

**Aus dem Max-Planck-Institut für Psychiatrie**

**Direktor: Prof. Dr. med. Dr. rer. nat. Dr. h.c. mult. Holsboer**

**Reaktion und Habituation auf psychosozialen Stress**

**bei gesunden Probanden in Abhängigkeit von**

**der Regulationsfähigkeit der Stresshormonachse, des Hormonstatus und des Geschlechts**

**Dissertation**

**zum Erwerb des Doktorgrades des Medizin**

**an der Medizinischen Fakultät der**

**Ludwigs-Maximilians-Universität zu München**

**vorgelegt von**

**Anna Siebertz**

**aus München**

**2014**

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät  
der Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. med. Dr. rer. nat. Dr. h.c. mult. F. Holsboer

Mitberichterstatter: Prof. Dr. med. N. Müller  
Privatdozentin Dr. med. H. Künzel

Mitbetreuung durch den  
promovierten Mitarbeiter : Dr. phil. M. Ising

Dekan: Prof. Dr. med. Dr. h.c. M. Reiser, FACP, FRCR

Tag der mündlichen Prüfung: 13.03.2014

## Inhalt

Abkürzungsverzeichnis	5
Abbildungsverzeichnis	6
Tabellenverzeichnis	6
1. Einleitung/theoretischer Hintergrund	7
1.1 Das hypothalamisch-hypophysäre-adrenokortikale System als wesentliche Komponente der Stressreaktion	9
1.2 Auswirkung und Erfassung einer gestörten Stresshormonregulation	13
1.3 Bedeutung von Geschlecht und Geschlechtshormonen	16
1.4 Methoden zur experimentellen Untersuchung der Stressreaktion	21
2. Fragestellung und Hypothesen	24
3. Methodik	
3.1 Stichprobe	26
3.2 Versuchsdurchführung	27
3.2.1 Versuchsdurchführung am ersten und zweiten Versuchstag	27
3.2.2 Trier Social Stress Test	28
3.2.3 Dexamethason-Suppressions/CRH-Stimulationstest	30
3.2.4 Blutentnahmen	31
3.3 Hormonbestimmung	31
3.3.1 Konzentrationsbestimmung von ACTH	31
3.3.2 Konzentrationsbestimmung von Cortisol	32
3.3.3 Konzentrationsbestimmung der Geschlechtshormone	32
3.4 Erfassung der Subjektiven Stressreaktion	32
3.5 Statistische Auswertung	32
3.5.1. Auswertung des kombinierten Dex/CRH-Tests	32
3.5.2 Auswertung des TSST	33
3.5.3 Datenanalyse	33
4. Ergebnisse	35
4.1 Ergebnisse des kombinierten Dex/CRH-Tests	35

4.2 Stressreaktion auf den TSST	36
4.3 Stressreaktion im TSST in Abhängigkeit vom Suppressionsstatus im Dex/CRH-Test	38
4.4 Einfluss des Geschlechts auf den TSST	41
4.5 Einfluss von Geschlechtshormonen auf den TSST	44
5. Diskussion	46
5.1 Einfluss der Regulationsfähigkeit der HPA-Achse auf die akute Stressreaktion im TSST	46
5.2 Einfluss des Geschlechts auf die akute Stressreaktion im TSST	48
5.3 Rolle der Geschlechtshormone	54
5.4. Bewertung der Ergebnisse und Schlussfolgerung	57
6. Zusammenfassung und Ausblick	60
Literaturverzeichnis	63
Eidesstattliche Versicherung	78
Lebenslauf	79
Danksagung	80

