeiten aufzudecken. Die in der Tabelle dargestellten Daten werden in Abbildung 50 veranschaulicht.

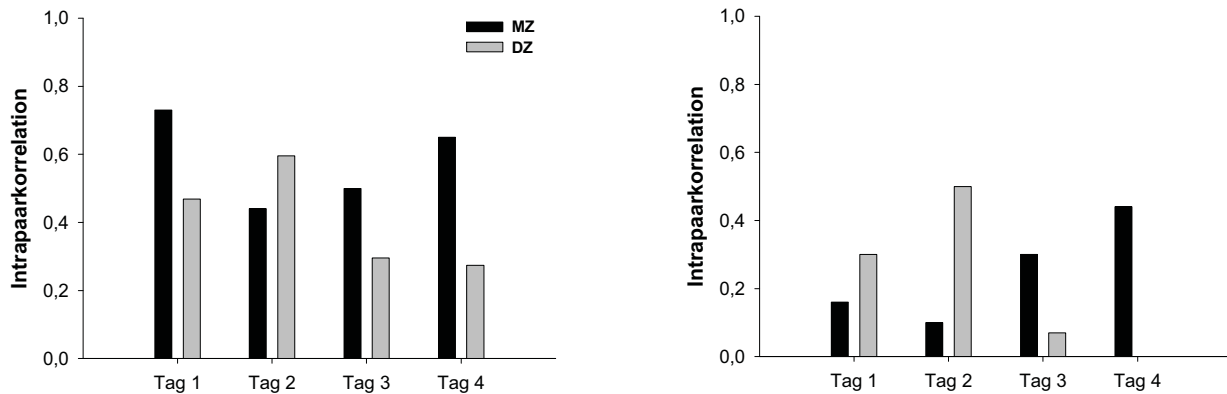


Abbildung 50: Intrapaaorkorrelationen der monozygoten und dizygoten Zwillingspaare für die vier Aufwachreaktionen (links: AUC, rechts: MnInc).

Die entsprechende Auswertung der Daten für das Tageskurzprofil weist auf vergleichsweise geringere Erblichkeiten hin und wird zunächst zusammenfassend in Tabelle 13 dargestellt.

Tabelle 13: Intrapaar-Korrelationskoeffizienten und Erblichkeitsschätzungen für das Tageskurzprofil an vier Untersuchungstagen

		$r_i(\text{MZ})$	$r_i(\text{DZ})$	Gen. Effekt	h^2	c^2	e^2
SUMM	Tag 1	.04	.41	-	0 (-.74)	.78	.96
	Tag 2	.09	.29	-	0 (-.40)	.49	.91
	Tag 3	.36	.23	(+)	.26	.10	.64
	Tag 4	.55	.31	+	.48	.07	.45
DIFF	Tag 1	.52	.12	++	.80	0 (-.28)	.48
	Tag 2	.13	.25	-	0 (-.24)	.13	.87
	Tag 3	.18	.42	-	0 (-.48)	.18	.82
	Tag 4	.54	.55	-	0 (-.02)	.56	.46

* signifikant auf dem 5%-Niveau, ** signifikant auf dem 1%-Niveau; Legende vgl. Tabelle 7

Die aufgedeckten Intrapaarrelationen der monozygoten und dizygoten Zwillingspaare waren insgesamt gering. Für den Summenwert wurde an zwei Tagen ein moderater beziehungsweise ein deutlicher Einfluss ermittelt, für den Differenzwert zeigte sich nur an einem der vier Tage ein klarer Effekt, so dass hier zusammenfassend von einem geringen Einfluss genetischer Faktoren gesprochen werden muss. In Abbildung 51 werden die oben berichteten Zusammenhänge zusammenfassend dargestellt.

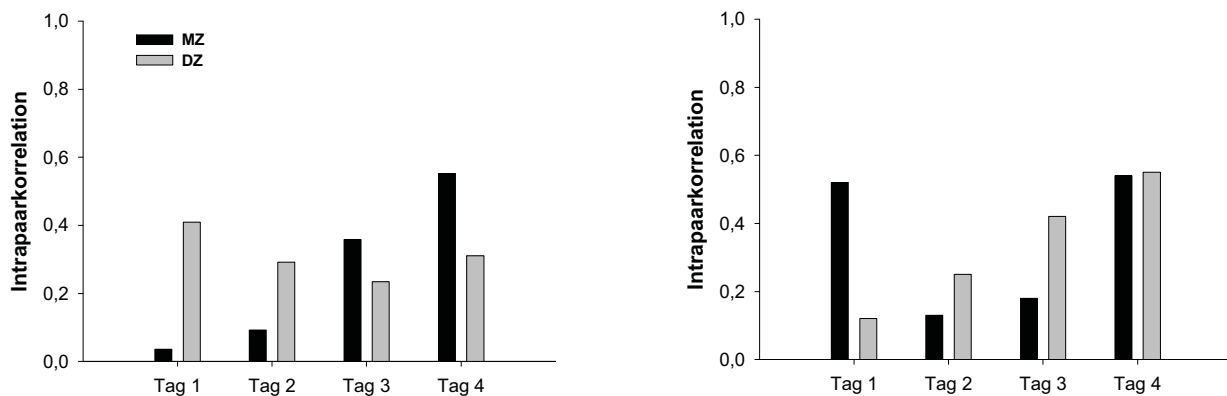


Abbildung 51: Intrapaarrelationen der monozygoten und dizygoten Zwillingspaare für die vier Tageskurzprofile (links: SUMM, rechts: DIFF).

Insgesamt können die Daten dahingehend beurteilt werden, dass bei allgemein niedrigen Intrapaarrelationen für die Aufwachreaktion ein moderater genetischer Effekt aufgedeckt werden konnte. Für das Tageskurzprofil muss hingegen die Schlussfolgerung gezogen werden, dass ein Einfluss genetischer Faktoren nicht zu erkennen ist. Bei der abschließenden Betrachtung der Einzelwerte in der über die Tage gemittelten Aufwachreaktion und dem über die Tage gemittelten Tageskurzprofil bestätigte sich dieser Eindruck. Bei allgemein höheren Intrapaarrelationen waren in der Aufwachreaktion die Ähnlichkeiten der monozygoten Paare zu jedem Messzeitpunkt höher als die der dizygoten Paare, während im Tageskurzprofil je nach Messzeitpunkt höhere Ähnlichkeiten bei den monozygoten oder den dizygoten Paaren gefunden wurden (vgl. Abbildung 52).

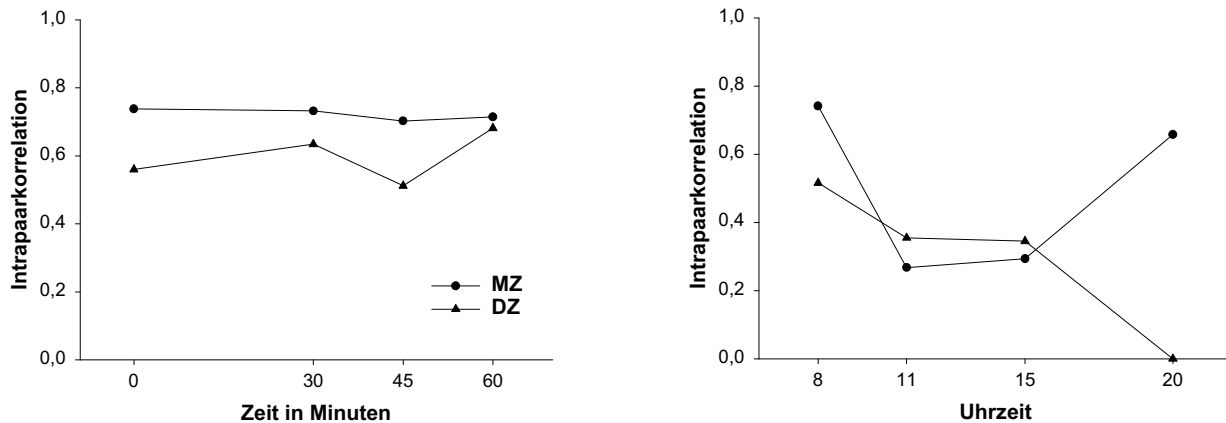


Abbildung 52: Intrapaaarkorrelationen der Einzelwerte im freien Cortisol der Aufwachreaktion (links) und des Tageskurzprofils (rechts), gemittelt über die vier Untersuchungstage.

5.6.1.4.2 Zwei Studien: Auswertung der Erblichkeiten mittels Strukturgleichungsmodellen

Im folgenden Kapitel wird überprüft, ob sich die aufgedeckten Heritabilitäten für die Aufwachreaktion und das Tageskurzprofil durch Strukturgleichungsmodelle bestätigen lassen. Da für die Anwendung von Strukturgleichungsmodellen eine Probandenzahl notwendig ist, welche die Anzahl der hier untersuchten Probanden überschreitet, werden die Daten aus einer weiteren Untersuchung hinzugezogen. Der Ergebnisdarstellung wird somit eine kurze Beschreibung der zugrunde liegenden Stichprobe vorangestellt.

5.6.1.4.2.1 Stichprobe

Zusätzlich zu den Probanden der vorliegenden Arbeit wurden die Aufwachreaktionen und Tageskurzprofile einer weiteren Stichprobe in diese Analyse mit aufgenommen, die sich mit der Frage der Erblichkeit dieser beiden Indices beschäftigte. Eine detaillierte Beschreibung der Ergebnisse dieser Untersuchung findet sich bei Wüst und Mitarbeitern (2000a). Teilnehmer dieser Arbeit waren 104 Zwillingspaare mit einem mittleren Alter von 19,6 Jahren (range: 8-64 Jahre). Die Zygosität der Paare wurde vergleichbar dem in der vorliegenden Arbeit dargestellten Verfahren mittels DNA-Analyse bestimmt und ergab 52 monozygote und 52 dizygote Paare. Die monozygote Gruppe setzte sich aus 62 weiblichen und 42 männlichen Teilnehmern zusammen. In der dizygoten Gruppe waren 52 Teilnehmer weiblich und 52 Teilnehmer männlich, wobei 26 Paare gleichgeschlechtlich und 26 Paare gegengeschlechtlich waren. Alle Probanden berichteten, gesund zu sein und mit Ausnahme oraler Kontrazeptiva keine Medikamente einzunehmen. Mit Erblichkeiten von $h^2=.48$ für die AUC und $h^2=.40$ für den $MnInc$ und ausbleibenden Hinweisen auf Erblichkeiten im Summen- ($h^2=.01$) und Differenzwert ($h^2=.20$) sind die Ergebnisse von Wüst und Mitarbeitern (2000a) mit den Resultaten dieser Studie im Großen und Ganzen vergleichbar.

Im folgenden Abschnitt werden die 58 Paare der vorliegenden Arbeit und die 104 Paare der Stichprobe von Wüst und Mitarbeitern (2000a) gemeinsam untersucht. Da in der Arbeit von Wüst und Mitarbeitern (2000a) eine Erhebung der Aufwachreaktion und des Tageskurzprofils an zwei aufeinander folgenden Tagen vorgenommen wurde, wurden aus der vorliegenden Arbeit

ebenfalls die beiden an aufeinander folgenden Tagen erhobenen Profile (Tag 1 und Tag 2) zur Datenanalyse herangezogen.

5.6.1.4.2 Erblichkeit

Die Untersuchung des Einflusses von genetischen und Umweltfaktoren in Hinblick auf die Aufwachreaktion wurde getrennt für jeden Messzeitpunkt und für die Gesamt- und Anstiegsmaße vorgenommen. Zur Erhöhung der Power wurde die Auswertung nicht getrennt für beide Tage, sondern in einem bivariaten Modell vorgenommen (vgl. Schmitz et al., 1998).

Während die Auswertung der Gesamt- und Anstiegsmaße detailliert dargestellt wird, wird aus Gründen der Übersichtlichkeit für die Analyse der Einzelwerte jeweils nur das Modell dargestellt, das die Daten am besten widerspiegelt. In einem ersten Schritt werden die Ergebnisse der Auswertung für die Aufwachreaktion in Tabelle 14 zusammenfassend dargestellt.

Tabelle 14: Parameterschätzungen für das Gesamt- und Anstiegsmaß der Aufwachreaktion

	Modell	A			C			E			χ^2	Δdf	p
		Tag1	Tag2	Cov	Tag1	Tag2	Cov	Tag1	Tag2	Cov			
AUC	ACE	.31	.07	.22	.40	.53	.66	.28	.40	.12	-	-	-
	AE	.72	.58	.89	-	-	-	.28	.42	.11	10.83	3	.013
	CE	-	-	-	.65	.59	.83	.35	.41	.17	3.70	3	.30
	E	-	-	-	-	-	-	1	1	1	110.59	6	.00
MnInc	ACE	.06	.03	.09	.33	.33	.62	.61	.64	.29	-	-	-
	AE	.41	.37	.79	-	-	-	.59	.63	.21	4.99	3	.17
	CE	-	-	-	.38	.35	.69	.62	.65	.31	.06	3	.99
	E	-	-	-	-	-	-	1	1	1	39.00	6	.00

A=additive genetische Einflüsse, C=gemeinsame Umwelt, E=spezifische Umwelt und Messfehler; Cov=Kovarianz; χ^2 =Modellanpassung mittels χ^2 -Test mit der Angabe der zugehörigen Signifikanz (p), Δdf =Zunahme der Freiheitsgrade bezogen auf das Modell ACE

Bei Betrachtung der Signifikanzen (p) zeigte sich, dass sowohl für die AUC als auch für den MnInc eine alleinige Erklärung durch das Modell E aufgrund des jeweils signifikanten χ^2 -Tests nicht möglich ist. Bei konservativem Vorgehen (Zugrundelegung des 5%-Signifikanzniveaus) kann für die AUC und den MnInc keine klare Entscheidung für oder gegen eines der Modelle AE oder CE getroffen werden. Bei Betrachtung des χ^2 -Wertes zeigt sich jedoch für beide Maße ein niedrigerer Wert für das Modell CE (AUC: $\chi^2=3.70$, MnInc: $\chi^2=.06$) als für das Modell AE (AUC: $\chi^2=10.83$, MnInc: $\chi^2=4.99$), so dass eine Präferenz für das Modell CE angenommen werden kann. Bei Betrachtung der Kovarianz zwischen den an beiden Tagen gebildeten Maßen ergibt sich somit für die AUC eine Varianzaufklärung von 83% und für den MnInc von 69% durch die gemeinsame Umwelt der Paare und eine Varianzaufklärung von 17% für die AUC und von 31% für den MnInc durch die geteilte Umwelt und den Messfehler. Bei einer Einzelbetrachtung der Tage ergibt sich eine Verringerung der Varianzaufklärung durch die gemeinsame Umwelt auf 65% (Tag 1) und 59% (Tag 2) für die AUC und auf 38% (Tag 1) und 35% (Tag 2) für den MnInc. Insgesamt kann zusammenfassend festgehalten werden, dass für die erhobenen Indices der Aufwachreaktion die gemeinsame Umwelt als Hauptquelle familiärer Aggregation aufgefasst werden kann. Eine weitere Erhöhung der Power des Verfahrens durch eine Erhöhung der Stich-

probengröße könnte letztendlich Aufschluss darüber geben, welche Rolle die additiven genetischen Faktoren in Hinblick auf die Aufwachreaktion spielen.

Die Ergebnisse der Auswertung für das Tageskurzprofil sind in Tabelle 15 dargestellt.

Tabelle 15: Parameterschätzungen für das Gesamt- und Anstiegsmaß des Tageskurzprofils

	Modell	A			C			E			χ^2	Δdf	p
		Tag1	Tag2	Cov	Tag1	Tag2	Cov	Tag1	Tag2	Cov			
SUMM	ACE	.12	.13	.18	.55	.33	.62	.33	.55	.20	-	-	-
	AE	.68	.45	.83	-	-	-	.32	.55	.17	9.41	3	.02
	CE	-	-	-	.65	.42	.76	.35	.58	.24	.84	3	.84
	E	-	-	-	-	-	-	1	1	1	90.10	6	.00
DIFF	ACE	.54	.33	1.16	.07	.04	.15	.39	.64	-.30	-	-	-
	AE	.61	.37	1.31	-	-	-	.39	.63	-.31	.16	3	.98
	CE	-	-	-	.52	.27	1.03	.48	.73	-.03	12.10	3	.007
	E	-	-	-	-	-	-	1	1	1	79.13	6	.00

Legende vgl. Tabelle 14

Bei Betrachtung der Signifikanzen zeigt sich bei Zugrundelegung des 5%-Signifikanzniveaus, dass für das Gesamtmaß SUMM das Modell E und für das Anstiegsmaß DIFF die Modelle CE und E ausgeschlossen werden können. Für das Maß SUMM entsteht also wie oben die Situation, dass eine klare Entscheidung nicht gefällt werden kann, jedoch ist eine deutliche Präferenz für das Modell CE aufzudecken, das einen deutlich niedrigeren χ^2 -Wert ($\chi^2=.84$) im Vergleich zum Modell AE ($\chi^2=9.41$) aufweist. Für das Maß DIFF kann hingegen eine klare Entscheidung für das Modell AE getroffen werden. Bei Betrachtung der Kovarianz zwischen den an beiden Tagen gebildeten Indices ergibt sich somit für das Gesamtmaß SUMM eine Varianzaufklärung von 76% durch die gemeinsame Umwelt der Paare und eine Varianzaufklärung von 24% durch die spezifische Umwelt und den Messfehler. Für das Anstiegsmaß DIFF ergibt sich eine Varianzaufklärung von rechnerisch 100%, die auf genetische Faktoren zurückzuführen ist. Somit resultiert für das Tageskurzprofil ein divergierendes Bild, das darauf hindeutet, dass für das Gesamtmaß SUMM die gemeinsame Umwelt und für das Anstiegsmaß DIFF additive genetische Faktoren den entscheidenden Beitrag zur Varianzaufklärung darstellen.

Schließlich wurde der Einfluss von genetischen und Umweltfaktoren getrennt für die einzelnen Messzeitpunkte der Aufwachreaktion und des Tageskurzprofils in einem bivariaten Modell untersucht. Im Unterschied zu den obigen Tabellen ist hier der Übersicht halber nur das jeweils am besten passende Modell dargestellt. Zwar entsteht auch hier zu den meisten Messzeitpunkten (außer +30 Minuten und +45 Minuten der Aufwachreaktion) die Situation, dass eine klare Entscheidung für eines der beiden Alternativmodelle AE oder CE nicht zu treffen ist, jedoch ist der Unterschied im Wert χ^2 jeweils so groß, dass eine klare Präferenz für ein Modell getroffen werden kann. In Tabelle 16 sind die Daten zunächst zusammenfassend dargestellt.

Tabelle 16: Parameterschätzungen für die einzelnen Messzeitpunkte in der Aufwachreaktion und im Tageskurzprofil

	bestes Modell	A			C			E			χ^2	Δdf	p
		Tag1	Tag2	Cov	Tag1	Tag2	Cov	Tag1	Tag2	Cov			
+0	CE	-	-	-	.42	.32	.74	.58	.68	.26	.00	3	1.00
+30	AE	.66	.50	.88	-	-	-	.34	.50	.11	4.15	3	.25
+45	CE	-	-	-	.57	.53	.78	.43	.47	.22	3.03	3	.39
+60	CE	-	-	-	.53	.56	.93	.47	.44	.07	1.86	3	.60
8:00	AE	.63	.41	1.16	-	-	-	.37	.59	-.16	2.62	3	.45
11:00	AE	.64	.43	.80	-	-	-	.36	.57	.20	.76	3	.86
15:00	CE	-	-	-	.45	.36	.66	.55	.64	.34	2.35	3	.50
20:00	CE	-	-	-	.49	.41	.76	.51	.59	.24	.66	3	.88

Legende vgl. Tabelle 14

Für die Aufwachreaktion scheint die Varianzaufklärung vor allem durch gemeinsame Umweltfaktoren determiniert zu sein, da an drei der vier Messzeitpunkte eine Entscheidung für das Modell CE fällt. Zwar kann zum Zeitpunkt +30 Minuten nach dem Erwachen eine klare Entscheidung für das Modell AE getroffen werden, es fällt jedoch auf, dass der χ^2 -Wert in diesem Modell größer ist als in den drei CE Modellen zu den Zeitpunkten +0, +45 und +60 Minuten, was auf eine bessere Modellanpassung der CE Modelle hindeutet. Bei einer gemeinsamen Betrachtung der jeweils an Tag 1 und Tag 2 erhobenen Messwerte variieren die Varianzaufklärungen, die in den CE Modellen aufgedeckt wurden, zwischen 74% und 93%, die entsprechende Heritabilität im AE Modell zum Zeitpunkt +30 Minuten beträgt 88%. Die entsprechenden Auswertungen für das Tageskurzprofil legen gemeinsame Umweltfaktoren als hauptsächliche Varianzquelle bei den späteren Messungen (15:00 Uhr und 20:00 Uhr) nahe, während die morgendlichen Werte (8:00 Uhr und 11:00 Uhr) eher durch additive genetische Faktoren bestimmt zu sein scheinen. Die Varianzaufklärung durch gemeinsame Umweltfaktoren liegen bei 66% um 15:00 Uhr und bei 76% um 20:00 Uhr, während die gefundenen Heritabilitäten mit rechnerisch 100% und 80% sogar in einem noch höheren Bereich liegen.

Insgesamt ergibt sich bei der Untersuchung des Einflusses von genetischen und Umweltfaktoren auf die Ausprägung der freien Cortisolwerte im Speichel somit kein eindeutiges Bild. Es scheint, dass die Aufwachreaktion eher durch gemeinsame Umweltfaktoren bestimmt ist, während für das Tageskurzprofil je nach Messzeitpunkt sowohl genetische als auch Umweltfaktoren eine Rolle spielen. Insgesamt muss davon ausgegangen werden, dass die immer noch kleine Stichprobe einen Grund dafür darstellt, dass eine so heterogene Datenlage vorliegt und eine Erhöhung der Stichprobe zu klareren Ergebnissen führen würde.

5.6.1.5 Der Dexamethason-Suppressionstest

Neben der Aufwachreaktion und dem Tageskurzprofil wurden im Dexamethason-Suppressionstest auch einmalig das Dexamethason und das ACTH bestimmt. In Tabelle 17 sind die Ergebnisse zunächst zusammenfassend dargestellt.

Tabelle 17: Intrapaar-Korrelationskoeffizienten und Erblichkeitsschätzungen für die im Dexamethason-Suppressionstest erhobenen Parameter Aufwachreaktion (AUC, MnInc), Tageskurzprofil (SUMM, DIFF), Dexamethason und ACTH

		$r_i(\text{MZ})$	$r_i(\text{DZ})$	Gen. Effekt	h^2	c^2	e^2
Aufwachreaktion	AUC	.84**	.73**	(+)	.22	.62	.16
	MnInc	.57	0 (-.75)	++	1 (1.14)	0 (-.43)	.43
Tageskurzprofil	SUMM	.62	.30	++	.64	0 (-.02)	.38
	DIFF	.60	.08	++	1 (1.04)	0 (-.40)	.40
Dexamethason		.74**	.62	(+)	.24	.50	.26
ACTH		.55	0 (-.09)	++	1 (1.10)	0 (-.45)	.45

* signifikant auf dem 5%-Niveau, ** signifikant auf dem 1%-Niveau; Legende vgl. Tabelle 7

Im Vergleich zur Aufwachreaktion und zum Tageskurzprofil unter basalen Bedingungen sind die hier aufgedeckten genetischen Effekte deutlich höher. Für die Aufwachreaktion ergaben sich bezüglich des Gesamtmaßes AUC sowohl für die monozygoten als auch für die dizygoten Paare signifikante Intrapaar Korrelationen. Obwohl sich beide Arten von Zwillingen also sehr ähnlich waren, deutete ein $h^2=.22$ dennoch auf einen tendenziellen genetischen Einfluss hin. Für die anderen drei Maße im freien Cortisol (MnInc, SUMM, DIFF) ergaben sich jeweils deutlich höhere Ähnlichkeiten bei den monozygoten im Vergleich zu den dizygoten Zwillingspaaren. Es scheint also einen genetischen Beitrag zu geben, der die interindividuelle Varianz in der freien Cortisolreaktion nach Dexamethasongabe mitbestimmt. Zur Veranschaulichung ist das Ergebnis bezüglich der Gesamt- und Anstiegsmaße der Aufwachreaktion und des Tageskurzprofils nach Dexamethasongabe noch einmal in Abbildung 53 dargestellt.

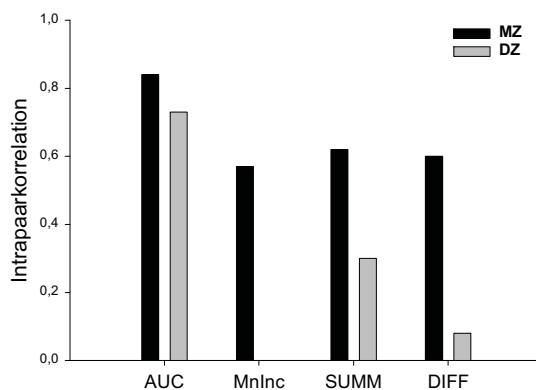


Abbildung 53: Intrapaar Korrelationen bei monozygoten und dizygoten Zwillingspaaren bezüglich der Gesamt- und Anstiegsmaße in der Aufwachreaktion (AUC, MnInc) und im Tageskurzprofil (SUMM, DIFF) nach Dexamethasongabe.

Dieser Befund wurde noch einmal dadurch bestätigt, dass bei Betrachtung der Intrapaar Korrelationen für jeden einzelnen Messzeitpunkt die Werte der monozygoten Paare stets höher waren als die Werte der dizygoten Paare. Ferner waren, vergleichbar mit den entsprechenden Befunden unter basalen Bedingungen, auch hier insgesamt höhere Intrapaar Korrelationen für die Aufwachreaktion im Vergleich mit dem Tageskurzprofil zu beobachten (Abbildung 54).

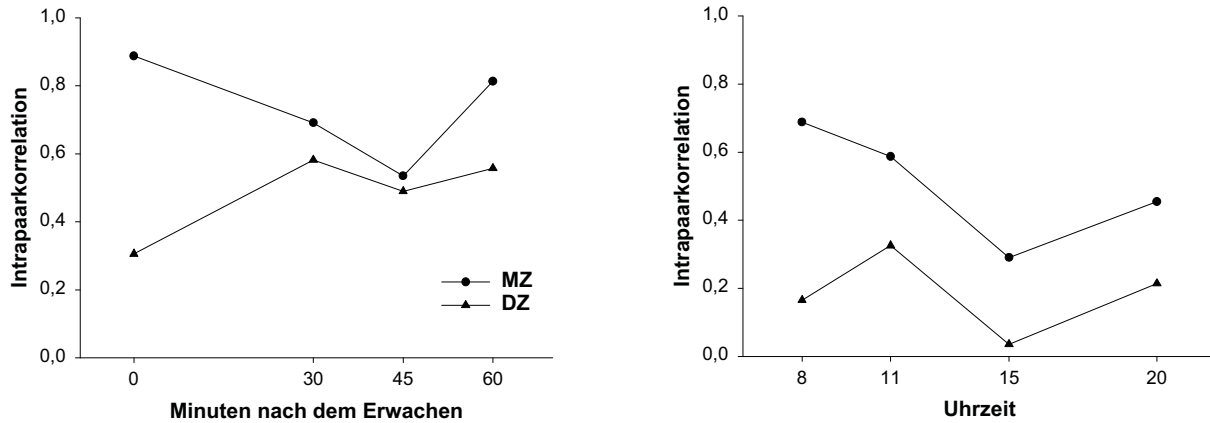


Abbildung 54: Intrapaaarkorrelationen der Einzelwerte im freien Cortisol der Aufwachreaktion (links) und des Tageskurzprofils (rechts) nach Dexamethasongabe.

Für das Dexamethason konnte eine signifikante Ähnlichkeit der Werte der monozygoten Zwillingspaare aufgezeigt werden. Da jedoch auch zwischen den dizygoten Zwillingspaaren mit $r_i=0.62$ eine relativ hohe, wenn auch nicht signifikante Ähnlichkeit bestand, wurde mit $h^2=0.24$ nur ein tendenzieller genetischer Einfluss aufgedeckt.

Im Rahmen der Auswertung des DST wurden sieben Probanden identifiziert, die sich im DST durch sehr hohe Dexamethasonwerte und/ oder sehr hohe Cortisolwerte auszeichneten (vgl. Kap. 5.2.3.2, Abbildung 23). Von diesen Probanden waren fünf Personen dizygot und zwei Personen monozygot und gehörten vier dizygoten und einem monozygoten Zwillingsspaar an. Wurden diese fünf Paare von der Analyse ausgeschlossen, verschwand der tendenziell sichtbare Einfluss genetischer Faktoren auf die Dexamethasonspiegel komplett. Es zeigte sich sogar eine höhere Intrapaaarkorrelation der dizygoten ($r_i=0.74$, $p<0.01$) im Vergleich zu den monozygoten Zwillingspaaren ($r_i=0.58$, n.s.), so dass konsequenterweise die Schlussfolgerung gezogen werden muss, den in der Gesamtgruppe gefundenen tendenziellen genetischen Einfluss nicht als solchen zu interpretieren.

Schließlich deuteten die Unterschiede in den Intrapaaarkorrelationen der gemessenen ACTH-Konzentrationen auf einen deutlichen Einfluss genetischer Faktoren hin, was insofern erstaunlich ist, als dass die ACTH-Freisetzung selbst intraindividuell deutlich streut. Die Blutprobe zur Bestimmung der ACTH-Konzentration wurde um 8:00 Uhr morgens entnommen, also zeitgleich mit der 8:00 Uhr-Probe im Tageskurzprofil. Ferner ist davon auszugehen, dass die Probe +60 Minuten zum einen in der Regel zeitnah mit der 8:00 Uhr-Probe entnommen wurde, zumindest aber einen weiteren morgendlichen Basalwert darstellt, der erst dann erhoben wurde, wenn der Anstieg der Cortisolwerte nach dem Erwachen bereits weitgehend wieder abgeflacht war. Wie bereits aus Abbildung 54 ersichtlich, zeigten die monozygoten Zwillinge auch in den Proben +60 Minuten (MZ: $r_i=0.81$, $p<0.01$; DZ: $r_i=0.58$, n.s.) und 8:00 Uhr (MZ: $r_i=0.69$, $p<0.01$; DZ: $r_i=0.17$, n.s.) deutlich höhere Intrapaaarkorrelationen als die dizygoten Zwillingspaare, was insbesondere für die zeitgleich mit der ACTH-Probe entnommene 8:00 Uhr-Probe auf einen deutlichen genetischen Effekt deutete. Die Überprüfung des Ergebnisses anhand der entsprechenden

Cortisolwerte bestätigte also das für die ACTH-Probe gefundene Ergebnis. Zusammenfassend sind diese Befunde noch einmal in Abbildung 55 dargestellt.

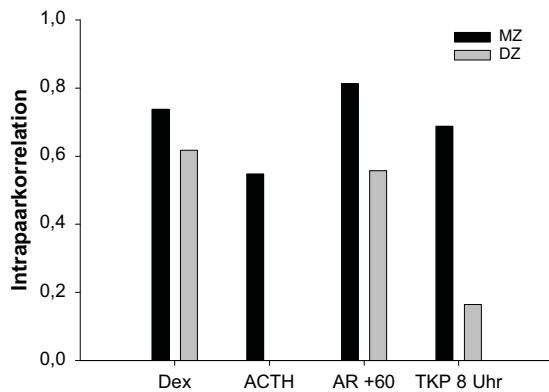


Abbildung 55: Intrapairkorrelationen bei monozygoten und dizygoten Zwillingspaaren im Dexamethason-Suppressionstest. Dex= Dexamethason, AR= Aufwachreaktion, TKP= Tageskurzprofil.

5.6.2 Die Erbllichkeit der kardiovaskulären Maße

Die Schätzung der genetischen Beeinflussung von Herzrate, systolischem und diastolischem Blutdruck erfolgte zunächst mittels des Gesamtmaßes AUC und des Anstiegsmaßes $\text{Inc}_{\text{Stehen}}$ (Anstieg der Werte aus stehender Position bis zum Maximalwert). Die Ergebnisse zum Anstiegsmaß $\text{Inc}_{\text{Sitzen}}$ (Anstieg der Werte aus sitzender Position bis zum Maximalwert) werden hier nicht detailliert berichtet, sondern nur kurz erwähnt. Zunächst sind in Tabelle 18 die Ergebnisse der Erbllichkeitsschätzung für das Gesamtmaß AUC dargestellt.

Tabelle 18: Intrapair-Korrelationskoeffizienten und Erbllichkeitsschätzungen für die AUC der im TSST erhobenen kardiovaskulären Maße Herzrate sowie systolischer und diastolischer Blutdruck

		ri(MZ)	ri(DZ)	Gen. Effekt	h ²	c ²	e ²
Herzrate	TSST 1	.56	.41	(+)	.30	.26	.44
	TSST 2	.64*	.44	+	.40	.24	.36
	TSST 3	.72**	.20	++	1 (1.04)	0(-.28)	.28
	TSST ges.	.77**	.42	++	.70	.07	.23
Systolischer Blutdruck	TSST 1	.66*	.19	++	.94	0 (-.28)	.34
	TSST 2	.63*	.51	(+)	.24	.39	.37
	TSST 3	.57	.61	-	0 (-.08)	.57	.43
	TSST ges.	.78**	.52	+	.52	.26	.22
Diastolischer Blutdruck	TSST 1	.46	.29	(+)	.34	.12	.54
	TSST 2	.66*	.67*	-	0 (-.02)	.68	.34
	TSST 3	.41	.50	-	0 (-.18)	.41	.59
	TSST ges.	.68**	.58	(+)	.20	.48	.32

* signifikant auf dem 5%-Niveau, ** signifikant auf dem 1%-Niveau; Legende vgl. Tabelle 7

Für die Herzrate war eine Zunahme der Intrapairkorrelationen der monozygoten Zwillingspaare von $r_i=.56$ (n.s.) auf $r_i=.77$ ($p<.01$) zu beobachten, die aufgrund der gleichermaßen gering bleibenden, beziehungsweise zu TSST 3 sogar noch abfallenden Intrapairkorrelationen der dizygoten Zwillingspaare ($r_i=.20$ - $r_i=.44$) ebenfalls zu einem Anstieg der aufgedeckten Heritabilitäten führte. Dieser Befund ist vergleichbar mit den Ergebnissen, die für die endokrine TSST-Reaktion aufgedeckt werden konnten. Für den systolischen und diastolischen Blutdruck konnte ein solches Muster nicht aufgezeigt werden. Sowohl im systolischen (MZ: $r_i=.57$, n.s. bis $r_i=.78$, $p<.01$;

DZ: $r_i=.19$ bis $r_i=.61$, alle n.s.) als auch im diastolischen Blutdruck (MZ: $r_i=.41$, n.s. bis $r_i=.68$, $p<.01$; DZ: $r_i=.29$, n.s. bis $r_i=.67$, $p<.05$) zeigten monozygote und dizygoten Zwillingspaare relativ hohe Intrapaaarkorrelationen. Für den systolischen Blutdruck war nur für den ersten und den über die Tage gemittelten TSST ein deutlicher genetischer Effekt zu erkennen, für den diastolischen Blutdruck konnte keine klare genetische Beeinflussbarkeit gefunden werden. Über die Tage gemittelt ergab sich jedoch auch hier ein zumindest tendenziell erkennbarer Einfluss. Insgesamt war ein klarer Einfluss genetischer Faktoren nur für die Herzrate erkennbar (vgl. Abbildung 56).

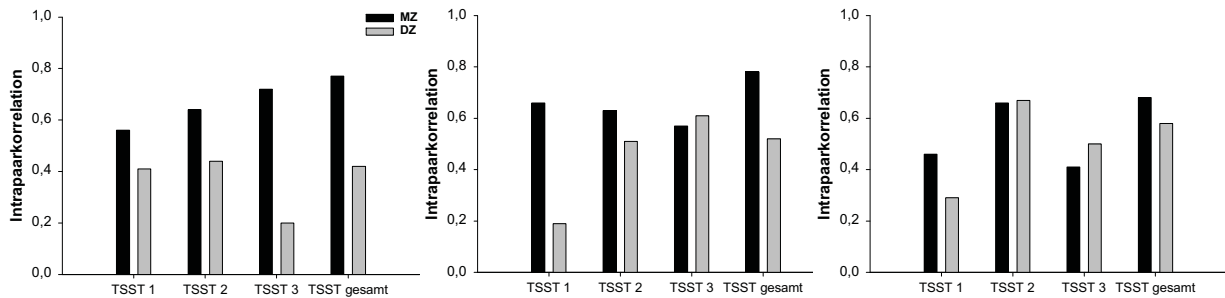


Abbildung 56: Intrapaaarkorrelationen bei monozygoten und dizygoten Zwillingspaaren bezüglich des Gesamtmaßes (AUC) für die Herzrate (links), den systolischen (Mitte) und den diastolischen Blutdruck (rechts) in den drei TSST-Expositionen und gemittelt über die drei Expositionen.

Die Ergebnisse für das Anstiegsmaß $\text{InC}_{\text{Stehen}}$ sind in Tabelle 19 zusammenfassend dargestellt.

