

Prämorbid Veränderungen des Speichelcortisolprofils
bei chronischer Stressbeanspruchung

Inauguraldissertation zur Erlangung des akademischen Grades
einer Doktorin der Sozialwissenschaften der
Universität Mannheim



vorgelegt von

Dipl.-Psych. Katja Ecken

Mannheim, September 2012

Fakultät für Sozialwissenschaften der Universität Mannheim

Dekan: Prof. Dr. Michael Diehl

Referent: Prof. Dr. Rupert Hölzl

Koreferentin: Prof. Dr. Herta Flor

Tag der Disputation: 14.12.2012

Vorwort

Die Arbeit entstand im Rahmen des Kooperationsprojekts „Psychische Beanspruchung und Gesundheit am Arbeitsplatz: Gefährdungs- und Risikobewertung“ des Otto-Selz-Instituts für Angewandte Psychologie der Universität Mannheim (Arbeitsgruppe Herr Prof. Dr. Hölzl und Herr apl. Prof. Dr. Kleinböhl) mit dem Arbeitsmedizinischen und Sicherheitstechnischen Dienst der Berufsgenossenschaft Nahrungsmittel und Gastgewerbe (ASD*BGN, Herr Pitz und Mitarbeiter) und dem Geschäftsbereich Prävention der BGN (Abt. 9, Frau Nordbrock und Mitarbeiter).

Das Projekt hat die Entwicklung und Evaluation eines praxistauglichen mehrstufigen Screeningverfahrens zur Diagnostik psychischer Beanspruchung und der damit verbundenen Gesundheitsrisiken zum Ziel. In einer mehrjährigen prospektiven Längsschnittstudie werden damit die psychischen und körperlichen Folgen chronischer Stressreaktionen und ihre prämorbiditen Indikatoren untersucht. Hierbei stehen vor allem „klassische“ Stressrisiken wie kardiologische und Stoffwechsel-Erkrankungen sowie depressive Syndrome im Vordergrund.

Das Instrument besteht aus 3 Stufen der diagnostischen Tiefe (Diagnostikstufen 1, 2, 3), die nach Ausführlichkeit und Aufwand gestaffelt sind. Die erste Stufe besteht aus einer ökonomischen Basisdiagnostik, die auf relevante Gefährdungen hinweist. Auf der zweiten Stufe folgt eine erweiterte Stress- und Komorbiditätsdiagnostik, welche diese Hinweise zu Verdachtsdiagnosen erhärtet. Die dritte Stufe soll den Verdachtsdiagnosen bei real gefährdeten Personen durch klinische und psychobiologische Einzelfalldiagnostik bis zu verifizierten Diagnosen nachgehen.

Die vorliegende Arbeit befasst sich mit den psychoendokrिनologischen Untersuchungen der dritten Diagnostikstufe. Sie verfolgt das Ziel, aus den im Feld erhobenen Cortisolmessungen über den Tag Parameter und Profilcharakteristiken zu gewinnen, die als prämorbid Risikomarker für stressbezogene Erkrankungen dienen können. Die datenhaltende Stelle für die verwendeten Daten ist das Otto-Selz-Institut (Ansprechpartner: Herr apl. Prof. Dr. Kleinböhl und Herr Jochims).

Die hier dargestellten Untersuchungen wären ohne die gute Zusammenarbeit und die finanzielle Förderung durch unsere Kooperationspartner nicht möglich gewesen. Hier-

Vorwort

für, und auch für die jahrelange Bereitschaft zahlreicher Probandinnen und Probanden an unserer Studie teilzunehmen, möchte ich mich herzlich bedanken.

Mein besonderer Dank gilt meinem Betreuer Prof. Dr. Rupert Hölzl, der mir, neben der inhaltlichen und konzeptuellen Beratung, stets Raum für die Verfolgung eigener Ideen gegeben, meine Arbeit mit wertvollen Hinweisen bereichert und mich zu kritischem Denken angeregt hat. Auch Herrn apl. Prof. Dr. Dieter Kleinböhl möchte ich, vor allem für die statistische Beratung sowie wertvolle Diskussionen, danken.

Zudem gilt mein Dank meinen Kollegen und Kolleginnen am Otto-Selz Institut für essentielle Vorarbeiten, die gute Arbeitsatmosphäre, anregende Diskussionen, Unterstützung und Motivation. Mein spezieller Dank gilt Dr. Alexandra Bernhardt, Dipl.-Psych. Daniela Matte, Dipl.-Psych. Nicole Beyer, Dipl.-Psych. Karin Alles, Dr. Judith Leinweber, Marina Jesse und natürlich allen wissenschaftlichen Hilfskräften für ihre Hilfe bei der Durchführung der Studie.

Zuletzt möchte ich mich herzlich bei meinen Eltern bedanken, die mir mein Studium ermöglicht und so viel Vertrauen in mich gesetzt haben sowie bei meinem Lebensgefährten Tobias Umpfenbach für die geduldige Unterstützung in allen Phasen meiner Arbeit.

Köln, im September 2012

Katja Ecken

Inhaltsverzeichnis

Vorwort.....	I
Inhaltsverzeichnis	III
Abbildungsverzeichnis	VI
Tabellenverzeichnis	VII
Abkürzungsverzeichnis	VIII
1. Hintergrund.....	1
1.1. Allostase und Allostatic Load.....	1
1.2. Prämorbide Marker	2
1.3. Die Cortisolsekretion	4
1.4. Tagesperiodik der Cortisolsekretion.....	5
1.5. Erfassung von Speichel-Cortisolprofilen im Feld	6
1.6. Ziel der Arbeit	7
2. Intraindividuelle Variabilität von Cortisoltagesprofilen.....	9
2.1. Kennwerte der psychoendokrinen Dysregulation.....	9
2.2. Methodik.....	11
a) Stichprobe.....	11
b) Probengewinnung und Cortisolbestimmung	11
c) Kennwerte.....	12
d) Statistische Analyse	14
2.3. Ergebnisse.....	15
a) Prozedurabweichungen.....	15
b) Cortisolverlauf im Durchschnittsprofil.....	16
c) Variabilitätsmaße.....	17
d) Verteilungseigenschaften der Cortisolraten	18
e) Maximalwerte und Schwankungsbereiche	22
f) Rangekorrektur	25
2.4. Diskussion	27

Inhaltsverzeichnis

3.	Konsistenz der Profilgestalt in Cortisoltagprofilen	30
3.1.	Merkmale typischer Cortisoltagprofile	30
3.2.	Methodik.....	33
	a) Erfassung des subjektiven Stresserlebens.....	33
	b) Mannheimer Stresstagebuch.....	34
	c) Erfassung komorbider Störungen	34
	d) Statistische Analyse	35
3.3.	Ergebnisse.....	35
	a) Konsistenz innerhalb der Personen	35
	b) Einzelfallanalyse.....	37
	c) Subjektives Stresserleben	40
	d) Verteilungseigenschaften des Cortisolwertes $c[t(0)]$	41
	e) Gruppenanalyse qualitativer Profilkriterien	42
3.4.	Diskussion	45
4.	Cortisolniveau vor dem Schlafengehen – Zusammenhang zu den überdauernden Faktoren Geschlecht, Alter, Arbeitsbelastung, psychische Symptome, körperliche Beschwerden und Angst.....	49
4.1.	Cortisolniveau vor dem Schlafengehen als überdauernder Faktor	49
	a) Geschlechtsunterschiede & Alter	49
	b) Bewertung von Arbeitsplatzmerkmalen	50
	c) Psychische Symptome & körperliche Beschwerden	52
	d) Angst (Trait)	53
	e) Klinische vs. präklinische Befunde	54
4.2.	Methodik.....	55
	a) Stichprobe	55
	b) Erfasste Variablen.....	55
	c) Statistische Analyse	57
4.3.	Ergebnisse.....	57
	a) Deskriptive Statistik	57
	b) Vorhersage des Cortisolabendniveaus	62
	c) Arbeitsbelastung: externe Bedingungen und Unterforderung	66
4.4.	Diskussion	68

Inhaltsverzeichnis

5. Cortisolniveau vor dem Schlafengehen – Zusammenhang zu aktuellen Tagesfaktoren.....	72
5.1. Cortisolniveau vor dem Schlafengehen als aktueller Faktor	72
5.2. Methodik.....	75
a) Auswahl von Arbeitstagen und freien Tagen	75
b) Erfasste Variablen.....	76
c) Statistische Analyse.....	78
5.3. Ergebnisse.....	78
a) Messzeitpunkt 1 und 2 – Verteilung der Variablen.....	78
b) Arbeitstag und freier Tag - Verteilung der Variablen	81
c) Zusammenhang zum Cortisolabendlevel.....	82
5.4. Diskussion	85
6. Einzelfallanalyse extremer Abweichungen	89
7. Abschließende Diskussion.....	95
8. Zusammenfassung	101
Literaturverzeichnis.....	103

Anhang

Anhang 1: Mannheimer Stresstagebuch

Anhang 2: Verwendete Diagnostik

Anhang 3: Verwendete Studienmaterialien der Diagnostikstufe 3

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Stresskaskade	3
Abbildung 2: Berechnungsgrundlage für den Cortisolparameter $AUCg(0-60)$	13
Abbildung 3: Durchschnittliches Cortisoltagesprofil über alle Tage und Personen	16
Abbildung 4: Häufigkeitsverteilung der Cortisolwerte	19
Abbildung 5: Häufigkeitsverteilung der $AUCg(0-60)$	19
Abbildung 6: Häufigkeitsverteilung des CPT	20
Abbildung 7: Häufigkeitsverteilung des Wertes 30 Minuten nach dem Aufwachen.....	21
Abbildung 8: Häufigkeitsverteilung des Wertes kurz vor dem Schlafengehen	21
Abbildung 9: Schwankungsbereich $AUCg(0-60)$ und CPT sortiert nach Maximalwert.....	23
Abbildung 10: Schwankungsbereich des $c[t(30)]$ und $c[t(b)]$ sortiert nach Maximalwert.....	24
Abbildung 11: Schwankungsbereiche der rangekorrigierten Werte des $c[t(30)]$ und $c[t(b)]$	26
Abbildung 12: Häufigkeit von Tagen mit CAR und CAM pro Person.....	36
Abbildung 13: Cortisoltagesprofile einer Person mit 4 CARs und 0 CAMs	37
Abbildung 14: Cortisoltagesprofile einer Person mit 2 CARs und 4 CAMs (a).....	38
Abbildung 15: Cortisoltagesprofile einer Person mit 2 CARs und 4 CAMs (b).....	39
Abbildung 16: Cortisoltagesprofile einer Person mit 3 CARs und 5 CAMs	40
Abbildung 17: Häufigkeitsverteilung des Aufwachwertes $c[t(0)]$	42
Abbildung 18: Durchschnittliche Cortisoltagesprofile für Tage mit und ohne CAR.....	43
Abbildung 19: Durchschnittliche Cortisoltagesprofile für Tage mit und ohne CAM.....	44
Abbildung 20: Histogramm und Boxplot des logarithmierten Cortisolabendlevels	58
Abbildung 21: Veränderung im Anteil der aufgeklärten Varianz (R^2)	65
Abbildung 22: Cortisolabendlevel und Uhrzeit der Probenentnahme (Arbeitstag)	82
Abbildung 23: Cortisolabendlevel und Uhrzeit der Probenentnahme (freier Tag)	83
Abbildung 24: Cortisoltagesprofile einer Person mit auffälliger $AUCg(0-60)$	91
Abbildung 25: Cortisoltagesprofile einer Person mit auffälligem $c[t(30)]$	92

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Beschreibung der Stichprobe (Beschäftigte des Gast- und Backgewerbes).....	12
Tabelle 2: Cortisolwerte der Messzeitpunkte und Profilparameter.....	16
Tabelle 3: Variabilitätsmaße	17
Tabelle 4: Häufigkeit von Tagen mit CAR und CAM	36
Tabelle 5: Deskriptive Statistik der verwendeten Stressmaße	40
Tabelle 6: Zusammenhang zwischen Konsistenz und Stressmaßen.....	41
Tabelle 7: Zusammenhang Aufwachzeit und Auftreten von CAR und CAM	45
Tabelle 8: Deskriptive Statistik der Variablen aus den Fragebogenmessungen.....	59
Tabelle 9: Korrelationen zwischen den erfassten Fragebogenvariablen	61
Tabelle 10: Prädiktion des Cortisolabendniveaus	62
Tabelle 11: Hierarchische Regressionsanalyse (von proximalen zu distalen Prädiktoren).....	64
Tabelle 12: Hierarchische Regressionsanalyse (von distalen zu proximalen Prädiktoren).....	64
Tabelle 13: Items der Skala „Belastung durch externe Arbeitsbedingungen“	66
Tabelle 14: Items der Skala „Unterforderung durch die Arbeitsaufgabe“	67
Tabelle 15: Regressionsanalyse mit ausgewählten Einzelitems der Arbeitsbelastung.....	67
Tabelle 16: Verteilung Arbeitstage und freie Tage auf die 6 Erhebungstage	75
Tabelle 17: Verteilung ausgewählte Arbeitstage und freie Tage auf die 6 Erhebungstage.....	76
Tabelle 18: Verbleibende Stichprobe der ausgewählten Arbeitstage und freien Tage.....	76
Tabelle 19: Unterschiede im Abendcortisol zwischen Messzeitpunkten und Tagesarten.....	78
Tabelle 20: Unterschiede in der Uhrzeit zwischen Messzeitpunkten und Tagesarten	79
Tabelle 21: Verteilung der dichotomen Tagesfaktoren zwischen den Messzeitpunkten	80
Tabelle 22: Unterschiede in den dichotomen Tagesfaktoren zwischen den Tagesarten	81
Tabelle 23: Unterschiede im Cortisolabendlevel zwischen den dichotomen Tagesfaktoren	84
Tabelle 24: Kombination extremer Abweichungen	90
Tabelle 25: 4-Felder Schema: maximale Ausschüttungsmenge und Gestalt am Morgen.....	93
Tabelle 26: 4-Felder Schema: maximale Ausschüttungsmenge und Gestalt am Abend.....	93

Abkürzungsverzeichnis

ACTH	Adrenocorticotropes Hormon
ADS	Allgemeine Depressionsskala (Hautzinger & Bailer, 1993)
AUC	Area Under the Curve
AUCg	Area Under the Curve with respect to ground
AUCg(0-60)	AUCg in der ersten Stunde nach dem Erwachen
c	Cortisol
CAM	Cortisolabendminimum
CAR	Cortisolaufwachreaktion
CPT	Cortisol decline Peak to Trough
CRH	Corticotropin-Releasing-Hormon
GBB-24	Kurzform des Gießener Beschwerdeboogens (Brähler et al., 2004)
GBBE	Erschöpfungsskala des GBB-24
HHN	Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinde
HSN	Hypothalamus-Sympathikus-Nebennierenmark
ICC	Intra-Klassen-Korrelation
Med	Median
MW	Mittelwert
PHQ-15	Patients Health Questionnaire (Kroenke et al., 2002)
PTSD	Posttraumatische Belastungsstörung
PVN	Nucleus Paraventricularis
r_p	Korrelationskoeffizient nach Pearson
r_s	Korrelationskoeffizient nach Spearman
RS-11	Resilienzskala (Schumacher et al., 2005)
SALSA	Salutogenetische Subjektive Arbeitsplatzanalyse (Ridman & Udris, 1997)
SCL-K-9	Kurzversion der Symptom-Checkliste (Klaghofer & Brähler, 2001)
SCN	Nucleus Suprachiasmaticus
SD	Standardabweichung
SD(j)	Individuelle Standardabweichung
SKID	Strukturiertes Klinisches Interview für DSM-IV (Wittchen et al., 1997)
SRS	Stress-Reaktivitäts-Skala (Schulz et al., 2005)
SSCS	Screening-Skala zum chronischen Stress (TICS, Schulz et al., 2004)
STAI	State-Trait-Angstinventar (Laux et al., 1991)
t(0)	Messzeitpunkt zum Zeitpunkt des Erwachens
t(15)	Messzeitpunkt 15 Minuten nach dem Erwachen
t(30)	Messzeitpunkt 30 Minuten nach dem Erwachen

Abkürzungsverzeichnis

t(45)	Messzeitpunkt 45 Minuten nach dem Erwachen
t(60)	Messzeitpunkt 60 Minuten nach dem Erwachen
t(b)	Messzeitpunkt vor dem Schlafengehen
TICS	Trierer Inventar zum chronischen Stress (Schulz et al., 2004)
v(j)	Variationskoeffizient

1. Hintergrund

Für das Präventionsziel, die Entwicklung psychischer und somatischer Erkrankungen in Folge chronischer Stressreaktionen und mangelnder Erholung möglichst zu vermeiden, ist es wichtig, dysfunktionale biologische Veränderungen schon vor Ausbruch der manifesten Erkrankung zu erkennen und bei deren Ursachen anzusetzen. Dazu ist es nötig, die Betrachtung von Krankheitsindikatoren auszudehnen und nach frühen Veränderungen und deren Bedeutung für den weiteren Verlauf zu suchen, also *prämorbid* somatische und/oder psychopathologische Marker zu identifizieren.

Hierbei sind vor allem die Wege von Bedeutung, über die es in der Folge von frühen physiologischen Veränderungen zu kritischen und schließlich zu pathologischen (maladaptiven) Anpassungen kommt (Singer & Ryff, 2001: „pathways to disease“). In diesem Kapitel wird kurz auf die der vorliegenden Arbeit zugrundeliegenden Stressmodelle und die generelle Erfassung von freilaufenden Cortisoltagesprofilen im Feld eingegangen.

1.1. Allostase und Allostatic Load

Der Begriff der Allostase wurde ursprünglich von Sterling und Eyer (1988) eingeführt. Während Homöostase einen Zustand beschreibt, bei dem ein Organismus seine internen Parameter in einem engen Normalbereich hält und Abweichungen über negative Feedbackschleifen automatisch ausgeglichen werden, eröffnet das Modell der Allostase eine erweiterte Perspektive. Das Modell postuliert, dass sich verschiedene physiologische Regulationssysteme des menschlichen Organismus inklusive des Gehirns und seiner endokrinen Steuerzentren kontinuierlich an die kontextuellen Umgebungsbedingungen anpassen, um im Kontext von Belastung und Beanspruchung Stabilität durch Veränderung zu gewährleisten. Allostase bedeutet, dass ein Organismus Stabilität *durch* Veränderung erreicht. Hierbei handelt es sich um einen gesunden Adaptationsprozess. Von McEwen (1998a, 1998b) und Schulkin (2003) wurde das Modell der Allostase in der Stresstheorie allgemein eingeführt. Das Stressmodell der Allostase formuliert die Bedingungen und beschreibt die Mechanismen, aufgrund deren anhaltende Stressreaktionen adaptiv oder maladaptiv sind und schließlich schädlich werden. Allostatic Load bezeichnet die kumulierten Kosten, die aus einer chronischen Überaktivität oder Unter-

Hintergrund

aktivität der allostatischen Systeme resultieren. Chronische Belastung bzw. Beanspruchung kann schrittweise zu dauerhaften pathophysiologischen Veränderungen dieser Regulationssysteme führen. Eine zu hohe Beanspruchung kann zum einen aus massiven akuten Stressoren (Traumata, große Lebensereignisse), zum anderen aus chronischen Alltagsstressoren resultieren. McEwen (1998a) unterscheidet 4 Situationen die mit Allostatic Load assoziiert sind:

- 1) Auftreten von häufigen, unterschiedlichen Stressoren,
- 2) fehlende Adaptation an wiederholt auftretenden gleichen Stressor,
- 3) Anhalten der Stressreaktion auch nach Abklingen des Stressors,
- 4) inadäquate Antwort des Stresssystems auf einen Stressor.

Nach der Logik des Stressmodells bestehen primäre Effekte einer zu hohen Stressbelastung in der Konzentrationsverschiebung chemischer (hormoneller) Mediatoren (Cortisol, Norepinephrine, Epinephrine, Dehydroepiandrosteron-Sulfat). Diese Veränderungen führen zu sekundären Effekten wie beispielsweise der Veränderung des Körperfetts, des Taille-Hüft-Verhältnisses, des Blutdrucks oder der Gefäßwände. Hierdurch wird final das Risiko für verschiedenste manifeste Erkrankungen (McEwen & Seeman, 2003), wie beispielsweise kardiovaskuläre Erkrankungen oder Diabetes Typ 2 (Lundberg, 2005), gesteigert.

1.2. Prämorbid Marker

Die Stadien des Prozesses und die wichtigsten Angriffspunkte der Erfassung von geeigneten Indikatorvariablen (prämorbid Markern) auf dem Weg zur manifesten Störung sind in der „Stresskaskade“ von Belastung, Beanspruchung und ihren gesundheitlichen Folgen in Abbildung 1 schematisch dargestellt. Dieses Modell wurde in der Projektgruppe „Stress und arbeitsbedingte Gesundheitsgefahren“ am Otto-Selz-Institut unter der Leitung von R. Hölzl entwickelt (Bernhardt et al., 2008).

Hintergrund

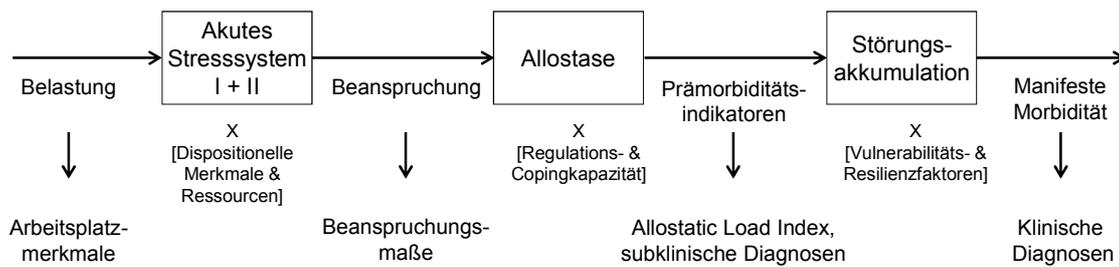


Abbildung 1: Stresskaskade

Eine Belastung (physische oder psychosoziale Stressoren) aktiviert die akuten Stresssysteme (I: Hypothalamus-Sympathikus-Nebennierenmark-Achse; II: Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-Achse) und führt so zu einer Beanspruchung. Diese zunächst funktionale Adaptation kann bei einer starken oder dauerhaften Beanspruchung zu einer Überlastung des Systems (Allostatic Load) führen, die sich im Anstieg von Prämorbiditätsindikatoren und bei dauerhafter Akkumulation in einer manifesten Morbidität äußert.

Das akute Stresssystem besteht aus den 2 im Hypothalamus entspringenden Ästen der Hypothalamus-Sympathikus-Nebennierenmark-Achse (I: HSN-Achse) und der Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-Achse (II: HHN-Achse). Beim Auftreten eines Stressors übt die HSN-Achse durch ihre schnelle Reaktion im Bereich von Sekunden eine direkte Kontrolle aus, welche die sofortige Aktivierung der Organe durch das autonome Nervensystem verstärkt und verstetigt. Die sympathische Erregung des Nebennierenmarks bewirkt die Freisetzung von Adrenalin und Noradrenalin und damit einen Anstieg von Blutdruck, Herzfrequenz, Atmung und der Durchblutung des Muskelapparates (Kemeny, 2003). Die Aktivität der HSN-Achse wird gewöhnlich durch kardiovaskuläre Parameter gemessen. Vor allem die Herzrate und die Herzratenvariabilität liefern wichtige dynamische Informationen über den Zustand des kardiovaskulären Systems (Barbieri et al., 2005).

Die Reaktion der HHN-Achse, der zentralen neuroendokrinen Steuerungseinheit der biologischen Stressreaktion, hält im Vergleich zur HSN-Reaktion länger an und bewirkt weitreichende Änderungen in zahlreichen Organsystemen. Sie steht im Zentrum des Allostatic Load-Modells und soll in dieser Arbeit in den Fokus genommen werden. Es wird mit McEwen und Seeman (2003) davon ausgegangen, dass anhaltende Belastungen und Beanspruchung ohne angemessene Erholung über die chronische HHN-Reaktion zu latenten pathologischen Veränderungen in verschiedenen Organsystemen führen, die sich im Anstieg von endokrinen Prämorbiditätsindikatoren, insbesondere in veränderten Cortisolmustern, zeigen. Dies würde ein frühzeitiges Eingreifen in die Stresskaskade ermöglichen, indem gefährdete und latent erkrankte Personen frühzeitig

Hintergrund

erkannt werden, um die Entwicklung manifester Morbidität durch fortgesetzte Störungsakkumulation zu verhindern.

1.3. Die Cortisolsekretion

Im akuten Belastungsfall bei Konfrontation mit einem physischen oder psychischen Stressor (Gefährdung der Homöostase) kommt es zu einer Freisetzung des Corticotropin-Releasing-Hormons (CRH) durch den paraventriculären Nucleus des Hypothalamus, welches in der Hypophyse zu einer Freisetzung des adrenocorticotropen Hormons (ACTH) führt. Dieses regt wiederum die Freisetzung von Glucocorticoiden (u.a. Cortisol) in der Nebennierenrinde an (Fulford & Harbuz, 2005). Kontrolliert wird die Cortisolsekretion über komplexe negative Rückkoppelungsschleifen des Hippocampus, Hypothalamus und der Hypophyse.

In welcher Weise Glucocorticoide im Rahmen der Stressreaktion andere Systeme beeinflussen, schien lange eindeutig zu sein. Es wurde angenommen, dass ihre Ausschüttung dem Körper in Stresssituationen schnell Energiereserven bereit stellt und zu einer schnellen Reaktion befähigt (Juster et al., 2010). Glucocorticoide wirken jedoch auf unterschiedliche und komplexe Weise auf zahlreiche physiologische Prozesse, zum Beispiel im Rahmen des metabolischen Systems, bei der Regulation von Prozessen des Immunsystems und kardiovaskulären Funktionen (Sapolsky, 2004; Aloisi et al., 2011; DeSantis et al., 2012). Sapolsky et al. (2000) unterscheiden in einem ausführlichen Review permissive, suppressive, stimulierende und präparatorische Effekte von Glucocorticoiden auf verschiedene physiologische Systeme. Sie versuchen exemplarisch diese Effekte, ausgelöst durch einen akuten natürlichen Stressor, für kardiovaskuläre Funktionen, die Blutgerinnung, das Immunsystem, den Metabolismus, die Neurobiologie (zerebraler Glucosetransport und Nutzung, Appetit, Gedächtnisfunktionen) und reproduktive Prozesse zu differenzieren.

Zur Untersuchung der Aktivität der HHN-Achse beim Menschen wird gewöhnlich ihr Endprodukt, das Glucocorticoid Cortisol bzw. seine Plasmakonzentration, als Indikator herangezogen. Da Speichelcortisol leicht zu messen ist, ein gutes Maß des freien Cortisols im Plasma darstellt und vor allem funktionelle Bedeutung hat, setzt sich seine Bestimmung über den Tag als biologischer Marker der Stressachse weitgehend durch. Trotz intensiver Forschung liegen jedoch bislang keine einheitlichen Normen und Stan-

dards vor, die für die klinische Frühdiagnostik von beginnenden und moderaten (klinisch noch nicht auffälligen) Dysregulationen im Feld nutzbar wären.

1.4. Tagesperiodik der Cortisolsekretion

Wie viele physiologische Prozesse des menschlichen Körpers, folgt auch die basale Aktivität der HHN-Achse, und somit die Cortisolausschüttung, einer zirkadianen Periodik. Diese soll dem Körper eine möglichst gute Anpassung an die sich rhythmisch verändernden Umweltbedingungen, wie beispielsweise rhythmische Schwankungen von Licht und Temperaturverhältnissen, bieten.

Die freilaufende, zirkadian angeregte Cortisolsekretion beginnt normalerweise mit einem Anstieg in der zweiten Hälfte der Nacht, der seinen Höhepunkt etwa 30 - 45 Minuten nach dem Erwachen erreicht. Über den Rest des Tages sinkt das Cortisolniveau wieder kontinuierlich ab und erreicht etwa gegen Mitternacht seinen tiefsten Punkt (Nader et al., 2010; Debono et al., 2009; Chandola et al., 2010). Die Synchronisation physiologischer Prozesse an die tägliche rhythmische Veränderung der Umgebungsbedingungen ist wichtig für die physische und psychische Gesundheit. Unterbrechungen der Rhythmicität können zu empfindlichen Störungen des Systems führen (Eismann et al., 2010; Takahashi et al., 2008). Der endogene Rhythmus der Cortisolausschüttung wird durch den zentralnervösen Pulsgenerator (zentrale Uhr) bestimmt. Dieser liegt in Form intrinsisch oszillierender Neuronen im Nucleus Suprachiasmaticus (SCN) des Hypothalamus. Generiert wird der endogene Rhythmus über komplexe Feedbackschleifen, an denen eine Reihe von zirkadianen Genen beteiligt sind. Der SCN projiziert in den paraventriculären Nucleus (PVN) des Hypothalamus und kann die beschriebene Kaskade, an deren Ende die Ausschüttung von Cortisol steht, ebenfalls herbeiführen.

Boulos und Rosenwasser (2003) betrachten das Modell der Allostase und allostatistischen Last unter einer chronobiologischen Perspektive. Sie vermuten eine signifikante allostatistische Last durch wiederholte oder chronische Abweichungen vom normalen zirkadianen Muster physiologischer Prozesse, da diese zu einer Störung des Zusammenspiels der Eigenrhythmik verschiedener Teilsysteme führen. Neben der zentralen Steuerung der zirkadianen Rhythmik durch den SCN existieren in fast allen größeren Organsystemen und Geweben periphere Uhren, die aber durch endokrine und neuronale Verbin-

Hintergrund

dungen mit der zentralen Uhr synchronisiert werden. Diese peripheren Uhren steuern wichtige vitale Prozesse, beispielsweise des Stoffwechsels (Hastings et al., 2007).

Cortisol hat einen starken Einfluss auf den zirkadianen Rhythmus der peripheren Uhren. Eine Störung des Cortisolrhythmus kann daher weitreichende Konsequenzen für die Synchronisation anderer physiologischer Systeme wie des Immunsystems, des kardiovaskulären Systems oder des metabolischen Systems haben (Abercrombie et al., 2004). Ein Beispiel hierfür ist der zirkadiane Rhythmus der Glucosetoleranz, von dem zumindest eine teilweise Steuerung durch den Cortisolrhythmus angenommen wird. Dementsprechend wirken sich Veränderungen der Cortisolausschüttung oder ihrer Periodik auch auf die tägliche Variation des Blutzuckers aus (Plat et al., 1999). Hierzu passen Befunde die Zusammenhänge zwischen Mutationen und Polymorphismen von Genen, die auf zirkadiane Uhren wirken, mit Diabetes, Adipositas, kardiovaskulären Erkrankungen, Krebs sowie affektiven Störungen und Schizophrenie belegen (Rosenwasser, 2010). So fanden Rosmond et al. (2000) einen Zusammenhang zwischen der Cortisolausschüttung und anthropometrischen Maßen wie dem Body-Mass Index (BMI), der Waist-to-Hip Ratio (WHR) sowie metabolischen und hämodynamischen Parametern (Insulin, Glucose, Triglyceride, Cholesterin, systolischer und diastolischer Blutdruck, Herzfrequenz).

1.5. Erfassung von Speichel-Cortisolprofilen im Feld

Seit Entdeckung der Vergleichbarkeit von ungebundenem Speichelcortisol mit dem freien Cortisol im Blutplasma und somit der Nutzbarkeit als reliablen Indikator der HHN-Achsen-Aktivität, hat sich diese Methode der Cortisolerofassung in der psychoneuroendokrinen Forschung weitgehend durchgesetzt (Kirschbaum & Hellhammer, 1989, 1994). Aufgrund der wesentlich einfacheren und nicht-invasiven Methode eignet sie sich besonders für die Erfassung von Cortisoltagesprofilen im Feld. Studienteilnehmer können in eine selbstständige Cortisolerofassung unter Alltagsbedingungen eingewiesen werden. In den meisten Feldstudien kauen die Probanden zu vorher festgelegten Tageszeiten Watteröllchen (Salivetten), die in eingefrorenem Zustand bis zur späteren Laboranalyse lange genug haltbar sind (s. Kapitel 2, Methodik).

1.6. Ziel der Arbeit

Das Hauptziel dieser Arbeit besteht in der Prüfung der Eignung von verschiedenen Parametern der Cortisolsekretion als psychoendokrine Prämorbiditätsindikatoren bei Felderhebungen unter normalen Arbeitsbedingungen. Zur Früherkennung von Stresserkrankungen ist es nötig, einfache und zuverlässige biologische Marker der HHN-Achsen-Dysregulation zu finden, die für die individuelle patientenbezogene Risikodiagnostik nutzbar sind. Vor diesem Hintergrund wurden verschiedene, bisher noch nicht näher betrachtete, Ansätze untersucht, „dysfunktionale“ Tagesprofile der Cortisolsekretion zu identifizieren. Als dysfunktional werden Tagesprofile betrachtet, die nach der oben dargestellten Logik, von der zu erwartenden Tagesprofilgestalt abweichen (Boulos & Rosenwasser, 2003). Auf Basis der hiermit einhergehenden Desynchronisation anderer physiologischer Systeme (z.B. Immunsystem, kardiovaskuläres System, metabolisches System) wird ein Zusammenhang dieser Abweichungen mit verschiedensten psychischen und somatischen Erkrankungen vermutet.

Im ersten Schritt wird das Ausmaß der vernachlässigten intraindividuellen Variabilität in Cortisoltagesprofilen einer systematischen Analyse unterzogen (Studie 1, Kapitel 2). Das Kapitel beschreibt die Ergebnisse über Art und Quellen der großen intraindividuellen Variabilität bzw. interindividuelle Unterschiede in der intraindividuellen Variabilität der in dieser Studie erhobenen Profile. Kapitel 3 (Studie 2) analysiert die formale Konsistenz der individuellen Profilgestalt. Es wird die interne Konsistenz zweier Minimal-kriterien „gesunder“ Cortisoltagesprofile (Cortisolaufwachreaktion, CAR; Cortisolabendminimum, CAM) untersucht, die eine Voraussetzung für ihre Verwendung als potentielle Prämorbiditätsindikatoren ist. Konsistenz ist hierbei definiert als die aufgetretene Anzahl von CARs und CAMs über 6 Erhebungstage hinweg. In einem weiteren Schritt (Studie 3) wird der Cortisolabendwert als Marker für die residuale Cortisolsekretion am Abend fokussiert und mit bekannten überdauernden und aktuellen Einfluss- und Risikofaktoren in Beziehung gesetzt: soziodemografische Variablen (Geschlecht, Alter), wahrgenommene Arbeitsbelastung, psychische Symptome, körperliche Beschwerden sowie Trait-Angst (Kapitel 4), auf Tagesebene mit dem Zeitpunkt der Probennahme, der Einnahme einer Mahlzeit, Zigaretten- und Alkoholkonsum, Schlafverhalten am Tag, dem Befinden, Beschwerden sowie erlebten bzw. antizipierten negativen Ereignissen (Kapitel 5). In einer kapitelübergreifenden Einzelfallanalyse werden Personen mit auffälligen Abweichungen in den verwendeten Kennwerten betrachtet (Kapitel 6). Zuletzt

Hintergrund

folgt eine abschließende Diskussion (Kapitel 7). Die Kapitel 2 bis 5 stellen mehr oder weniger unabhängige Abschnitte dar und können für sich gelesen werden; die allgemeinen Ausführungen können sich daher stellenweise überschneiden.

2. Intraindividuelle Variabilität von Cortisoltagessprofilen

2.1. Kennwerte der psychoendokrinen Dysregulation

Zur Kennzeichnung von Dysregulationen der HHN-Achse durch Parameter des Cortisolprofils wurden bisher vor allem Abweichungen im absoluten Sekretionsniveau bzw. der sezernierten Menge über eine definierte Zeitspanne verwendet. Dabei werden sowohl Hyper- als auch Hypocortisolismus (übermäßige bzw. verminderte HHN-Achsen-Aktivität) mit bestimmten somatischen oder psychischen Erkrankungen verknüpft (Chrousos & Kino, 2007). Um die Reliabilität der Kennwerte zu steigern, wird meist über mehrere Tage einer Person gemittelt. Nach Hellhammer et al. (2007) benötigt eine reliable Messung der typischen individuellen Cortisolsekretion als überdauerndes Merkmal („Trait“) eine Messung über mindestens 6 Tage. Es gestaltete sich allerdings als schwierig, Hyper- oder Hypocortisolismus konsistent mit psychologischen oder somatischen Störungen und Symptomen in Zusammenhang zu bringen. So werden für dieselben Erkrankungen sowohl zu hohe, als auch zu niedrige Sekretionsniveaus gefunden (Chida & Steptoe, 2009; Kaspar & Scholz, 2004) und diese Widersprüche sind nicht eindeutig auf die Heterogenität der klinischen Gruppen bzw. systematische Untergruppenunterschiede zurückzuführen. Miller et al. (2007) nehmen eine allmähliche Veränderung der Cortisolsekretion bei chronischer Belastung über längere Zeit hinweg an, wodurch es zu geringen Korrelationen mit anderen, stabilen Traitmaßen kommt. In ihrer Meta-Analyse fanden sie dementsprechend eine negative Assoziation zwischen dem Zeitpunkt des Stressors und der Aktivitätsveränderung der HHN-Achse: während akuter Stress zu einer gesteigerten Cortisolausschüttung führte, verminderte sich die Sekretion langfristig, wenn der Stressor persistierte.

Als überdauernde Merkmale der Cortisolsekretion werden häufig die über mehrere Tage aggregierte Gesamtausschüttung des Cortisols nach dem Aufwachen und der aggregierte Abfall der Cortisolausschüttung über den Tag verwendet (Bernhardt, 2007). Die Gesamtausschüttung nach dem Aufwachen wird mit der Cortisolaufwachreaktion (CAR) erfasst, die in der Stressforschung am häufigsten untersucht wird. Die CAR ist ein distinktes Merkmal des Tagesrhythmus und besteht in einem substantiellen akuten Anstieg der Cortisolsekretion um 50 bis 75% in den ersten 30 bis 60 Minuten nach dem Aufwachen. Einen häufig benutzten Parameter stellt die Fläche unter der Kurve des Konzen-

Intraindividuelle Variabilität

trationsverlaufs (Area Under the Curve - AUC) als Maß der Gesamtsekretion oder des Sekretionsanstiegs (dynamische Veränderung ohne Basalsekretion) innerhalb einer definierten Zeitspanne dar (Pruessner et al., 2003). Der Abfall über den Tag kann durch die Aggregation von Differenzen zwischen Morgen- und Abendwerten oder durch die lineare Steigung der Tagesschwankung ausgedrückt werden.

Obwohl sich in den letzten Jahren neben den hohen interindividuellen Unterschieden in Cortisoltagesprofilen auch Unterschiede in der intraindividuellen Variationen gezeigt haben, gibt es dazu kaum systematische Untersuchungen. Eine der wenigen Ausnahmen ist Bernhardt (2007); sie fand eine hohe Stabilität von durchschnittlichen Cortisolprofilen über mehrere Tage. Die einzelnen Konzentrationswerte und die entsprechenden Veränderungsmaße (Sekretionsanstiege) selbst sind aber über mehrere Tage hinweg sehr instabil. Die berichteten inkonsistenten Zusammenhänge zu psychologischen oder somatischen Störungen gehen wahrscheinlich zum Teil darauf zurück, dass sich Störungen der Stresshormonregulation weniger im Traitmerkmal mittlerer Sekretionsprofile als in der intraindividuellen Variabilität der Profile ausdrückt (Bairagi et al., 2008). Durch Mittelung über mehrere Messtage geht diese Variabilität verloren. Sie kann als Instabilität der zirkadianen Regulation selbst ein Traitmerkmal darstellen. Die Schwankungen zwischen den Tagen können aber auch übermäßige oder zu geringe Antworten der HHN-Achse auf wechselnde Tagesanforderungen anzeigen. Vor allem die Variationen in der morgendlichen Cortisolausschüttung könnten die adaptive Reaktion auf wechselnde interne oder externe Umstände reflektieren. Mikolajczak et al. (2010) bringen eine flexiblere Morgenreaktion (Differenz zwischen dem Cortisolpegel des Morgenanstiegs zwischen freien Tagen und Arbeitstagen) in Zusammenhang mit protektiven Faktoren (wenig Stress und Neurotizismus), während Vulnerabilitätsfaktoren (hoher Stress und Neurotizismus) bei ihnen mit einer unbeweglichen Morgenreaktion assoziiert sind. Schwankungen zwischen den Tagen in der Morgenreaktion bedeuten hier eine Anpassungsleistung bzw. Flexibilität des Organismus an äußere Anforderungen und sprechen für ein gesundes System im Sinne der Allostase (stability through change). Durchschnittswerte von Personen verdecken die individuelle Dynamik der Cortisolaktivität. Unklar bleibt dabei, welcher Anteil der Variabilität der Cortisolprofile dieser adaptiven Regulation und welcher einer maladaptiven Instabilität bzw. Dysregulation zuzurechnen ist. Die vorliegende Untersuchung hat das Ziel, diese intraindividuelle Va-

riabilität und ihre interindividuellen Unterschiede zu charakterisieren und ihre Bestandteile zu analysieren.

2.2. Methodik

a) Stichprobe

Wie auch in Tabelle 1 dargestellt, nahmen an der Untersuchung 96 Beschäftigte aus der Gastronomie (Küche, Service, Empfang) und dem Backgewerbe (Backstube, Verkauf) teil (68 Frauen, 28 Männer), von denen insgesamt 555 Cortisoltagesprofile in die Analyse gingen. Das Alter lag im Durchschnitt bei 36 Jahren ($SD = 11,61$; $Min = 17$; $Max = 60$). Zum Zeitpunkt der Erhebung hatten 65 Personen eine abgeschlossene Lehre (67,71%), 12 Personen befanden sich in der Ausbildung (12,5%), 15 besuchten die Berufsfachschule oder Handelsschule (15,63%) und 4 verfügten über keinen beruflichen Abschluss (4,17%). Ihre Tätigkeiten verteilten sich relativ gleichmäßig über die Bereiche Backstube (13,54%), Empfang (15,63%), Küche (15,63%), Service (23,96%), Verkauf (10,42%) und Mischstätigkeit (20,83%). 39 Personen (41,05%) arbeiteten im Schichtdienst, 6 (6,32%) in Teilzeit, 6 (6,32%) auf Abruf, 6 (6,32%) im geteilten Dienst und 38 (40%) regelmäßig. Die durchschnittliche Wochenarbeitszeit betrug 38,63 Stunden ($SD = 10,66$; $Min = 8$; $Max = 60$).

b) Probengewinnung und Cortisolbestimmung

Die Probanden nahmen an insgesamt 6 Tagen mit dem Mannheimer Stress-Kit (Bernhardt et al., 2005) Speichelproben am Morgen beim Erwachen [$t(0)$], 15 [$t(15)$], 30 [$t(30)$], 45 [$t(45)$] und 60 [$t(60)$] Minuten danach sowie am Abend vor dem Schlafengehen [$t(b)$]. Die Cortisolmessungen sollten an 4 aufeinanderfolgenden Arbeitstagen und 2 freien Tagen durchgeführt werden. Personen im Schichtdienst wählten Tage ohne Nachtschicht aus. Die Speichelproben wurden mit Salivetten der Firma Sarstedt (Romelsdorf, Deutschland) gewonnen. Bei der Erhebung kauten die Probanden das Watte-röllchen ca. 45 Sekunden, bis es mit Speichel durchtränkt war. Die Proben wurden bis zur Analyse im Labor gefroren gelagert (Dresden LabService GmbH, Bioinnovationszentrum; Biotin-Streptavidin-Fluoreszenz-Immunoassay; Dressendoerfer et al., 1992). Abweichungen von der vorgeschriebenen Zeit der Probennahme wurden mit elektronischen Compliance-Monitoren (MEMS ® V TrackCap, Aardex, Untermuehli, Schweiz)

Intraindividuelle Variabilität

kontrolliert. Die Probanden wurden darüber vor der Untersuchung informiert. Der Wert $t(0)$ unmittelbar nach dem Aufstehen diente dabei als Zeitreferenz [$t(0) = 0$]. Für die Messzeitpunkte $t(15)$, $t(30)$, $t(45)$ und $t(60)$ wurden Abweichungen von ± 10 Minuten vom Messprotokoll zugelassen. 108 Personen hatten sich bereit erklärt, an 6 Messtagen jeweils 6 Proben zu den vorgeschriebenen Zeiten zu nehmen; dies ergibt theoretisch insgesamt 3888 Proben, wovon fast alle gesichert werden konnten (ausgefallene oder ausgeschlossene Proben siehe 2.3. a)).