## Abkürzungsverzeichnis

ACTH	Adrenocorticotropes Hormon
AUC	area under the curve
AVP	Arginin-Vasopressin
BSKE	Befindlichkeitsskalierung nach Kategorie von Eigenschaftswörtern
CRH	Corticotropin Releasing Hormon
DEX	Dexamethason
DNA	desoxyribonucleic acid, Desoxyribonukleinsäure
DSM-IV	Diagnostisches und Statisches Manual psychischer Störungen (IV. Revision)
EDTA	Ethylendiaminetraacetat
ELISA	enzyme linked immunosorbent assay
EWL	Eigenschaftswörterliste
FSH	Follikelstimulierendes Hormon
GnRH	Gonadotropin Releasing Hormon
HPA	hypothalamisch-hypophysär-adrenocortical
HPG	hypothalamisch-hypophysär-gonadal
LH	Luteinisierendes Hormon
mRNA	messenger ribonucleic acid
TSST	Trier Social Stress Test

## **Abbildungsverzeichnis**

Abb. 1: HPA-Achse (nach Ising, Neurotransmitter, 2005)

Abb. 2: ACTH-Verlauf im Dex/CRH-Test abhängig vom Suppressionsstatus

Abb. 3: Cortisolverlauf im Dex/CRH-Test abhängig vom Suppressionsstatus

Abb. 4: ACTH-Verlauf am ersten und zweiten Versuchstag abhängig vom Suppressorstatus

Abb. 5: Cortisolverlauf am ersten und zweiten Testtag abhängig vom Suppressorstatus

Abb. 6: ACTH-Verlauf am ersten und zweiten Testtag abhängig von Geschlecht und Suppressorstatus

Abb. 7: Cortisolverlauf am ersten und zweiten Testtag abhängig von Geschlecht und Suppressorstatus

## **Tabellenverzeichnis**

Tab. 1: Untersuchungsablauf Dex/CRH-Test

Tab. 2: ACTH- und Cortisolwerte im TSST abhängig von Testtag und Suppressionsstatus

Tab. 3: ACTH- und Cortisolwerte im TSST abhängig von Geschlecht, Testtag und Suppressionsstatus

Tab. 4: ACTH- und Cortisolwerte im TSST abhängig von FSH, LH, Östradiol und Testosteron

## 1. Einleitung/theoretischer Hintergrund

Psyche und Physis eines Menschen unterliegen komplexen Prozessen, die ein dynamisches und dennoch stabiles Gleichgewicht, die Homöostase, garantieren sollen. Ereignisse, die diesen Zustand bedrohen - Stressoren -, erfordern eine Anpassung durch kompensatorische Mechanismen, um entsprechend der von ihnen dargestellten Anforderungen reagieren zu können. Der Organismus befindet sich im Stress.

Entsprechend der Anforderung eines Stressors erfolgt die Adaptation durch den Organismus. Dabei variieren die unterschiedlichen Reaktionen intra- und interindividuell stark. Als wichtige Determinanten einer individuellen Stressantwort gelten genetische Veranlagung, Lebensumstände und psychische und physische Kondition des betroffenen Individuums. Erfordert die Anpassung an die Belastungssituation eine Veränderung des Individuums, spricht man von Allostase, einem aktiven Adaptationsprozess, der, wenn er effizient abläuft, zu einem erneuten homöostatischen Gleichgewicht führt. Eine anhaltende, inadäquate Reaktion oder Überstimulation jedoch kann zur Maladaptation und zur Pathogenese verschiedener Erkrankungen führen. Beispiele für solche Stresserkrankungen sind Affektive Störungen, Angst- und Panikstörungen, aber auch internistische Krankheiten wie chronische Immun-, Herz-Kreislauf- oder gastrointestinale Erkrankungen, bei denen Stress bzw. dessen physiologischen Korrelate zur Entstehung, Auslösung oder Aufrechterhaltung beitragen (Chrousos, 1998; Ising and Heck, 2008).