Tabelle 19: Intrapaar-Korrelationskoeffizienten und Erblichkeitsschätzungen für den $\text{InC}_{\text{Stehen}}$ der im TSST erhobenen kardiovaskulären Maße Herzrate sowie systolischer und diastolischer Blutdruck

		$r_i(\text{MZ})$	$r_i(\text{DZ})$	Gen. Effekt	h^2	c^2	e^2
Herzrate	TSST 1	.21	.66*	-	0 (-.90)	.21	.79
	TSST 2	.61	.56	-	.10	.51	.39
	TSST 3	.45	.09	++	.72	0 (-.27)	.55
	TSST ges.	.50	.67*	-	0 (-.34)	.50	.50
Systolischer Blutdruck	TSST 1	.04	.30	-	0 (-.02)	.04	.96
	TSST 2	0 (-.08)	.08	-	0	0	0
	TSST 3	.24	0 (-.25)	+	.48	-.24	.76
	TSST ges.	.39	.30	-	.18	.21	.61
Diastolischer Blutdruck	TSST 1	.43	.36	-	.14	.29	.57
	TSST 2	.32	0 (-.06)	++	.64	0 (-.32)	.68
	TSST 3	0 (-.15)	.25	-	0	0	0
	TSST ges.	.29	.64*	-	0 (-.70)	0 (-.41)	.71

* signifikant auf dem 5%-Niveau, ** signifikant auf dem 1%-Niveau; Legende vgl. Tabelle 7

Insgesamt betrachtet sind die aufgedeckten Intrapaaarkorrelationen sehr niedrig. Für die monozygoten Zwillingspaare konnte keine einzige signifikante Intrapaaarkorrelation aufgedeckt werden (alle $r_i=.61$, n.s.) und auch die drei bei den dizygoten Zwillingspaaren gefundenen höheren Korrelationen ($r_i=.64$ - $r_i=.66$) erreichen das Signifikanzniveau nur knapp (alle weiteren $r_i=.56$, n.s.). Die aufgedeckten genetischen Effekte an einzelnen Untersuchungstagen scheinen eher zufällig (Herzrate und systolischer Blutdruck: TSST 3, diastolischer Blutdruck TSST 2) und sind jeweils weniger auf die hohe Ähnlichkeit der monozygoten, sondern auf die besonders geringe Ähnlichkeit der dizygoten Paare zurückzuführen. Die hier nicht dargestellten entsprechenden Intrapaar-

korrelationen und Heritabilitäten für das Maß $Inc_{Sitz\text{en}}$ waren geringfügig höher. Abbildung 57 veranschaulicht die geringen Zusammenhänge.

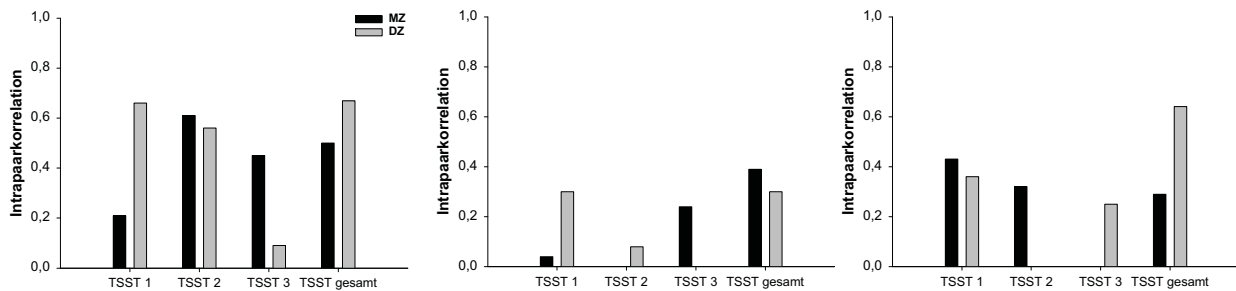


Abbildung 57: Intrapaaarkorrelationen bei monozygoten und dizygoten Zwillingspaaren bezüglich des Anstiegsmaßes (Inc_{Stehen}) für die Herzrate (links), den systolischen (Mitte) und den diastolischen Blutdruck (rechts) in den drei TSST-Expositionen und gemittelt über die drei Expositionen.

Insgesamt betrachtet deuten die Ergebnisse darauf hin, dass ein Einfluss genetischer Faktoren auf die Gesamthöhe der Herzrate, nicht jedoch auf ihren Anstieg zu beobachten ist. Im systolischen und diastolischen Blutdruck waren sich mono- und dizygoten Zwillingspaare bezüglich der Gesamthöhe gleichermaßen ähnlich und bezüglich des Anstieges gleichermaßen unähnlich, so dass die Schlussfolgerung nahe liegt, dass genetische Faktoren wenig zur Varianz zwischen Personen beitragen.

Aufgrund der Anstiege der Intrapaaarähnlichkeit der monozygoten Zwillingspaare in der Herzrate (AUC), die in vergleichbarer Weise schon für die Cortisolreaktion aufgezeigt wurde, werden im Folgenden die Intrapaaarähnlichkeiten für jeden Untersuchungsabschnitt der drei TSST-Expositionen getrennt dargestellt. Abbildung 58 veranschaulicht die oben berichtete leichte Zunahme der Intrapaaarähnlichkeit der monozygoten Zwillingspaare und die Abnahme der Intrapaaarähnlichkeit der dizygoten Zwillingspaare.

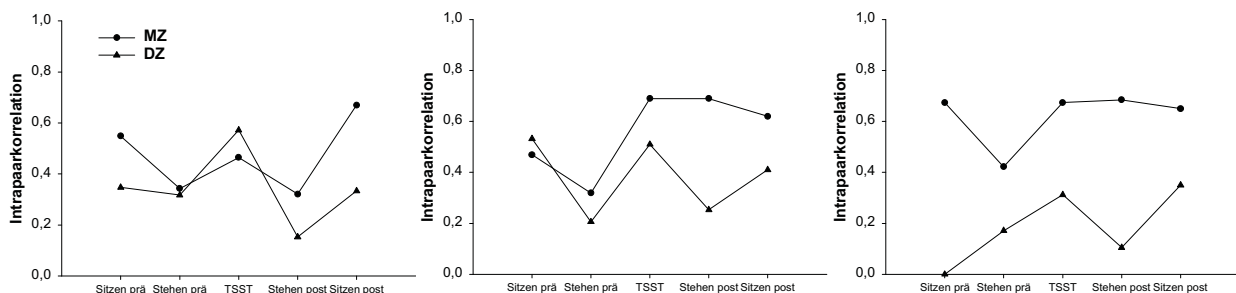


Abbildung 58: Intrapaaarkorrelationen der einzelnen Untersuchungsabschnitte in der Herzratenreaktion von TSST 1 (links), TSST 2 (Mitte) und TSST 3 (rechts) bei monozygoten und dizygoten Zwillingspaaren.

Abschließend werden die über die drei Tage gemittelten Verläufe der Herzrate, des systolischen und des diastolischen Blutdrucks in Abbildung 59 dargestellt. Mit Ausnahme des letzten Untersuchungsabschnittes im diastolischen Blutdruck zeigten die monozygoten Zwillingspaare stets höhere Intrapaaarkorrelationen als die dizygoten Zwillingspaare. Diese konsistenten Zusammenhänge bestätigten zum einen den deutlichen genetischen Einfluss, der bezüglich der AUC in der

Herzrate aufgedeckt werden konnte, zum anderen bestätigten sie die tendenziellen Effekte, die für den Blutdruck erkennbar waren. Im Gegensatz zu den Cortisolreaktionen war für die kardiovaskulären Daten jedoch keine höhere Intrapaarähnlichkeit der monozygoten Paare in der Stresssituation verglichen mit den Ruhephasen erkennbar.

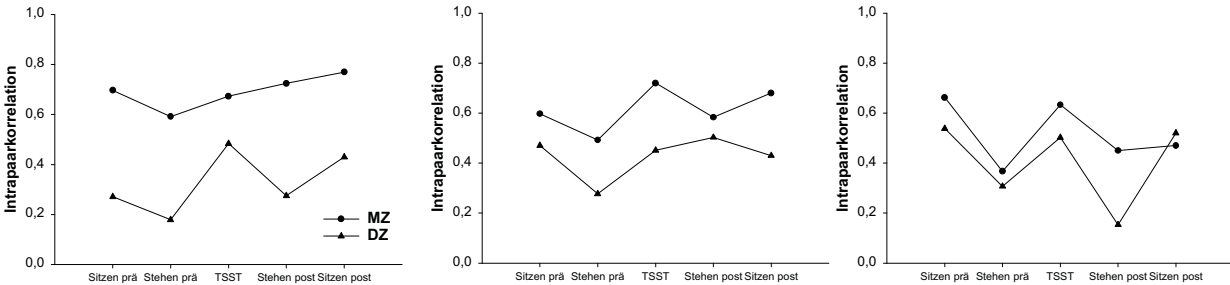


Abbildung 59: Intrapaarkorrelationen der einzelnen Untersuchungsabschnitte in der Herzratenreaktion (links), im systolischen (Mitte) und im diastolischen Blutdruck (rechts) bei monozygoten und dizygoten Zwillingspaaren gemittelt über die drei TSST-Expositionen.

5.6.3 Die Erbllichkeit des psychometrisch erhobenen Stresses

Im folgenden Kapitel wird untersucht, inwieweit ein Einfluss genetischer Faktoren auf die in dieser Untersuchung eingesetzten stressbezogenen Fragebögen (TICS: Trierer Inventar zur Erfassung von chronischem Stress, MESA: Messinstrument zur Erfassung der Stressanfälligkeit, PSS: Perceived Stress Scale) beobachtet werden kann. Zunächst wird auf Basis der Daten der hier vorliegenden Untersuchung eine Bestimmung der Intrapaarkorrelationen und eine Heritabilitätsschätzung vorgenommen (Kap. 5.6.3.1). In einem weiteren Kapitel erfolgt unter Heranziehung der Daten zweier weiterer Studien eine Untersuchung der Erbllichkeit mittels Strukturgleichungsmodellen (Kap. 5.6.3.2).

5.6.3.1 Intrapaarkorrelationen und Heritabilitätsschätzungen

Die Intrapaarkorrelationen und Heritabilitätsschätzungen, die für die oben genannten Fragebögen resultierten, sind zunächst in Tabelle 20 zusammenfassend dargestellt.

Tabelle 20: Intrapaar-Korrelationskoeffizienten und Erbllichkeitsschätzungen für die stressbezogenen Fragebögen TICS, MESA und PSS (UEBE: Arbeitsüberlastung, SORG: Sorgen, SOZB: Soziale Belastung, SOZA: Mangel an sozialer Anerkennung, UNZU: Arbeitsunzufriedenheit, ERIN: Belastende Erinnerungen)

		$r_i(MZ)$	$r_i(DZ)$	Gen. Effekt	h^2	c^2	e^2
TICS	UEBE	.62	0 (-.05)	++	1 (1.24)	0 (-.38)	.38
	SORG	.39	.12	+	.54	0 (-.15)	.61
	SOZB	.08	0 (-.03)	-	.16	0 (-.08)	.92
	SOZA	.33	.06	+	.54	0 (-.21)	.67
	UNZU	.45	.25	+	.40	.05	.55
	ERIN	.24	.10	(+)	.28	0 (-.04)	.76
MESA		.41	.50	-	0 (-.18)	.41	.59
PSS		.41	.17	+	.48	0 (-.07)	.59

Legende vgl. Tabelle 7

Es kann festgehalten werden, dass in der hier vorliegenden Stichprobe keine der Intrapaaarkorrelationen, die für die monozygoten Zwillinge zwischen $r_i=.08$ und $r_i=.62$ und für die dizygoten Zwillingspaare zwischen $r_i=0$ und $r_i=.50$ variierten, signifikant wurde. Dennoch ist für fünf der sechs TICS-Skalen ein tendenzieller bis hoher Einfluss genetischer Faktoren erkennbar; ferner unterliegt Stress, wie er durch die Skala PSS konzeptionalisiert wurde, einem klaren genetischen Einfluss. Außer für den MESA scheint die gemeinsame Umwelt der Zwillinge keinen bedeutsamen Einfluss bezüglich der Ausprägung der jeweiligen Skalen zu haben. Für die Skala *Soziale Belastung* des TICS scheint insbesondere die spezifische Umwelt jedes Zwilling von Bedeutung zu sein. Insgesamt kann festgehalten werden, dass ein Einfluss genetischer Faktoren auf die stressbezogenen Fragebögen durchaus erkennbar ist.

5.6.3.2 Drei Studien: Auswertung der Erblichkeiten mittels Strukturgleichungsmodellen

Analog zum Vorgehen bei den Aufwachreaktionen und Tageskurzprofilen wurden in für die stressbezogenen Fragebögen ebenfalls weitergehende Auswertungen mittels Strukturgleichungsmodellen vorgenommen, die im Folgenden dargestellt werden.

5.6.3.2.1 Stichprobe

Neben den Probanden der hier vorliegenden Arbeit wurden für die Auswertung der Erblichkeit des psychometrisch erhobenen Stresses die Daten der erwachsenen Probanden aus der oben beschriebenen Untersuchung von Wüst und Mitarbeitern (2000a) und die Daten einer dritten Untersuchung herangezogen, die im Rahmen eines an der Universität Trier durchgeführten Empiriepraktikums erhoben wurden ($n=73$; 26 MZF, 20 MZM, 24 DZF, 3 DZM). Die Zygositätsbestimmung in dieser dritten Stichprobe wurde anhand einer deutschen Version eines bislang unveröffentlichten Fragebogens über äußere Ähnlichkeiten von Zwillingen vorgenommen (Oniszczenko et al., 1993), wobei jene Paare ausgeschlossen wurden, für die eine klare Klassifikation bezüglich der Zygotität nicht möglich war.

Die Stichprobe umfasst insgesamt 180 Zwillingspaare im Alter von 16 bis 64 Jahren ($AM=24.9$ Jahre, $s=7.7$). Von diesen Paaren waren 103 Paare monozygote (45 MZF, 58 MZM) und 77 Paare dizygoten Zwillingspaare (30 DZF, 32 DZM, 15 DZO).

5.6.3.2.2 Erblichkeit

Die Untersuchung des Einflusses von genetischen und Umweltfaktoren wurde zunächst im Rahmen eines univariaten Verfahrens für die sechs Skalen des TICS sowie die Gesamtskala des MESA und der PSS getrennt durchgeführt. Anschließend wurden die sechs Skalen des TICS in einem multivariaten Ansatz gemeinsam betrachtet.

Zunächst wird in Tabelle 21 das Ergebnis der univariaten Analyse dargestellt. Da nicht in allen Fällen zumindest eine klare Präferenz für ein Modell aufgezeigt werden konnte, werden hier - abweichend vom Vorgehen für die Aufwachreaktionen und Tageskurzprofile (vgl. Kap. 5.6.1.4.2.2) - für jede Skala alle Modelle dargestellt, die als Alternativmodell zum Gesamtmodell ACE in Frage kommen.

Tabelle 21: Parameterschätzungen für die Fragebogenskalen von TICS, PSS und MESA (UEBE: Arbeitsüberlastung, SORG: Sorgen, SOZB: Soziale Belastung, SOZA: Mangel an sozialer Anerkennung, UNZU: Arbeitsunzufriedenheit, ERIN: Belastende Erinnerungen)

	Skala	alternative Modelle	A	C	E	χ^2	Δdf	p
TICS	UEBE	AE	.43	-	.57	.50	1	.48
		CE	-	.35	.65	1.02	1	.31
	SORG	AE	.51	-	.49	.07	1	.80
		CE	-	.40	.60	3.60	1	.06
	SOZB	AE	.19	-	.81	.00	1	1.00
		CE	-	.11	.89	1.89	1	.17
		E	-	-	1.00	4.17	2	.12
	SOZA	AE	.47	-	.53	.00	1	1.00
		CE	-	.35	.65	5.80	1	.02
	UNZU	AE	.40	-	.60	.08	1	.78
		CE	-	.32	.68	1.65	1	.20
	ERIN	AE	.31	-	.69	.44	1	.51
CE		-	.25	.75	.27	1	.61	
PSS		AE	.40	-	.60	.00	1	1.00
MESA		AE	.51	-	.49	.00	1	1.00

Legende vgl. Tabelle 14

Bezüglich des TICS fällt auf, dass bei Zugrundelegung eines 5%-Signifikanzniveaus für alle Skalen sowohl das Modell AE als auch das Modell CE als Alternativmodelle in Frage kommen. In fünf der sechs Skalen (Ausnahme: ERIN) kann eine Präferenz für das Modell AE formuliert werden. Für die Skalen SORG und SOZA kann diese Entscheidung mit einer relativ hohen Sicherheit getroffen werden, da die jeweiligen CE Modelle mit einer Wahrscheinlichkeit von $p=.06$ und $p=.02$ nicht weit davon entfernt sind, als unterschiedlich vom Gesamtmodell ACE klassifiziert zu werden. Es kann zusammenfassend festgehalten werden, dass bezüglich dieser fünf TICS-Skalen additive genetische Faktoren die Hauptquelle familiärer Aggregation darstellen. Die aufgedeckten Heritabilitäten schwanken je nach Skala zwischen 31% und 51% und liegen damit in einem moderaten Bereich. Für die Skala SOZB kann eine eindeutige Entscheidung zugunsten des Modells E getroffen werden, da es nicht signifikant unterschiedlich vom Modell ACE ist ($p=.12$) und ein sparsameres Modell als die beiden Modelle AE und CE darstellt ($\Delta df=2$). Somit ist davon auszugehen, dass soziale Belastung, die hier anhand der Skala SOZB erfasst wurde, allein durch die spezifische Umwelt und durch den Messfehler erklärbar ist.

Eine jeweils klare Entscheidung für das Modell AE konnte für die PSS und den MESA getroffen werden. Die aufgedeckten Heritabilitäten von 40% (PSS) und 51% (MESA) zeigen einen deutlichen Einfluss additiver genetischer Faktoren.

Aufgrund der höheren Power multivariater Verfahren wurden die sechs Skalen des TICS ferner in einem gemeinsamen Ansatz untersucht. Aufgrund der Menge der entstehenden Zusammenhänge wird in der folgenden Tabelle nur noch die Modellanpassung dargestellt und auf eine Aufzählung aller entstehenden Zusammenhänge in den Spalten A, C und E verzichtet. Die gemeinsame Betrachtung verschiedener Fragebogenskalen erlaubt neben der Modellanpassung in Hinblick auf die Alternativmodelle AE, CE und E weitergehende Auswertungen. Nach einer zu-

sammenfassenden Darstellung der Ergebnisse in Tabelle 22 werden sowohl die grundlegende Modellanpassung als auch die weitergehenden Analysen erörtert.

Tabelle 22: Multivariate Parameterschätzungen für die Fragebogenskalen des TICS

Modell	χ^2	Δdf	p
AE	5.28	21	1.00
CE	10.34	21	.97
E	109.421	42	<.001
common A	3.36	15	1.00
common C	1.75	15	1.00
common A&C	35.35	30	.23
common A&C, specific E	241.827	45	<.001

Legende vgl. Tabelle 14

Zunächst wurde untersucht, ob die Modelle AE, CE oder E ein Alternativmodell für das Gesamtmodell ACE darstellen könnten. Es zeigte sich ein signifikanter Unterschied zwischen dem Modell E und dem Modell ACE ($p < .001$), so dass Modell E als Alternativmodell nicht in Frage kommt. Sowohl das Modell AE als auch das Modell CE sind nicht signifikant unterschiedlich vom Modell ACE, wobei das Modell AE aufgrund seines geringeren χ^2 -Wertes zu präferieren wäre.

Die Untersuchung verschiedener Fragebogenskalen bietet die Möglichkeit zu untersuchen, ob alle Fragebogenskalen durch die gleichen additiven Faktoren (common A), die gleichen gemeinsamen Umweltfaktoren (common C) oder sowohl die gleichen additiven Faktoren als auch die gleichen gemeinsamen Umweltfaktoren (common A&C) beeinflusst werden. Keines dieser drei Modelle erwies sich als signifikant unterschiedlich vom Modell ACE, jedoch ist das Modell common A&C das sparsamste der drei Modelle ($\Delta df = 30$) und somit als Alternativmodell zu präferieren. Schließlich wurde überprüft, ob ein Modell, in dem alle Fragebogenskalen durch die gleichen additiven Faktoren, die gleichen gemeinsamen Umweltfaktoren, jedoch für jede Fragebogenskala spezifische geteilte Umweltfaktoren beeinflusst werden (common A&C, specific E), eine noch bessere Erklärung liefern kann. Es zeigt sich jedoch ein signifikanter Unterschied zwischen diesem Modell und dem Modell ACE, so dass es als Alternativmodell nicht geeignet ist.

Zusammenfassend lässt sich festhalten, dass sich bei gemeinsamer Betrachtung aller sechs TICS-Skalen in einem multivariaten Modell das Modell common A&C als dasjenige herausgestellt hat, das die beste Alternative für das Gesamtmodell ACE darstellt. Die sich aus diesem Modell ergebenden Heritabilitäten für die sechs TICS-Skalen werden in Tabelle 23 dargestellt.

Tabelle 23: Erblichkeitsschätzungen für die Skalen des TICS (UEBE: Arbeitsüberlastung, SORG: Sorgen, SOZB: Soziale Belastung, SOZA: Mangel an sozialer Anerkennung, UNZU: Arbeitsunzufriedenheit, ERIN: Belastende Erinnerungen)

	h^2	c^2	e^2
UEBE	.17	.09	.74
SORG	.38	.12	.50
SOZB	.10	.02	.88
SOZA	.37	.06	.57
UNZU	.20	.05	.76
ERIN	.23	.06	.71

Legende vgl. Tabelle 14

Die Erblichkeiten, die in diesem multivariaten Modell aufgedeckt wurden, variierten zwischen 10% und 38%, der Einfluss der gemeinsamen Umwelt zwischen 2% und 12%. Der Einfluss der gemeinsamen Umwelt ist für alle Skalen deutlich geringer als der Einfluss additiver genetischer Faktoren, so dass additive genetische Faktoren die Hauptquelle familialer Aggregation darzustellen scheinen. Am höchsten sind die Heritabilitäten für die Skalen *Sorgen* (38%) und *Mangel an sozialer Anerkennung* (37%). Für die Skala *Sorgen* findet sich ferner der höchste Einfluss geteilter Umwelt (12%). Der relativ hohe Einfluss von spezifischer Umwelt und Fehlervarianz ist vermutlich auf die noch immer relativ geringe Stichprobengröße zurückzuführen.

Insgesamt kann festgehalten werden, dass chronische Stressbelastung, wie sie in den sechs Skalen des TICS konzeptionalisiert ist, durch die jeweils gleichen Gene und die gleichen geteilten Umweltfaktoren beeinflusst ist.

5.7 Zusammenfassung der Ergebnisse

Die folgende Zusammenfassung dient dem Zweck, die wesentlichen Befunde der Arbeit zusammenzustellen; die ausführliche Diskussion der Befunde erfolgt im nächsten Kapitel. Dazu werden zunächst die in Kapitel 1 formulierten Fragestellungen und Hypothesen wieder aufgegriffen und überprüft, ob sie aufgrund der hier erhobenen und ausgewerteten Daten bestätigt werden können. Abschließend werden einige Befunde aufgeführt, die über die ursprünglichen Annahmen hinaus einen wesentlichen Erkenntnisgewinn darstellen.

5.7.1 Überprüfung der formulierten Fragestellungen und Hypothesen

Fragestellung 1: Lässt sich ein Einfluss genetischer Faktoren auf die basalen freien Cortisolwerte in der Aufwachreaktion und dem Tageskurzprofil aufdecken?

Die Auswertung mittels Strukturgleichungsmodellen deutet darauf hin, dass die Aufwachreaktion eher durch gemeinsame Umweltfaktoren beeinflusst ist, während für das Tageskurzprofil, je nach Messzeitpunkt oder untersuchtem Indikator, sowohl genetische als auch Umweltfaktoren dominieren können. Bei Schätzung der Erblichkeiten mittels Vergleich der Intrapaar Korrelationen lässt sich in Einklang mit den Befunden von Wüst und Mitarbeitern (2000a) ein moderater Einfluss genetischer Faktoren auf die Ausprägung der Aufwachreaktion, jedoch nicht auf das Tageskurzprofil aufzeigen. Dabei ist eine erstaunlich hohe Varianz zwischen den Tagen zu beobachten. Während an einigen Untersuchungstagen ein sehr deutlicher Einfluss genetischer Faktoren bezüglich verschiedener Indikatoren aufgedeckt werden kann, ist an anderen Untersuchungstagen sogar eine höhere Intrapaarähnlichkeit der dizygoten Zwillingspaare zu beobachten. So resultiert für die AUC der Aufwachreaktion an drei der vier Untersuchungstage ein deutlicher Einfluss genetischer Faktoren ($h^2=.40$), während an einem weiteren Tag sogar eine höhere Intrapaarähnlichkeit der dizygoten Paare zu beobachten ist. Zusammenfassend muss festgehalten werden, dass die Antwort auf Fragestellung 1 je nach eingesetzter Auswertungsstrategie unterschiedlich ausfällt.

Fragestellung 2a: Steht die mittels 1 µg beziehungsweise 250 µg ACTH₁₋₂₄ stimulierte Freisetzung von freiem und Gesamtcortisol unter dem Einfluss genetischer Faktoren?

Bezüglich der Gesamtfreisetzung (AUC) ist sowohl bei Gabe von 1 µg als auch bei Gabe von 250 µg ACTH₁₋₂₄ ein deutlicher Einfluss genetischer Faktoren für das Gesamtcortisol zu beobachten, während aufgrund der gleichermaßen hohen Ähnlichkeit der dizygoten Zwillingspaare ein solcher Effekt für das freie Cortisol nicht zu beobachten war. Für das Anstiegsmaß (PEAK) wurde sowohl für das freie Cortisol als auch für das Gesamtcortisol ein Einfluss genetischer Faktoren nur bei Gabe von 250 µg, nicht jedoch bei Gabe von 1 µg ACTH₁₋₂₄ beobachtet. Ein Einfluss genetischer Faktoren kann also nur für die Gesamtfreisetzung des Gesamtcortisols und für das Anstiegsmaß bei Gabe von 250 µg ACTH₁₋₂₄ angenommen werden.

Fragestellung 2b: Steht die mittels 0.5 mg Dexamethason supprimierte Freisetzung von freiem Cortisol und ACTH unter dem Einfluss genetischer Faktoren?

Sowohl die für die Gesamt- als auch die Anstiegsmaße in der Aufwachreaktion und dem Tageskurzprofil nach Dexamethasongabe wird ein deutlicher genetischer Einfluss auf das freie Cortisol sichtbar. Auch für die einmalig erhobene ACTH-Konzentration zeigt sich eine höhere Intrapaa-ähnlichkeit der monozygoten im Vergleich zu den dizygoten Paaren.

Fragestellung 3: Stehen die im ACTH₁₋₂₄-Test und im TSST erhobenen CBG-Spiegel sowie die im DST erhobene Dexamethasonkonzentration im Blut unter dem Einfluss genetischer Faktoren?

Sowohl im ACTH₁₋₂₄-Test als auch im TSST wurde ein Beitrag genetischer Faktoren zur Ausprägung der CBG-Konzentration aufgedeckt. Mit Heritabilitäten zwischen 38% und 82% kann dieser Effekt als moderat bis deutlich bewertet werden. Der genetische Einfluss auf die im Blut gemessene Restkonzentration von Dexamethason muss hingegen mit einer aufgedeckten Heritabilität von 24% als eher gering bewertet werden.

Fragestellung 4a: Stehen die freie und die Gesamtcortisolreaktion sowie die ACTH-Reaktion auf einmalige Belastung mit dem TSST unter dem Einfluss genetischer Faktoren?

Während die Gesamtfreisetzung (AUC) nach einmaliger Belastung mit dem TSST nur für das Gesamtcortisol unter einem tendenziellen genetischen Einfluss zu stehen scheint ($h^2=.32$), finden sich für die Anstiegsmaße (PEAK) bezüglich des freien Cortisols, des Gesamtcortisols und des ACTHs mit Heritabilitäten zwischen $h^2=.40$ und rechnerisch $h^2=1$ jeweils deutliche genetische Einflüsse. Offensichtlich spielen genetische Einflüsse bezüglich der Anstiegsmaße, nicht jedoch bezüglich der Gesamtfreisetzung eine größere Rolle.

Fragestellung 4b: Stehen die Herzraten- sowie die systolische und diastolische Blutdruckreaktion auf einmalige Belastung mit dem TSST unter dem Einfluss genetischer Faktoren?

Entgegen den Befunden in der endokrinen Reaktion findet sich für die kardiovaskuläre Reaktion auf einmalige Belastung mit dem TSST kein Einfluss genetischer Faktoren bezüglich der Anstiegsmaße. Für die berechnete AUC werden für die Herzrate und den diastolischen Blutdruck

mit Heritabilitäten von $h^2=.30$ beziehungsweise $h^2=.34$ ebenfalls keine großen Effekte gefunden. Einzig für die systolische Blutdruckreaktion kann mit einem $h^2=.94$ ein deutlicher genetischer Effekt beobachtet werden.

Hypothese 5a: Die endokrine Reaktion auf die zweite und dritte TSST-Exposition steht unter stärkerem genetischen Einfluss als die entsprechende Reaktion nach der Initialexposition.

Hypothese 5a kann für die Gesamtfreisetzung (AUC) von freiem Cortisol, Gesamtcortisol und ACTH als klar bestätigt gelten, da aufgrund der ansteigenden Intrapaarähnlichkeiten der monozygoten Zwillingspaare ein deutlicher Anstieg der Heritabilitäten über die drei TSST-Expositionen hinweg zu beobachten ist. Für die entsprechenden Anstiegsmaße (PEAK) ist eine solche klare Zunahme der Heritabilität jedoch nicht zu beobachten.

Hypothese 5b: Die kardiovaskuläre Reaktion auf die zweite und dritte TSST-Exposition steht unter stärkerem genetischen Einfluss als die entsprechende Reaktion nach der Initialexposition.

Hypothese 5b ist nur bezüglich der Herzratenreaktion (AUC) zu bestätigen, für die sich, vergleichbar mit den endokrinen Reaktionen, eine über die TSST-Expositionen hinweg anwachsende Intrapaarähnlichkeit der monozygoten Zwillingspaare beobachten lässt. Für die sonstigen Gesamt- und Anstiegsmaße von Herzrate sowie systolischem und diastolischem Blutdruck konnte hingegen ein solcher Effekt nicht aufgezeigt werden.

Hypothese 6a: Im Mittel zeigt sich über die drei TSST-Expositionen hinweg eine signifikante Abnahme der endokrinen Stressreaktion.

Mittels varianzanalytischer Auswertung konnte für das freie Cortisol, das Gesamtcortisol und das ACTH gezeigt werden, dass eine deutliche Reduktion in der Hormonreaktion von TSST 1 zu TSST 2 zu beobachten war. Von der zweiten zur dritten TSST-Exposition fand eine weitere, jedoch vergleichsweise geringere Reaktionsreduktion statt. Das Signifikanzniveau wurde diesbezüglich nur noch für die freie und die Gesamtcortisolreaktion, nicht jedoch für die Reaktion im ACTH erreicht. Insgesamt kann jedoch Hypothese 6a als bestätigt gelten.

Hypothese 6b: Im Mittel zeigt sich über die drei TSST-Expositionen hinweg eine tendenzielle Abnahme der kardiovaskulären Stressreaktion.

Varianzanalytische Auswertungen ergaben weder für die Herzratenreaktion noch für die systolische und diastolische Blutdruckreaktion signifikante Unterschiede zwischen den drei Expositionen. Einzig für die Herzratenreaktion ergab sich eine tendenzielle Reaktionsveränderung von TSST 1 zu TSST 2, die jedoch erstens das Signifikanzniveau nicht erreichte und zweitens eher in Richtung einer Reaktionssensitivierung zu interpretieren wäre. Die Befunde stehen somit in Widerspruch zu Hypothese 6b.

Fragestellung 7: Hat die Habituationsneigung einen Einfluss auf die Ausprägung einiger der übrigen erhobenen endokrinen, kardiovaskulären und psychologischen Parameter?

Es konnte gezeigt werden, dass Habituierte eine stärkere Reaktion auf den ACTH₁₋₂₄-Test und den TSST zeigen als Sensitivierere und Intermediäre, was auf eine erhöhte adrenale Sensitivität für ACTH bei Habituieren hinweist. Bei Sensitivierern kann aufgrund der geringeren Cortisol-suppression im DST auf eine im Vergleich zu Habituieren und Intermediären verringerte Feedbacksensitivität geschlossen werden. Die Habituationsneigung hängt hingegen nicht mit der basalen Cortisolfreisetzung zusammen.

Bezüglich der kardiovaskulären Maße konnte gezeigt werden, dass Intermediäre eine geringere systolische und diastolische Blutdruckreaktion aufweisen als Habituierte und Sensitivierere, wobei dieser Effekt möglicherweise darauf zurückzuführen ist, dass die Gruppe der Intermediären durch den eingesetzten Stressor am wenigsten belastet wurde. Weitere Zusammenhänge zu kardiovaskulären Maßen waren nicht aufzufinden. Ferner konnte keinerlei Zusammenhang zwischen der Habituationsneigung und den erhobenen situativen und überdauernden psychometrischen Maßen beobachtet werden. Insgesamt kann Fragestellung 7 auf Basis der Datenlage dahingehend beantwortet werden, dass ein Zusammenhang zwischen der Habituationsneigung und der stimulierten HHNA- und kardiovaskulären Aktivität zu bestehen scheint, während ein Zusammenhang zu den psychologischen Parametern nicht aufgezeigt werden konnte.

Fragestellung 8: Unterliegt die Habituationsneigung einem deutlichen Einfluss genetischer Faktoren?

Ein Einfluss genetischer Faktoren auf die Habituationsneigung konnte nicht aufgedeckt werden. Sowohl die monozygoten als auch die dizygoten Zwillingspaare zeigten sehr geringe Intrapaa-ähnlichkeiten bezüglich dieses Merkmals.

Fragestellung 9: Lässt sich für die subjektive Wahrnehmung chronischer Stressbelastung ein Einfluss genetischer Faktoren nachweisen?

Chronische Stressbelastung, wie sie in den sechs Skalen des TICS konzeptionalisiert ist, scheint durch die gleichen Gene und die gleichen geteilten Umweltfaktoren beeinflusst zu sein. Der genetische Einfluss scheint dabei eine größere Rolle zu spielen ($h^2=.10$ bis $h^2=.38$) als der Einfluss der geteilten Umwelt ($h^2=.02$ bis $h^2=.12$). Noch deutlicher wird der Einfluss genetischer Faktoren auf die wahrgenommene chronische Stressbelastung unter Einsatz der Perceived Stress Scale. Hier kann klar gezeigt werden, dass additive genetische Faktoren die Hauptquelle familialer Aggregation darstellen (Modell AE; $h^2=.40$). Die höchste Heritabilität ($h^2=.51$) konnte für die generelle Stressanfälligkeit aufgezeigt werden, die mittels des MESA erhoben wurde. Auch hier konnte eine klare Entscheidung zugunsten des Modells AE getroffen werden.

Hypothese 10: Es bestehen signifikante Zusammenhänge zwischen den jeweils erhobenen Parametern der basalen HHNA-Aktivität (Aufwachreaktion, Tageskurzprofil), dem ACTH₁₋₂₄-Test, dem DST und dem TSST.

Bei einem Vergleich der verschiedenen durchgeführten Untersuchungen ergaben sich einige interessante Befunde. Bei Personen, die eine starke freie oder Gesamtcortisolreaktion auf den ACTH₁₋₂₄-Test zeigten, konnte auch eine erhöhte Reaktion auf Stimulation mit dem TSST beobachtet werden. Ferner zeigten diese Personen stärker unterdrückte freie Cortisolwerte nach Dexamethasongabe, jedoch keine veränderten basalen Aufwachreaktionen und Tageskurzprofile. Es konnte weiterhin beobachtet werden, dass die High Responder im TSST höhere Werte im Tageskurzprofil aufwiesen, wobei sich dieser Effekt als relativ klein erwies. Zwischen den im TSST erhobenen endokrinen und kardiovaskulären Parametern wurde jedoch kein Zusammenhang sichtbar. Insgesamt kann festgehalten werden, dass einige signifikante Zusammenhänge zwischen den durchgeführten Untersuchungen bestehen, die als Bestätigung für Hypothese 10 betrachtet werden können.

Hypothese 11: Es bestehen signifikante Zusammenhänge zwischen den erhobenen endokrinen sowie kardiovaskulären Indikatoren und den erhobenen psychometrischen Variablen, welche für die über die drei TSST-Expositionen aggregierte Reaktion besonders deutlich ausfallen.

Insgesamt waren die aufgedeckten Zusammenhänge zu den psychometrischen Variablen relativ gering. Es konnte gezeigt werden, dass Personen mit einer hohen Aufwachreaktion über einen hohen Grad an Sorgen und Depressivität berichten. Einzig zu den über die drei TSST-Expositionen aggregierten endokrinen Reaktionen ließen sich systematische Zusammenhänge finden. Es wurden Zusammenhänge zur Rosenberg Self-Esteem Skala, zu einigen Dimensionen der Frankfurter Selbstkonzeptskalen und des Freiburger Persönlichkeitsinventars sowie dem Interaktionsangstfragebogen gefunden. Zusammenfassend deuten diese Daten darauf hin, dass Personen mit geringeren HHNA-Reaktionen selbstsicherer, kontaktfähiger, extravertierter, andererseits jedoch ängstlicher sind als Personen mit hohen Reaktionen. Da zu den erhobenen kardiovaskulären Parametern keine Zusammenhänge gefunden wurden, kann Hypothese 11 nur für die endokrinen Indikatoren als bestätigt gelten. Einschränkend muss darauf hingewiesen werden, dass bei einer großen Anzahl eingesetzter Fragebögen nur relativ wenige systematische Zusammenhänge aufgedeckt werden konnten.

5.7.2 Sonstige Befunde

Über die Ergebnisse hinaus, die im vorangegangenen Kapitel anhand der formulierten Annahmen zusammenfassend dargestellt wurden, ergaben sich einige weitere Befunde, die einen wesentlichen Erkenntnisgewinn dieser Arbeit darstellen und/ oder mögliche Ansatzpunkte für weitere Forschungsprojekte darstellen könnten.

Eines der interessantesten Ergebnisse dieser Art stellt die Beobachtung dar, dass die Erblichkeit des freien und des Gesamtcortisols im TSST unter Stimulationsbedingungen höher waren als

unter Ruhebedingungen. Am deutlichsten wurde dieser Zusammenhang bei Betrachtung der Signifikanzen der entsprechenden Intrapaaarkorrelationen. Hier zeigten monozygote Zwillingspaare sowohl im freien als auch im Gesamtcortisol zu den Messzeitpunkten +1 Minute bis +30 Minuten nach Ende des TSST signifikante Intrapaaarkorrelationen. Für die übrigen Messzeitpunkte (-2, +45, +60, +90 Minuten) konnten keine signifikanten Korrelationen aufgedeckt werden; ferner fand sich kein signifikanter Zusammenhang bei den dizygoten Paaren.

Ferner ist als wesentliches Ergebnis dieser Arbeit die unerwartet hohe Vorhersagekraft der TSST-Erstreaktion auf die erfolgende Habituation zu nennen. Diese zeigte sich zunächst in der Korrelation zwischen der AUC im TSST 1 und dem Habituationsmaß HAB, die mit $r=-.85$ ($p<.001$) als äußerst hoch zu bezeichnen ist. Eine daraufhin durchgeführte Regressionsanalyse zeigte, dass 72% der Varianz der Variable HAB durch die AUC in TSST 1 erklärt werden kann. Die erfolgende Habituation war dabei umso stärker, je höher die Reaktion auf die Initialbelastung war.