Tabelle 1: Beschreibung der Stichprobe (Beschäftigte des Gast- und Backgewerbes)

N	96
Durchschnittliches Alter in Jahren (SD / Min / Max)	36 (11,61 / 17 / 60)
Geschlecht Frauen / Männer	68 / 28
Berufsausbildung N / Prozent	
Abgeschlossene Lehre	65 / 67,71%
In der Ausbildung	12 / 12,5%
Berufsfachschule oder Handelsschule	15 / 15,63%
Keine Berufsausbildung	4 / 4,17%
Tätigkeitsbereich N / Prozent	
Backstube	13 / 13,54%
Empfang	15 / 15,63%
Küche	15 / 15,63%
Service	23 / 23,96%
Verkauf	10 / 10,42%
Mischtätigkeit	20 / 20,83%
Arbeitszeitmodell N / Prozent	
Schichtdienst	39 / 41,05%
Teilzeit	6 / 6,32%
Auf Abruf	6 / 6,32%
Geteilter Dienst	6 / 6,32%
Regelmäßig	38 / 40%
Durchschnittliche Wochenarbeitszeit in Stunden (SD / Min / Max)	38,63 (10,66 / 8 / 60)

N = Stichprobenanzahl; SD = Standardabweichung; Min = Minimum; Max = Maximum.

c) Kennwerte

Neben den Cortisolkonzentrationen $c[t(k)]$ zu den einzelnen Messzeitpunkten $t(0)$, $t(15)$, $t(30)$, $t(45)$, $t(60)$ und $t(b)$ (b = bedtime; Zeitpunkt der Abendprobe vor dem Schlafengehen laut Monitor) wurden 2 zusammenfassende Profilparameter verwendet (siehe Abbildung 2). Die Gesamtsekretion in der ersten Stunde nach dem Erwachen, als Maß

Intraindividuelle Variabilität

für die Cortisolaufwachreaktion (CAR), wurde nach der Originalformel von Pruessner et al. (2003) als die Fläche unter dem Cortisolverlauf (Area Under the Curve with respect to ground, AUCg) von $t(0)$ - $t(60)$ bestimmt:

$$AUCg(0-60) = \frac{1}{2} (c[t(15)] + c[t(0)]) \times \Delta t_1 + \frac{1}{2} (c[t(30)] + c[t(15)]) \times \Delta t_2 + \frac{1}{2} (c[t(45)] + c[t(30)]) \times \Delta t_3 + \frac{1}{2} (c[t(60)] + c[t(45)]) \times \Delta t_4.$$

$\Delta t(i)$ = Zeitintervall zwischen den Messungen.

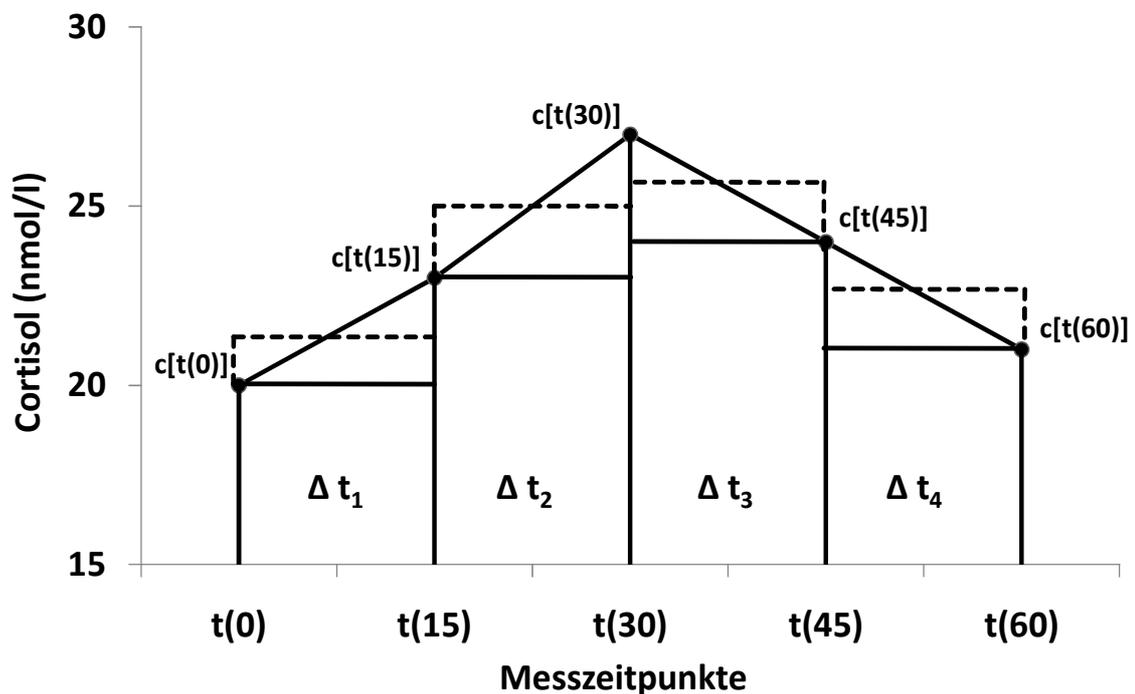


Abbildung 2: Berechnungsgrundlage für den Cortisolparameter AUCg(0-60)

Fiktiver Cortisolverlauf $c[t(0)]$ - $c[t(60)]$ über die 5 Messzeitpunkte $t(0)$ - $t(60)$. Die Gesamtsekretion nach dem Aufwachen wird durch die Area Under the Curve with respect to ground für die ersten 60 Minuten nach dem Aufwachen über die Formel $AUCg(0-60) = \frac{1}{2} (c[t(15)] + c[t(0)]) \times \Delta t_1 + \frac{1}{2} (c[t(30)] + c[t(15)]) \times \Delta t_2 + \frac{1}{2} (c[t(45)] + c[t(30)]) \times \Delta t_3 + \frac{1}{2} (c[t(60)] + c[t(45)]) \times \Delta t_4$ repräsentiert ($\Delta t(i)$ = Zeitintervall zwischen den Messungen).

Der Abfall der Sekretion über den Tag (CPT: Cortisol decline Peak to Trough) wurde als Konzentrationsabfall vom Cortisolmaximum in der ersten Stunde nach dem Erwachen bis zum Abendwert vor dem Schlafengehen definiert:

$$CPT = c(Max) - c[t(b)].$$

d) Statistische Analyse

Die Daten wurden mit den Statistikpaketen SAS 9.2 und SPSS 20 analysiert. Vorher wurden sie hinsichtlich fehlender Werte und Prozedurabweichungen untersucht und bereinigt. Zunächst wurde der Cortisolverlauf über alle Probanden und Tage mit linearen Mixed-Models (proc mixed) auf Unterschiede zwischen den 6 Messzeitpunkten und 6 Tagen geprüft. Die zugrunde liegenden Varianzkomponenten der Wiederholungsmessungen wurden mit Intra-Klassen-Korrelationen des Typus ICC (1,1) nach Shrout und Fleiss (1979) für die einzelnen Cortisolwerte $c[t(0)]$, $c[t(15)]$, $c[t(30)]$, $c[t(45)]$, $c[t(60)]$, $c[t(b)]$ und -parameter [AUCg(0-60); CPT] bestimmt (siehe auch Bernhardt, 2007). ICC bestimmen das Verhältnis der interindividuellen Varianz zur Gesamtvarianz:

$$ICC(1,1) = (BMS - WMS) / [BMS + (k-1) \times WMS];$$

BMS = interindividuelle Varianz (Between-subject Mean Square), WMS = intraindividuelle Varianz (Within-subject Mean Square), k = Anzahl der Tage.

Ein kleiner ICC steht für eine große intraindividuelle Varianz im Vergleich zur interindividuellen Varianz. ICCs können wie Reliabilitätskoeffizienten interpretiert werden (Bartko, 1966), wobei Werte $< 0,2$ als nicht stabil, $0,2 - 0,4$ als wenig stabil, $0,4 - 0,7$ als moderat stabil und Werte $> 0,7$ als stabil gelten. Als intraindividuelle Variabilitätsmaße wurden die individuellen Standardabweichungen $SD(j)$ und Variationskoeffizienten $v(j)$ für die einzelnen Cortisolwerte ($c[t(0)]$, $c[t(15)]$, $c[t(30)]$, $c[t(45)]$, $c[t(60)]$, $c[t(b)]$) sowie die Parameter AUCg(0-60) und CPT verwendet. Der Variationskoeffizient relativiert die individuelle Standardabweichung jeweils am individuellen Mittelwert [$v(j) = SD(j) / MW(j)$]. Hierdurch werden die Variationen der Cortisolwerte und Cortisolparameter trotz Niveauunterschieden vergleichbar. Im Weiteren wurden die Verteilungseigenschaften der Cortisolrohwerte für die beiden zusammenfassenden Parameter sowie die markantesten Messzeitpunkte des Profils $t(30)$ und $t(b)$ untersucht. Für dieselben Kennwerte wurden die individuellen Schwankungsbereiche über die 6 Erhebungstage, sortiert nach dem jeweiligen Maximalwert des Kennwerts, betrachtet. Um die Abhängigkeit des individuellen Schwankungsbereiches vom absoluten Niveau der Cortisolsekretion zu testen, wurden außerdem die Streudiagramme und Korrelationen zwischen dem jeweiligen Range des Kennwertes (maximaler bis minimaler gemessener Wert über die 6 Erhebungstage) und dem Maximalwert berechnet. Anschließend wurden die Corti-

Intraindividuelle Variabilität

solprofile in Hinblick auf ihre Form, unabhängig von der individuellen Dynamik (Reagibilität) der HHN-Achse, betrachtet. Hierfür fand durch die Rangkorrektur nach Lykken et al. (1966) eine Relativierung der Werte an dem jeweils maximalen und minimalen Tageswert statt:

$$c(i)_{corr} = [c(i) - c(Min)] / [c(Max) - c(Min)]; \quad c(i) = \text{Cortisolwert einer Person } i; \quad corr = \text{korrigierter Wert}; \quad c(Min) = \text{minimaler Cortisolwert des Tagesprofils der Person } i; \quad c(Max) = \text{maximaler Cortisolwert des Tagesprofils der Person } i.$$

Die Darstellung der individuellen Schwankungsbereiche wurde schließlich für die range-korrigierten Cortisolwerte der Messzeitpunkte $t(30)$ und $t(b)$ wiederholt.

2.3. Ergebnisse

a) Prozedurabweichungen

Bei 148 (3,81%) Messungen von insgesamt 3888 Proben fehlten die Cortisolwerte und bei 272 Messungen die Zeitmessung der Monitoruhr (7%). Für diese insgesamt 337 (8,67%) Messungen konnte die regelgerechte Entnahme der Proben nicht überprüft werden. Die fehlenden Messwerte verteilten sich gleichmäßig über die Erhebungstage ($\chi^2 = 8,28$; $df = 5$; $p = 0,14$) und Messzeitpunkte ($\chi^2 = 3,09$; $df = 5$; $p = 0,69$). Messungen, bei denen der Cortisolwert, die Probenzeit oder beides fehlte, wurden von den weiteren Analysen ausgeschlossen. Ein kompletter Erhebungstag einer Person wurde von den Analysen ausgeschlossen, wenn keine Zeitreferenz [$t(0)$] vorlag oder bei mehr als 2 Messungen innerhalb der ersten 60 Minuten nach dem Aufwachen [$t(15)$, $t(30)$, $t(45)$, $t(60)$] der Cortisolwert bzw. die Zeiterfassung fehlte oder die Abweichung vom Messprotokoll zu groß war (± 10 Minuten). 12 Personen, bei denen mehr als 3 Tage nicht auswertbar waren, wurden vollständig von weiteren Analysen ausgeschlossen. Bei den verbleibenden 96 Personen gingen insgesamt 21 Tage nicht in die Analyse ein. Damit verblieben 555 Cortisoltagesprofile in der Auswertung.

b) Cortisolverlauf im Durchschnittsprofil

In Tabelle 2 sind die durchschnittlichen Cortisolwerte der einzelnen Messzeitpunkte und Profilparameter dargestellt.

Tabelle 2: Cortisolwerte der Messzeitpunkte und Profilparameter

	t(0)	t(15)	t(30)	t(45)	t(60)	t(b)	AUCg(0-60)	CPT
MW(c)	14,88	20,21	23,6	22,22	19,96	3,84	1288,54	23,87
SD(c)	8,49	11,35	11,78	12,19	11,24	6,69	426,17	8,63

Mittelwerte (MW) und Standardabweichungen (SD) zu den einzelnen Messzeitpunkten t(0) - t(b) und für die Profilparameter AUCg(0-60) und CPT über alle 6 Tage und 96 Personen. c = Cortisol in nmol/l; AUCg(0-60) in nmol/l × min. AUCg(0-60): Fläche unter der Kurve in den ersten 60 Minuten nach dem Aufwachen; CPT: Konzentrationsabfall vom Cortisolmaximum in der ersten Stunde nach dem Erwachen bis zum Abendwert vor dem Schlafengehen.

Das durchschnittliche Cortisoltagesprofil über alle 6 Tage und 96 Personen folgt der erwarteten Profilgestalt (Abbildung 3).

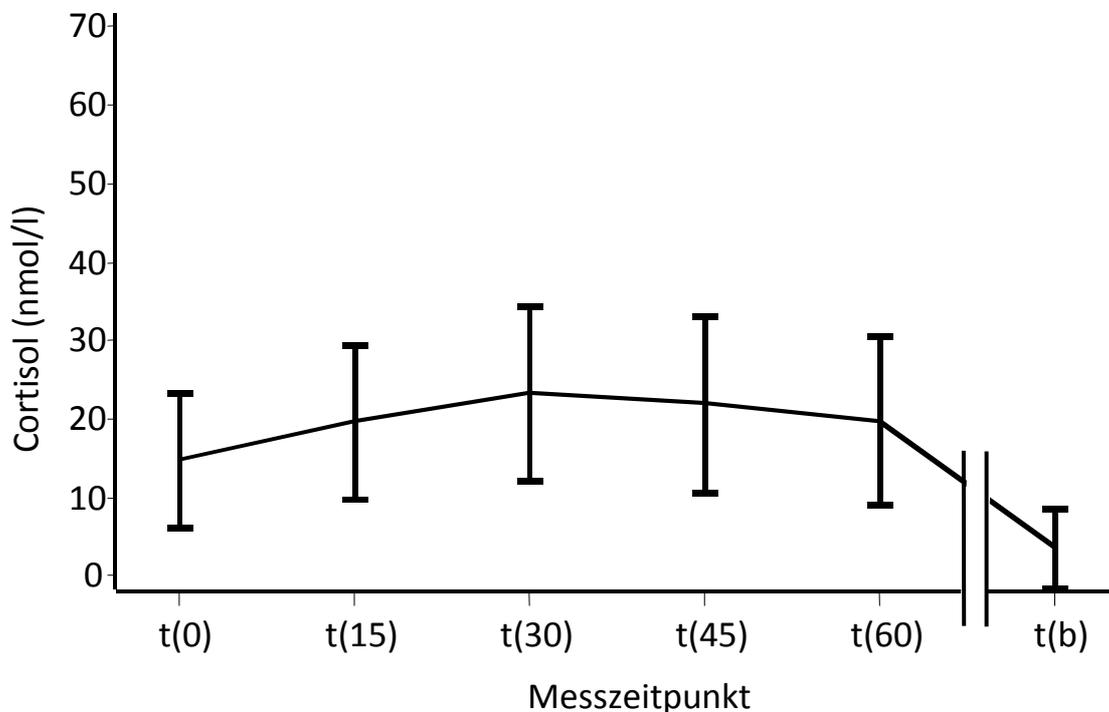


Abbildung 3: Durchschnittliches Cortisoltagesprofil über alle Tage und Personen

Durchschnittliches Cortisoltagesprofil (nmol/l) über alle Personen (N = 96) und Tage (N = 6) an Messzeitpunkten t(0) - t(b). Fehlerbalken = Standardabweichung der Rohwerte.

Intraindividuelle Variabilität

Vom Zeitpunkt des Erwachens ($t(0)$: MW = 14,88; SD = 8,49) steigt das Cortisol (nmol/l) in der ersten halben Stunde bis zu seinem höchsten Punkt an ($t(15)$: MW = 20,21; SD = 11,35 / $t(30)$: MW = 23,6; SD = 11,78) und sinkt dann wieder ab ($t(45)$: MW = 22,22; SD = 12,19 / $t(60)$: MW = 19,96; SD = 11,24). Der tiefste gemessene Wert liegt vor dem Schlafengehen ($t(b)$: MW = 3,84; SD = 6,69). Über die 6 Messzeitpunkte zeigt sich in der Mixed-Modell Analyse ein signifikanter Haupteffekt ($F = 610,07$; $p < 0,0001$), während zwischen den 6 Tagen kein signifikanter Unterschied ($F = 0,40$; $p = 0,53$) besteht. Insgesamt ist das Profil gekennzeichnet durch einen Cortisolanstieg in den ersten 60 Minuten nach dem Aufwachen und einen Cortisolabfall vom höchsten Wert der Morgenreaktion [$t(30)$] bis zum Abendminimum [$t(b)$].

c) Variabilitätsmaße

In Tabelle 3 sind die Intra-Klassen-Koeffizienten (ICC), die individuellen Standardabweichungen [$SD(j)$] und die Variationskoeffizienten [$v(j)$] für die einzelnen Messzeitpunkte $t(0)$ bis $t(b)$ sowie die Parameter AUC(0-60) und CPT dargestellt. Der ICC-Range von 0,27 bis 0,48 weist auf eine geringe bis moderate Stabilität der Maße hin. Der Anteil intraindividuelle Schwankungen an der Gesamtvarianz ist also vergleichsweise hoch.

Tabelle 3: Variabilitätsmaße

	t(0)	t(15)	t(30)	t(45)	t(60)	t(b)	AUCg(0-60)	CPT
ICC	0,35	0,37	0,41	0,37	0,36	0,48	0,41	0,27
MW[SD(j)]	5,89	7,59	8,17	8,32	7,79	2,89	370,65	9,21
Min[SD(j)]	0,69	0,79	1,43	1,21	1,20	0,18	51,84	1,19
Max[SD(j)]	21,19	30,76	20,47	33,66	22,45	36,53	1230,36	34,97
Range[SD(j)]	20,50	29,97	19,04	32,45	21,25	36,35	1178,52	33,77
MW[v(j)]	2,4	2,98	3,59	3,53	3,41	0,62	0,31	0,40
Min[v(j)]	0,09	0,18	0,22	0,37	0,32	0,23	0,04	-1,9
Max[v(j)]	9,96	13,46	19,52	17,16	22,59	1,77	0,80	3,96
Range[v(j)]	9,87	13,28	19,3	16,79	22,26	1,55	0,76	5,86

Intra-Klassen-Koeffizienten (ICC), individuelle Standardabweichungen [$SD(j)$] und individuelle Variationskoeffizienten [$v(j)$] der einzelnen Messzeitpunkte $t(0)$ - $t(b)$ sowie der Parameter AUC(0-60) und CPT für die Stichprobe von 96 Personen. AUCg(0-60): Fläche unter der Kurve in den ersten 60 Minuten nach dem Aufwachen; CPT: Konzentrationsabfall vom Cortisolmaximum in der ersten Stunde nach dem Erwachen bis zum Abendwert vor dem Schlafengehen; MW: Mittelwert über die 6 Erhebungstage; Min: minimal gemessener Wert; Max: maximal gemessener Wert.

Die geringste Stabilität besitzt der CPT ($ICC = 0,27$), die größte der Cortisolwert vor dem Schlafengehen [$t(b)$; $ICC = 0,48$]. Die Minima, Maxima und der große Streubereich der individuellen Standardabweichungen ($Min[SD(j)]$, $Max[SD(j)]$, $Range[SD(j)]$) zeigen die großen individuellen Unterschiede im Schwankungsbereich für alle Messzeitpunkte und Parameter. Der Maximalwert des Profils 30 Minuten nach dem Aufwachen hat den kleinsten Range der individuellen Standardabweichungen (19,04), der Minimalwert vor dem Schlafengehen den größten (36,35; Tabelle 3, Zeile 6).

Die mittleren individuellen Standardabweichungen weisen weitgehend den gleichen Verlauf auf wie die Mittelwerte des Cortisols: sie steigen in der ersten Stunde nach dem Aufwachen an, erreichen ein Maximum bei $t(45)$ (Mittelwerte bei $t(30)$) und fallen dann wieder ab. Der individuelle Variationskoeffizient als mittelwertnormiertes Streuungsmaß ergibt die gleiche Rangordnung. Die durchschnittliche Schwankungsbreite ist für den Wert 30 Minuten nach dem Aufwachen am größten und kurz vor dem Schlafengehen am geringsten. Besonders in der ersten Stunde nach dem Aufwachen schwanken die Werte innerhalb der Personen stark. Dies steht im Widerspruch zu der verbreiteten Ansicht die Morgenreaktion habe einen sehr stabilen Verlauf. Die größten Stabilitäten innerhalb der Personen weisen die zusammenfassenden Parameter $AUCg(0-60)$ ($MW[v(j)] = 0,31$) und CPT ($MW[v(j)] = 0,40$) auf. Im Weiteren erfolgt eine Konzentration auf die beiden zusammenfassenden Parameter und die markantesten Messzeitpunkte des Profils $t(30)$ und $t(b)$.

d) Verteilungseigenschaften der Cortisoldaten

Aufgrund der häufig gefundenen linkssteilen Verteilungen der Cortisolrohwerte werden diese für die statistische Analyse meist log-transformiert [in der Regel $\ln(x + 1)$]. Auch in dieser Stichprobe waren die Cortisolhistogramme über alle Probanden (96), Messzeitpunkte (6) und Tage (6) linkssteil bzw. links begrenzt (Schiefe = 1,3; Abbildung 4a). Die Verteilung ist 2-gipflig mit einem deutlichen Gipfel im unteren Bereich der Cortisoldaten. Nach der Log-Transformation wird die Verteilung linksschief (Schiefe = -0,83; Abbildung 4b) und die 2 Gipfel der Verteilung werden noch deutlicher. Es scheinen somit mindestens 2 Subpopulationen in den Cortisolwerten enthalten zu sein, die sich im einfachsten Fall aus den beiden Erfassungszeiträumen (erste Stunde nach dem Aufwachen, kurz vor dem Schlafengehen) ergeben. Um dies zu prüfen, wurden die Verteilungen für die ausgewählten Kennwerte getrennt betrachtet.

Intraindividuelle Variabilität

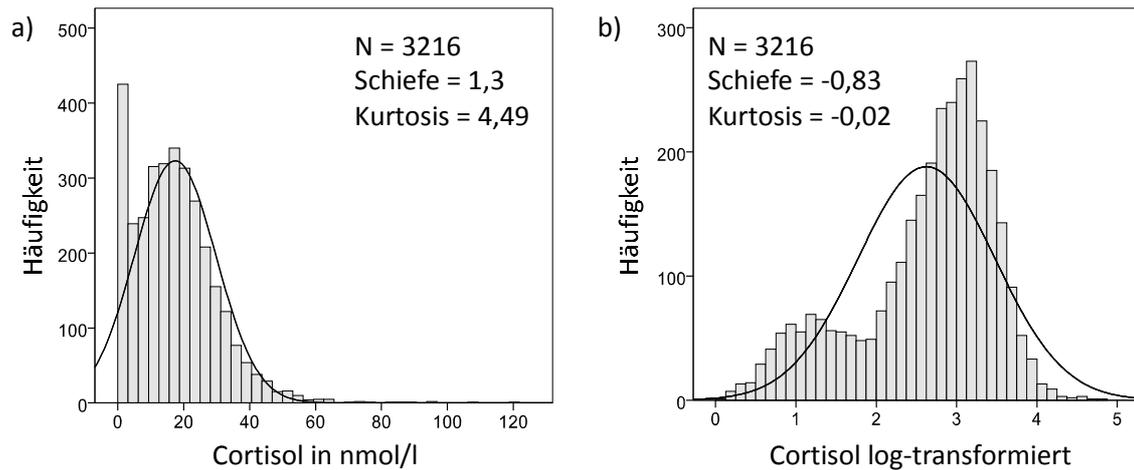


Abbildung 4: Häufigkeitsverteilung der Cortisolwerte

Häufigkeitsverteilung der Cortisolwerte über alle Personen (96), Messzeitpunkte (6) und Tage (6); links (a) in nmol/l, rechts (b) log-transformiert. Die durchgezogene Kurve stellt die entsprechende Normalverteilung dar. 240 Cortisolwerte fehlen. Die beiden Gipfel weisen auf 2 gemischte Grundverteilungen von 2 Teilprozessen hin: hohe Werte aus der Morgenreaktion, niedrige Werte aus dem Rest des Tages; vgl. Kap. 3.

In Abbildung 5 sind die Histogramme der AUC_G(0-60) a) für die Cortisolrohwerte und b) für die log-transformierten Werte dargestellt. Durch die Log-Transformation kommt es zu einer Verschlechterung in der Symmetrie der Verteilung (Schiefe = 0,72 vs. Schiefe = -0,91) und der Wölbung (Kurtosis = 1,05 vs. Kurtosis = 1,68).

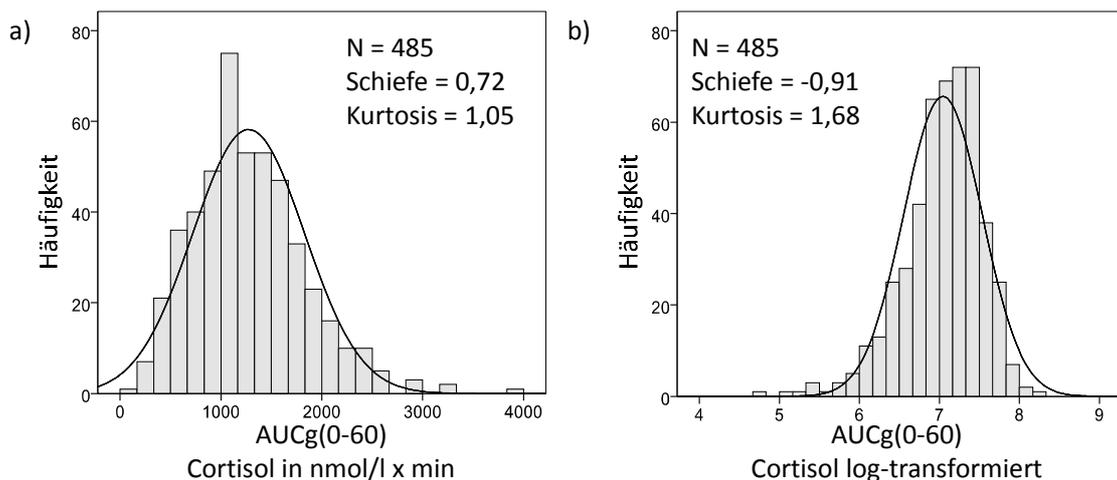


Abbildung 5: Häufigkeitsverteilung der AUC_G(0-60)

Häufigkeitsverteilung der AUC_G(0-60) über alle Personen (96) und Tage (6); links (a) in nmol/l × min, rechts (b) log-transformiert. Die durchgezogene Kurve stellt die entsprechende Normalverteilung dar. 91 AUC_G(0-60) fehlen.

Intraindividuelle Variabilität

Ähnlich verhält es sich für die in Abbildung 6 dargestellten Häufigkeitsverteilungen des CPT a) für die Cortisolrohwerte und b) für die log-transformierten Werte. Auch hier kommt es durch die Log-Transformation zu einer Verschlechterung der Symmetrie in der Verteilung (Schiefe = 1,01 vs. Schiefe = -1,45) und der Wölbung (Kurtosis = 6,8 vs. Kurtosis = 7,34).

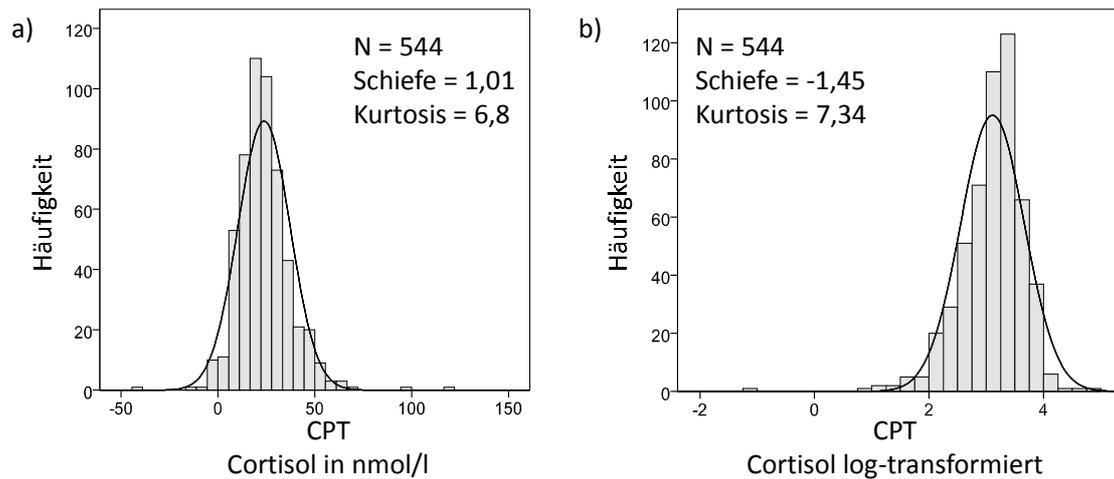


Abbildung 6: Häufigkeitsverteilung des CPT

Häufigkeitsverteilung des CPT über alle Personen (96) und Tage (6); links (a) in nmol/l, rechts (b) log-transformiert. Die durchgezogene Kurve stellt die entsprechende Normalverteilung dar. 32 CPT-Werte fehlen.

Ein direkter Vergleich eines Kennwertes der Cortisolausschüttung am Morgen $c[t(30)]$ und des Abendwertes $c[t(b)]$ zeigt eine Fortsetzung dieses Effektes (Abbildung 7 & 8). Die Verteilungseigenschaften verschlechtern sich durch die Log-Transformation für den Cortisolwert 30 Minuten nach dem Aufwachen sowohl für die Schiefe der Verteilung (Schiefe = 0,80 vs. Schiefe = -1,2) als auch für die Wölbung (Kurtosis = 1,78 vs. Kurtosis = 2,27). Für den Wert vor dem Schlafengehen $c[t(b)]$ ist die Verteilung der Cortisolkonzentrationen stark linksschief (Schiefe = 8,61; Kurtosis = 110,14). Sehr viele Personen liegen in einem extrem niedrigen Bereich der Cortisolausschüttung. Die Log-Transformation führt zu einer symmetrischeren Verteilung (Schiefe = 1,34; Kurtosis = 2,95).

Intraindividuelle Variabilität

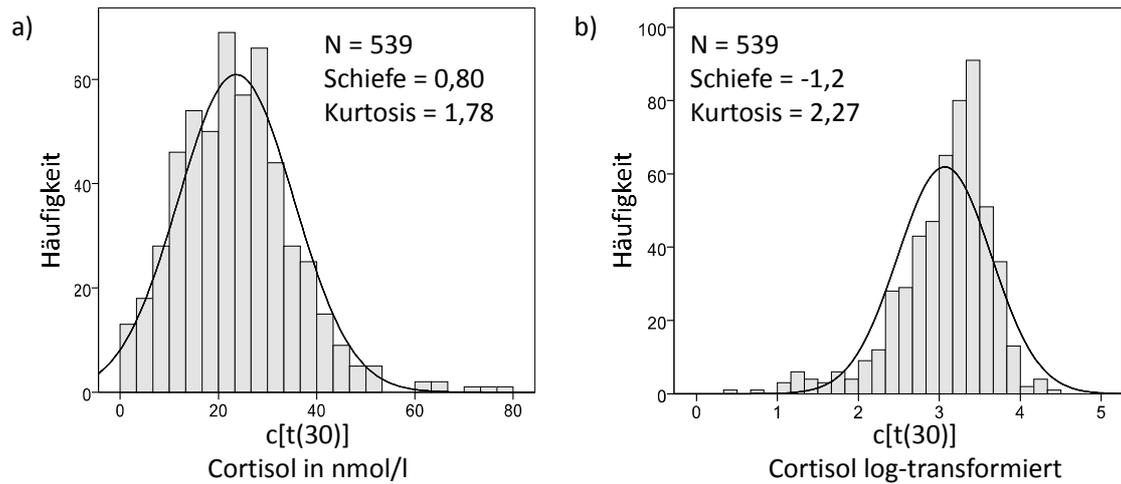


Abbildung 7: Häufigkeitsverteilung des Wertes 30 Minuten nach dem Aufwachen

Häufigkeitsverteilung des Cortisolwertes 30 Minuten nach dem Aufwachen $c[t(30)]$ über alle Personen (96) und Tage (6); links (a) in nmol/l, rechts (b) log-transformiert. Die durchgezogene Kurve stellt die entsprechende Normalverteilung dar. 37 Cortisolwerte fehlen.

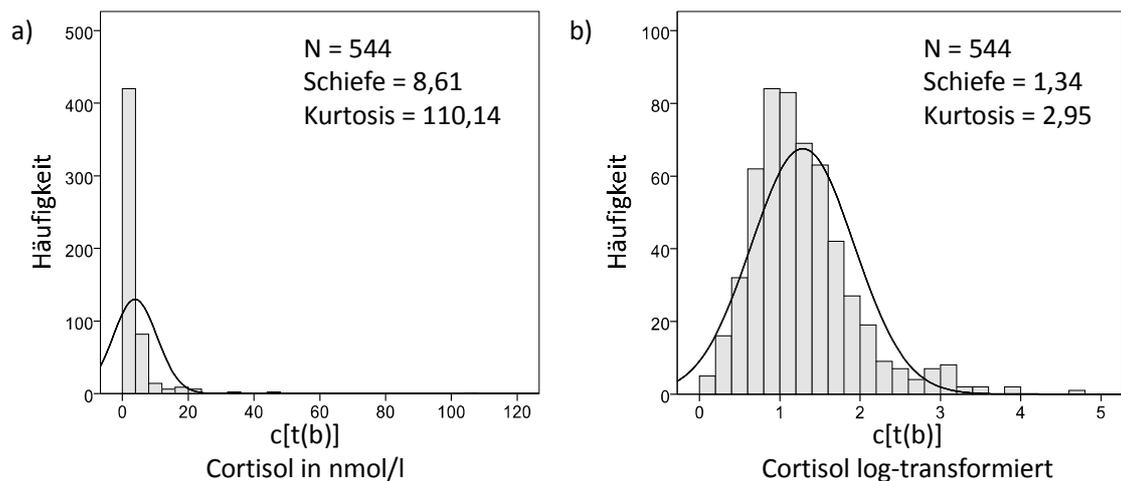


Abbildung 8: Häufigkeitsverteilung des Wertes kurz vor dem Schlafengehen

Häufigkeitsverteilung des Cortisolwertes kurz vor dem Schlafengehen $c[t(b)]$ über alle Personen (96) und Tage (6); links (a) in nmol/l, rechts (b) log-transformiert. Die durchgezogene Kurve stellt die entsprechende Normalverteilung dar. 32 Cortisolwerte fehlen.

Die linksschiefe Verteilung der Cortisolrohwerte geht hauptsächlich auf die sehr niedrigen bis leeren Werte vor dem Schlafengehen zurück. Dagegen sind die zusammenfassenden Kennwerte der Sekretionsmenge und der Cortisolwert 30 Minuten nach dem Aufwachen weitgehend normalverteilt. Die Log-Transformation macht sie eher unsymmetrischer und spitzer. Deshalb werden die Morgen- und Abendwerte besser getrennt betrachtet.

e) **Maximalwerte und Schwankungsbereiche**

In Abbildung 9 sind die Schwankungsbereiche der AUCg(0-60) (nmol/l × min) und des CPT (nmol/l) für die einzelnen Personen zusammengestellt und nach dem Maximalwert ihrer AUCg(0-60) bzw. ihres CPT innerhalb der 6 Erhebungstage sortiert. Die Verteilung beginnt mit der Person mit dem niedrigsten Wert.¹ Jeder Punkt entspricht dem Messwert einer Person an einem der 6 Tage. In dieser Darstellung steigen die Maximalwerte der beiden Kennwerte einer homogenen Verteilung entsprechend gleichmäßig an. Davon weicht nur der Beginn der Verteilungen ab (Pfeil 1). Dies geht auf die auffällig niedrigen Maximalwerte von jeweils 3 (im Allgemeinen nicht identischen) Personen zurück. Im oberen Bereich weicht die Reihe der maximalen AUCg(0-60) und CPT-Werte ebenfalls vom gleichmäßigen mehr oder weniger linearen Verlauf ab, wenn auch weniger ausgeprägt: neben einigen Diskontinuitäten nimmt die Steigung der „Zipf-Reihe“ zu (Pfeil 2). Dies deutet auf eine Subpopulation mit einer größeren HHN-Dynamik hin (höhere Cortisolausschüttung am Morgen, stärkerer Abfall während des Tages). Die Schwankungsbereiche der AUCg(0-60) unterscheiden sich interindividuell stärker als die des CPT. Trotz der großen interindividuellen Variabilität in der Darstellung von Abbildung 9 ist die Zunahme der individuellen Schwankungsbreite mit zunehmendem Maximalwert deutlich erkennbar. Sie setzt sich bei den einzelnen Cortisolwerten fort; insbesondere bei den charakteristischen Eckwerten des Cortisols 30 Minuten nach dem Aufwachen und vor dem Zubettgehen (Abbildung 10). Der Effekt verstärkt sich noch, wenn man die Inhomogenitäten am Anfang und Ende der Zipf-Reihe ausschließt. Die Abhängigkeit der intraindividuellen Schwankungsbreite von der individuellen Maximalsekretion drückt sich quantitativ in den hohen signifikanten Korrelationen aus (AUCg(0-60): $r_s = 0,63$; $p < 0,0001$ / CPT: $r_s = 0,72$; $p < 0,0001$ / c[t(30)]: $r_s = 0,64$; $p < 0,0001$ / c[t(b)]: $r_s = 0,79$; $p < 0,0001$). Die deutliche Abhängigkeit des Schwankungsbereichs vom Maximalwert ist nicht überraschend, insofern letzterer bei nichtnegativen Konzentrationen die mögliche Variationsbreite vorbestimmt. Umso überraschender, dass dies nur selten in der Analyse individueller Reagibilitäten bzw. Variabilität in Betracht bezogen wird (siehe dazu mehr in der allgemeinen Diskussion in Kapitel 7).

¹ Diese Darstellung entspricht in etwa den Darstellungen zum Zipfschen Gesetz in inverser Form (Zipf, G.K., 1949. Human behavior and the principle of least effort: an introduction to human ecology. Addison-Wesley Press, Cambridge, Massachusetts). Im Folgenden werden die aufsteigenden Reihen der Einfachheit halber nicht ganz korrekt als „Zipf-Reihen“ bezeichnet.

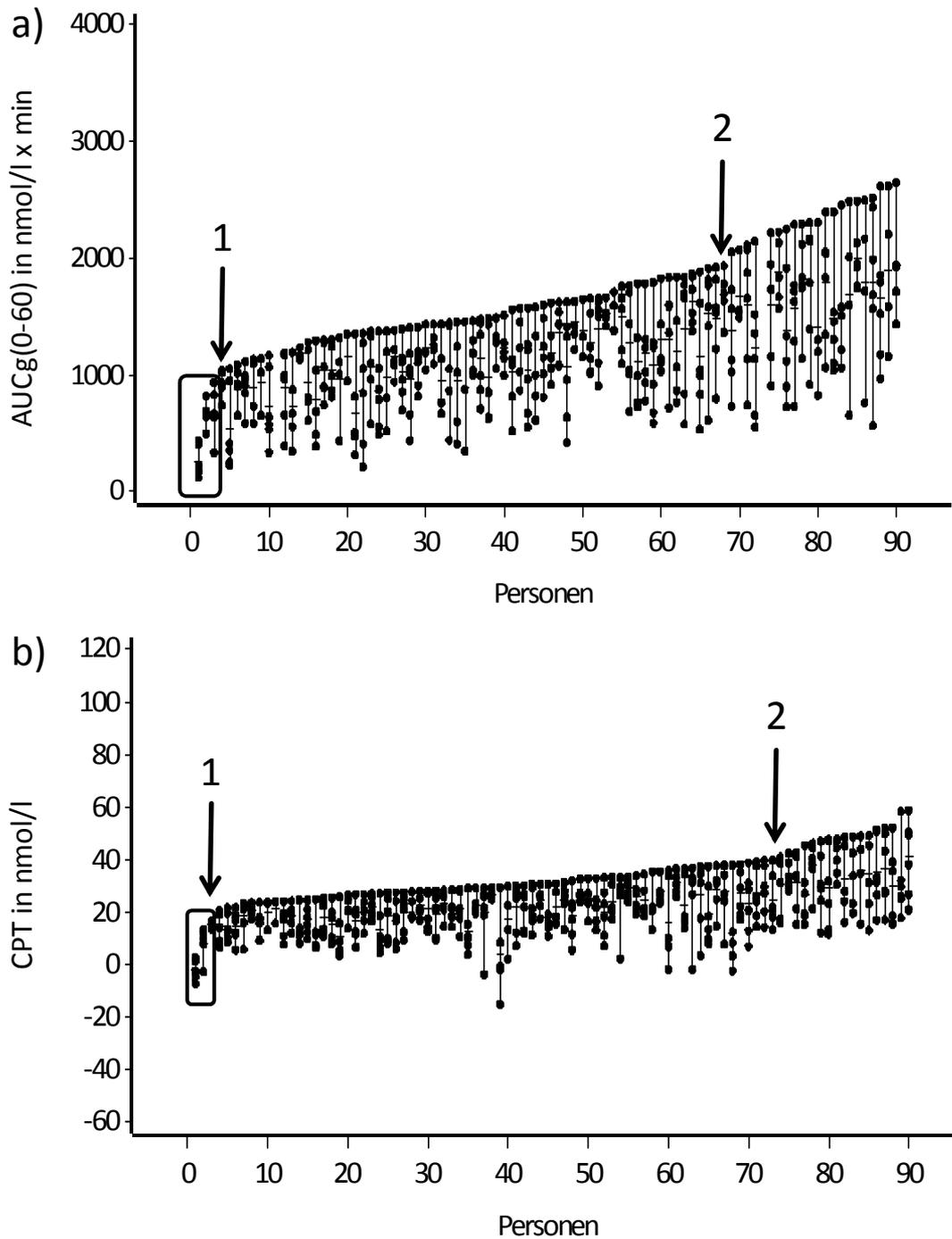


Abbildung 9: Schwankungsbereich AUCg(0-60) und CPT sortiert nach Maximalwert

Schwankungsbereich der a) AUCg(0-60) in nmol/l \times min und b) CPT in nmol/l über die 6 Erhebungstage für die einzelnen Personen sortiert nach dem jeweiligen Maximalwert des Kennwertes innerhalb der 6 Erhebungstage. Jeder Punkt entspricht dem Messwert einer Person an einem der 6 Tage. Pfeil 1: Kennzeichnung eines auffälligen Knicks in der Verteilung ab dem die Maximalwerte ruckartiger fallen; Rechteck: Kennzeichnung von jeweils 3 Personen mit auffällig niedrigen Maximalwerten. Pfeil 2: Kennzeichnung eines auffälligen Knicks in der Verteilung ab dem die Maximalwerte ruckartiger steigen.