Eine wesentliche und im Fokus dieser Arbeit stehende Komponente der Stressreaktion stellt das hypothalamisch-hypophysäre-adrenokortikale System (HPA) dar, das über die Ausschüttung von Corticotropin Releasing Hormon (CRH) aus dem Hypothalamus und Adrenocorticotropem Hormon (ACTH) aus der Hypophyse die Sekretion von Cortisol als vorrangigem Effektorhormon aus der Nebennierenrinde initiiert. Eine Aktivierung der HPA-Achse unter Stress dient der Mobilisierung der körpereigenen Ressourcen und ist daher ein wichtiges Element der akuten Stressreaktion. Gleichzeitig ist ihre Deaktivierung nach Beendigung der Stresssituation eine wesentliche Komponente der Adaptation. Dies geschieht über eine negative Feedback-Hemmung, die vor allem über Glukokortikoidrezeptoren vermittelt wird.

Eine sensitive Labormethode zur Überprüfung der HPA-Achsen-Regulationsfähigkeit ist der kombinierte Dexamethason-Suppressions-/CRH-Stimulationstest (Dex/CRH-Test). Nach Supprimierung der HPA-Achse durch Dexamethason, ein synthetisches Glukokortikoid mit großer struktureller Ähnlichkeit zu Cortisol, wird dabei die stimulierende Wirkung von CRH auf ACTH und Cortisol untersucht. Bei einer HPA-Achsendysregulation infolge einer verminderten negativen Feedbackhemmung aufgrund einer beeinträchtigten Signalkaskade an den Glukokortikoidrezeptoren kommt es zu einer reduzierten Dexamethason-induzierten Dämpfung von ACTH aus der Hypophyse und Cortisol aus der Nebennierendrinde; Patienten bzw. Probanden, bei denen eine substantielle Suppression durch Dexamethason nicht festgestellt werden kann, werden als sogenannte „Nonsuppressoren“ im Gegensatz zu den „Suppressoren“ klassifiziert (Ising et al., 2007; Holsboer, 2000). Gleichzeitig kann eine überschießende Reaktion der HPA-Achse auf die CRH-Stimulation auftreten. Individuen, bei denen zwar eine Suppression der Cortisolspiegel nach Dexamethason beobachtet wird, nicht aber nach Gabe von CRH, werden als intermediäre Nonsuppressoren bezeichnet. Auch diese Personen weisen eine HPA-Regulationsstörung auf, die jedoch vorwiegend durch eine Überaktivität der hypothalamischen Neuropeptide CRH und Vasopressin (AVP) zu erklären ist (Holsboer & Ising, 2010).

Der Suppressor-Status im Dex/CRH—Test gibt Auskunft über die physiologischen Regulationseigenschaften der HPA-Achse. Aspekte der Stressbewertung und Stressbewältigung, die in frontolimbischen Arealen des Gehirns repräsentiert sind, bleiben unberücksichtigt. Psychosoziale Stresstests, wie etwa der Trier Social Stress Test (TSST) beziehen dies mit ein, indem in standardisierter Weise eine „reale“ Stresssituation geschaffen wird, in der die Stressreaktion des Individuums gemessen wird.

Die Stressreaktion unterscheidet sich zwischen Männern und Frauen. Auch bezüglich stressassozierter Erkrankungen bestehen geschlechtsspezifische Differenzen, mit einem höheren Vorkommen von Phobien, Depressionen, Angst- und Panikstörungen bei Frauen (Bebbington, 1996; Cleary, 1987; Weich et al., 2001). Als diese Unterschiede mitbedingend werden der Einfluss gonadaler Hormone bzw. die wechselseitige Interaktion zwischen der HPA-Achse und der Hypothalamus-Hypophysen-Gonaden-Achse (HPG-Achse) vermutet. Komponenten der HPA-Achse wirken sich dabei auf verschiedene Ebenen der HPG-Achse als Reproduktionssystem inhibitorisch aus (Chrousos et al., 1998; Sakakura et al., 1975), während Schwankungen der gonadalnen Hormone wie Östrogen und Testosteron die CRH-

und ACTH- Sekretion eher einander gegenläufig modulieren (Burgess & Handa 1992; Bohler, Jr. et al. 1990; Haas & George 1988; Viau & Meany 1996).