Ein psychologisch interessantes Ergebnis betrifft die Veränderung der Zustandsangst im Rahmen der drei TSST-Expositionen. Durch die erste TSST-Exposition, nicht jedoch durch die zweite und dritte TSST-Exposition konnte ein signifikanter Anstieg der Zustandsangst in der Gesamtgruppe der Probanden gemessen werden. Interessanterweise zeigte sich dieser Befund gleichermaßen bei Habituierten, Sensitivierten und Intermediären. Der einzige Gruppenunterschied, der in Hinblick auf die Habituationsneigung diesbezüglich aufgedeckt werden konnte, zeigte sich darin, dass Sensitivierter vor der TSST-Erstexposition über signifikant erniedrigte Zustandsangstwerte berichteten und zwar sowohl im Vergleich zu Habituierten und Intermediären als auch im Vergleich zu ihrer zweiten TSST-Exposition. Dies spricht dafür, dass Sensitivierter der TSST-Erstexposition mit deutlich geringerer Erwartungsangst gegenübertraten als Habituierte oder Intermediäre.

Abschließend sei ein Befund angesprochen, der möglicherweise einen interessanten Ansatzpunkt für weitere Forschungsarbeiten darstellen könnte. Es wurde beobachtet, dass Raucher eine im Mittel deutlich verringerte Suppression der Cortisolwerte nach Dexamethasongabe zeigten. Aufgrund der geringen Anzahl starker Raucher in der vorliegenden Stichprobe kann dieser Befund im Rahmen dieser Arbeit nicht ausreichend statistisch abgesichert werden. Sollte sich dieser Befund jedoch bestätigen, hätte dies bedeutsame Implikationen für die Durchführung des DST in Hinblick auf die Kontrolle der Variable „habituellem Nikotinkonsum“.

6 Diskussion

Im folgenden Kapitel werden die Ergebnisse der hier vorliegenden Arbeit vor dem Hintergrund der in Kapitel 2 dargestellten Grundlagen diskutiert, wobei zwischen einer inhaltlichen (Kap. 6.1) und einer methodenkritischen (Kap. 6.2) Diskussion der Befunde differenziert wird. In einem abschließenden Abschnitt (Kap. 6.3) wird die Relevanz dieser Arbeit für die psychobiologische Forschung im Sinne eines Ausblicks formuliert.

6.1 Inhaltliche Diskussion

Hauptziel der hier vorliegenden Arbeit war die Untersuchung der Frage, ob und in welchem Ausmaß die Aktivität und Reaktivität der HHNA sowie des kardiovaskulären Systems unter dem Einfluss genetischer Faktoren stehen. Ferner wurde untersucht, in welchem Ausmaß die psychometrisch erhobene, subjektiv empfundene Stressbelastung genetisch determiniert ist. Diese Fragestellung wurde mittels einer Untersuchung an 33 monozygoten und 25 dizygoten Zwillingspaaren bearbeitet, die einem kombinierten 1 µg/250 µg ACTH₁₋₂₄-Test, einem 0.5 mg Dexamethason-Suppressionstest sowie dreimalig dem TSST ausgesetzt wurden; als basale Parameter der HHNA-Aktivität wurden ferner viermalig die Aufwachreaktion und das Tageskurzprofil erhoben.

Für die Untersuchung dieser Hauptfragestellung wurde zunächst, unabhängig von der Frage der genetischen Beeinflussbarkeit, eine ausführliche Analyse der endokrinen und kardiovaskulären Stressreaktivität vorgenommen. Dabei wurde ein erster inhaltlicher Schwerpunkt auf die bestehenden Zusammenhänge zwischen den erhobenen Parametern der einzelnen Untersuchungen gesetzt und ein zweiter Schwerpunkt auf die Frage der Habituation der Stressreaktion. Aufgrund einiger Implikationen, die sich aus diesen Untersuchungen auf die Hauptfragestellung ergeben, wird die Diskussion in Anlehnung an den Ergebnisteil gegliedert und somit die Hauptfragestellung erst abschließend diskutiert.

6.1.1 Endokrine und kardiovaskuläre Aktivität und Reaktivität

Eine Reihe von Forschungsergebnissen deutet darauf hin, dass Zwillinge sich von Nichtzwillingen durch eine Reihe biologischer und psychologischer Besonderheiten unterscheiden (MacGillivray et al., 1988); beispielsweise zeigen sie ein verringertes mittleres Geburtsgewicht (Kato & Asaka, 2002). Verschiedene Befunde nahe legen, dass ein niedriges Geburtsgewicht mit einer im Sinne eines hyperaktiven Systems dysregulierten HHNA (Levitt et al., 2000; Phillips et al., 1998; Reynolds et al., 2001) und einer ebenfalls erhöhten basalen und stimulierten kardiovaskulären Aktivität (Ijzerman et al., 2000; Longo-Mbenza et al., 1999) einhergeht. Obwohl niedriges Geburtsgewicht bei Zwillingen andere Ursachen und damit auch andere Implikationen hat (Übersicht bei Phillips et al., 2001), ist die Überprüfung des Vorliegens typischer endokriner und kardiovaskulärer (Re-) Aktivität in dieser Untersuchung von besonderer Bedeutung.

Zusammenfassend kann zunächst festgehalten werden, dass im Mittel in allen durchgeführten Untersuchungen erwartungsgemäße endokrine und kardiovaskuläre Reaktionen erfolgten. Die Höhe der endokrinen Reaktionen auf die verschiedenen Belastungen sowie die erhobenen ba-

salen freien Cortisolwerte sind – unter Berücksichtigung der laborbedingten Interassayvarianz und der Durchführung der unterschiedlichen Studien zu verschiedenen Tageszeiten – mit anderen Untersuchungen durchaus vergleichbar, wobei insgesamt über die Untersuchungen hinweg ein Trend zu etwas höheren Hormonwerten in der hier vorliegenden Stichprobe an Zwillingspaaren beobachtet werden konnte. Es zeigten sich ferner vergleichbare Herzraten- und Blutdruckreaktionen (z.B. Kirschbaum et al., 1993a; Kirschbaum et al., 1995b; Schmidt-Reinwald et al., 1999; Schommer, 2002; Wüst et al., 2000b).

Die einzige deutliche Abweichung war in Hinblick auf die Cortisol- und ACTH-Werte, die vor Beginn der TSST-Expositionen gemessen wurden, zu beobachten. Bezüglich des freien Cortisols seien beispielhaft für andere Untersuchungen die Arbeiten von (Kirschbaum et al., 1993a, 1995b) erwähnt, in denen kurz vor Beginn der TSST-Erstexposition freie Cortisolwerte von im Mittel etwa 8 nmol/l beobachtet wurden. Der in dieser Studie gemessene Ausgangswert von 13.3 nmol/l scheint im Vergleich dazu sehr hoch. Schommer (2002) berichtet ferner über einen entsprechenden Gesamtcortisolwert von etwa 9 µg/dl und einen ACTH-Wert von circa 22 pg/ml, die tageszeitkorrigiert insbesondere bezüglich des ACTHs niedriger liegen als die in dieser Studie gemessenen Werte von 10.5 µg/dl und 31.1 pg/ml. Da die jeweils erzielten Maximalwerte mit oben genannten Studien vergleichbar sind und ferner die Responderrate der hier vorliegenden Untersuchung (75.2%) mit bisherigen Berichten übereinstimmen (z.B. Schommer, 2002: 74.7%; Kirschbaum et al., 1993a: >70.0%), kann davon ausgegangen werden, dass ein ansonsten typischer Hormonverlauf in Reaktion auf die Belastung mit dem TSST stattgefunden hat. Die hier vorliegende Untersuchung unterscheidet sich von den bisher durchgeführten Untersuchungen dadurch, dass die Probanden in den zehn Minuten vor Beginn des TSST vor dem Untersuchungsraum stehen mussten, während die Probanden in anderen Studien bis zum Belastungsbeginn saßen und dann ohne vorherige Ankündigung direkt in den Untersuchungsraum geführt wurden. Es ist bekannt, dass die reine Antizipation einer Stressbelastung zu einer adrenocorticalen Reaktion führen kann (Mason, 1968; Mason et al., 1973); auch für den TSST konnte bei männlichen Probanden eine Cortisolreaktion beobachtet werden, obwohl diese nur glaubten, gleich einer psychosozialen Belastungssituation ausgesetzt zu werden (Kirschbaum et al., 1992c). Es ist daher denkbar, dass in dieser Studie eine vorzeitige Belastungsinduktion erfolgte, da die Probanden bereits zehn Minuten vor Beginn des TSST wussten, dass die Stressbelastung bald beginnen wird. Ferner konnte gezeigt werden, dass 20-minütiges Stehen einen signifikanten Anstieg der freien Cortisolwerte bewirken kann (Hennig et al., 2000). Da die Probanden dieser Studie bereits zehn Minuten vor Beginn des TSST aufstanden, kann vermutet werden, dass das bloße Aufstehen einen stimulierenden Einfluss auf die freien Cortisolwerte hatte. Ein letzter Punkt betrifft den Umstand, dass die Zwillingspaare die Ruhephase vor Beginn des TSST jeweils zusammen in einem Untersuchungsraum verbrachten und somit nicht auszuschließen ist, dass das Paar sich in dieser Ruhephase über die anstehende Belastung unterhielt und somit möglicherweise eine vorzeitige Belastungsinduktion im Sinne einer ängstlichen Erwartung erfolgte.

Im Folgenden sollen einige interessante Befunde herausgegriffen werden, die bezüglich der durchgeführten Untersuchungsverfahren und erhobenen Parameter von Interesse scheinen.

(i) ACTH₁₋₂₄-Test: Es zeigte sich eine sehr hohe Korrelation zwischen dem 1 µg und dem 250 µg ACTH₁₋₂₄-Test, wobei dies deutlicher für den Vergleich der Flächen unter der Kurve (freies Cortisol: $r=.92$, Gesamtcortisol: $r=.91$) als für den Vergleich der Anstiegsmaße (freies Cortisol: $r=.70$, Gesamtcortisol: $r=.63$) galt. Es scheint, dass die Reaktion der Nebennierenrinde auf eine relativ geringe Stimulation einen guten Prädiktor für die adrenale Reaktion auf maximale Stimulation darstellt. Verschiedene Untersuchungen zeigen entsprechende Korrelationen in einem ähnlich hohen Bereich (Gonzalbez et al., 2000; Mayenknecht et al., 1998). Aus der Literaturlage ist ferner ersichtlich, dass bei gesunden Probanden durch Gabe von 1 µg ACTH₁₋₂₄ ein Cortisolanstieg provoziert wird, der mit dem erfolgenden Anstieg im 250 µg ACTH₁₋₂₄-Test äquivalent ist (Crowley et al., 1993; Dickstein et al., 1997; Rasmuson et al., 1996), wobei der Anstieg nach Gabe von 1 µg ACTH₁₋₂₄ von kürzerer Dauer ist (Daidoh et al., 1995). Dies scheint sich durch die hier vorliegenden Daten zu bestätigen, jedoch kann ein direkter Vergleich nicht vorgenommen werden, da die Injektion von 250 µg ACTH₁₋₂₄ zu einem Zeitpunkt erfolgte, als die Reaktion auf den 1 µg ACTH₁₋₂₄-Test noch nicht vollständig abgeklungen war. Dieser Umstand ist vermutlich auch dafür verantwortlich, dass die Korrelation der Anstiegsmaße geringer ausfällt, als die Korrelation der Gesamtmaße.

Der außerordentlich hohe Zusammenhang zwischen dem 1 µg und dem 250 µg ACTH₁₋₂₄-Test lässt vermuten, dass die Dosis von 1 µg noch zu hoch gewählt ist und es sich nicht um einen Test der Nebennierensensitivität im eigentlichen Sinne handelt. In diesem Zusammenhang konnten Dickstein und Mitarbeiter (1997) zeigen, dass die Dosis von 1 µg ACTH₁₋₂₄ die geringste Dosis war, die Cortisolreaktionen hervorrufen konnte, die mit dem 250 µg ACTH₁₋₂₄-Test vergleichbar waren. Der Einsatz von 0.8 µg beziehungsweise 0.6 µg ACTH₁₋₂₄ führte bereits zu signifikant niedrigeren Reaktionen. Es ist somit wahrscheinlich, dass in der vorliegenden Untersuchung eine größere Unterschiedlichkeit zwischen den beiden Stimulationsprozeduren zu beobachten gewesen wäre, wenn eine noch geringere Dosis als 1 µg ACTH₁₋₂₄ gewählt worden wäre; der kombinierte Einsatz der hier eingesetzten Dosierungen in Stichproben mit gesunden Probanden erscheint aufgrund der hier vorliegenden Ergebnisse nicht optimal gewählt.

(ii) TSST: Auch wenn die dreifache Durchführung des TSST keinesfalls im klassischen Sinn als Messwiederholung verstanden werden kann, korrelieren die hypophysär-adrenalen Reaktionen in Hinblick auf die erfolgende Gesamtfreisetzung ($r=.43$ bis $r=.78$, alle $p<.001$) und die entsprechenden Anstiege ($r=.26$ bis $r=.49$, alle $p<.05$) relativ hoch. Trotz des erfolgenden Habituationsgeschehens (vgl. Kap. 6.1.4) kann somit von einer gewissen intraindividuellen Zeitstabilität ausgegangen werden, die für das freie Cortisol auch schon von Kirschbaum und Mitarbeitern (1995b) berichtet wurden. Da für die erhobenen kardiovaskulären Parameter über die drei TSST-Expositionen hinweg keine Habituation beobachtet werden konnte, sollten hier noch höhere Zusammenhänge zwischen den Expositionen zu erwarten sein. Dies war zwar für die erhobenen Gesamtmaße ($r=.51$ bis $r=.77$, alle $p<.01$) der Fall, die Anstiegsmaße waren jedoch nur für die Herzrate, nicht aber für den systolischen und diastolischen Blutdruck signifikant ähnlich. Offensichtlich scheint trotz ähnlicher mittlerer Blutdruckreaktionen eine große intraindividuelle Varianz bezüglich der Maximalanstiege zu bestehen.

(iii) CBG: In Einklang mit der Literaturlage (Hatz, 1998) konnte auch in dieser Studie sowohl für den ACTH₁₋₂₄-Test als auch für den TSST ein signifikanter Zusammenhang zwischen den CBG-Spiegeln und den Gesamtcortisolwerten aufgezeigt werden. Probanden, deren CBG-Werte im oberen Quartil lagen, zeigten auch höhere Gesamtcortisolwerte als Probanden mit CBG-Konzentrationen im unteren Quartil. Die zusätzliche Erfassung der CBG-Spiegel ermöglichte somit die Aufklärung eines Teils der Varianz der Gesamtcortisolspiegel und stellt daher eine wichtige zusätzliche hormonelle Bestimmungsgröße dar, die auch bei der Durchführung weiterer Studien kontrolliert werden sollte.

(iv) basale und supprimierte Aufwachreaktionen und Tageskurzprofile: Für den Einsatz als Indikatoren basaler HHNA-Aktivität ist eine gewisse intraindividuelle Stabilität der Maße unerlässlich. In Übereinstimmung mit verschiedenen anderen Untersuchungen dieses Institutes (z.B. Pruessner et al., 1997b; Wüst et al., 2000a, b) konnte auch in dieser Studie eine zufrieden stellende Stabilität erzielt werden. Für den noch vergleichsweise wenig untersuchten Indikator „Aufwachreaktion“ bestätigt diese erneute Replikation einer relativ hohen Stabilität seine prinzipielle Eignung als Indikator der HHNA-Aktivität. Wie schon für den ACTH₁₋₂₄-Test und den TSST berichtet, ist die beobachtete Stabilität auch für die beiden Basalmaße höher, wenn die jeweiligen Gesamtmaße miteinander verglichen werden, als wenn die Anstiegsmaße zum Vergleich herangezogen werden.

Erfreulicherweise zeigte sich anhand der Auswertung der Restkonzentration von Dexamethason im Blut eine 100%-ige Probandencompliance bezüglich der Einnahme des Präparates. Die Konzentration der supprimierten freien Cortisolwerte lag an der oberen Grenze der verschiedentlich angegebenen Normwertbereiche (Hatz, 1998; Heim & Ehler, 1999; Yehuda et al., 1993). Wie bereits in anderen Studien beobachtet (vgl. z.B. Lowy & Meltzer, 1987), streute die Dexamethasonkonzentration in der vorliegenden Stichprobe erwartungsgemäß in einem relativ großen Bereich. Der aus der Literatur bekannte Zusammenhang zwischen den Dexamethasonkonzentrationen am Morgen nach Tabletteneinnahme und den supprimierten Cortisolwerten (Carr et al., 1986; O'Sullivan et al., 1997) zeigte sich nach Bereinigung um einige Ausreißerwerte auch im Tageskurzprofil der vorliegenden Untersuchung. Durch die Erfassung der Dexamethasonspiegel konnte ein Teil der Varianz der Cortisolwerte aufgeklärt werden, so dass der Einsatz dieser hormonellen Bestimmungsgröße auch in weiteren Untersuchungen zum DST zu empfehlen ist. Über den ausbleibenden Zusammenhang zwischen Dexamethasonwerten und Aufwachreaktion kann nur spekuliert werden. Die einfache Erklärung, dass die Dexamethasonkonzentration immer um 8:00 Uhr erhoben wurde, während die Aufwachreaktion tageszeitunabhängig, relativ zum individuellen Zeitpunkt des Erwachens erhoben wurde, muss dadurch entkräftet werden, dass entsprechende Varianzanalysen mit und ohne Einschluss der Aufwachzeit als Kovariate nahezu identische Ergebnisse erbrachten. Eine weitere Erklärungsmöglichkeit besteht darin, dass die Konzentration von 0.5 mg in der vorliegenden Stichprobe möglicherweise zu hoch gewählt war und hier ein Deckeneffekt zu beobachten ist. Unterstützung findet diese Hypothese darin, dass die vier Cortisolwerte der Aufwachreaktion höher korrelieren ($r=.58$ bis $r=.87$; alle $p<.01$), als die vier Cortisolwerte des Tageskurzprofils ($r=.09$, n.s. bis $r=.67$, $p<.01$). Ferner konnte gezeigt werden, dass bei einer Aufteilung der Stichprobe in Personen mit sehr hohen und

sehr niedrigen Dexamethason-Restkonzentrationen (Quartile) im Laufe des Untersuchungstages eine Zunahme des Gruppenunterschiedes in den supprimierten Cortisolwerten zu beobachten war (08:00 Uhr: $t_{53}=1.17$, n.s.; 20:00 Uhr: $t_{52}=1.85$, $p=.07$). Es wäre, auch in Hinblick auf die weitere Normierung der Aufwachreaktion interessant, in zukünftigen Untersuchungen zu überprüfen, ob hier mit der Gabe geringerer Dosen von Dexamethason größere Zusammenhänge aufgedeckt werden könnten.

6.1.2 Zusammenhänge zwischen den Untersuchungen

In Hinblick auf die erhobenen endokrinen Parameter ließen sich einige interessante Zusammenhänge aufzeigen. Personen, die aufgrund ihrer freien Cortisolreaktion im ACTH₁₋₂₄-Test als Low Responder klassifiziert wurden, zeigten auch verringerte Cortisol-Ausgangswerte und Cortisolreaktionen im TSST sowie ein geringeres Ausmaß an Dexamethasonsuppression im DST. Ganz allgemein kann zunächst festgehalten werden, dass hier ein Zusammenhang zwischen allen drei in dieser Untersuchung eingesetzten Provokationsverfahren gezogen werden kann: Eine hohe adrenale Ansprechbarkeit auf ACTH₁₋₂₄ scheint mit einer hohen adrenalen Ansprechbarkeit auf durch Stress induzierte natürliche ACTH-Stimulation und mit einer hohen hypophysären Feedbacksensitivität einherzugehen. Es liegt hier die Schlussfolgerung nahe, dass eine gewisse Disposition besteht, über verschiedene Stimuli hinweg ein relativ stabiles Ausmaß an HHNA-Aktivität zu zeigen. Bestätigung findet diese Überlegung beispielsweise durch Daten von Schmidt-Reinwald und Mitarbeitern (1999), die einen hohen Zusammenhang zwischen der Reaktion auf den h-CRH-Test und den TSST aufzeigen konnten.

Es ist erwähnenswert, dass High Responder im ACTH₁₋₂₄-Test im Vergleich zu Low Respondern nicht nur definitionsgemäß eine höhere Gesamtfreisetzung des freien Cortisols aufweisen, sondern tendenziell auch höhere Anstiege auf Stimulation mit 1 µg und 250 µg ACTH₁₋₂₄ (Interaktion „Probe x Gruppe“) zeigen. Bezüglich der Gesamtcortisolreaktion fällt der entsprechende Unterschied im Sensitivitätstest deutlich geringer aus und ist für den Kapazitätstest nicht mehr signifikant. In diesem Kontext ist interessant, dass High Responder über signifikant höhere Angstwerte auf der Skala „Angst vor Erkrankung und ärztlicher Behandlung“ des Interaktions-Angst-Fragebogens berichten, in der konkret nach Angst vor ärztlichen Untersuchungen und nach Angst vor Spritzen gefragt wird ($p<.01$). Es ist denkbar, dass bei High Respondern über diese Angst vermittelt zusätzlich zur Stimulation durch den ACTH₁₋₂₄-Test eine zentrale Stimulation der HHNA erfolgte. Möglicherweise stellt dies eine Erklärung dafür dar, dass High Responder sowohl höhere Ausgangswerte als auch höhere Anstiege im freien Cortisol aufweisen.

Weitere interessante Befunde ergaben sich bei einer genaueren Analyse der Daten in Hinblick auf den Vergleich von ACTH₁₋₂₄-Test und TSST. Es zeigte sich, dass der Zusammenhang zwischen den erfolgenden Anstiegen im ACTH₁₋₂₄-Test und im TSST vor allem auf die Gesamtaus-schüttung des Cortisols und weniger auf die jeweils erfolgenden Anstiege zurückzuführen war. Bei der Bewertung der Anstiege in der Gruppe der High und Low Responder ist zu berücksichtigen, dass weder die Ausgangswerte vor Beginn des TSST noch die Ausgangswerte vor Beginn des ACTH₁₋₂₄-Tests als Basalwerte interpretiert werden können, da sie deutlich über den zu dieser Tageszeit zu erwartenden unstimulierten Normwerten liegen. Die Berechnung des Anstiegs

erfolgte somit nicht von einem Basalwert, sondern von einem offenbar bereits stimulierten Wert ausgehend. Da sich die tatsächlichen Basalwerte (Aufwachreaktion und Tageskurzprofil) der High und Low Responder nicht oder nur marginal voneinander unterschieden, kann davon ausgegangen werden, dass die statistisch relativ geringe Bedeutung des Anstieges eine Unterschätzung der realen Gruppenunterschiede darstellt.

Kritisch ist ferner die Frage, warum High und Low Responder des ACTH₁₋₂₄-Tests im TSST zwar unterschiedliche Cortisolwerte, aber nahezu identische ACTH-Verläufe im TSST zeigen. Obwohl die Datenlage dazu verleitet, über einen adrenalen Faktor zu spekulieren, der High und Low Responder erst auf Ebene der Nebennierenrinde voneinander trennt, zeigen weitere Auswertungen, dass dies vermutlich nicht der Fall ist: Wird nämlich die Klassifizierung in High und Low Responder anhand der freien Cortisolreaktion im TSST vorgenommen, so zeigen sich auch entsprechende signifikante Gruppenunterschiede bezüglich der ACTH-Freisetzung im TSST. Erklärbar ist dieser Umstand vermutlich dadurch, dass nur etwa zwei Drittel der Probanden in beiden Stimulationsverfahren jeweils entweder als High Responder oder als Low Responder klassifiziert werden konnten.

Interessanterweise ließen sich keine Zusammenhänge zwischen den verschiedenen Provokationsverfahren und den Indices basaler HHNA-Aktivität aufzeigen; eine Ausnahme stellt hier der in seiner Höhe relativ geringe Zusammenhang zwischen den Cortisolverläufen im TSST und im Tageskurzprofil dar. Auch in der Untersuchung von Schommer (2002) waren nur geringe beziehungsweise ausbleibende Zusammenhänge zwischen der basalen und stimulierten HHNA-Aktivität zu beobachten. Dennoch steht dieser Befund in Kontrast mit Ergebnissen von Schmidt-Reinwald und Mitarbeitern (1999), die einen deutlichen Zusammenhang zwischen dem 250 µg ACTH₁₋₂₄-Test und der Aufwachreaktion aufzeigen konnten. Die Erklärung dieser Diskrepanz ist schwierig, insbesondere, da in der gleichen Studie Zusammenhänge aufgedeckt wurden, welche die hier gefundenen Ergebnisse unterstützen (s.o.). Möglicherweise spielt hier eine Rolle, dass der 250 µg ACTH₁₋₂₄-Test nicht isoliert durchgeführt wurde, sondern begann, bevor die Reaktion auf den 1 µg ACTH₁₋₂₄-Test abgeklungen war. Ferner fand der 250 µg ACTH₁₋₂₄-Test bei Schmidt-Reinwald und Mitarbeitern (1999) immer am zweiten Untersuchungstag statt, während er hier in der Regel am ersten Untersuchungstag durchgeführt wurde. Möglicherweise spielen Antizipationseffekte am ersten Untersuchungstag eine größere Rolle als am zweiten Untersuchungstag, so dass in der hier vorliegenden Untersuchung die Korrelationen zur zu Hause erhobenen Aufwachreaktion geringer ausfielen.

Bezüglich des Vergleichs der endokrinen mit der kardiovaskulären Reaktion im TSST zeigten sich niedrige Zusammenhänge sowohl bezüglich der Gesamtmaße als auch bezüglich der Anstiegsmaße. Dieser Befund steht in Einklang mit Ergebnissen von Kirschbaum und Mitarbeitern (1993a), die ebenfalls keinerlei signifikante Korrelation zwischen der Herzratenreaktion und der Reaktion der erhobenen endokrinen Maße (freies und Gesamtcortisol, ACTH, Prolactin, Wachstumshormon) auf den TSST zeigen konnten. Eine Erklärung dafür könnte in dem Umstand begründet liegen, dass das kardiovaskuläre System durch eine Vielzahl von Stimuli zu aktivieren ist und somit alle Probanden auf den TSST reagieren, während für die HHNA-Reaktion bei-

spielsweise Aspekte der Neuigkeit oder Unvorhersehbarkeit der Situation eine moderierende Rolle spielen. Ferner sind in Hinblick auf die HHNA-Aktivität Personen zu identifizieren, die keinerlei Reaktion auf den TSST zeigen.

Auch bezüglich des Vergleichs der psychometrischen mit den endokrinen und kardiovaskulären Parametern zeigten sich sehr wenige systematische Korrelationen. Die Aggregation der Cortisol- und ACTH-Reaktionen über die drei TSST-Expositionen hinweg erbrachte jedoch einige interessante Zusammenhänge, die zusammenfassend darauf hindeuten, dass Personen mit geringeren HHNA-Reaktionen selbstsicherer, kontaktfähiger und extravertierter sind, aber auch eine höhere bereichsspezifische Angst aufweisen, als Personen mit hohen Reaktionen. Ganz allgemein bestätigt dieser Befund zunächst, dass Zusammenhänge zwischen der endokrinen Stressreaktion und psychometrischen Maßen aufgedeckt werden können, wenn die endokrinen Stressreaktionen über mehrere Expositionen gemittelt werden (vgl. Pruessner et al., 1997a). Die hier gefundenen Korrelationen bestätigen größtenteils das in der Studie von Kirschbaum und Mitarbeitern (1995b) aufgezeigte Bild. Dort beschrieben sich die so genannten Cortisol High Responder als weniger attraktiv, weniger selbstsicher, weniger extravertiert und als depressiver als die Cortisol Low Responder. Damit übereinstimmend berichten Pruessner und Mitarbeiter (1997a) unter anderem über eine negative Korrelation zwischen der AUC im freien Cortisol und dem Selbstkonzept eigener Fähigkeiten sowie über positive Zusammenhänge zwischen der AUC und fatalistischer Externalität. Es kann aufgrund der hier vorliegenden und der Ergebnisse von Pruessner und Mitarbeitern (1997a) sowie Kirschbaum und Mitarbeitern (1995b) spekuliert werden, dass selbstsichere, kontaktfähige und extravertierte Personen mehr Erfahrung mit „öffentlicher Selbstdarstellung“ haben und deshalb eine geringere endokrine Reaktion auf die Belastungssituation zeigen. Der Befund höherer Angst bei Probanden mit niedrigen Cortisolreaktionen wirkt zunächst widersprüchlich im Vergleich zu den sonstigen Ergebnissen. Andererseits handelte es sich bei den eingesetzten Auswertungen nur um korrelative Zusammenhänge, so dass hier möglicherweise sinnvoll wäre, in einer größer angelegten Untersuchung eine Suche nach Subgruppen vorzunehmen.

Nur zum Teil bestätigt werden die oben berichteten Ergebnisse (Kirschbaum et al., 1995b; Pruessner et al., 1997a) in der Untersuchung von Schommer (2002), deren High Responder über ein höheres Selbstkonzept eigener Fähigkeiten berichten und die sich ferner als höher erfolgsmotiviert und leistungsfähig beschreiben. Auch in dieser Studie wird jedoch bei High Respondern ein geringeres Ausmaß an Offenheit, eine tendenziell geringere Standfestigkeit gegenüber Gruppen und eine tendenziell geringere fatalistische Externalität beobachtet. Da nur in der letztgenannten Studie auch Frauen untersucht wurden, ist denkbar, dass das Selbstkonzept eigener Fähigkeiten bei Frauen und Männern unterschiedliche Wirkung auf die nachfolgende Stressreaktion hat. Wenn diese Überlegung auch sehr spekulativ ist, wurde die prinzipielle geschlechtsspezifische Beeinflussbarkeit der TSST-Reaktion bereits von Kirschbaum und Mitarbeitern (1995a) aufgezeigt. In dieser Untersuchung reagierten Frauen, nicht jedoch Männer, die zuvor von ihren Partnern soziale Unterstützung erhielten, mit einer erhöhten Cortisolreaktion auf Belastung durch den TSST.

6.1.3 Moderatorvariablen

Bezüglich der hier erfassten potenziellen Moderatorvariablen (Lebensalter, Nikotinkonsum, Körperzusammensetzung, Geburtsgewicht/ Schwangerschaftsdauer) waren kaum signifikante Zusammenhänge aufzudecken. Dies liegt sicher zum Teil an der äußerst homogenen Stichprobe junger, gesunder, männlicher Probanden. Während diese Homogenität einerseits natürlich differenziertere Aussagen zum Beispiel über geschlechtsspezifische oder altersbezogene Effekte unmöglich macht, liegt hier zum anderen eine Stichprobe vor, in der vergleichsweise wenige Moderatorvariablen zu berücksichtigen sind.

Bezüglich der erhobenen endokrinen Maße zeigen sich systematische korrelative Zusammenhänge zum Lebensalter nur im ACTH₁₋₂₄-Test, in dem jüngere Probanden eine verringerte Reaktivität zeigten. Die größtenteils ausbleibenden Zusammenhänge stehen in Einklang mit der Literaturlage, die trotz einiger gegenläufiger Befunde relativ übereinstimmend auf einen geringen Einfluss des Lebensalters auf die basale (Gray et al., 1991; Seeman & Robbins, 1994) und stimulierte (Kudielka et al., 2000b) HHNA-Aktivität hindeutet. Der Grund dafür, dass ein signifikanter Alterseffekt im ACTH₁₋₂₄-Test aufgedeckt wurde, muss letztlich offen bleiben. Zwar gibt es auch Berichte, die bei jüngeren Probanden eine verringerte Reaktivität auf pharmakologische Stimulation zeigen (Dodt et al., 1991), jedoch ist die Wahrscheinlichkeit, dass es sich hier um einen Zufallsbefund handelt, aufgrund der geringen Altersspanne in der hier vorliegenden Stichprobe (16-24 Jahre) relativ groß. Die gleiche Argumentation scheint bezüglich der beobachteten niedrigeren diastolischen Blutdruckreaktion bei der ersten TSST-Exposition die plausibelste Erklärung darzustellen.

Deutliche Einflüsse der Variable „habituelle Nikotinkonsum“ waren nur in Hinblick auf die endokrine TSST- und DST-Reaktion zu beobachten. Ein prinzipieller Einfluss von akutem und chronischem Nikotinkonsum auf die Cortisolreaktion im TSST ist nicht unbekannt (Kirschbaum et al., 1994, 1993b), so dass die bezüglich des TSST aufgedeckten Gruppenunterschiede lediglich eine Replikation dieser Befunde darstellen. Überraschender ist der deutliche Zusammenhang, der sich in Hinblick auf die supprimierten Cortisolwerte zeigt und auf den ersten Blick auf eine verringerte Feedbacksensitivität bei Rauchern hindeutet. Die wenigen Befunde, die zu diesem Themenbereich bereits existieren, deuten jedoch eher auf ausbleibende Zusammenhänge hin (Hautanen & Adlercreutz, 1993). Wurden die in Kapitel 5.2.3.2 identifizierten Probanden mit Ausreißerwerten (sehr hohe Dexamethason- und/ oder Cortisolwerte) von der entsprechenden Analyse ausgeschlossen, waren die oben berichteten Gruppenunterschiede nicht mehr zu beobachten. Es kann daher gemutmaßt werden, dass die hohen Cortisol- beziehungsweise Dexamethasonwerte, die bei einigen Probanden beobachtet wurden, keine Ausreißerwerte darstellen, sondern inhaltlich mit dem Nikotinkonsum zusammenhängen. Denkbar wäre hier auch ein Effekt des Nikotinentzugs, da die Probanden instruiert waren, an keinem der Untersuchungstage zu rauchen. Da ein prinzipieller Zusammenhang zwischen Nikotinentzug und basalen Cortisolwerten bei starken Rauchern (AM=27.1 Zigaretten, s=10.2) berichtet wurde (Frederick et al., 1998), ist ein spezifischer Effekt unter dexamethasonsupprimierten Bedingungen ebenfalls denkbar. Zwar liegt hier bereits ein gegenteiliger Befund vor, der keinen Einfluss des Nikotinentzugs auf

den DST bei Rauchern aufzeigt, die das DSM-III-Kriterium für Nikotinabhängigkeit erfüllten (Hughes et al., 1988), jedoch ist diese Studie mit einer Stichprobengröße von zehn Probanden als relativ klein zu bewerten. Auch wenn natürlich aufgrund der geringen Anzahl starker Raucher in dieser Stichprobe die Frage eines möglichen inhaltlichen Zusammenhangs zwischen Nikotinkonsum/ -entzug und Dexamethasonsuppression letztlich offen bleiben muss, sind die hier aufgedeckten Hinweise doch so deutlich, dass in Hinblick auf die Interpretation der DST-Ergebnisse eine systematische Untersuchung dieses Zusammenhangs in einem gesonderten Forschungsprojekt sehr wichtig und interessant erscheint. Eine entsprechende systematische Untersuchung des DST, unter anderem auch in Hinblick auf mögliche Moderatorvariablen, wird zurzeit in dieser Forschungsabteilung durchgeführt.

Der ausbleibende Zusammenhang zwischen der Körperzusammensetzung und der HHNA-Aktivität ist vermutlich darauf zurückzuführen, dass die Probanden der hier vorliegenden Stichprobe zu einem Großteil als normalgewichtig zu bezeichnen waren. Nach den Kriterien des National Institute of Health hatten 77.2% der Probanden Normalgewicht (BMI:18.5-24.9) und nur 1.8% der Probanden mussten als deutlich übergewichtig eingestuft werden (BMI>30.0; vgl. Hiza et al., 2001). Etwas deutlicher sind die aus der Literatur bekannten Zusammenhänge zwischen Herzrate sowie Blutdruck und der Körperzusammensetzung (z.B. Ward et al., 1996) zu erkennen. Probanden mit hohem BMI, hoher WHR und niedriger FFM zeigen im TSST in Einklang mit diesen Befunden erhöhte Blutdruckwerte, wobei hier eine Varianzaufklärung von 8% nicht überschritten wird und somit von relativ kleinen Effekten gesprochen werden muss. Bei Auswahl einer Stichprobe mit größerer Varianz im Gewicht wären hier vermutlich größere Effekte zu beobachten gewesen.

Aufgrund einer wachsenden Anzahl von Befunden, die eine besondere Relevanz pränataler Prozesse für die Entstehung und Aufrechterhaltung stressbezogener Erkrankungen belegen, wurden im vorliegenden Projekt auch das Geburtsgewicht und die Schwangerschaftsdauer erhoben und ihr Einfluss auf die endokrinen und kardiovaskulären Parameter untersucht. Die Varianz im Geburtsgewicht und der Schwangerschaftsdauer war stichprobenbedingt relativ gering. Dennoch war es überraschend, dass außer einer Tendenz zu höheren freien Cortisolspiegeln über die Dauer des TSST hinweg keine signifikanten Zusammenhänge zwischen der HHNA-Aktivität und dem Geburtsgewicht aufzudecken waren. Deutlichere Zusammenhänge waren zu beobachten, wenn die Schwangerschaftsdauer als Kriterium zur Gruppenbildung herangezogen wurde. Hier zeigten sich bei Probanden mit geringer Schwangerschaftsdauer signifikant höhere Cortisolreaktionen im 1 µg und im 250 µg ACTH₁₋₂₄-Test sowie höhere ACTH-Reaktionen im TSST. Alle aufgedeckten Befunde zeigen in Richtung der üblicherweise tierexperimentell (z.B. Cock et al., 2001; Seckl et al., 2000; Weinstock et al., 1992) und in den meisten Untersuchungen auch humanexperimentell (z.B. Levitt et al., 2000; Phillips et al., 1998; Reynolds et al., 2001) aufgedeckten Hyperreaktivität der HHNA bei Probanden mit niedrigem Geburtsgewicht oder kurzer Schwangerschaftsdauer. Die Gründe für die vergleichsweise geringe Anzahl aufgedeckter Effekte sind vermutlich in der Zusammensetzung der Stichprobe zu sehen. Als ein wesentlicher Aspekt ist hier anzusprechen, dass das geringe Geburtsgewicht bei Zwillingen andere Implikationen hat als bei Einzelgeburten (Phillips et al., 2001; vgl. Kap. 2.4.2.3.2). Ferner lagen

die Probanden, denen durch Trennung der Stichprobe am Median ein hohes Geburtsgewicht (>2700 g) oder eine lange Schwangerschaftsdauer (>38 Wochen) zugesprochen wurde, im Vergleich mit der Gesamtpopulation (durchschnittliches Geburtsgewicht: 3000 g bis 3500 g, durchschnittliche Schwangerschaftsdauer: 39 bis 40 Wochen; Roche, 1993) noch immer in einem eher unterdurchschnittlichen Bereich. Nur vier Probanden überschritten den oberen Referenzwert von 3500 g Geburtsgewicht und nur zwei Zwillingspaare zeigten eine Schwangerschaftsdauer, die 40 Wochen überschritt, so dass in dieser Stichprobe Probanden mit tatsächlich hohem Geburtsgewicht und hoher Schwangerschaftsdauer kaum vorkommen. Durch Einschluss von Probanden mit höherem Geburtsgewicht und höherer Schwangerschaftsdauer wären möglicherweise deutlichere Effekte sichtbar geworden.