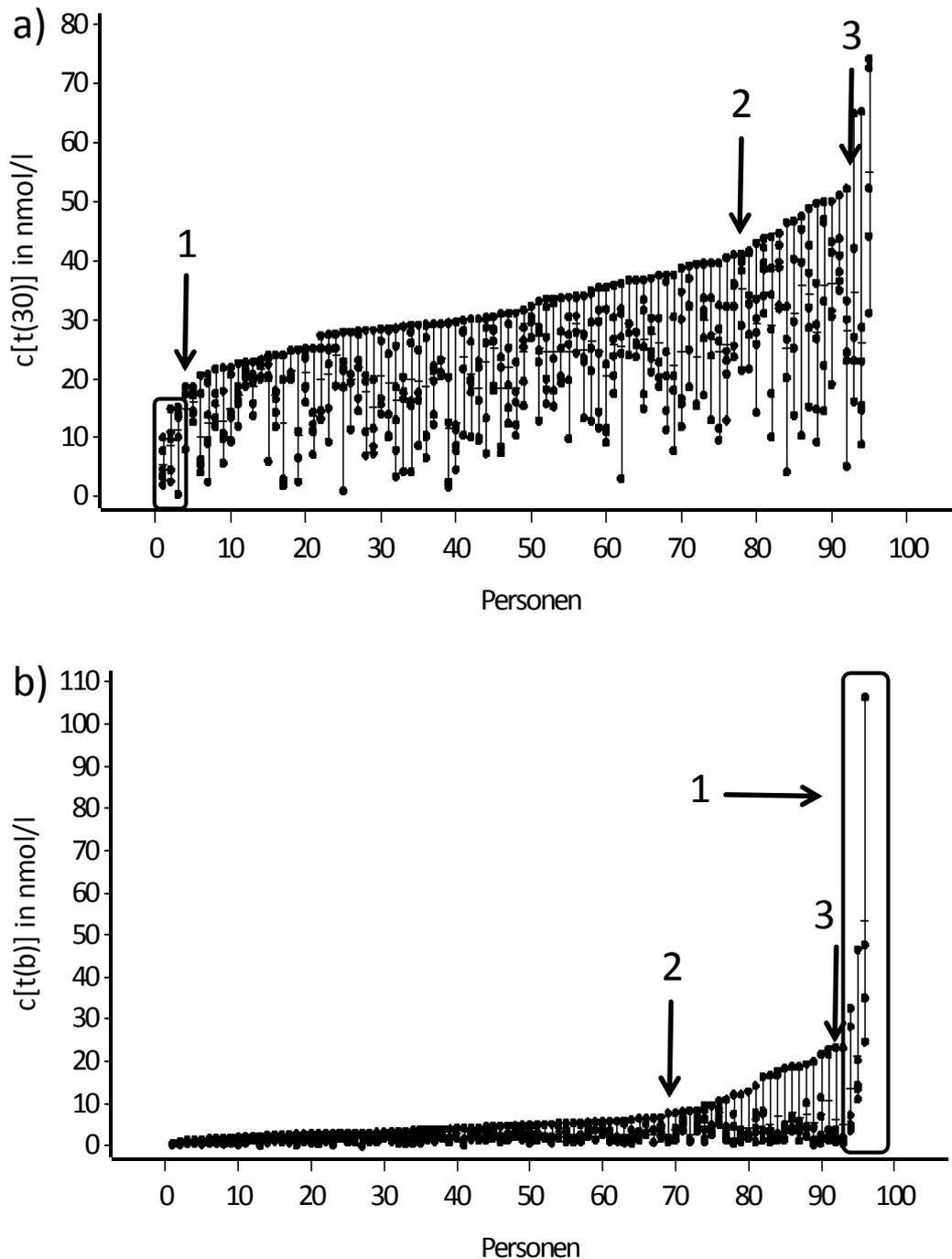


Abbildung 10: Schwankungsbereich des $c[t(30)]$ und $c[t(b)]$ sortiert nach Maximalwert

Schwankungsbereiche des a) Cortisolwertes 30 Minuten nach dem Aufwachen $c[t(30)]$ und b) kurz vor dem Schlafengehen $c[t(b)]$ in nmol/l über die 6 Erhebungstage für die einzelnen Personen sortiert nach dem Maximalwert des jeweilig dargestellten Kennwerts. Jeder Punkt entspricht dem Messwert einer Person an einem der 6 Tage. Pfeil 1: Kennzeichnung eines auffälligen Knicks in der Verteilung ab dem die Maximalwerte a) ruckartiger fallen, b) ruckartiger steigen; Rechteck: Kennzeichnung von jeweils 3 Personen mit a) auffällig niedrigen Maximalwerten, b) auffällig hohen Maximalwerten. Pfeil 2/3: Kennzeichnung eines auffälligen Knicks in der Verteilung ab dem die Maximalwerte ruckartiger steigen.

f) Rangkorrektur

Um die Form der Cortisolprofile und die Schwankungsbreite markanter Profilcharakteristika unabhängig von der individuellen Dynamik (Reagibilität) der HHN-Achse zu betrachten, ist eine Rangkorrektur innerhalb des Tages erforderlich. Dazu ist die bekannte Rangkorrektur nach Lykken et al. (1966) geeignet, bei welcher der Maximalwert auf 1, der Minimalwert auf 0 gesetzt werden. Dabei wird der korrigierte Maximalwert der Cortisolkonzentration (1) zum Zeitpunkt $t(30)$, der Minimalwert (0) zu $t(b)$ erwartet. Abbildung 12 stellt die Schwankungsbereiche der rangekorrigierten Cortisolwerte für die Messzeitpunkte a) $t(30)$ und b) $t(b)$ für die 6 Erhebungstage über alle Probanden wiederum als rangesortierte Zipf-Reihe dar; beginnend mit der Person mit dem kleinsten Range.

Bei den meisten Probanden ist mindestens einmal in den 6 Erhebungstagen das Maximum zum Messzeitpunkt $t(30)$ erreicht. Bei 9 Probanden (markiert durch Kreise), ist dies nicht der Fall. Bei diesen Personen liegt möglicherweise keine Morgenreaktion vor oder sie besitzen einen früheren/späteren Peak. Zudem zeigen sich interindividuelle Unterschiede in der Bandbreite. Eine Person weist zum Messzeitpunkt $t(30)$ die niedrigste mögliche Bandbreite auf (0 = Maximum an jedem der 6 Erhebungstage bei $t(30)$; Pfeil 1). 6 Personen haben die maximale Bandbreite von 1: bei $t(30)$ liegt sowohl mindestens einmal ein Tagesmaximum als auch ein Tagesminimum (Pfeil 2 / Rechteck). Vor dem Schlafengehen [$t(b)$] fallen die interindividuellen Unterschiede insgesamt geringer aus. Allerdings sind auch hier extreme Unterschiede zu finden. Ein Großteil der Probanden hat an jedem Tag zum Schlafengehen den niedrigsten Wert des Tages erreicht (Pfeil 1). Eine Person besitzt dagegen an keinem Tag vor dem Schlafengehen ihren minimalen Tageswert und weicht damit von dem erwarteten Profilverlauf ab (Kreis). Die 7 Personen mit der höchsten Bandbreite zum Messzeitpunkt $t(b)$ haben an mindestens einem Tag vor dem Schlafengehen ihr Tagesmaximum und an mindestens einem Tag ihr Tagesminimum (Pfeil 2 / Rechteck).

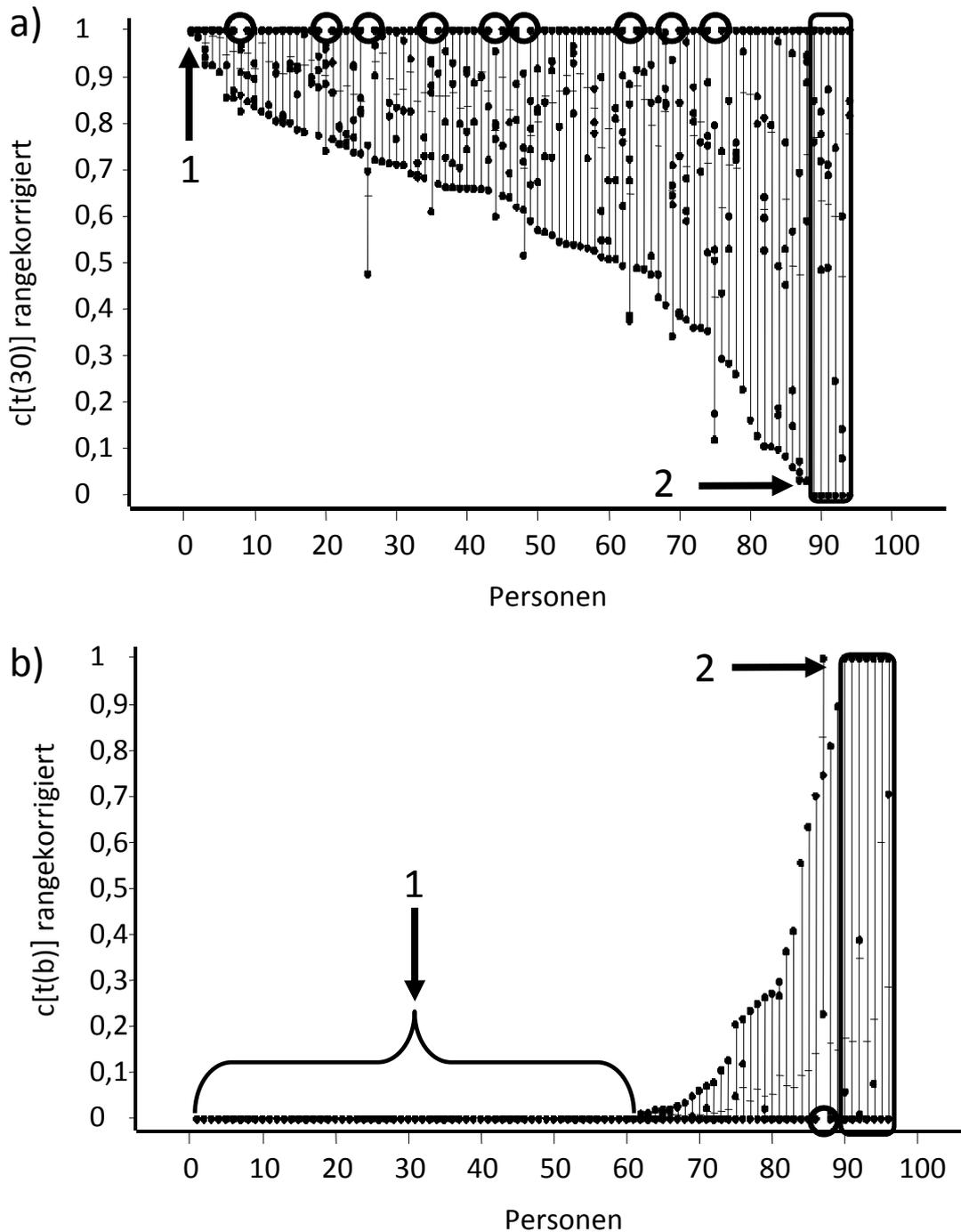


Abbildung 11: Schwankungsbereiche der rangekorrigierten Werte des $c[t(30)]$ und $c[t(b)]$

Schwankungsbereiche der rangekorrigierten Cortisolwerte des Wertes a) 30 Minuten nach dem Aufwachen $c[t(30)]$ und b) kurz vor dem Schlafengehen $c[t(b)]$ über die 6 Erhebungstage für die einzelnen Personen sortiert nach dem Range des Kennwerts. Jeder Punkt entspricht dem Messwert einer Person an einem der 6 Tage. Pfeil 1: Kennzeichnung von Personen die an allen 6 Tagen den erwarteten minimalen bzw. maximalen Wert erreicht haben. Pfeil 2: Kennzeichnung der Personen mit einer maximalen Bandbreite über die 6 Tage a) 6 Personen, b) 7 Personen. Kreise: Markierung der Personen die an keinem der 6 Tage den erwarteten minimalen bzw. maximalen Wert erreicht haben.

2.4. Diskussion

Der durchschnittliche Cortisolverlauf über alle Personen und Tage folgt der erwarteten Profilstalt mit einem Cortisolanstieg in den ersten 60 Minuten nach dem Aufwachen und einem Cortisolabfall vom höchsten Wert der Morgenreaktion bis zum Abendminimum. Allerdings liegen innerhalb der Personen deutliche Instabilitäten vor. Ein großer Teil der Gesamtvarianz der Messzeitpunkte und Parameter stammt aus intraindividuellen Unterschieden. In den häufig verwendeten Indikatoren der HHN-Dysregulation, die auf mittlere Abweichungen abheben, wird diese Variabilität innerhalb der Person als Messfehler betrachtet. Es könnte sich jedoch auch um eine systematische überdauernde Variabilität der Cortisolsekretion bzw. der Instabilität der HHN-Achsenregulation im Sinne eines Trait handeln, der per se Bedeutung als Allostatic-Load- oder umgekehrt als Adaptivitätsmarker hat. Die Studie hat in der Tat erhebliche Unterschiede der intraindividuellen Schwankungsbreite zwischen Personen gezeigt. Starke Schwankungen können einerseits für eine gesunde Dynamik des Systems stehen, welches flexibel auf unterschiedliche interne und externe Bedingungen im Sinne des Allostase Modells reagiert; dementsprechend wäre eine extrem geringe Variabilität ein Zeichen von Starrheit und geringer Anpassungsfähigkeit. Andererseits kann eine hohe intraindividuelle Variabilität auch auf eine Instabilität der HHN-Achse zurückgehen. Dies ist durch die Korrelation mit anderen Prämorbiditätsfaktoren zu eruieren.

Die intraindividuelle Variabilität ist nicht für jede Tageszeit gleich. Vor allem in der ersten Stunde nach dem Erwachen schwanken die Cortisolwerte intraindividuell von Tag zu Tag sehr stark; am Abend im Minimum sind sie dagegen sehr stabil. Die Dynamik der Morgenreaktion spiegelt wechselnde Anpassungserfordernisse, wohingegen der Cortisolwert kurz vor dem Schlafengehen eher ein Indikator für die Erholungsfähigkeit des Stresssystems ist. Entsprechend gelten starke Schwankungen in der Morgenreaktion als adaptiv, während am Abend bzw. vor dem Schlafengehen Stabilität auf niedrigem Niveau als gesund betrachtet wird.

Diese Ergebnisse werden durch die Variabilität in der Form der Cortisolprofile unabhängig vom Niveau der Cortisolausschüttung untermauert. Die Rangekorrektur der Schwankungen nach Lykken et al. (1966) machte die Stabilität bzw. Variabilität im zirkadianen Tagesverlauf (Maximalwert 30 Minuten nach dem Aufwachen, Minimalwert vor dem Schlafengehen) unabhängig von der individuellen Dynamik (Reagibilität) der HHN-Achse sichtbar. Dabei wurden auch nach Ausgleich der Niveauunterschiede inter-

Intraindividuelle Variabilität

individuelle Unterschiede in der Konsistenz des Tagesrhythmus über 6 Tage gefunden. Bei den wenigsten Personen ist konsistent an allen Tagen 30 Minuten nach dem Erwachen der Tagespeak erreicht und es gibt deutliche Unterschiede in der Bandbreite bis hin zur maximalen Bandbreite von 0 bis 1. Auch nach der Rangekorrektur bleibt die höhere Konsistenz der Cortisolwerte vor dem Schlafengehen erhalten. Viele Personen haben über alle 6 Tage kurz vor dem Schlafengehen den tiefsten Tageswert erreicht.

Bei eingehenderer Betrachtung erweist sich die Untersuchung von Abweichungen in der Form der Cortisolprofile mit rangekorrigierten Daten jedoch als wenig hilfreich zur Identifikation abweichender Profile. Bereits durch ein abweichendes Tagesprofil über die 6 Tage mit einem minimalen Wert zum Messzeitpunkt $t(30)$ wird der gesamte Range der Skala genutzt. Dies ist bei 3 der insgesamt 6 Personen der Fall, welche die volle Schwankungsbreite zum Messzeitpunkt $t(30)$ abdecken. Für den Messzeitpunkt vor dem Schlafengehen nutzten 7 Personen die gesamte Schwankungsbreite der rangekorrigierten Skala. Dies war vor allem bei Personen mit flachen Profilen oder 1 bzw. 2 abweichenden Profile der Fall.

Die starke intraindividuelle Variabilität stellt die Verwendung von Profilmittelwerten über wenige Tage als Personenmerkmal generell in Frage. Dies gilt vor allem für die Morgenreaktion, da die Cortisolausschüttung am Morgen für die akute adaptive Reaktion der HHN-Achse auf wechselnde Anforderungen steht und diese von Tag zu Tag schwanken können. Daraus folgt eine stärkere Steuerung der CAR durch situativ veränderliche Bedingungen als durch stabile Eigenschaften des Systems. Für die Erfassung dieser Anpassungsfähigkeit der HHN-Achse bietet sich der höchste Kennwert über die erfassten Tage als Näherungswert für die maximale Aktivität der HHN-Achse am Morgen an. Ebenso kann die Erholungsfähigkeit des HHN-Achsen Systems durch den maximalen Abfall gemessen werden. Da die Größe des Abfalls stark von der Morgenreaktion abhängt, ist seine Interpretation schwierig. Der stabilere Abendwert vor dem Schlafengehen könnte sich dafür besser eignen. Ein niedriger stabiler Wert gilt als Zeichen guter Erholungsfähigkeit; entsprechend kann der maximale Abendwert einen Marker für mangelnde Erholung darstellen, der von der Morgenreaktion relativ unabhängig ist.

Bei Fokussierung der jeweiligen Maximalwerte über die 6 Erhebungstage lassen sich auffällige Extrembereiche finden. Für die Kennwerte $AUCg(0-60)$, CPT und $c[t(30)]$ fallen einzelne Personen mit einem auffällig niedrigen Maximalwert und für den Wert $c[t(b)]$ mit auffällig hohen Maximalwerten auf. Die inhomogene Verteilung der Maxi-

Intraindividuelle Variabilität

malwerte der AUC_{g(0-60)}, des CPT und des c[t(30)] im oberen Extrembereich lässt Subpopulationen mit einem unterschiedlichen Ausmaß in der maximalen Ausschüttungsmenge vermuten. Möglicherweise spielen hier auch genetische Aspekte eine Rolle, beispielsweise finden Bartels et al. (2003) einen starken genetischen Einfluss auf das basale Cortisollevel, vor allem am Morgen.

Insgesamt lassen sich vor allem am Morgen starke intraindividuelle Schwankungen finden, die für eine allostatistische Regulation der Morgenreaktion sprechen. Eine schlechte Adaptationsleistung des Systems am Morgen (geringe Schwankungen / niedriger Maximalwert) wäre ein aussichtsreicher Prämorbiditätsmarker. Im Gegensatz dazu könnte auf Basis der geringen Schwankungen vor dem Schlafengehen hier ein instabiles Niveau als Risikomarker dienen (hohe Schwankungen / hoher Maximalwert).

3. Konsistenz der Profilgestalt in Cortisoltagprofilen

3.1. Merkmale typischer Cortisoltagprofile

Die tägliche basale Cortisolsekretion bei gesunden Menschen folgt im Allgemeinen einem typischen konsistenten zirkadianen Rhythmus. Der endogene Rhythmus wird durch den Nucleus Suprachiasmaticus (SCN) gesteuert und besitzt eine ungefähre Länge von 24,2 Stunden (Debono et al., 2009). Die unter normalen Lebensumständen vorliegenden periodischen Außenfaktoren (Licht-Dunkelheit, Schlaf-Wachphase, soziale Zeitgeber) führen zu einer täglichen Synchronisation der Periodendauer auf die 24-stündige Tagesrhythmik. Der wichtigste Zeitgeber des SCN ist Licht, unter natürlichen Bedingungen also der Tag-Nacht-Zyklus. Die Hell-Dunkel-Informationen gelangen durch eine direkte Projektion von der Retina über den retinohypothalamischen Trakt in den Nucleus. Neben diesem wichtigsten Zeitgeber haben auch das Wissen um die aktuelle Uhrzeit sowie soziale Zeitsignale einen Einfluss auf die Synchronisation. Schichtarbeit, vor allem bei einer häufigen Veränderung des Schlaf-Wach-Zyklus, kann den zirkadianen Cortisolrhythmus verändern. Nach einer Verschiebung der Schlafenszeit oder einer Veränderung im Hell-Dunkel Zyklus dauert es mehrere Tage, bis es zu einer Synchronisation des Cortisolrhythmus kommt (Van Cauter, 1990). Auch asynchrone periodische Zeitgeber, wie eine chronisch hohe bzw. repetitive HHN-Achsen-Aktivierung durch chronischen Stress und mangelnde Erholung, könnten irreguläre Cortisolprofile auslösen. In einer akuten Stresssituation werden durch die Cortisolausschüttung außerdem die Phasen der peripheren Uhren in fast allen Organen und Geweben verschoben, um den Körper schnell auf die Anforderungen reagieren zu lassen (Nader et al., 2010). Da Glucocorticoide zur Erhaltung der Homöostase in allen höheren Organismen beitragen und eine Vielzahl von Systemen beeinflussen, entfaltet eine Veränderung der Glucocorticoidsekretion weitreichende Konsequenzen für den gesamten Organismus (Chrousos & Kino, 2007). Sie wird seit langem mit pathogenen Konditionen wie Schlafstörungen, Depressionen, chronischer Erschöpfung, metabolischen Störungen, kardiovaskulären Risiken und einer niedrigen Lebensqualität (Debono et al., 2009) oder auch Veränderungen in kognitiven Funktionen, z.B. von Exekutivfunktionen im frontalen Cortex (Franz et al., 2011), verknüpft.

In diesem Kapitel werden Veränderungen in der Form des Rhythmus oder sein Verlust als Prämorbiditätsindikatoren betrachtet. 2 distinkte und stabile Bestandteile von Cortisolprofilen, die zu ihrer Charakterisierung und damit auch zur Kennzeichnung von solchen prämorbiditen Veränderungen geeignet sind, stellen zum einen die Cortisolaufwachreaktion (CAR) und zum anderen der Cortisolabfall im Verlauf des Tages dar.

Mit der Cortisolaufwachreaktion (CAR) wird die Reaktion auf das Erwachen (am Morgen) bezeichnet. Der Übergang vom Schlaf- zum Wachzustand ist eine notwendige Bedingung für diesen Morgenanstieg (Wilhelm et al., 2007). Die präzise Funktion und der Mechanismus der CAR sind allerdings weiterhin unklar. Die CAR könnte eine stimulierende Funktion besitzen, die mit dem Anstieg der Wachheit in Verbindung steht (Clow et al., 2010). Sie könnte den Organismus auf anstehende Herausforderungen vorbereiten (Fries et al., 2009) oder eine Stressreaktion darstellen (Buchanan et al., 2004). Andere gehen von einer wichtigen Funktion der CAR für das Immunsystem aus (Hucklebridge et al., 1998).

Es konnten viele Faktoren identifiziert werden, die einen Einfluss auf die Menge des am Morgen ausgeschütteten Cortisols besitzen, aber nicht notwendigerweise im Zusammenhang mit psychischen und physiologischen Problemen stehen. Hierzu gehören beispielsweise die Menge des verfügbaren Lichtes (Leproult et al., 2001) oder der Aufwachzeitpunkt (Stalder et al., 2010; Federenko et al., 2004; Williams et al., 2005). Edwards et al. (2001) finden einen Zusammenhang zwischen dem Aufwachzeitpunkt und der Tagessekretion der HHN-Achse mit einem generell höheren Cortisolniveau bei Frühaufstehern im Vergleich zu Spätaufstehern, das sich erst 12 Stunden nach dem Aufstehen wieder angleicht. Die Cortisolantwort auf das Erwachen fällt an freien Tagen geringer aus als an Arbeitstagen (Garde et al., 2009). Zudem führt eine Verzögerung der ersten Probennahme nach dem Aufwachen um mehr als 10 Minuten (Selbstbericht) zu einer niedrigeren CAR, als bei Personen die sich an das Entnahmeprotokoll halten (Kunz-Ebrecht et al., 2004). Auch psychosoziale Zustandsvariablen wie das aktuelle Stress- und Anspannungsniveau (Stalder et al., 2010) und die Antizipation bevorstehender Herausforderungen (Fries et al., 2009) scheinen einen Einfluss auf die CAR zu haben. Gerade der letztgenannte Aspekt legt nahe, dass Veränderungen in der Größe und Dynamik der CAR adaptive Anpassungen der HHN-Achse an sich verändernde interne und externe Herausforderungen darstellen und im Sinne der Allostase zu einer Stabilität durch Veränderung beitragen (McEwen & Stellar, 1993). Eine ausführliche Litera-

turanalyse der konfundierenden Faktoren der CAR findet sich bei Schweisthal (2007). In seiner Analyse klären in aufsteigender Reihenfolge die Faktoren Arbeitstage vs. freie Tage, Zubettgehzeit, Lichtstärke nach dem Erwachen und Schlafqualität die meiste Varianz im Ausmaß der Cortisolausschüttung auf. Die Einnahme oraler Kontrazeptiva, Zyklusphase, Aufwachmodus, Alter, Rauchen und Bildung haben hingegen keinen bzw. nur einen geringen Varianzanteil.

Trotz der Schwierigkeit die physiologische und psychologische Bedeutung der Größe und Dynamik der CAR festzulegen, wird das Vorhandensein einer CAR als ein essentielles Element eines gesunden Cortisoltagsprofils gesehen. Keine CAR wird bei Personen mit hippocampalen Schäden (Buchanan et al., 2004) und globaler Amnesie (Wolf et al., 2005) berichtet. Allerdings wurden auch in weniger beeinträchtigten Populationen konsistent Raten von 15 - 25% Personen ohne CAR (non-responder) gefunden (Wüst et al., 2000; Carlsson Eek et al., 2006). Diese Raten lagen auch bei einem Ausschluss einer Verzögerung zwischen dem Zeitpunkt des Erwachens und der Entnahme der ersten Probe durch Aktigraphen (Dockray et al., 2008) oder einer strengen Überwachung (van Santen et al., 2011) vor.

Wie das Vorhandensein der CAR scheint das Cortisolabendminimum (CAM) ein essentielles Element eines gesunden Cortisolprofils zu sein. Die normale Rhythmik der Cortisolsekretion über den Tag beinhaltet ein Absinken der Cortisolkonzentration mit einem Tiefpunkt um etwa Mitternacht. Bei der Erfassung des Tagesprofils sollte demnach der tiefste gemessene Cortisolwert vor dem Schlafengehen am Abend liegen. Dieser Wert wurde zu einem geringeren Ausmaß untersucht als die CAR. Einige Studien finden einen Anstieg des Abendwertes in akuten Stressperioden z.B. bei Prüfungsphasen (Izawa et al., 2012; Murphy et al., 2010). Zudem wird ein Zusammenhang zwischen dem Ausmaß der Cortisolsekretion am Abend bzw. in der Nacht und verschiedenen Krebsformen hergestellt. Patientinnen, die an Eierstockkrebs erkrankt waren, hatten in einer Studie von Weinrib et al. (2010) ein signifikant gesteigertes nächtliches Cortisolniveau und eine verminderte Cortisolvariabilität im Vergleich zu Frauen mit gutartigen Erkrankungen und gesunden Kontrollpersonen. Die Autoren vermuten eine Veränderung der HHN-Achsen Aktivität durch entzündungsfördernde Zytokine. Personen mit metastasierendem Brustkrebs wiesen in einer Studie von Abercrombie et al. (2004) einen flacheren Cortisolabfall (Steigung der Cortisolkurve) auf als gesunde Kontrollpersonen. Während kein Zusammenhang zu der insgesamt ausgeschütteten Cortisolmenge bestand,

Konsistenz der Profilgestalt

konnte mit Hilfe des Abfalls die Sterblichkeitsrate vorhergesagt werden (Sephton et al., 2000). Auch bei Kumari et al. (2011) konnte ein erhöhter Cortisolwert vor dem Schlafengehen die Sterblichkeit, hier im Zusammenhang mit einer kardiovaskulären Symptomatik, vorhersagen.

In diesem Kapitel wird die grundsätzlich zu erwartende Profilgestalt als systematischer Indikator für eine Dysregulation der HHN-Achse fokussiert. Es werden Gestaltparameter entwickelt, die - unabhängig von der Höhe der Cortisolausschüttung - als Indikatoren für einen regelgerechten Verlauf genutzt werden können. Hierzu wird die Konsistenz zweier Minimalkriterien eines gesunden Cortisoltagesprofils

- a) Cortisolaufwachreaktion (CAR)
- b) Cortisolabendminimum (CAM)

untersucht. Die Konsistenz wird bestimmt über die bei einer Person aufgetretene Anzahl von CARs und CAMs über 6 Erhebungstage. Zudem wird der Zusammenhang zwischen der Konsistenz zu verschiedenen Stressmaßen untersucht. Es wird angenommen, dass

1. Personen sich in der Konsistenz der CAR und des CAM unterscheiden und
2. Personen mit geringerer Konsistenz ein höheres Stresserleben aufweisen.

Neben dem Einfluss des Stresserlebens wird auch der Einfluss von einzelnen Tagescharakteristika auf die Konsistenz betrachtet.

3.2. Methodik

Die verwendete Stichprobe, die Probengewinnung und Cortisolbestimmung entsprechen der Darstellung in Kapitel 2.

a) Erfassung des subjektiven Stresserlebens

Die Disposition einer Person auf einen Stressor mit einer sofortigen, intensiven und lang andauernden Stressreaktion zu reagieren, wurde mit der Stress-Reaktivitäts-Skala (SRS, Schulz et al., 2005) gemessen. Diese Skala erfasst mit insgesamt 29 Items die Skalen Arbeitsüberlastung (5 Items), Soziale Konflikte (6 Items), Soziale Bewertung (5 Items), Misserfolg bei der Arbeit (5 Items), Vor-Stress Phase (4 Items) und Post-Stress Phase (4 Items). Es soll jeweils auf einer 3-stufigen Ratingskala entschieden werden, wie in den letzten 2 Jahren auf beschriebene Situationen reagiert wurde (Beispielitem: Wenn

Konsistenz der Profilgestalt

ich mit anderen Menschen gestritten habe, 1) beruhige ich mich meist sehr schnell, 2) bin ich meist noch einige Zeit lang erregt, 3) dauert es meist sehr lange, bis ich mich wieder beruhigt habe). Für die Analyse wurde die Gesamtskala der SRS verwendet, die durch einen Summenwert der addierten Unterskalen repräsentiert wird. Zudem wurde die psychologische Stressresistenz mit der deutschen Kurzversion der Resilienzskala (RS-11, Schumacher et al., 2005) nach Wagnild und Young (1993) erfasst. Bei dieser 7-stufigen Skala (1 = nein, ich stimme nicht zu / 7 = ja, ich stimme völlig zu) soll bei einer Reihe von Feststellungen eingeschätzt werden, in wie weit diese im Allgemeinen zutreffen (Beispielitem: Normalerweise schaffe ich alles irgendwie). Verwendet wurde der Summenwert der Skala. Außerdem wurde die Screening-Skala zum chronischen Stress (SSCS) des Trierer Inventar zum chronischen Stress (TICS, Schulz et al., 2004) als Maß für das chronische Stresserleben verwendet. Auf dieser Skala sollen 12 ausgewählte Items der Unterskalen Arbeitsüberlastung, Unzufriedenheit mit der Arbeit, soziale Belastung, fehlende soziale Anerkennung, Sorgen und belastende Erinnerungen auf einer 5-stufigen Ratingskala (1 = nie / 5 = sehr häufig) hinsichtlich der Häufigkeit ihres Auftretens in den letzten 3 Monaten eingeschätzt werden (Beispielitem: Befürchtung, dass irgendetwas Unangenehmes passiert).

b) Mannheimer Stresstagebuch

Parallel zu den Cortisolmessungen trugen die Probanden 30 Minuten nach dem Erwachen sowie am Abend vor dem Schlafengehen ihr aktuelles Befinden, ihre aktuellen Schmerzen und körperlichen Beschwerden sowie die Einschlaf- und Aufwachzeiten in das Mannheimer Stresstagebuch ein. Am Abend wurde zudem die Anzahl gerauchter Zigaretten, der Alkoholkonsum, sportliche Aktivitäten, die Einnahme von Medikamenten, aufgetretene belastende Ereignisse während des Tages sowie für den nächsten Tag antizipierte Belastungen im Tagebuch protokolliert.

c) Erfassung komorbider Störungen

Zur Erfassung komorbider Störungen wurde das Strukturierte Klinische Interview für DSM-IV (SKID) für die Achse I (Wittchen et al., 1997) durchgeführt. Zudem wurden die Probanden nach erinnerten klinischen Diagnosen verschiedenster Kategorien befragt.

d) Statistische Analyse

Die statistischen Analysen wurden mit SAS 9.2 und SPSS 20 durchgeführt. Die Konsistenz der CAR: $t(0) < t(15)$ oder $t(0) < t(30)$ und des CAM: $t(b) = \text{Minimum von } t(0) \text{ bis } t(b)$ sowie die Kombination aus den beiden Parametern (CAR & CAM) wurde mit Hilfe von Häufigkeiten und Prozentberechnungen betrachtet. Die Häufigkeitsverteilungen der Anzahl von Tagen mit CAR und CAM sowie deren Kombination pro Person wurden mit Hilfe einer 2-dimensionalen Häufigkeitsverteilung untersucht. Für Ausreißer (3 oder weniger Tage mit CAR und/oder CAM) wurden Einzelfallanalysen durchgeführt. Zusammenhänge zwischen der Anzahl von CARs (4, 5, 6), CAMs (4, 5, 6) und der Kombination $\text{CAR} \times \text{CAM}$ mit unterschiedlichen Stressmaßen (SRS, RS, TICS-SSCS) wurden mit Mixed-Model Analysen (proc mixed) für wiederholte Messungen auf Gruppenunterschiede untersucht. Außerdem wurde eine Gruppenanalyse qualitativer Profilcharakteristika durchgeführt. Mit t- Tests wurde zunächst die mittlere Cortisolsekretion des Aufwachwertes und des Abendwertes zwischen Tagen mit und ohne CAR bzw. CAM verglichen. Zudem wurden Unterschiede zwischen Arbeitstagen und freien Tagen sowie der Einfluss der Aufwach- und Schlafenszeit betrachtet.

3.3. Ergebnisse

a) Konsistenz innerhalb der Personen

Tabelle 4 illustriert die Unterschiede in der Anzahl von Tagen mit Cortisolawachreaktion (CAR), Cortisolabendminimum (CAM) und der Kombination von beidem zwischen den Personen. In diese Analyse wurden nur die Probanden einbezogen, die pro Parameter 6 valide Werte besaßen (CAR: $N = 78$; CAM: $N = 71$; Kombination: $N = 71$). 24 Personen (33,80%) besaßen eine CAR und ein CAM an allen 6 Tagen, 22 (30,99%) an 5 Tagen, 17 (23,94%) an 4 Tagen. Nur 8 Personen hatten an nur 3 oder weniger von 6 Tagen eine CAR und ein CAM: 4 (5,63%) an 3 Tagen, 2 (2,82%) an 2 Tagen, 1 (1,41%) an einem und 1 an keinem Tag.

Tabelle 4: Häufigkeit von Tagen mit CAR und CAM

Anzahl der Tage	CAR (N = 78)		CAM (N = 71)		Kombination (N = 71)	
	f	p	f	P	f	p
0	0	0	1	1,41	1	1,41
1	0	0	0	0	1	1,41
2	2	2,56	0	0	2	2,82
3	2	2,56	0	0	4	5,63
4	14	17,95	8	11,27	17	23,94
5	28	35,90	12	16,90	22	30,99
6	32	41,03	50	70,42	24	33,80

Häufigkeit (f) und Prozentsatz (p) der Anzahl von Tagen mit CAR (Cortisolaufwachreaktion) und CAM (Cortisolabendminimum) sowie der Kombination (CAR und CAM am gleichen Tag).

In dem in Abbildung 12 dargestellten 2-dimensionalen Häufigkeitsdiagramm werden die 1 - 6 CARs und CAMs unabhängig davon gezählt, ob sie am gleichen Tag lagen (im Unterschied zur Kombination in Tabelle 4). Die meisten Personen liegen im rechten oberen Bereich mit 4 oder mehr CARs und/oder CAMs (graue Balken).

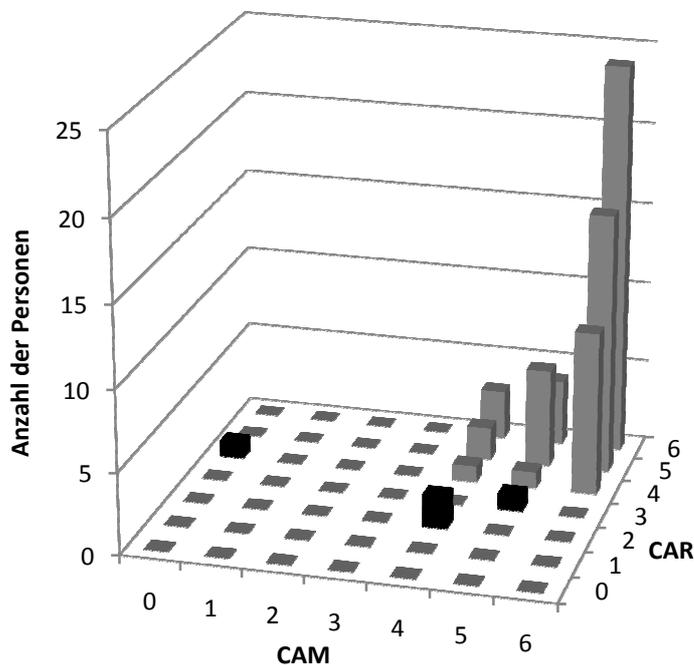


Abbildung 12: Häufigkeit von Tagen mit CAR und CAM pro Person

Kombination der Häufigkeit von Tagen mit CAR (Cortisolaufwachreaktion) und CAM (Cortisolabendminimum) pro Person unabhängig davon, ob diese am gleichen Tag vorhanden waren.

b) Einzelfallanalyse

4 Personen zeigten an 3 oder weniger Tagen eine CAR und/oder ein CAM. Im Folgenden werden Auffälligkeiten sowie die einzelnen Profilverläufe dieser 4 Personen dargestellt.

Person 1 mit 4 CARs und 0 CAMs: Die Probandin ist weiblich und 39 Jahre alt. Sie gab eine reduzierte Arbeitsfähigkeit von 30% an und berichtete somatische Probleme (rheumatische Arthritis mit täglichen Schmerzen in der Hand, Inkontinenz). Im SKID erhielt sie die Diagnose einer Dysthymie, die im Alter von 35 Jahren begann. Sie berichtete, an jedem Abend um 18:30 Uhr ein synthetisches Glucocorticoid (Prednisolon, 5g) einzunehmen. Die Profilverläufe der Person sind in Abbildung 13 dargestellt. An allen Tagen ist eine vergleichsweise niedrige Cortisolausschüttung zu sehen. An keinem Tag ist der Cortisolabendwert der tiefste Wert im Profil. An 4 Tagen (2, 4, 5, 6) zeigt sich ein deutlicher Anstieg vom Messzeitpunkt t(60) bis zum Messzeitpunkt t(b).

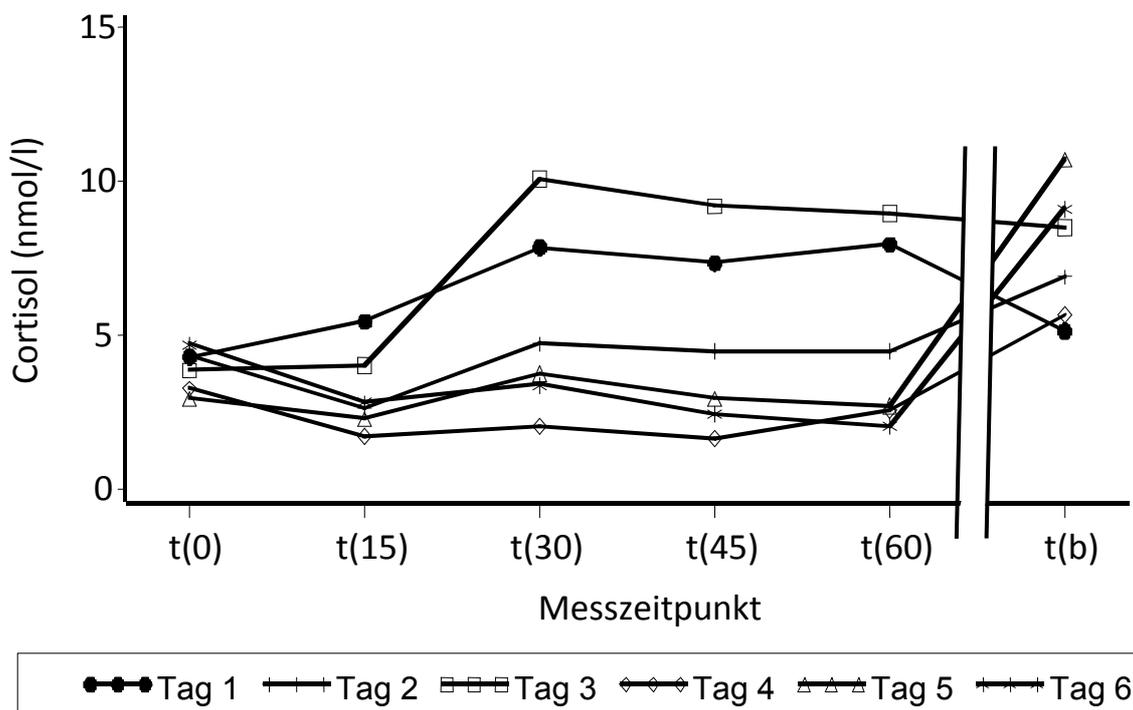


Abbildung 13: Cortisoltagesprofile einer Person mit 4 CARs und 0 CAMs

6 Cortisoltagesprofile (Cortisol in nmol/l) über die 6 Messzeitpunkte [t(0) - t(b)] einer Person mit 4 CARs (Cortisolaufwachreaktionen) und 0 CAMs (Cortisolabendminima). Achtung: um die Gestaltmerkmale trotz sehr flacher Profile sichtbar zu machen wurde die Skala der Cortisolwerte extrem angepasst.

Konsistenz der Profilgestalt

Person 2 mit 2 CARs und 4 CAMs: Bei diesem 24-jährigen männlichen Probanden sinken die Cortisolprofile an 4 Tagen kontinuierlich von $t(0)$ zu $t(30)$ ab (Tag 1, 3, 4, 6; Abbildung 14). Die Analyse der Tagebuchdaten ergab für 3 dieser Tage relativ späte Aufstehzeiten im Vergleich zu den anderen Tagen (09:45 Uhr - 10:10 Uhr vs. 06:00 Uhr - 07:30 Uhr). Der Proband berichtete eine hohe somatische Schmerzbelastung durch ein chronisches Megakolon und psychische Probleme, die sich vor allem auf die Arbeit bezogen (Versagensangst, Abneigung gehen die Arbeitszeiten, da zu wenig Zeit für die Familie bleibt, Abwesenheit von Arbeitsmotivation). An einem Tag (Tag 5) weicht das Niveau des Abendwertes $t(b)$ deutlich von den anderen Tagen ab. Für diesen Tag berichtete der Proband anhaltende abdominale Schmerzen, die 2 Stunden nach dem Aufwachen begannen und bis zum Schlafengehen anhielten.