Der Einfluss der physiologischen HPA-Achsenregulation auf die zentrale Stressverarbeitung ist nur unzureichend untersucht. Es ist wahrscheinlich, dass Geschlechtsunterschiede hierbei eine wichtige Rolle spielen. Daraus leitet sich die Fragestellung dieser Studie ab, zum einen herauszufinden, inwiefern der Suppressionsstatus gesunder Probanden im kombinierten Dexamethason/CRH-Test die Stressreaktion in einer realen psychosozialen Stresssituation, simuliert mittels des TSST, beeinflusst und damit eine hinreichende oder nicht hinreichende Bedingung für die Adäquatheit der Stressreaktion darstellt. Zum anderen wollen wir prüfen, ob bei gesunden Probanden festgestellte geschlechtsspezifische Unterschiede im TSST auf einen Einfluss der HPG-Achse zurückzuführen sind und durch den Suppressionsstatus der Probanden/innen moduliert werden. Diese Ergebnisse sollen dazu beitragen, die Bedeutung der HPA-Achsenregulation sowie des HPA-Status für die Entwicklung stressassozierter Erkrankungen besser einordnen zu können.

Nach Darlegung des theoretischen Hintergrunds und des aktuellen Stands der Forschung werden Methodik und Ergebnisse dieser Studie beschrieben, um sie dann anhand der bisherigen Erkenntnisse zu diskutieren.

### **1.1 Das hypothalamisch-hypophysäre-adrenokortikale System als wesentliche Komponente der Stressreaktion**

Eine wesentliche Komponente der endokrinen Stressreaktion stellt das hypothalamisch-hypophysäre-adrenokortikale System dar.

Die Stressantwort hat sowohl zentralnervöse wie auch peripherphysiologische Anteile. Nachdem eine Situation in corticolimbischen Regionen des Frontalhirns als reaktionsrelevant, d.h. bedrohlich oder herausfordernd, bewertet worden ist, wird die Stressreaktion eingeleitet. Dabei erfolgt eine Aktivierung der HPA-Achse. Diese umfasst den paraventrikulären Nukleus des Hypothalamus, den Vorderlappen der Hypophyse sowie die Nebennierenrinde.