6.1.4 Habituation der Stressreaktion

In der vorliegenden Untersuchung konnte über die drei Expositionen hinweg eine signifikante Verringerung der freien und der Gesamtcortisol- sowie der ACTH-Reaktion beobachtet werden, wobei die deutlichere Reduktion von der ersten zur zweiten Exposition zu beobachten war. Der Umstand, dass nicht nur eine Verringerung der Cortisolwerte, sondern ebenfalls eine Verringerung der ACTH-Reaktion beobachtet werden konnte, lässt den Schluss zu, dass dieser Prozess nicht allein durch adrenale Faktoren zu erklären ist. Weiteren Aufschluss hätte hier die Messung der CRH-Spiegel liefern können. Im Gegensatz zur Habituation der endokrinen Stressreaktion verlief die systolische und diastolische Blutdruckreaktion an allen drei Untersuchungstagen nahezu identisch, während in Hinblick auf die Herzratenreaktion eine leichte Sensitivierung von der ersten zur zweiten Exposition beobachtet werden konnte.

Die im Mittel aufgedeckte Habituation der freien Cortisolreaktion steht im Einklang mit einem Großteil der tier- (z.B. Andrade et al., 2001; Dal-Zotto et al., 2002; Hashiguchi et al., 1997; Marti et al., 2001; Schrader & Ladewig, 1999) und humanexperimentellen (z.B. Gerra et al., 2001; Kirschbaum et al., 1995b; Levine, 1978; Schommer, 2002) Befunde. Aufgrund dieser zumindest im Humanbereich immer wieder beobachteten mittleren Reaktionsverringering bei wiederholter Darbietung des gleichen Stressreizes, wurde die Habituationsneigung verschiedentlich auch als „Kerncharakteristikum der HHNA“ (z.B. Rose, 1980) bezeichnet. Auch der Befund einer deutlicheren Reduktion der endokrinen Reaktion von der ersten zur zweiten TSST-Exposition steht in Einklang mit den Studien, in denen ebenfalls diese Form der milden, psychosozialen Belastungsinduktion gewählt wurde (Kirschbaum et al., 1995b; Schommer, 2002). Erklärbar ist dies vermutlich mit den allgemeinen Gründen, die verschiedene Autoren für die erfolgreiche Habituation der HHNA-Reaktion angeführt haben, nämlich Reduktion der Neuigkeit, Unvorhersehbarkeit und Unkontrollierbarkeit der Situation bei mehrfacher gleichartiger Stressexposition (z.B. Levine, 1985; Mason, 1968; Rose, 1984). Es ist plausibel anzunehmen, dass die stärkste Abnahme von Neuigkeit, Unvorhersehbarkeit und Unkontrollierbarkeit von der ersten zur zweiten Stressexposition erfolgt. In diesem Sinne lässt sich auch der Befund von (Deinzer et al., 1997) erklären, die über eine vergleichsweise verzögerte Habituation berichten, die sich erst im Vergleich der zweiten mit der dritten Exposition als signifikant erwies. Im Unterschied zu der milden Belastung durch den TSST wurde hier der wesentlich intensivere Stressor eines Fallschirmsprungs ge-

wählt, so dass hier eine spätere Gewöhnung an die Stressbelastung durchaus plausibel ist. Insbesondere tierexperimentelle Untersuchungen deuten darauf hin, dass bei hoher Stressorintensität eine verzögerte Habituation zu beobachten ist oder es möglicherweise sogar zu einer Sensitivierung der Corticosteronreaktion kommen kann (Natelson et al., 1988; Pitman et al., 1990). Möglicherweise spielen aufgrund der Intensität des Stressors bei einem Vergleich der ersten beiden Expositionen auch Deckeneffekte eine Rolle.

Gunnar und Mitarbeiter (1989) konnten eine Habituation der endokrinen Stressreaktion bei Neugeborenen zeigen und schließen daraus, dass für eine Habituation der endokrinen Stressreaktion keine komplexen kognitiven Fähigkeiten notwendig sind. Die Autoren halten eine sehr basale Form des Lernens beziehungsweise einen sehr grundlegenden Copingmechanismus für die wahrscheinlichste Erklärung der bei Neugeborenen aufgedeckten Habituation. In diesem Zusammenhang wurde auch in der hier vorliegenden Untersuchung eine interessante Beobachtung gemacht, indem eine Assoziation zwischen der Zustandsangst und dem Habituationsgeschehen aufgedeckt werden konnte. Nur die erste, nicht jedoch die zweite und dritte Stressexposition führte im Mittel zu einem Anstieg der Zustandsangst. Dies parallelisiert die Entwicklung der endokrinen Verlaufskurven, für die eine deutlichere Reaktionsreduktion von der ersten zur zweiten Stressexposition gefunden wurde. Ein inhaltlicher Zusammenhang zwischen diesen beiden Prozessen lässt sich auf zumindest zweierlei Weise herstellen. Zum einen bestätigen trotz einer uneinheitlichen Befundlage verschiedene Untersuchungen den prinzipiellen Zusammenhang zwischen Zustandsangst und Cortisolreaktionen. So konnten Stones und Mitarbeiter (1999) zeigen, dass während eines selbstwertbestätigenden Interviews sowohl ein Absinken der Cortisolspiegel als auch ein Absinken der Zustandsangst in einer Gruppe gesunder Probanden zu beobachten war. Zum anderen ist ein Definitionsbestandteil der Zustandsangst die Furcht vor zukünftigen Ereignissen (Spielberger, 1972), wobei hier eine Parallele zu den von Mason (1968) aufgestellten, eher kognitiv verstandenen Kriterien der „Unvorhersehbarkeit“ und „Unkontrollierbarkeit“ erkennbar ist, deren abnehmende Bedeutung bei mehrfacher gleichartiger Stressexposition mit einer Habituation der HHNA-Reaktion assoziiert ist. Ganz allgemein betrachtet stellt die hier aufgedeckte Assoziation zwischen Zustandsangst und Habituation eine Bestätigung der Überlegung dar, dass für ein erfolgreiches Habituationsgeschehen keine komplexen kognitiven Vorgänge nötig sind (vgl. Gunnar et al., 1989).

Bezüglich der Veränderungen der Herzraten- und Blutdruckreaktion nach mehrfacher gleichartiger Belastungsinduktion liegen widersprüchliche Befunde vor. Die tierexperimentellen Befunde deuten in der Mehrzahl auf leicht habituierende Herzraten- und Blutdruckreaktionen hin (z.B. Andrade et al., 2001; Julien et al., 1992; Konarska et al., 1989; Schrader & Ladewig, 1999); es finden sich jedoch auch Berichte über sensitivierende Reaktionen (z.B. Dobrakovova et al., 1993; van den Buuse et al., 2001b). Die wenigen humanexperimentellen Untersuchungen, die zu dieser Thematik vorliegen, deuten in der Regel auf eine leichte Habituation der Herzrate hin, was im Gegensatz zu der hier berichteten tendenziellen Sensitivierung steht. Die „Zwei-Prozess-Theorie der Habituation“ (Groves & Thompson, 1970) besagt, dass eine Habituation um so eher auftritt, je geringer die Intensität und je höher die Frequenz der Stressexposition ist. In Anlehnung an diese Theorie kann die leichte Habituation der Herzrate bei Frankenhaeuser und Mitar-

beitern (1976) und die ebenfalls leichte Habituation von Herzrate und diastolischem Blutdruck bei Al'Absi und Mitarbeitern (1997) vermutlich mit den im Vergleich zu dieser Studie deutlich verringerten Interstimulusintervallen von 30 beziehungsweise 40 Minuten erklärt werden. Neben einigen Studien mit sehr kleinen Stichproben (Jorgensen et al., 1990; Szabo & Gauvin, 1992) berichten ferner Gerra und Mitarbeiter (2001) über habituierende Herzratenreaktionen, wobei in dieser Studie explizit darauf hingewiesen wird, dass die Probanden langjährige Mitarbeiter des Instituts waren. Es ist daher denkbar, dass die Stressorintensität von diesen Probanden als geringer wahrgenommen wurde, was wiederum eine Habituation begünstigen würde (Groves & Thompson, 1970). Auch Schommer (2002) konnte leicht habituierende Herzratenreaktionen bei dreimaliger TSST-Exposition im Monatsabstand beobachten. Ferner wurden in dieser Studie unveränderte Adrenalin- und Noradrenalinreaktionen beobachtet, die auf eine Dissoziation zwischen der Reaktivität des HHNA-Systems und des sympathoadrenomedullären Systems schließen lassen. Abschließend sei darauf hingewiesen, dass auch einige Befunde existieren, die eine Sensitivierung der Herzraten- und Blutdruckreaktion nach mehrfacher Stressexposition nahe legen (Kok et al., 1995; Marino et al., 1998). Insgesamt muss festgehalten werden, dass sehr wenige Untersuchungen zu dieser Thematik existieren, die sich darüber hinaus in Hinblick auf ihr Studiendesign stark unterscheiden. Da in allen Studien, inklusive der hier vorliegenden, wenn überhaupt nur sehr gering habituierende oder sensitivierende kardiovaskuläre Reaktionen beobachtet werden konnten, ist davon auszugehen, dass die kardiovaskuläre Stressreaktion von Habituations- und Sensitivierungsphänomenen nur wenig beeinflusst ist und, moderiert von Faktoren wie beispielsweise der Stressorintensität, -frequenz und -dauer, Tendenzen in die eine oder andere Richtung möglich sind. Während die vorliegende Studie also erneut habituierende HHNA-Reaktionen bestätigt, kann ein Habituationsgeschehen aufgrund der hier vorliegenden Daten für die kardiovaskuläre Stressreaktion nicht gezeigt werden.

Eine Dissoziation zwischen der Veränderung der endokrinen Stressreaktion einerseits und der kardiovaskulären und/ oder sympathiko-adrenomedullären Stressreaktion andererseits wurde auch in anderen Untersuchungen (Gerra et al., 2001; Schommer, 2002) beobachtet. In diesem Zusammenhang wurde von Gerra und Mitarbeitern (2001) die Hypothese aufgestellt, dass das sympathiko-adrenomedulläre und das HHNA-System durch unterschiedliche Mechanismen, durch unterschiedliche Arten von Stress und an unterschiedlichen Schwellen aktiviert werden, wobei das sympathiko-adrenomedulläre System eher unspezifisch, durch verschiedene Arten von Stress auslösbar ist und das HHNA-System eher in spezifischen Situationen aktiviert wird. Da das kardiovaskuläre System unter Stressbedingungen auch als Effektorsystem des sympathischen Nervensystems angesehen wird (Lehnert et al., 1999), ist eine Übertragung dieser Argumentation auf diese Studie möglich. Insbesondere die Abnahme der Bedeutung der Mason-Kriterien über die Expositionen hinweg könnte zu einer Verringerung der HHNA-Reaktion beitragen, während die Reaktivität des kardiovaskulären Systems, das durch verschiedenartige, niedrighschwellige Stimuli aktivierbar ist, nicht von der Veränderung dieser Variablen beeinflusst ist und somit im Großen und Ganzen vergleichbare Reaktionen über die drei Expositionen hinweg beobachtbar sind.

Aufgrund der Beobachtung, dass trotz im Mittel habituierender hypophysär-adrenaler Reaktionen einige Probanden gleich bleibende oder sogar sensitivierende Reaktionen zeigen, wurde in verschiedenen Untersuchungen der Versuch einer Subgruppenbildung unternommen. Die Problematik, die sich bei der Festsetzung geeigneter Kriterien für die Identifikation solcher Subgruppen ergibt, wird deutlich, wenn Deinzer und Mitarbeiter (1997) zusammenfassend feststellen: „One striking feature of our study is that there seem to be as many different response patterns as there are subjects“. Eine statistisch begründete Klassifikationsmöglichkeit besteht in der clusteranalytischen Trennung in High und Low Responder (Gerra et al., 2001; Kirschbaum et al., 1995b; Schommer, 2002), eine eher inhaltlich begründete Möglichkeit besteht in der Identifikation von Increase- und Decreasern, deren Peakcortisolwerte über die Expositionen hinweg um mehr als 5 nmol/l anstiegen oder sanken (Deinzer et al., 1997). In der hier vorgestellten Untersuchung wurde ein ähnliches biologisch, inhaltlich begründetes Kriterium zur Klassifikation von Habituierern, Sensitivierern und Intermediären ausgewählt (vgl. Kap. 4.4.1.3), so dass bei einem Vergleich der Ergebnisse dieser Studie mit oben erwähnten Befunden diese methodische Besonderheit zu berücksichtigen ist.

In Übereinstimmung mit der Untersuchung von Deinzer und Mitarbeitern (1997), in deren Studie sieben von fünfzehn Probanden als „Decreaser“ identifiziert wurden, konnte in der hier vorliegenden Studie auf Grundlage der freien Cortisolreaktion ein Anteil von 50.4% Habituierern ermittelt werden, der Anteil von Sensitivierern lag bei 16.3% und der Anteil von Intermediären bei 33.3%. Der erstaunlich hohe Anteil von Personen, die keine Habituation der freien Cortisolspiegel bei mehrfacher Belastung mit dem TSST zeigen, stellt die Bezeichnung der Habituationsneigung als „Kerncharakteristikum der HHNA“ in Frage. Offensichtlich ist diese Aussage für etwa die Hälfte der Probanden in dieser Studie nicht zutreffend.

Habituierer im freien Cortisol zeigten im Mittel ebenfalls habituierende Gesamtcortisol- und ACTH-Reaktionen, worin eine klare Bestätigung für eine erfolgreiche Habituation gesehen werden kann. Auch in der Gruppe der Sensitivierer konnte im Mittel eine Sensitivierung der Gesamtcortisolreaktion beobachtet werden, während bezüglich der ACTH-Reaktionen ein Ansteigen der Ausgangswerte bei gleich bleibenden Maximalwerten zu beobachten war. An dieser Stelle kann diskutiert werden, ob hier eine Sensitivierung aufgrund ansteigender Erwartungswerte erfolgt, oder ob von habituierenden Reaktionen aufgrund ansteigender Basalwerte zu sprechen ist; letzterer Interpretationsweise schlossen sich in einer tierexperimentellen Untersuchung beispielsweise Pitman und Mitarbeiter (1988) an. Da jedoch erstens in der hier vorgelegten Untersuchung die Definition des Habitationskriteriums unter Einbeziehung der AUC vorgenommen wurde, die den Ausgangswert ausdrücklich einschließt, und zweitens davon ausgegangen werden kann, dass die Ausgangswerte keine Basalwerte darstellen, sondern eine Erwartung der bevorstehenden Belastung abbilden, wird hier die Auffassung vertreten, dass die ansteigenden ACTH-Erwartungswerte eine Bestätigung der Zugehörigkeit der Probanden zur Gruppe der Sensitivierer darstellen. Bezüglich der Gruppe der Intermediären ist sowohl im Gesamtcortisol als auch im ACTH eine leichte Reaktionsverringering von der ersten zur zweiten TSST-Exposition zu beobachten, wobei im Vergleich zur Gruppe der Habituierer und Sensitivierer wie im freien Cortisol auch eine Hyporeaktivität der HHNA zu beobachten ist. Es muss somit fest-

gehalten werden, dass die Gruppe der Intermediären die am wenigsten klar umrissene Probandengruppe darstellt. Da jedoch die Gruppe der Intermediären in einigen Vergleichen eher den Habituierten, in anderen Vergleichen jedoch eher den Sensitivierern ähnelte und sich manchmal auch von beiden anderen Gruppen unterschied (s.u.), wurde die Gruppe dennoch nicht, wie bei Deinzer und Mitarbeitern (1997), von der Datenauswertung ausgeschlossen. In Hinblick auf die kardiovaskulären Verläufe waren in den Gruppen der Habituierten und Sensitivierer signifikante und in der Gruppe der Intermediären tendenzielle sensitivierende Herzratenreaktionen zu beobachten. Dieser Befund spiegelt die in der Gesamtgruppe aufgedeckte Sensitivierung der Herzrate wider, die offensichtlich relativ unabhängig von der Habituationsneigung ist.

Einige sehr interessante Befunde ergaben sich bei der Untersuchung des Einflusses der Habituationsneigung auf die sonstigen erhobenen endokrinen Parameter. So zeigte sich, dass Habituierte eine höhere freie und Gesamtcortisolreaktion auf Stimulation mit ACTH₁₋₂₄ und mit dem TSST zeigen. Dieses Ergebnis deutet darauf hin, dass Habituierte eine höhere Sensitivität der Nebennierenrinde aufweisen. Da sich Habituierte von Sensitivierern und Intermediären nicht in Hinblick auf ihre basale Cortisolfreisetzung unterscheiden, scheint diese erhöhte Sensitivität auf die Funktion der HHNA unter stimulierten Bedingungen beschränkt zu sein. Die höhere Sensitivität der Nebennierenrinde zeigt sich insbesondere in Hinblick auf die TSST-Erstreaktion, die bei Habituierten stark ausgeprägt ist, und die offensichtlich eine hohe Vorhersagekraft für die nachfolgende Habituation besitzt. In der vorliegenden Studie konnten 72% der Varianz in der Habituationsneigung durch diese Erstreaktion erklärt werden. Hinweise auf die Bedeutung der Erstreaktion für den Verlauf der nachfolgenden Reaktionen zeigen sich auch in der Untersuchung von Deinzer und Mitarbeitern (1997), ferner liegen entsprechende Berichte aus der tierexperimentellen Forschung vor (Kant et al., 1983; Natelson et al., 1988). In ihrer Übersichtsarbeit identifizieren Marti und Armario (1998) geringe Reaktionen in der Erstexposition als einen der Gründe für ausbleibende Habituationsreaktionen. Während das Phänomen der Bedeutung der Erstreaktion also bekannt ist, erweitert die hier vorliegende Studie das Wissen um diesen Prozess dahingehend, dass eine erhöhte Erstreaktion auf Belastung nicht nur mit einer stärkeren Habituationsneigung einhergeht, sondern ebenfalls mit einer prinzipiell erhöhten Sensitivität der Nebennierenrinde assoziiert ist.

Ein weiterer interessanter Befund betrifft die Beobachtung weniger stark supprimierter freier Cortisolwerte nach Dexamethasongabe bei Sensitivierern, die im Sinne einer verringerten hypophysären Feedbacksensitivität verstanden werden kann. Erstaunlich ist in diesem Zusammenhang, dass die Sensitivierer im Vergleich zu den Habituierten eine deutlich verringerte TSST-Erstreaktion und eine ebenfalls verringerte Reaktion auf Stimulation mit ACTH₁₋₂₄ zeigen. Interessanterweise betrifft dieser Effekt nur die TSST-Erstexposition und nicht die zweite und dritte Exposition, für welche die Werte der Sensitivierer leicht über den Werten der Habituierten liegen. Bezüglich der großen Unterschiede in Hinblick auf die TSST-Erstexposition könnte spekuliert werden, dass ein oberhalb der Ebene der Hypophyse angesiedelter Faktor für die geringe Cortisolausschüttung im TSST verantwortlich ist. Denkbar ist zum Beispiel, dass die Sensitivierer die TSST-Erstexposition als deutlich weniger belastend empfanden als die Habituierten und somit die TSST-Exposition zu einer prinzipiell wesentlich geringeren Aktivierung der HHNA führte. Für

diese Argumentation spricht die bei Sensitivierern vor Beginn des ersten TSST beobachtete stark verminderte Erwartungsangst. Schwieriger zu erklären sind die niedrigeren Cortisolwerte, die nach Stimulation mit ACTH₁₋₂₄ bei Sensitivierern beobachtet werden konnten, da hier, sofern kein Artefakt vorliegt, ein auf adrener Ebene wirksamer, möglicherweise extrahypophysärer Faktor zur Erklärung herangezogen werden muss, der noch dazu nur bei Sensitivierern vorliegen darf. Eine Übersicht zu Faktoren, die an einer nicht-ACTH-medierten Regulation der Nebennierenrinde beteiligt sein könnten, findet sich zum Beispiel bei Bornstein und Chrousos (1999). Ein Hinweis darauf, dass extrahypophysäre Faktoren speziell bei Sensitivierern eine Rolle spielen könnten, ist möglicherweise in dem leicht dissoziierten Habitutionsprofil der Cortisol- und ACTH-Reaktion zu sehen, das für diese Gruppe beobachtet wurde. Um welchen Faktor es sich dabei genau handeln könnte, muss in einem hoch spekulativen Bereich bleiben. Beispielsweise ist denkbar, dass das Vasoaktive Intestinale Peptid, für das tierexperimentell eine Sensitivierung der ACTH-Rezeptoren gezeigt werden konnte (Edwards, 1997), daran beteiligt sein könnte, dass bei Sensitivierern die Dexamethasonsuppression teilweise wieder aufgehoben werden konnte. Bezüglich der verringerten Reaktionen im ACTH₁₋₂₄-Test könnte der Einfluss von Corticostatin, einem natürlichen Antagonisten der adrenocorticalen Effekte von ACTH auf Ebene der NNR eine Rolle spielen (Zhu & Solomon, 1992). Ein weiterer Kandidat diesbezüglich könnte das Atriale Natriuretische Peptid sein, das nicht nur einen hemmenden Einfluss auf allen regulatorischen Ebenen der HHNA auszuüben scheint, sondern für das tierexperimentell eine angstreduzierende Wirkung aufgezeigt werden konnte (Wiedemann et al., 2000), so dass hier möglicherweise eine weitere Parallele zu der verringerten Erwartungsangst der Sensitivierer gezogen werden kann. Zur Testung eines möglichen Einflusses extrahypophysärer Einflüsse, schlugen Bornstein und Chrousos (1999) den Einsatz von CRH-Rezeptor Typ 1- und AVP-Rezeptor Typ 3-Antagonisten vor, für die eine größere Inhibition der ACTH- als der nicht-ACTH-medierten adrenocorticalen Regulation zu erwarten ist (vgl. auch Bornstein et al., 1998). Der Einsatz eines solchen Verfahrens könnte in zukünftigen, ähnlichen Studiendesigns eine wichtige zusätzliche Informationsquelle darstellen und möglicherweise eine weitere Bestätigung für oben angestellte Spekulationen darstellen oder diese auch widerlegen.

Der Einfluss der Habitutionsneigung auf die kardiovaskuläre Stressreaktion scheint insgesamt relativ gering zu sein. Ein interessanter Befund betrifft die niedrigeren Blutdruckwerte in der Gruppe der Intermediären. Dieses Ergebnis hängt vermutlich damit zusammen, dass in dieser Gruppe vermutlich vermehrt jene Probanden vorkamen, welche die TSST-Reaktion als sehr wenig belastend empfanden. Hinweise für diese Annahme finden sich darin, dass sechs der sieben Probanden, die an keinem der drei Untersuchungstage einen freien Cortisolanstieg von mehr als 2.5 nmol/l zeigten, der Gruppe der Intermediären zugeordnet waren. Bei Ausschluss dieser Probanden wurde der oben berichtete Befund nicht mehr signifikant.

6.1.5 Genetische Befunde

Das Hauptanliegen der hier vorgelegten Arbeit betrifft die Frage nach einem möglichen genetischen Beitrag an der basalen und stimulierten HHNA-Aktivität. Ferner wurden mögliche genetische Einflüsse auf die kardiovaskuläre Stressreaktivität und die subjektive Wahrnehmung chronischer Stressbelastung erfasst.

Die basale HHNA-Aktivität wurde anhand von jeweils vier Aufwachreaktionen und Tageskurzprofilen erfasst und sowohl mittels einfacher Berechnung von Intrapaar Korrelationen und Heritabilitäten als auch mittels Strukturgleichungsmodellen ausgewertet. Betrachtet man zunächst isoliert die Auswertung mittels Intrapaar Korrelationen und Erblichkeitsschätzungen, so fällt die große Varianz der ermittelten Heritabilitätskoeffizienten zwischen den Tagen auf. Für die Aufwachreaktion variieren diese Koeffizienten zwischen $h^2=0$ und $h^2=.76$ in der AUC und zwischen $h^2=0$ und $h^2=.88$ im MnInc; im Tageskurzprofil sind die aufgedeckten Spannweiten von $h^2=0$ bis $h^2=.48$ (SUMM) beziehungsweise $h^2=0$ bis $h^2=.80$ (DIFF) ebenfalls als groß zu bezeichnen. Aufgrund dieser hohen Spannweiten erscheint die Mittelung der Ergebnisse über die vier Tage hinweg nicht optimal, da auf diesem Weg die offensichtlich in dieser Stichprobe zwischen den Tagen bestehende Variabilität überlagert wird. Ferner kommt es zu einer relativ starken Reduktion der Stichprobengröße, da all diejenigen Paare von der Analyse ausgeschlossen werden mussten, bei denen einer der Partner kein komplettes Datenmaterial für alle vier Untersuchungstage lieferte.

Werden somit nur die Ergebnisse der Einzeltage betrachtet, können die hier präsentierten Daten dahingehend interpretiert werden, dass ein moderater genetischer Einfluss auf die Aufwachreaktion, jedoch kein solcher Einfluss auf das Tageskurzprofil beobachtet werden kann. Bestätigung finden die hier erhobenen Daten durch die Befunde von Wüst und Mitarbeitern (2000a), die ebenfalls über moderate Erblichkeiten in den Aufwachreaktionen (AUC: $h^2=.48$; MnInc: $h^2=.40$), nicht jedoch im Tageskurzprofil (SUMM: $h^2=.01$; DIFF: $h^2=.20$) berichteten. Eine Ausnahme stellen die Ergebnisse dar, die in dieser Studie in Hinblick auf die Aufwachreaktion am zweiten Untersuchungstag aufgedeckt wurden und für die sogar höhere Intrapaarähnlichkeiten der dizygoten Paare aufgedeckt wurden. Im Unterschied zur Studie von Wüst und Mitarbeitern (2000a) waren die Probanden in dieser Untersuchung zeitlich deutlich stärker belastet. Da die Erhebung der ersten beiden Aufwachreaktionen und Tageskurzprofile in der ersten Untersuchungswoche stattfand, in der die Probanden zusätzlich zu diesen beiden Untersuchungen auch mit dem ACTH₁₋₂₄-Test belastet wurden, ist denkbar, dass sich eine zeitliche Überforderung der Probanden in einer geringeren Motivation widerspiegelte, die Proben auch zu den präzisen Zeitpunkten zu entnehmen, die hier vorgesehen waren. Kudielka und Mitarbeiter (in press) konnten zeigen, dass jene Probanden, welche die vier Speichelproben für die Aufwachreaktion nicht pünktlich entnommen haben, flachere Cortisolreaktionen zeigten. Der Umstand, dass auch in dieser Studie ein flacherer Cortisolverlauf am zweiten Untersuchungstag beobachtet wurde, kann als Hinweis darauf gedeutet werden, dass möglicherweise auch hier ein Compliance-Problem eine Rolle spielte.

Neben der Studie von Wüst und Mitarbeitern (2000a), stehen die Ergebnisse auch mit der übrigen Literaturlage in Einklang. Relevant ist hier insbesondere eine Übersichtsarbeit von Bartels und Mitarbeitern (in press), die in einer Reanalyse jener Studien, die den Einfluss genetischer Faktoren auf basale Cortisolspiegel untersuchten, eine Erblichkeit von 62% ermittelten. Die geringen Erblichkeiten, die für das Tageskurzprofil ermittelt wurden, scheinen zunächst im Widerspruch zu bisherigen Befunden zu stehen; beispielsweise wurde ein genetischer Einfluss auf das 24-Stunden Cortisolprofil aufgezeigt (Linkowski et al., 1993). Bei genauerer Betrachtung dieser Arbeit löst sich dieser Widerspruch jedoch dahingehend auf, dass sich diese genetischen Einflüsse auf den Zeitpunkt des nächtlichen Nadirs, die Variabilität der Cortisolpulse und zumindest tendenziell auf die morgendliche Akrophase beschränkten. Die gefundenen genetischen Einflüsse beschränken sich hier auf Marker, die in der vorliegenden Studie nicht erhoben wurden und vermutlich nicht eng mit dem Tageskurzprofil assoziiert sind. Mindestens zwei Gründe lassen sich für die geringen beziehungsweise ausbleibenden Erblichkeiten im Tageskurzprofil diskutieren. Die Datenauswertung zeigt, dass insbesondere die spezifische Umwelt der Paare einen Einfluss auf die freie Cortisolfreisetzung im Tageskurzprofil hatte. Denkbar ist somit, dass spezifische Aktivitäten und situative Faktoren zu den Messzeitpunkten die Cortisolwerte sehr viel stärker beeinflussten als zugrunde liegende genetische Faktoren. Eine zweite Möglichkeit besteht darin, dass hier vier Einzelmessungen zu sehr unterschiedlichen Tageszeiten unzulässigerweise in einen Gesamtwert integriert wurden. Es ist durchaus vorstellbar, dass die hohen Cortisolwerte am Morgen durch andere Gene determiniert werden als die niedrigen Cortisolwerte am Abend, wobei hier Einflüsse auf verschiedenen Ebenen der HHNA denkbar sind. Beispielfhaft sei genannt, dass die Stärke des negativen Feedbacks sich über den Tag hinweg verändert, wobei die Sensitivität der NNR am Morgen am höchsten ist, während die Feedbacksensitivität zu dieser Zeit gering ist (Dallman et al., 1987). Die damit assoziierte circadiane Rhythmik der basalen Cortisolfreisetzung könnte durchaus durch die Expression verschiedener Gene zu unterschiedlichen Tageszeiten mit bestimmt werden.

Während sich bei isolierter Betrachtung der Auswertung mittels Intraparkorrelationen und Heritabilitäten ein Bild ergab, das gut in die bestehende Literaturlage integrierbar ist, scheinen die Befunde, die mittels Strukturgleichungsmodellen ermittelt wurden, zur Literaturlage und zu den oben berichteten Ergebnissen zunächst im Widerspruch. Für die Aufwachreaktion wird hier die gemeinsame Umwelt als Hauptquelle familialer Aggregation identifiziert, während für das Tageskurzprofil je nach eingesetztem Indikator sowohl genetische als auch Umweltfaktoren dominierten. Mehrere Gründe könnten hier für die divergierenden Ergebnisse verantwortlich sein. Ganz allgemein muss in Hinblick auf den Vergleich der Auswertungsstrategien festgehalten werden, dass für die Strukturgleichungsmodelle eine erweiterte Stichprobe unter Einbeziehung der Daten von Wüst und Mitarbeitern (2000a) zugrunde gelegt wurde. Ferner ist bei den mittels Strukturgleichungsmodellen erzielten Ergebnissen zu berücksichtigen, dass bis auf eine Ausnahme (Tageskurzprofil DIFF) keine klare Entscheidung für eines der Modelle AE oder CE getroffen werden konnte. Es muss somit davon ausgegangen werden, dass letztendlich die Power des Verfahrens nicht hinreichend war, um zwischen genetischen und gemeinsamen Umweltfaktoren als Hauptquellen familialer Aggregation zu unterscheiden. Dies ist vermutlich auf die noch

immer geringe Stichprobengröße von 162 Paaren zurückzuführen, während Bartels und Mitarbeiter (in press) in einer simulierten Power-Analyse zeigen konnten, dass in einem vergleichbaren Studiendesign selbst für die Aufdeckung einer hohen Heritabilität von 55% eine Stichprobengröße von 206 Zwillingspaaren nötig wäre. Schließlich wurden aus Gründen der Vergleichbarkeit mit der Studie von Wüst und Mitarbeitern (2000a) die beiden aufeinander folgenden Untersuchungstage (Tag 1 und Tag 2) für die Datenanalyse ausgewählt. Die Besonderheiten des Untersuchungstags 2 wurden bereits oben angesprochen. Entsprechend zeigt die getrennte Betrachtung von Tag 1 und Tag 2 im Rahmen der Auswertung der Strukturgleichungsmodelle zumindest in Hinblick auf die AUC, dass die entsprechenden Erblichkeiten am ersten Untersuchungstag höher waren. Dies liefert einen Hinweis darauf, dass höhere Erblichkeiten bei der Auswahl anderer Untersuchungstage ermittelt worden wären.

Zur Untersuchung der stimulierten HHNA-Aktivität wurden die Probanden einem kombinierten 1 µg/250 µg ACTH₁₋₂₄-Test, dem DST und dreimalig dem TSST unterzogen. Bezüglich der AUC konnte im 1 µg und im 250 µg ACTH₁₋₂₄-Test ein deutlicher Einfluss genetischer Faktoren auf das Gesamtcortisol nicht jedoch auf das freie Cortisol beobachtet werden. In Hinblick auf den PEAK zeigte sich nur bei Gabe von 250 µg ACTH₁₋₂₄, nicht jedoch bei Gabe von 1 µg ACTH₁₋₂₄ ein Einfluss genetischer Faktoren, wobei dieser Effekt nur im freien Cortisol deutlich ausgeprägt war. Die grafische Darstellung der Intrapaar-Korrelationen getrennt nach den einzelnen Messzeitpunkten (vgl. Abbildung 44) integriert diese beiden Beobachtungen: Während im Gesamtcortisol allgemein höhere Erblichkeiten erzielt werden als im freien Cortisol, zeigt sich in beiden Markern der höchste Einfluss der Erblichkeit in den stimulierten Werten direkt nach Gabe von 250 µg ACTH₁₋₂₄.

Bezüglich der Frage, warum die im Gesamtcortisol (AUC) aufgedeckte Erblichkeit höher ist als die im freien Cortisol bleibt zu spekulieren, ob hier eine Modulation durch die Kopplung des freien Cortisols an das CBG eine Rolle spielen könnte. Der Einfluss genetischer Faktoren, der auf die CBG-Spiegel sowohl im ACTH₁₋₂₄-Test als auch im TSST beobachtet werden konnte, stellt eine Bestätigung dieser Überlegung dar. Eine Sättigung der CBG-Bindungsstellen erfolgt ab einer Konzentration von 400 bis 500 nmol/l (14.51 - 18.14 µg/dl) Cortisol; ein weiterer Anstieg der Cortisolkonzentration hat somit einen schnellen Anstieg des freien Cortisols zur Folge (Vining & McGinley, 1986). Die Gesamtcortisolkonzentration der Probanden in dieser Untersuchung stieg nach Gabe von 1 µg ACTH₁₋₂₄ auf ein Maximum von 27.60 µg/dl und nach Gabe von 250 µg ACTH₁₋₂₄ auf ein Maximum von 45.37 µg/dl an, so dass bei Zugrundelegung einer Sättigungsgrenze von 14.51 µg/dl davon ausgegangen werden kann, dass im 1 µg ACTH₁₋₂₄-Test etwa die Hälfte und im 250 µg ACTH₁₋₂₄-Test etwa ein Drittel des insgesamt ausgeschütteten Gesamtcortisols an CBG gebunden vorlag und eine Modulation über den für das CBG beobachteten genetischen Einfluss somit möglich ist. Die hohe Ähnlichkeit sowohl der monozygoten als auch der dizygoten Zwillingspaare im freien Cortisol könnte bedeuten, dass die adrenale Reaktion auf Stimulation mit einer definierten Menge ACTH₁₋₂₄ in Kombination mit jenen Prozessen, die für den Transport des freien Cortisols in den Speichel verantwortlich sind, keinen größeren interindividuellen Schwankungen unterliegt.

Bezüglich des PEAKs muss zunächst festgehalten werden, dass dieser sich mathematisch aus der Differenz zwischen dem Ausgangswert und dem individuellen Maximalwert errechnet und somit eine Teilmenge der AUC darstellt. Folgt man der oben geführten Argumentation, so ist der individuelle Maximalwert im Gesamtcortisol sicher derjenige Wert, der am wenigsten von einer möglichen CBG-modulierten Erblichkeit beeinflusst ist. Da dieser Wert zu 50% in die Berechnung des PEAK eingeht, könnte dieser Umstand erklären, warum für das Gesamtcortisol hier kein oder im Falle des 250 µg ACTH₁₋₂₄-Test nur ein moderater Einfluss genetischer Faktoren aufgedeckt werden konnte. Da nach Sättigung der CBG-Bindungsstellen ein schneller Anstieg des freien Cortisols erfolgt, ist in Hinblick auf das freie Cortisol denkbar, dass ein Einfluss genetischer Faktoren nicht in Hinblick auf das Verhalten der NNR-Produktion im Allgemeinen, wohl aber in Hinblick auf die maximale Stimulierbarkeit wirksam ist. Alternativ ist als Erklärung für die geringeren Erblichkeiten im 1 µg ACTH₁₋₂₄-Test denkbar, dass mit dieser geringen Konzentration noch keine maximale adrenale Stimulation erfolgte und somit Raum für zentral vermittelte HHNA-Reaktionen auf mögliche andere Stressoren verbleibt. In diesem Zusammenhang wurde oben bereits die höhere Angst vor Spritzen bei High Respondern diskutiert. Insgesamt muss festgehalten werden, dass obige Erklärungen sehr spekulativ sind; es muss somit abgewartet werden, ob der hier präsentierte Befund replizierbar ist oder ob Messartefakte eine Rolle spielen könnten.

Die einzige andere bisher durchgeführte Untersuchung zum Einfluss genetischer Faktoren auf die durch den ACTH₁₋₂₄-Test stimulierte HHNA (Inglis et al., 1999) steht mit den hier präsentierten Daten insofern im Widerspruch, als dass dort kein genetischer Einfluss auf die Freisetzung des Gesamtcortisols beobachtet wurde. Im Gegensatz zu den hier vorgestellten Daten erfolgte die Messung der stimulierten Hormonwerte jedoch nur einmalig 30 Minuten nach Gabe von 250 µg ACTH₁₋₂₄. Es ist denkbar, dass hier durch die Einmalmessung eine Fehlervarianz entstanden ist, die zu einer Überlagerung vorhandener genetischer Effekte geführt hat. Eine gewisse Bestätigung erfahren die hier erzielten Befunde durch die Arbeit von Kirschbaum und Mitarbeitern (1992b), die einen deutlichen Einfluss genetischer Faktoren auf das freie Cortisol nach Gabe von h-CRH beobachteten.