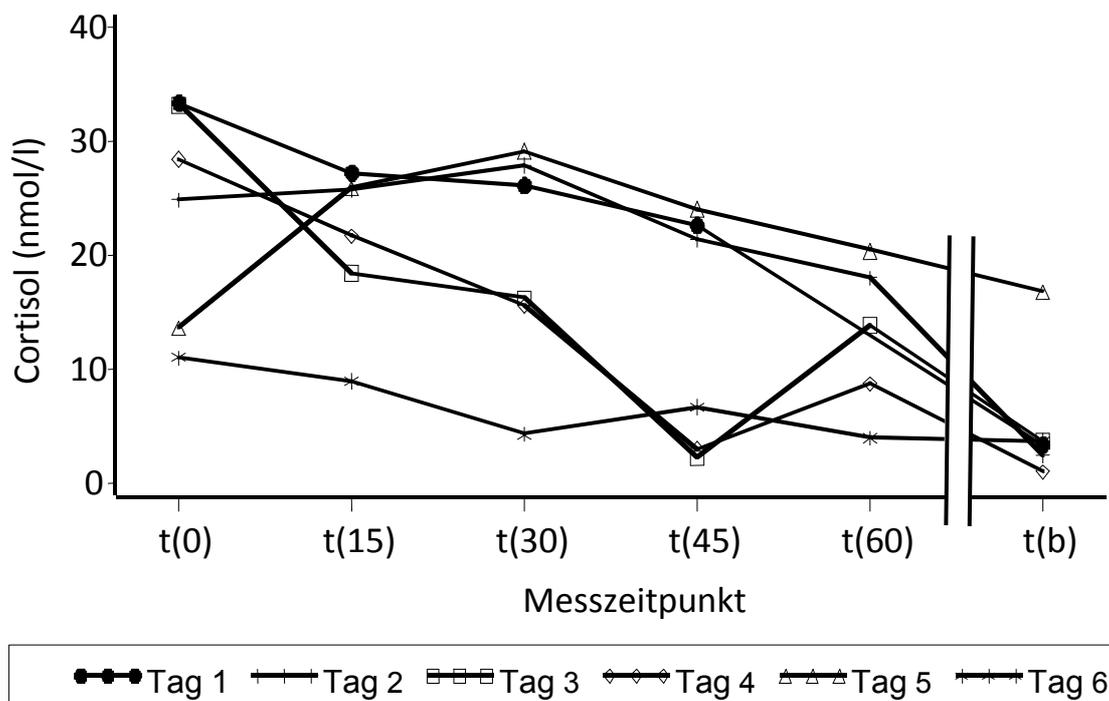


Abbildung 14: Cortisoltagessprofile einer Person mit 2 CARs und 4 CAMs (a)

6 Cortisoltagessprofile (Cortisol in nmol/l) über die 6 Messzeitpunkte [$t(0)$ - $t(b)$] einer Person mit 2 CARs (Cortisolaufwachreaktionen) und 4 CAMs (Cortisolabendminima).

Person 3 mit 2 CARs und 4 CAMs: Bei dieser weiblichen 40-jährigen Probandin verlaufen die Morgenreaktionen nicht wie erwartet (Abbildung 15). Die Probandin berichtete,

Konsistenz der Profilgestalt

unter Arthrose im Fußballen zu leiden. Sie nahm außerdem abends ein antiepileptisches Medikament ein [2×200 mg/d Finlepsin (Carbamazepin)].

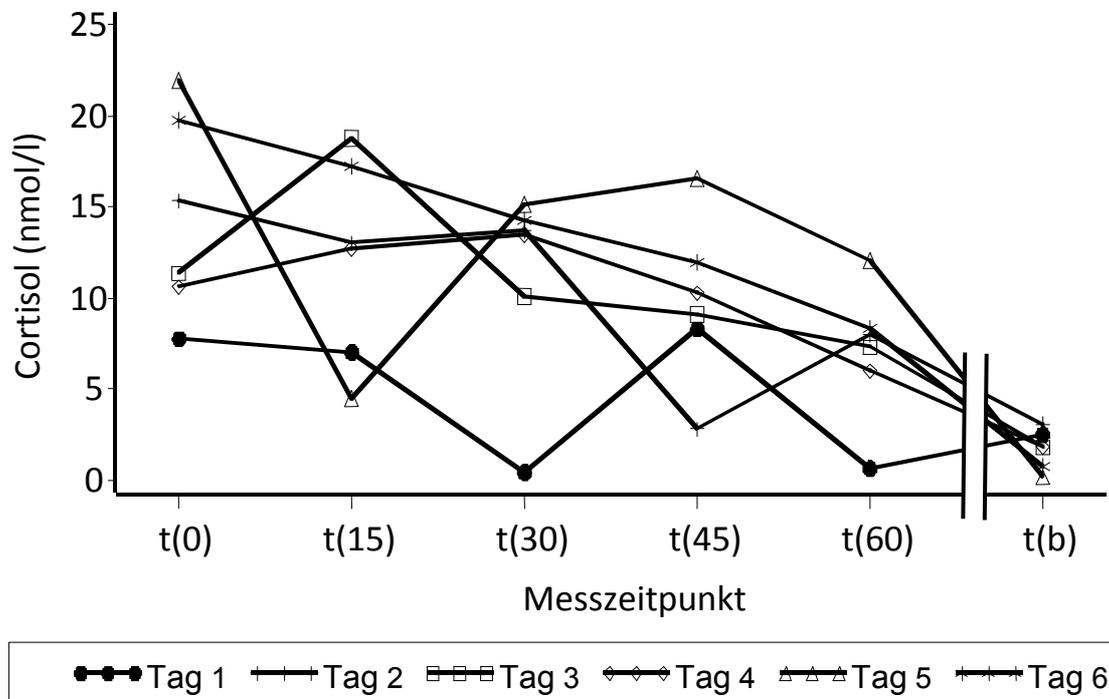


Abbildung 15: Cortisoltagessprofile einer Person mit 2 CARs und 4 CAMs (b)

6 Cortisoltagessprofile (Cortisol in nmol/l) über die 6 Messzeitpunkte [t(0) - t(b)] einer Person mit 2 CARs (Cortisolaufwachreaktionen) und 4 CAMs (Cortisolabendminima).

Person 4 mit 3 CARs und 5 CAMs: Der männliche 26-jährige Proband berichtete keine gesundheitlichen Probleme. Die einzige Ausnahme bestand in der Einnahme von Antihistaminen (Cetirizin) aufgrund einer allergischen Rhinitis. Während 5 Abendwerte bis auf eine Abweichung (Tag 2, Abbildung 16) das Tagesminimum darstellen, weichen 3 CARs von der zu erwartenden Gestalt ab. Bei 2 der 3 Tage ohne CAR handelte es sich um arbeitsfreie Tage. Der Proband berichtete aufgrund seines 3-jährigen Kindes schlecht zu schlafen.

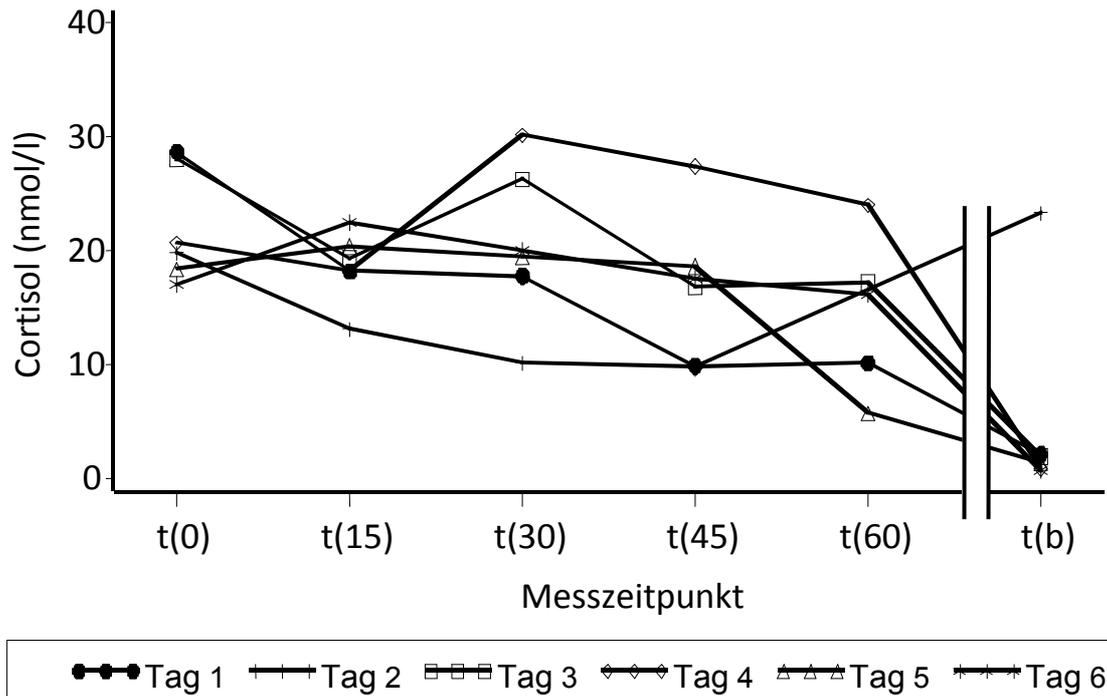


Abbildung 16: Cortisoltagessprofile einer Person mit 3 CARs und 5 CAMs

6 Cortisoltagessprofile (Cortisol in nmol/l) über die 6 Messzeitpunkte [t(0) - t(b)] einer Person mit 3 CARs (Cortisolaufwachreaktionen) und 5 CAMs (Cortisolabendminima).

c) Subjektives Stresserleben

Für die weiteren Analysen wurde das Kriterium von mindestens 4 Tagen mit CAR und CAM für einen regelgerechten Profilverlauf gesetzt. Somit wurden die oben dargestellten extremen Fälle aus der weiteren Analyse ausgeschlossen. Tabelle 5 zeigt die deskriptive Statistik der Stressmaße.

Tabelle 5: Deskriptive Statistik der verwendeten Stressmaße

	N	MW	Med	SD	Range
Stressreaktivität (SRS)	88	58,07	59	6,07	45 - 74
Stressresilienz (SR)	89	56,64	61	10,53	20 - 77
Chronisches Stresserleben (TICS-SSCS)	87	15,34	15	8,27	0 - 36

N: Anzahl der Personen; MW: Mittelwert; Med: Median; SD: Standardabweichung.

Die Stressmaße korrelieren signifikant miteinander. Die Stressreaktivität (SRS) korreliert mit der Stressresilienz mit $r_p = -0,27$ ($p = 0,012$) und dem chronischen Stresserleben

Konsistenz der Profilgestalt

(TICS-SSCS) mit $r_p = 0,3$ ($p = 0,0006$). Auch die Stressresilienz und das chronische Stresserleben weisen einen signifikanten Zusammenhang auf $r_p = -0,24$ ($p = 0,029$). In Tabelle 6 ist die Mixed-Modell Analyse für wiederholte Messungen zur Bestimmung des Effektes der Konsistenz (Anzahl von CARs, CAMs oder der Kombination aus CAR und CAM) auf die subjektiven Stressmaße (SRS, SR, TICS-SSCS) dargestellt. Die Analyse ergibt für keines der Stressmaße einen signifikanten Haupteffekt der Konsistenz der Cortisolaufwachreaktion, des Cortisolabendminimums oder der Kombination von beiden.

Tabelle 6: Zusammenhang zwischen Konsistenz und Stressmaßen

Abhängige Variable	Effekt	NDF	DDF	F	p
Stressreaktivität (SRS)	CAR	2	55	0,93	0,40
	CAM	2	55	0,36	0,7
	CAR × CAM	4	55	0,96	0,44
Stressresilienz (SR)	CAR	2	56	0,31	0,73
	CAM	2	56	0,06	0,94
	CAR × CAM	3	56	0,05	0,99
Chronisches Stresserleben (TICS-SSCS)	CAR	2	55	0,58	0,56
	CAM	2	55	0,35	0,70
	CAR × CAM	4	55	1,16	0,34

Mixed-Model Analyse für wiederholte Messungen zur Bestimmung des Effektes der Konsistenz (CAR, CAM, CAR × CAM) auf die subjektiven Stressmaßen (SRS, SR, TICS-SSCS). CAR: Cortisolaufwachreaktion; CAM: Cortisolabendminimum; NDF: Zählerfreiheitsgrad; DDF: Nennerfreiheitsgrad; F: Testwert der Mixed-Model Analyse; p: Signifikanz der Analyse.

d) Verteilungseigenschaften des Cortisolaufwacheswertes $c[t(0)]$

Auf Basis der in Kapitel 2.3.d) dargestellten Verteilungseigenschaften der Cortisolwerte ergab sich für den Wert 30 Minuten nach dem Erwachen eine weitgehende Normalverteilung. Durch die gängige Log-Transformation verschlechterten sich die Verteilungseigenschaften, während sie sich bei den Abendwerten aufgrund der linksschiefen Verteilung als sinnvoll erwies. Die Verteilung der Cortisolkonzentrationen für den Wert direkt nach dem Erwachen $c[t(0)]$ ist in Abbildung 7 für a) die Rohwerte und b) die log-transformierten Werte dargestellt. Ähnlich wie beim Abendwert ist die Verteilung der Cortisolkonzentrationen linksschief, jedoch in einem deutlich geringeren Ausmaß (Schiefe = 1,8; Kurtosis = 6,41). Dies geht hauptsächlich auf die vermehrt niedrigen Werte nach dem Aufwachen vor der Cortisolaufwachreaktion zurück. Die Log-

Konsistenz der Profilgestalt

Transformation führt zu einer symmetrischeren Verteilung (Schiefe = -0,48; Kurtosis = 0,88). Zum Vergleich der Ergebnisse werden die statistischen Kennwerte im Folgenden sowohl für die Rohwerte (nmol/l) als auch für die log-transformierten Werte angegeben.

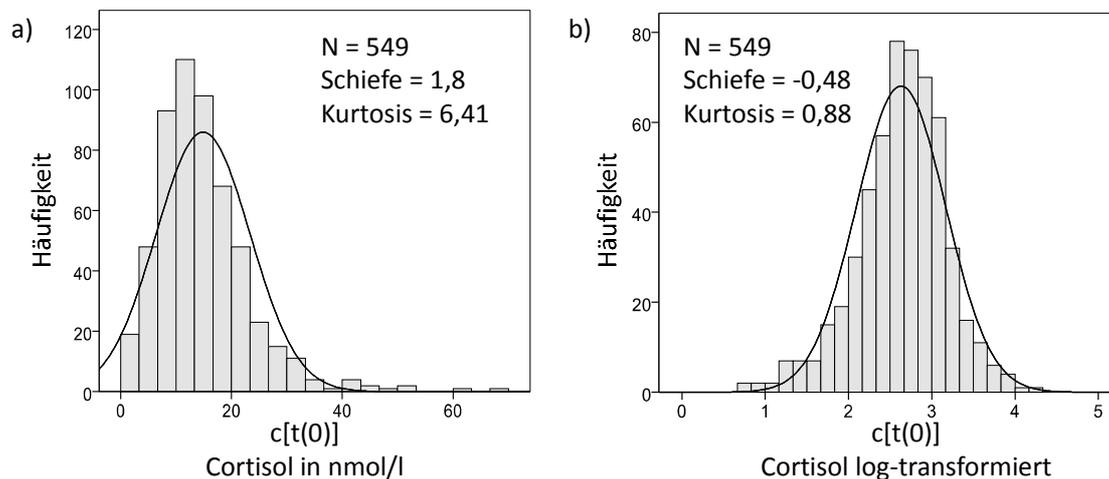


Abbildung 17: Häufigkeitsverteilung des Aufwachwertes $c[t(0)]$

Häufigkeitsverteilung des Cortisolwertes direkt nach dem Aufwachen $c[t(0)]$ über alle Personen (96) und Tage (6); links (a) in nmol/l, rechts (b) log-transformiert. Die durchgezogene Kurve stellt die entsprechende Normalverteilung dar. 27 Cortisolwerte fehlen.

e) Gruppenanalyse qualitativer Profilkriterien

456 (86,20%) von insgesamt 529 Profilen zeigen eine CAR und 73 (13,80%) keine CAR. Abbildung 18 illustriert die mittlere Cortisolausschüttung zwischen Tagen mit (durchgezogene Linie) und ohne (gestrichelte Linie) CAR. Die durchschnittlichen Profile ohne eine CAR beginnen mit einem durchschnittlichen Cortisolwert von $MW = 20,87$ ($SD = 11,16$) auf einem höheren Niveau als Profile mit CAR ($MW = 13,84$; $SD = 7,47$) (Cortisol in nmol/l: $t = 6,9$; $p < 0,0001$ / log-transformierte Werte: $t = 6,24$; $p < 0,0001$). Profile mit vs. ohne CAR unterscheiden sich nicht signifikant im Abendniveau (Cortisol in nmol/l: $t = 0,58$; $p = 0,56$ / log-transformierte Werte: $t = 0,37$; $p = 0,71$).

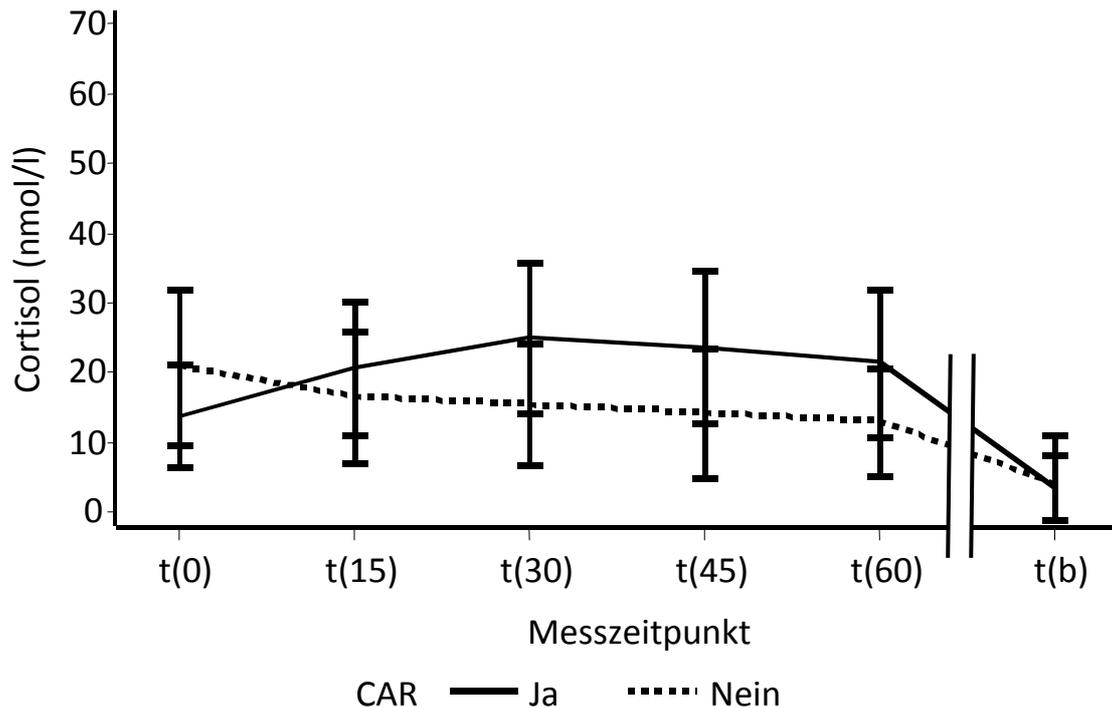


Abbildung 18: Durchschnittliche Cortisol Tagesprofile für Tage mit und ohne CAR

Die durchgezogene Linie stellt das durchschnittliche Cortisol Tagesprofil (Cortisol in nmol/l) über die 6 Messzeitpunkte [t(0) - t(b)] für 529 Tagesprofile mit CAR (Cortisolaufwachreaktion) dar, während die gestrichelte Linie das durchschnittliche Cortisol Tagesprofil (Cortisol in nmol/l) über die 6 Messzeitpunkte [t(0) - t(b)] über 73 Profile ohne CAR beinhaltet. Für die Fehlerbalken wurde die Standardabweichung verwendet.

473 (91,49%) von 517 Profilen weisen ein CAM auf und 44 (8,51%) zeigen kein CAM. In Abbildung 19 sind die Verläufe für die Tage mit CAM (durchgezogene Linie) und ohne CAM (gestrichelte Linie) dargestellt. Im Gegensatz zu Profilen ohne CAR starten Profile ohne CAM im Durchschnitt leicht niedriger (MW = 14,46; SD = 14,38) als Profile mit einem CAM (MW = 14,94; SD = 7,74) (Cortisol in nmol/l: $t = -0,35$; $p = 0,73$ / log-transformierte Werte: $t = -3,38$; $p = 0,0008$). Während der Unterschied bei Verwendung der Rohwerte (nmol/l) nicht signifikant wird, weist der t-Test auf Basis der log-transformierten Werte ein signifikantes Ergebnis aus. Dies macht einen deutlichen Einfluss der Transformation für die Interpretation der Cortisol Daten deutlich, so dass deren Verwendung genauestens geprüft werden muss. Wie zu erwarten enden die Profile mit einem CAM deutlich höher (MW = 14,6; SD = 18,45) als Profile ohne CAM (MW = 2,8; SD = 2,63) (Cortisol in nmol/l: $t = 12,7$; $p < 0,001$ / log-transformierte Werte: $t = 12,56$; $p < 0,001$).

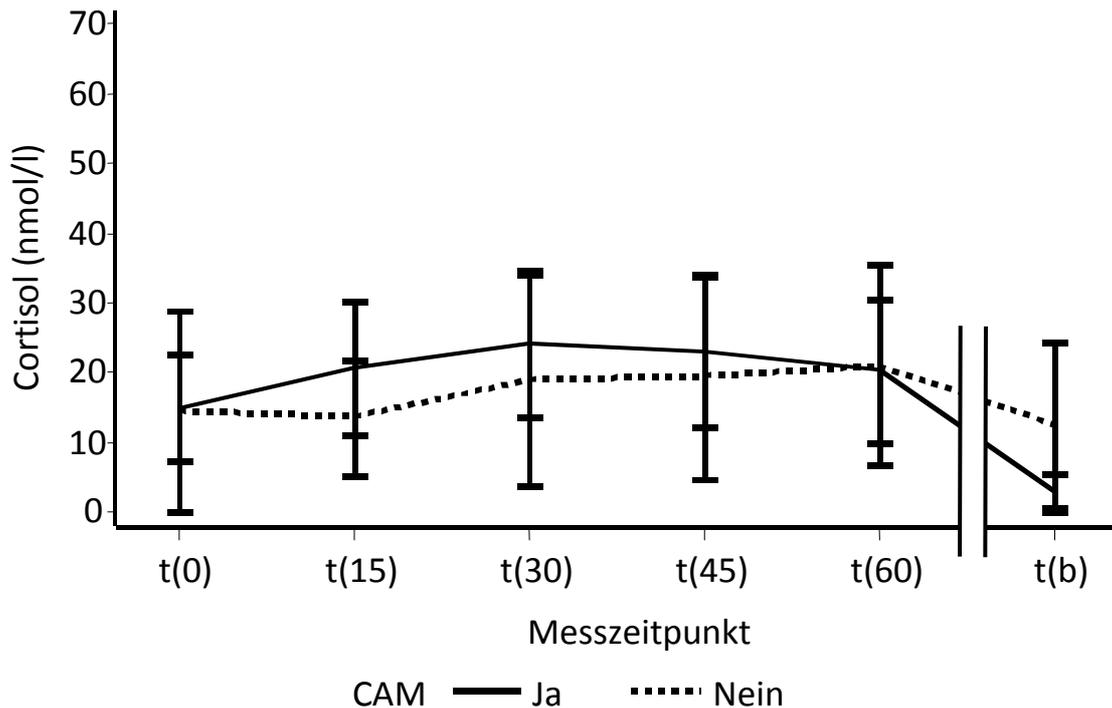


Abbildung 19: Durchschnittliche Cortisoltagessprofile für Tage mit und ohne CAM

Die durchgezogene Linie stellt das durchschnittliche Cortisoltagessprofil (Cortisol in nmol/l) über die 6 Messzeitpunkte [t(0) - t(b)] für 473 Tagesprofile mit CAM (Cortisolabendminimum) dar, während die gestrichelte Linie das durchschnittliche Cortisoltagessprofil (Cortisol in nmol/l) über die 6 Messzeitpunkte [t(0) - t(b)] über 44 Profile ohne CAM beinhaltet. Für die Fehlerbalken wurde die Standardabweichung verwendet.

Arbeitstage starten mit einem durchschnittlichen Cortisolniveau von MW = 14,61 (SD = 8,99) niedriger als freie Tage mit einem durchschnittlichen Cortisolniveau von MW = 15,44 (SD = 7,3) (Cortisol in nmol/l: $t = 1,07$; $p = 0,28$ / log-transformierte Werte: $t = 2,22$; $p = 0,027$). Auch hier ist die Interpretation der Ergebnisse abhängig von der Log-Transformation. Der Unterschied wird bei Verwendung der Log-Transformation und somit den symmetrischer verteilten Daten signifikant.

Mit Hilfe von Kontingenztabelle wurde der Einfluss von Arbeitstagen vs. freien Tagen auf die qualitativen Profilkriterien (Tage mit "richtiger" und "falscher" CAR) untersucht. Für die CAR zeigte sich ein Zusammenhang ($\chi^2 = 4,97$; $p = 0,03$). An Arbeitstagen besaßen 83,59% der Cortisoltagessprofile eine CAR, an freien Tagen nur 75,80%. Für das CAM ließ sich kein Unterschied zwischen Arbeitstagen (83,59% mit CAM) und freien Tagen (86,02% mit CAM) feststellen.

Konsistenz der Profilgestalt

Auch in Bezug auf die Aufwachzeit (Tabelle 7) ließ sich ein signifikanter Effekt auf die CAR finden. Die durchschnittliche Aufwachzeit an Tagen mit CAR war früher (MW = 07:06; SD = 2:49) als an Tagen ohne CAR (MW = 07:49; SD = 2:32) ($t = 2,05$; $p = 0,04$). Für das Auftreten des CAM zeigte sich kein Unterschied in der Aufwachzeit ($t = -0,50$; $p = 0,62$).

Tabelle 7: Zusammenhang Aufwachzeit und Auftreten von CAR und CAM

	CAR					CAM				
	Ja		Nein		t/p	Ja		Nein		t/p
	MW	SD	MW	SD		MW	SD	MW	SD	
Aufwachzeit	07:06	2:49	07:49	2:32	2,05/ 0,04	07:13	2:38	06:59	4:04	-0,50/ 0,62

T-Test Mittelwertvergleich zwischen der Aufwachzeit von Tagen mit CAR (Cortisolantwortreaktion) und ohne CAR sowie analog zwischen Tagen mit CAM (Cortisolabendminimum) und ohne CAM; MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung; t: Testwert des t-Test; p: Signifikanz des t-Test.

3.4. Diskussion

Bei der 6-tägigen Messung weisen die meisten Probanden dieser Stichprobe mindestens 4 CAR (94,88%) und/oder CAM (98,39%) auf. Dementsprechend besteht die Differenzierung darin, ob 4, 5 oder 6 CAR und/oder CAM vorliegen. Auf Basis der Einzelfallanalysen lassen sich Hypothesen in Bezug auf die Gründe für stärkere Abweichungen generieren. Es wurde der Einfluss folgender Faktoren vermutet: somatische Belastung vor allem durch Schmerzen, psychische Belastung (depressive Symptome und Angst), Arbeitsbelastungen, Einnahme von Medikamenten, Aufwachzeitpunkt, Schlafprobleme und Arbeits- vs. freie Tage. Auch wenn insgesamt nicht klar gesagt werden kann, wie viele CAR und CAM eine Person haben muss, damit man von einem regulären Profil sprechen kann, ist es wichtig für die Diagnostik von euythmer vs. dysregulierter Cortisolaktivität stabile Ausreißerregeln zu etablieren. Dies dient dem Ziel Personen herauszufiltern, die grob abweichende Profile beispielsweise aufgrund von Medikamenteneinnahme aufweisen. Vor allem der Einfluss von Medikamenten muss für jeden Einzelfall geprüft werden. Die dritte Person nahm beispielsweise die anti-epileptische Medikation Carbamazepin ein. Einzelne Hinweise weisen auf eine Beeinflussung der HHN-Achse durch die Einnahme von Carbamazepin hin (Künzel et al., 2003; Rubinow et al., 1986). Es kann angenommen werden, dass sich diese Substichprobe (4 oder mehr CAR

und/oder CAM bei 6-tägiger Messung) aus einer mehr oder weniger homogenen Population “physiologischer” Cortisolprofile generiert.

Der vermutete Zusammenhang zwischen einer niedrigen Konsistenz und einem erhöhten Stresserleben ließ sich nicht bestätigen. Die subjektiven Stresswerte unterschieden sich nicht in Zusammenhang mit der Anzahl von CARs und CAMs (4, 5 oder 6). In der Literatur findet man häufig Berichte über die Diskrepanz zwischen selbstberichteten Stressniveaus und der Speichelcortisolreaktion (Hjortskov et al., 2004). Dickerson und Kemeny (2004) finden in einer Meta-Analyse keinen Zusammenhang zwischen dem subjektiven Stresserleben und der Cortisolausschüttung. In einer Studie von Wellens und Smith (2006) führt die Kombination aus zeitlichen (Schichtarbeit, Nachtarbeit, lange Arbeitszeiten, unvorhersehbare Stundenanzahl) und physikalischen (Einatmen oder Berühren von gefährlichen Substanzen, laute Umgebung) Stressoren zu einem höheren Cortisolniveau, während sie auf die parallel erhobene Stimmung der Probanden (visuelle Analogskala) keinen Einfluss hatte. Auch Häusser et al. (2011) können eine gesteigerte Cortisolsekretion bei einer hohen Jobanforderung gepaart mit einer niedrigen Kontrolle über die Arbeitsbedingungen finden, aber keinen Unterschied im subjektiven Wohlbefinden. In einer weiteren Meta-Analyse (Denson et al., 2009) besteht kein Zusammenhang zwischen globalen Stimmungszuständen und der Cortisolausschüttung. Die Autoren vermuten zwar einen Einfluss von Emotionen und Bewertungen auf die HHN-Achse, sehen diese jedoch als zu komplex an, um einen Zusammenhang zu globalen Messungen der subjektiven Stimmung und dem Stresserleben zu finden. Insgesamt wurde in allen Studien eine Diskrepanz zwischen der physiologischen Stressreaktion und dem subjektiv erlebten Stresszustand bzw. der Stimmung gefunden. Dementsprechend könnten durch chronischen Stress entstandene Veränderungen in der Cortisolprofilgestalt keine Entsprechung in subjektiven Stressindikatoren finden.

Tage ohne CAR wiesen im Kontrast zu Tagen mit CAR im Durchschnitt ein signifikant höheres Cortisolniveau am Morgen und einen späteren Aufwachzeitpunkt auf. Zudem handelte es sich signifikant häufiger um freie Tage als um Arbeitstage. Hierfür sind verschiedene Erklärungen möglich. Das Entnahmeprotokoll könnte an freien Tagen aufgrund geringerer Morgenroutine und Strukturiertheit des Tagesablaufes schlechter eingehalten worden sein. Ein geringerer Druck am Morgen aufzustehen, macht es den Probanden möglich, nach dem ersten Erwachen zu dösen, ohne sofort eine Probennahme vorzunehmen. So kann der Cortisolanstieg verpasst werden. Für diese Hypothese

spricht der im Durchschnitt niedrigere erste Cortisolwert an Arbeitstagen im Vergleich zu den freien Tagen. Obwohl wir wie üblich Compliance-Monitore benutzten, ist der Messzeitpunkt trotzdem noch vom Selbstbericht der Probanden abhängig, da die Verzögerung zwischen dem ersten Erwachen und der Cortisolmessung nicht erfasst wird. Bei Dahlgren et al. (2009) blieben Probanden an Tagen mit einer negativen CAR nach dem Erwachen länger im Bett liegen. Die Autoren sehen den kritischen Punkt in einer Phase des Dösens vor der ersten Probennahme. Eine weitere Erklärungsmöglichkeit wäre das spätere Aufstehen selbst (Arbeitstag: MW = 06:47, SD = 02:57; freier Tag: MW = 08:00, SD = 01:57; $\text{Chi}^2 = 45,62$, $p < 0,0001$). Zur Verbindung zwischen dem Niveau der ersten Cortisolmessung und der Aufwachzeit liegen unterschiedliche Ergebnisse vor. In einigen Studien führte ein frühes Erwachen zu einem dynamischeren Cortisolprofil als bei späterem Erwachen (Federenko et al., 2004; Edwards et al., 2001). Auch in dieser Studie zeigte sich bei einer sehr großen Variation der Aufwachzeit ein signifikanter Zusammenhang.

Insofern die CAR den Organismus tatsächlich für kommende Herausforderungen vorbereitet, könnte die niedrigere (erwartete) Arbeitslast an freien Tagen auch die Wahrscheinlichkeit für ein Ausbleiben der CAR erhöhen. Für die Morgenreaktion scheint der Unterschied zwischen Arbeitstagen und freien Tagen sehr relevant zu sein. Kunz-Ebrecht et al. (2004) fanden eine größere CAR an Arbeitstagen als an freien Tagen und nehmen die Antizipation eines Arbeitstages als Ursache für die gesteigerte Reaktion an. Personen mit einem hohen Niveau wahrgenommenen chronischen Arbeitsstresses zeichnen sich bei Schlotz et al. (2004) durch einen stärkeren Anstieg und ein höheres mittleres Cortisolniveau nach dem Aufwachen an Wochentagen, aber nicht am Wochenende, aus. Laut Hellhammer et al. (2007) wird die CAR an freien Tagen stärker durch Situationsfaktoren bestimmt als an Arbeitstagen. Durch den festen Stundenplan an Arbeitstagen wird die intraindividuelle Variation situationaler Faktoren reduziert. Dies mag bei einem konstanten Tagesablauf stimmen; bei einem häufigen Wechsel der Aufstehzeiten, beispielsweise durch Schichtdienst, ist jedoch auch an Arbeitstagen ein starker Einfluss situationaler Komponenten zu vermuten. Insgesamt scheint das Vorhanden- bzw. Nicht-Vorhandensein einer CAR, ähnlich wie deren Größe und Dynamik, stark von Umwelteinflüssen bestimmt zu sein. Dadurch wird die Identifikation reliabler Prämorbiditätsindikatoren unter realen Lebensbedingungen erschwert. Bei einer Felderhebung können kaum alle situationalen Einflüsse ökonomisch kontrolliert werden.

Konsistenz der Profilstalt

Tage ohne CAM starten mit einem niedrigeren Cortisolniveau und die Morgenreaktion ist abgeflacht. Es scheint als sei an Tagen ohne CAM der Tagesrhythmus generell weniger stark ausgeprägt. Eine niedrige CAM-Konsistenz könnte auf ein generell niedrigeres Cortisolniveau zurückgehen, das einen weniger stark ausgeprägten Tagesrhythmus bedingt. Es zeigte sich kein Unterschied zwischen Arbeitstagen und freien Tagen; der Einnahmezeitpunkt der ersten Probe spielte ebenfalls keine Rolle für den CAM. Bedingt durch den als relativ kontinuierlich angenommenen Cortisolabfall über den Tag, ist die zeitliche Entnahme der Probe am Abend weniger kritisch als die Erfassung der Cortisolkonzentrationen am Morgen im Rahmen der dynamischen CAR. Nach diesen Ergebnissen scheint der CAM deutlich robuster gegenüber Umgebungseinflüssen zu sein. Er könnte sich daher als relativ überdauernder Dysregulationsmarker (Traitmarker) für die Felddiagnostik eignen, vorausgesetzt, dass er mit entsprechenden prämorbidem Indikatoren und Risikofaktoren zusammenhängt.

Für die Erfassung eines zuverlässigen Prämorbiditätsindikators im Rahmen einer Felderhebung unter normalen Arbeitsbedingungen scheinen die situationalen Einflüsse auf die CAR zu groß zu sein. Die Ergebnisse ähneln denen von Rydsedt et al. (2008). Auch sie finden einen Unterschied in der Morgenreaktion zwischen Arbeitstagen und freien Tagen und führen diesen auf die starke Beeinflussung der Morgenreaktion durch die aktuell erwartete Arbeitslast zurück. Sie fanden keinen Einfluss der von ihnen erfassten chronischen Arbeitslast auf die Morgenreaktion, aber auf die Cortisolabendwerte. Dies bestätigt das Ergebnis der vorliegenden Studie. Die Abendcortisolwerte unterscheiden sich nicht zwischen Arbeitstagen und freien Tagen und könnten sich als ein stabilerer Indikator für chronische Stressbelastung erweisen als die Morgenreaktion. In einem weiteren Schritt wird daher untersucht, ob das Abendcortisol mit den potentiellen Einflussfaktoren zusammenhängt, die sich bei der Analyse der extremen Fälle ergeben haben.

4. Cortisolniveau vor dem Schlafengehen – Zusammenhang zu den überdauernden Faktoren Geschlecht, Alter, Arbeitsbelastung, psychische Symptome, körperliche Beschwerden und Angst

4.1. Cortisolniveau vor dem Schlafengehen als überdauernder Faktor

In diesem Kapitel wird untersucht, welche überdauernden Faktoren mit der über 6 Tage gemittelten Cortisolsekretion am Abend in Zusammenhang stehen. Hierbei werden das Geschlecht, das Alter, Belastungen durch Arbeitsbedingungen, körperliche Beschwerden, psychische Symptome und Angst (Trait) betrachtet. Das zirkadiane Muster der täglichen Cortisolsekretion beinhaltet ein Absinken der Ausschüttung über den Tagesverlauf und wird als robust angesehen. Erwartungsgemäß sollte bei einem gesunden Cortisolprofil am Abend ein geringes Cortisolniveau vorliegen. Ein im Durchschnitt erhöhtes Abendcortisolniveau könnte ein erstes Anzeichen für eine Dysregulation bzw. einen Verlust oder eine Abschwächung des zirkadianen Rhythmus der HHN-Achse darstellen.

a) Geschlechtsunterschiede & Alter

Geschlechtsunterschiede in der Funktionsweise der HHN-Achse wurden häufig untersucht. In einem Review fassen Kudielka und Kirschbaum (2005) die Forschungsergebnisse zusammen. Männer scheinen eine höhere Stressreaktivität aufzuweisen und auf psychologische Stressoren mit einer höheren Cortisolausschüttung zu reagieren als Frauen. Zudem scheinen sich Stressreaktionen zwischen Männern und Frauen auch stressorenspezifisch, im Sinne einer stärkeren Reaktion von Frauen auf interpersonale Stressoren, zu unterscheiden. Kunz-Ebrecht et al. (2004) finden bei Frauen an Arbeitstagen eine größere Cortisolaufwachreaktion (CAR) als bei Männern, während sich an freien Tagen kein Unterschied zwischen den Geschlechtern zeigte. Die Autoren verweisen als potentielle Erklärung auf Barnett und Hyde (2001), die in ihrer Arbeit eine Theorie über den Zusammenhang von Paarbeziehungen und der Koordination von Arbeits- und Familienaufgaben aufstellen. Sie postulieren einen weiterhin bestehenden Unterschied in der investierten Zeit für Kinderbetreuung und Haushaltstätigkeiten. Trotz Angleichung der Zeit für bezahlte Arbeitstätigkeiten seien Frauen im Durchschnitt stärker in Haushaltstätigkeiten eingebunden. Sollten Frauen durch eine Doppelbelastung

auch nach der Arbeit stärker in Haushaltspflichten und/oder die Kinderbetreuung eingebunden sein, könnte dies zu einem geringeren Abfall des Cortisolniveaus nach der Arbeitszeit führen.

Für einen Einfluss des Alters liegen Befunde vor, nach denen sich die Cortisolsekretion durch eine Beeinträchtigung der Feedbackinhibition der HHN-Achse über die Zeit verändert (Van Cauter et al., 1996). Heaney et al. (2012) finden bei Personen zwischen 72 und 86 Jahren ein höheres Cortisoltagesniveau als bei Personen zwischen 65 und 71 Jahren. Speziell bezogen auf die Cortisolsekretion am Abend, wurden auch dort gesteigerte Abendniveaus bei älteren, im Vergleich zu jüngeren, Personen gefunden (Vreeburg et al., 2009; Giordano et al., 2005; Deuschle et al., 1997a).

b) Bewertung von Arbeitsplatzmerkmalen

Wie in Kapitel 3 gefunden und diskutiert, lässt sich in vielen Studien kein Zusammenhang zwischen der physiologischen Stressreaktion und verschiedenen Maßen des subjektiven Stresserlebens finden. Daher soll an dieser Stelle die Bewertung von Arbeitsplatzmerkmalen, statt des subjektiven Stresserlebens, als Indikator herangezogen werden. Ein Anstieg der Cortisolausschüttung auf einen akuten Stressor wurde unter Laborbedingungen häufig untersucht und nachgewiesen. Meist werden akute psychophysiologische Veränderungen während bzw. nach einer kurzen Stressepisode unter standardisierten Bedingungen (z.B. Halten einer öffentlichen Rede, Lösen mentaler Arithmetikaufgaben, soziale Interaktion) erfasst. Einer der bekanntesten psychosozialen Provokationstests zur Untersuchung psychophysiologischer Stressreaktionen im Labor, ist der Trier Social Stress Test (TSST, Kirschbaum et al., 1993).

Ob und in welchem Ausmaß unter natürlichen Bedingungen gemessene Belastungen durch Arbeitsplatzmerkmale einen Einfluss auf die Cortisolausschüttung haben, wird eher kontrovers diskutiert. Hansen et al. (2009) untersuchen in einer Meta-Analyse den Zusammenhang zwischen der psychosozialen Arbeitsumgebung und physiologischen Blut- und Urin-Parametern. Für die Cortisolausschüttung finden sie sowohl Studien mit positiven, negativen, als auch keinen Assoziationen. Ihrer Ansicht nach könnten die inkonsistenten Ergebnisse auf die unterschiedlichen verwendeten Erhebungszeitpunkte in Kombination mit dem charakteristischen Cortisoltagesrhythmus zurückzuführen sein. Studien die einen Zusammenhang zwischen der Cortisolsekretion und der Arbeitsbelas-

tung finden konnten, unterscheiden sich z.T. sehr stark in der Operationalisierung von Belastungen sowie den untersuchten Parametern der Cortisolausschüttung. In der oben bereits kurz dargestellten Studie von Wellens und Smith (2006) finden die Autoren ein höheres Cortisolniveau (erfasst am Morgen und am Abend) zwischen Personen, die eine Kombination aus zeitlichen (Schichtarbeit, Nachtarbeit, lange Arbeitszeiten, unvorhersehbare Stundenanzahl) und physikalischen (Einatmen oder Berühren von gefährlichen Substanzen, laute Umgebung) Stressoren angeben und Personen, die keinen bzw. nur einen dieser Stressoren berichten. Vor allem die Kumulation verschiedener Stressoren könnte physiologische Stressreaktionen auslösen. Eine hohe Jobanforderung gepaart mit einer niedrigen Kontrolle über die Arbeitsbedingungen im Sinne des Job Demand-Control Modells (Karasek, 1979), führt bei Häusser et al. (2011) zu einer gesteigerten Cortisolsekretion. Cohen et al. (2006) verwenden den sozioökonomischen Status (Einkommens- und Bildungsstatus) als einen Marker für eine höhere Stressexposition. Sie finden eine Assoziation zwischen einem niedrigen Status und einem erhöhten Abendcortisolniveau. Auch Schnorpfeil et al. (2003) untersuchen den Zusammenhang zwischen Arbeitsbedingungen und physiologischen Parametern. Sie verwenden zur Erfassung der allostatistischen Last insgesamt 14 verschiedene Indikatoren (Body-Mass-Index, Taille-Hüfte-Verhältnis, systolischen und diastolischen Blutdruck, C-reaktives Protein, Tumornekrosefaktor- α , High-Density-Lipoprotein-Cholesterin, Cholesterin, Dehydroepiandrosteronsulfat, glycosyliertes Hämoglobin, Cortisol (Urin), Adrenalin, Noradrenalin, Albumin). Diese Indikatoren bringen sie mit den von ihnen identifizierten 3 Faktoren (Entscheidungsspielraum, Arbeitsbelastung, soziale Unterstützung) der „Salutogenetischen Subjektiven Arbeitsanalyse“ (SALSA) von Rimann und Udrys (1997) in Beziehung. Sie finden nur einen Zusammenhang zwischen den physiologischen Parametern und der Arbeitsbelastung.