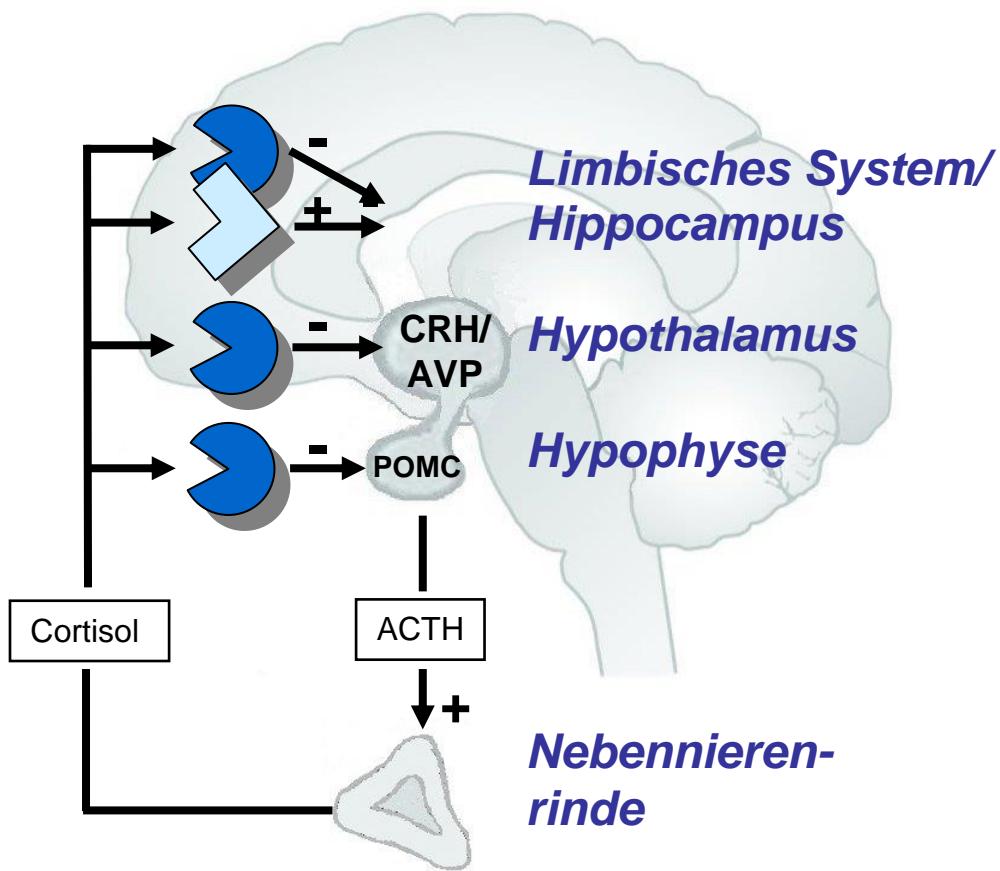
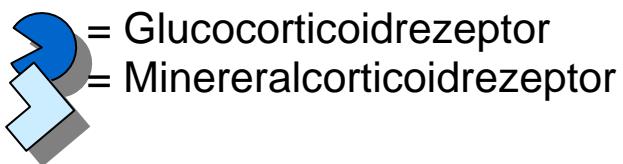


Abb. 1: HPA-Achse (nach Ising, Neurotransmitter, 2005)

Hypophysiotrope Neurone des paraventrikulären Nukleus synthetisieren und sezernieren bei Stress Corticotropin Releasing Hormon (CRH). Über portale Blutgefäße gelangt das Hormon zum Vorderlappen der Hypophyse. Dort induziert es die Ausschüttung von adrenocorticotropem Hormon (ACTH) in den gesamtsystemischen Kreislauf. ACTH ist ein bioaktives Peptid, das neben Betaendorphin und Melanocortin aus dem im Hypothalamus und in der Hypophyse enthaltenem Prohormon Proopiomelanocortin synthetisiert wird (Smith & Vale, 2006).

Ziel des zirkulierenden ACTH ist die Nebennierenrinde, wo es in der zona fasciculata Bildung und Abgabe von Glukokortikoiden stimuliert.

Glukokortikoide und vor allem Cortisol als vorrangiges Effektorhormon der HPA-Achse bewirken letztendlich die durch den Stress notwendig gewordene physiologische Reaktion.

Cortisol wirkt zentral und peripher, vermittelt durch mindestens zwei spezifische Glukokortikoidrezeptorsubtypen, dem hochaffinen Typ1-Rezeptor oder Mineralokortikoidrezeptor und dem weniger affinen Typ2-Rezeptor, dem Glukokortikoidrezeptor (McQuade & Young, 2000; de Kloet, 1991). Aufgrund dieser Affinitätsdifferenz sind die Mineralokortikoidrezeptoren bei basalen Glukokortikoidspiegeln bis zu 80-90% besetzt (de Kloet, 1991), im Gegensatz dazu erfolgt die Bindung an die Glukokortikoidrezeptoren bei während der circadianen Rhythmik erreichten Spitzenwerten bzw. bei stresstimuliertem Glukokortikoidanstieg. Während die Glukokortikoidrezeptoren durch Stress notwendig gewordene Effekte der Glukokortikoide vermitteln, werden über die Mineralokortikoidrezeptoren die bei basalem Niveau vorliegenden Wirkungen reguliert, wie der Erhalt der circadianen Rhythmik der HPA-Achse oder die Aufrechterhaltung des Blutdrucks (Sapolsky et al., 2000; Gunnar & Quevedo, 2007).