Im DST wurde ein deutlicher Einfluss genetischer Faktoren auf die supprimierten freien Cortisolspiegel in der Aufwachreaktion und im Tageskurzprofil sowie auf die ACTH-Spiegel beobachtet. Für die am Morgen erhobene Restkonzentration von Dexamethason im Blut konnte mit einer Heritabilität von 24% ein Trend in die gleiche Richtung ermittelt werden. Bisher liegt keine einzige Untersuchung vor, in der die Erblichkeit der hormonellen Reaktion auf den DST untersucht wurde. Die hier vorgelegte Studie stellt insofern einen wichtigen neuen Beitrag dar, indem sie einen Hinweis darauf liefert, dass die Feedbacksensitivität der HHNA, beziehungsweise präziser die hypophysäre Glucocorticoid-Sensitivität unter dem Einfluss genetischer Faktoren steht.

Die aufgedeckten Heritabilitäten für die supprimierten Aufwachreaktionen und Tageskurzprofile sind höher als die entsprechenden Heritabilitäten für die Basalwerte. Denkbar ist, dass die basalen Aufwachreaktionen und Tageskurzprofile weitaus mehr durch situative Varianz beeinflussbar sind als die durch Dexamethason supprimierten Werte. Eine Rolle könnte hier beispielsweise

spielen, dass in der Aufwachreaktion relativ geringe zeitliche Abweichungen bei der Probenentnahme einen Einfluss auf den Verlauf der freien Cortisolreaktion zeigen (vgl. Kudielka et al., in press) und dass dies, vermutlich in geringerem Ausmaß, auch für das Tageskurzprofil der Fall sein könnte. Aufgrund der geringeren tageszeitlichen Schwankungen der supprimierten Werte sollten sich zeitliche Ungenauigkeiten bei der Probenentnahme im DST weniger auswirken. Während also vorhandene genetische Einflüsse in der Aufwachreaktion möglicherweise durch solche Ungenauigkeiten überdeckt werden, sind die dexamethason-supprimierten Werte von solchen Ungenauigkeiten nicht so sehr betroffen. Für diese Argumentation sprechen auch die insgesamt höheren Intrapaarrelationen, die im DST im Vergleich zu den basalen Markern aufgedeckt wurden. Die Richtigkeit dieser Überlegung ließe sich in Folgestudien dadurch überprüfen, dass die pünktliche Entnahme der Probe vergleichbar mit dem Vorgehen in der Arbeit von Kudielka und Mitarbeitern (in press) überprüft wird.

Bei der Beurteilung der aufgedeckten Erbllichkeit in Hinblick auf die Dexamethasonkonzentration im Blut ist zu bedenken, dass es sich hierbei im Gegensatz zu allen sonstigen erhobenen Parametern nicht um eine körpereigene Substanz handelt, sondern um die Restkonzentration eines Medikaments. Überprüft wird also die Ähnlichkeit der nach neun Stunden vorhandenen Restkonzentration dieses Medikaments, wobei verschiedene HHNA-unabhängige Faktoren eine Rolle spielen können. Neben der Resorption im Verdauungstrakt spielen die Aktivität von Leber und Niere hier eine wichtige Rolle. So konnte gezeigt werden, dass Patienten mit Leberschäden eine verlängerte und Patienten mit chronischem Nierenversagen eine verkürzte Plasma-Halbwertszeit von Dexamethason aufweisen (Kawai et al., 1985). Auch wenn in die hier präsentierte Studie nur gesunde Probanden aufgenommen wurden, kann keinesfalls ausgeschlossen werden, dass verschiedene HHNA-unabhängige Vorgänge einen entscheidenden Einfluss auf die Restkonzentration von Dexamethason im Plasma hatten.

In Einklang mit den Befunden im 250 µg ACTH₁₋₂₄-Test konnten für die TSST-Erstexposition Einflüsse genetischer Faktoren in Hinblick auf die AUC nur im Gesamtcortisol, in Hinblick auf den PEAK jedoch für alle eingesetzten Indikatoren aufgedeckt werden. Die mögliche moderierende Rolle des CBG und die unterschiedlichen Ergebnisse für die AUC und den PEAK wurden bereits in Zusammenhang mit der Diskussion des ACTH₁₋₂₄-Tests angesprochen. Bezüglich der freien Cortisolwerte sind die im TSST aufgedeckten Heritabilitäten von $h^2=.08$ für die AUC und von $h^2=.40$ für den PEAK zusammenfassend maximal als moderat zu bezeichnen. Die Heritabilität im PEAK passt im Großen und Ganzen zu den von Kirschbaum und Mitarbeitern (1992b) berichteten Befunden, die bezüglich der stimulierten Cortisolwerte (Mittelung der Werte +30 Minuten und +45 Minuten) keine signifikanten Heritabilitäten finden konnten ($h^2=.32$). In Hinblick auf den Basalwert liegt die aufgedeckte Erbllichkeit mit $h^2=.68$ jedoch deutlich höher als in der hier vorliegenden Studie, in der sich die entsprechenden Intrapaarähnlichkeiten der monozygoten und dizygoten Zwillingspaare kaum unterscheiden. In Hinblick darauf, dass es sich bei den berichteten Basalwerten um Einmalmessungen handelt, sollten die divergierenden Ergebnisse nicht überbewertet werden. Ferner handelt es sich bei den Ausgangswerten, wie oben diskutiert, eher um Erwartungs- als um Basalwerte, so dass die Vergleichbarkeit der Ergebnisse

mit früheren Befunden, die einen genetischen Einfluss auf basale Cortisolwerte nahe legen, nicht unbedingt gegeben ist (z.B. Maxwell et al., 1969; Meikle et al., 1988).

Bezüglich der kardiovaskulären Reaktion auf den TSST findet sich in Hinblick auf die Erstreaktion einzig für die AUC im systolischen Blutdruck ein deutlicher Einfluss genetischer Faktoren, während für die AUC in der Herzrate und im diastolischen Blutdruck moderate und für alle PEAK-Maße keinerlei Einflüsse genetischer Faktoren beobachtet werden können. Eine Einordnung des Befundes in die Literaturlage ist aufgrund der heterogenen Befundlage nicht ganz einfach. Über verschiedene Studien hinweg zeigten sich Erblichkeiten von 13% bis 82% für den systolischen und von <1% bis 64% auf den diastolischen Blutdruck (Boomsma et al., 1998; Hopkins & Williams, 1989), so dass die hier gefundenen Erblichkeiten, betrachtet man die AUC und den PEAK gemeinsam, durchaus innerhalb dieses Rahmens liegen.

Einer der interessantesten Befunde des gesamten Projektes betrifft die Veränderung der Erblichkeit über die TSST-Expositionen hinweg. Im freien Cortisol, im Gesamtcortisol und im ACTH kann für die AUC eine klare Zunahme der Intrapaarähnlichkeiten der monozygoten Zwillinge beobachtet werden, die aufgrund der gleich bleibenden geringen Ähnlichkeiten der dizygoten Paare in einem Anwachsen der Heritabilitäten resultiert. Dies deutet darauf hin, dass ein vorhandener genetischer Einfluss auf die Freisetzung der erhobenen HHNA-Hormone anfangs überlagert ist, wobei hier verschiedene maskierende Elemente denkbar sind. In dieser Arbeit wurde im Mittel über die drei TSST Expositionen hinweg eine Habituation der Cortisol- und ACTH-Reaktionen beobachtet, die von einer Löschung der angstinduzierenden Wirkung (STAI-state) des TSST von der ersten zur zweiten Exposition begleitet war. Es wurde bereits weiter oben diskutiert, dass hier von einer Abnahme der von Mason (1968) als zentral für eine Aktivierung der HHNA postulierten Situations- und Personenelemente ausgegangen werden kann. Interessanterweise wird der Befund einer zunehmenden Heritabilität der genetischen Einflüsse auf die Cortisol- und ACTH-Reaktionen über die drei Expositionen hinweg von einer Abnahme des Einflusses spezifischer Umweltfaktoren parallelisiert (vgl. Tabelle 9). Es ist daher denkbar, dass eine Person in sehr spezifischer Weise auf die von Mason (1968) postulierten Situationselemente der Neuigkeit, Unvorhersehbarkeit und Unkontrollierbarkeit reagiert und eine sehr individuelle Antizipation möglicher negativer Folgen vornimmt. Ferner ist eine spezifische Ausprägung der Zustandsangst ebenfalls durchaus denkbar, zumal der Definitionsbestandteil „Furcht vor zukünftigen Ereignissen“ vermutlich mit dem Mason'schen Kriterium der Antizipation negativer Folgen konzeptuell eng verwandt ist. Mit Abnahme der Bedeutung der Mason'schen Kriterien sowie der Abnahme der Zustandsangst über die drei Expositionen hinweg und der damit parallelisierten Abnahme der HHNA-Reaktion auf den Stressor verschwinden diese – möglicherweise – durch spezifische Umweltfaktoren determinierten Einflüsse und lassen die der HHNA-Reaktion zugrunde liegenden genetischen Einflüsse sichtbar werden. Abschließend sei in Hinblick auf die kardiovaskuläre Stressreaktion erwähnt, dass oben beschriebener Effekt zwar auch für die Herzrate, nicht jedoch für die Blutdruckwerte zu beobachten ist. Möglicherweise spielt hier ein methodischer Aspekt eine Rolle. Das Aufpumpen der Manschette bei dem hier eingesetzten Blutdruckmessverfahren nach Riva-Rocci belastet den Probanden und führt zu einer Veränderung des Blutdrucks (Barschdorff & Erig, 1998). Die vom Probanden nicht wahrzunehmende Messung

der Herzrate sollte diesem Effekt nicht unterliegen. Es ist denkbar, dass bei kontinuierlicher Messung des Blutdrucks, wie sie mittlerweile auch nicht-invasiv möglich ist und insbesondere für die Messung unter Belastungssituationen empfohlen wird (Barschdorff & Erig, 1998), auch ein Anstieg der beobachteten Heritabilitäten sichtbar wird. Es sollte in Erwägung gezogen werden, diese Methode der nicht-invasiven, kontinuierlichen Blutdruckmessung in zukünftigen Studien einzusetzen.

Interessant ist im vorliegenden Zusammenhang, dass die Habituationsneigung nicht nur nicht unter dem Einfluss genetischer Faktoren steht, sondern dass hier auch mit Intrapaar Korrelationen von $r_i = .25$ für die monozygoten und $r_i = .33$ für die dizygoten Zwillingspaare vergleichsweise sehr niedrige Zusammenhänge gefunden wurden. Folgt man den Ausführungen im letzten Absatz, so lässt sich dieser zunächst erstaunliche Befund gut in diesen Argumentationsstrang einbauen. Der Umstand, dass monozygote Zwillinge sich zunächst in ihrer Reaktion vergleichsweise unähnlich sind und bei der dritten Exposition vergleichsweise ähnlich sind, führt natürlich dazu, dass die beiden Partner einen unterschiedlichen Reaktionsverlauf über die drei Expositionen hinweg zeigen müssen. So ist beispielsweise denkbar, dass der eine monozygote Partner eine anfänglich hohe Reaktion und eine nachfolgende Habituation zeigt, während der zweite Partner eine anfänglich geringe Reaktion zeigt und danach sensitivierende Reaktionen zeigt, sich jedoch die Reaktion von Partner 1 und Partner 2 am dritten Untersuchungstag gleichen. Auf diesem Weg wird die Reaktion der Partner über die drei Expositionen hinweg ähnlicher, während das Habitationsprofil vollkommen unterschiedlich ist.

Ein unerwartetes Ergebnis betrifft die Beobachtung, dass für die freien und die Gesamtcortisolspiegel im TSST unter Stimulationsbedingungen höhere Erblichkeiten aufgedeckt werden konnten als unter Ruhebedingungen. Boomsma und Mitarbeiter (1998), die eine ähnliche Beobachtung für die Blutdruckreaktion machen konnten, sprechen hier von einer „gene by stress interaction“. Aufgrund der höheren Stichprobengröße konnten die Autoren eine Auswertung mittels Strukturgleichungsmodellen vornehmen und zeigen, dass die gleichen genetischen Faktoren individuelle Unterschiede in Ruhe- und unter Stressbedingungen erklären können, wobei einschränkend hier kurz darauf hingewiesen werden soll, dass in anderen Studien gegenläufige Befunde gemacht wurden (Busjahn et al., 1996; Ditto, 1993). Als mögliche Erklärung diskutieren die Autoren, dass der Einfluss genetischer Faktoren in einem oder mehreren derjenigen Systeme, die an der Ausprägung des Blutdrucks beteiligt sind, unter Belastungssituationen verstärkt wird. Leider war in der vorliegenden Studie eine Auswertung der Daten mittels Strukturgleichungsmodellen aufgrund der geringen Stichprobengröße nicht möglich, so dass eine Aussage darüber, ob die gleichen genetischen Faktoren für die Ausprägung der Hormonwerte unter Ruhebedingungen und unter Belastung verantwortlich sind, letztendlich nicht getroffen werden kann. Neben der von Boomsma und Mitarbeitern (1998) diskutierten Amplifikation des Einflusses genetischer Faktoren unter Belastung ist also ebenfalls denkbar, dass unter Stimulationsbedingungen andere Gene eine Rolle spielen als unter Ruhebedingungen. Um eines von mehreren denkbaren Beispielen zu nennen: Eine vermehrte GR-Bindung findet erst bei einer Erhöhung der endogenen Cortisolspiegel, also zum Beispiel unter psychosozialer Belastung statt (de Kloet et al., 1999; Hatz, 1998; Reul et al., 1989; Wilckens & Schulte, 1994). Es ist also durchaus mög-

lich, dass bestimmte an diesem Prozess beteiligte Gene ihren Einfluss erst unter Belastungsbedingungen ausüben und somit den Gesamtbeitrag genetischer Faktoren erhöhen.

Der eigentliche Befund höherer Erblichkeiten unter Stimulationsbedingungen im Blutdruck, wie er von Boomsma und Mitarbeitern (1998) oder auch von Sokolov und Mitarbeitern (1983) berichtet wurde, lässt sich mit den vorliegenden Daten nicht bestätigen. Letztendlich muss der Grund für diese diskrepanten Befunde offen bleiben. Es sei jedoch erwähnt, dass dieser Effekt in der Arbeit von Boomsma und Mitarbeitern (1998) bei Männern nur im systolischen Blutdruck gefunden wurde, so dass sich diese Diskrepanz auch nur darauf bezieht; ferner erfolgte die Datenauswertung mit unterschiedlichen Methoden. Schließlich sei erwähnt, dass auch einige Arbeiten existieren, in denen ein Unterschied zwischen den Erblichkeiten unter basalen und stimulierten Bedingungen nicht gefunden werden konnten (McIlhany et al., 1975) oder sogar gegenteilige Befunde erzielt wurden (Hunt et al., 1989).

Die Diskussion der Befunde zur Genetik abschließend sei noch der Einfluss genetischer Faktoren auf die subjektive Wahrnehmung chronischer Stressbelastung angesprochen, für den sich, insbesondere bei Auswertung der Daten mittels Strukturgleichungsmodellen sehr interessante Ergebnisse ableiten ließen. Zunächst konnte beobachtet werden, dass sich die höchsten Erblichkeiten für den MESA (51%) und etwas geringere Erblichkeiten für die PSS (40%) ableiten ließen, wobei in beiden Fällen eine klare Entscheidung für das Modell AE möglich war. Für die Skalen des TICS konnte in einem multivariaten Modell bei insgesamt geringeren Erblichkeiten (10% bis 38%) gezeigt werden, dass Stressbelastung, wie sie im TICS konzeptionalisiert ist, sowohl von Genen als auch von gemeinsamer Umwelt bestimmt wird, wobei spezifiziert werden konnte, dass hier jeweils die gleichen Gene und die gleichen gemeinsamen Umweltfaktoren wirksam sind. Die Entstehung von Stress kann psychologisch als Beanspruchung personbezogener Ressourcen in Person-Umwelt-Interaktionen verstanden werden (Schulz, 1979, 1982) und bei der Konzeptionalisierung von Fragebögen kann der Akzent entweder auf die Person- oder auf die Situationsseite gesetzt werden. Im MESA wird dieser Schwerpunkt explizit auf die Personseite gesetzt, indem danach gefragt wird, wie eine Person typischerweise in einer Anforderungssituation reagiert (z.B. „Wenn mich andere Menschen kritisieren, verunsichert mich das im Allgemeinen nicht/ nur wenig/ erheblich“). Im TICS wird nach der Häufigkeit konflikthafter Umweltsituationen gefragt („zu viele Aufgaben, die ich zu erledigen habe“). Konzeptionell betrachtet befindet sich die PSS zwischen den anderen beiden Inventaren, wobei der Schwerpunkt auf der Personseite liegt. Es wird einerseits nach einer individuellen Stressreaktion gefragt, diese wird jedoch in Hinblick auf die Auftretenshäufigkeit konflikthafter Umweltinteraktionen erfasst, (z.B. „Wie häufig waren Sie im letzten Monat bestürzt über etwas, das unerwartet passierte?“). Der stärkste Einfluss genetischer Faktoren wird also in dem Inventar gefunden, das Stress personbezogen erfasst (MESA). Ebenfalls deutlich, jedoch etwas schwächer ist der genetische Einfluss auf chronischen Stress, der sowohl Person- als auch Umweltanteile erfasst (PSS) und am geringsten im TICS, der einen Schwerpunkt auf die Betrachtung der Umweltseite setzt.

Dass für den TICS dennoch ein relativ hoher Anteil genetischer Einflüsse aufgedeckt werden kann, hängt damit zusammen, dass die erfragten Umweltereignisse natürlich nicht unabhängig

von der Person sind, die diese Umwelt als belastend einschätzt oder nicht. Bei der multivariaten Auswertung der TICS-Skalen zeigt sich somit auch der deutlichste Einfluss genetischer Faktoren auf die beiden Skalen „Sorgen“ und „Mangel an sozialer Anerkennung“. Beide Skalen, wenn auch mit Schwerpunkt auf Umweltereignisse erfragt, betreffen im Prinzip internale Bedürfnisse. Sorgen oder Besorgnis, wie Schönplflug (1982) ausführt, können als internale Quelle von Stress angesehen werden, da sie durch kognitive Auseinandersetzung mit negativen Ereignissen entstehen, die möglicherweise in der Zukunft stattfinden. Ferner stellt der Wunsch nach sozialer Anerkennung ein ebenfalls internes, zentrales Bedürfnis dar (vgl. Schulz & Schlotz, 1998). Die geringste Erblichkeit wurde für die Skala „Soziale Belastung“ gefunden. Stress im Sinne sozialer Belastung entsteht immer in der Interaktion mit anderen Personen, so dass hier im Gegensatz zu den beiden obigen Skalen konkrete Umweltereignisse notwendig sind, um die belastende Situation zu initiieren.

Obwohl bisher keine Untersuchung zur Erblichkeit subjektiv berichteter Stressbelastung vorliegt, erbrachten Studien aus dem Bereich der Erforschung kritischer Lebensereignisse ähnliche Ergebnisse. So zeigte sich ein höherer Einfluss genetischer Faktoren auf kontrollierbare im Vergleich zu nicht kontrollierbaren kritischen Lebensereignissen (Plomin et al., 1990), auf beeinflussbare im Vergleich zu nicht beeinflussbaren belastenden Lebensveränderungen (Sobolewski et al., 2001) und auf persönliche Ereignisse im Vergleich zu Netzwerkereignissen (Kendler et al., 1993a).

Zusammenfassend deuten die Ergebnisse dieser Studie in Einklang mit Befunden aus angrenzenden Forschungsbereichen überraschend eindeutig darauf hin, dass für die selbstberichtete Stressbelastung dann genetische Einflüsse aufgedeckt werden können, wenn die Erfassung von Stress konzeptionell auf die Personenseite und nicht auf die Seite der Umwelt gesetzt wurde.

6.2 Methodenkritische Diskussion

In dieser methodenkritischen Diskussion sollen einige Aspekte angesprochen werden, welche die vorliegende Stichprobe, das Studiendesign, die Studiendurchführung und die Auswertungsstrategie betreffen.

Im Vergleich zu bisherigen Zwillingsstudien zur Aktivität und Reaktivität der HHNA ist es in der hier vorliegenden Arbeit gelungen, eine große Anzahl von Zwillingspaaren zu rekrutieren, die bereit waren, an einer sehr aufwändigen Untersuchung teilzunehmen. Dass die Rekrutierungsarbeit eine der größten Herausforderungen bei der Durchführung dieses Projektes darstellte, zeigt sich an dem Verhältnis von 1371 zunächst kontaktierten Zwillingspaaren zu 58 letztendlich teilnehmenden Paaren. Die Hauptgründe, die für eine Absage genannt wurden, waren die große zeitliche Beanspruchung durch die Studie, die invasiven Untersuchungen, die Gabe von Pharmaka und, insbesondere bei den älteren potenziellen Teilnehmern, berufliche und private Verpflichtungen. Obwohl die Rekrutierung von 58 Zwillingspaaren als Erfolg angesehen werden kann, ist davon auszugehen, dass hier eine deutlich selektierte Stichprobe vorliegt. Neben den aufgrund des Studiendesigns vorgesehenen Einschränkungen (z.B. nur männliche, gesunde Zwillinge), ist von einem zusätzlichen „bias“ in Richtung junger und vermutlich sehr motivierter

Probanden auszugehen. Das Vorliegen einer homogenen Stichprobe hat einerseits den Vorteil, dass die Auswertung und die Interpretierbarkeit der Ergebnisse ohne allzu häufige Relativierung an Störvariablen oder Moderatorvariablen möglich sind. Andererseits verbietet diese starke Homogenität dieser Stichprobe natürlich interessante Gruppenvergleiche beispielsweise in Hinblick auf mögliche Alters- oder Geschlechtseffekte, so dass letztendlich die Übertragbarkeit der Daten auf die Gesamtpopulation eingeschränkt ist.

In diesem Zusammenhang diskutieren Lykken und Mitarbeiter (1987), dass die in Zwillingsstudien generell beobachtete Tendenz einer geringen Teilnehmerquote dizygoter Zwillingspaare darauf zurückzuführen ist, dass diese sich im Mittel unähnlicher in ihrer Bereitschaft, an Studien teilzunehmen, sind. Wird eine Rekrutierungsphase dahingehend ausgedehnt, dass ähnlich viele dizygote wie monozygote Paare in der Stichprobe vorliegen, bleibt die Problematik bestehen, dass sich eher ähnliche dizygote Paare für eine Teilnahme entscheiden und somit in Hinblick auf manche Fragestellungen eine zu hohe Ähnlichkeit der dizygoten Paare ermittelt wird. Auch in dieser Studie wurden zum Ende hin vermehrt dizygote Paare rekrutiert, um eine ausreichend hohe Stichprobengröße zu erhalten; die von Lykken und Mitarbeitern (1987) beschriebene Problematik könnte hier dahingehend wirksam geworden sein, dass tatsächlich existierende Erblichkeiten nicht oder nicht in dem entsprechenden Ausmaß beobachtet werden konnten.

Eine der wesentlichen Stärken der vorliegenden Untersuchung ist das Studiendesign, das laut Hager (1987) einen der entscheidenden Aspekte zur Beurteilung der Güte einer empirischen Arbeit darstellt. Ein Manko vieler bisheriger Studien zur Reaktivität der HHNA und des kardiovaskulären Systems auf Stress besteht darin, dass eine bestimmte Belastungssituation herausgegriffen und untersucht wurde. Aufgrund der Vielzahl der möglichen Vergleiche, die dieses vielschichtige Design erlaubte, konnte die hier präsentierte Studie eine Reihe interessanter und neuer wissenschaftlicher Erkenntnisse liefern. Die Widersprüchlichkeiten, die sich dadurch fast zwangsläufig ebenfalls an einigen Stellen ergeben haben, sollten nicht als Schwäche dieser Untersuchung gewertet werden. Es ist nicht zu erwarten, dass bei der Erforschung eines so großen Themenkomplexes in einem einzigen Projekt, ein klares, in sich völlig widerspruchsfreies Bild resultiert. Die Diskussion der Ergebnisse hat vielmehr gezeigt, dass gerade an diesen Stellen Hypothesen generiert werden können, die Wege für weitere Forschungsarbeiten eröffnen. Ein kritischer Punkt, der aus dem vielschichtigen Design resultiert, ist die Motivation der Probanden, die nur sehr schwer über die fünf Labortermine hinweg aufrecht zu erhalten war. Es ist sicher nicht auszuschließen, dass einige Fehlervarianz in der Studie darauf zurückzuführen ist, dass eine Überlastung der Probanden stattgefunden hat.

Hinsichtlich der Durchführung der Studie ist insbesondere in Hinblick auf die Auswertung der Ergebnisse im TSST kritisch zu reflektieren, dass die Probanden vor und nach dem TSST als Paar gemeinsam in einem Untersuchungsraum saßen. Da sich diese Konstellation aus Platzgründen nicht umgehen ließ, führte dies dazu, dass bei manchen Paaren in der Prä- und Poststressphase eine ruhige, bei anderen Paaren hingegen eine eher angespannte Atmosphäre vorherrschte, die durch die Versuchsleiter nur innerhalb eines gewissen Rahmens zu beeinflussen war. Ferner war nicht vermeidbar, dass sich die Zwillingspaare zwischen den TSST-

Expositionen über ihre Eindrücke unterhielten, wobei nicht auszuschließen ist, dass bei einigen Paaren hier Effekte im Sinne sozialer Unterstützung wirksam geworden sind (vgl. Kirschbaum et al., 1995a).

Ein letzter Punkt, der hier angesprochen werden soll, betrifft die statistische Auswertung der vorliegenden Daten in Hinblick auf eine mögliche Erblichkeit. In diesem Zusammenhang muss noch einmal die Problematik der Stichprobengröße aufgegriffen werden. Trotz des Umstands, dass diese Studie im Vergleich mit anderen Zwillingsstudien aus dem Bereich der psychoneuroendokrinen Forschung auf einer großen Anzahl von untersuchten Zwillingspaaren basiert, ist die Auswertung der Daten mittels Strukturgleichungsmodellen dennoch nicht möglich. Die Schätzung der Erblichkeit mittels Berechnung von Intraparkorrelationen und Heritabilitäten stellt zwar bei Stichprobengrößen wie dieser die beste Alternative dar, resultiert jedoch immer nur in groben Schätzern der vorliegenden Erblichkeit. Für die Auswertung der Aufwachreaktionen und Tageskurzprofile einerseits und für die Auswertung der subjektiven Wahrnehmung von chronischem Stress konnte dieses Problem durch Einbeziehung einer beziehungsweise zweier weiterer Studien umgangen werden, wobei nur in letzterem Fall die Stichprobengröße letztendlich ausreichend war. Während diese statistische Problematik fraglos besteht, ist andererseits der erhebliche finanzielle, zeitliche und organisatorische Aufwand, der nötig wäre, um die Stichprobengröße entsprechend zu erhöhen, realistischere nicht zu leisten. Der Umstand, dass beispielsweise die Reanalyse von fünf Studien zur basalen Cortisolfreisetzung mittels Strukturgleichungsmodellen (Bartels et al., in press) im Prinzip die gleichen Ergebnisse erbringt wie die fünf Einzelstudien, gibt einen Hinweis darauf, dass die einfachere Auswertungsstrategie ebenfalls zu richtigen, wenn auch nicht statistisch in der gleichen Weise abgesicherten Ergebnissen kommt.

6.3 Ausblick

Nachdem in der vorliegenden Studie in Einklang mit den Ergebnissen der meisten bisherigen Studien und zu einem nicht unerheblichen Teil auch über die Befunde dieser Studien hinaus ein prinzipieller Einfluss genetischer Faktoren auf die basale und stimulierte HHNA-Aktivität und das kardiovaskuläre System aufgezeigt werden konnte, stellt sich unter anderem die Frage, welche Gene hier jeweils beteiligt sein könnten. Da in dieser Arbeit der Schwerpunkt auf der Untersuchung der HHNA lag, sei dieser Gedanke exemplarisch für dieses System erläutert, obwohl der prinzipielle Gedanke gleichermaßen für das kardiovaskuläre System Gültigkeit besitzt.

In den letzten Jahren wurden einige funktionell relevante Polymorphismen identifiziert, welche die Regulation der HHNA auf ihren verschiedenen Ebenen beeinflussen können. Exemplarisch seien hier Polymorphismen in den Genen für CRH (Chromosom 8; Baerwald et al., 2000, 1996; Rosmond et al., 2001) oder POMC (Chromosom 2; z.B. Hinney et al., 1998; Miraglia del Giudice et al., 2001) genannt. Neben diesen Polymorphismen, die auf Ebene der HHNA selbst wirksam sind, kann ein anderer interessanter Ansatzpunkt die Untersuchung von Polymorphismen auf Ebene der GR- und MR-Rezeptoren sein. Polymorphismen des GR-Rezeptors wurden beispielsweise mit der basalen Cortisolfreisetzung (Panarelli et al., 1998; Rosmond et al., 2000),

der Cortisolreaktion auf einen DST (Huizenga et al., 1998a) und der Reaktion auf eine Testmahlzeit (Rosmond et al., 2001) assoziiert. Auch in Hinblick auf den MR-Rezeptor wurden Polymorphismen identifiziert, die ebenfalls insbesondere in Hinblick auf die basale Cortisolfreisetzung eine Rolle spielen könnten (Ludwig et al., 1998).

Der Aussagewert einer biopsychologisch orientierten Studie wie der hier vorgelegten, könnte durch Einbeziehung solcher molekulargenetischer Methoden erheblich vergrößert werden. Insbesondere die genaue phänotypische Charakterisierung der Probanden, wie sie in dieser Studie geleistet wurde, würde eine besondere Stärke eines solchen Projekts darstellen; treffend formulierte dies Francis S. Collins vom National Human Genome Research Institute: „If you don't have a good phenotype, don't bother about the genotype“. Möglicherweise könnten auf diesem Weg einige Antworten auf hier offen gebliebenen Fragen gefunden werden: Denkbar ist, dass Polymorphismen daran beteiligt sind, dass einige Probanden über die drei TSST-Expositionen hinweg habituierende Reaktionen zeigen, während andere Personen gleich hohe oder sensitivierende Reaktionen zeigen. Damit in Zusammenhang stehend, findet sich möglicherweise hier die Antwort darauf, warum Sensitivierer eine verringerte Feedbacksensitivität aufweisen. Ferner ist vorstellbar, dass ein verbindendes Glied gefunden wird, warum einige Personen über die Stimulationsuntersuchungen hinweg durchweg erhöhte Reaktionen zeigen; möglich ist auch, dass sich Hinweise darauf finden lassen, warum keine größeren Zusammenhänge zwischen der basalen und stimulierten HHNA-Reaktion gefunden wurden. Die Liste der denkbaren Fragestellungen, die hier entwickelt werden kann ist offen; zumindest stellt die zusätzliche Untersuchung von Polymorphismen in Zusammenhang mit psychobiologisch orientierten Zwillingsstudien eine hoch innovative Forschungsstrategie dar, da zunächst prinzipielle Einflüsse genetischer Faktoren aufgedeckt werden können und deren genauere Untersuchung im Anschluss mittels molekulargenetischer Methoden möglich ist.

In Hinblick auf diese Überlegungen wurden anhand des vorliegenden Datensatzes bereits einige Voruntersuchungen vorgenommen, die zum ersten Mal den Nachweis erbringen, dass Polymorphismen des Glucocorticoid-Rezeptors die Cortisolreaktion auf psychosoziale Belastung signifikant beeinflussen können. Insbesondere zeigte sich, dass Träger der GR Punktmutation in Codon 363, die mit einer erhöhten Sensitivität für Glucocorticoide einherzugehen scheint (Huizenga et al., 1998a), eine deutlich höhere Reaktion als Wildtypen auf den TSST zeigten; ein ähnlicher Befund war für den Vergleich von Probanden mit und ohne BclI Polymorphismus (Murray et al., 1987) zu beobachten.

Die viel versprechenden Ergebnisse dieser Vorabanalysen führten dazu, dass in Kürze in diesem Institut eine Studie zur Untersuchung der Mehrzahl aller bekannter Polymorphismen des GR in Hinblick auf die basale und stimulierte HHNA-Funktion durchgeführt wird. Die Ergebnisse der hier vorgelegten Arbeit haben einige entscheidende Impulse zur Entwicklung dieser weiterführenden Studie geliefert. Es ist zu erwarten, dass die Ergebnisse dieser Folgestudie einige Antworten auf jene Fragestellungen erbringen werden, welche in dieser Arbeit offen bleiben mussten.

7 Literatur

- Abplanalp, J. M., Livingston, L., Rose, R. M. & Sandwisch, D. (1977). Cortisol and growth hormone responses to psychological stress during the menstrual cycle. *Psychosom Med*, 39(3), 158-177.
- Adler, F. (1951). Yates' Correction and the statisticians. *Journal of the American Statistical Association*, 46, 490-501.
- Aguilera, G. (1994). Regulation of pituitary ACTH secretion during chronic stress. *Front Neuroendocrinol*, 15(4), 321-350.
- 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.
- Al'Absi, M., Bongard, S., Buchanan, T., Pincomb, G. A., Licinio, J. & Lovallo, W. R. (1997). Cardiovascular and neuroendocrine adjustment to public speaking and mental arithmetic stressors. *Psychophysiology*, 34(3), 266-275.
- Aldo Ferrara, L., Soro, S., Mainenti, G., Mancini, M., Pisanti, N., Borrelli, R., Moscato, T. & Mancini, M. (1989). Body weight and cardiovascular response to sympathetic stimulation in childhood. *Int J Obes*, 13(3), 271-277.
- Altemus, M., Redwine, L. S., Leong, Y. M., Frye, C. A., Porges, S. W. & Carter, C. S. (2001). Responses to laboratory psychosocial stress in postpartum women. *Psychosom Med*, 63(5), 814-821.
- Amann, K. (1994). Menschen, Mäuse und Fliegen. Eine wissenssoziologische Analyse der Transformation von Organismen in epistemische Objekte. *Zeitschrift für Soziologie*, 23(1), 22-40.
- Andrade, O., Orihuela, A., Solano, J. & Galina, C. S. (2001). Some effects of repeated handling and the use of a mask on stress responses in zebu cattle during restraint. *Appl Anim Behav Sci*, 71(3), 175-181.
- Baerwald, C. G., Mok, C. C., Tickly, M., Lau, C. S., Wordsworth, B. P., Ollier, B., Panayi, G. S. & Lanchbury, J. S. (2000). Corticotropin releasing hormone (CRH) promoter polymorphisms in various ethnic groups of patients with rheumatoid arthritis. *Z Rheumatol*, 59(1), 29-34.
- Baerwald, C. G., Panayi, G. S. & Lanchbury, J. S. (1996). A new XmnI polymorphism in the regulatory region of the corticotropin releasing hormone gene. *Hum Genet*, 97(5), 697-698.
- Baird, J., Osmond, C., MacGregor, A., Snieder, H., Hales, C. N. & Phillips, D. I. (2001). Testing the fetal origins hypothesis in twins: the Birmingham twin study. *Diabetologia*, 44(1), 33-39.
- Barker, D. J. P. (1995). Fetal origins of coronary heart disease. *Br Med J*, 311, 171-174.
- Barnes, R. F., Raskind, M., Gumbrecht, G. & Halter, J. B. (1982). The effects of age on the plasma catecholamine response to mental stress in man. *J Clin Endocrinol Metab*, 54(1), 64-69.
- Barr, A. M., Hofmann, C. E., Weinberg, J. & Phillips, A. G. (2002). Exposure to repeated, intermittent d-amphetamine induces sensitization of HPA axis to a subsequent stressor. *Neuropsychopharmacology*, 26(3), 286-294.
- Barschdorff, D. & Erig, M. (1998). [Continuous blood pressure monitoring during stress ECG]. *Biomed Tech (Berl)*, 43(3), 34-39.
- Bartels, M., Van den Berg, M., Sluyter, F., Boomsma, D. I. & de Geus, E. J. C. (in press). Heritability of cortisol levels; review and simultaneous analysis of twin studies. *Psychoneuroendocrinology*.
- Bassett, J. R., Marshall, P. M. & Spillane, R. (1987). The physiological measurement of acute stress (public speaking) in bank employees. *International Journal of Psychophysiology*, 5, 265-273.
- Becker, P. (1997). *Interaktions-Angst-Fragebogen (IAF)* (Vol. 3). Göttingen: Hogrefe.
- Bell, M. E., Bhatnagar, S., Liang, J., Soriano, L., Nagy, T. R. & Dallman, M. F. (2000). Voluntary sucrose ingestion, like corticosterone replacement, prevents the metabolic deficits of adrenalectomy. *Journal of Neuroendocrinology*, 12, 461-470.
- Berkowitz, G. S. & Papiernik, E. (1993). Epidemiology of Preterm Birth. *Epidemiologic Reviews*, 15(2), 414-443.
- Bhatnagar, S. & Meaney, M. J. (1995). Hypothalamic-pituitary-adrenal function in chronic intermittently cold-stressed neonatally handled and non handled rats. *J-Neuroendocrinol*, 7(2), 97-108.