Insgesamt liegen, trotz zum Teil inkonsistenter Ergebnisse, Hinweise für eine Assoziation zwischen im Feld erfasste Arbeitsstressoren und einem Anstieg der basalen Cortisolsekretion vor.

c) **Psychische Symptome & körperliche Beschwerden**

Für eine Reihe von psychischen Störungen und körperlichen Erkrankungen wird eine Veränderung der Cortisolsekretion diskutiert. Dabei wird häufig eine Stichprobe gesunder Probanden im Vergleich zu Probanden mit einer manifesten Erkrankung betrachtet.

Da eine ätiologische Relevanz von Dysregulationen der HHN-Achse, speziell eine Veränderung in der Sekretion von Glucocorticoiden, für Depressionen angenommen wird, wurde dieser Bereich intensiv erforscht. Bei Ratten führt die chronische Gabe von Corticosteron, das wichtigste Glucocorticoid bei Nagern, zu einem Anstieg von depressivem und ängstlichem Verhalten. Zudem kommt es zu einer Unterbrechung des Tagesrhythmus von ACTH, Corticosteron und der Glucosekonzentration (Donner et al., 2012). Auch beim Menschen besteht die am konsistentesten berichtete physiologische Anomalität bei Depressionen in der Hypersekretion von Cortisol. Zusätzlich wird das Cushing Syndrom, bei dem die Erkrankten eine extrem gesteigerte Cortisolsekretion aufweisen, mit einem höheren Risiko für Depressionen in Verbindung gebracht (Pereira et al., 2010). Mannie et al. (2007) finden eine Hypersekretion bei genetischer Vorbelastung auch ohne eigene Erkrankung. Peeters et al. (2004) weisen bei Patienten mit einer Majoren Depression stärkere Schwankungen (niedrigere Autokorrelation) in den Cortisolwerten über den Tag hinweg nach als bei gesunden Kontrollprobanden. Zudem wiesen Probanden mit einer Majoren Depression in einer Studie von Yehuda et al. (1996) signifikant höhere Abendwerte auf als gesunde Probanden. Die Autoren nehmen eine gesteigerte Frequenz der pulsatilen HHN-Achsenaktivität als Ursache an. Die Frequenz der Cortisolpulse während des Abends scheint bei depressiven Menschen erhöht zu sein (Deuschle et al., 1997b). Auch bei Personen mit einer komplizierten Trauerreaktion ließ sich im Vergleich zu Personen mit einer regulären Trauerreaktion eine flachere Kurve und ein erhöhter Abendwert feststellen (O'Connor et al., 2012). Um die Dysregulation der HHN-Achse bei Depressionen messen zu können, wurde der Dexamethason/Corticotropin-Releasing-Hormon-Test (DEX/CRH-Test) entwickelt. Bei diesem Test wird die Regulationsfähigkeit des Stresshormonsystems durch die Gabe des supprimierenden synthetischen Glucocorticoids Dexamethason in Kombination mit einer Stimulation des Systems durch CRH getestet. Bei vielen Personen mit einer Majoren Depression steigt bei diesem Test die Cortisolsekretion, im Vergleich zu gesunden Personen, an. Als Ursache wird eine Beeinträchtigung des Corticosteroid-Rezeptors ange-

nommen. Für eine genaue Darstellung des Tests und dessen Interpretation siehe Holsboer (2000, 2001).

Im Kontrast dazu werden Erkrankungen, bei denen eine erhöhte Stresssensitivität, Schmerzen und Erschöpfung einen großen Teil der Symptomatik ausmachen, wie zum Beispiel das chronische Erschöpfungssyndrom, Fibromyalgie, chronische Schmerzen und rheumatische Arthritis häufig mit einer reduzierten Cortisolsekretion (Hypocortisolismus) in Verbindung gebracht (Fries et al., 2005; Heim et al., 2000). Allerdings sind die Befunde hierzu inkonsistent. Di Giorgio et al. (2005) fanden bei Patienten mit einem chronischen Erschöpfungssyndrom im Vergleich zu einer gesunden Kontrollgruppe keinen Unterschied in der Cortisolausschüttung, allerdings ein reduziertes ACTH-Niveau. Während einige Studien einen Zusammenhang zwischen Fibromyalgie und einer reduzierten basalen Cortisolausschüttung nachweisen (Gur et al., 2004; Griep et al., 1998) finden andere Studien keine Veränderung (Catley et al., 2000). Auch Geiss et al. (2012) finden bei Personen mit Fibromyalgie kein reduziertes Cortisolniveau, sondern Hinweise, dass die Interleukin-6 Produktion in zirkulierenden Monozyten bei Patienten mit Fibromyalgie weniger sensitiv auf die durch Glucocorticoide gesteuerte Immunsuppression reagieren. Ebenso sind die Ergebnisse zu chronischen Schmerzen oder Somatisierungsstörungen (mehrere unerklärte körperliche Symptome ohne evidente organische Ursache) widersprüchlich. In einigen Studien wird eine gesteigerte Cortisolausschüttung bei Somatisierungsstörungen (Rief et al., 1998) und in anderen kein Zusammenhang (Rief & Auer, 2000) gefunden.

d) Angst (Trait)

Eine Veränderung der Cortisolsekretion bei Angst wird vor allem im Bereich der Angststörungen untersucht. Eine besondere Betrachtung findet hier die Posttraumatische Belastungsstörung (PTSD). Posttraumatische Belastungsstörungen werden häufig mit einer reduzierten Cortisolausschüttung in Verbindung gebracht (Wessa et al., 2006; Rohleder et al., 2004; Ehlert et al., 2001; Yehuda et al., 1996). In 2 Meta-Analysen von Klaassens et al. (2012) wurden in einem ersten Schritt Studien betrachtet, in denen die Cortisolausschüttung von Personen mit einem Trauma im Erwachsenenalter ohne psychiatrische Erkrankung und gesunde Personen ohne Traumaexposition verglichen wurden. In einem zweiten Schritt wurden Studien zusammengestellt, die Personen mit Trauma ohne psychiatrische Diagnose und PTSD-Patienten verglichen. Die Autoren

finden in beiden Analysen keinen Unterschied in der Cortisolausschüttung zwischen den untersuchten Gruppen.

e) **Klinische vs. präklinische Befunde**

Insgesamt werden bei den meisten berichteten Untersuchungen verschiedene Parameter der Cortisolsekretion zwischen klinisch relevanten Stichproben mit psychischen Symptomen oder körperlichen Beschwerden und gesunden Kontrollprobanden verglichen. Die hier verwendete Stichprobe besteht aus arbeitenden und weitgehend gesunden Probanden. In diesem Kapitel sollen Beanspruchungsindikatoren auf subklinischem Niveau (erste psychische oder körperliche Auffälligkeiten) betrachtet werden. Hierbei spielt keine Rolle, ob die vorliegenden Symptome oder Beschwerden aus einer hohen Arbeitslast resultieren oder unabhängig davon vorliegen. Sie stellen eine zusätzliche Herausforderung für die Bewältigung von Arbeitsaufgaben dar und führen durch eine Akkumulation von Stressoren bzw. einer verstärkten Belastungswahrnehmung der vorliegenden Arbeitsbedingungen zu einer häufigen Aktivierung der HHN-Achse und somit einer gesteigerten Cortisolsekretion. Der Zustand einer langfristigen Veränderung der Cortisolsekretion zu einem Hypocortisolismus bei chronischer Stressexposition durch eine Erschöpfung des Systems wird für diese Stichprobe noch nicht angenommen. Der Zusammenhang zwischen Veränderungen der Cortisolsekretion und einer subklinischen Symptomatik wurde seltener betrachtet. Im Folgenden werden einige Studien dargestellt, die für eine erhöhte Cortisolausschüttung bei gesteigerter Belastung, psychischen Symptomen und körperlichen Beschwerden sprechen.

Rief und Auer (2000) finden einen signifikanten Zusammenhang zwischen dem Niveau der Cortisolwerte am Nachmittag und depressiven Symptomen (kein Zusammenhang zum Niveau der Cortisolwerte am Morgen). Unter der Perspektive der positiven Psychologie weisen bei Lindfors und Lundberg (2002), allerdings bei einer sehr kleinen gesunden Stichprobe von 23 Probanden, Personen mit einem hohen psychologischen Wohlbefinden eine niedrigere basale Cortisolausschüttung über den Tag auf als Personen mit einem niedrigen Wohlbefinden. Die Autoren vermuten eine geringere Fähigkeit den Tag zu managen und dementsprechend ein höheres Ausmaß von antizipatorischem Stress bei Personen mit einem niedrigen psychologischen Wohlbefinden. Ähnlich finden Ryff et al. (2006) eine flachere Cortisoltageskurve bei einer Stichprobe älterer Frauen mit höheren Werten im subjektiven Wohlbefinden.

Hinweise für den Übergangszustand einer gesteigerten HHN-Aktivität hin zu einem Hypocortisolismus bei weitverteilten muskuloskelettalen Schmerzen finden Riva et al. (2012). In ihrer Studie besitzen Personen mit regional begrenztem Schmerz (Schulter- und Nackenschmerzen) eine gesteigerte Cortisolaufwachreaktion, während Patienten mit Fibromyalgie eine reduzierte Cortisolaufwachreaktion zeigen.

Auch Angst als Persönlichkeitsmerkmal, vor allem in einer niedrigeren Ausprägung, muss von klinisch auffälligen Angststörungen unterschieden werden. Bei Koh (1998) macht es für die Immunfunktion einen Unterschied, ob ein klinisch relevantes Angstniveau vorliegt (reduzierte Funktion) oder ein subklinisches Niveau (gesteigerte Funktion). Takahashi et al. (2005) finden einen positiven Zusammenhang zwischen Trait-Ängstlichkeit und basalen Cortisolwerten. Auch van Eck et al. (1996) finden einen positiven Zusammenhang zwischen dem Niveau der Cortisolausschüttung und Trait-Angst.

4.2. Methodik

Die Probengewinnung und Cortisolbestimmung entsprechen der Darstellung in Kapitel 2.

a) Stichprobe

Mit Ausnahme der in Kapitel 3 als Ausreißer identifizierten Personen wurde die gleiche Stichprobe wie in Kapitel 2 verwendet. Demnach besitzen alle verbleibenden 92 Personen mindestens 4 Tage mit CAR (Cortisolaufwachreaktion) und CAM (Cortisolabendminimum).

b) Erfasste Variablen

Belastung: Die Arbeitsbelastung wurde mit ausgewählten Skalen des Fragebogens „Salutogenetische Subjektive Arbeitsanalyse“ (SALSA) von Rimann und Udris (1997) erfasst. Dieser Fragebogen misst verschiedene Aspekte subjektiv bewerteter Arbeitsbedingungen (Beispielitem: Es passiert so viel auf einmal, dass man es kaum bewältigen kann.) mit Hilfe einer 5-stufigen Ratingskala (1 = fast nie / trifft überhaupt nicht zu; 5 = fast immer / trifft völlig zu). Es wurden die Skalen verwendet, die in der von Schnorpfeil et al. (2003) durchgeführten Faktorenanalyse (Hauptkomponentenanalyse) eine Ladung von mindestens 0,3 (rotierte Komponentenmatrix, Varimax-Rotation) auf

dem Faktor „Arbeitsbelastung“ aufwiesen. Hierbei handelt es sich in absteigender Reihenfolge um: Arbeitsbelastung durch die Arbeitsaufgabe (6 Items), Belastung durch externe Arbeitsbedingungen (10 Items), belastendes Vorgesetztenverhalten (3 Items), belastendes Sozialklima (3 Items), Unterforderung durch die Arbeitsaufgabe (3 Items).

Beanspruchung: Es wurden verschiedene Aspekte psychischer Symptome und körperlicher Beschwerden gemessen. Depressive Symptome wurden mit der „Allgemeinen Depressionsskala“ (ADS) von Hautzinger & Bailer (1993) erhoben. Sie umfasst mit 20 Items depressive Merkmale (Beispielitem: Während der letzten Woche haben mich Dinge beunruhigt, die mir sonst nichts ausmachen.) die auf einer 4-stufigen Ratingskala (0 = selten oder überhaupt nicht / 3 = meistens, die ganze Zeit) eingeschätzt werden. Mit der Kurzversion der „Symptom-Checkliste“ (SCL-K-9) von Klaghofer und Brähler (2001) wurde anhand von 9 Items (Beispielitem: Wie sehr litten Sie in den letzten 7 Tagen unter Gefühlsausbrüchen, gegenüber denen Sie machtlos waren.) die subjektive Belastung durch psychische Symptome auf einer 5-stufigen Ratingskala (1 = überhaupt nicht / 5 = sehr stark) erfasst. Somatische Symptome wurden mit dem „Patient Health Questionnaire“ (PHQ-15) von Kroenke et al. (2002) erhoben. Bei diesem Fragebogen werden 15 somatische Symptome (Beispielitems: Schwächegefühl, Herzklopfen, Druck- oder Völlegefühl im Bauch etc.) dahingehend auf einer 5-stufigen Ratingskala (0 = gar nicht / 4 = stark) eingeschätzt, wie stark sich die Probanden durch diese Beschwerden belästigt fühlen. Zusätzlich wurde die Erschöpfungsskala der Kurzform des „Gießener Beschwerdeboogens“ (GGB-24) von Brähler et al. (2006) verwendet. Die 6 Items der 5-stufigen Skala (0 = nicht / 4 = stark) erfassen, in wie weit sich Personen durch das Gefühl von Schwäche, ein übermäßiges Schlafbedürfnis, rasche Erschöpfbarkeit, Müdigkeit, ein Gefühl der Benommenheit und Mattigkeit belästigt fühlen. In den Analysen wurden für diese Skala alters- und geschlechtsbereinigte T-Werte verwendet.

Angst als Trait: Angst als Persönlichkeitsmerkmal wurde mit der Trait-Skala des „State-Trait-Angstinventars“ (STAI) von Laux et al. (1981) gemessen. Anhand von 20 Items soll der Proband auf einer 4-stufigen Ratingskala (1 = fast nie / 4 = fast immer) einschätzen, wie er sich im Allgemeinen fühlt (Beispielitem: Ich verpasse günstige Gelegenheiten, weil ich mich nicht schnell genug entscheiden kann.).

c) **Statistische Analyse**

Die Analysen wurden mit SAS 9.2 und SPSS 20 durchgeführt. In einem ersten Schritt wurde die Verteilung des über 6-Tage gemittelten log-transformierten $[\ln(x + 1)]$ Cortisolabendniveaus $c[t(b)]$ betrachtet und auf Ausreißer hin untersucht. Danach folgten die deskriptive Auswertung sowie korrelative Zusammenhänge der erfassten Fragebogenvariablen. Zur Vorhersage des über 6-Tage gemittelten Cortisolabendniveaus wurde eine multiple Regressionsanalyse mit den Prädiktoren Geschlecht, Alter, Arbeitsbelastung, körperliche Beschwerden und psychische Symptome sowie Trait-Angst durchgeführt. Um zuerst die auf grundlegende soziodemographische Variablen zurückgehende Varianz zu bestimmen, wurden zunächst das Geschlecht und das Alter in die Regression aufgenommen. Es folgten die als stressrelevant betrachteten Faktoren Arbeitsbelastung und psychische sowie körperliche Symptome. Abschließend wurde als überdauernde Disposition die Trait-Angst aufgenommen. Auf Basis dieser Ergebnisse wurde ein sparsameres Modell erstellt und eine erneute, schrittweise, multiple Regression durchgeführt. Es wurden nur Prädiktoren eingeschlossen, die eine partielle Korrelation von $r_p \geq 0,1$ mit dem durchschnittlichen Abendcortisolniveau aufwiesen. Aufgrund des explorativen Charakters wurde kein Aufnahmekriterium festgelegt und die einzelnen Prädiktoren von proximalen zu distalen Faktoren aufgenommen. Zur Sicherung des Ergebnisses wurde zusätzlich eine weitere schrittweise multiple Regression mit umgekehrter Aufnahme der Prädiktoren (von distal zu proximal) durchgeführt. Zusätzlich wurden Verlaufskurven des aufgeklärten Varianzanteils erstellt. In einem weiteren Schritt wurden die 2 Prädiktoren der Arbeitsbelastung „Belastung durch externe Bedingungen“ und „Belastung durch Unterforderung“ in ihre Items aufgeschlüsselt, deskriptiv dargestellt und in eine Regressionsanalyse zur Vorhersage des durchschnittlichen Abendcortisolwertes aufgenommen.

4.3. Ergebnisse

a) **Deskriptive Statistik**

Das durchschnittliche logarithmierte Cortisolabendniveau über alle Probanden und Tage beträgt 1,29 (SD = 0,49). In Abbildung 20 sind a) die Häufigkeitsverteilung und b) der Boxplot der logarithmierten Cortisolabendwerte im Durchschnitt (pro Person) dargestellt. Im Boxplot sind 2 Personen mit Extremwerten (MW = 3,85;

Cortisolniveau vor dem Schlafengehen – überdauernde Faktoren

MW = 2,96) zu identifizieren die auch bei der Darstellung der Häufigkeitsverteilung außerhalb der Normalverteilung liegen und ein Ausreißer (MW = 2,35).

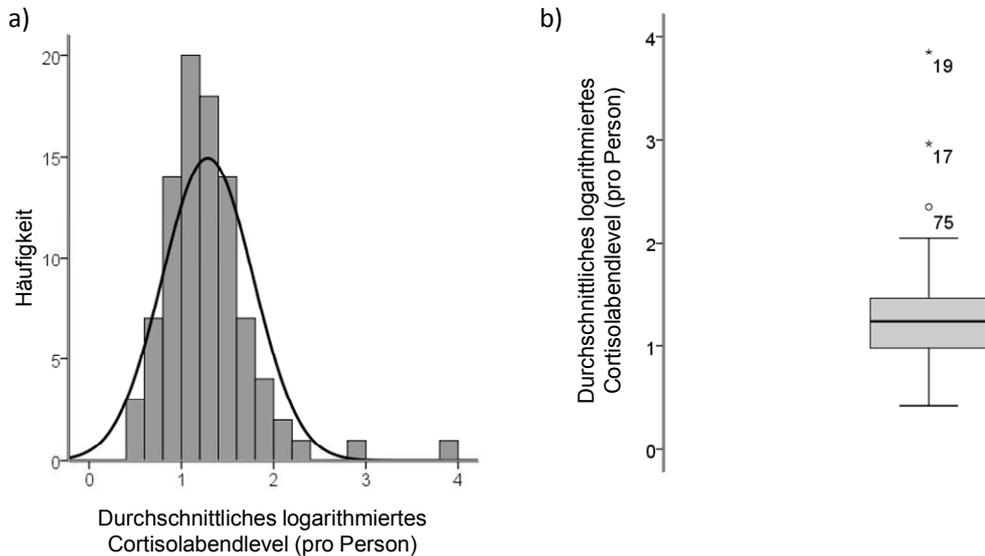


Abbildung 20: Histogramm und Boxplot des logarithmierten Cortisolabendlevels

Dargestellt sind die Verteilungen des durchschnittlichen logarithmierten Cortisolabendwertes pro Person a) in einem Häufigkeitsdiagramm (Kurve: Normalverteilung) und b) in einem Boxplot.

Die deskriptive Statistik der Variablen aus den Fragebogenmessungen ist in Tabelle 8 und die Korrelationen in Tabelle 9 dargestellt. Alle erfassten Variablen sind weitestgehend unabhängig vom Alter der Probanden. Trait-Angst und Erschöpfung korrelieren signifikant mit allen anderen Fragebogenvariablen, außer der Unterforderung durch die Arbeitsaufgabe. Es ist ein bidirektionaler Zusammenhang zu vermuten. Sowohl eine Disposition für das Erleben von Angst als auch eine bereits bestehende Erschöpfung können zu einem generell höheren Belastungserleben und psychischen sowie körperlichen Symptomen führen. Genauso tragen eine hohe Arbeitsbelastung, psychische oder körperliche Symptome zu einem Anstieg von Ängstlichkeit und Erschöpfung bei. Auch die somatischen Symptome korrelieren nicht mit der Unterforderung durch die Arbeitsaufgabe und zusätzlich nicht mit Belastungen durch die Arbeitsaufgabe und durch externe Arbeitsbedingungen. Dafür bestehen Korrelationen zu sozialen Belastungen durch das Vorgesetztenverhalten ($r_s = 0,35$; $p < 0,001$) und das Sozialklima ($r_s = 0,28$; $p < 0,05$), sowie sehr hohe Korrelationen zu depressiven ($r_s = 0,43$; $p < 0,001$) und generell psychischen ($r_s = 0,63$; $p < 0,001$) Symptomen. Somatische

Symptome sind in dieser Stichprobe somit eher mit sozialen Belastungsfaktoren und psychischen Problemen assoziiert als mit Belastungen durch die Arbeitsaufgabe und Arbeitsbedingungen.

Tabelle 8: Deskriptive Statistik der Variablen aus den Fragebogenmessungen

	N	MW	Med	SD	Range
Alter	92	35,85	36,5	11,85	17 - 60
Belastung durch die Arbeitsaufgabe (SALSA)	88	2,38	2,33	0,55	1,17 - 3,83
Belastung durch externe Arbeitsbedingungen (SALSA)	89	2,20	2,2	0,8	0,1 - 4
Belastendes Vorgesetztenverhalten (SALSA)	88	2,25	2,33	0,85	1 - 4,33
Belastendes Sozialklima (SALSA)	90	2,37	2,33	0,76	1 - 4
Unterforderung durch die Arbeitsaufgabe (SALSA)	87	2,43	2,33	0,88	1 - 5
Depressive Symptome (ADS)	88	13,65	12,5	9,02	0 - 44
Belastung durch psychische Symptome (SCL-K-9)	90	0,87	0,67	0,6	0 - 2,4
Somatische Symptome (PHQ-15)	85	6,19	6	3,78	0 - 23
Erschöpfung (GBBE)	87	6,84	7	4,36	0 - 18
Angst (Trait) (STAI)	87	39,49	39	9,83	21 - 61

N: Anzahl der Personen; MW: Mittelwert; Med: Median; SD: Standardabweichung; SALSA: Salutogenetische Subjektive Arbeitsanalyse; ADS: Allgemeine Depressionsskala; SCL-K-9: Symptom-Checkliste (Kurzversion); PHQ-15: Patient Health Questionnaire; GBBE: Erschöpfungsskala des Gießener Beschwerdebogen; STAI: State-Trait-Angstinventar.

Depressive Symptome und Belastungen durch psychische Symptome korrelieren hoch positiv ($r_s = 0,57$; $p < 0,001$). Zudem weisen sie die gleiche Korrelationsstruktur zu den anderen Variablen auf. Beide zeigen keinen Zusammenhang zu der Belastung durch externe Arbeitsbedingungen und Unterforderung durch die Arbeitsaufgabe, sonst jedoch zu allen anderen Variablen. Auffällig sind hierbei die durchweg leicht erhöhten Korrelationen der Belastung durch psychische Symptome im Vergleich zu den depressiven Symptomen. Dies könnte auf eine höhere Sensitivität dieser Variable gegenüber den Arbeitsbelastungen hinweisen. Bei den verschiedenen Variablen der Arbeitsbelastung fallen die Skalen „Belastung durch externe Arbeitsbedingungen“ und „Unterforderung durch die Arbeitsaufgabe“ auf. Diese beiden Skalen korrelieren nicht, wie die anderen SALSA-Skalen, mit depressiven Symptomen und der Belastung durch psychische oder somatische Symptome. Möglicherweise repräsentieren sie eine andersartige Form der Arbeitsbelastung. Eine körperliche Belastung durch externe Arbeitsbedingungen könnte eher zu Erschöpfung und Angst führen, statt zu diffusen psychischen oder depressiven Symptomen. Die Skala der Unterforderung scheint einen gänzlich anderen Belastungs-

Cortisolniveau vor dem Schlafengehen – überdauernde Faktoren

aspekt zu erfassen, da sie mit keinem der erfassten Indikatoren der psychischen oder körperlichen Belastung in Zusammenhang steht. Zur weiteren Aufschlüsselung der „Unterforderung durch die Arbeitsaufgabe“ und „Belastung durch externen Arbeitsbedingungen“ siehe auch Punkt c.

Cortisolniveau vor dem Schlafengehen – überdauernde Faktoren

Tabelle 9: Korrelationen zwischen den erfassten Fragebogenvariablen

	Belastung Arbeits- aufgabe	Belastung externe Arbeitsbe- dingungen	Belastendes Vorgesetzten- verhalten	Belastendes Sozialklima	Unter- forderung Arbeits- aufgabe	Depressive Symptome	Belastung durch psychische Symptome	Somati- sche Symp- tome	Erschöp- fung	Angst (Trait)
Alter	-0,11	-0,15	-0,06	-0,001	0,03	-0,10	0,01	0,002	-0,06	0,02
Belastung Arbeitsaufgabe		0,44**	0,49**	0,36**	0,04	0,31**	0,33**	0,16	0,36**	0,44**
Belastung externe Arbeitsbedingungen			0,48**	0,48**	0,17	0,10	0,2	0,12	0,28**	0,27*
Belastendes Vorge- setztenverhalten				0,63**	0,36**	0,24*	0,36**	0,35**	0,31**	0,35**
Belastendes Sozialklima					0,38**	0,27*	0,41**	0,28*	0,34**	0,38**
Unterforderung Arbeitsaufgabe						0,13	0,13	0,12	0,10	0,09
Depressive Symptome							0,57**	0,43**	0,52**	0,8**
Belastung durch psychische Symptome								0,63**	0,55**	0,62**
Somatische Symptome									0,55**	0,46**
Erschöpfung										0,55**

Korrelationskoeffizienten nach Spearman; * = $p < 0,05$; ** = $p < 0,001$.

b) Vorhersage des Cortisolabendniveaus

Alle beschriebenen Fragebogenvariablen wurden als Prädiktoren simultan in die multiple Regressionsanalyse zur Vorhersage des über 6 Tage gemittelten log-transformierten Cortisolabendwertes aufgenommen. Das Modell erklärt insgesamt einen Varianzanteil von 33,4% ($R^2 = 0,334$; $R^2_{adj} = 0,167$) und wird signifikant ($F = 2,003$; $p = 0,045$). In Tabelle 10 sind die Regressionskoeffizienten dargestellt. Um den Einfluss eines Prädiktors unabhängig von dem Einfluss der anderen im Modell vorhandenen Prädiktoren zu bestimmen, wurden die partiellen Korrelationskoeffizienten betrachtet.

Tabelle 10: Prädiktion des Cortisolabendniveaus

Modell	β	T	p	Bivariate Korrelation	Partielle Korrelation
Geschlecht	0,296	2,19	0,03	0,244	0,302
Alter	-0,002	-0,38	0,71	-0,001	-0,054
Belastung Arbeitsaufgabe (SALSA)	0,019	0,13	0,9	0,134	0,019
Belastung externe Arbeitsbedingungen (SALSA)	0,221	2,3	0,03	0,275	0,315
Belastendes Vorgesetztenverhalten (SALSA)	-0,003	-0,03	0,98	0,020	-0,004
Belastendes Sozialklima (SALSA)	-0,241	-2,06	0,05	0,001	-0,284
Unterforderung Arbeitsaufgabe (SALSA)	0,131	1,72	0,1	0,141	0,242
Depressive Symptome (ADS)	-0,006	-0,67	0,51	0,160	-0,096
Belastung psychische Symptome (SCL-K-9)	0,288	1,94	0,06	0,295	0,269
Somatische Symptome (PHQ-15)	0,001	0,04	0,97	0,066	0,006
Erschöpfung (GBBE)	-0,021	-1,25	0,22	0,047	-0,177
Angst (Trait) (STAI)	0,009	1,04	0,30	0,251	0,148

Multiple Regressionsanalyse zur Vorhersage des über 6 Tage gemittelten log-transformierten Cortisolabendwertes. β : standardisierter Regressionskoeffizient; T: Testwert des t-Test; p: Signifikanz des t-Test; SALSA: Salutogenetische Subjektive Arbeitsanalyse; ADS: Allgemeine Depressionsskala; SCL-K-9: Symptom-Checkliste (Kurzversion); PHQ-15: Patient Health Questionnaire; GBBE: Erschöpfungsskala des Gießener Beschwerdebogen; STAI: State-Trait-Angstinventar.

Unter dem Kriterium einer partiellen Korrelation von $r_p \geq 0,1$ weisen neben dem Geschlecht ($r_p = 0,302$; $p = 0,03$) vor allem die Belastung durch externe Arbeitsbedingungen ($r_p = 0,315$; $p = 0,03$), ein belastendes Sozialklima ($r_p = -0,284$, $p = 0,05$) sowie die Arbeitsunterforderung ($r_p = 0,242$; $p = 0,1$) einen Zusammenhang zu dem Cortisolabendniveau auf. Der negative Zusammenhang des belastenden Sozialklimas, der nur nach Auspartialisierung der anderen Prädiktoren sichtbar wird, könnte auf eine Erschöpfung des Systems (niedriger Cortisolabendwert) durch die konstante Belastung eines

angespannten Sozialklimas zurückgehen. In eine ähnliche Richtung deuten die ebenfalls negativen, jedoch sehr kleinen, partiellen Korrelationen der Erschöpfung ($r_p = -0,177$; $p = 0,22$) und der depressiven Symptome ($r_p = -0,096$; $p = 0,51$), die beide nicht signifikant werden. Ebenfalls kein Zusammenhang findet sich für die Belastung durch die Arbeitsaufgabe ($r_p = 0,019$; $p = 0,9$) und das belastende Vorgesetztenverhalten ($r_p = -0,004$; $p = 0,98$). Für den Bereich der somatischen Beschwerden und psychischen Symptome liegt ein Zusammenhang zur SCL-Skala „Belastung durch psychische Symptome“ ($r_p = 0,269$; $p = 0,06$) und in geringem Maße zur Angst ($r_p = 0,148$; $p = 0,3$) vor. Kein Zusammenhang ist für somatische Symptome ($r_p = 0,006$; $p = 0,97$) sowie für das Alter ($r_p = -0,054$; $p = 0,71$) festzustellen.

Durch den Ausschluss der 3 identifizierten Personen mit extremen Werten ändert sich das Gesamtergebnis kaum. Das Modell erklärt in diesem Fall einen leicht höheren Varianzanteil von 35,5% ($R^2 = 0,355$; $R^2_{adj} = 0,186$) und wird signifikant ($F = 2,108$; $p = 0,035$). Partielle Korrelationen von $r_p \geq 0,1$ finden sich weiterhin für das Geschlecht, die Belastung durch externe Arbeitsbedingungen, das belastende Sozialklima, die Unterforderung durch die Arbeitsaufgabe, Belastung durch psychische Symptome, Erschöpfung und Angst (Trait). Zusätzlich steigt die partielle Korrelation der depressiven Symptome leicht an ($r_p = -0,184$), weshalb sie im Folgenden mit in die Analyse einbezogen werden.

In einem nächsten Schritt wurde eine hierarchische Regressionsanalyse für die Variablen durchgeführt, die einen Zusammenhang zum Cortisolabendniveau ($r_p \geq 0,1$) aufwiesen. Die Prädiktoren gingen nach angenommener Nähe zum Abendcortisolwert in das Modell ein. Zunächst wurde ein Modell berechnet, welches von proximalen zu distalen Faktoren vorgeht (Tabelle 11): Geschlecht, Arbeitsbelastungen aus dem SALSA, Indikatoren für die Belastung durch psychische Symptome, depressive Symptome, Erschöpfung, Angst (Trait). Verwendet wurde die um die 3 Ausreißer reduzierte Stichprobe.

Tabelle 11: Hierarchische Regressionsanalyse (von proximalen zu distalen Prädiktoren)

	Model	R ²	Adj. R ²	Änderung in R ²	df	p
1	Geschlecht +	0,014	-0,001	0,014	66	0,34
2	Belastung externe Arbeitsbedingungen +	0,070	0,041	0,056	65	0,1
3	Belastendes Sozialklima +	0,071	0,028	0,002	64	0,19
4	Unterforderung Arbeitsaufgabe +	0,122	0,067	0,051	63	0,08
5	Belastung durch psychische Symptome +	0,187	0,121	0,064	62	0,02
6	Depressive Symptome +	0,199	0,121	0,013	61	0,03
7	Erschöpfung +	0,217	0,126	0,018	60	0,03
8	Angst (Trait)	0,243	0,141	0,026	59	0,03

Hierarchische Regressionsanalyse zur Vorhersage des über 6 Tage gemittelten log-transformierten Cortisolabendwertes. Die Prädiktoren gingen nach der erwarteten Nähe zum Kriterium in das Modell ein. R²: aufgeklärter Varianzanteil; Adj.R²: korrigierter aufgeklärter Varianzanteil; df: Freiheitsgrade; p: ANOVA-Signifikanztest des Gesamtmodells.

Die hierarchische Regressionsanalyse mit umgekehrter Abfolge der Prädiktorenaufnahme ist in Tabelle 12 dargestellt (von distalen zu proximalen Faktoren).

Tabelle 12: Hierarchische Regressionsanalyse (von distalen zu proximalen Prädiktoren)

	Model	R ²	Adj. R ²	Änderung in R ²	df	p
1	Angst (Trait) +	0,047	0,032	0,047	66	0,08
2	Erschöpfung +	0,053	0,023	0,006	65	0,17
3	Depressive Symptome +	0,072	0,029	0,020	64	0,18
4	Belastung durch psychische Symptome +	0,130	0,075	0,058	63	0,06
5	Unterforderung Arbeitsaufgabe +	0,175	0,109	0,045	62	0,03
6	Belastendes Sozialklima +	0,183	0,102	0,007	61	0,05
7	Belastung externe Arbeitsbedingungen +	0,216	0,124	0,033	60	0,03
8	Geschlecht	0,243	0,141	0,028	59	0,03

Hierarchische Regressionsanalyse zur Vorhersage des über 6 Tage gemittelten log-transformierten Cortisolabendwertes. Die Prädiktoren gingen nach erwarteter Ferne zum Kriterium in das Modell ein. R²: aufgeklärter Varianzanteil; Adj.R²: korrigierter aufgeklärter Varianzanteil; df: Freiheitsgrade; p: ANOVA-Signifikanztest des Gesamtmodells.

Die 6 Prädiktoren klären insgesamt einen Varianzanteil von 24,3% auf ($R^2 = 0,243$; $R^2_{adj} = 0,141$) und das Modell wird signifikant ($p = 0,028$). Um eine bessere Übersicht über die beiden hierarchischen Regressionsanalysen zu erhalten, ist in Abbildung 21 der Anstieg der aufgeklärten Varianz im Cortisolabendniveau (R^2) durch die sukzessive Aufnahme der Prädiktoren dargestellt. Bei der Aufnahme von proximalen zu distalen Prädiktoren (dunkelgraue Linie) sieht man einen leichten Anstieg durch die Aufnahme

Cortisolniveau vor dem Schlafengehen – überdauernde Faktoren

der Prädiktoren Geschlecht, depressive Symptome, Erschöpfung und Angst. Die Aufnahme des Sozialklimas führt zu keinem weiteren Anstieg. Die größten Anstiege in der Varianzaufklärung gehen auf die Aufnahme der externen Arbeitsbedingungen, Unterforderung durch die Arbeitsaufgabe und psychische Symptome zurück. Die Aufnahme von zunächst distalen und dann proximalen Prädiktoren (hellgraue Linie) führt zu einem ähnlichen Bild. Durch das Sozialklima ist ebenfalls kaum ein Anstieg zu verzeichnen, ein kleiner Anstieg entsteht durch die Aufnahme der Erschöpfung und depressiven Symptome. Die größte Varianzaufklärung geht auf die Prädiktoren psychische Symptome, Unterforderung durch die Arbeitsaufgabe und externe Arbeitsbedingungen zurück. Bei dieser Reihenfolge erreicht die Angst eine etwas größere Varianzaufklärung, während sich die Aufklärung durch die externen Bedingungen reduziert.

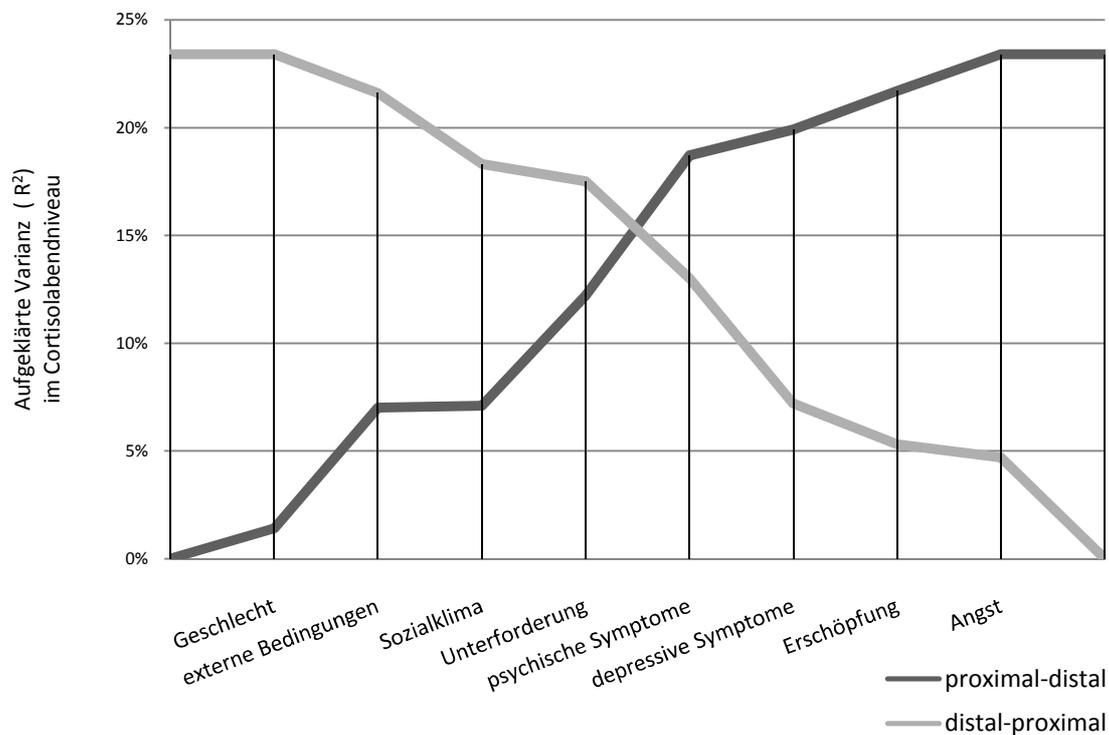


Abbildung 21: Veränderung im Anteil der aufgeklärten Varianz (R^2)

Veränderung im Anteil der aufgeklärten Varianz (R^2) in dem über 6 Tage gemittelten log-transformierten Cortisolabendniveau bei Aufnahme der Prädiktoren von proximalen zu distalen (dunkelgraue Linie) und von distalen zu proximalen (hellgraue Linie) Faktoren.

c) **Arbeitsbelastung: externe Bedingungen und Unterforderung**

Zur genaueren Betrachtung der beiden Arten der Arbeitsbelastung (Belastung durch externe Bedingungen; Unterforderung durch die Arbeitsaufgabe) die einen relativ hohen Anteil der Varianz im Abendcortisolniveau aufklären, wurden diese auf Itemebene analysiert. Zur Einschätzung der externen Arbeitsbedingungen sollten die Probanden auf einer 6-stufigen Ratingskala (1 = kommt nicht vor / 5 = sehr stark) die Belastung am Arbeitsplatz durch folgende Aspekte einschätzen: Lärm, ungünstige Beleuchtung, unangenehme Temperatur, Wartezeiten, mangelnde technische Geräte/Arbeitsmittel, lange Arbeitszeiten am Bildschirm, Klimaanlage (Zugluft, Geräusche etc.), Schichtarbeit oder ungünstige Arbeitszeiten, Arbeitshaltung, Zeitdruck bei der Arbeit. Die Probanden dieser Stichprobe fühlen sich am stärksten durch ihre Arbeitshaltung (MW = 3,69; SD = 1,34), Zeitdruck bei der Arbeit (MW = 3,3; SD = 1,21), unangenehme Temperaturen (MW = 2,78; SD = 1,4), Schichtarbeit oder ungünstige Arbeitszeiten (MW = 2,6; SD = 1,79) und Lärm (MW = 2,36; SD = 1,36) belastet (Tabelle 13).

Tabelle 13: Items der Skala „Belastung durch externe Arbeitsbedingungen“

	N	MW	Med	SD	Range
Lärm	91	2,36	3	1,36	0 - 5
Ungünstige Beleuchtung	91	1,62	1	1,29	0 - 5
Unangenehme Temperatur	92	2,78	3	1,4	0 - 5
Wartezeiten	90	1,21	1	1,19	0 - 5
Mangelnde technische Geräte/Arbeitsmittel	91	1,56	1	1,22	0 - 5
Lange am Bildschirm arbeiten	90	1,17	0	1,78	0 - 5
Klimaanlage (Zugluft, Geräusche etc.)	91	1,77	2	1,56	0 - 5
Schichtarbeit oder ungünstige Arbeitszeiten	91	2,60	3	1,79	0 - 5
Arbeitshaltung (auch viel Sitzen, Stehen usw.)	91	3,69	4	1,34	0 - 5
Zeitdruck bei der Arbeit	91	3,3	3	1,21	0 - 5

N: Anzahl der Personen; MW: Mittelwert; Med: Median; SD: Standardabweichung.

Für die Skala der Arbeitsunterforderung sollte auf der gleichen Ratingskala die Belastung dadurch eingeschätzt werden, dass die eigenen Fähigkeiten zu wenig zum Zuge kommen, zu wenig Gelegenheit besteht Dinge zu tun, die man gut beherrscht oder durch das Gefühl mehr zu können als von einem verlangt wird. In Tabelle 14 ist die deskriptive Statistik der einzelnen Items der Skala „Unterforderung durch die Arbeitsaufgabe“

Cortisolniveau vor dem Schlafengehen – überdauernde Faktoren

dargestellt. Bei den Items der Skala liegen keine großen Unterschiede vor, der Mittelwert liegt zwischen 2,31 und 2,54 (SD = 1,07 - 1,12).

Tabelle 14: Items der Skala „Unterforderung durch die Arbeitsaufgabe“

	N	M	Med	SD	Range
Fähigkeiten kommen zu wenig zum Zuge	89	2,31	2	1,12	0 - 5
Wenig Gelegenheit für Dinge die man beherrscht	90	2,46	2	1,10	0 - 5
Mehr können als verlangt wird	90	2,54	2	1,07	0 - 5

N: Anzahl der Personen; MW: Mittelwert; Med: Median; SD: Standardabweichung.

Die Aufnahme der einzelnen Items in eine Regressionsanalyse zur Vorhersage des gemittelten Cortisolabendniveaus führt zu einem insgesamt signifikanten Modell ($F = 2,116$; $p = 0,024$) mit einer Varianzaufklärung von 28,8% ($R^2 = 0,288$; $R^2_{adj} = 0,152$). Wie in Tabelle 15 dargestellt, leisten die Items „Belastung durch Lärm“ ($r_p = 0,293$; $p = 0,01$) und „Fähigkeiten kommen zu wenig zum Zuge“ ($r_p = 0,279$; $p = 0,02$) einen signifikanten Beitrag zur Varianzaufklärung.

Tabelle 15: Regressionsanalyse mit ausgewählten Einzelitems der Arbeitsbelastung

Modell	β	T	p	Bivariate Korrelation	Partielle Korrelation
Lärm	0,34	2,52	0,01	0,31	0,29
Ungünstige Beleuchtung	-0,17	-1,17	0,25	0,08	-0,14
Unangenehme Temperatur	0,12	0,86	0,34	0,16	0,10
Wartezeiten	-0,15	-1,30	0,19	-0,09	-0,16
Mangelnde Geräte/Arbeitsmittel	-0,02	-0,11	0,92	0,16	-0,01
Lange am Bildschirm arbeiten	0,08	0,63	0,53	0,04	0,08
Klimaanlage (Zugluft, Geräusche etc.)	0,18	1,38	0,17	0,29	0,17
Schichtarbeit/ungünstige Arbeitszeiten	-0,08	-0,67	0,50	-0,03	-0,08
Arbeitshaltung	0,16	1,14	0,26	0,13	0,14
Zeitdruck bei der Arbeit	-0,18	-1,31	0,19	0,05	-0,16
Fähigkeiten kommen zu wenig zum Zuge	0,30	2,39	0,02	0,32	0,278
Wenig Gelegenheit für Dinge die man beherrscht	-0,03	-0,25	0,81	0,14	-0,03
Mehr können, als verlangt wird	0,04	0,28	0,78	0,21	0,03

Multiple Regressionsanalyse zur Vorhersage des über 6 Tage gemittelten log-transformierten Cortisolabendwertes durch die Einzelitems der Skalen „Belastung durch externe Arbeitsbedingungen“ und „Unterforderung bei der Arbeit“. β : standardisierter Regressionskoeffizient; T: Testwert des t-Test; p: Signifikanz des t-Test.