Über diese ubiquitär vorhandenen intrazellulären Rezeptoren werden die notwendigen Adaptationen des Körpers über Veränderungen in der Transkription von Genen mit glukokortikoidsensitiven Regionen reguliert. Bis zum Wirkungseintritt der glukokortikoidvermittelten Reaktion kann es so einige Minuten bis Stunden dauern und als Effekt über einen längeren Zeitraum bestehen bleiben (Sapolsky et al., 2000; Gunnar & Quevedo, 2007).

Unter basalen Bedingungen sind 5% des Gesamtcortisol in freier ungebundener Form vorhanden. Dieser Anteil kann die Blut-Hirn-Schranke passieren und ist im Speichel messbar (Herbert et al., 1982; Goodyer et al., 1996).

Die ungebundene Fraktion stellt auch die biologisch aktive dar. Freies und gebundenes Cortisol befinden sich in einem dynamischen Gleichgewicht. Wenn der Cortisolspiegel steigt, sinkt die Bindungskapazität des Cortisol Binding Globulins und der freie, die Blut-Hirn-Schranke passierende Anteil erhöht sich (Herbert et al., 1982).

Die Aktivität der HPA-Achse unterliegt einer engmaschigen neuronalen und endokrinen Kontrolle. Vor allem die Glukokortikoide sind verantwortlich für die Ausmaße der Aktivierung bezüglich Sekretionsmenge und Dauer. Über negatives feedback inhibieren sie die weitere Ausschüttung der regulierenden Hormone im zentralen Nervensystem. Durch die Bindung von Kortikoidhormonen wie Cortisol an Glukokortikoidrezeptoren wird auf hypothalamischer Ebene die CRH- und AVP-Sekretion sowie auf hypophysärer die von ACTH herabreguliert (Ising, 2005).

Die Sekretion von CRH und AVP unterliegt einer circadianen Rhythmik, mit einer pulsatilen Frequenz von zwei bis drei Episoden pro Stunde (Engler et al., 1989). Normalerweise steigt die Amplitude von CRH und AVP in den frühen Morgenstunden, in einen Anstieg von ACTH und Cortisol im gesamten Blutkreislauf resultierend (Horrocks et al., 1990; Chrousos & Gold, 1998).

Dieser tägliche Ablauf kann durch Veränderungen des Lichts, der Essensgewohnheiten, der Aktivität gestört und durch Stress unterbrochen werden (Tsigos & Chrousos, 2002).

Bei akutem Stress steigen sowohl Amplitude als auch Häufigkeit der CRH- und AVP-Ausschüttung merklich an, ebenso wie die Sekretion von ACTH und Cortisol (Tsigos & Chrousos, 1994).

Glukokortikoide ermöglichen auf vielerlei Art und Weise die durch akuten Stress notwendig gewordenen Adaptionen.

Cortisol stellt Energiesubstrate bereit, indem es die Lipolyse und Glukoneogenese stimuliert und die Lipogenese hemmt. Es fördert die Bildung von Erythro- und Thrombozyten, gleichzeitig unterdrückt es die Immunabwehr und sensibilisiert Herz und Gefäße für Catecholamine. Unter dem Einfluss der Glukokortikosteroide kommt es zu einer Zunahme der Osteoklasten- und Abnahme der Osteoblastentätigkeit, der Knochenabbau überwiegt. Im Magen wird die Sekretion von Salzsäure bei gleichzeitiger Hemmung der Schleim- und Prostaglandinproduktion stimuliert (Lang, 1999).

Dabei sollte diese Stressreaktion auf einen bestimmten Zeitraum begrenzt bleiben.

Eine chronische Cortisol erhöhung kann so in Insulinresistenz, Stammfettsucht, Osteopenie und Osteoporose, und Inhibition von T-Helferzellvermittelter zellulärer Immunität resultieren (de Abreu Feijó de Mello et al., 2003).