- Birbaumer, N. & Schmidt, R. F. (1989). *Biologische Psychologie*. Berlin: Springer.
- Bjorntorp, P. (1991). Visceral fat accumulation: the missing link between psychosocial factors and cardiovascular disease? *J Intern Med*, 230(3), 195-201.
- Bjorntorp, P. (1995). Endocrine abnormalities of obesity. *Metabolism*, 44(9 Suppl 3), 21-23.
- Bjorntorp, P. & Rosmond, R. (2000). Obesity and cortisol. *Nutrition*, 16(10), 924-936.
- Black, P. H. & Garbutt, L. D. (2002). Stress, inflammation and cardiovascular disease. *J Psychosom Res*, 52(1), 1-23.
- Blumenthal, J. A., Sherwood, A., Gullette, E. C., Babyak, M., Waugh, R., Georgiades, A., Craighead, L. W., Tweedy, D., Feinglos, M., Appelbaum, M., Hayano, J. & Hinderliter, A. (2000). Exercise and weight loss reduce blood pressure in men and women with mild hypertension: effects on cardiovascular, metabolic, and hemodynamic functioning. *Arch Intern Med*, 160(13), 1947-1958.
- Bohner, G., Schwarz, N. & Hormuth, S. E. (1989). Die Stimmungs-Skala. Vorstellung und Validierung einer deutschen Version des "Mood-Survey" von Underwood und Froming. *Diagnostica*, 34, 135-148.
- Bondy, P. K. (1985). Disorders of the adrenal cortex. In J. D. Wilson & D. W. Foster (Eds.), *Textbook of Endocrinology* (pp. 816-890). Philadelphia: Saunders.
- Bongard, S., Al'Absi, M. & Lovallo, W. R. (1998). Interactive effects of trait hostility and anger expression on cardiovascular reactivity in young men. *Int J Psychophysiol*, 28(2), 181-191.
- Boomsma, D. I., Snieder, H., de Geus, E. J. & van Doornen, L. J. (1998). Heritability of blood pressure increases during mental stress. *Twin Res*, 1(1), 15-24.
- Bornstein, S. R. & Chrousos, G. P. (1999). Clinical review 104: Adrenocorticotropin (ACTH)- and non-ACTH-mediated regulation of the adrenal cortex: neural and immune inputs. *J Clin Endocrinol Metab*, 84(5), 1729-1736.
- Bornstein, S. R., Webster, E. L., Torpy, D. J., Richman, S. J., Mitsiades, N., Igel, M., Lewis, D. B., Rice, K. C., Joost, H. G., Tsokos, M. & Chrousos, G. P. (1998). Chronic effects of a nonpeptide corticotropin-releasing hormone type I receptor antagonist on pituitary-adrenal function, body weight, and metabolic regulation. *Endocrinology*, 139(4), 1546-1555.
- Bortz, J. (1989). *Statistik für Sozialwissenschaftler*. Berlin: Springer.
- 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.
- Bouchard, T. J., Jr., Lykken, D. T., McGue, M., Segal, N. L. & Tellegen, A. (1990). Sources of human psychological differences: The Minnesota Study of Twins Reared Apart. *Science*, 250, 223-228.
- Bouchard, T. J., Jr. & Propping, P. (1993). Twins: Nature's Twice-told Tale. In T. J. Bouchard, Jr. & P. Propping (Eds.), *Twins as a tool of behavioral genetics*. Chichester: Wiley.
- 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.
- Box, G. E. P. (1954). Some theorems on quadratic forms applied in the study of analysis of variance problems. II. Effects of inequality of variance and of correlation between errors in the two-way classification. *Annals of Math Statistics*, 25, 484-489.
- Brähler, E. & Scheer, J. W. (1995). *Der Gießener Beschwerdebogen. Handbuch* (Vol. 2). Bern: Huber.
- 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.
- Brandtstädter, J. & Renner, G. (1990). Tenacious Goal Pursuit and Flexible Goal Adjustment: Explication and Age-Related Analysis of Assimilative and Accommodative Strategies of Coping. *Psychology and Aging*, 5(1), 58-67.
- Brett, L. P., Levine, R. & Levine, S. (1986). Bidirectional responsiveness of the pituitary-adrenal system in old and young male and female rats. *Neurobiology of Aging*, 7, 151-159.
- Brom, F. W. (2002). Science and Society: Different Bioethical Approaches towards Animal Experimentation. *Altex*, 19(2), 78-82.

- Bryan, E. M. (1993). Prenatal and Perinatal Influences on Twin children: Implications for Behavioral Studies. In T. J. Bouchard, Jr. & P. Propping (Eds.), *Twins as a Tool of Behavioral Genetics*. Chichester: Wiley.
- Buchner, A., Erdfelder, E. & Faul, F. (1997). How to Use G*Power [WWW document]. URL: http://www.psych.uni-duesseldorf.de/aap/projects/gpower/how_to_use_gpower.html.
- Burns, J. W. (1995). Interactive effects of traits, states, and gender on cardiovascular reactivity during different situations. *J Behav Med*, 18(3), 279-303.
- Buselmaier, W. & Tariverdian, G. (1999). *Humangenetik* (Vol. 2). Berlin: Springer.
- Busjahn, A., Faulhaber, H. D., Viken, R. J., Rose, R. J. & Luft, F. C. (1996). Genetic influences on blood pressure with the cold-pressor test: a twin study. *J Hypertens*, 14(10), 1195-1199.
- Caldenhoven, E., Liden, J., Wissink, S., Van de Stolpe, A., Raaijmakers, J., Koenderman, L., Okret, S., Gustafsson, J. A. & Van der Saag, P. T. (1995). Negative cross-talk between RelA and the glucocorticoid receptor: a possible mechanism for the antiinflammatory action of glucocorticoids. *Mol Endocrinol*, 9(4), 401-412.
- Caputo, J. L., Gill, D. L., Tseh, W., Jamurtas, A. Z. & Morgan, D. W. (2000). Perceived stress and blood pressure in early adolescent children. *Annals of Behavioral Medicine*, 22(1), 65-70.
- Carey, M. P., Deterd, C. H., de Koning, J., Helmerhorst, F. & de Kloet, E. R. (1995). The influence of ovarian steroids on hypothalamic-pituitary-adrenal regulation in the female rat. *J Endocrinol*, 144(2), 311-321.
- Carmelli, D., Chesney, M. A., Ward, M. M. & Rosenman, R. H. (1985). Twin similarity in cardiovascular stress response. *Health Psychol*, 4(5), 413-423.
- Carmelli, D., Ward, M. M., Reed, T., Grim, C. E., Harshfield, G. A. & Fabsitz, R. R. (1991). Genetic effects on cardiovascular responses to cold and mental activity in late adulthood. *Am J Hypertens*, 4, 239-244.
- Carr, V., Morris, H. & Gilliland, J. (1986). The effect of serum dexamethasone concentrations in the dexamethasone suppression test. *Biol Psychiatry*, 21, 735-743.
- Caudell, K. A. & Gallucci, B. B. (1995). Neuroendocrine and immunological responses of women to stress. *West J Nurs Res*, 17(6), 672-692.
- Cederlof, R., Friberg, L., Jonsson, E. & Kaij, L. (1961). Studies on similarity diagnosis in twins with the aid of mailed questionnaires. *Acta Genet. Med. Gemellol*, 11, 338-362.
- Chang, Q., Natelson, B. H., Ottenweller, J. E. & Conway, R. S. (1995). Stress triggers different pathophysiological mechanisms in younger and older cardiomyopathic hamsters. *Cardiovasc Res*, 30(6), 985-991.
- Chang, T. J., Scher, B. M., Waxman, S. & Scher, W. (1993). Inhibition of mouse GATA-1 function by the glucocorticoid receptor: possible mechanism of steroid inhibition of erythroleukemia cell differentiation. *Mol Endocrinol*, 7(4), 528-542.
- Checkley, S. (1996). The neuroendocrinology of depression and chronic stress. *Br Med Bull*, 52(3), 597-617.
- Christensen, K., Vaupel, J. W., Holm, N. V. & Yashin, A. I. (1995). Mortality among twins after age 6: fetal origins hypothesis versus twin method. *Bmj*, 310(6977), 432-436.
- Clements, K. & Turpin, G. (2000). Life event exposure, physiological reactivity, and psychological strain. *Journal of Behavioral Medicine*, 23(1), 73-94.
- Cock, M. L., Camm, E. J., Louey, S., Joyce, B. J. & Harding, R. (2001). Postnatal outcomes in term and preterm lambs following fetal growth restriction. *Clin Exp Pharmacol Physiol*, 28(11), 931-937.
- Coe, C. L., Glass, J. C., Wiener, S. G. & Levine, S. (1983). Behavioral, but not physiological, adaptation to repeated separation in mother and infant primates. *Psychoneuroendocrinology*, 8(4), 401-409.
- Coeck, C., Jorens, P. G., Vandevivere, J. & Mahler, C. (1991). ACTH and cortisol levels during residency training. *N Engl J Med*, 325(10), 738.
- Cohen, J. (1977). *Statistical power analysis for the behavioral sciences* (revised ed.). New York: Academic Press.

- Cohen, J. (1988). *Statistical power analysis for the behavioral sciences* (2nd ed.). Hillsdale, NJ: Erlbaum.
- Cohen, D. J., Dibble, E., Grawe, J. M. & Pollin, W. (1975). Reliably separating identical from fraternal twins. *Arch Gen Psychiatry*, 32(1371-1375).
- Cohen, S., Kamarck, T. & Mermelstein, R. (1983). A global measure of perceived stress. *Journal of Health and Social Behavior*, 24(12), 385-396.
- Cohen, S., Kessler, R. C. & Gordon, G. L. (1995). Strategies for measuring stress in studies of psychiatric and physical disorders. In S. Cohen & R. Kessler & L. U. Gordon (Eds.), *Measuring Stress: A Guide for Health and Social Scientists* (pp. 3-26). Oxford: Oxford University Press.
- Cook, N. J., Read, G. F., Walker, R. F., Harris, B. & Riad-Fahmy, D. (1992). Salivary cortisol and testosterone as markers of stress in normal subjects in abnormal situations. In C. Kirschbaum & G. F. Read & D. H. Hellhammer (Eds.), *Assessment of Hormones and Drugs in Saliva in Biobehavioral Research* (pp. 147-162). Seattle: Hogrefe & Huber.
- Critchlow, V., Liebelt, R. A., Bar-Sela, M., Mountcastle, W. & Lipscomb, H. S. (1963). Sex differences in resting pituitary-adrenal function in the rat. *American Journal of Physiology*, 205, 807-815.
- 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.
- Crowley, S., Hindmarsh, P. C., Honour, J. W. & Brook, C. G. (1993). Reproducibility of the cortisol response to stimulation with a low dose of ACTH(1-24): the effect of basal cortisol levels and comparison of low-dose with high-dose secretory dynamics. *J-Endocrinol*, 136(1), 167-172.
- Curtis, B. M. & O'Keefe, J. H., Jr. (2002). Autonomic tone as a cardiovascular risk factor: the dangers of chronic fight or flight. *Mayo Clin Proc*, 77(1), 45-54.
- Daidoh, H., Morita, H., Mune, T., Murayama, M., Hanafusa, J., Ni, H., Shibata, H. & Yasuda, K. (1995). Responses of plasma adrenocortical steroids to low dose ACTH in normal subjects. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 43(3), 311-315.
- Dallman, M. F., Akana, S. F., Cascio, C. S., Darlington, D. N., Jacobson, L. & Levin, N. (1987). Regulation of ACTH secretion: variation on a theme of B. *Progression in Hormonal Research*, 43(113-173).
- Dal-Zotto, S., Marti, O. & Armario, A. (2002). Is repeated exposure to immobilization needed to induce adaptation of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis? Influence of adrenal factors. *Behav Brain Res*, 129(1-2), 187-195.
- Darlington, D. N. & Dallman, M. F. (1990). Feedback Control in Endocrine Systems. In K. L. Becker (Ed.), *Principles and Practice of Endocrinology and Metabolism* (pp. 38-44). Philadelphia: Lippincott.
- De Boer, S. F., Koopmans, S. J., Slangen, J. L. & Van der Gugten, J. (1990). Plasma catecholamine, corticosterone and glucose responses to repeated stress in rats: effect of interstressor interval length. *Physiol Behav*, 47(6), 1117-1124.
- de Kloet, E. R., Oitzl, M. S. & Joels, M. (1999). Stress and Cognition: are corticosteroids good or bad guys? *Trends Neurosci*, 22, 422-426.
- de Leonardis, V., de Scalzi, M., Fabiano, F. S. & Cinelli, P. (1985). A chronobiologic study on some cardiovascular parameters. *J Electrocardiol*, 18(4), 385-394.
- De Souza, E. B. & Van Loon, G. R. (1982). Stress-induced inhibition of the plasma corticosterone response to a subsequent stress in rats: a nonadrenocorticotropin-mediated mechanism. *Endocrinology*, 110(1), 23-33.
- DeFries, J. C., Gervais, M. C. & Thomas, E. A. (1978). Response to 30 generations of selection for open-field activity in laboratory mice. *Behav Genet*, 8(1), 3-13.
- Degaute, J. P., Van Cauter, E., van de Borne, P. & Linkowski, P. (1994). Twenty-four-hour blood pressure and heart rate profiles in humans. A twin study. *Hypertension*, 23(2), 244-253.
- deGoeij, D. C. E., Jezova, D. & Tilders, F. J. H. (1992). Repeated stress enhances vasopressin synthesis in corticotropin releasing factor neurons in the paraventricular nucleus. *Brain Res*, 577, 165-168.
- Deinzer, R., Kirschbaum, C., Gresle, C. & Hellhammer, D. H. (1997). Adrenocortical responses to repeated parachute jumping and subsequent h-CRH challenge in inexperienced healthy subjects. *Physiology and Behavior*, 61, 507-511.

- 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.
- Delea, C. S. (1979). Chronobiology of blood pressure. *Nephron*, 23(2-3), 91-97.
- Demir, H., Kelestimur, F., Tunc, M., Kirnap, M. & Ozugul, Y. (1999). Hypothalamo-pituitary-adrenal axis and growth hormone axis in patients with rheumatoid arthritis. *Scand J Rheumatol*, 28(1), 41-46.
- Demitrack, M. A., Dale, J. K., Straus, S. E., Laue, L., Listwak, S. J., Kruesi, M. J., Chrousos, G. P. & Gold, P. W. (1991). Evidence for impaired activation of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis in patients with chronic fatigue syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*, 73(6), 1224-1234.
- Desir, D., Van Cauter, E., Fang, V., Martino, E., Jadot, C., Spire, J. P., Noel, P., Refetoff, S., Copinschi, G. & Golstein, J. (1981). Effects of 'Jet Lag' on hormonal pattern. I. Procedures, variations in total plasma proteins and disruption of adrenocorticotropin-cortisol periodicity. *J Clin Endocrinol Metab*, 52, 642.
- Deusinger, I. (1986). *Die Frankfurter Selbstkonzeptskalen (FSKN)*. Göttingen: Hogrefe.
- Deuster, P. A., Singh, A., Hofmann, A., Moses, F. M. & Chrousos, G. C. (1992). Hormonal responses to ingesting water or a carbohydrate beverage during a 2 h run. *Med Sci Sports Exerc*, 24(1), 72-79.
- Dhabhar, F. S., McEwen, B. S. & Spencer, R. L. (1997). Adaptation to prolonged or repeated stress--comparison between rat strains showing intrinsic differences in reactivity to acute stress. *Neuroendocrinology*, 65(5), 360-368.
- 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. (2002). Acute stressors and cortisol reactivity: A meta-analytic review. *Psychosom Med*, 64(1), 105.
- Dickstein, G., Spigel, D., Arad, E. & Shechner, C. (1997). One microgram is the lowest ACTH dose to cause a maximal cortisol response. There is no diurnal variation of cortisol response to submaximal ACTH stimulation. *Eur J Endocrinol*, 137(2), 172-175.
- Diehl, J. M. & Staufenbiehl, T. (2001). *Statistik mit SPSS. Version 10*. Eschborn: Klotz.
- Dishman, R. K., Nakamura, Y., Garcia, M. E., Thompson, R. W., Dunn, A. L. & Blair, S. N. (2000). Heart rate variability, trait anxiety, and perceived stress among physically fit men and women. *Int J Psychophysiol*, 37(2), 121-133.
- Ditto, B. (1993). Familial influences on heart rate, blood pressure, and self-report anxiety responses to stress: results from 100 twin pairs. *Psychophysiology*, 30(6), 635-645.
- Dobráková, M., Kvetnansky, R., Oprsalova, Z. & Jezova, D. (1993). Specificity of the effect of repeated handling on sympathetic-adrenomedullary and pituitary-adrenocortical activity in rats. *Psychoneuroendocrinology*, 18(3), 163-174.
- Dotz, C., Dittmann, J., Hruby, J., Spath Schwalbe, E., Born, J., Schuttler, R. & Fehm, H. L. (1991). Different regulation of adrenocorticotropin and cortisol secretion in young, mentally healthy elderly and patients with senile dementia of Alzheimer's type [see comments]. *J-Clin-Endocrinol-Metab*, 72(2), 272-276.
- Dotz, C., Theine, K. J., Uthgenannt, D., Born, J. & Fehm, H. L. (1994). Basal secretory activity of the hypothalamo-pituitary-adrenocortical axis is enhanced in healthy elderly. An assessment during undisturbed night-time sleep [see comments]. *Eur-J-Endocrinol*, 131(5), 443-450.
- Drafta, D., Schindler, A. E., Stroe, E. & Neacsu, E. (1982). Age-related changes of plasma steroids in normal adult males. *J Steroid Biochem*, 17(6), 683-687.
- Dressendörfer, R. A. (1994). *Synthese von Hapten - Biotin - Konjugaten und ihre Verwendung als Tracer in Immunoassays am Beispiel des Steroidhormons Cortisol und des zyklischen Nukleotids cGMP*. Ludwig-Maximilians-Universität, München.
- 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, 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.
- Edwards, A. V. (1997). Aspects of autonomic and neuroendocrine function. *Equine Vet J Suppl*(24), 109-117.
- Edwards, S., Evans, P., Hucklebridge, F. & Clow, A. (2001). Association between time of awakening and diurnal cortisol secretory activity. *Psychoneuroendocrinology*, 26(6), 613-622.
- Eid, M. (1999). Lineare Strukturgleichungsmodelle. In B. Strauß & M. Kolb (Eds.), *Datenanalyse in der Sportwissenschaft* (pp. 427-454). Schorndorf: Hofmann.
- Eley, T. C. & Plomin, R. (1997). Genetic analyses of emotionality. *Curr. Opin. Neurobiol.*, 7, 279-284.
- Elfahime, E. L., Felix, J. M. & Koch, B. (1994). Antagonistic effects of retinoic acid and triiodothyronine in the expression of corticoid-binding globulin (CBG) by cultured fetal hepatocytes. *J Steroid Biochem Mol Biol*, 48(5-6), 467-474.
- Emmons, K. M., Weidner, G. & Collins, R. L. (1989). Smoking cessation and cardiovascular reactivity to stress. *J Behav Med*, 12(6), 587-598.
- Epel, E. S., McEwen, B., Seeman, T., Matthews, K., Castellazzo, G., Brownell, K. D., Bell, J. & Ickovics, J. R. (2000). Stress and body shape: stress-induced cortisol secretion is consistently greater among women with central fat. *Psychosom Med*, 62(5), 623-632.
- Esch, T., Stefano, G. B., Fricchione, G. L. & Benson, H. (2002). Stress in cardiovascular diseases. *Med Sci Monit*, 8(5), RA93-RA101.
- Everitt, B. J. & Hökfelt, T. (1986). Neuroendocrine Anatomy of the Hypothalamus. In S. L. Lightman & B. J. Everitt (Eds.), *Neuroendocrinology* (pp. 5-31). Oxford: Blackwell.
- Fagard, R., Brguljan, J., Staessen, J., Thijs, L., Derom, C., Thomis, M. & Vlietinck, R. (1995). Heritability of conventional and ambulatory blood pressures. A study in twins. *Hypertension*, 26(6 Pt 1), 919-924.
- Fahrenberg, J., Hampel, R. & Selg, H. (1994). *Das Freiburger Persönlichkeitsinventar FPI. Revidierte Fassung FPI-R und teilweise geänderte Fassung FPI-A1* (6 ed.). Göttingen: Hogrefe.
- Falconer, D. S. (1960). *Introduction to quantitative genetics*. New York: Ronald Press.
- Falkner, B., Kushner, H., Onesti, G. & Angelakos, E. T. (1981). Cardiovascular characteristics in adolescents who develop essential hypertension. *Hypertension*, 3, 521-527.
- Fall, C. H. D., Osmond, C., Barker, D. J. P., Clark, P. M. S., Hales, C. N., Stirling, Y. & Meade, T. W. (1995). Fetal and infant growth and cardiovascular risk factors in women. *Br Med J*, 310, 428-432.
- Faucheux, B. A., Dupuis, C., Baulon, A., Lille, F. & Bourliere, F. (1983). Heart rate reactivity during minor mental stress in men in their 50s and 70s. *Gerontology*, 29(19-30).
- Faul, F. & Erdfelder, E. (1992). *GPOWER: A priori, post-hoc, and compromise power analyses for MS-DOS [Computer program]*. Bonn: Bonn University, Department of Psychology.
- Fava, M., Abraham, M., Pava, J., Shuster, J. & Rosenbaum, J. (1996). Cardiovascular risk factors in depression: The role of anxiety and anger. *Psychosomatics*, 37(1), 31-37.
- Federenko, I., Wüst, S., Hellhammer, D. H., Dechoux, R., Kumsta, R. & Kirschbaum, C. (in press). Free cortisol awakening responses are influenced by awakening time. *Psychoneuroendocrinology*.
- Fehm-Wolfsdorf, G., Scheible, E., Zens, H., Born, J. & Fehm, H. L. (1989). Taste thresholds in man are differentially influenced by hydrocortisone and dexamethasone. *Psychoneuroendocrinology*, 14, 433-440.
- Feinleib, M., Garrison, R. J., Fabsitz, R., Christian, J. C., Hrubec, Z., Borhani, N. O., Kannel, W. B., Rosenman, R., Schwartz, J. T. & Wagner, J. O. (1977). The NHLBI twin study of cardiovascular disease risk factors: methodology and summary of results. *Am J Epidemiol*, 106(4), 284-285.
- Fernald, L. C. & Grantham-McGregor, S. M. (1998). Stress response in school-age children who have been growth retarded since early childhood. *Am J Nutr*, 68(3), 691-698.
- Ferrari, E., Casarotti, D., Muzzoni, B., Albertelli, N., Cravello, L., Fioravanti, M., Solerte, S. B. & Magri, F. (2001). Age-related changes of the adrenal secretory pattern: possible role in pathological brain aging. *Brain Res Brain Res Rev*, 37(1-3), 294-300.

- Ferrari, E., Magri, F., Dori, D., Migliorati, G., Nescis, T., Molla, G., Fioravanti, M. & Solerte, S. B. (1995). Neuroendocrine correlates of the aging brain in humans. *Neuroendocrinology*, 61(4), 464-470.
- Ferring, D. & Filipp, S.-H. (1996). Messung des Selbstwertgefühls: Befunde zu Reliabilität, Validität und Stabilität der Rosenberg-Skala. *Diagnostica*, 42(3), 284-292.
- Fichera, L. V. & Andreassi, J. L. (2000). Cardiovascular reactivity during public speaking as a function of personality variables. *Int J Psychophysiol*, 37(3), 267-273.
- Foley, D. L., Neale, M. C. & Kendler, K. S. (1996). A longitudinal study of stressful life events assessed at interview with an epidemiological sample of adult twins: the basis of individual variation in event exposure. *Psychol Med*, 26(6), 1239-1252.
- Folkow, B., Grimby, G. & Thulesius, O. (1958). Adaptive structural changes of the vascular walls in hypertension and their relation to the control of the peripheral resistance. *Acta Physiol Scand*, 44, 255-272.
- Follenius, M. & Brandenberger, G. (1980). Evidence of a delayed feedback effect on the mid-day plasma cortisol peak in man. *Horm Metab Res*, 12(11), 638-639.
- Follenius, M., Brandenberger, G. & Hietter, B. (1982). Diurnal cortisol peaks and their relationships to meals. *J Clin Endocrinol Metab*, 55(4), 757-761.
- Follenius, M., Candas, V., Bothorel, B. & Brandenberger, G. (1989). Effect of rehydration on atrial natriuretic peptide release during exercise in the heat. *J Appl Physiol*, 66(6), 2516-2521.
- Forsman, L. & Lindblad, L. E. (1983). Effect of mental stress on baroreceptor-mediated changes in blood pressure and heart rate and on plasma catecholamines and subjective responses in healthy men and women. *Psychosom Med*, 45(5), 435-445.
- Frankenhaeuser, M., Dunne, E. & Lundberg, U. (1976). Sex differences in sympathetic-adrenal medullary reactions induced by different stressors. *Psychopharmacology*, 47, 1-5.
- Frederick, S. L., Reus, V. I., Ginsberg, D., Hall, S. M., Munoz, R. F. & Ellman, G. (1998). Cortisol and response to dexamethasone as predictors of withdrawal distress and abstinence success in smokers. *Biol Psychiatry*, 43(7), 525-530.
- Frederikson, M., Blumenthal, J. A., Evans, D. D., Sherwood, A. & Light, K. C. (1989). Cardiovascular responses in the laboratory and in the natural environment: Is blood pressure reactivity to laboratory-induced mental stress related to ambulatory blood pressure during everyday life? *Journal of Psychosomatic Research*, 33(6), 753-762.
- 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. *Psychosomatic Medicine*, 25, 364-376.
- Friedmann, B. & Kindermann, W. (1989). Energy metabolism and regulatory hormones in women and men during endurance exercise. *Eur J Appl Physiol*, 59(1-2), 1-9.
- Froehlich, J. C., Zink, R. W., Li, T. K. & Christian, J. C. (2000). Analysis of heritability of hormonal responses to alcohol in twins: beta-endorphin as a potential biomarker of genetic risk for alcoholism. *Alcohol Clin Exp Res*, 24(3), 265-277.
- Fuchs, E., Uno, H. & Flugge, G. (1995). Chronic psychosocial stress induces morphological alterations in hippocampal pyramidal neurons of the tree shrew. *Brain-Res*, 673(2), 275-282.
- Furchtgott, E. & Busemeyer, J. K. (1979). Heart rate and skin conductance during cognitive processes as a function of age. *J Gerontol*, 34, 183-190.
- Fuxe, K., Andersson, K., Eneroth, P., Harfstrand, A. & Agnati, L. F. (1989). Neuroendocrine actions for nicotine and of exposure to cigarette smoke: medical implications. *Psychoneuroendocrinology*, 14, 19-41.
- 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.
- Garcia, A., Marti, O., Valles, A., Dal-Zotto, S. & Armario, A. (2000). Recovery of the hypothalamic-pituitary-adrenal response to stress. Effect of stress intensity, stress duration and previous stress exposure. *Neuroendocrinology*, 72(2), 114-125.

- Geiß, A., Varadi, E., Steinbach, K., Bauer, H. W. & Anton, F. (1997). Psychoneuroimmunological correlates of persisting sciatic pain in patients who underwent discectomy. *Neuroscience Letters*, 237, 65-68.
- Geisser, S. & Greenhouse, S. W. (1958). An extension of Box's results on the use of the F-distribution in multivariate analysis. *Annals of Math Statistics*, 29, 885-891.
- Georgiades, A., Sherwood, A., Gullette, E. C., Babyak, M. A., Hinderliter, A., Waugh, R., Tweedy, D., Craighead, L., Bloomer, R. & Blumenthal, J. A. (2000). Effects of exercise and weight loss on mental stress-induced cardiovascular responses in individuals with high blood pressure. *Hypertension*, 36(2), 171-176.
- Gerra, G., Zaimovic, A., Mascetti, G. G., Gardini, S., Zambelli, U., Timpano, M., Raggi, M. A. & Brambilla, F. (2001). Neuroendocrine responses to experimentally-induced psychological stress in healthy humans. *Psychoneuroendocrinology*, 26(1), 91-107.
- Gilbert, D. G., Robinson, J. H., Chamberlin, C. L. & Spielberger, C. D. (1989). Effects of smoking/nicotine on anxiety, heart rate, and lateralization of EEG during a stressful movie. *Psychophysiology*, 26(3), 311-320.
- Gillies, G., Linton, E. A. & Lowry, P. F. (1982). Corticotropin releasing activity of the new CRF is potentiated several times by vasopressin. *Nature*, 278, 463-464.
- Gonzalbez, J., Villabona, C., Ramon, J., Navarro, M. A., Gimenez, O., Ricart, W. & Soler, J. (2000). Establishment of reference values for standard dose short synacthen test (250 microgram), low dose short synacthen test (1 microgram) and insulin tolerance test for assessment of the hypothalamo-pituitary-adrenal axis in normal subjects. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 53(2), 199-204.
- Gonzalez-Bono, E., Moya-Albiol, L., Salvador, A., Carrillo, E., Ricarte, J. & Gomez-Amor, J. (2002a). Anticipatory autonomic response to a public speaking task in women: The role of trait anxiety. *Biol Psychol*, 60(1), 37-49.
- Gonzalez-Bono, E., Rohleder, N., Hellhammer, D. H., Salvador, A. & Kirschbaum, C. (2002b). Glucose but not protein or fat load amplifies the cortisol response to psychosocial stress. *Horm Behav*, 41(3), 328-333.
- Gossain, V. V., Sherma, N. K., Srivastava, L., Michelakis, A. M. & Rovner, D. R. (1986). Hormonal effects of smoking--II: Effects on plasma cortisol, growth hormone, and prolactin. *Am J Med Sci*, 291(5), 325-327.
- Gotthardt, U., Schweiger, U., Fahrenberg, J., Lauer, C. J., Holsboer, F. & Heuser, I. (1995). Cortisol, ACTH, and cardiovascular response to a cognitive challenge paradigm in aging and depression. *Am J Physiol*, 268(4 Pt 2), R865-873.
- 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. *J Clin Endocrin Metab*, 73(5), 1017-1025.
- Greenhouse, S. W. & Geisser, S. (1959). On methods in the analysis for profile data. *Psychometrika*, 24, 95-112.
- Greenspan, S. L., Rowe, J. W., Maitland, L. A., McAloon-Dyke, M. & Elahi, D. (1993). The pituitary-adrenal glucocorticoid response is altered by gender and disease. *J Gerontol*, 48(3), M72-77.
- Griffin, A. C. & Whitacre, C. C. (1991). Sex and strain differences in the circadian rhythm fluctuation of endocrine and immune function in the rat: implications for rodent models of autoimmune disease. *Journal of Neuroimmunology*, 35, 53-64.
- Grim, C. E., Miller, J. Z., Luft, F. C., Christian, J. C. & Weinberger, M. H. (1979). Genetic influences on renin, aldosterone, and the renal excretion of sodium and potassium following volume expansion and contraction in normal man. *Hypertension*, 1(6), 583-590.
- Gringras, P. & Chen, W. (2001). Mechanisms for differences in monozygous twins. *Early Hum Dev*, 64(2), 105-117.
- Gross, M. J., Kahn, J. P., Laxenaire, M., Nicolas, J. P. & Burlet, C. (1994). [Corticotropin-releasing factor and anorexia nervosa: reactions of the hypothalamus-pituitary-adrenal axis to neurotropic stress]. *Annales d' Endocrinologie*, 55(6), 221-228.

- 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.
- Groves, P. M. & Rebec, G. (1976). Biochemistry and Behavior: some central actions of amphetamine and antipsychotic drugs. *A Rev Psychol*, 27, 91-127.
- Groves, P. M. & Thompson, R. F. (1970). Habituation: A dual-process theory. *Psychological Reviews*, 77, 419-450.
- Gunnar, M. R., Connors, J. & Isensee, J. (1989). Lack of stability in neonatal adrenocortical reactivity because of rapid habituation of the adrenocortical response. *Dev Psychobiol*, 22(3), 221-233.
- Hager, W. (1987). Grundlagen einer Versuchsplanung zur Prüfung empirischer Hypothesen. In G. Luer (Ed.), *Allgemeine experimentelle Psychologie*. Stuttgart: Fischer.
- Haines, A. P., Imeson, J. D. & Meade, T. W. (1987). Phobic anxiety and ischaemic heart disease. *Br Med J (Clin Res Ed)*, 295(6593), 297-299.
- Hale, H. B., Williams, E. W. & Smith, N. B. (1971). Excretion patterns of air traffic controllers. *Aerospace Medicine*, 42, 127-138.
- Hales, C. N., Barker, D. J. P., Clark, P. M. S., Cox, L. J., Fall, C., Osmond, C. & Winter, P. D. (1991). Fetal and infant growth and impaired glucose tolerance at age 64. *Br Med J*, 303, 1019-1022.
- Hamilton, M. (1960). A rating scale for depression. *Journal of Neurology, Neurosurgery, Psychiatry*, 23, 56-62.
- Hance, M., Carney, R. M., Freedland, K. E. & Skala, J. (1996). Depression in patients with coronary heart disease. A 12-month follow-up. *Gen Hosp Psychiatry*, 18(1), 61-65.
- Hanson, B. R., Halberg, F., Tuna, N., Bouchard, T. J., Jr., Lykken, D. T., Cornelissen, G. & Heston, L. L. (1984). Rhythmometry reveals heritability of circadian characteristics of heart rate of human twins reared apart. *Cardiologia*, 29, 267-282.
- Harbin, T. J. & Blumenthal, J. A. (1985). Relationships among age, sex and type A behavior pattern, and cardiovascular reactivity. *J Gerontol*, 40(6), 714-720.
- Hartley, T. R., Ginsburg, G. P. & Heffner, K. (1999). Self presentation and cardiovascular reactivity. *International Journal of Psychophysiology*, 32, 75-88.
- Hashiguchi, H., Ye, S. H., Morris, M. & Alexander, N. (1997). Single and repeated environmental stress: effect on plasma oxytocin, corticosterone, catecholamines, and behavior. *Physiol Behav*, 61(5), 731-736.
- Hatz, H. J. (1998). *Glucocorticoide. Immunologische Grundlagen, Pharmakologie und Therapierichtlinien*. Stuttgart: Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft.
- Hautanen, A. & Adlercreutz, H. (1993). Hyperinsulinaemia, dyslipidaemia and exaggerated adrenal androgen response to adrenocorticotropin in male smokers. *Diabetologia*, 36(12), 1275-1281.
- Hautzinger, M. & Bailer, M. (1993). *ADS. Allgemeine Depressions Skala*. Göttingen: Hogrefe.
- Hautzinger, M., Bailer, M., Keller, F. & Worall, H. (1992). *Das Beck Depressions Inventar (BDI)*. Bern: Huber.
- Havlik, R. J., Garrison, R. J., Katz, S. H., Ellison, R. C., Feinleib, M. & Myriantopoulos, N. C. (1979). Detection of genetic variance in blood pressure of seven-year-old twins. *Am J Epidemiol*, 109(5), 512-516.
- Heim, C. & Ehlert, U. (1999). Pharmakologische Provokationstests. In C. Kirschbaum & D. Hellhammer (Eds.), *Psychoendokrinologie und Psychoimmunologie* (pp. 307-359). Göttingen: Hogrefe.
- Heim, C., Ehlert, U., Hanker, J. P. & Hellhammer, D. H. (1998). Abuse-related posttraumatic stress disorder and alterations of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis in women with chronic pelvic pain. *Psychosomatic Medicine*, 60, 309-318.
- Heim, C., Ehlert, U. & Hellhammer, D. H. (2000). The potential role of hypocortisolism in the pathophysiology of stress-related bodily disorders. *Psychoneuroendocrinology*, 25(1), 1-35.
- Hellhammer, D. (1983). *Gehirn und Verhalten. Eine anwendungsorientierte Einführung in die Psychobiologie*. Münster: Aschendorf.

- Hellhammer, D. H., Buchtal, J., Gutberlet, I. & Kirschbaum, C. (1997). Social hierarchy and adrenocortical stress reactivity in men. *Psychoneuroendocrinology*, 22(8), 643-650.
- Hellhammer, D. H., Kirschbaum, C. & Belkien, L. (1987). Measurement of Salivary Cortisol under Psychological Stimulation. In J. N. Hingten & D. Hellhammer & G. Huppmann (Eds.), *Advanced Methods in Psychobiology* (pp. 281-289). Toronto: Hogrefe.
- Hennessy, M. B. (1991). Sensitization of the plasma corticosterone response to novel environments. *Physiol Behav*, 50(6), 1175-1179.
- Hennig, J., Friebe, J., Ryl, I., Kramer, B., Bottcher, J. & Netter, P. (2000). Upright posture influences salivary cortisol. *Psychoneuroendocrinology*, 25(1), 69-83.
- Hennig, J., Kieferdorf, P., Moritz, C., Huwe, S. & Netter, P. (1998). Changes in cortisol secretion during shiftwork: implications for tolerance to shiftwork? *Ergonomics*, 41(5), 610-621.
- Herrmann, F. & Müller, P. (1992). *Endokrinologie für die Praxis*. Leipzig: Barth Verlagsgesellschaft mbH.
- Heston, L. L. (1966). Psychiatric disorders in foster home reared children of schizophrenic mothers. *British Journal of Psychiatry*, 112, 819-825.
- Hettema, P. J., Leidelmeijer, K. C. & Geenen, R. (2000). Dimensions of information processing: physiological reactions to motion pictures. *Eur J Pers*, 14, 39-64.
- Heuser, I., Yassouridis, A. & Holsboer, F. (1994a). The combined dexamethasone/CRH test: a refined laboratory test for psychiatric disorders. *J Psychiatr Res*, 28(4), 341-356.
- Heuser, I. J., Gotthardt, U., Schweiger, U., Schmider, J., Lammers, C. H., Dettling, M. & Holsboer, F. (1994b). Age-associated changes of pituitary-adrenocortical hormone regulation in humans: importance of gender. *Neurobiol Aging*, 15(2), 227-231.
- Hinney, A., Becker, I., Heibult, O., Nottebom, K., Schmidt, A., Ziegler, A., Mayer, H., Siegfried, W., Blum, W. F., Remschmidt, H. & Hebebrand, J. (1998). Systematic mutation screening of the pro-opiomelanocortin gene: identification of several genetic variants including three different insertions, one nonsense and two missense point mutations in probands of different weight extremes. *J Clin Endocrinol Metab*, 83(10), 3737-3741.
- Hiramatsu, R. & Nisula, B. C. (1987). Erythrocyte-associated cortisol: measurement, kinetics of dissociation, and potential physiological significance. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 64, 1224-1232.
- Hiza, H. A., C., P., Mardis, A. L. & Anand, R. (2001). Body Mass Index and Health. *Nutrition Insights*, 13(2), 51-53.
- Holl, R. W., Loos, U., Hetzel, W. D., Heinze, E. & Fehm, H. L. (1988). Combined pituitary stimulation test: interactions of hypothalamic releasing hormones in man. *J Endocrinol Invest*, 11(3), 219-223.
- Holmes, T. H. & Rahe, R. H. (1967). The Social Readjustment Rating Scale. *Journal of Psychosomatic Research*, 11, 213-218.
- Hong, Y., de Faire, U., Heller, D. A., McClearn, G. E. & Pedersen, N. (1994). Genetic and environmental influences on blood pressure in elderly twins. *Hypertension*, 24(6), 663-670.
- Hopkins, P. N. & Williams, R. R. (1989). Human genetics and coronary heart disease: a public health perspective. *Annu Rev Nutr*, 9, 303-345.
- Horrocks, P. M., Jones, A. F., Ratcliffe, W. A., Holder, F., 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. *Clinical Endocrinology*, 32, 127-134.
- Hrubec, Z. & Neel, J. V. (1981). Familial factors in early deaths: twins followed 30 years to ages 51-61 in 1978. *Hum Genet*, 59(1), 39-46.
- 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.
- Hughes, J. R., Arana, G., Amori, G., Stewart, F. & Workman, R. (1988). Effect of tobacco withdrawal on the dexamethasone suppression test. *Biol Psychiatry*, 23(1), 96-98.