Die fehlenden signifikanten Zusammenhänge der Arbeitshaltung ($r_p = 0,14$; $p = 0,26$) und des Zeitdrucks bei der Arbeit ($r_p = -0,16$; $p = 0,19$) könnten auf eine Varianzeinschränkung durch die in dieser Stichprobe sehr hohe Belastung durch diese Faktoren zurückgehen (vgl. Tabelle 13).

4.4. Diskussion

Die in diesem Kapitel gefundene Varianzaufklärung im durchschnittlichen Cortisolabendwert durch überdauernde Faktoren ist als eher gering zu bewerten. Für die vorliegende Stichprobe ergab sich kaum eine Varianzaufklärung durch das Alter der Probanden, die Belastung durch die Arbeitsaufgabe, belastendes Vorgesetztenverhalten und somatische Symptome. Nach Ausschluss dieser Variablen konnte ein sparsameres Modell, bestehend aus dem Geschlecht, Belastungen durch externe Arbeitsbedingungen, Belastungen durch das Sozialklima, Unterforderung durch die Arbeitsaufgabe, Belastung durch psychische Symptome, depressive Symptome, Erschöpfung und Angst (Trait) einen Varianzanteil von 24,3% aufklären. In beiden Modellen (proximal - distal / distal - proximal) hat die Belastung durch psychische Symptome den größten Anteil an der Varianzaufklärung. Darauf folgen die Belastung durch externe Arbeitsbedingungen, Unterforderung durch die Arbeitsaufgabe und Angst (Trait). Die Höhe der aufgeklärten Varianz der einzelnen Prädiktoren unterscheidet sich zwischen den beiden Modellen, was auf die z.T. hohen Interkorrelationen der aufgenommenen Variablen zurückzuführen ist.

Die im Vergleich auffällig hohe Varianzaufklärung der Skala „Belastung durch psychische Symptome“ weist auf den Nutzen der Skala als einen frühen Beanspruchungsindikator hin. Sie misst sehr unspezifisch den psychischen Beschwerdedruck. Im Gegensatz dazu bleibt die spezifische Aufklärung durch die depressiven Symptome in beiden Modellen unter einer Varianzaufklärung von 2%. Da es sich um eine relativ kleine Stichprobe von im Berufsleben stehenden Personen handelt, ist eine psychische Belastung durch eine depressive Symptomatik möglicherweise zu spezifisch und weniger geeignet um eine beginnende Beanspruchung anzuzeigen als ein allgemeiner unspezifischer psychischer Beschwerdedruck. Nach Adam et al. (2010) steht eine erhöhte Abendcortisolausschüttung mit einer bereits vorhanden Depression in Zusammenhang und nicht mit einer präklinischen Symptomatik. Die partiellen Korrelationen in dieser Stichprobe deu-

ten eher einen negativen Zusammenhang zwischen depressiven Symptomen und dem Abendcortisolniveau an.

Auch durch die externen Arbeitsbedingungen wird eine vergleichsweise hohe Varianzaufklärung erreicht. Bei der Interpretation der Ergebnisse zu den Arbeitsbelastungen ist die Spezifität der hier verwendeten Stichprobe aus dem speziellen Bereich der Gastronomie und des Backgewerbes zu beachten. Die Stichprobe zeichnet sich durch eine hohe Belastung durch externe Arbeitsbedingungen aus. Einen Einfluss externer Herausforderungen auf die Hormonantwort fanden Perroni et al. (2009) an einer ebenfalls sehr speziellen Stichprobe von Feuerwehrleuten bei einer simulierten Rettungsübung. Nach Meinung der Autoren wird die physiologische Stressantwort durch die intensive körperliche Belastung ausgelöst. Für die in dieser Arbeit verwendete Stichprobe war vor allem die Belastung durch Lärm bedeutsam. Überraschenderweise ließ sich kein Einfluss der Arbeitshaltung und des Zeitdrucks bei der Arbeit finden, was auf eine Varianzeinschränkung durch die in dieser Stichprobe sehr hohe Belastung durch diese Faktoren zurückgehen könnte.

Im Bereich der Arbeitsunterforderung stand das Gefühl die eigenen Fähigkeiten nicht gut nutzen zu können im Vordergrund. Inwieweit es sich hierbei ebenfalls um einen spezifischen Stichprobeneffekt handelt, bleibt unklar. Eine dauerhafte Unzufriedenheit oder fehlende berufliche Auslastung könnten latente Stressoren darstellen, welche die abendliche Erholung des Stresssystems verringern.

Ein ähnlicher Effekt wird für die Disposition häufig Angst zu erleben angenommen. Die Trait-Angst korrelierte signifikant mit allen anderen Fragebogenvariablen (außer der Unterforderung durch die Arbeitsaufgabe). Sie könnte das aus den objektiven Arbeitsbelastungen resultierende Beanspruchungserleben moderieren und stellt eine Disposition für die Entwicklung psychischer und körperlicher Symptome da. Um die kausale Richtung zu erfassen, sind eine längsschnittliche Betrachtung und vor allem eine objektivere Erfassung der Arbeitsbelastungen nötig. Die Arbeitsbedingungen wurden mit Hilfe des SALSA erfasst, der eine subjektive Einschätzung der Arbeitsbedingungen durch die Probanden beinhaltet. Aufgrund der vergleichsweise hohen Varianzaufklärung durch die Arbeitsplatzbedingungen wäre eine genauere (objektive) Erfassung der Arbeitsplatzmerkmale interessant und würde möglicherweise zu einer zusätzlichen Steigerung der Varianzaufklärung führen.

Bei der verwendeten Stichprobe liegt mit einer großen Wahrscheinlichkeit noch keine starke Erschöpfung der Stresssysteme vor. Daher ist die fehlende Varianzaufklärung im Abendcortisolniveau durch die Variable „Erschöpfung“ nicht überraschend. Wie oben beschrieben, gehen Miller et al. (2007) im Rahmen ihre Meta-Analyse von einer langfristigen Verminderung der Cortisolausschüttung bei chronischen Stressbedingungen aus. Vergleicht man in dieser Stichprobe den Cortisolabendwert der Personen mit einer hohen Erschöpfung (75. Perzentil) und denen mit einer niedrigen Erschöpfung (25. Perzentil), weist die Gruppe mit der niedrigen Erschöpfung im Durchschnitt tendenziell höhere Abendcortisolwerte auf (MW = 1,31; SD = 0,49) als die Gruppe mit einer hohen Erschöpfung (MW = 1,17; SD = 0,47). Dieser Unterschied wird jedoch nicht signifikant ($t = 1,15$; $p = 0,26$). Erste Hinweise (negative Partialkorrelationen) deuten zudem auf eine bedeutende Funktion eines belastenden Sozialklimas für eine Erschöpfungsreduktion des Abendcortisolniveaus hin.

Der Einfluss des Geschlechtes auf das Cortisolabendniveau erweist sich als gering. Frauen haben im Durchschnitt ein höheres Niveau (MW = 1,34; SD = 0,07) als Männer (MW = 1,13; SD = 0,08). Ob sich die Belastung zwischen Frauen und Männern am Abend unterscheidet, kann in dieser Arbeit aufgrund der reinen Fokussierung der beruflichen Arbeitsbelastung nicht festgestellt werden. Bisher wurde die Belastung durch Tätigkeiten neben der bezahlten Arbeit in der Stressforschung weitestgehend ausgeblendet (Eller et al., 2006). Die Reaktivität auf Stressoren scheint über den Tag, trotz niedrigerem Niveau der Ausschüttung am Abend, nicht abzunehmen (Smyth et al., 1998). Eine genauere Erfassung von Stressoren nach der Arbeit ist somit für die Interpretation des Abendcortisolniveaus bedeutsam.

Es wurden Probanden mit verschiedenen Haupttätigkeitsbereichen zusammengefasst. Die Betrachtung der durchschnittlichen Abendcortisolsekretion getrennt nach Tätigkeitsbereichen weist auf geringe Gruppenunterschiede hin. Am niedrigsten ist diese bei Servicekräften (MW = 1,22; SD = 0,33; N = 21), es folgen Personen, die ihren Haupttätigkeitsbereich im Verkauf (MW = 1,24; SD = 0,43; N = 8) und der Küche (MW = 1,25; SD = 0,33; N = 14) angeben, Mischstätigkeiten (MW = 1,3; SD = 0,58; N = 21), Backstube (MW = 1,3; SD = 0,35; N = 13) und am höchsten sind die Werte bei Empfangskräften (MW = 1,39; SD = 0,78; N = 15). Es sind jedoch größere Unterschiede in den Skalen zu verschiedenen Arbeitsbelastungen zu vermuten. Aufgrund der sehr unter-

Cortisolniveau vor dem Schlafengehen – überdauernde Faktoren

schiedlichen Stichprobengröße sowie einer nicht näher differenzierbaren Mischkategorie wurde auf eine genauere Gruppenanalyse verzichtet.

In einem weiteren Schritt wird im folgenden Kapitel der Einfluss von aktuellen Faktoren auf das Cortisolabendniveau untersucht.

5. Cortisolniveau vor dem Schlafengehen – Zusammenhang zu aktuellen Tagesfaktoren

5.1. Cortisolniveau vor dem Schlafengehen als aktueller Faktor

In diesem Kapitel wird der Einfluss verschiedener Tagesfaktoren auf das Niveau des Cortisolabendwertes betrachtet. Hierbei wird ein Einfluss folgender Faktoren vermutet: Zeitpunkt der Probennahme, Einnahme einer Mahlzeit vor dem Schlafengehen, Zigarettenkonsum, Alkoholkonsum, Schlaf tagsüber, Ruhe und Wachheit vor dem Schlafengehen, das Vorhandensein einer Hauptbeschwerde, die Antizipation eines negativen Ereignisses für den nächsten Tag, das Erleben eines negativen Ereignisses an dem Tag der Probennahme, die Stimmung vor dem Schlafengehen sowie die Stimmung über den Tag. Da eine unterschiedliche Wirkweise der Tagesfaktoren an Arbeitstagen im Vergleich zu freien Tagen angenommen wird, werden Arbeitstage und freie Tage getrennt untersucht.

Aufgrund der beschriebenen zirkadianen Rhythmik der Cortisolausschüttung ist ein Einfluss des Zeitpunkts der Probennahme auf den Cortisolabendwert wahrscheinlich. Außerdem stimuliert Cortisol die Gluconeogenese in der Leber und besitzt eine bedeutende Funktion für den Fettstoffwechsel und Proteinumsatz. Daher wird eine Beeinflussung der Cortisolsekretion am Abend durch die Einnahme einer Mahlzeit vor dem Schlafengehen erwartet. Nach Gibson et al. (1999) führt eine Mahlzeit mit einem hohen Proteingehalt (40% der Kalorien) zu einem Anstieg des Cortisolniveaus eine Stunde nach Einnahme der Mahlzeit, während der Anteil von Kohlehydraten und Fetten sowie eine Mahlzeit mit einem niedrigen Proteingehalt keinen Einfluss nimmt. Zu einem anderen Ergebnis kommen Garde et al. (2009). In ihrer Feldstudie führt bei gesunden Personen sowohl das Essen eines Salates, als auch eines proteinreichen Mittagessens, zu einem Cortisolanstieg von 10% eine Stunde nach Einnahme der Mahlzeit. Sie finden keinen Effekt für den Konsum von Kaffee, Alkohol oder Zigaretten. Der fehlende Effekt des Zigarettenkonsums könnte auf die niedrige Dosis von nur einer Zigarette vor der Probennahme zurückgehen. Nikotin bindet an cholinerge Rezeptoren im Locus Coeruleus und Hypothalamus, wodurch die Ausschüttung von CRH induziert wird (Richards et al., 2011). Bei Mendelson et al. (2005) steigt nach dem Rauchen einer Zigarette das kontinuierlich gemessene Plasmacortisol innerhalb von 30 - 60 Minuten nach

dem Konsum signifikant an. Bei einem häufigen Zigarettenkonsum kann es zu einer chronisch erhöhten Cortisolausschüttung (Hyperaktivität der HHN-Achse) bei einer gleichzeitigen Reduktion der Ansprechbarkeit der Achse kommen (Kirschbaum & Hellhammer, 1994). Bei habituellen Rauchern wird eine erhöhte basale Cortisolsekretion (Badrick et al., 2007; Steptoe & Ussher, 2006) und infolgedessen auch ein erhöhter Cortisolwert am Abend (Vreeburg et al., 2009) berichtet. Die Befundlage und der zu Grunde liegende Mechanismus zwischen dem Konsum von Alkohol und der Cortisolsekretion sind weniger eindeutig. In einigen Studien scheint ein erhöhter Alkoholkonsum mit einer gesteigerten Aktivität der HHN-Achse und somit einem erhöhten Cortisolniveau in Zusammenhang zu stehen (Gianoulakis et al., 2003; Kokavec & Crowe, 2001), andere Studien finden keinen Zusammenhang (Ida et al., 1992). Badrick et al. (2008) belegen einen Zusammenhang zwischen den konsumierten Alkoholeinheiten über eine Woche und einer erhöhten Cortisolsekretion sowie einer Reduktion der Steigung des Cortisolabfalls über den Tag.

Die nächtliche Aktivität der HHN-Achse ist eng mit verschiedenen Schlafphasen verknüpft. Dysregulationen der HHN-Achse können zu Schlafstörungen führen und umgekehrt (Buckley & Schatzberg, 2005). Daher soll der Einfluss von kurzen Schlafphasen über den Tag auf das Cortisolabendniveau untersucht werden. Eine Schlafphase am Tag könnte zudem ein Indikator für eine Veränderung des Schlafverhaltens sein. Das subjektive Erleben von Ruhe vor dem Schlafengehen wurde als Indikator für eine Erholung des Systems verwendet.

Körperliche Symptome könnten eine zusätzliche Herausforderung für die Bewältigung von Alltagsaufgaben und einen internen Stressor darstellen (siehe auch Kapitel 4). Daher wird der Einfluss des Vorhandenseins einer Hauptbeschwerde untersucht. In ihrer Funktion Stressreaktionen zu regulieren, sollte die HHN-Achse auf interne Stressoren mit einer gesteigerten Frequenz und Amplitude der Cortisolpulse reagieren. Ähnlich verhält es sich bei der Antizipation bzw. dem Erleben belastender Ereignisse. Auch hierdurch wird eine verstärkte Aktivierung der HHN-Achse und damit eine Steigerung der Cortisolsekretion am Abend vermutet. Gegen diese Vermutung sprechen allerdings die Ergebnisse einer Studie von Cummins und Gevirtz (1993). In dieser Studie berichteten 23 Personen 21 Tage lang, ob verschiedene negative Ereignisse in den vorausgelaufenen 24 Stunden eingetreten waren. Neben der Summe negativer Ereignisse wurde auch das schlimmste Ereignis des Tages und dessen Schweregrad auf einer Skala

von 1 - 100 erfasst. Dieser Schweregrad wurde in Beziehung zum gemessenen Abendcortisolwert (Urin) gesetzt. Die Autoren finden nur einen moderaten Zusammenhang zwischen der Intensität des schlimmsten Ereignisses und dem Abendcortisolniveau. Zudem ergibt sich bei der Hälfte der Probanden gar kein Zusammenhang zwischen den Ereignissen bzw. deren Schwerebeurteilung und dem Cortisolniveau. Bei Smyth et al. (1998) führt sowohl das Erleben eines aktuellen Problems, als auch die Antizipation eines Stressors in der nahen Zukunft (in der nächsten Stunde), zu einem Anstieg des Speichelcortisols 20 Minuten später. Bei der retrospektiven Befragung nach einem Stressor in den vorausgegangenen 2 Stunden findet sich allerdings kein Zusammenhang. Die Autoren führen dies auf den relativ geringen Cortisolanstieg zurück. Der Effekt der realen Stressoren falle geringer aus als bei klassischen Provokationstests im Labor. Demnach könne der Anstieg 2 Stunden später möglicherweise schon nicht mehr feststellbar sein. Ähnlich wie bei Cummins und Gevirtz (1993) werden auch hier interindividuelle Unterschiede im Zusammenhang zwischen Stressoren und Cortisolanstieg gefunden. In einer Studie von van Eck et al. (1996) sind als stressig erlebte Ereignisse mit einer gesteigerten Cortisolsekretion assoziiert, wobei gerade stattfindende Ereignisse zu einem größeren Effekt führen als bereits beendete. Das bereits die Antizipation eines Stressereignisses eine Veränderung in der Cortisolausschüttung provozieren kann, belegen auch Starcke et al. (2008). Bei 20 Probanden konnte eine Erhöhung der Cortisolsekretion durch die reine Antizipation einer öffentlichen Rede induziert werden.

Der Einfluss von Stimmungszuständen auf die Cortisolsekretion, sowohl als Persönlichkeitseigenschaft (negative Affektivität) als auch als momentaner Zustand (State), wird intensiv erforscht. Hanson et al. (2000) finden einen Zusammenhang zwischen dem Ausmaß der aktuellen negativen Stimmung (depressive und ängstliche Stimmung) und dem Niveau der Cortisolausschüttung. Bei Adam et al. (2006) steht das Niveau von Anspannung und Ärger über den Tag mit einem erhöhten Abendcortisolniveau in Zusammenhang. Sie gehen von einer Kumulation negativer Affekte über den Tag aus. Smyth et al. (1998) finden eine Assoziation zwischen negativen Affekten mit einem Anstieg und positiven Affekten mit einem Abfall des Cortisolniveaus. In einer Studie von van Eck et al. (1996) gehen die 2 Stimmungszustände Agitation und negativer Affekt mit einem leicht höheren Cortisolniveau einher, während eine positive Stimmung keinen Effekt auf das Cortisolniveau hat.

Insgesamt ist nicht eindeutig festzustellen, welche aktuellen Faktoren einen Einfluss auf den Cortisolabendwert haben können und welche nicht. Dies liegt vermutlich nicht zuletzt auch an individuellen Unterschieden in der Reaktion auf verschiedene Faktoren, deren Operationalisierung sowie Unterschiede zwischen den Studien im Zeitpunkt der Cortisolserfassung. Während für den Zeitpunkt der Probennahme, die Einnahme einer Mahlzeit vor dem Schlafengehen und den Zigarettenkonsum ein recht eindeutiger Effekt erwartet wird, ist die Befundlage zu den Faktoren Alkoholkonsum, Schlaf am Tag, Ruhe und Wachheit vor dem Schlafengehen, Vorhandensein einer Hauptbeschwerde, Antizipation bzw. Erleben belastender Ereignisse und der Effekt von Stimmungszuständen weniger eindeutig.

5.2. Methodik

a) Auswahl von Arbeitstagen und freien Tagen

Die Ausgangsstichprobe besteht aus den jeweils 6 Erhebungstagen der 92 Personen aus Kapitel 4. Arbeitstage und freie Tage verteilen sich über diese 6 Erhebungstage zwischen den Personen sehr unterschiedlich (Tabelle 16).

Tabelle 16: Verteilung Arbeitstage und freie Tage auf die 6 Erhebungstage

Erhebungstag	Arbeitstag		Freier Tag	
	Häufigkeit	Prozent	Häufigkeit	Prozent
1	53	57,61	39	42,39
2	62	67,39	30	32,61
3	86	93,48	6	6,52
4	74	80,43	18	19,57
5	44	47,83	48	52,17
6	54	58,70	38	41,30

Aus den 6 Erhebungstagen wurden für jede Person, sofern vorhanden, 2 hintereinanderliegende Arbeitstage und 2 hintereinanderliegende freie Tage ausgewählt. Die Verteilung der ausgewählten Arbeitstage und freien Tage ist in Tabelle 17 dargestellt.

Tabelle 17: Verteilung ausgewählte Arbeitstage und freie Tage auf die 6 Erhebungstage

	Erhebungstag					
	1	2	3	4	5	6
Arbeitstag 1	4 (5%)	10 (11%)	36 (41%)	3 (3%)	34 (39%)	0
Arbeitstag 2	0	4 (5%)	10 (11%)	36 (41%)	3 (3%)	34 (39%)
Freier Tag 1	24 (46%)	0	1 (2%)	2 (4%)	25 (48%)	0
Freier Tag 2	0	24 (46%)	0	1 (2%)	2 (1%)	25 (48%)

Bei den meisten Personen (80%) lag der 1. Arbeitstag am 3. oder 5. und der 2. Arbeitstag (80%) am 4. oder 6. Erhebungstag. Bei dem 1. freien Tag handelte es sich bei den meisten Personen (94%) um den 1. oder 5. und bei dem 2. freien Tag (94%) um den 2. oder 6. Erhebungstag. Diese Tage wurden für die weitere Analyse ausgewählt, um eine möglichst große Homogenität der Erhebungstage zu erreichen. In Tabelle 18 ist die nach der Auswahl verbleibende Anzahl von Tagen getrennt nach den 2 Messzeitpunkten und der Art des Tages dargestellt.

Tabelle 18: Verbleibende Stichprobe der ausgewählten Arbeitstage und freien Tage

	Messzeitpunkt 1	Messzeitpunkt 2
	Arbeitstag: Erhebungstag 3 oder 5 Freier Tag: Erhebungstag 1 oder 5	Arbeitstag: Erhebungstag 4 oder 6 Freier Tag: Erhebungstag 2 oder 6
Arbeitstag	70	70
Freier Tag	49	49

b) Erfasste Variablen

Für den Zeitpunkt der Probennahme wurde die mit der Monitoruhr gemessene Zeit bei der letzten Probe kurz vor dem Schlafengehen verwendet. Alle anderen Tagesfaktoren wurden dem Tagebuch entnommen, welches die Probanden parallel zu den Cortisolmessungen über die 6 Tage führten (siehe auch 2.2.b)). Am Abend wurden die Probanden nach der Anzahl gerauchter Zigaretten über den Tag gefragt („Wie viele Zigaretten haben Sie heute insgesamt geraucht?“). Die Tage wurden danach eingeteilt, ob an dem Tag mehr als 5 Zigaretten geraucht wurden oder weniger. Der Alkoholkonsum wurde mit der Frage „Haben Sie heute Alkohol getrunken?“ und die Einnahme einer Mahlzeit vor der Probennahme mit der Frage „Haben Sie in den letzten 2 Stunden etwas gegessen? Falls ja, wann?“ erfragt. Die Tage wurden danach eingeteilt, ob an ihnen Alkohol getrunken oder 2 Stunden vor der Probennahme etwas gegessen wurde oder nicht. Der

Abstand von 2 Stunden zur letzten Probennahme wurde zusätzlich durch die Differenz aus der Monitorzeit der letzten Probennahme und der angegebenen Zeit der letzten Mahlzeit im Tagebuch überprüft. Lag die Mahlzeit früher als 2 Stunden vor der letzten Probennahme wurde die Mahlzeit vor dem Schlafengehen nicht gewertet. Ebenso wurde erfragt, ob an dem Tag tagsüber geschlafen wurde („Haben Sie heute tagsüber geschlafen?“) und die Tage nach diesem Kriterium getrennt. Auf einer visuellen Analogskala wurde sowohl die Ruhe vor dem Schlafengehen („Im Moment fühle ich mich sehr ruhig = 0 bis sehr unruhig = 10“) und die Wachheit vor dem Schlafengehen („Im Moment fühle ich mich sehr müde = 0 bis sehr wach = 10“) erfasst. Für diese Variablen wurde jeweils ein Mediansplit durchgeführt. Dieser lag bei der Ruhe vor dem Schlafengehen bei 8, für die Wachheit vor dem Schlafengehen bei 5. Zusätzlich wurden die Probanden nach dem Vorhandensein einer Hauptbeschwerde gefragt. 33 Personen gaben eine Hauptbeschwerde an (10 × Rückenschmerzen, 5 × Schmerzen im Knie, 4 × Kopfschmerzen, 2 × Schulterschmerzen, jeweils 1 × Nackenschmerzen, Nacken- Rückenschmerzen, Schmerzen im Hüftgelenk, Schmerzen im Arm, Knochenschmerzen, Gallenschmerzen, Kapselverletzung, Schwindel, Hautbrennen, Rheuma, Stechen im Herzen, Arthrose). Auch hier wurden die Tage eingeteilt nach Tagen mit Hauptbeschwerde und Tagen ohne Hauptbeschwerde. Die Probanden wurden zudem gefragt, ob während des Tages ein belastendes Ereignis aufgetreten sei („Gab es im Laufe des heutigen Tages Ereignisse oder Situationen, die Sie als belastend empfanden?“) und, ob sie für den nächsten Tag ein belastendes Ereignis erwarten würden („Geben Sie bitte an, ob Sie für den nächsten Tag ein oder mehrere belastende Ereignisse erwarten“). Zusätzlich sollten sie dieses Ereignis/diese Ereignisse auf einer visuellen Analogskala von 0 = nicht belastend bis 10 = sehr belastend einschätzen. Auch hier wurde ein Mediansplit in Bezug auf die Belastungseinschätzung durchgeführt. Sowohl für die Belastung am erfassten Tag als auch für die antizipierte Belastung für den Folgetag lag der Median bei 5. Die aktuelle Stimmung vor dem Schlafengehen wurde ebenfalls auf einer 10-stufigen Analogskala („Im Moment fühle ich mich 0 = sehr schlecht bis 10 = sehr gut“) sowie für die Stimmung über den gesamten Tag („Heute fühlte ich mich insgesamt 0 = sehr schlecht bis 10 = sehr gut“) erhoben und die Tage mit einem Mediansplit (am Abend = 6; über den Tag = 8) getrennt.

c) Statistische Analyse

Die Analysen wurden mit SAS 9.2 und SPSS 20 durchgeführt. Unterschiede in der Verteilung des log-transformierten Cortisolabendwertes sowie der Tagesfaktoren zwischen den a) 2 jeweils ausgewählten Messzeitpunkten (Arbeitstag 1 und 2 bzw. freier Tag 1 und 2) und b) Arbeitstagen und freien Tagen insgesamt, wurde mit Hilfe von t-Tests zur Testung von Mittelwertunterschieden und χ^2 -Tests für die dichotomen Faktoren untersucht. Um die Wahrscheinlichkeit einen potentiellen Unterschied zwischen den 2 Messzeitpunkten sowie Arbeitstagen vs. freien Tagen nicht zu berücksichtigen möglichst klein zu halten, wurde ein Signifikanzniveau von $\alpha \leq 0,1$ festgelegt. Nach diesen Voranalysen wurde für alle Tagesvariablen der Unterschied im log-transformierten Abendcortisolniveau (korrelativ für die Uhrzeit der Probennahme, t-Tests für die dichotomen Tagesvariablen) betrachtet.

5.3. Ergebnisse

a) Messzeitpunkt 1 und 2 – Verteilung der Variablen

Zwischen den beiden ausgewählten Arbeitstagen ($t = 0,46$; $p = 0,64$) und zwischen den beiden ausgewählten freien Tagen ($t = 1,2$; $p = 0,23$) besteht kein signifikanter Unterschied im Abendcortisolwert (Tabelle 19). Allerdings weichen die Mittelwerte der beiden freien Tage (MW = 1,37 vs. MW = 1,21) stärker voneinander ab als die der Arbeitstage (MW = 1,35 vs. MW = 1,3).

Tabelle 19: Unterschiede im Abendcortisol zwischen Messzeitpunkten und Tagesarten

	Arbeitstage				freie Tage			
	N	MW	SD	t / p	N	MW	SD	t / p
Messzeitpunkt 1	70	1,35	0,64	0,46 / 0,64	49	1,37	0,76	1,2 / 0,23
Messzeitpunkt 2	70	1,3	0,63		49	1,21	0,61	

T-Tests zur Testung der Mittelwertunterschiede im Abendcortisolwert (log-transformiert) zwischen Messzeitpunkt 1 und 2 getrennt für die ausgewählten Arbeitstage und die ausgewählten freien Tage. N: Anzahl der Tage; MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung; t: Testwert des t-Test; p: Signifikanz des t-Test.

Bei den Uhrzeiten der Probennahme liegt ebenfalls kein signifikanter Unterschied zwischen den Messzeitpunkten 1 und 2 für die Arbeitstage ($t = -1,36$; $p = 0,18$) und die freien Tage ($t = 1,1$; $p = 0,28$) vor (Tabelle 20).

Tabelle 20: Unterschiede in der Uhrzeit zwischen Messzeitpunkten und Tagesarten

	Arbeitstage				freie Tage			
	N	M	SD	t / p	N	M	SD	t / p
Messzeitpunkt 1	70	23:14	02:15	-1,36 / 0,18	49	23:09	01:53	1,1 / 0,28
Messzeitpunkt 2	70	23:51	03:00		49	22:48	01:14	

T-Tests zur Testung der Mittelwertunterschiede in der Uhrzeit der Probennahme zwischen Messzeitpunkt 1 und 2 getrennt für die ausgewählten Arbeitstage und die ausgewählten freien Tage. N: Anzahl der Tage; MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung; t: Testwert des t-Test; p: Signifikanz des t-Test.

In Tabelle 21 sind für die einzelnen dichotomen Tagesvariablen die Verteilung der Häufigkeiten, Prozentwerte sowie der Chi²-Test zur Testung der Häufigkeitsverteilung zwischen den Messzeitpunkten 1 und 2 getrennt nach Arbeitstagen und freien Tagen dargestellt. Weder bei den Arbeitstagen noch bei den freien Tagen ist ein signifikanter Unterschied in den getesteten Tagesvariablen zwischen den Messzeitpunkten 1 und 2 zu finden. Für einige Tagesvariablen sind die Verteilungen zwischen Messzeitpunkt 1 und 2 sogar exakt identisch (Einnahme einer Mahlzeit innerhalb von 2 Stunden vor dem Schlafengehen Arbeit und Freizeit, Vorhandensein einer Hauptbeschwerde Arbeit und Freizeit). Vermutlich handelt es sich hierbei um dieselben Personen, deren Angaben sich nicht zwischen den Tagen unterscheiden. Die Häufigkeit für ein antizipiertes belastendes negatives Ereignis am nächsten Tag liegt an den 2 Arbeitstagen bei 11% und 9% und an den freien Tagen sogar noch niedriger bei 6% und 10%. Ähnlich verhält es sich in Bezug auf ein belastendes negatives Ereignis am Erhebungstag. Ein solches Ereignis liegt bei 11% bzw. 14% der Arbeitstage und 8% bzw. 6 % der freien Tage vor.

Da insgesamt kein Unterschied im durchschnittlichen Abendcortisolwert und der Verteilung der Tagesvariablen zwischen den 2 ausgewählten Arbeitstagen und zwischen den 2 ausgewählten freien Tagen gefunden wurde, wird im Weiteren nur der jeweils 2. Arbeitstag und der 2. freie Tag für die Analysen verwendet.

Cortisolniveau vor dem Schlafengehen – aktuelle Faktoren

Tabelle 21: Verteilung der dichotomen Tagesfaktoren zwischen den Messzeitpunkten

Tagesfaktoren	Arbeitstage					freie Tage				
	Messzeitpunkt 1		Messzeitpunkt 2		Chi ² / p	Messzeitpunkt 1		Messzeitpunkt 2		Chi ² / p
	nein	ja	nein	ja		nein	ja	nein	ja	
Mehr als 5 Zigaretten geraucht	43 (61%)	27 (39%)	44 (63%)	26 (37%)	0,03 / 0,86	28 (57%)	21 (43%)	29 (59%)	20 (41%)	0,04 / 0,84
Alkohol getrunken	38 (59%)	26 (41%)	40 (62%)	25 (38%)	0,06 / 0,80	27 (56%)	21 (44%)	32 (67%)	16 (33%)	1,09 / 0,29
Mahlzeit innerhalb von 2 Stunden vor dem Schlafengehen	61 (88%)	8 (12%)	61 (88%)	8 (12%)	0 / 1	42 (86%)	7 (14%)	42 (86%)	7 (14%)	0 / 1
Tagsüber geschlafen	48 (70%)	21 (30%)	52 (75%)	17 (25%)	0,58 / 0,45	43 (88%)	6 (12%)	42 (86%)	7 (14%)	0,09 / 0,77
Ruhe vor dem Schlafengehen	30 (46%)	35 (54%)	28 (43%)	37 (57%)	0,12 / 0,72	16 (34%)	31 (66%)	14 (30%)	32 (70%)	0,14 / 0,71
Wachheit vor dem Schlafengehen	30 (45%)	36 (55%)	38 (56%)	30 (44%)	1,46 / 0,23	20 (43%)	26 (57%)	24 (51%)	23 (49%)	0,54 / 0,46
Vorhandensein einer Hauptbeschwerde	44 (63%)	26 (37%)	44 (63%)	26 (37%)	0 / 1	30 (61%)	19 (39%)	30 (61%)	19 (39%)	0 / 1
Antizipation eines belastenden negativen Ereignisses	62 (89%)	8 (11%)	64 (91%)	6 (9%)	0,32 / 0,57	46 (94%)	3 (6%)	44 (90%)	5 (10%)	0,54 / 0,46
Belastendes negatives Ereignis am Erhebungstag	62 (89%)	8 (11%)	60 (86%)	10 (14%)	0,26 / 0,61	45 (92%)	4 (8%)	46 (94%)	3 (6%)	0,15 / 0,69
Gute Stimmung vor dem Schlafengehen	26 (38%)	42 (62%)	27 (39%)	42 (61%)	0,01 / 0,91	13 (27%)	35 (73%)	12 (26%)	35 (74%)	0,03 / 0,86
Gute Stimmung am Tag	33 (49%)	34 (51%)	34 (52%)	32 (48%)	0,07 / 0,79	14 (32%)	30 (68%)	15 (34%)	29 (66%)	0,05 / 0,82

Chi²-Tests zur Testung von Verteilungsunterschieden der dichotomen Tagesfaktoren zwischen Messzeitpunkt 1 und 2 getrennt für die ausgewählten Arbeitstage und die ausgewählten freien Tage. Mediansplit (MS) auf einer Ratingskala von 0 – 10 für die Ruhe vor dem Schlafengehen (MS = 8), Wachheit vor dem Schlafengehen (MS = 5), Antizipation eines belastenden negativen Ereignisses (MS = 5), Belastendes negatives Ereignis am Erhebungstag (MS = 5), Gute Stimmung vor dem Schlafengehen (MS = 6), Gute Stimmung am Tag (MS = 8).

b) Arbeitstag und freier Tag - Verteilung der Variablen

Das durchschnittliche Cortisolabendlevel unterscheidet sich nicht signifikant ($t = -0,081$; $p = 0,42$) zwischen dem ausgewählten Arbeitstag (MW = 1,3; SD = 0,62) und dem ausgewählten freien Tag (MW = 1,21; SD = 0,61). An dem ausgewählten Arbeitstag gehen die untersuchten Personen im Durchschnitt signifikant ($t = -2,32$; $p = 0,02$) später schlafen (MW = 23:51; SD = 03:00), als an dem freien Tag (MW = 22:48; SD = 01:14). Auffällig ist die deutlich höhere Standardabweichung des Arbeitstages im Vergleich zum freien Tag, die vermutlich auf die Arbeit im Schichtdienst zurückzuführen ist.

Tabelle 22: Unterschiede in den dichotomen Tagesfaktoren zwischen den Tagesarten

Tagesfaktoren	Arbeitstag		freier Tag		Chi ² / p
	nein	ja	nein	ja	
Mehr als 5 Zigaretten geraucht	44 (63%)	26 (37%)	29 (59%)	20 (41%)	0,16 / 0,69
Alkohol getrunken	40 (62%)	25 (38%)	32 (67%)	16 (33%)	0,31 / 0,58
Mahlzeit innerhalb von 2 Stunden vor dem Schlafengehen	46 (67%)	23 (33%)	31 (63%)	37 (45%)	0,15 / 0,7
Tagsüber geschlafen	52 (75%)	17 (25%)	42 (86%)	7 (14%)	1,9 / 0,17
Ruhe vor dem Schlafengehen	28 (43%)	37 (57%)	14 (30%)	32 (70%)	1,83 / 0,18
Wachheit vor dem Schlafengehen	38 (56%)	30 (44%)	24 (51%)	23 (49%)	0,26 / 0,61
Vorhandensein einer Hauptbeschwerde	44 (63%)	26 (37%)	30 (61%)	19 (39%)	0,03 / 0,86
Antizipation eines belastenden negativen Ereignisses	64 (91%)	6 (9%)	44 (90%)	5 (10%)	0,09 / 0,76
Belastendes negatives Ereignis am Erhebungstag	60 (86%)	10 (14%)	46 (94%)	3 (6%)	1,97 / 0,16
Gute Stimmung vor dem Schlafengehen	27 (39%)	42 (61%)	12 (26%)	35 (74%)	2,32 / 0,13
Gute Stimmung am Tag	34 (52%)	32 (48%)	15 (34%)	29 (66%)	3,24 / 0,07*

Chi²-Tests zur Testung von Verteilungsunterschieden in den dichotomen Tagesfaktoren zwischen dem ausgewählten Arbeitstag und dem ausgewählten freien Tag. Mediansplit (MS) auf einer Ratingskala von 0 – 10 für die Ruhe vor dem Schlafengehen (MS = 8), Wachheit vor dem Schlafengehen (MS = 5), Antizipation eines belastenden negativen Ereignisses (MS = 5), Belastendes negatives Ereignis am Tag (MS = 5), Gute Stimmung vor dem Schlafengehen (MS = 6), Gute Stimmung am Tag (MS = 8).

In Tabelle 22 sind die Häufigkeiten sowie die Chi²-Tests zur Testung der Verteilung der dichotomen Tagesfaktoren zwischen dem ausgewählten Arbeitstag und dem ausgewähl-

ten freien Tag dargestellt. Bei einem Signifikanzniveau von $\alpha \leq 0,1$ unterscheidet sich nur die Stimmung am Tag ($\text{Chi}^2 = 3,24$; $p = 0,07$) signifikant.

c) **Zusammenhang zum Cortisolabendlevel**

Abbildung 22 stellt die Korrelation zwischen dem logarithmierten Cortisolabendlevel und der Uhrzeit der Probenentnahme vor dem Schlafengehen in einem Streudiagramm dar. Die meisten Probanden gingen zwischen 20:00 Uhr und ca. 02:00 Uhr schlafen. In diesem Bereich ist eine homogene Punktwolke mit einigen Ausreißern, die in einem späteren Bereich der Probenentnahme liegen, zu sehen. Die Korrelation ist nicht signifikant ($r_p = 0,19$; $p = 0,12$).

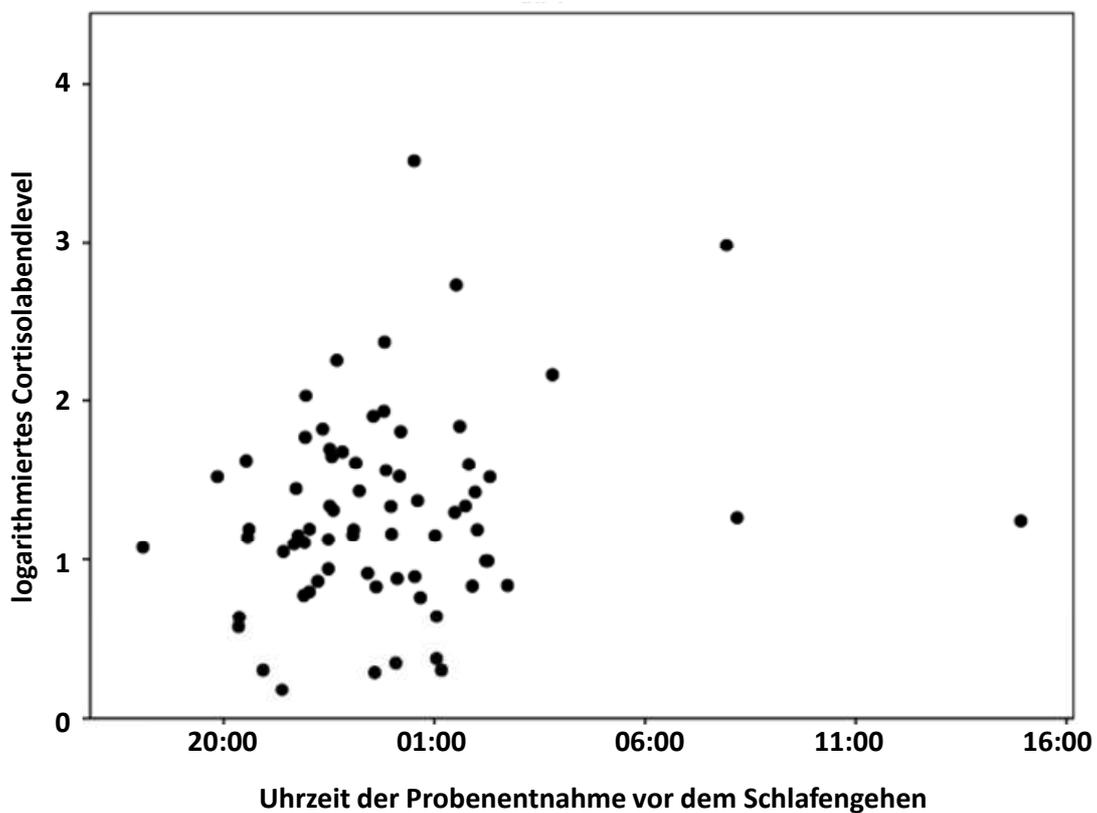


Abbildung 22: Cortisolabendlevel und Uhrzeit der Probenentnahme (Arbeitstag)

Pearson-Korrelation zwischen dem logarithmierten Cortisolabendlevel und der Uhrzeit der Probenentnahme vor dem Schlafengehen für den ausgewählten Arbeitstag.

Abbildung 23 zeigt den gleichen Zusammenhang für den ausgewählten freien Tag. Hier gehen alle Personen, mit einer Ausnahme, zwischen 20:00 Uhr und 02:00 Uhr schlafen.

Cortisolniveau vor dem Schlafengehen – aktuelle Faktoren

Mit zunehmender Uhrzeit der Probenentnahme steigt das Cortisolabendniveau leicht an. Auch diese Korrelation wird jedoch mit $r_p = 0,21$ nicht signifikant ($p = 0,14$).