## 1.2 Auswirkung und Erfassung einer gestörten Stresshormonregulation

Die Stressreaktion sollte auf einen bestimmten Zeitraum begrenzt stattfinden. Eine anhaltende, inadäquate Reaktion oder Überstimulation kann zur Maladaptation und zur Pathogenese verschiedener Erkrankungen führen. Die zunächst sinnvollen und vorteilhaften immunsuppressiven, antireproduktiven und katabolischen Effekte erweisen sich dann langfristig als schädigend (Tsigos & Chrousos, 2002).

Der Prototyp einer chronischen Überaktivierung des Stresssystems manifestiert sich in der Depression als stressassozierter affektiver Erkrankung einhergehend mit dysphorischer Verstimmung und relativer Immunsuppression (Gold et al., 1988a; Gold et al., 1988b). Eine gesteigerte Sekretion lässt CRH als stressassoziierte Erkrankungen mitinitierend und/oder – erhaltend vermuten. Chrousos und Tsigos sahen die bei einer stressassoziierten Störung vorliegende chronische Hyperaktivität der HPA-Achse als mitbedingend für unter anderem Osteoporose, Atherosklerose und Infektionserkrankungen (Tsigos & Chrousos, 2002).

Zahlreiche Studien hinsichtlich basaler und provoziert HPA-Achsenhormonlevel, die Darstellung des Hypophysen- und Nebennierenvolumens, Konzentrationsbestimmungen der CRH-Konzentration im Liquor, post mortem-Messungen der Bindung von CRH an zentralnervöse Rezeptoren und der Konzentration der CRH – mRNA deuten auf eine Hyperaktivität der HPA-Achse als state marker für eine Major Depression hin. Hyperaktive CRH-produzierende Neuronen, sich in einer CRH-Hypersekretion manifestierend, und die eingeschränkte Wirkung des glukokortikoidrezeptorvermittelten feedbacks sind assoziiert und vermutlich ursächlich mit depressiven Störungen zusammenhängend (Nemeroff , 1992; Owens & Nemeroff, 1991).

Heim & Nemeroff entwickelten ein interaktives Modell, um eventuelle Zusammenhänge zwischen Stress, Dysfunktion der HPA-Achse und der Entstehung von Depression erklären zu können. Laut diesem wirkten sich frühe negative Erfahrungen auf eine möglicherweise schon vorhandene genetische Vulnerabilität gegenüber Stress so aus, dass daraus ein der Entwicklung einer Depression gegenüber empfindlicher Phänotyp resultierte. Entsprechend dieses Modells würden die der tatsächlichen Erkrankung vorausgehenden Stressoren bzw. life events entsprechend dem Grad der Vulnerabilität variieren, bestätigt durch die tatsächlichen

klinischen Beobachtungen hinsichtlich des Zusammenhangs zwischen akuten Stressereignissen und Depression (Heim et al., 2001).

Für eine weitere Beziehung zwischen einer HPA-Achsenhyperaktivität und einer Depression spricht die weitgehende Normalisation der Hormonspiegel bei depressiven Patienten nach medikamentöser oder elektrokonvulsiver Therapie bzw. nach spontaner Remission (Ising et al., 2005).

Sensitivste Labormethode zur Überprüfung der HPA-Achsen-Regulationsfähigkeit ist der kombinierte Dexamethason- Suppressions-/CRH – Stimulationstest (Ising et al., 2007). Dieser Test bildet das Zusammenwirken HPA-supprimierender Effekte des Dexamethason-Hemmtest und die HPA-stimulierenden Wirkungen von CRH ab. Durch Kombination mit dem CRH – Test wurde der ursprüngliche Dexamethason – Hemmtest von Holsboer und Mitarbeitern (Holsboer et al., 1987) zur genaueren Beurteilung der Feedbackregulation innerhalb der HPA - Achse weiterentwickelt.