- Huizenga, N. A., Koper, J. W., De Lange, P., Pols, H. A., Stolk, R. P., Burger, H., Grobbee, D. E., Brinkmann, A. O., De Jong, F. H. & Lamberts, S. W. (1998a). A polymorphism in the glucocorticoid receptor gene may be associated with and increased sensitivity to glucocorticoids in vivo. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 83(1), 144-151.
- Huizenga, N. A., Koper, J. W., de Lange, P., Pols, H. A., Stolk, R. P., Grobbee, D. E., de Jong, F. H. & Lamberts, S. W. (1998b). Interperson variability but intraperson stability of baseline plasma cortisol concentrations, and its relation to feedback sensitivity of the hypothalamo-pituitary-adrenal axis to a low dose of dexamethasone in elderly individuals. *J Clin Endocrinol Metab*, 83(1), 47-54.
- Hunt, S. C., Hasstedt, S. J., Kuida, H., Stults, B. M., Hopkins, P. N. & Williams, R. R. (1989). Genetic heritability and common environmental components of resting and stressed blood pressures, lipids, and body mass index in Utah pedigrees and twins. *Am J Epidemiol*, 129(3), 625-638.
- Huynh, H. & Feldt, L. S. (1976). Estimation of the box correction for degrees of freedom from sample data in randomized block and splitplot designs. *Journal of education statistics*, 1, 69-82.
- IBL. (2002). CBG (Transcortin) RIA. URL: <http://www.ibl-hamburg.com>.
- IJzerman, R. G., Stehouwer, C. D. & Boomsma, D. I. (2000). Evidence for genetic factors explaining the birth weight-blood pressure relation. Analysis in twins. *Hypertension*, 36(6), 1008-1012.
- Imai, E., Miner, J. N., Mitchell, J. A., Yamamoto, K. R. & Granner, D. K. (1993). Glucocorticoid receptor-cAMP response element-binding protein interaction and the response of the phosphoenolpyruvate carboxykinase gene to glucocorticoids. *J Biol Chem*, 268(8), 5353-5356.
- Inglis, G. C., Ingram, M. C., Holloway, C. D., Swan, L., Birnie, D., Hillis, W. S., Davies, E., Fraser, R. & Connell, J. M. C. (1999). Familial pattern of corticosteroids and their metabolism in adult human subjects - the Scottish adult twin study. *J Clin Endocrinol Metab*, 84(11), 4132-4137.
- 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.
- Jeffreys, A. J., Wilson, V. & Thein, S. L. (1985). Individual-specific "fingerprints" of human DNA. *Nature*, 316, 76-79.
- Jiang, W., Babyak, M., Krantz, D. S., Waugh, R. A., Coleman, R. E., Hanson, M. M., Frid, D. J., McNulty, S., Morris, J. J., O'Connor, C. M. & Blumenthal, J. A. (1996). Mental stress--induced myocardial ischemia and cardiac events. *Jama*, 275(21), 1651-1656.
- Joels, M. (2001). Corticosteroid actions in the hippocampus. *J Neuroendocrinol*, 13(8), 657-669.
- Jones, F., Bright, J. & Clow, A. (2001). *Stress: Myth, Theory and Research*. New York: Prentice Hall.
- Jones, P. P., Spraul, M., Matt, K. S., Seals, D. R., Skinner, J. S. & Ravussin, E. (1996). Gender does not influence sympathetic neural reactivity to stress in healthy humans. *Am J Physiol*, 270(1, Pt 2), H350-H357.
- Jordan, T. C., Coe, C. L., Patterson, J. & Levine, S. (1984). Predictability and coping with separation in infant squirrel monkeys. *Behav Neurosci*, 98(3), 556-560.
- Jorgensen, L. S., Christiansen, P., Raundahl, U., Ostgaard, S., Christensen, N. J., Fenger, M. & Flachs, H. (1990). Autonomic response to an experimental psychological stressor in healthy subjects: measurement of sympathetic, parasympathetic, and pituitary-adrenal parameters: test-retest reliability. *Scand J Clin Lab Invest*, 50(8), 823-829.
- Julien, C., Sacquet, J., Kandza, P., Su, D. F., Vincent, M. & Barres, C. (1992). Cardiovascular habituation to emotional stress in Lyon hypertensive rats. *Clin Exp Pharmacol Physiol*, 19(3), 187-192.
- Kahn, J. P., Michaud, C., de Talance, N., Laxenaire, M., Mejean, L. & Burlet, C. (1992). Applications of salivary cortisol determinations to psychiatric and stress research: Stress responses in students during academic examinations. In C. Kirschbaum & G. F. Read & D. H. Hellhammer (Eds.), *Assessment of Hormones and Drugs in Saliva in Biobehavioral Research*. Seattle: Hogrefe.
- 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.
- Kalimi, M., Shafagoj, Y., Loria, R., Padgett, D. & Regelson, W. (1994). Anti-glucocorticoid effects of dehydroepiandrosterone (DHEA). *Mol.Cell Biochem*, 131(2), 99-104.

- Kamarck, T. W., Everson, S. A., Kaplan, G. A., Manuck, S. B., Jennings, J. R., Salonen, R. & Salonen, J. T. (1997). Exaggerated blood pressure responses during mental stress are associated with enhanced carotid atherosclerosis in middle-aged Finnish men: findings from the Kuopio Ischemic Heart Disease Study. *Circulation*, 96(11), 3842-3848.
- 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.
- Kant, G. J., Bunnell, B. N., Mougey, E. H., Pennington, L. L. & Meyerhoff, J. L. (1983). Effects of repeated stress on pituitary cyclic AMP, and plasma prolactin, corticosterone and growth hormone in male rats. *Pharmacol Biochem Behav*, 18(6), 967-971.
- Kant, G. J., Eggleston, T., Landman-Roberts, L., Kenion, C. C., Driver, G. C. & Meyerhoff, J. L. (1985). Habituation to repeated stress is stressor specific. *Pharmacol Biochem Behav*, 22(4), 631-634.
- Kaplan, N. M. (1988). The Adrenal Glands. In J. E. Griffin & S. R. Ojeda (Eds.), *Textbook of Endocrine Physiology* (pp. 245-272). Oxford: Oxford University Press.
- Kato, N. & Asaka, A. (2002). [Reference birthweight for multiple births in Japan]. *Nippon Koshu Eisei Zasshi*, 49(4), 361-370.
- Kawachi, I., Colditz, G. A., Ascherio, A., Rimm, E. B., Giovannucci, E., Stampfer, M. J. & Willett, W. C. (1994). Prospective study of phobic anxiety and risk of coronary heart disease in men. *Circulation*, 89(5), 1992-1997.
- Kawai, S., Ichikawa, Y. & Homma, M. (1985). Differences in metabolic properties among cortisol, prednisolone, and dexamethasone in liver and renal diseases: accelerated metabolism of dexamethasone in renal failure. *J Clin Endocrinol Metab*, 60(5), 848-854.
- Kelestimir, F., Akgun, A. & Gunay, O. (1995). A comparison between short synacthen test and depot synacthen test in the evaluation of cortisol reserve of adrenal gland in normal subjects. *J Endocrinol Invest*, 18(11), 823-826.
- Keller-Wood, M. E. & Dallman, M. F. (1984). Corticosteroid inhibition of ACTH secretion. *Endocrine Reviews*, 5(1), 1-25.
- Kendler, K. S. (2001). Twin Studies of Psychiatric Illness. An Update. *Arch Gen Psychiatry*, 58, 1005-1014.
- Kendler, K. S., Neale, M., Kessler, R., Heath, A. & Eaves, L. (1993a). A twin study of recent life events and difficulties. *Archives of General Psychiatry*, 50, 789-796.
- Kendler, K. S., Neale, M. C., Kessler, R. C., Heath, A. C. & Eaves, L. J. (1993b). A test of the equal-environment assumption in twin studies of psychiatric illness. *Behav Genet*, 23(1), 21-27.
- Kindermann, U. (1997). Die frag-würdige Objektivität neurowissenschaftlicher Forschung. In U. Kindermann & A. Hattenbach (Eds.), *Die Sonderstellung des Gehirns - eine biologische Tatsache?* Gießen: Focus.
- Kirschbaum, C. (1991). *Cortisolmessung im Speichel - eine Methode der biologischen Psychologie*. Bern: Huber.
- Kirschbaum, C., Bartussek, D. & Strasburger, C. J. (1992a). Cortisol responses to psychological stress and correlations with personality traits. *Personality and Individual Differences*, 13(12), 1353-1357.
- Kirschbaum, C., Gonzalez Bono, E., Rohleder, N., Gessner, C., Pirke, K. M., Salvador, A. & Hellhammer, D. H. (1997). Effects of fasting and glucose load on free cortisol responses to stress and nicotine. *J Clin Endocrinol Metab*, 82(4), 1101-1105.
- Kirschbaum, C. & Hellhammer, D. H. (1999). Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrindenachse. In C. Kirschbaum & D. Hellhammer (Eds.), *Enzyklopädie der Psychologie. Psychoendokrinologie und Psychoimmunologie* (Vol. 3, pp. 79-140). Göttingen: Hogrefe.
- Kirschbaum, C. & Hellhammer, D. H. (2000). Salivary Cortisol. In G. Fink (Ed.), *Encyclopedia of stress* (Vol. 3, pp. 379-383). San Diego: Academic Press.
- Kirschbaum, C., Klauer, T., Heide-Filipp, S. & Hellhammer, D. H. (1995a). Sex specific effects of social support on cortisol, heart rate and subjective responses to acute psychological stress. *Psychosomatic Medicine*, 57(1), 23-31.

- Kirschbaum, C., Kudielka, B. M., Gaab, J., Schommer, N. C. & Hellhammer, D. H. (1999). Impact of gender, menstrual cycle phase, and oral contraceptives on the activity of the hypothalamus-pituitary-adrenal axis. *Psychosom Med*, 61(2), 154-162.
- Kirschbaum, C., Pirke, K. M. & Hellhammer, D. H. (1993a). The 'Trier Social Stress Test'--a tool for investigating psychobiological stress responses in a laboratory setting. *Neuropsychobiology*, 28(1-2), 76-81.
- Kirschbaum, C., Prüssner, J. C., Stone, A. A., Federenko, I., Gaab, J., Lintz, D., Schommer, N. & Hellhammer, D. H. (1995b). Persistent high cortisol responses to repeated psychological stress in a subpopulation of healthy men. *Psychosomatic Medicine*, 57, 468-474.
- Kirschbaum, C., Scherer, G. & Strasburger, C. J. (1994). Pituitary and adrenal hormone responses to pharmacological, physical, and psychological stimulation in habitual smokers and nonsmokers. *Clin Investig*, 72(10), 804-810.
- Kirschbaum, C., Schommer, N., Federenko, I., Gaab, J., Neumann, O., Oellers, M., Rohleder, N., Untiedt, A., Hanker, J., Pirke, K.-M. & Hellhammer, D. H. (1996). Short-term estradiol treatment enhances pituitary-adrenal axis and sympathetic responses to psychosocial stress in healthy young men. *J Clin Endocrinol Metab*, 81, 3639-3643.
- Kirschbaum, C., Strasburger, C. J. & Langkrär, J. (1993b). Attenuated cortisol response to psychological stress but not to crh or ergometry in young habitual smokers. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, 44(527-531).
- Kirschbaum, C., Wüst, S., Faig, H. G. & Hellhammer, D. H. (1992b). Heritability of cortisol responses to human corticotropin-releasing hormone, ergometry, and psychological stress in humans. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 75(6), 1526-1530.
- Kirschbaum, C., Wust, S. & Hellhammer, D. (1992c). Consistent sex differences in cortisol responses to psychological stress. *Psychosomatic Medicine*, 54, 648-657.
- Kirschbaum, C., Wust, S. & Strasburger, C. J. (1992d). 'Normal' cigarette smoking increases free cortisol in habitual smokers. *Life Sci*, 50(6), 435-442.
- Kitay, J. I. (1961). Sex differences in adrenal cortical secretion in the rat. *Endocrinology*, 68, 818-824.
- Knardahl, S. (2000). Cardiovascular psychophysiology. *Annals of Medicine*, 32(5), 329-335.
- Knußmann, R. (1980). *Vergleichende Biologie des Menschen. Lehrbuch der Anthropologie und Humangenetik*. Stuttgart: Fischer.
- Kok, F. W., Westenberg, H. G., Thijssen, J. H. & van Ree, J. M. (1995). Endocrine and cardiovascular responses to a series of graded physical and psychological stress stimuli in healthy volunteers. *Eur Neuropsychopharmacol*, 5(4), 515-522.
- Konarska, M., Stewart, R. E. & McCarty, R. (1989). Habituation of sympathetic-adrenal medullary responses following exposure to chronic intermittent stress. *Physiol Behav*, 45(2), 255-261.
- Kontula, K., Andersson, L. C., Huttunen, M. & Pelkonen, R. (1982). Reduced level of cellular glucocorticoid receptors in patients with anorexia nervosa. *Hormone and Metabolic Research*, 14, 619-620.
- Koo-Loeb, J. H., Pedersen, C. & Girdler, S. S. (1998). Blunted cardiovascular and catecholamine stress reactivity in women with bulimia nervosa. *Psychiatry Res*, 80(1), 13-27.
- Kopin, I. J. (1995). Definitions of Stress and Sympathetic Neuronal Responses. In G. P. Chrousos & R. McCarty & K. Pacák & G. Cizza & E. Sternberg & P. W. Gold & R. Kvetnansky (Eds.), *Stress. Basic Mechanisms and Clinical Implications* (Vol. 771, pp. 19-30). New York: The New York Academy of Sciences.
- Kostis, J. B., Moreyra, A. E., Amendo, M. T., Di Pietro, J., Cosgrove, N. & Kuo, P. T. (1982). The effect of age on heart rate in subjects free of heart disease. *Circulation*, 65(1), 141-145.
- Kotler, D. P., Burastero, S., Wang, J. & Pierson, R. N. J. (1996). Prediction of body cell mass, fat-free mass, and total body water with bioelectrical impedance analysis: effects of race, sex, and disease. *Am J Clin Nutr*, 64(suppl), 489S-497S.
- Kraemer, R. R., Blair, S., Kraemer, G. R. & Castracane, V. D. (1989). Effects of treadmill running on plasma beta-endorphin, corticotropin, and cortisol levels in male and female 10K runners. *Eur J Appl Physiol*, 58(8), 845-851.

- Kraemer, W. J., Fry, A. C., Warren, B. J., Stone, M. H., Fleck, S. J., Kearney, J. T., Conroy, B. P., Maresh, C. M., Weseman, C. A., Triplett, N. T. & et al. (1992). Acute hormonal responses in elite junior weightlifters. *Int J Sports Med*, 13(2), 103-109.
- Krampen, G. (1991). *Fragebogen zu Kompetenz- und Kontrollüberzeugungen (FKK)*. Göttingen: Hogrefe.
- Krantz, D. S., Kop, W. J., Santiago, H. T. & Gottdiener, J. S. (1996). Mental stress as a trigger of myocardial ischemia and infarction. *Cardiol Clin*, 14(2), 271-287.
- Kruger, U. & Spiecker, H. (1994). Die Diagnostik der Nebennierenrindenisuffizienz bei steroidpflichtigem Asthma Bronchiale: Der CRH-Test im Vergleich zu Kortisol Tagesprofil im Serum und Kortisol im 24h-Urin. *Pneumologie*, 48, 789-793.
- Kudielka, B. M. (2000). *Empirische Untersuchungen zur Regulation der Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-Achse: Der Einfluss von Lebensalter, Geschlecht und Sexualsteroiden auf die Stress-Reaktion*. Göttingen: Cuviller.
- Kudielka, B. M., Broderick, J. E. & Kirschbaum, C. (in press). Compliance with saliva sampling protocols: Electronic monitoring reveals invalid cortisol daytime profiles in noncompliant subjects. *Psychosomatic Medicine*.
- Kudielka, B. M., Hellhammer, D. H. & Kirschbaum, C. (2000a). Sex differences in human stress response. In G. Fink (Ed.), *Encyclopedia of Stress* (Vol. 3, pp. 424-429). San Diego: Academic Press.
- Kudielka, B. M., Hellhammer, J., Hellhammer, D. H., Wolf, O. T., Pirke, K. M., Varadi, E., Pilz, J. & Kirschbaum, C. (1998). Sex differences in endocrine and psychological responses to psychosocial stress in healthy elderly subjects and the impact of a 2-week dehydroepiandrosterone treatment. *J Clin Endocrinol Metab*, 83(5), 1756-1761.
- Kudielka, B. M. & Kirschbaum, C. (in press). Awakening cortisol responses are influenced by health status and awakening time but not by menstrual cycle phase. *Psychoneuroendocrinology*.
- 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. *J Clin Endocrinol Metab*, 83(5), 1756-1761.
- Kudielka, B. M., Schmidt-Reinwald, A. K., Hellhammer, D. H., Schurmeyer, T. & Kirschbaum, C. (2000b). Psychosocial stress and HPA functioning: no evidence for a reduced resilience in healthy elderly men. *Stress*, 3(3), 229-240.
- 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 (Eds.), *Principles of Neural Science* (3 ed., pp. 735-749). Norwalk, CT: Appleton & Lange.
- Lacey, J. L. & Lacey, B. C. (1970). Some autonomic-central nervous relationships. In P. Black (Ed.), *Physiological correlates of emotion*. New York: Academic Press.
- Laederach-Hofmann, K., Mussgay, L. & Rüdell, H. (2000). Autonomic cardiovascular regulation in obesity. *J Endocrinol*, 164(1), 59-66.
- Lakatta, E. G. (1993). Cardiovascular regulatory mechanisms in advanced age. *Physiol Rev*, 73, 413-467.
- Larkin, K. T., Ciano-Federoff, L. M. & Hammel, D. (1998). Effects of gender of observer and fear of negative evaluation on cardiovascular reactivity to mental stress in college men. *Int J Psychophysiol*, 29(3), 311-318.
- Lassner, J. B., Matthews, K. A. & Stoney, C. M. (1994). Are cardiovascular reactors to asocial stress also reactors to social stress? *J Pers Soc Psychol*, 66, 69-77.
- 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 Metabolism*, 66(2), 343-348.
- Laugero, K. D., Bell, M. E., Bhatnager, Soriano, L. & Dallman, M. F. (2001). Sucrose ingestion normalizes central expression of corticotropin-releasing-factor messenger ribonucleic acid and energy balance in adrenalectomized rats: a glucocorticoid-metabolic-brain axis? *Endocrinology*, 142(7), 2796-2804.

- Laux, L., Glanzmann, P., Schaffner, P. & Spielberger, C. D. (1981). *Das State-Trait-Angstinventar. Theoretische Grundlagen und Handanweisung*. Weinheim: Beltz.
- Lazarus, R. S. & Launier, R. (1978). Stress-related transactions between person and environment. In L. A. Pervin & M. Lewis (Eds.), *Perspectives in interactional psychology*. New York: Plenum.
- 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.
- Lehnert, H., Schulz, C. & Hiemke, C. (1999). Neuroendokrine Kontrolle des autonomen Nervensystems. In C. Kirschbaum & D. Hellhammer (Eds.), *Enzyklopädie der Psychologie. Psychoendokrinologie und Psychoimmunologie* (Vol. 3, pp. 1-77). Göttingen: Hogrefe.
- Leng, G. & Russell, J. A. (1998). Learning to cope with repeated stress. *J Physiol (Lond)*, 510(Pt 1), 331.
- Lensvelt-Mulders, G. & Houtema, J. (2001). Genetic analysis of autonomic reactivity to psychologically stressful situations. *Biol Psychol*, 58(1), 25-40.
- Lesniewska, B., Nowak, M. & Malendowicz, L. K. (1990). Sex differences in adrenocortical structure and function. XXVIII. ACTH and corticosterone in intact, gonadectomised and gonadal hormone replaced rats. *Horm Metab Res*, 22(7), 378-381.
- Levine, S. (1978). Cortisol Changes Following Repeated Experiences with Parachute Training. In H. Ursin & E. Baade & S. Levine (Eds.), *Psychobiology of Stress. A Study of Coping Men* (pp. 51-56). New York: Academic Press.
- Levine, S. (1985). A definition of stress? In G. B. Moberg (Ed.), *Animal Stress*. Bethesda: American Physiological Society.
- Levitt, N. S., Lambert, E. V., Woods, D., Hales, C. N., Andrew, R. & Seckl, J. R. (2000). Impaired Glucose Tolerance and Elevated Blood Pressure in Low Birth Weight, Nonobese, Young South African Adults: Early Programming of Cortisol Axis. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 85(12), 4611-4618.
- Li, A., Li, K. X., Marui, S., Krozowski, Z. S., Batista, M. C., Whorwood, C. B., Arnhold, I. J., Shackleton, C. H., Mendonca, B. B. & Stewart, P. M. (1997). Apparent mineralocorticoid excess in a Brazilian kindred: hypertension in the heterozygote state. *J Hypertens*, 15(12 Pt 1), 1397-1402.
- Lindheim, S. R., Legro, R. S., Bernstein, L., Stanczyk, F. Z., Vijod, M. A., Presser, S. C. & Lobo, R. A. (1992). Behavioral stress responses in premenopausal and postmenopausal women and the effects of estrogen. *Am J Obstet Gynecol*, 167(6), 1831-1836.
- 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. *American Journal of Physiology*, 264, E173-E181.
- Littler, W. A. (1979). Sleep and blood pressure: further observations. *Am Heart J*, 97(1), 35-37.
- Ljung, T., Ottosson, M., Ahlberg, A. C., Eden, S., Oden, B., Okret, S., Bronnegard, M., Stiernä, P. & Björntorp, P. (2002). Central and peripheral glucocorticoid receptor function in abdominal obesity. *J Endocrinol Invest*, 25(3), 229-235.
- Loehlin, J. C. (1992). *Genes and environment in personality development*. Newbury Park, CA: Sage.
- Longo-Mbenza, B., Ngiyulu, R., Bayekula, M., Vita, E. K., Nkiabungu, F. B., Seghers, K. V., Luila, E. L., Mandundu, F. M. & Manzanza, M. (1999). Low birth weight and risk of hypertension in African school children. *J Cardiovasc Risk*, 6(5), 311-314.
- Lopez Bernal, A., Anderson, A. B., Parry, D. M. & Turnbull, A. C. (1980). Evidence that fetal membranes are not involved in cortisol metabolism: study of dichorionic twin pregnancies. *Am J Obstet Gynecol*, 138(8), 1168-1172.
- Lowy, M. T. (1991). Corticosterone regulation of brain and lymphoid corticosteroid receptors. *Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology*, 39, 147-154.
- Lowy, M. T. & Meltzer, H. Y. (1987). Dexamethasone bioavailability: Implications for DST research. *Biological Psychiatry*, 22, 373-385.
- Lück, H. E. & Timaeus, E. (1969). Skalen zur Messung Manifeste Angst (MAS) und sozialer Wünschbarkeit (SDS-E und SDS-CM). *Diagnostica*, 15, 134-141.

- Ludwig, M., Bolkenius, U., Wickert, L. & Bidlingmaier, F. (1998). Common polymorphisms in genes encoding the human mineralocorticoid receptor and the human amiloride-sensitive sodium channel. *J Steroid Biochem Mol Biol*, 64(5-6), 227-230.
- Luft, F. C. (2001). Twins in cardiovascular genetic research. *Hypertension*, 37(2 Part 2), 350-356.
- Luft, F. C., Fineberg, N. S., Miller, J. Z., Rankin, L. I., Grim, C. E. & Weinberger, M. H. (1980). The effects of age, race and heredity on glomerular filtration rate following volume expansion and contraction in normal man. *Am J Med Sci*, 279(1), 15-24.
- Luger, A., Calogero, A. E., Kalogeras, K., Gallucci, W. T., Gold, P. W., Loriaux, D. L. & Chrousos, G. P. (1988). Interaction of epidermal growth factor with the hypothalamic-pituitary-adrenal axis: potential physiologic relevance. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 66, 334-337.
- Luger, A., Deuster, P. A., Kyle, S. B., Gallucci, W. T., Montgomery, L. C., Gold, P. W., Loriaux, D. L. & Chrousos, G. P. (1987). Acute hypothalamic-pituitary-adrenal responses to the stress of treadmill exercise. Physiologic adaptations to physical training. *N Engl J Med*, 316(21), 1309-1315.
- Lykken, D. T., McGue, M. & Tellegen, A. (1987). Recruitment bias in twin research: the rule of two-thirds reconsidered. *Behav Genet*, 17(4), 343-362.
- Ma, X. M. & Lightman, S. L. (1998). The arginine vasopressin and corticotrophin-releasing hormone gene transcription responses to varied frequencies of repeated stress in rats. *J Physiol*, 510 (Pt 2), 605-614.
- MacDougall, J. M., Musante, L., Howard, J. A., Hanes, R. L. & Dembroski, T. M. (1986). Individual differences in cardiovascular reactions to stress and cigarette smoking. *Health Psychol*, 5(6), 531-544.
- MacGillivray, I., Campbell, D. M. & Thompson, B. (1988). *Twinning and twins*. Chichester: Wiley.
- Magnus, P., Berg, K. & Nance, W. E. (1983). Predicting zygosity in Norwegian twin pairs born 1915-1960. *Clin Genet*, 24, 103-112.
- Malliani, A. & Montano, N. (2002). Emerging excitatory role of cardiovascular sympathetic afferents in pathophysiological conditions. *Hypertension*, 39(1), 63-68.
- Marino, F., Sockler, J. M. & Fry, J. M. (1998). Thermoregulatory, metabolic and sympathoadrenal responses to repeated brief exposure to cold. *Scand J Clin Lab Invest*, 58(7), 537-545.
- Marniemi, J., Kronholm, E., Aunola, S., Toikka, T., Mattlar, C. E., Koskenvuo, M. & Ronnema, T. (2002). Visceral fat and psychosocial stress in identical twins discordant for obesity. *J Intern Med*, 251(1), 35-43.
- Marquez, C., Belda, X. & Armario, A. (2002). Post-stress recovery of pituitary-adrenal hormones and glucose, but not the response during exposure to the stressor, is a marker of stress intensity in highly stressful situations. *Brain Res*, 926(1-2), 181-185.
- Marti, O. & Armario, A. (1997). Influence of Regularity of Exposure to Chronic Stress on the Pattern of Habituation of Pituitary-Adrenal Hormones, Prolactin and Glucose. *Stress*, 1(3), 179-189.
- Marti, O. & Armario, A. (1998). Anterior pituitary response to stress: time-related changes and adaptation. *Int J Dev Neurosci*, 16(3-4), 241-260.
- Marti, O., Garcia, A., Velles, A., Harbuz, M. S. & Armario, A. (2001). Evidence that a single exposure to aversive stimuli triggers long-lasting effects in the hypothalamus-pituitary-adrenal axis that consolidate with time. *Eur J Neurosci*, 13(1), 129-136.
- Martin, N., Boomsma, D. I. & Machin, G. A. (1997). A twin-pronged attack on complex traits. *Nat Genet*, 17, 387-391.
- Martin, N. G., Eaves, L. J., Heath, A. C., Jardine, R., Feingold, L. M. & Eysenck, H. J. (1986). Transmission of social attitudes. *Proceedings of the National Academy of Science*, 83, 4364-4368.
- Marusic, A. (2000). Psychological factors associated with coronary heart disease. *Irish Journal of Psychological Medicine*, 17(4), 135-139.
- Mason, J. W. (1968). A review of psychoendocrine research on the pituitary-adrenal cortical system. *Psychosomatic Medicine*, 30, Suppl-607.

- Mason, J. W. (1974). Specificity in the Organization of Neuroendocrine Response Profiles. In P. Seeman & G. Brown (Eds.), *Frontiers in Neurology and Neuroscience Research* (pp. 68-70). Toronto: University of Toronto.
- Mason, J. W., Brady, J. V. & Tolliver, G. A. (1968). Plasma and urinary 17-hydroxycorticosteroid responses to 72-hr. avoidance sessions in the monkey. *Psychosom Med*, 30(5), Suppl:608-630.
- Mason, J. W., Hartley, L. H., Kotchen, T. A., Mougey, E. H., Ricketts, P. T. & Jones, L. G. (1973). Plasma cortisol and norepinephrine responses in anticipation of muscular exercise. *Psychosom Med*, 35(5), 406-414.
- Matta, S. G., Fu, Y., Valentine, J. D. & Sharp, B. M. (1998). Response of the hypothalamo-pituitary-adrenal axis to nicotine. *Psychoneuroendocrinology*, 23(2), 103-113.
- Matthews, K. A. & Stoney, C. M. (1988). Influences of sex and age on cardiovascular responses during stress. *Psychosom Med*, 50(1), 46-56.
- Maxwell, J. D., Boyle, J. A., Greig, W. R. & Buchanan, W. W. (1969). Plasma corticosteroids in healthy twin pairs. *Journal of Medical Genetics*, 6, 294-297.
- Mayenknecht, J., Diederich, S., Bahr, V., Plockinger, U. & Oelkers, W. (1998). Comparison of low and high dose corticotropin stimulation tests in patients with pituitary disease. *J Clin Endocrinol Metab*, 83(5), 1558-1562.
- McCann, B. S., Carter, J., Vaughan, M., Raskind, M., Wilkinson, C. W. & Veith, R. C. (1993). Cardiovascular and neuroendocrine responses to extended laboratory challenge. *Psychosom Med*, 55(6), 497-504.
- McCarty, R. & Gold, P. (1996). Catecholamines, stress and disease: a psychobiological perspective. *Psychosom Med*, 58, 590-597.
- McDermott, D. S., Ernst, F. A., Nevels, H. & Robertson, R. M. (1997). Blood pressure response to orthostatic and mental challenge in African-American women taking oral contraceptives. *J Fam Pract*, 45(3), 237-242.
- McEwen, B. S. (1991). Non-genomic and genomic effects of steroids on neural activity. *Trends Pharmacol Sci*, 12(4), 141-147.
- McEwen, B. S. (1994). Steroid hormone actions on the brain: when is the genome involved? *Horm Behav*, 28(4), 396-405.
- McEwen, B. S. (1998). Protective and damaging effects of stress mediators. *The New England Journal of Medicine*, 338, 171-179.
- McEwen, B. S. & Stellar, E. (1993). Stress and the individual. Mechanisms leading to disease. *Arch Intern Med*, 153(18), 2093-2101.
- McGue, M. & Lykken, D. T. (1992). Genetic influence on risk of divorce. *Psychological Science*, 3, 368-373.
- McIlhany, M. L., Shaffer, J. W. & Hines, E. A., Jr. (1975). The heritability of blood pressure: an investigation of 200 pairs of twins using the cold pressor test. *Johns Hopkins Med J*, 136(2), 57-64.
- Meikle, A. W., Stringham, J. D., Woodward, M. G. & Bishop, D. T. (1988). Heritability of variation of plasma cortisol levels. *Metabolism*, 37, 514-517.
- Mendel, C. M. (1989). The free hormone hypothesis: a physiologically based mathematical model. *Endocr.Rev.*, 10, 232-274.
- Mendlewicz, J., Hoffmann, G., Kerkhofs, M. & Linkowski, P. (1984). Electroencephalogram and neuroendocrine parameters in pubertal and adolescent depressed children. A case report study. *J Affect Disord*, 6(3-4), 265-272.
- Menkes, M. S., Matthews, K. A., Krantz, D. S., Lundberg, U., Mead, L. A., Qaqish, B., Liang, K. Y., Thomas, C. B. & Pearson, T. A. (1989). Cardiovascular reactivity to the cold pressor test as a predictor of hypertension. *Hypertension*, 14(5), 524-530.
- Merriman, C. (1924). The intellectual resemblance of twins. *Psychological Monographs*, 33, 1-58.
- Milford, D. V., Shackleton, C. H. & Stewart, P. M. (1995). Mineralocorticoid hypertension and congenital deficiency of 11 beta-hydroxysteroid dehydrogenase in a family with the syndrome of 'apparent' mineralocorticoid excess. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 43(2), 241-246.

- Miller, A. H., Spencer, R. L., Pulera, M., Kang, S., McEwen, B. S. & Stein, M. (1992). Adrenal steroid receptor activation in rat brain and pituitary following dexamethasone: implications for the dexamethasone suppression test. *Biol-Psychiatry*, 32, 850-869.
- Miller, J. Z., Luft, F. C., Grim, C. E., Henry, D. P., Christian, J. C. & Weinberger, M. H. (1980). Genetic influences on plasma and urinary norepinephrine after volume expansion and contraction in normal men. *J Clin Endocrinol Metab*, 50(2), 219-222.
- Miraglia del Giudice, E., Cirillo, G., Santoro, N., D'Urso, L., Carbone, M. T., Di Toro, R. & Perrone, L. (2001). Molecular screening of the proopiomelanocortin (POMC) gene in Italian obese children: report of three new mutations. *Int J Obes Relat Metab Disord*, 25(1), 61-67.
- Moloney, D. P., Bouchard, T. J., Jr. & Segal, N. L. (1991). A genetic and environmental analysis of the vocational interests of monozygotic and dizygotic twins reared apart. *Journal of Vocational Behavior*, 39, 76-109.
- Morris-Yates, A., Andrews, G., Howie, P. & Henderson, S. (1990). Twins: a test of the equal environments assumption. *Acta Psychiatr Scand*, 81(4), 322-326.
- Motohashi, Y. (1992). Alteration of circadian rhythm in shift-working ambulance personnel. Monitoring of salivary cortisol rhythm. *Ergonomics*, 35(11), 1331-1340.
- Muller, K. E. & Barton, C. N. (1989). Approximate power for repeated ANOVA lacking sphericity. *Journal of the American Statistical Association*, 84, 549-555.
- 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.
- Murken, J. & Cleve, H. (1994). *Humangenetik* (Vol. 5). Stuttgart: Enke.
- Murray, J. C., Smith, R. F., Ardinger, H. A. & Weinberger, C. (1987). RFLP for the glucocorticoid receptor (GRL) located at 5q11-5q13. *Nucleic Acids Research*, 15(16), 6765.
- Naber, D. & Bullinger, M. (1985). Neuroendocrine and psychological variables relating to post-operative psychosis after open-heart surgery. *Psychoneuroendocrinology*, 10(3), 315-324.
- Natelson, B. H., Ottenweller, J. E., Cook, J. A., Pitman, D., McCarty, R. & Tapp, W. N. (1988). Effect of stressor intensity on habituation of the adrenocortical stress response. *Physiol Behav*, 43(1), 41-46.
- Naumann, E. (1991, 1992). *Statistik I und II*. Universität Trier: unveröffentlichtes Manuskript.
- Neale, M. C., Boker, S. M., Xie, G. & Maes, H. H. (1999). *Mx: Statistical Modeling* (Vol. 5). Box 126 MCV, Richmond, VA 23298: Department of Psychiatry.
- Newhouse, P. A., Sunderland, T., Narang, P. K., Mellow, A. M., Fertig, J. B., Lawlor, B. A. & Murphy, D. L. (1990). Neuroendocrine, physiologic, and behavioral responses following intravenous nicotine in nonsmoking healthy volunteers and in patients with Alzheimer's disease. *Psychoneuroendocrinology*, 15(5-6), 471-484.
- Ng, A. V., Callister, R., Johnson, D. G. & Seals, D. R. (1994). Sympathetic neural reactivity to stress does not increase with age in healthy humans. *Am J Physiol*, 267(H344-H353).
- Nitsch, J. R. (1981). Streßtheoretische Modellvorstellungen. In J. R. Nitsch (Ed.), *Stress. Theorien, Untersuchungen, Maßnahmen* (pp. 52-141). Bern: Huber.
- Norman, R. J., Deppe, W. M., Coutts, P. C., Marivate, M. & Joubert, S. M. (1983a). Twin pregnancy as a model for studies in fetal cortisol concentrations in labour: relation to prostaglandins, prolactin and ACTH. *Br J Obstet Gynaecol*, 90(11), 1033-1039.
- Norman, R. J. & Joubert, S. M. (1982). Fetal adrenal gland maturation in growth-retarded twin pregnancies. *Acta Genet Med Gemellol (Roma)*, 31(3-4), 259-262.
- Norman, R. J., Joubert, S. M. & Marivate, M. (1983b). Amniotic fluid phospholipids and glucocorticoids in multiple pregnancy. *Br J Obstet Gynaecol*, 90(1), 51-55.
- Norman, R. J., Maharaj, C., Adhikari, M. & Joubert, S. M. (1984). Adrenal sensitivity to adrenocorticotrophin in twin neonates--effect of birth order and growth retardation. *S Afr Med J*, 66(3), 90-92.
- Norman, R. L., Smith, C. J., Pappas, J. D. & Hall, J. (1992). Exposure to ovarian steroids elicits a female pattern of plasma cortisol levels in castrated male macaques. *Steroids*, 57(1), 37-43.