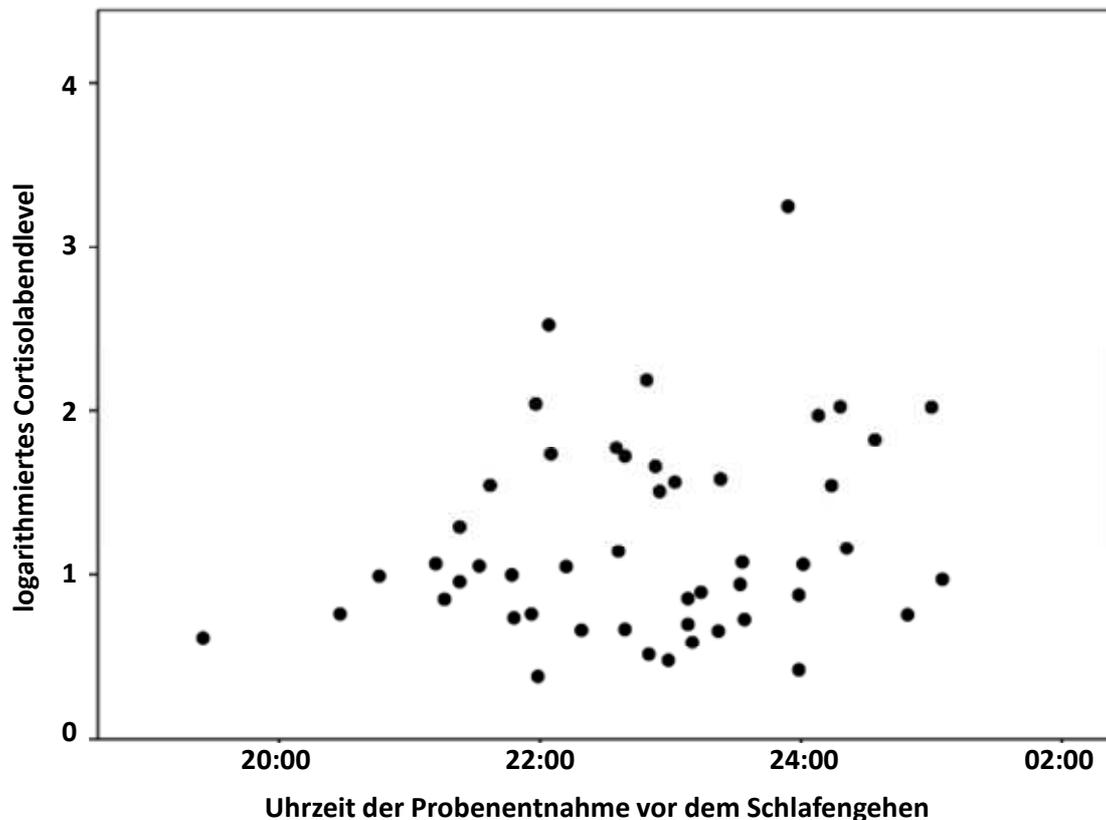


Abbildung 23: Cortisolabendlevel und Uhrzeit der Probenentnahme (freier Tag)

Pearson-Korrelation zwischen dem logarithmierten Cortisolabendlevel und der Uhrzeit der Probenentnahme vor dem Schlafengehen für den ausgewählten freien Tag.

Für die dichotomen Tagesvariablen wurden getrennt für den ausgewählten Arbeitstag und den ausgewählten freien Tag t-Tests zur Untersuchung von Mittelwertunterschieden im log-transformierten Cortisolabendlevel durchgeführt (Tabelle 23).

Bei Rauchern mit einem Konsum von mehr als 5 Zigaretten am Erhebungstag ist das Cortisolabendlevel des freien Tages (MW = 1,4; SD = 0,7) signifikant höher ($t = -1,92$; $p = 0,06$) als bei Nicht-Rauchern (MW = 1,07; SD = 0,5). Obwohl sich die Anzahl von Rauchern mit mehr als 5 Zigaretten nicht zwischen Arbeitstagen und freien Tagen unterscheidet (vgl. Tabelle 21) lässt sich das Ergebnis für den Arbeitstag nicht replizieren. Auch hier ist das Cortisolabendlevel bei Personen, die mehr als 5 Zigaretten geraucht haben, erhöht (MW = 1,37; SD = 0,69 vs. MW = 1,26; SD = 0,57), der Unterschied ist jedoch nicht signifikant ($t = -0,73$; $p = 0,47$). Die gesamte Anzahl gerauchter

Cortisolniveau vor dem Schlafengehen – aktuelle Faktoren

Zigaretten ist im Durchschnitt an dem freien Tag (MW = 5,33; SD = 7,41) leicht höher ($t = 0,37$; $p = 0,714$) als am Arbeitstag (MW = 4,84; SD = 6,8).

Tabelle 23: Unterschiede im Cortisolabendlevel zwischen den dichotomen Tagesfaktoren

Tagesfaktoren	Arbeitstag			freier Tag		
	nein	ja	t / p	nein	ja	t / p
Mehr als 5 Zigaretten geraucht	MW = 1,26 SD = 0,57	MW = 1,37 SD = 0,69	-0,73 / 0,47	MW = 1,07 SD = 0,5	MW = 1,4 SD = 0,7	-1,92 / 0,06
Alkohol getrunken	MW = 1,19 SD = 0,62	MW = 1,42 SD = 0,64	-1,39 / 0,17	MW = 1,29 SD = 0,67	MW = 1,05 SD = 0,44	1,33 / 0,19
Mahlzeit innerhalb von 2 Stunden vor dem Schlafengehen	MW = 1,36 SD = 0,59	MW = 1,18 SD = 0,67	1,14 / 0,26	MW = 1,24 SD = 0,53	MW = 1,16 SD = 0,73	0,44 / 0,66
Tagsüber geschlafen	MW = 1,34 SD = 0,66	MW = 1,16 SD = 1,16	1,05 / 0,3	MW = 1,23 SD = 0,63	MW = 1,08 SD = 0,44	0,59 / 0,56
Ruhe vor dem Schlafengehen	MW = 1,36 SD = 0,69	MW = 1,25 SD = 1,59	0,69 / 0,49	MW = 1,08 SD = 0,55	MW = 1,21 SD = 0,64	-0,68 / 0,5
Wachheit vor dem Schlafengehen	MW = 1,29 SD = 0,63	MW = 1,3 SD = 0,62	0,08 / 0,93	MW = 1,31 SD = 0,66	MW = 1,24 SD = 0,56	-0,62 / 0,54
Vorhandensein einer Hauptbeschwerde	MW = 1,24 SD = 0,61	MW = 1,4 SD = 0,62	-1,11 / 0,27	MW = 1,24 SD = 0,67	MW = 1,16 SD = 0,51	0,44 / 0,67
Antizipation eines belastenden negativen Ereignisses	MW = 1,29 SD = 0,63	MW = 1,42 SD = 0,44	-0,49 / 0,62	MW = 1,21 SD = 0,6	MW = 1,15 SD = 0,73	0,20 / 0,84
Belastendes negatives Ereignis am Erhebungstag	MW = 1,26 SD = 0,58	MW = 1,55 SD = 0,77	-1,42 / 0,16	MW = 1,19 SD = 0,62	MW = 1,45 SD = 0,44	-0,72 / 0,47
Gute Stimmung vor dem Schlafengehen	MW = 1,37 SD = 0,5	MW = 1,25 SD = 0,69	0,75 / 0,46	MW = 1,09 SD = 0,51	MW = 1,21 SD = 0,64	-0,62 / 0,54
Gute Stimmung am Tag	MW = 1,21 SD = 0,43	MW = 1,31 SD = 0,73	-0,7 / 0,49	MW = 1,03 SD = 0,53	MW = 1,26 SD = 0,65	-1,19 / 0,24

T-Tests zur Testung von Mittelwertunterschieden im Cortisolabendlevel (log-transformiert) zwischen den dichotomen Tagesvariablen getrennt für den ausgewählten Arbeitstag und den ausgewählten freien Tag. MW: Mittelwert; Med: Median; SD: Standardabweichung. Mediansplit (MS) auf einer Ratingskala von 0 - 10 für die Ruhe vor dem Schlafengehen (MS = 8), Wachheit vor dem Schlafengehen (MS = 5), Antizipation eines belastenden negativen Ereignisses (MS = 5), Belastendes negatives Ereignis am Tag (MS = 5), Gute Stimmung vor dem Schlafengehen (MS = 6), Gute Stimmung am Tag (MS = 8).

Cortisolniveau vor dem Schlafengehen – aktuelle Faktoren

Für den Alkoholkonsum ist kein signifikanter Einfluß auf das Cortisolabendlevel zu finden. Allerdings fällt ein höheres Cortisolniveau an dem Arbeitstag bei Personen mit Alkoholkonsum auf (MW = 1,42 vs. MW = 1,19), während an dem freien Tag Personen ohne Alkoholkonsum ein höheres Cortisolniveau aufweisen (MW = 1,29 vs. MW = 1,05).

Personen, die innerhalb von 2 Stunden vor dem Schlafengehen eine Mahlzeit gegessen haben, unterscheiden sich nicht im Cortisolabendniveau von Personen, die nichts mehr gegessen haben. Sowohl an Arbeitstagen (MW = 1,16 vs. MW = 1,34) als auch an freien Tagen (MW = 1,08 vs. MW = 1,23), liegt das Cortisolniveau am Abend für Personen, die tagsüber geschlafen haben, niedriger. Dieser Unterschied wird jedoch in beiden Fällen nicht signifikant.

Weder für den ausgewählten Arbeitstag noch für den ausgewählten freien Tag wurde ein Unterschied im Abendcortisolniveau für die Tagesfaktoren Ruhe und Wachheit vor dem Schlafengehen, Vorhandensein einer Hauptbeschwerde, Antizipation eines belastenden negativen Ereignisses, Vorliegen eines belastenden negativen Ereignisses am Erhebungstag, Stimmung vor dem Schlafengehen und Stimmung am Tag gefunden.

5.4. Diskussion

Entgegen der Annahme wiesen die Verteilungen der Tagesvariablen zwischen dem ausgewählten Arbeitstag und dem ausgewählten freien Tag kaum Unterschiede auf. Die einzige Ausnahme stellte die Uhrzeit der Probennahme mit einer früheren Schlafenszeit und einer geringeren Streuung an dem ausgewählten freien Tag dar. Der Konsum von Zigaretten und Alkohol sowie die Einnahme einer Mahlzeit vor dem Schlafengehen könnten habituelle Verhaltensweisen darstellen, die unabhängig von der Art des Tages ausgeübt werden. Zudem führt eine natürliche Müdigkeit vor dem Schlafengehen zu ähnlichen Einschätzungen der Wachheit. Ebenso besteht eine Hauptbeschwerde unabhängig von der Art des Tages. Größere, aber nicht signifikante Unterschiede wurden für die Tagesfaktoren „tagsüber geschlafen“ (häufiger am Arbeitstag), Ruhe vor dem Schlafengehen (höher am freien Tag), dem Erleben eines belastenden negativen Ereignisses am Erhebungstag (häufiger am Arbeitstag) sowie der Stimmung vor dem Schlafengehen (besser am freien Tag) gefunden. Diese Ergebnisse entsprechen von der Tendenz den

Erwartungen. Vermutlich fielen die Unterschiede in einer größeren Stichprobe deutlicher aus.

Aufgrund der z.T. vorhandenen Schichtarbeit gab es große Schwankungen in der Uhrzeit der letzten Probennahme. Dennoch bestand kein signifikanter Zusammenhang zum Abendcortisolniveau. Um das Ergebnis für einen „normalen“ Uhrzeitenbereich zu testen, wurden in einer ergänzenden Analyse extreme Ausreißer ausgeschlossen und nur Tage verwendet, bei denen die Probanden zwischen 20:00 Uhr und 03:00 Uhr ins Bett gegangen waren. Das Ergebnis änderte sich hierdurch nicht (Arbeitstag: $r_p = 0,12$; $p = 0,4$; freier Tag: $r_p = 0,17$; $p = 0,24$).

Der Einfluss des Zigarettenkonsums ist nicht eindeutig. Während an dem freien Tag der Konsum von mehr als 5 Zigaretten mit höheren Cortisolabendwerten assoziiert war, ließ sich dieser Effekt für den Arbeitstag nicht finden. Zwar wurde an dem freien Tag im Durchschnitt etwas mehr geraucht als an dem Arbeitstag, der Unterschied war allerdings nicht groß. Um zu kontrollieren, ob sich der Arbeitstag und der freie Tage hinsichtlich des Zeitpunktes der letzten Zigarette vor der Probennahme unterschieden, wurde der Zeitpunkt der Probennahme vom Zeitpunkt der letzten Zigarette abgezogen. Die Differenz betrug im Durchschnitt an dem ausgewählten Arbeitstag 48 Minuten ($SD = 1:15$) und an dem ausgewählten freien Tag 44 Minuten ($SD = 0:40$). Das Ergebnis wurde nicht signifikant ($t = -0,185$; $p = 0,854$). Bei der Analyse fiel zudem eine negative Differenz an 2 Tagen auf. An diesen Tagen wurde die letzte Zigarette nach der letzten Probennahme geraucht. Nach Ausschluss dieser beiden Tage vergrößerte sich die durchschnittliche Differenz für den ausgewählten Arbeitstag auf 57 Minuten ($t = -0,774$; $p = 0,443$). Möglicherweise geht das signifikante Ergebnis des freien Tages auf eine geringere Differenz zwischen dem Zeitpunkt der letzten Probennahme und dem Zeitpunkt der letzten Zigarette zurück. Nach Rohleder und Kirschbaum (2006) spielt sowohl die Nikotindosis als auch der Zeitpunkt des Konsums eine Rolle für den Einfluss auf die Cortisolsekretion. Nach Richards et al. (2011) haben habituelle Raucher gesteigerte basale Cortisolniveaus, aber eine abgeflachte HHN-Achsenantwort auf Stressoren im Sinne einer Veränderung der Stressreaktivität. Für eine genauere Analyse des Zusammenhangs zwischen Nikotinkonsum und Abendcortisolniveau ist eine differenziertere Erfassung der Konsumzeit und vor allem der Nikotindosis nötig.

Der Alkoholkonsum hatte keinen Einfluss auf das Abendcortisolniveau. Allerdings fiel an dem ausgewählten Arbeitstag ein höheres Niveau bei Personen mit Alkoholkonsum

und an dem ausgewählten freien Tag bei Personen ohne Alkoholkonsum auf. Zur weiteren Differenzierung dieses Ergebnisses wurde die Alkoholmenge mit einbezogen. Es wurde zwischen keinem Konsum (0), 1 Glas Bier / Wein / Schnaps (1), 2 Gläsern Bier / Wein / Schnaps (2) und 3 oder mehr Gläsern Bier / Wein / Schnaps (3) unterschieden. Für den freien Tag ergab sich eine negative Korrelation ($r_s = -0,235$; $p = 0,104$) und für den Arbeitstag eine positive Korrelation ($r_s = 0,163$; $p = 0,176$), obwohl sich der Konsum zwischen dem freien Tag (MW = 0,53; SD = 0,92) und dem Arbeitstag (MW = 0,62; SD = 0,98) nicht unterschied ($t = -0,48$; $p = 0,639$). Eine unterschiedliche Funktion des Alkoholkonsums an Arbeitstagen und freien Tagen könnte die unterschiedliche Richtung des Zusammenhangs erklären. Möglicherweise dient der Konsum an Arbeitstagen der Reduktion eines hohen subjektiven Stressniveaus, während er an freien Tagen eher in den Rahmen sozialer Aktivitäten integriert ist.

Der nicht signifikante Trend des Zusammenhangs zwischen der Einnahme einer Mahlzeit vor dem Schlafengehen und dem Cortisolabendniveau geht, sowohl für den Arbeitstag als auch für den freien Tag, nicht in die erwartete Richtung. Personen die innerhalb der letzten 2 Stunden vor dem Schlafengehen nichts mehr gegessen haben, wiesen im Durchschnitt höhere Abendwerte auf. Um eine Verdeckung des Effektes aufgrund eines zu großen Abstandes zur Cortisolmessung auszuschließen, wurde dieser auf maximal eine Stunde vor dem Schlafengehen reduziert. Das Ergebnis änderte sich hierdurch nicht. Allerdings blieben bei dieser Analyse für den Arbeitstag nur 18 und für den freien Tag 6 Personen mit Einnahme einer Mahlzeit vor dem Schlafengehen übrig. Eine weitere Reduktion der Zeit (unter 30 Minuten) war angesichts der sich weiter verringernden Stichprobe nicht möglich. Zudem konnte aufgrund der ungenauen Erfassung des Inhalts und der Menge keine genauere Analyse der Mahlzeiten vorgenommen werden.

Eine Schlafeinheit am Tag hatte keinen Einfluss auf das Abendcortisolniveau. Allerdings gab nur eine relativ geringe Anzahl von Personen an, tagsüber geschlafen zu haben. Auch die Ruhe, Wachheit und Stimmung vor dem Schlafengehen sowie die Stimmung am Tag und das Vorhandensein einer Hauptbeschwerde hatten keine Relevanz für das Abendcortisolniveau.

Inwieweit die Antizipation eines belastenden negativen Ereignisses bzw. ein belastendes negatives Ereignis am Erhebungstag einen Einfluss auf das Abendcortisolniveau haben kann, bleibt aufgrund der sehr geringen Fallzahlen offen. Vor allem für das Erleben

eines belastenden negativen Ereignisses ließ sich jedoch eine Tendenz in die erwartete Richtung nachweisen. Für eine genauere Erhebung der Ereignisse wäre eine Spezifikation, vor allem in Hinblick auf ihre Unvorhersehbarkeit, Unkontrollierbarkeit und Neuartigkeit, sinnvoll (Kirschbaum & Hellhammer, 1989). Laut einer Meta-Analyse von Dickerson und Kemeny (2004) eignet sich für eine experimentell induzierte Aktivierung der HHN-Achse nicht jeder psychosoziale Stressor. Bei einer Analyse von 208 Studien, bezüglich der in ihnen genutzten Stressoren, waren vor allem die Aspekte der sozialen Bedrohung sowie die Unkontrollierbarkeit einer Stresssituation bedeutsam. Werden diese Aspekte kombiniert (wie im TSST), resultieren die größten Veränderungen in der Cortisolsekretion. Zusätzlich führt nur die Exposition mit einer unkontrollierbaren sozialen Bewertungssituation zu einem dauerhaften Anstieg der Cortisolwerte der länger als eine Stunde nach Beendigung des Stressors noch nachweisbar ist. Demnach ist auch die Erfassung des Ereigniszeitpunktes wichtig. Vermutlich können 1 bis 2 Stunden nach dem Ereignis keine Effekte mehr gefunden werden. Denson et al. (2009) untersuchen in einer Meta-Analyse das von ihnen entwickelte integrierte Spezifitätsmodell für Stress, Emotionen und Gesundheit. Nach diesem Modell kommt es in einem Organismus zu einer integrierten und koordinierten Reaktion auf verschiedenen Systemebenen, welche durch Emotionen und Bewertungen beeinflusst werden. Ihrer Meinung nach führen sehr spezifische Emotionen und kognitive Bewertungen zu spezifischen Veränderungen der Cortisolausschüttung. Speziell dem Gefühl der Unterlegenheit, der Angst vor dem Verlust sozialer Anerkennung sowie dem chronischen Grübeln schreiben sie einen Effekt auf die Cortisolausschüttung zu. Demnach scheint die Cortisolreaktion sehr spezifisch zu sein und weniger einen generellen Stressindikator darzustellen.

Insgesamt bleibt die Interpretation des Einflusses von Tagesfaktoren auf den Cortisolabendwert in dieser Studie, vor allem aufgrund der geringen Stichprobe und dem z.T. sehr geringen Auftretens bestimmter Tagesfaktoren, schwierig. Es wurde auch die Notwendigkeit einer sehr genauen zeitlichen und inhaltlichen Erfassung der Tagesfaktoren deutlich, was jedoch auch die Erhebung und quantitative Auswertung erschwert. Allerdings wurden auch interessante Tendenzen für den Konsum von Alkohol und Zigaretten gefunden. Besonders überraschend war der fehlende Effekt der Uhrzeit der Probennahme. Der Cortisolabendwert scheint gegenüber der Uhrzeit der Probennahme sehr robust zu sein.

6. Einzelfallanalyse extremer Abweichungen

In diesem Kapitel werden die Zusammenhänge zwischen den extremen Abweichungen der in den Kapiteln 2 und 3 verwendeten Parametern der Cortisolsekretion zueinander in Beziehung gesetzt.

In Kapitel 2 wurden als Näherungswerte für die maximale Aktivität der HHN-Achse am Morgen der höchste Kennwert der $AUCg(0-60)$ sowie der $c[t(30)]$ über die 6 Erhebungstage verwendet. Als auffällig wurden geringe Maximalwerte betrachtet. Ein niedriger Maximalwert der $AUCg(0-60)$ weist auf eine geringe Ausschüttungsmenge in der ersten Stunde nach dem Erwachen an allen 6 Erhebungstagen und damit auf eine geringe Anpassungsfähigkeit des Stresssystems hin. Ein niedriger Maximalwert des Cortisolniveaus 30 Minuten nach dem Aufwachen ($c[t(30)]$) muss jedoch nicht notwendigerweise mit einem niedrigen Maximalwert der $AUCg(0-60)$ assoziiert sein, er kann auch durch eine Verschiebung des Morgenpeaks zustande kommen. Als Kennzeichen für die Erholungsfähigkeit des Stresssystems wurde der Maximalwert des $c[t(b)]$ identifiziert. Ein hoher Maximalwert wird als ein Indikator für eine schlechte Erholungsfähigkeit betrachtet. Anhand der Verteilungen der Maximalwerte fielen 7 Personen mit extrem auffälligen Abweichungen auf. Die Verteilung der Auffälligkeiten dieser Personen über die $AUCg(0-60)$, das $c[t(30)]$ und das $c[t(b)]$ ist in Tabelle 24 dargestellt. 2 Personen weisen sowohl in der $AUCg(0-60)$ als auch im $c[t(30)]$ extrem niedrige Maximalwerte auf. Jeweils eine Person hat nur in der $AUCg(0-60)$ oder im $c[t(30)]$ niedrige Maximalwerte. 3 Personen fallen nur durch hohe Maximalwerte im $c[t(b)]$ auf.

In Kapitel 3 wurden Abweichungen von der erwarteten Tagesprofilgestalt, unabhängig vom Niveau der Cortisolausschüttung, betrachtet. Hier wurden 4 Personen mit stark auffälligen Inkonsistenzen in den festgelegten Minimalkriterien regelgerechter Profilverläufe (weniger als 3 CAR und/oder CAM) identifiziert. Diese decken sich nur z.T. mit den Personen mit auffälligen Maximalwerten. Eine Person mit sehr auffälligen Abweichungen im Abendminimum (4 CAR und 0 CAM) besaß, sowohl für die $AUCg(0-60)$ als auch im Cortisolwert 30 Minuten nach dem Aufwachen, auffällig geringe Maximalwerte (Person 1, siehe auch Abbildungen 9, 10 & 13). Ihre Kombination aus sehr geringen Maximalwerten am Morgen und Abweichungen in der Gestalt am Abend (ohne Veränderung im Maximalwert des Abendniveaus) klassifiziert sie als eine

Einzelfallanalyse extremer Abweichungen

Person mit insgesamt sehr flachen Profilen. Eine weitere auffällige Person aus Kapitel 2 fiel durch eine reduzierte Anzahl von Cortisolaufwachreaktionen auf (2 CAR und 4 CAM). Auch sie besaß einen geringen Maximalwert in der AUCg(0-60) und im Wert 30 Minuten nach dem Aufwachen (Person 2; siehe auch Abbildung 9, 10 & 15). Hier weisen, bei unauffälliger Abendausschüttung, sowohl die Maximalwerte als auch die Gestaltmerkmale auf Dysregulationen in der Morgenausschüttung hin.

Tabelle 24: Kombination extremer Abweichungen

Person	Auffällig geringer Maximalwert		Auffällig hoher Maximalwert
	AUCg(0-60)	c[t(30)]	c[t(b)]
1	×	×	
2	×	×	
3	×		
4		×	
6			×
7			×
8			×

Kombination der auffälligen Abweichungen in der AUCg(0-60), c[t(30)] und c[t(b)] für die acht auffälligen Personen aus Kapitel 2. Dunkelgraue Markierung: 2 Personen die auch in den Gestaltmerkmalen in Kapitel 3 auffällig waren. Hellgraue Markierung: trotz niedriger Maximalwerte in AUCg(0-60) oder c[t(30)] keine Auffälligkeiten in den Gestaltmerkmalen aus Kapitel 3. Weiße Markierung: auffällig hoher Maximalwert im Wert c[t(b)] ohne Auffälligkeiten in den Gestaltmerkmalen aus Kapitel 3.

Im Gegensatz dazu konnte weder für eine weitere Person mit 2 CAR und 4 CAM (Abbildung 14) noch für eine Person mit 3 CAR und 5 CAM (Abbildung 16), Auffälligkeiten in den Maximalwerten gefunden werden. Sie stellen Beispiele für Personen mit einem unauffälligen Ausschüttungsbereich bei gleichzeitig veränderter Cortisolprofilgestalt am Morgen dar.

Eine Person war nur in der Ausschüttungsmenge der AUCg(0-60) auffällig, aber nicht in den Gestaltmerkmalen. Da diese Person für einen Tag (Tag 1) kein vollständiges Profil aufwies, wurde sie in Kapitel 3 aus der Analyse ausgeschlossen. Betrachtet man ihre Profilverläufe (Abbildung 24), finden sich in den 5 vollständigen Tagen 3 Tage mit CAR (Tag 2, Tag 4, Tag 6) und 2 ohne CAR (Tag 3, Tag 5). Es fallen hohe Aufwachwerte (c[t(0)]) und frühe Peaks auf. Ob es sich hierbei um Messfehler (zu späte Entnahme der Probe) oder eine tatsächliche Auffälligkeit handelt, ist nicht festzustellen.

Einzelfallanalyse extremer Abweichungen

Aufgrund eines Tagesprofils, bei dem ein deutlicher Peak zum Messzeitpunkt $t(30)$ erreicht ist, fällt diese Person nicht durch niedrige Maximalwerte im $c[t(30)]$ auf.

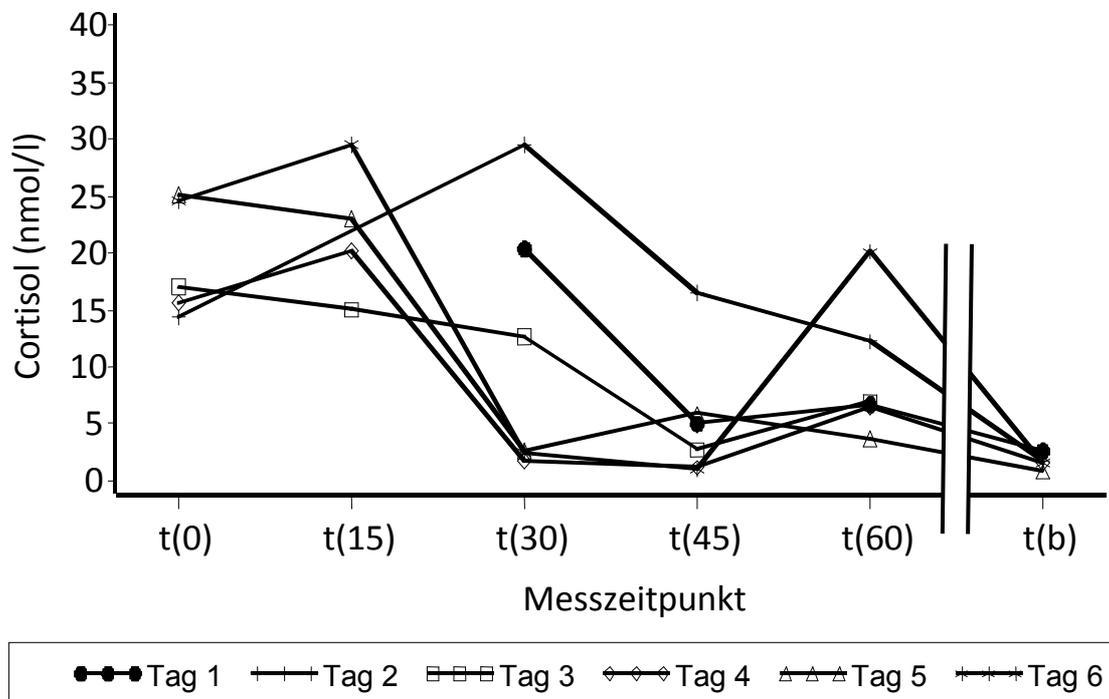


Abbildung 24: Cortisol-tagesprofile einer Person mit auffälliger $AUC_g(0-60)$

6 Cortisol-tagesprofile (Cortisol in nmol/l) über die 6 Messzeitpunkte $[t(0) - t(b)]$ einer Person mit auffällig niedrigen Maximalwerten in der $AUC_g(0-60)$.

Ähnlich verhält es sich bei der Person mit einem auffällig geringen Maximalwert zu $c[t(30)]$. Ihre Gestaltmerkmale sind tatsächlich unauffällig (Abbildung 25). Durch fehlende Werte in der ersten Stunde nach dem Erwachen an den Tagen 2, 5 und 6 konnte jedoch keine $AUC_g(0-60)$ für diese Tage berechnet werden, in der sie sonst zusätzlich auffällig gewesen wäre.

Bezüglich des auffällig hohen Maximalwerts zum Messzeitpunkt $t(b)$ konnte sowohl eine Person mit einer insgesamt sehr konfusem Profilstilgestalt als auch 2 weitere Personen, deren hoher Maximalwert am Abend aus einzelnen hohen Abendwerten bei sonst weitgehend erwarteter Profilstilgestalt resultierte, gefunden werden (weiß markierte Personen in Tabelle 24).

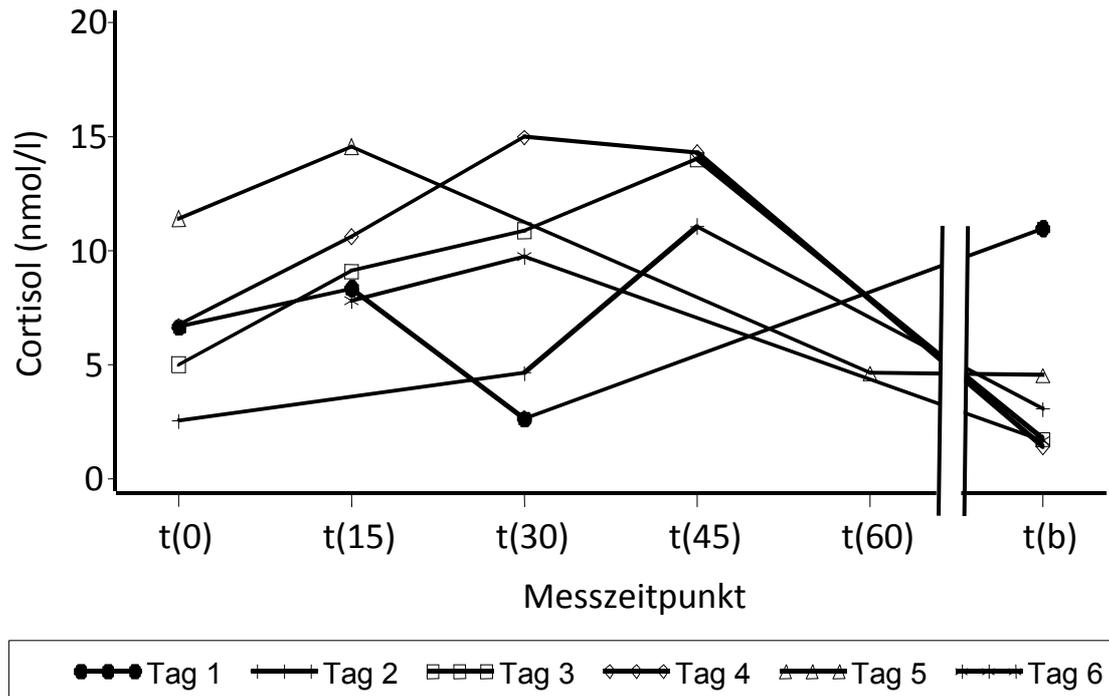


Abbildung 25: Cortisoltagessprofile einer Person mit auffälligem $c[t(30)]$

6 Cortisoltagessprofile (Cortisol in nmol/l) über die 6 Messzeitpunkte $[t(0) - t(b)]$ einer Person mit auffällig niedrigen Maximalwerten im $c[t(30)]$.

Durch die leicht unterschiedlichen Stichproben von Kapitel 2 und Kapitel 3, aufgrund strengerer Auswahlkriterien bei Prozedurabweichungen bzw. fehlenden Messwerten in Kapitel 3, sind die extremen Ausreißer nur zum Teil zu vergleichen. Dennoch scheinen sich für manche Personen Überlappungen und für andere Auffälligkeiten in nur einem Bereich zu zeigen. Auffälligkeiten in der $AUC_g(0-60)$ und $c[t(30)]$ sind in dieser Stichprobe stark assoziiert. Ein niedriger Maximalwert im $c[t(30)]$, aufgrund flacher Profile oder einer Peakverschiebung in die erste halbe Stunde nach dem Aufwachen, führen zu einer niedrigen $AUC_g(0-60)$.

Grob vereinfacht sollte ein regelgerechtes Profil in einem unauffälligen Ausschüttungsbereich liegen und den Minimalkriterien der Profilstalt entsprechen. Dies bedeutet für die Cortisolausschüttung am Morgen einen hohen Maximalwert in der $AUC_g(0-60)$ bzw. dem $c[t(30)]$ und das Vorhandensein einer CAR. In Tabelle 25 ist das 4-Felder Schema dieser Kombination dargestellt. Da sich die $c[t(30)]$ für eine möglichst einfache Erfassung im Feld anhand weniger Messungen besser eignet als die $AUC_g(0-60)$, wurde diese in der Tabelle verwendet.

Tabelle 25: 4-Felder Schema: maximale Ausschüttungsmenge und Gestalt am Morgen

		CAR	
		ja	nein
Maximale Ausschüttungsmenge des c[t(30)] unauffällig	ja		
	nein		

Kombinationsschema für Auffälligkeiten in der maximalen Ausschüttungsmenge des c[t(30)] und der Gestalt am Morgen (CAR). Dunkelgrau: beide Merkmale auffällig; hellgrau: ein Merkmal auffällig; weiß: kein Merkmal auffällig.

Für die Cortisolausschüttung am Abend sollten im Idealfall eine niedrige Ausschüttung vor dem Schlafengehen und ein CAM vorliegen (Tabelle 26).

Tabelle 26: 4-Felder Schema: maximale Ausschüttungsmenge und Gestalt am Abend

		CAM	
		ja	nein
Maximale Ausschüttungsmenge des c[t(b)] unauffällig	ja		
	nein		

Kombinationsschema für Auffälligkeiten in der maximalen Ausschüttungsmenge des c[t(b)] und der Gestalt am Abend (CAM). Dunkelgrau: beide Merkmale auffällig; hellgrau: ein Merkmal auffällig; weiß: kein Merkmal auffällig.

Die hier dargestellten 4-Felder Schemata können bei der Klassifikation von Profilen helfen. In dieser gesunden Stichprobe fielen sehr wenige Personen in die auffälligen grauen Felder. Ob sich die hier gefundenen Auffälligkeiten als Prämorbiditätsindikatoren eignen oder es sich schon um extrem ausgeprägte Dysregulationen handelt, bleibt zu untersuchen. Genauso, ob eine Differenzierung zwischen Auffälligkeiten in der Ausschüttungsmenge und Gestaltmerkmalen sinnvoll ist. Zur ersten Testung wurden Korrelationen zwischen den Merkmalen berechnet. Es wurden nur Personen einbezogen, für die alle Kennwerte (maximale Ausschüttungsmenge c[t(30)] und c[t(b)], CAR und CAM) vorlagen (N = 71). Die Korrelation zwischen der maximalen Ausschüttungsmenge c[t(30)] und der Anzahl von CARs (0 - 6) wurde nicht signifikant ($r_s = 0,009$; $p = 0,943$), während die maximale Ausschüttungsmenge am Abend c[t(b)] mit der Anzahl von CAMs (0 - 6) signifikant korrelierte ($r_s = -0,35$; $p = 0,002$). Auch wenn die Werte am Abend stark korrelieren, erscheint eine getrennte Betrachtung zur Interpretation sinnvoll. Fehlende Abendminima können auch auf extrem flache Tagesprofile (kein Erholungsabfall möglich) zurückgehen. Dieser Fall ist durch unauffällige Maximalwerte

Einzelfallanalyse extremer Abweichungen

im Cortisolabendniveau bei gleichzeitigem Fehlen der zu erwartenden Gestalt gekennzeichnet.

7. Abschließende Diskussion

Das Ziel dieser Arbeit bestand in der Gewinnung von Parametern und Profilcharakteristiken aus im Feld erhobenen Tagescortisolprofilen, die sich als einfache und zuverlässige biologische Marker der HHN-Achsen-Dysregulation nutzen lassen.

Zur Identifikation potentieller präorbider Risikomarker für stressbezogene Erkrankungen wurde die große intraindividuelle Variabilität von Cortisoltagesprofilen zwischen Personen betrachtet. Als Quellen dieser Variabilität werden, neben dem Messfehler, systematische Schwankungsunterschiede vermutet. Hierbei ist die entscheidende Frage, ob es sich bei einer starken Schwankung um eine gesunde adaptive Regulation handelt oder hierdurch eine Instabilität in der zirkadianen Rhythmik repräsentiert wird. Auf Basis der hohen Unterschiede in der intraindividuellen Variabilität zwischen den verwendeten Kennwerten, wird eine Unterscheidung zwischen den Werten am Morgen (große Schwankungsbreite) und am Abend (niedrige Schwankungsbreite) nahegelegt. Da es sich um eine weitestgehend gesunde Stichprobe handelt, weist dies auf eine normale gesunde Adaptation der Morgenwerte an externe und interne Bedingungen hin. Die residuale Cortisolsekretion am Abend, welche die Erholungsfähigkeit des Stresssystems repräsentiert, scheint im Normalfall sehr stabil zu sein. Hier könnten starke Schwankungen für eine Instabilität in der zirkadianen Rhythmik stehen. Die getrennte Betrachtung von Morgenreaktionen und Abendwerten scheint aufgrund der unterschiedlichen Bedeutung der Schwankungen sinnvoll. Dies wird auch durch das Auffinden von 2 Subpopulationen in den Cortisolrohwerten (Abbildung 4a) bestätigt. Einen weiteren Hinweis lieferte die Bestätigung der unterschiedlichen Schwankungsbereiche für den Wert 30 Minuten nach dem Erwachen und kurz vor dem Schlafengehen mit rangekorrigierten Cortisolwerten (Rangekorrektur nach Lykken et al., 1966; Abbildung 11).

Es ist auf die deutliche Abhängigkeit des Schwankungsbereichs vom jeweiligen Maximalwert des Kennwertes hinzuweisen. Bei Personen mit einer hohen individuellen Reagibilität stellt ein durchschnittlicher Kennwert über wenige Tage oder sogar ein nur an einem Tag gemessener Wert einen schlechten Schätzer dar. Bei der Erfassung von Reaktionen auf einen akuten Stressor könnte bei einer Person mit einer niedrigen Reagibilität bereits ein kleiner Sekretionsanstieg eine bedeutsame Veränderung markieren.

Abschließende Diskussion

Eine Standardisierung bzw. die Erfassung einer Stressreaktion unabhängig vom individuellen Sekretionsniveau ist daher bedeutsam.

Die Erfassung der Konsistenz in markanten Profilvermerkmalen anhand der rangekorrigierten Cortisolwerte in Kapitel 2 erwies sich als ungenau. Sie wurde in Kapitel 3 um die Anzahl abweichender Tage in 2 Minimalkriterien eines gesunden Cortisoltagesprofils a) Cortisolaufwachreaktion (CAR) b) Cortisolabendminimum (CAM) erweitert. Dies hatte das Ziel, die Anzahl dysfunktionaler Tagesprofile unabhängig vom Niveau der Cortisolsekretion zu identifizieren. Auch hier ließen sich Konsistenzunterschiede zwischen den Kennwerten finden. Mit Ausnahme der extremen Abweichungen (weniger als 4 CAR und/oder CAM über die 6 Erhebungstage) wiesen 41% der Personen an allen 6 Tagen eine CAR und 70% der Personen ein CAM auf. Für die adaptive Regulation der CAR spricht zusätzlich ihr häufigeres Fehlen an arbeitsfreien Tagen, für die eine geringere Arbeitslast angenommen werden kann. Allerdings ist der Unterschied zwischen Arbeitstagen und freien Tagen mit einer möglicherweise geringeren Einhaltung des Entnahmeprotokolls und einer späteren Aufwachzeit konfundiert. Generell ließ sich für die CAR eine deutliche Abhängigkeit von Situationsfaktoren finden. Die Existenz/Nicht-Existenz einer CAR scheint, ähnlich wie deren Größe und Dynamik, sehr stark von Umwelteinflüssen abhängig zu sein. Dies untermauert ihre adaptive Funktion, erschwert jedoch auch die fehlerfreie Messung bei Felduntersuchungen. Halpern et al. (2012) konnten unlängst wieder belegen, in welchem Ausmaß die fehlerhafte Einhaltung der Erhebungsprotokolle die Interpretation der Messung beeinflusst. Ein fehlendes CAM scheint häufig mit einer generell abgeflachten Tagesrhythmik (abgeflachte Morgenreaktion) einher zu gehen, was die mögliche Eignung als einen Indikator für eine zirkadiane Instabilität erhärtet. Der fehlende Unterschied zwischen Arbeitstagen und freien Tagen weist auf die Robustheit des Cortisolabendwertes hin. Zudem ist die zeitliche Entnahme der Probe aufgrund der geringeren Dynamik der HHN-Achse am Abend weniger kritisch.

Durch die Betrachtung der intraindividuellen Schwankungen und Minimalkriterien wurde deutlich, dass das „klassische“ Cortisoltagesprofil nur bei einer Mittelung der Profile über mehrere Tage bzw. mehrere Personen zu finden ist. Möglicherweise sind unter Laborbedingungen unter stärkerer Kontrolle beeinflussender Faktoren mehr Profile mit der klassischen Gestalt zu finden, aber nicht unter Feldbedingungen. Die Einzelprofile weichen z.T. deutlich und sogar in basalen Kriterien der Profilstalt von dem zu

erwartenden Verlauf ab. Die bisher häufig gefundenen Inkonsistenzen in der Cortisolforschung könnten auf die Verwendung von durchschnittlichen Kennwerten oder die Erhebung an nur einem Tag zurückgehen. Durch die hohe intraindividuelle Variabilität können vermutete Zusammenhänge nicht gefunden werden. In einer aktuellen Kohortenstudie von Holleman et al. (2012) wird an einer großen Stichprobe die Beziehung zwischen unterschiedlichsten Arbeitsbedingungen und aktuellen Stressoren mit der an einem Tag erfassten Cortisolaufwachreaktion und dem Abendwert untersucht. Die Autoren finden keinerlei Zusammenhänge. Als Vorschlag zum Einbezug dieser starken Schwankungen könnte sich als ein Näherungswert die maximale Aktivität der HHN-Achse am Morgen, bei Erfassung mehrerer Tage, als ein Kennwert eignen. Eine reduzierte Ausschüttung an einem Tag besitzt kaum eine Aussagekraft. Eine wechselnde Ausschüttungsmenge am Morgen steht für eine Adaptivität bzw. Flexibilität des Systems.

Ein Aspekt, der in dieser Arbeit nicht näher betrachtet wurde, besteht in einer zu hohen maximalen Cortisolsekretion am Morgen. In den Verteilungen ließen sich Hinweise auf Subpopulationen mit einem erhöhten maximalen Ausschüttungsniveau finden. Dies könnte auf eine andere Art der Inflexibilität (allostatische Last) durch ein konstant zu hohes Ausschüttungsniveau auf der Basis andauernder starker interner oder externer Anforderungen hindeuten. Aufgrund der zu kleinen Untergruppen wurde auf weitere Analysen verzichtet. Am Abend sollte es stabil zu einer Erholung, also niedrigen Werten, kommen. Dementsprechend kann eine mangelhafte Erholungsfähigkeit des Systems am Abend durch das über die Tage maximal gemessene Cortisolniveau repräsentiert werden. In Kombination mit den Abweichungen in der Profilgestalt entstehen die in Kapitel 6 dargestellten Klassifikationsmöglichkeiten von Profilverläufen. Diese stellen die Basis zur Validierung der gefundenen Dysregulationsparameter an neuen (stärker belasteten) Stichproben dar.

Ein wichtiger offener Aspekt besteht in der genaueren Beschreibung der Kriterien für auffällige Abweichungen in den Cortisolprofilen, also ab wann Abweichungen biologisch bedeutsam werden. Die hier verwendete relativ kleine Stichprobe bestand aus einem sehr ausgewählten Arbeitsmilieu (Bäckerei und Gaststätten). Zudem handelte es sich um voll arbeitsfähige Probanden. Die Setzung der Grenzen für auffällige Maximalwerte und Auffälligkeiten in der Konsistenz der Minimalwertkriterien fand rein stichprobenbasiert, aufgrund von Verteilungsauffälligkeiten, statt. Daher bleibt die Fra-

Abschließende Diskussion

ge, welche maximalen Ausschüttungsmengen als kritisch zu bewerten sind bzw. wie viele regelgerechte Profilverläufe nötig sind, damit man von einem gesunden HHN-Achsen System sprechen kann. Es bleibt die Validierung der gesetzten Grenzen an einer neuen Stichprobe und auch die Betrachtung der Zusammenhänge zwischen den Dysregulationsparametern und anderen Prämorbiditätsfaktoren.