- Nurnberger, J. I., Jr., Gershon, E. S., Simmons, S., Ebert, M., Kessler, L. R., Dibble, E. D., Jimerson, S. S., Brown, G. M., Gold, P., Jimerson, D. C., Guroff, J. J. & Storch, F. I. (1982). Behavioral, biochemical and neuroendocrine responses to amphetamine in normal twins and 'well-state' bipolar patients. *Psychoneuroendocrinology*, 7(2-3), 163-176.
- Nyirenda, M. J. & Seckl, J. R. (1998). Intrauterine events and the programming of adulthood disease: The role of fetal glucocorticoid exposure (Review). *Int J Mol Med*, 2(5), 607-614.
- Ockenfels, M., Porta, L. P., 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. *Psychosomatic Medicine*, 57, 460-467.
- O'Connor, P. J. & Corrigan, D. L. (1987). Influence of short-term cycling on salivary cortisol levels. *Med Sci Sports Exerc*, 19(3), 224-228.
- Ogilvie, K. M. & Rivier, C. (1997). Gender difference in hypothalamic-pituitary-adrenal axis response to alcohol in the rat: activational role of gonadal steroids. *Brain Research*, 766(1-2), 19-28.
- 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.
- Omvik, P.-. (1996). How smoking affects blood pressure. *Blood Press*, 5(2), 71-77.
- Oniszczenko, W., Angleitner, A., Strelau, J. & Angert, T. (1993). *The questionnaire of twins' physical resemblance*. Unpublished Report, University of Warsaw: Department of Psychology.
- O'Sullivan, B. T., Cutler, D. J., Hunt, G. E., Walters, C., Johnson, G. F. & Caterson, I. D. (1997). Pharmacokinetics of dexamethasone and its relationship to dexamethasone suppression test outcome in depressed patients and healthy control subjects. *Biol Psychiatry*, 41, 574-584.
- Panarelli, M., Holloway, C. D., Fraser, R., Connell, J. M., Ingram, M. C., Anderson, N. H. & Kenyon, C. J. (1998). Glucocorticoid receptor polymorphism, skin vasoconstriction, and other metabolic intermediate phenotypes in normal human subjects. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 83(6), 1846-1852.
- Pasquali, R. & Vicennati, V. (2000). Activity of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis in different obesity phenotypes. *Int J Obes Relat Metab Disord*, 24 Suppl 2, S47-49.
- Passarge, E. (1994). *Taschenatlas der Genetik*. Stuttgart: Thieme.
- 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.
- Pedersen, N. L., Plomin, R., Nesselrode, J. R. & McClearn, G. E. (1992). A quantitative genetic analysis of cognitive abilities during the second half of the life span. *Psychological Science*, 3, 346-353.
- Pedersen, S. B., Jonler, M. & Richelsen, B. (1994). Characterization of regional and gender differences in glucocorticoid receptors and lipoprotein lipase activity in human adipose tissue. *J Clin Endocrinol Metab*, 78(6), 1354-1359.
- Pestell, R. G., Hurley, D. M. & Vandongen, R. (1989). Biochemical and hormonal changes during a 1000 km ultramarathon. *Clin Exp Pharmacol Physiol*, 16(5), 353-361.
- Pfeifer, M. A., Weinberg, C. R., Cook, D., Best, J. D., Reenan, A. & Halter, J. B. (1983). Differential changes of autonomic nervous system function with age in man. *Am J Med*, 75(249-258).
- Phillips, D. I., Barker, D. J., Fall, C. H., Seckl, J. R., Whorwood, C. B., Wood, P. J. & Walker, B. R. (1998). Elevated plasma cortisol concentrations: a link between low birth weight and the insulin resistance syndrome? *J Clin Endocrinol Metab*, 83(3), 757-760.
- Phillips, D. I., Davies, M. J. & Robinson, J. S. (2001). Fetal growth and the fetal origins hypothesis in twins--problems and perspectives. *Twin Res*, 4(5), 327-331.
- Pickering, T. G., James, G. D., Boddie, C., Harshfield, G. A., Blank, S. & Laragh, J. H. (1988). How common is white coat hypertension? *Jama*, 259(2), 225-228.
- Pitman, D. L., Ottenweller, J. E. & Natelson, B. H. (1988). Plasma corticosterone levels during repeated presentation of two intensities of restraint stress: chronic stress and habituation. *Physiol Behav*, 43(1), 47-55.

- Pitman, D. L., Ottenweller, J. E. & Natelson, B. H. (1990). Effect of stressor intensity on habituation and sensitization of glucocorticoid responses in rats. *Behav Neurosci*, 104(1), 28-36.
- Pitts, A. F., Samuelson, S. D., Meller, W. H., Bissette, G., Nemeroff, C. B. & Kathol, R. G. (1995). Cerebrospinal fluid corticotropin-releasing hormone, vasopressin, and oxytocin concentrations in treated patients with major depression and controls. *Biological Psychiatry*, 38(5), 330-335.
- Plomin, R. (1991). Human behavioral genetics. *Annual Review of Psychology*, 42, 161-190.
- Plomin, R. (1994). *Genetics and Experience. The Interplay Between Nature and Nurture*. Thousand Oaks, London, New Delhi: Sage.
- Plomin, R. & Bergeman, C. S. (1991). The nature of nurture: Genetic influence on "environmental" measures. *Behavioral and Brain Sciences*, 14, 373-427.
- Plomin, R., DeFries, J. C., McClearn, G. E. & Ruttner, M. (1999). *Gene, Umwelt und Verhalten. Einführung in die Verhaltensgenetik*. Bern: Huber.
- Plomin, R., Lichtenstein, P., Pedersen, N. L., McClearn, G. E. & Nesselroade, J. R. (1990). Genetic influence on life events during the last half of the life span. *Psychology and Aging*, 5, 25-30.
- Plomin, R. & McClearn, G. E. (1993). *Nature, nurture, and psychology*. Washington, D.C.: American Psychological Association.
- Pomerleau, C. S., Pomerleau, O. F., McPhee, K. & Morrell, E. M. (1990). Discordance of physiological and biochemical response to smoking and to psychological stress. *Br J Addict*, 85(10), 1309-1316.
- Pomerleau, O. F., Fertig, J. B., Seyler, L. E. & Jaffe, J. (1983). Neuroendocrine reactivity to nicotine in smokers. *Psychopharmacology (Berl)*, 81(1), 61-67.
- Pomerleau, O. F. & Pomerleau, C. S. (1990). Cortisol response to a psychological stressor and/or nicotine. *Pharmacol-Biochem-Behav*, 36(1), 211-213.
- Pritchard, J., Despres, J. P., Gagnon, J., Tcherno, A., Nadeau, A., Tremblay, A. & Bouchard, C. (1998). Plasma adrenal, gonadal, and conjugated steroids before and after long-term overfeeding in identical twins. *J Clin Endocrinol Metab*, 83(9), 3277-3284.
- Pruessner, J. C., Gaab, J., Hellhammer, D. H., Lintz, D., Schommer, N. & Kirschbaum, C. (1997a). Increasing correlations between personality traits and cortisol stress responses obtained by data aggregation. *Psychoneuroendocrinology*, 22(8), 615-625.
- Pruessner, J. C., Hellhammer, D. H. & Kirschbaum, C. (1999). Burnout, perceived stress, and cortisol responses to awakening. *Psychosomatic Medicine*, 61, 197-204.
- Pruessner, J. C., Kirschbaum, C. & Hellhammer, D. H. (1997b). Stability and interindividual differences of early morning free cortisol levels. *Endocrinology & Diabetes*, 105(Suppl 1), 44.
- Pruessner, J. C., Wolf, O. T., Hellhammer, D. H., Buske-Kirschbaum, A., von Auer, K., Jobst, S., Kaspers, F. & Kirschbaum, C. (1997c). Free cortisol levels after awakening: a reliable biological marker for the assessment of adrenocortical activity. *Life Sci.*, 61, 2539-2549.
- Pschyrembel. (1986). *Klinisches Wörterbuch mit klinischen Syndromen und Nomina Anatomica*. Berlin: Gruyter.
- Raczynska, B., Lukaszewska, J. & Sklad, M. (1978). [Plasma cortisol level in monozygotic and dizygotic twins]. *Endokrynol Pol*, 29(1), 7-10.
- Radloff, L. S. (1977). The CES-D scale: A self-report depression scale for research in the general population. *Applied Psychological Measurement*, 3, 358-401.
- Rasmuson, S., Olsson, T. & Hagg, E. (1996). A low dose ACTH test to assess the function of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 44(2), 151-156.
- Rebuffle-Scrive, M., Krotkiewski, M., Elfverson, J. & Bjorntorp, P. (1988). Muscle and adipose tissue morphology and metabolism in Cushing's syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*, 67(6), 1122-1128.
- 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., Pearce, P. T., Funder, J. W. & Krozowski, Z. S. (1989). Type I and Type II Corticosteroid Receptor Gene Expression in the Rat: Effect of Adrenalectomy and Dexamethasone Administration. *Molecular Endocrinology*, 3(10), 1674-1680.
- 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.
- Riccio, D. C., MacArdy, E. A. & Kissinger, S. C. (1991). Associative processes in adaptation to repeated cold exposure in rats. *Behav Neurosci*, 105(4), 599-602.
- Richards, A. M., Nicholls, M. G., Espiner, E. A., Ikram, H., Cullens, M. & Hinton, D. (1986). Diurnal patterns of blood pressure, heart rate and vasoactive hormones in normal man. *Clin Exp Hypertens A*, 8(2), 153-166.
- Rittmaster, R. S. & Arab, D. M. (1995). Morphology of the Adrenal Cortex and Medulla. In K. L. Becker (Ed.), *Principles and Practice of Endocrinology and Metabolism* (2nd ed., pp. 640-647). Philadelphia: Lippincott.
- Rittner, C., Ruf, D., Kirschbaum, C. & Schneider, P. M. (1991). DNA-Fingerprinting - eine einfache Methode zur Zwillingdiagnose. *HAIMA-Immunreport*, 6, 37-39.
- Rivier, C. (1999). Gender, sex steroids, corticotropin-releasing factor, nitric oxide, and the HPA response to stress. *Pharmacol Biochem Behav*, 64(4), 739-751.
- Rivier, C. & Vale, W. (1987). Diminished responsiveness of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis of the rat during exposure to prolonged stress: a pituitary-mediated mechanism. *Endocrinology*, 121(4), 1320-1328.
- Robinson, I. C. A. F. (1986). The Magnocellular and Parvocellular OT and AVP Systems. In S. L. Lightman & B. J. Everitt (Eds.), *Neuroendocrinology* (pp. 154-176). Oxford: Blackwell.
- Roche, H.-L. (1993). *Roche-Lexikon Medizin* (3 ed.). München: Urban und Schwarzenberg.
- Roelfsema, F., van den Berg, G., Frölich, M., Veldhuis, J. D., vanEijk, A., Buurman, M. M. & Etman, B. H. B. (1993). Sex-dependent alteration in cortisol response to endogenous adrenocorticotropin. *J Clin Endocrinol Metabol*, 77(1), 234-340.
- Ronsen, O., Holm, K., Staff, H., Opstad, P. K., Pedersen, B. K. & Bahr, R. (2001). No effect of seasonal variation in training load on immuno-endocrine responses to acute exhaustive exercise. *Scand J Med Sci Sports*, 11(3), 141-148.
- Rose, R. J., Grim, C. E. & Miller, J. Z. (1984). Familial influences on cardiovascular stress reactivity: studies on normotensive twins. *Behav Med*, 6, 21-24.
- Rose, R. M. (1980). Endocrine responses to stressful psychological events. Advances in psychoneuroendocrinology. *Psychiatr Clin N America*, 3, 251-276.
- Rose, R. M. (1984). Overview of Endocrinology of Stress. In G. M. Brown & S. H. Koslow & S. Reichlin (Eds.), *Neuroendocrinology and Psychiatric Disorder* (pp. 95-122). New York: Raven Press.
- Rose, R. M. & Hurst, M. W. (1975). Plasma cortisol and growth hormone responses to intravenous characterization. *J Human Stress*, 1(1), 22-36.
- 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.
- Rosenberg, M. (1965). *Society and the adolescent self-image*. New York: Princeton University Press.
- Rosmond, R., Chagnon, M., Bouchard, C. & Bjorntorp, P. (2001). A polymorphism in the regulatory region of the corticotropin-releasing hormone gene in relation to cortisol secretion, obesity, and gene-gene interaction. *Metabolism*, 50(9), 1059-1062.
- Rosmond, R., Chagnon, Y. C., Chagnon, M., Perusse, L., Bouchard, C. & Bjorntorp, P. (2000). A polymorphism of the 5'-flanking region of the glucocorticoid receptor gene locus is associated with basal cortisol secretion in men. *Metabolism*, 49(9), 1197-1199.
- Rosner, W., Hryb, D. J., Khan, M. S., Singer, C. J. & Nakhla, A. M. (1988). Are corticosteroid-binding globulin and sex hormone-binding globulin hormones? *Ann N Y Acad Sci*, 538, 137-145.

- 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.
- Roy, M. P., Steptoe, A. & Kirschbaum, C. (1998). Life events and social support as moderators of individual differences in cardiovascular and cortisol reactivity. *J Pers Soc Psychol*, 75(5), 1273-1281.
- Rozanski, A., Blumenthal, J. A. & Kaplan, J. (1999). Impact of psychological factors on the pathogenesis of cardiovascular disease and implications for therapy. *Circulation*, 99(16), 2192-2217.
- Rupprecht, R. (1997). The neuropsychopharmacological potential of neuroactive steroids. *Journal of Psychiatric Research*, 31, 279-314.
- Sandeep, T. C. & Walker, B. R. (2001). Pathophysiology of modulation of local glucocorticoid levels by 11beta-hydroxysteroid dehydrogenases. *Trends Endocrinol Metab*, 12(10), 446-453.
- Sandler, L. M., Burrin, J. M., Joplin, G. F. & Bloom, S. R. (1986). Combined use of vasopressin and synthetic hypothalamic releasing factors as a new test of anterior pituitary function. *Br Med J (Clin Res Ed)*, 292(6519), 511-514.
- Sapolsky, R. M. (1992). Do glucocorticoid concentrations rise with age in the rat? *Neurobiology of Aging*, 13, 171-174.
- Saudino, K. J., Pedersen, N. L., Lichtenstein, P., McClearn, G. E. & Plomin, R. (1997). Can personality explain genetic influences on life events? *Journal of Personality and Social Psychology*, 72, 196-206.
- Scarr, S. & Carter-Saltzman, L. (1979). Twin method: defense of a critical assumption. *Behav Genet*, 9(6), 527-542.
- Schaeffer, M. A. & Baum, A. (1984). Adrenal cortical response to stress at Three Mile Island. *Psychosomatic Medicine*, 46(3), 227-237.
- Schandry, R. (1998). *Lehrbuch Psychophysiologie. Körperliche Indikatoren psychischen Geschehens*. Weinheim: Beltz.
- Scheier, M. F. & Carver, C. S. (1985). Optimism, coping, and health: Assessment and implications of generalized outcome expectancies. *Health Psychology*, 4, 219-247.
- Schieken, R. M., Eaves, L. J., Hewitt, J. K., Mosteller, M., Bodurtha, J. N., Moskowitz, W. B. & Nance, W. E. (1989). Univariate genetic analysis of blood pressure in children (the Medical College of Virginia Twin Study). *Am J Cardiol*, 64(19), 1333-1337.
- Schleifer, S. J., Macari-Hinson, M. M., Coyle, D. A., Slater, W. R., Kahn, M., Gorlin, R. & Zucker, H. D. (1989). The nature and course of depression following myocardial infarction. *Arch Intern Med*, 149(8), 1785-1789.
- Schmidt, J. U. & König, F. (1986). Untersuchungen zur Validität der revidierten Form des Freiburger Persönlichkeitsinventars FPI-R. *Diagnostica*, 3, 197-208.
- Schmidt, R. F. & Thews, G. (1990). *Physiologie des Menschen*. Berlin: Springer.
- Schmidt-Reinwald, A., Pruessner, J. C., Hellhammer, D. H., Federenko, I., Rohleder, N., Schurmeyer, T. H. & Kirschbaum, C. (1999). The cortisol response to awakening in relation to different challenge. *Life Sci*, 64(18), 1653-1660.
- Schmitz, S., Cherny, S. S. & Fulker, D. W. (1998). Increase in Power through Multivariate Analyses. *Behavior Genetics*, 28(5), 357-363.
- Schneider, P. M. (1997). Basic issues in forensic DNA typing. *Forensic Sci.Int.*, 88, 17-22.
- Schommer, N. C. (2002). *Das Ausmaß endokriner und kardiovaskulärer Reaktionen infolge wiederholter psychosozialer Belastung - ein Prädiktor für zukünftige gesundheitliche Beeinträchtigung?* Göttingen: Cuvillier.
- 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.
- Schöneshöfer, M. & Wagner, G. G. (1977). Sex differences in corticosteroids in man. *J Clin Endocrinol Metab*, 45, 814-817.

- Schönpflug, W. (1982). Coping and the generation of stress. In W. Bachmann & I. Udrys (Eds.), *Mental load and stress in activity - European approaches* (pp. 18-23). Berlin: Deutscher Verlag der Wissenschaften.
- Schrader, L. & Ladewig, J. (1999). Temporal differences in the responses of the pituitary adrenocortical axis, the sympathoadrenomedullar axis, heart rate, and behaviour to a daily repeated stressor in domestic pigs. *Physiol Behav*, 66(5), 775-783.
- Schulz, P. (1979). Regulation und Fehlregulation im Verhalten: II. Stress durch Fehlregulation. *Psychologische Beiträge*, 21, 597-621.
- Schulz, P. (1982). Person-Umwelt-Interaktion und Streß. In W. Hoefert (Ed.), *Person und Situation - Interaktionspsychologische Untersuchungen* (pp. 44-46). Göttingen: Hogrefe.
- Schulz, P. (unveröff. Manuskript). Meßinstrument zur Erfassung der Streßanfälligkeit.
- 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 Medicine*, 14, 91-97.
- Schulz, P. & Schlotz, W. (1998). Trierer Inventar zur Erfassung von chronischem Streß (TICS): Skalenkonstruktion, teststatistische Überprüfung und Validierung der Skala Arbeitsüberlastung. *Diagnostica*, 45(1), 8-19.
- Schürmeyer, T. (1989). Streß. In R. D. Hesch (Ed.), *Endokrinologie. Teil B: Krankheitsbilder*. (pp. 1221-1232). München: Urban und Schwarzenberg.
- Schürmeyer, T. H. (1992). *Regulation der hypothalamisch-hypophysär-adrenalen Achse: experimentelle und klinische Untersuchungen*. Stuttgart: Thieme.
- Schütz, E., Caspers, H. & Speckmann, E.-J. (1982). *Physiologie. Lehrbuch für Studierende*. München: Urban und Schwarzenberg.
- 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.
- Seckl, J. R., Cleasby, M. & Nyirenda, M. J. (2000). Glucocorticoids, 11beta-hydroxysteroid dehydrogenase, and fetal programming. *Kidney Int*, 57(4), 1412-1417.
- Seeman, T. E., Berkman, L. F., Gulanski, B. I., Robbins, R. J., Greenspan, S. L., Charpentier, P. A. & Rowe, J. W. (1995). Self-esteem and neuroendocrine response to challenge: MacArthur studies of successful aging. *Journal of Psychosomatic Research*, 39(1), 69-84.
- 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. (1937). Studies on adaptation. *Endocrinology*, 211, 169-188.
- Selye, H. (1981). Geschichte und Grundzüge des Streßkonzepts. In J. R. Nitsch (Ed.), *Stress: Theorien, Untersuchungen, Maßnahmen* (pp. 163-187). Bern: Huber.
- Seyler, L. E., Jr., Fertig, J., Pomerleau, O., Hunt, D. & Parker, K. (1984). The effects of smoking on ACTH and cortisol secretion. *Life Sci*, 34(1), 57-65.
- Seyler, L. E., Jr., Pomerleau, O. F., Fertig, J. B., Hunt, D. & Parker, K. (1986). Pituitary hormone response to cigarette smoking. *Pharmacol Biochem Behav*, 24(1), 159-162.
- Sharma, M., Palacios-Bois, J., Schwartz, G., Iskandar, H., Thakur, M., Quirion, R. & Nair, N. P. (1989). Circadian rhythms of melatonin and cortisol in aging. *Biol Psychiatry*, 25(3), 305-319.
- Sharpley, C. F. (1998). Psychosocial stress-induced heart rate reactivity and atherogenesis: cause or correlation? *J Behav Med*, 21(5), 411-432.
- Sheffield, D., Krittayaphong, R., Cascio, W. E., Light, K. C., Golden, R. N., Finkel, J. B., Gelekas, G., Koch, G. G. & Anonymous. (1998). Heart rate variability at rest and during mental stress in patients with coronary artery disease: Differences in patients with high and low depression scores. *International Journal of Behavioral Medicine*, 5(1), 31-47.
- Silbernagl, S. & Despopoulos, A. (1991). *Taschenatlas der Physiologie* (4th ed.). Stuttgart: Thieme.

- Sims, J., Carroll, D., Hewitt, J. K. & Turner, J. R. (1987). A family study of developmental effects upon blood pressure variation. *Acta Genet Med Gemellol (Roma)*, 36(4), 467-473.
- Sims, J., Hewitt, J. K., Kelly, K. A., Carroll, D. & Turner, J. R. (1986). Familial and individual influences on blood pressure. *Acta Genet Med Gemellol (Roma)*, 35(1-2), 7-21.
- Skantze, H. B., Kaplan, J., Pettersson, K., Manuck, S., Blomqvist, N., Kyes, R., Williams, K. & Bondjers, G. (1998). Psychosocial stress causes endothelial injury in cynomolgus monkeys via beta1-adrenoceptor activation. *Atherosclerosis*, 136(1), 153-161.
- Sladek, J. R., Jr. & Sladek, C. D. (1995). Morphology of the Endocrine Brain, Hypothalamus, and Neurohypophysis. In K. L. Becker (Ed.), *Principles and Practice of Endocrinology and Metabolism* (Vol. 2, pp. 84-90). Philadelphia: J.B. Lippincott Company.
- Smith, T. W., Turner, C. W., Ford, M. H., Hunt, S. C., Barlow, G. K., Stults, B. M. & Williams, R. R. (1987). Blood pressure reactivity in adult male twins. *Health Psychol*, 6(3), 209-220.
- Snegovskaya, V. & Viru, A. (1993). Elevation of cortisol and growth hormone levels in the course of further improvement of performance capacity in trained rowers. *Int J Sports Med*, 14(4), 202-206.
- Sobolewski, A., Strelau, J. & Zawadzki, B. (2001). The temperamental determinants of stressors as life changes. *European Psychologist*, 6(4), 287-295.
- Sokolov, E. I., Podachin, V. P. & Belova, E. V. (1983). *Emotional Stress and Cardiovascular Response*. Moskau: Mir (revidierte Version der russischen Ausgabe von 1980).
- Somes, G. W., Harshfield, G. A., Alpert, B. S., Goble, M. M. & Schieken, R. M. (1995). Genetic influences on ambulatory blood pressure patterns. The Medical College of Virginia Twin Study. *Am J Hypertens*, 8(5 Pt 1), 474-478.
- 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. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 75(6), 1431-1435.
- Spielberger, C. D. (1972). Anxiety as an emotional state. In C. D. Spielberger (Ed.), *Anxiety: Current trends in theory and research* (Vol. 1). New York: Academic Press.
- Spielberger, C. D. (1980). *Test Anxiety Inventory ("Test Attitude Inventory")*. Palo Alto, CA: Consulting Psychologists Press.
- Spielberger, C. D., Gorsuch, R. L. & Lushene, R. E. (1970). *Manual for the State-Trait Anxiety Inventory*. Palo Alto, CA: Consulting Psychologists Press.
- Stein, C. E., Fall, C. H. D., Kumaran, K., Osmond, C., Cox, V. & Barker, D. J. P. (1996). Fetal growth and coronary heart disease in South India. *Lancet*, 348, 1269-1273.
- Stengel, H. (1980). *Grundriß der menschlichen Erblehre. Einführung in die Genetik des Menschen*. Stuttgart: Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft.
- Stephoe, A., Croypley, M., Griffith, J. & Kirschbaum, C. (2000). Job strain and anger expression predict early morning elevations in salivary cortisol. *Psychosomatic Medicine*, 62(2), 286-292.
- Stephoe, A., Fieldman, G., Evans, O. & Perry, L. (1996). Cardiovascular risk and responsivity to mental stress: the influence of age, gender and risk factors. *J Cardiovasc Risk*, 3(1), 83-93.
- Stephoe, A., Moses, J. & Edwards, S. (1990). Age-related differences in cardiovascular reactions to mental stress tests in women. *Health Psychol*, 9(1), 18-34.
- Steyer, R., Schwenkmezger, P., Notz, P. & Eid, M. (1997). *Der Mehrdimensionale Befindlichkeitsfragebogen (MDBF)*. Göttingen: Hogrefe.
- Stöcklin, E., Wissler, M., Gouilleux, F. & Groner, B. (1996). Functional interactions between Stat5 and the glucocorticoid receptor. *Nature*, 383, 726-728.
- Stocks, P. (1930). A biometric investigation of twins and their brothers and sisters. *Annals of Eugenics*, 4, 49-62.
- Stones, A., Groome, D., Perry, D., Hucklebridge, F. & Evans, P. (1999). The effect of stress on salivary cortisol in panic disorder patients. *J Affect Disord*, 52(1-3), 197-201.
- Stoney, C. M., Davis, M. C. & Matthews, K. A. (1987). Sex differences in physiological responses to stress and in coronary heart disease: a causal link? *Psychophysiology*, 24(2), 127-131.

- Straneva, P., Hinderliter, A., Wells, E., Lenahan, H. & Girdler, S. (2000). Smoking, oral contraceptives, and cardiovascular reactivity to stress. *Obstet Gynecol*, 95(1), 78-83.
- Strawn, W. B., Bondjers, G., Kaplan, J. R., Manuck, S. B., Schwenke, D. C., Hansson, G. K., Shively, C. A. & Clarkson, T. B. (1991). Endothelial dysfunction in response to psychosocial stress in monkeys. *Circ Res*, 68(5), 1270-1279.
- Szabo, A. & Gauvin, L. (1992). Reactivity to written mental arithmetic: effects of exercise lay-off and habituation. *Physiol Behav*, 51(3), 501-506.
- Tambs, K., Moum, T., Holmen, J., Eaves, L. J., Neale, M. C., Lund-Larsen, G. & Naess, S. (1992). Genetic and environmental effects on blood pressure in a Norwegian sample. *Genet Epidemiol*, 9(1), 11-26.
- Tegelman, R., Carlstrom, K. & Pousette, A. (1990). Hormone levels in male ice hockey players during the night after a 26-hour cup tournament. *Andrologia*, 22(3), 261-268.
- Terrazzino, S., Perego, C. & De Simoni, M. G. (1995). Effect of development of habituation to restraint stress on hypothalamic noradrenaline release and adrenocorticotropin secretion. *J Neurochem*, 65(1), 263-267.
- Tersman, Z., Collins, A. & Eneroth, P. (1991). Cardiovascular responses to psychological and physiological stressors during the menstrual cycle. *Psychosom Med*, 53(2), 185-197.
- Thapar, K., Kovacs, K. & Horvath, E. (1995). Morphology of the Pituitary in Health and Disease. In K. L. Becker (Ed.), *Principles and Practice of Endocrinology and Metabolism* (2nd ed., pp. 103-129). Philadelphia: Lippincott.
- Theis, S. V. S. (1924). *How foster children turn out*. New York: State Charities Aid Association, Publication No. 165.
- Theorell, T. (1979). Personality traits and psychophysiological reactions to a stressful interview in twins with varying degrees of coronary heart disease. *J Psychosom Res*, 23, 89-99.
- Thews, G., Mutschler, E. & Vaupel, P. (1989). *Anatomie, Physiologie, Pathophysiologie des Menschen*. Stuttgart: Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft.
- Thiagarajan, A. B., Gleiter, C. H., Mefford, I. N., Eskay, R. L. & Nutt, D. J. (1989). Effect of single and repeated electroconvulsive shock on the hypothalamic-pituitary-adrenal axis and plasma catecholamines in rats. *Psychopharmacology (Berl)*, 97(4), 548-552.
- Thomas, L. (1992). *Labor und Diagnose. Indikation und Bewertung von Laborbefunden für die medizinische Diagnostik* (Vol. 4. erweiterte Auflage). Marburg: Medizinische Verlagsgesellschaft.
- Tocher Clause, B. (1993). The Wistar rat as a right choice: establishing mammalian standards and the ideal of standardized mammal. *Journal of the History of Biology*, 26(2), 329-349.
- Torgersen, S. (1979). The determination of twin zygosity by means of a mailed questionnaire. *Acta Genet. Med. Gemellol*, 28(225-236).
- Turek, F. W. (1985). Circadian neural rhythms in mammals. *Annual Review of Physiology*, 47, 49-64.
- Turkheimer, E. (1998). Heritability and biological explanation. *Psychological Review*, 105(4), 782-791.
- Turner, J. R., Carroll, D., Sims, J., Hewitt, J. K. & Kelly, K. A. (1986). Temporal and Inter-Task Consistency of Heart Rate Reactivity During Active Psychological Challenge: A Twin Study. *Physiol Behav*, 38, 641-644.
- Turner, J. R. & Hewitt, J. K. (1992). Twin studies of cardiovascular response to psychological challenge: a review and suggested future directions. *Annals of Behavioral Medicine*, 14, 12-20.
- Udelsman, R. & Holbrook, N. J. (1994). Endocrine and molecular responses to surgical stress. *Curr Probl Surg*, 31(8), 653-720.
- Underwood, B. & Froming, J. (1980). The mood survey: A personality measure of happy and sad moods. *Journal of Personality Assessment*, 44, 404-414.
- Vagero, D. & Leon, D. (1994). Ischaemic heart disease and low birth weight: a test of the fetal-origins hypothesis from the Swedish Twin Registry. *Lancet*, 343(8892), 260-263.
- 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. & Refetoff, S. (1985). Multifactorial control of the 24-hour secretory profiles of pituitary hormones. *J Endocrinol Invest*, 8, 381-390.
- 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. (1994a). 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.
- Van Cauter, E. V., Polonsky, K. S., Blackman, J. D., Roland, D., Sturis, J., Byrne, M. M. & Scheen, A. J. (1994b). Abnormal temporal patterns of glucose tolerance in obesity: relationship to sleep-related growth hormone secretion and circadian cortisol rhythmicity. *J Clin Endocrinol Metab*, 79(6), 1797-1805.
- van den Buuse, M., Lambert, G., Fluttert, M. & Eikelis, N. (2001a). Cardiovascular and behavioural responses to psychological stress in spontaneously hypertensive rats: effect of treatment with DSP-4. *Behav Brain Res*, 119(2), 131-142.
- van den Buuse, M., Van Acker, S. A., Fluttert, M. & de Kloet, E. R. (2001b). Blood pressure, heart rate, and behavioral responses to psychological "novelty" stress in freely moving rats. *Psychophysiology*, 38(3), 490-499.
- van Eck, M., Berkhof, H., Nicolson, N. & Sulon, J. (1996a). The effects of perceived stress, traits, mood states, and stressful daily events on salivary cortisol. *Psychosomatic Medicine*, 58, 432-446.
- van Eck, M. M. M., Nicolson, N. A., Berkhof, H. & Sulon, J. (1996b). Individual differences in cortisol responses to a laboratory speech task and their relationship to responses to daily events. *Biological Psychology*, 43, 69-84.
- van Rooyen, J. M., Huisman, H. W., Eloff, F. C., Laubscher, P. J., Malan, L., Steyn, H. S. & Malan, N. T. (2002). Cardiovascular reactivity in black South-African males of different age groups: the influence of urbanization. *Ethn Dis*, 12(1), 69-75.
- Vanitallie, T. B. (2002). Stress: a risk factor for serious illness. *Metabolism*, 51(6 Suppl 1), 40-45.
- Viau, V. & Meaney, M. J. (1991). Variations in the hypothalamic-pituitary-adrenal response to stress during the estrous cycle in the rat. *Endocrinology*, 129(5), 2503-2511.
- Vicennati, V. & Pasquali, R. (2000). Abnormalities of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis in nondepressed women with abdominal obesity and relations with insulin resistance: evidence for a central and a peripheral alteration. *J Clin Endocrinol Metab*, 85(11), 4093-4098.
- Vining, R. F. & McGinley, R. A. (1986). Hormones in saliva. *Crit Rev Clin Lab Sci*, 23(2), 95-146.
- Vogel, F. & Motulsky, A. G. (1982). *Human Genetics. Problems and Approaches* (Vol. 2). Berlin: Springer.
- Vogel, W. H. & Jensh, R. (1988). Chronic stress and plasma catecholamine and corticosterone levels in male rats. *Neurosci Lett*, 87(1-2), 183-188.
- Von Bardeleben, U. & Holsboer, F. (1989). Cortisol response to a combined dexamethasone-human-corticotropin-releasing hormone challenge in patients with depression. *J of Neuroendocrin*, 1(6), 485-488.
- von Faber, H. & Haid, H. (1995). *Endokrinologie: Einführung in die Molekularbiologie und Physiologie der Hormone*. Stuttgart: Ulmer.
- Wadhwa, P. D. (1998). Prenatal Stress and Life-Span Development. In H. S. Friedman (Ed.), *Encyclopedia of Mental Health* (Vol. 3, pp. 265-280). San Diego: Academic Press.
- Walker, B. R. (2001). Activation of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis in obesity: cause or consequence? *Growth Horm IGF Res*, 11 Suppl A, S91-95.
- Waller, N. G., Kojetin, B. A., Bouchard, T. J., Jr., Lykken, D. T. & Tellegen, A. (1990). Genetic and environmental influences on religious interest, attitudes, and values: A study of twins reared apart and together. *Psychological Science*, 1, 138-142.
- Ward, K. D., Sparrow, D., Landsberg, L., Young, J. B., Vokonas, P. S. & Weiss, S. T. (1996). Influence of insulin, sympathetic nervous system activity, and obesity on blood pressure: the Normative Aging Study. *J Hypertens*, 14(3), 301-308.
- Warren, W. S., Champney, T. H. & Cassone, V. M. (1994). The suprachiasmatic nucleus controls the circadian rhythm of heart rate via the sympathetic nervous system. *Physiol Behav*, 55(6), 1091-1099.

- Weidner, G. & Helmig, L. (1990). Cardiovascular stress reactivity and mood during the menstrual cycle. *Women Health, 16*(3-4), 5-21.
- Weinberg, J., Gunnar, M. R., Brett, L. P., Gonzalez, C. A. & Levine, S. (1982). Sex differences in biobehavioral responses to conflict in a taste aversion paradigm. *Physiology and Behavior, 29*, 201-210.
- Weinstock, M., Matlina, E., Maor, G. I., Rosen, H. & McEwen, B. S. (1992). Prenatal stress selectively alters the reactivity of the hypothalamic-pituitary adrenal system in the female rat. *Brain-Res, 595*(2), 195-200.
- Weinstock, M., Razin, M., Schorer-Apelbaum, D., Men, D. & McCarty, R. (1998). Gender differences in sympathoadrenal activity in rats at rest and in response to footshock stress. *Int J Dev Neurosci, 16*(3-4), 289-295.
- 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. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism, 33*, 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.
- White, M., Roden, R., Minobe, W., Khan, M. F., Larrabee, P., Wollmering, M., Port, J. D., Anderson, F., Campbell, D. & Feldman, A. M. (1994). Age-related changes in beta-adrenergic neuroeffector systems in the human heart. *Circulation, 90*, 1225-1238.
- White, P. C., Hirsch Pescovitz, O. & Cutler, G. B. J. (1995). Synthesis and metabolism of corticosteroids. In K. L. Becker (Ed.), *Principles and practice of endocrinology and metabolism* (2 ed., pp. 647-662). Philadelphia: Lippincott.
- Whitnall, M. A., Key, S. & Gainer, H. (1987a). Vasopressin-containing and vasopressin-deficient subpopulations of corticotropin releasing factor axons are differentially affected by adrenalectomy. *Endocrinology, 120*, 2180-2182.
- Whitnall, M. H., Smyth, D. & Gainer, H. (1987b). 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.
- WHO. (1977). *International classification of diseases: manual of the international statistical classification of diseases, injuries, and causes of death* (Vol. 9). Genf: World Health Organization.
- WHO. (2000). World Medical Association Declaration of Helsinki: ethical principles for medical research involving human subjects. *Jama, 284*(23), 3043-3045.
- Wiedemann, K., Jahn, H. & Kellner, M. (2000). Effects of natriuretic peptides upon hypothalamo-pituitary-adrenocortical system activity and anxiety behaviour. *Exp Clin Endocrinol Diabetes, 108*(1), 5-13.
- Wilckens, T. & Schulte, H. M. (1994). Zur Regulation der ACTH-Freisetzung. In B. Allolio & G. Bencker & H. M. Schulte (Eds.), *Nebenniere und Streß*. New York: Schattauer.
- Williams, P. D., Puddey, I. B., Beilin, L. J. & Vandongen, R. (1993). Genetic influences on plasma catecholamines in human twins. *J Clin Endocrinol Metab, 77*(3), 794-799.
- Wilson, R. S. (1983). The Louisville Twin Study: Developmental synchronies in behavior. *Child Development, 54*, 298-316.
- Winer, J. B. (1962). *Statistical principles in experimental design*. New York: McGraw Hill.
- Wittert, G. A., Stewart, D. E., Graves, M. P., Ellis, M. J., Evans, M. J., Wells, J. E., Donald, R. A. & Espiner, E. A. (1991). Plasma corticotrophin releasing factor and vasopressin responses to exercise in normal man. *Clin Endocrinol (Oxf), 35*(4), 311-317.
- Wüst, S., Federenko, I., Hellhammer, D. H. & Kirschbaum, C. (2000a). Genetic factors, perceived chronic stress, and the free cortisol response. *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, 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., Lowy, M. T., Southwick, S. M., Shaffer, D. & Giller Jr., E. L. (1991). Lymphocyte glucocorticoid receptor number in posttraumatic stress disorder. *American Journal of Psychiatry*, 148, 499-504.
- Yehuda, R., Southwick, S. M., Krystal, J. H., Bremner, D., Charney, D. S. & Mason, J. W. (1993). Enhanced suppression of cortisol following dexamethasone administration in posttraumatic stress disorder. *Am J Psychiatry*, 150(1), 83-86.
- Yeung, A. C., Vekshtein, V. I., Krantz, D. S., Vita, J. A., Ryan, T. J., Jr., Ganz, P. & Selwyn, A. P. (1991). The effect of atherosclerosis on the vasomotor response of coronary arteries to mental stress. *N Engl J Med*, 325(22), 1551-1556.
- Young, E. A., Aggen, S. H., Prescott, C. A. & Kendler, K. S. (2000). Similarity in saliva cortisol measures in monozygotic twins and the influence of past major depression. *Biol Psychiatry*, 48(1), 70-74.
- Zernicki, B. (1991). Visual discrimination learning in binocularly deprived cats: 20 years of studies in the Nencki Institute. *Brain Res Brain Res Rev*, 16(1), 1-13.
- Zhu, Q. & Solomon, S. (1992). Isolation and mode of action of rabbit corticostatic (antiadrenocorticotropin) peptides. *Endocrinology*, 130(3), 1413-1423.
- 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*, 20(6), 591-601.