Um die Sensibilität der residualen Cortisolsekretion am Abend genauer zu untersuchen, wurde diese mit überdauernden und aktuellen Faktoren in Zusammenhang gebracht. Die Varianzaufklärung im durchschnittlichen Abendcortisolniveau für die überdauernden Variablen (Alter der Probanden, Geschlecht, Arbeitsbelastungen, Belastung durch psychische Symptome, depressive Symptome, Erschöpfung und Angst (Trait)) ist als eher gering zu bewerten. Die meiste Varianz konnten die unspezifische Belastung durch psychische Symptome, Belastung durch externe Arbeitsbedingungen, die Unterforderung durch die Arbeitsaufgabe sowie Angst (Trait) aufklären. In dieser Stichprobe scheint sich die Belastung durch unspezifische psychische Symptome als ein früher Beanspruchungsindikator zu eignen. Ein stärkerer Zusammenhang zu spezifischen Symptomen, beispielweise depressiven Symptomen, ist für eine stärker beeinträchtigte Stichprobe wahrscheinlich. Ob die externen Arbeitsbedingungen nur in dieser Stichprobe eine große Rolle spielen oder ob die Einwirkung physikalischer Belastungen im Feld generell zu einer stärkeren Reaktion des Stresssystems führt (höhere Cortisolsekretion am Abend) als soziale Stressoren (Sozialklima, belastendes Vorgesetztenverhalten), bleibt zu untersuchen. Ähnliches gilt für das überraschende Ergebnis einer hohen Varianzaufklärung durch das Gefühl einer Unterforderung durch die Arbeitsaufgabe. Insgesamt scheint eine hohe Arbeitsbelastung mit erhöhten Abendcortisolwerten assoziiert zu sein, wobei die jeweils spezifischen bedeutsamen Variablen vermutlich zwischen verschiedenen Tätigkeitsbereichen variieren. Als ein unspezifischer genereller Faktor führte die Trait-Angst zu einer Varianzaufklärung. Es wird ein weitreichender Einfluss der Trait-Angst auf die Einschätzung des Belastungserlebens sowie ihr Wirken als Disposition für die Entwicklung psychischer und körperlicher Symptome vermutet.

Für die Tagesfaktoren konnte kein Einfluss auf das Niveau des Cortisolabendwertes durch den Zeitpunkt der Probennahme, die Einnahme einer Mahlzeit innerhalb von 2 Stunden vor dem Schlafengehen, eine Schlafphase am Tag, Ruhe und Wachheit vor dem Schlafengehen, das Vorhandensein einer Hauptbeschwerde sowie die Stimmung über den Tag und vor dem Schlafengehen gefunden werden. An Arbeitstagen führte ein

Abschließende Diskussion

belastendes negatives Ereignis am Erhebungstag zu leicht erhöhten Cortisolabendwerten. Der Effekt war jedoch, vermutlich aufgrund der geringen Prävalenz belastender Ereignisse, nicht groß. Es ließen sich Hinweise für einen Einfluss des Zigaretten- und Alkoholkonsums finden, die jedoch einer genaueren Spezifikation bedürfen. Obwohl bei der Interpretation des Einflusses der Tagesfaktoren, aufgrund der geringen Stichprobe und den z.T. geringen Prävalenzen, Vorsicht geboten ist, scheint dieser eher gering zu sein. Besonders überraschend war der fehlende Effekt der Uhrzeit der Probennahme. Die Entnahmezeit der Probe ist somit für den Cortisolabendwert deutlich unkritischer, als bei der Erfassung der Cortisolaufwachreaktion.

Die Varianzaufklärung im Abendcortisolniveau durch überdauernde und akute Faktoren erwies sich als geringer als erwartet. Als Erklärung ist die Variabilitätseinschränkung durch das generell niedrige Cortisolniveau am Abend zu beachten, welche es schwierig macht bedeutsame Einflüsse zu finden. Wichtiger erscheint jedoch die Vielzahl von Stressoren und Personenmerkmalen, für die ein Einfluss auf das System der HHN-Achse angenommen wird. Vermutlich wirken im Normalfall sowohl die täglichen Erfahrungen als auch Trait-Komponenten zusammen. Hierdurch ist fraglich, ob durch Personenmerkmale und Zustandsvariablen überhaupt eine größere Varianzaufklärung möglich ist, sofern es sich nicht um extreme Einflüsse wie die Einnahme starker Medikamente, Alkoholkonsum oder ein massives chronisches Stresserleben handelt. Zudem werden weitere bedeutsame Einflussfaktoren für die Höhe der Cortisolsekretion vermutet, welche in dieser Arbeit nicht erfasst wurden. Zu den interessantesten zählt der Einfluss von Chronotypen. In den zirkadianen Rhythmen vieler physiologischer Prozesse sind interindividuelle Variationen zu beobachten, die auch bei Kontrolle äußerer Umweltbedingungen, des gewohnheitsmäßigen Schlaf-Wach-Rhythmus und der Tagesaktivität bestehen bleiben (Bailey & Heitkemper, 2001). Auch die Jahreszeit der Erfassung beeinflusst nach Vreeburg et al. (2009) das Niveau der Cortisolausschüttung. Tage mit weniger Tageslicht führen zu einem höheren Niveau sowohl am Morgen als auch am Abend. Zusätzlich ist es speziell für die Cortisolsekretion am Abend wichtig, nicht nur die Arbeitsbelastungen, sondern auch Belastungen neben der Arbeitstätigkeit mit zu erfassen. Die HHN-Achse stellt ein komplexes System dar, welches mit verschiedensten Subsystemen des Körpers in Interaktion steht. Sie reagiert sensibel auf die unterschiedlichsten externen Bedingungen und Herausforderungen.

Abschließende Diskussion

Hinzu kommt die Frage, inwieweit die Adaptation der HHN-Achse an Belastungsbedingungen tatsächlich anhand von Cortisol gemessen werden kann. Hellhammer et al. (2009) beschreiben verschiedene Varianzquellen, durch die es zu einer Dissoziation zwischen Cortisol und anderen endokrinen Signalen der HHN-Achse kommen kann.

Dies alles stellt die Erfassung eines einfachen Prämorbiditätsindikators auf der Basis des Endproduktes der HHN-Achse vor eine Reihe von Schwierigkeiten, zumal, wenn dieses unter natürlichen Bedingungen im Alltag erhoben wird.

8. Zusammenfassung

Das Ziel dieser Arbeit bestand in der Gewinnung von Parametern und Profilcharakteristiken aus im Feld erhobenen Tagescortisolprofilen, die sich als einfache und zuverlässige biologische Marker für prämorbid Veränderungen der HHN-Achsen-Dysregulation nutzen lassen.

Es werden folgende Schlüsse gezogen:

- 1) Intraindividuelle Schwankungen in der Cortisolsekretion am Morgen repräsentieren die Adaptivität und Flexibilität der HHN-Achse und somit eine gesunde Reaktion. Eine über mehrere Tage konstant niedrige Sekretionsmenge am Morgen kann als ein Prämorbiditätsindikator betrachtet werden.
- 2) Die residuale Cortisolsekretion am Abend sollte im Normalfall niedrig und sehr stabil sein. Eine hohe Sekretionsmenge am Abend spricht für eine Instabilität des Stresssystems und kann als ein Prämorbiditätsindikator betrachtet werden.
- 3) Die hohen interindividuellen Unterschiede in den intraindividuellen Schwankungsbereichen unterstreichen die Notwendigkeit, die individuelle Reagibilität bei der Bewertung von Sekretionsveränderungen einzubeziehen.
- 4) Aufgrund der hohen Sensibilität für Abweichungen vom Messprotokoll ist eine valide Erfassung der CAR im Feld schwierig. Eine valide Erfassung des robusteren CAM ist deutlich einfacher.
- 5) Der Einfluss der untersuchten überdauernden und aktuellen Faktoren auf die residuale Cortisolsekretion am Abend ist in dieser Stichprobe sehr begrenzt.
- 6) Eine einfache Klassifikation von Profilverläufen in Felderhebungen aus einer Kombination der maximalen Ausschüttungsmenge des Cortisolwertes 30 Minuten nach dem Erwachen und kurz vor dem Schlafengehen sowie der Konsistenz einfacher Gestaltmerkmale (CAR und CAM) erscheint vielversprechend.

Die abgeleiteten Parameter und Profilcharakteristiken haben sich für die Identifikation von extremen Dysregulationen der HHN-Achse als hilfreich erwiesen. Der Nutzen der hier entwickelten Klassifikation für Subpopulationen dysregulierter Cortisolverläufe muss anhand einer stärker belasteten Stichprobe überprüft werden. Insgesamt wird jedoch die frühzeitige Identifikation potentiell gefährdeter Personen anhand von im Feld

Zusammenfassung

einfach zu erfassenden prämorbidem Veränderungen von Speichelcortisolprofilen, aufgrund der großen Dynamik der HHN-Achse, in Frage gestellt.

Literaturverzeichnis

Abercrombie, H.C., Giese-Davis, J., Sephton, S., Epel, E.S., Turner-Cobb, J.M., Spiegel, D., 2004. Flattened cortisol rhythms in metastatic breast cancer patients. *Psychoneuroendocrinology* 29, 1082-1092.

Adam, E.K., Doane, L.D., Zinbarg, R.E., Mineka, S., Craske, M.G., Griffith, J.W., 2010. Prospective prediction of major depressive disorder from cortisol awakening responses in adolescence. *Psychoneuroendocrinology* 35, 921-931.

Adam, E.K., Hawkey, L.C., Kudielka, B.M., Cacioppo, J.T., 2006. Day-to-day dynamics of experience-cortisol associations in a population-based sample of older adults. *Proceedings of the National Academy of Science* 103, 17058-17063.

Aloisi, A.M., Buonocore, M., Merlo, L., Galandra, C., Sotgiu, A., Bacchella, L., Ungaretti, M., Demartini, L., Bonezzi, C., 2011. Chronic pain therapy and hypothalamic-pituitary-adrenal axis impairment. *Psychoneuroendocrinology* 36, 1032-1039.

Badrick, E., Bobak, M., Britton, A., Kirschbaum, C., Marmot, M., Kumari, M., 2008. The relationship between alcohol consumption and cortisol secretion in an aging cohort. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 93, 750-757.

Badrick, E., Kirschbaum, C., Kumari, M., 2007. The relationship between smoking status and cortisol secretion. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 92, 819-824.

Bailey, S.L., Heitkemper, M.M., 2001. Circadian rhythmicity of cortisol and body temperature: morningness-eveningness effects. *Chronobiology International* 18, 249-261.

Bairagi, N., Chatterjee, S., Chattopadhyay, J., 2008. Variability in the secretion of corticotropin-releasing hormone, adrenocorticotrophic hormone and cortisol and understandability of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis dynamics - a mathematical study based on clinical evidence. *Mathematical Medicine and Biology* 25, 37-63.

Barbieri, R., Matten, E.C., Alabi, A.A., Brown, E.N., 2005. A point process model of human heart rate intervals: new definitions of heart rate and heart rate variability. *American Journal of Physiology - Heart and Circulatory Physiology* 288, 424-435.

Barnett, R.C., Hyde, J.S., 2001. Women, men, work, and family. An expansionist theory. *American Psychologist* 56, 781-796.

Bartels, M., Van den Berg, M., Sluyter, F., Boomsma, D.I., de Geus, E.J.C., 2003. Heritability of cortisol levels: review and simultaneous analysis of twin studies. *Psychoneuroendocrinology* 28, 121-137.

Bartko, J.J., 1966. The intraclass correlation coefficient as a measure of reliability. *Psychological Reports* 19, 3-11.

Bernhardt, A., 2007. Saliva cortisol profiles in field research: internal structure, confounding factors, quantification, and stability. Universität Mannheim, Dissertation.

Bernhardt, A., Baus, D., Hölzl, R., 2005. Psychobiologische Beanspruchungsdiagnostik im Feld: Das Mannheimer Stress-Kit. In: Grieshaber, R., Stadeler, M., Scholle, H.C. (Eds.), Prävention von arbeitsbedingten Gesundheitsgefahren und Erkrankungen – 11. Erfurter Tage. Dr. Bussert & Stadeler, Jena, pp. 107-124.

Bernhardt, A., Baus, D., Hölzl, R., 2008. Psychische Beanspruchung und Gesundheit am Arbeitsplatz: Gefährdungs- und Risikobewertung. Forschungsbericht aus dem Otto-Selz-Institut für Angewandte Psychologie Mannheimer Zentrum für Arbeit und Gesundheit 54, Universität Mannheim.

Boulos, Z., Rosenwasser, A.M., 2003. A chronobiological perspective on allostasis and its application to shift work. In: Schulkin, J. (Ed.), Allostasis, Homeostasis, and the Costs of Physiological Adaptation. Cambridge University Press, pp. 229-301.

Brähler, E., Hinz, A., Scheer, J.W., 2006. Gießener Beschwerdebogen – Kurzform (GKB-24). Verlag Hans Huber, Bern.

Buchanan, T.W., Kern, S., Allen, J.S., Tranel, D., Kirschbaum, C., 2004. Circadian regulation of cortisol after hippocampal damage in humans. *Biological Psychiatry* 56, 651-656.

Buckley, T.M., Schatzberg, A.F., 2005. On the interactions of the hypothalamic-pituitary-adrenal (HPA) axis and sleep: normal HPA axis activity and circadian rhythm, exemplary sleep disorders. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 90, 3106-3114.

Carlsson Eek, F., Garde, A.H., Hansen, A.M., Persson, R., Orbaek, P., Karlson, B., 2006. The cortisol awakening response - an exploration of intraindividual stability and negative responses. *Scandinavian Journal of Work Environment Health* 2, 15-21.

Catley, D., Kaell, A.T., Kirschbaum, C., Stone, A.A., 2000. A naturalistic evaluation of cortisol secretion in persons with fibromyalgia and rheumatoid arthritis. *Arthritis Care and Research* 13, 51-61.

Chandola, T., Heraclides, A., Kumari, M., 2010. Psychophysiological biomarkers of workplace stressors. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews* 35, 51-57.

Chida, Y., Steptoe, A., 2009. Cortisol awakening response and psychosocial factors: a systematic review and meta-analysis. *Biological Psychology* 80, 265-278.

Chrousos, G.P., Kino, T., 2007. Glucocorticoid action networks and complex psychiatric and/or somatic disorders. *Stress* 10, 213-219.

Clow, A., Hucklebridge, F., Stalder, T., Evans, P., Thorn, L., 2010. The cortisol awakening response: more than a measure of HPA axis function. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews* 35, 97-103.

Clow, A., Thorn, L., Evans, P., Hucklebridge, F., 2004. The awakening cortisol response: methodological issues and significance. *Stress* 7, 29-37.

Cohen, S., Kamarck, T., Mermelstein, R., 1983. A global measure of perceived stress. *Journal of Health and Social Behavior* 24, 385-396.

Cohen, S., Schwartz, J.E., Epel, E., Kirschbaum, C., Sidney, S., Seeman, T., 2006. Socioeconomic status, race, and diurnal cortisol decline in the Coronary Artery Risk Development in Young Adults (CARDIA) Study. *Psychosomatic Medicine* 68, 41-50.

Cummins, S.E., Gevirtz, R.N., 1993. The relationship between daily stress and urinary cortisol in a normal population: an emphasis on individual differences. *Behavioral Medicine* 19, 129-134.

Dahlgren, A., Kecklund, G., Theorell, T., Akerstedt, T., 2009. Day-to-day variation in saliva cortisol - relation with sleep, stress and self-rated health. *Biological Psychology* 82, 149-155.

Debono, M., Ghobadi, C., Rostami-Hodjegan, A., Huatan, H., Campbell, M.J., Newell-Price, J., Darzy, K., Merke, D.P., Arlt, W., Ross, R.J., 2009. Modified-release hydrocortisone to provide circadian cortisol profiles. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 94, 1548-1554.

Denson, T.F., Spanovic, M., Miller, N., 2009. Cognitive appraisals and emotions predict cortisol and immune responses: a meta-analysis of acute laboratory social stressors and emotion inductions. *Psychological Bulletin* 135, 823-853.

DeSantis, A.S., DiezRoux, A.V., Hajat, A., Aiello, A.E., Golden, S.H., Jenny, N.S., Seeman, T.E., Shea, S., 2012. Associations of salivary cortisol levels with inflammatory markers: the multi-ethnic study of atherosclerosis. *Psychoneuroendocrinology* 37, 1009-1018.

Deuschle, M., Gotthardt, U., Schweiger, U., Weber, B., Körner, A., Schmider, J., Standhardt, H., Lammers, C.H., Heuser, I., 1997a. With aging in humans the activity of the hypothalamus-pituitary-adrenal system increases and its diurnal amplitude flattens. *Life Science* 61, 2239-2246.

Deuschle, M., Schweiger, U., Weber, B., Gotthardt, U., Körner, A., Schmider, J., Standhardt, H., Lammers, C.H., Heuser, I., 1997b. Diurnal activity and pulsatility of the hypothalamus-pituitary-adrenal system in male depressed patients and healthy controls. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 82, 234-238.

Dickerson, S.S., Kemeny, M.E., 2004. Acute stressors and cortisol responses: a theoretical integration and synthesis of laboratory research. *Psychological Bulletin* 130, 355-391.

Di Giorgio, A., Hudson, M., Jerjes, W., Cleare, A.J., 2005. 24-hour pituitary and adrenal hormone profiles in chronic fatigue syndrome. *Psychosomatic Medicine* 67, 433-440.

Dockray, S., Bhattacharyya, M.R., Molloy, G.J., Steptoe, A., 2008. The cortisol awakening response in relation to objective and subjective measures of waking in the morning. *Psychoneuroendocrinology* 33, 77-82.

Donner, N.C., Montoya, C.D., Lukkes, J.L., Lowry, C.A., 2012. Chronic non-invasive corticosterone administration abolishes the diurnal pattern of tph2 expression. *Psychoneuroendocrinology* 37, 645-661.

Dressendoerfer, 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. *Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology* 43, 683-692.

Edwards, S., Evans, P., Hucklebridge, F., Clow, A., 2001. Association between time of awakening and diurnal cortisol secretory activity. *Psychoneuroendocrinology* 26, 613-622.

Ehlert, U., Gaab, J., Heinrichs, M., 2001. Psychoneuroendocrinological contributions to the etiology of depression, posttraumatic stress disorder, and stress-related bodily disorders: the role of the hypothalamus-pituitary-adrenal axis. *Biological Psychology* 57, 141-152.

Eismann, E.A., Lush, E., Sephton, S.E., 2010. Circadian effects in cancer-relevant psychoneuroendocrine and immune pathways. *Psychoneuroendocrinology* 35, 963-976.

Eller, N.H., Netterstrom, B., Hansen, A.M., 2006. Psychosocial factors at home and at work and levels of salivary cortisol. *Biological Psychology* 73, 280-287.

Federenko, I., Wüst, S., Hellhammer, D.H., Dechoux, R., Kumsta, R., Kirschbaum, C., 2004. Free cortisol awakening responses are influenced by awakening time. *Psychoneuroendocrinology* 29, 174-184.

Franz, C.E., O'Brien, R.C., Hauger, R.L., Mendoza, S.P., Panizzon, M.S., Prom-Wormley, E., Eaves, L.J., Jacobson, K., Lyons, M.J., Lupien, S., Hellhammer, D., Xian, H., Kremen, W.S., 2011. Cross-sectional and 35-year longitudinal assessment of salivary cortisol and cognitive functioning: the Vietnam Era twin study of aging. *Psychoneuroendocrinology* 36, 1040-1052.

Fries, E., Dettenborn, L., Kirschbaum, C., 2009. The cortisol awakening response (CAR): facts and future directions. *International Journal of Psychophysiology* 72, 67-73.

Fries, E., Hesse, J., Hellhammer, J., Hellhammer, D.H., 2005. A new view on hypocortisolism. *Psychoneuroendocrinology* 30, 1010-1016.

Fulford, A.J., Harbuz, M.S., 2005. An introduction to the HPA axis. In: Steckler, T., Kalin, N.H., Reul, J.M. (Eds.), *Handbook of Stress and the Brain*. Elsevier, Amsterdam, pp. 42-66.

Garde, A.H., Persson, R., Hansen A.M., Osterberg, K., Orbaek, P., Eek, F., Karlson, B., 2009. Effects of lifestyle factors on concentrations of salivary cortisol in healthy individuals. *The Scandinavian Journal of Clinical & Laboratory Investigation* 69, 242-250.

Geiss, A., Rohleder, N., Anton, F., 2012. Evidence for an association between an enhanced reactivity of interleukin-6 levels and reduced glucocorticoid sensitivity in patients with fibromyalgia. *Psychoneuroendocrinology* 37, 671-684.

Gianoulakis, C., Dai, X., Brown, T., 2003. Effect of chronic alcohol consumption on the activity of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis and pituitary beta-endorphin as a function of alcohol intake, age, and gender. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research* 27, 410-423.

Gibson, E.L., Checkley, S., Papadopoulos, A., Poon, L., Daley, S., Wardle, J., 1999. Increased salivary cortisol reliably induced by a protein-rich midday meal. *Psychosomatic Medicine* 61, 214-224.

Giordano, R., Bo, M., Pellegrino, M., Vezzari, M., Baldi, M., Picu, A., Balbo, M., Bonelli, L., Migliaretti, G., Ghigo, E., Arvat, E., 2005. Hypothalamus-pituitary-adrenal hyperactivity in human aging is partially refractory to stimulation by mineralocorticoid receptor blockade. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 90, 5656-5662.

Griep, E.N., Boersma, J.W., Lentjes, E.G., Prins, A.P., van der Korst, J.K., de Kloet, E.R., 1998. Function of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis in patients with fibromyalgia and low back pain. *The Journal of Rheumatology* 25, 1374-1381.

Gur, A., Cevik, R., Sarac, A.J., Colpan, L., Em, S., 2004. Hypothalamic-pituitary-gonadal axis and cortisol in young women with primary fibromyalgia: the potential roles of depression, fatigue, and sleep disturbance in the occurrence of hypocortisolism. *Annals of the Rheumatic Diseases* 63, 1504-1506.

Halpern, C.T., Whitsel, E.A., Wagner, B., Harris, K.M., 2012. Challenges of measuring diurnal cortisol concentrations in a large population-based field study. *Psychoneuroendocrinology* 37, 499-508.

Hansen, A.H., Larsen, A.D., Rugulies, R., Garde, A.H., Knudsen, L.E., 2009. A review of the effect of the psychosocial working environment on physiological changes in blood and urine. *Basic & Clinical Pharmacology & Toxicology* 105, 73-83.

Hanson, E.K., Maas, C.J., Meijman, T.F., 2000. Cortisol secretion throughout the day, perceptions of the work environment, and negative affect. *Annals of Behavioral Medicine* 22, 316-324.

Hastings, M., O'Neill, J.S., Maywood, E.S., 2007. Circadian clocks: regulators of endocrine and metabolic rhythms. *Journal of Endocrinology* 195, 187-198.

Häusser, J.A., Mojzisch, A., Schulz-Hardt, S., 2011. Endocrinological and psychological responses to job stressors: an experimental test of the job demand-control model. *Psychoneuroendocrinology* 36, 1021-1031.

Hautzinger, M., Bailer, M., 1993. ADS Allgemeine Depressionsskala. Manual. Beltz Test GmbH, Göttingen.

Heaney, J.L., Phillips, A.C., Carroll, D., 2012. Ageing, physical function, and the diurnal rhythms of cortisol and dehydroepiandrosterone. *Psychoneuroendocrinology* 37, 341-349.

Heim, C., Ehlert, U., Hellhammer, D.H., 2000. The potential role of hypocortisolism in the pathophysiology of stress-related bodily disorders. *Psychoneuroendocrinology* 25, 1-35.

Hellhammer, D.H., Wüst, S., Kudielka, B.M., 2009. Salivary cortisol as a biomarker in stress research. *Psychoneuroendocrinology* 34, 163-171.

Hellhammer, J., Fries, E., Schweisthal, O.W., Schlotz, W., Stone, A.A., Hagemann, D., 2007. Several daily measurements are necessary to reliably assess the cortisol rise after awakening: state- and trait components. *Psychoneuroendocrinology* 32, 80-86.

Hjortskov, N., Garde, A.H., Orbaek, P., Hansen, A.M., 2004. Evaluation of salivary cortisol as a biomarker of self-reported mental stress in field studies. *Stress and Health* 20, 91-98.

Holleman, M., Vreeburg, S.A., Dekker, J.J., Penninx, B.W., 2012. The relationships of working conditions, recent stressors and childhood trauma with salivary cortisol levels. *Psychoneuroendocrinology* 37, 801-809.

Holsboer, F., 2000. The corticosteroid receptor hypothesis of depression. *Neuropsychopharmacology* 23, 477-501.

Holsboer, F., 2001. Stress, hypercortisolism and corticosteroid receptors in depression: implications for therapy. *Journal of Affective Disorders* 62, 77-91.

Hucklebridge, F., Clow, A., Evans, P., 1998. The relationship between salivary secretory immunoglobulin A and cortisol: neuroendocrine response to awakening and the diurnal cycle. *International Journal of Psychophysiology* 31, 69-76.

Ida, Y., Tsujimaru, S., Nakamura, K., Shirao, I., Mukasa, H., Egami, H., Nakazawa, Y., 1992. Effects of acute and repeated alcohol ingestion on hypothalamic-pituitary-gonadal and hypothalamic-pituitary-adrenal functioning in normal males. *Drug and Alcohol Dependence* 31, 57-64.

Izawa, S., Saito, K., Shiotsuki, K., Sugaya, N., Nomura, S., 2012. Effects of prolonged stress on salivary cortisol and dehydroepiandrosterone: a study of a two-week teaching practice. *Psychoneuroendocrinology* 37, 852-858.

Juster, R.P., McEwen, B.S., Lupien, S.J., 2010. Allostatic load biomarkers of chronic stress and impact on health and cognition. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews* 35, 2-16.

Literaturverzeichnis

Karasek, R.A., 1979. Job demands, job decision latitude, and mental strain: implications for job redesign. *Administrative Science Quarterly* 24, 285-308.

Kaspers, F.A., Scholz, O.B., 2004. Stress-induced increase in morning cortisol variance. *Stress and Health* 20, 127-139.

Kemeny, M.E., 2003. The psychobiology of stress. *Current Directions in Psychological Science* 12, 124-129.

Kirschbaum, C., Hellhammer, D.H., 1989. Salivary cortisol in psychobiological research: an overview. *Neuropsychobiology* 22, 150-169.

Kirschbaum, C., Hellhammer, D.H., 1994. Salivary cortisol in psychoneuroendocrine research: recent developments and applications. *Psychoneuroendocrinology* 19, 313-333.

Kirschbaum, C., Pirke, K.M., Hellhammer, D.H., 1993. The 'Trier Social Stress Test' - a tool for investigating psychobiological stress responses in a laboratory setting. *Neuropsychobiology* 28, 76-81.

Klaassens, E.R., Giltay, E.J., Cuijpers, P., van Veen, T., Zitman, F.G., 2012. Adulthood trauma and HPA-axis functioning in healthy subjects and PTSD patients: a meta-analysis. *Psychoneuroendocrinology* 37, 317-331.

Klaghofer, R., Brähler, E., 2001. Konstruktion und teststatistische Prüfung einer Kurzform der SCL-90-R. *Zeitschrift für Klinische Psychologie, Psychiatrie und Psychotherapie* 49, 115-124.

Koh, K.B., 1998. Emotion and immunity. *Journal of Psychosomatic Research* 45, 107-115.

Kokavec, A., Crowe, S.F., 2001. The effect of a moderate level of white wine consumption on the hypothalamic-pituitary-adrenal axis before and after a meal. *Pharmacology, Biochemistry and Behavior* 70, 243-250.

Kroenke, K., Spitzer, R.L., Williams, J.B., 2002. The PHQ-15: validity of a new measure for evaluating the severity of somatic symptoms. *Psychosomatic Medicine* 64, 258-266.

Kudielka, B.M., Kirschbaum, C., 2005. Sex differences in HPA axis responses to stress: a review. *Biological Psychology* 69, 113-132.

Kumari, M., Shipley, M., Stafford, M., Kivimaki, M., 2011. Association of diurnal patterns in salivary cortisol with all-cause and cardiovascular mortality: findings from the Whitehall II study. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 96, 1478-1485.

Kunz-Ebrecht, S.R., Kirschbaum, C., Marmot, M., Steptoe, A., 2004. Differences in cortisol awakening response on work days and weekends in women and men from the Whitehall II cohort. *Psychoneuroendocrinology* 29, 516-528.

Künzel, H.E., Binder, E.B., Nickel, T., Ising, M., Fuchs, B., Majer, M., Pfennig, A., Ernst, G., Kern, N., Schmid, D.A., Uhr, M., Holsboer, F., Modell, S., 2003. Pharmacological and nonpharmacological factors influencing hypothalamic-pituitary-adrenocortical axis reactivity in acutely depressed psychiatric in-patients, measured by the Dex-CRH test. *Neuropsychopharmacology* 28, 2169-2178.

Laux, L., Glanzmann, P., Schaffner, P., Spielberger, C.D., 1981. *Das State-Trait-Angstinventar. Theoretische Grundlagen und Handanweisung.* Beltz Test GmbH, Weinheim.

Leproult, R., Colecchia, E.F., L'Hermite-Balériaux, M., Van Cauter, E., 2001. Transition from dim to bright light in the morning induces an immediate elevation of cortisol levels. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 86, 151-157.

Lindfors, P., Lundberg, U., 2002. Is low cortisol release an indicator of positive health? *Stress and Health* 18, 153-160.

Lundberg, U., 2005. Stress hormones in health and illness: the roles of work and gender. *Psychoneuroendocrinology* 30, 1017-1021.

Lykken, D.T., Rose, R., Luther, B., Maley, M., 1966. Correcting psychophysiological measures for individual differences in range. *Psychological Bulletin* 66, 481-484.

Mannie, Z.N., Harmer, C.J., Cowen, P.J., 2007. Increased waking salivary cortisol levels in young people at familial risk of depression. *The American Journal of Psychiatry* 164, 617-21.

McEwen, B.S., 1998a. Protective and damaging effects of stress mediators. *New England Journal of Medicine* 338, 171-179.

McEwen, B.S., 1998b. Stress, adaptation, and disease: allostasis and allostatic load. *Annals of the New York Academy of Sciences* 840, 33-44.

McEwen, B.S., Seeman, T., 2003. Stress and affect: applicability of the concepts of allostasis and allostatic load. In: Davidson, R.J., Scherer, K.R., Goldsmith, H.H. (Eds.), *Handbook of Affective Sciences.* Oxford University Press, New York, pp. 1117-1131.

McEwen, B.S., Stellar, E., 1993. Stress and the individual. Mechanisms leading to disease. *Archives of Internal Medicine* 153, 2093-2101.

Mendelson, J.H., Sholar, M.B., Goletiani, N., Siegel, A.J., Mello, N.K., 2005. Effects of low- and high-nicotine cigarette smoking on mood states and the HPA axis in men. *Neuropsychopharmacology* 30, 1751-1763.

Mikolajczak, M., Quoidbach, J., Vanootighem, V., Lambert, F., Lahaye, M., Fillée, C., de Timary, P., 2010. Cortisol awakening response (CAR)'s flexibility leads to larger and more consistent associations with psychological factors than CAR magnitude. *Psychoneuroendocrinology* 35, 752-757.

Miller, G.E., Chen, E., Zhou, E.S., 2007. If it goes up, must it come down? Chronic stress and the hypothalamic-pituitary-adrenocortical axis in humans. *Psychological Bulletin* 133, 25-45.

Murphy, L., Denis, R., Ward, C.P., Tartar, J.L., 2010. Academic stress differentially influences perceived stress, salivary cortisol, and immunoglobulin-A in undergraduate students. *Stress* 13, 365-370.

Nader, N., Chrousos, G.P., Kino, T., 2010. Interactions of the circadian CLOCK system and the HPA axis. *Trends in Endocrinology and Metabolism* 21, 277-286.

O'Connor, M.F., Wellisch, D.K., Stanton, A.L., Olmstead, R., Irwin, M.R., 2012. Diurnal cortisol in complicated and non-complicated grief: slope differences across the day. *Psychoneuroendocrinology* 37, 725-728.

Peeters, F., Nicolson, N.A., Berkhof, J., 2004. Levels and variability of daily life cortisol secretion in major depression. *Psychiatry Research* 126, 1-13.

Pereira, A.M., Tiemensma, J., Romijn, J.A., 2010. Neuropsychiatric disorders in Cushing's syndrome. *Neuroendocrinology* 92, 65-70.

Perroni, F., Tessitore, A., Cibelli, G., Lupo, C., D'Artibale, E., Cortis, C., Cignitti, L., De Rosas, M., Capranica, L., 2009. Effects of simulated firefighting on the responses of salivary cortisol, alpha-amylase and psychological variables. *Ergonomics* 52, 484-491.

Plat, L., Leproult, R., L'Hermite-Baleriaux, M., Fery, F., Mockel, J., Polonsky, K.S., Van Cauter, E., 1999. Metabolic effects of short-term elevations of plasma cortisol are more pronounced in the evening than in the morning. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 84, 3082-3092.

Pruessner, J.C., Kirschbaum, C., Meinlschmid, G., Hellhammer, D.H., 2003. Two formulas for computation of the area under the curve represent measures of total hormone concentration versus time dependent change. *Psychoneuroendocrinology* 28, 916-931.

Richards, J.M., Stipelman, B.A., Bornovalova, M.A., Daughters, S.B., Sinha, R., Lejuez, C.W., 2011. Biological mechanisms underlying the relationship between stress and smoking: state of the science and directions for future work. *Biological Psychology* 88, 1-12.

Rief, W., Auer, C., 2000. Cortisol and somatization. *Biological Psychology* 53, 13-23.

Rief, W., Shaw, R., Firchter, M.M., 1998. Elevated levels of psychophysiological arousal and cortisol in patients with somatization syndrome. *Psychosomatic Medicine* 60, 198-203.

Rimann, M., Udris, I., 1997. Subjektive Arbeitsanalyse: der Fragebogen SALSA. In: Strohm, O., Ulich, E. (Eds.), *Unternehmen arbeitspsychologisch bewerten. Ein Mehr-Ebenen-Ansatz unter besonderer Berücksichtigung von Mensch, Technik und Organisation*. Vdf Hochschulverlag, Zürich, pp. 281-298.

Riva, R., Mork, P.J., Westgaard, R.H., Lundberg, U., 2012. Comparison of the cortisol awakening response in women with shoulder and neck pain and women with fibromyalgia. *Psychoneuroendocrinology* 37, 299-306.

Rohleder, N., Joksimovic, L., Wolf, J.M., Kirschbaum, C., 2004. Hypocortisolism and increased glucocorticoid sensitivity of pro-inflammatory cytokine production in bosnian war refugees with posttraumatic stress disorder. *Biological Psychiatry* 55, 745-751.

Rohleder, N., Kirschbaum, C., 2006. The hypothalamic-pituitary-adrenal (HPA) axis in habitual smokers. *International Journal of Psychophysiology* 59, 236-243.

Rosenwasser, A.M., 2010. Circadian clock genes: non-circadian roles in sleep, addiction, and psychiatric disorders? *Neuroscience and Biobehavioral Reviews* 34, 1249-1255.

Rosmond, R., Holm, G., Björntorp, P., 2000. Food-induced cortisol secretion in relation to anthropometric, metabolic and haemodynamic variables in men. *International Journal of Obesity* 24, 416-422.

Rubinow, D.R., Post, R.M., Gold, P.W., Uhde, T.W., 1986. Effect of carbamazepine on mean urinary free cortisol excretion in patients with major affective illness. *Psychopharmacology* 88, 115-118.

Rydstedt, L.W., Cropley, M., Devereux, J.J., Michalianou, G., 2008. The relationship between long-term job strain and morning and evening saliva cortisol secretion among white-collar workers. *Journal of Occupational Health Psychology* 13, 105-113.

Ryff, C.D., Dienberg Love, G., Urry, H.L., Muller, D., Rosenkranz, M.A., Friedman, E.M., Davidson, R.J., Singer, B., 2006. Psychological well-being and ill-being: do they have distinct or mirrored biological correlates? *Psychotherapy and Psychosomatics* 75, 85-95.

Sapolsky, R.M., 2004. *Why zebras don't get ulcers*. Henry Holt and Company, New York.

Sapolsky, R.M., Romero, L.M., Munck, A.U., 2000. How do glucocorticoids influence stress responses? Integrating permissive, suppressive, stimulatory, and preparative actions. *Endocrine Reviews* 21, 55-89.

Schlotz, W., Hellhammer, J., Schulz, P., Stone, A.A., 2004. Perceived work overload and chronic worrying predict weekend-weekday differences in the cortisol awakening response. *Psychosomatic Medicine* 66, 207-214.

Schnorpfeil, P., Noll, A., Schulze, R., Ehlert, U., Frey, K., Fischer, J.E., 2003. Allostatic load and work conditions. *Social Science & Medicine* 57, 647-656.

Schulkin, J., 2003. *Rethinking homeostasis: allostatic regulation in physiology and pathophysiology*. MIT Press, London.

Literaturverzeichnis

Schulz, P., Jansen, L.J., Schlotz, W., 2005. Stressreaktivität: theoretisches Konzept und Messung. *Diagnostica* 51, 124-133.

Schulz, P., Schlotz, W., Becker, P., 2004. TICS Trierer Inventar zum chronischen Stress. Manual. Hogrefe, Göttingen.

Schumacher, J., Leppert, K., Gunzelmann, T., Strauß, B., Brähler, E., 2005. Die Resilienzskala - Ein Fragebogen zur Erfassung der psychischen Widerstandsfähigkeit als Personmerkmal. *Zeitschrift für Klinische Psychologie, Psychiatrie und Psychotherapie* 53, 16-39.

Schweisthal, O., 2007. Der Cortisol Awakening Response in der Diagnostik stressbezogener Erkrankungen. Universität Trier, Dissertation.

Sephton, S.E., Sapolsky, R.M., Kraemer, H.C., Spiegel, D., 2000. Diurnal cortisol rhythm as a predictor of breast cancer survival. *Journal of the National Cancer Institute* 92, 994-1000.

Shrout, P.E., Fleiss, J.E., 1979. Intraclass correlations: uses in assessing rater reliability. *Psychological Bulletin* 86, 420-428.

Singer, B.H., Ryff, C.D., 2001. *New horizons in health: an integrative approach*. National Academy Press, Washington, D.C.

Smyth, J., Ockenfels, M.C., Porter, L., Kirschbaum, C., Hellhammer, D.H., Stone, A.A., 1998. Stressors and mood measured on a momentary basis are associated with salivary cortisol secretion. *Psychoneuroendocrinology* 23, 353-370.

Stalder, T., Evans, P., Hucklebridge, F., Clow, A., 2010. State associations with the cortisol awakening response in healthy females. *Psychoneuroendocrinology* 35, 1245-1252.

Starcke, K., Wolf, O.T., Markowitsch, H.J., Brand, M., 2008. Anticipatory stress influences decision making under explicit risk conditions. *Behavioral Neuroscience* 122, 1352-1360.

Stephens, A., Ussher, M., 2006. Smoking, cortisol and nicotine. *International Journal of Psychophysiology* 59, 228-235.

Sterling, P., Eyer, J., 1988. Allostasis: a new paradigm to explain arousal pathology. In: Fisher, S., Reason, J. (Eds.), *Handbook of Life Stress, Cognition and Health*. John Wiley & Sons, New York, pp. 629-649.

Takahashi, J.S., Hong, H-K., Ko, C.H., McDearmon, E.L., 2008. The genetics of mammalian circadian order and disorder: implications for physiology and disease. *Nature Reviews Genetics* 9, 764-775.

Takahashi, T., Ikeda, K., Ishikawa, M., Kitamura, N., Tsukasaki, T., Nakama, D., Kamada, T., 2005. Anxiety, reactivity, and social stress-induced cortisol elevation in humans. *Neuroendocrinology Letters* 26, 351-354.

Van Cauter, E., 1990. Diurnal and ultradian rhythms in human endocrine function: a minireview. *Hormone Research* 34, 45-53.

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 Eck, M., Berkhof, H., Nicolson, N., Sulon, J., 1996. The effects of perceived stress, traits, mood states, and stressful daily events on salivary cortisol. *Psychosomatic Medicine* 58, 447-458.

van Santen, A., Vreeburg, S.A., Van der Does, A.J., Spinhoven, P., Zitman, F.G., Penninx, B.W., 2011. Psychological traits and the cortisol awakening response: results from the Netherlands Study of depression and anxiety. *Psychoneuroendocrinology* 36, 240-248.

Vreeburg, S.A., Kruijtzter, B.P., van Pelt, J., van Dyck, R., DeRijk, R.H., Hoogendijk, W.J., Smit, J.H., Zitman, F.G., Penninx, B.W., 2009. Associations between sociodemographic, sampling and health factors and various salivary cortisol indicators in a large sample without psychopathology. *Psychoneuroendocrinology* 34, 1109-1120.

Wagnild, G.M., Young, H.M., 1993. Development and psychometric evaluation of the Resilience Scale. *Journal of Nursing Measurement* 1, 165-178.

Weinrib, A.Z., Sephton, S.E., DeGeest, K., Penedo, F., Bender, D., Zimmerman, B., Kirschbaum, C., Sood, A.K., Lubaroff, D.M., Lutgendorf, S.K., 2010. Diurnal cortisol dysregulation, functional disability, and depression in women with ovarian cancer. *Cancer* 116, 4410-4419.

Wellens, B.T., Smith, A.P., 2006. Combined workplace stressors and their relationship with mood, physiology, and performance. *Work & Stress* 20, 245-258.

Wessa, M., Rohleder, N., Kirschbaum, C., Flor, H., 2006. Altered cortisol awakening response in posttraumatic stress disorder. *Psychoneuroendocrinology* 31, 209-215.

Wilhelm, I., Born, J., Kudielka, B.M., Schlotz, W., Wüst, S., 2007. Is the cortisol awakening rise a response to awakening? *Psychoneuroendocrinology* 32, 358-366.

Williams, E., Magid, K., Steptoe, A., 2005. The impact of time of awakening and concurrent subjective stress in the cortisol response to awakening. *Psychoneuroendocrinology* 30, 139-148.

Wittchen, H.-U., Zaudig, M., Fydrich, T., 1997. SKID-I. Strukturiertes Klinisches Interview für DSM-IV. Achse I: Psychische Störungen. Hogrefe, Göttingen.

Wolf, O.T., Fujiwara, E., Luwinski, G., Kirschbaum, C., Markowitsch, H.J., 2005. No morning cortisol response in patients with severe global amnesia. *Psychoneuroendocrinology* 30, 101-105.

Literaturverzeichnis

Wüst, S., Wolf, J., Hellhammer, D.H., Federenko, I., Sommer, N., Kirschbaum, C., 2000. The cortisol awakening response - normal values and confounds. *Noise & Health* 7, 79-88.

Yehuda, R., Teicher, M.H., Trestman, R.L., Levengood, R.A., Siever, L.J., 1996. Cortisol regulation in posttraumatic stress disorder and major depression: a chronobiological analysis. *Biological Psychiatry* 40, 79-88.

Zipf, G.K., 1949. *Human behavior and the principle of least effort: an introduction to human ecology*. Addison-Wesley Press, Cambridge, Massachusetts.

Ehrenwörtliche Erklärung

Ich versichere hiermit ehrenwörtlich, dass ich die vorliegende Dissertation selbstständig verfasst und alle benutzten Hilfsmittel angegeben habe. Stellen, die anderen Werken dem Wortlaut oder dem Sinn nach entnommen sind, habe ich in jedem einzelnen Fall durch Angabe der Quelle kenntlich gemacht.

Köln, den 09.09.2012

Katja Ecken