Wichtigster Kontrollmechanismus der HPA-Achse ist die Autoregulation mittels negativer Feedback-Hemmung durch Corticosteroide, die direkt und indirekt die Sekretion von ACTH inhibieren (Keller-Wood & Dallman, 1984).

Nach Supprimierung durch Dexamethason, einem synthetischen Glukokortikoid mit großer struktureller Ähnlichkeit zu Cortisol, wird die stimulierende Wirkung von CRH auf ACTH und Cortisol untersucht.

Bei einer HPA-Achsendysregulation infolge einer Beeinträchtigung der negativen Feedbackhemmung aufgrund einer gestörten Signalkaskade an den Glukokortikoidrezeptoren kommt es zu einer gesteigerten Sekretion von CRH und AVP aus Kerngebieten des Hypothalamus und von ACTH aus der Hypophyse. Die stimulierenden Effekte von CRH und AVP werden durch die exogene Gabe von CRH verstärkt und führen zu einer überschießenden Stimulation von ACTH, gefolgt von einem erhöhten Cortisolwert (Holsboer, 2000).

Interpretieren lässt sich dies so: Infolge seiner niedrigen Bindungskapazität gegenüber Corticosteroidbindungsglobulinen ebenso wie einem verminderten Zugang zum zentralnervösen Gewebe supprimiert Dexamethason vor allem die ACTH – Ausschüttung der Hypophyse (Meijer et al., 1998). Der daraufhin sinkende Cortisolspiegel und dessen fehlende Kompensation durch Dexamethason im Nervengewebe wird von den zentralen

Regulationselementen des HPA – Systems als partielle und vorübergehende Adrenalektomie wahrgenommen. Reaktiv kommt es zur Ausschüttung ACTH – sekretionsfördernder Neuropeptide, hauptsächlich von CRH und AVP (Holsboer, 2000). Der suppressive Effekt des Dexamethasons wird also ebenfalls supprimiert und resultiert somit in einer Non suppression der hormonellen Reaktion, so dass man entsprechend der hormonellen Reaktion auf die Stimulierung durch CRH nach vorhergehender Verabreichung von Dexamethason je nach gesteigerter oder verminderter Cortisolsekretion Nonsuppressoren und Suppressoren unterscheiden kann.

HPA-Achsendysregulationen können durch den kombinierten Dex/CRH – Test mit einer Sensitivität bis zu 80% festgestellt werden, dabei liegt er in seiner Genauigkeit 20-50% über der des Dexamethason-Suppressionstests (Heuser et al., 1994).

Eine gestörte Stresshormonregulation ist häufig bei psychiatrischen Patienten, sie tritt aber nicht spezifisch bei einer psychiatrischen Erkrankung auf. Ein erhöhter Plasmacortisolspiegel wurde bei akut depressiven Patienten gemessen, jedoch auch bei Patienten in akuter manischer Phase, bei Angststörung, Schizophrenie und bei der Persönlichkeitsstörung vom Borderline – Typ (Ising et al., 2005).

Der kombinierte Dex/CRH – Test dient somit zusätzlich zur Psychopathologie zur weiteren Charakterisierung des Patienten durch Bestimmung seines neuroendokrinen Status (Heuser et al., 1994).

Neuroendokrine Veränderungen können nicht nur die Anfälligkeit für eine psychiatrische Morbidität steigern, sondern auch deren Verlauf beeinflussen.

Mittels des kombinierten Dex/CRH-Test konnte man nachweisen, dass eine frühzeitige Verbesserung der Psychopathologie der Patienten verbunden mit einem raschen Ansprechen auf die Therapie während der akuten Phase einer Depression und einem längerfristigen Behandlungserfolg nach 6 Wochen mit einer abnehmenden HPA-Achsen-Aktivität verbunden war. Ising et al. wiesen dies in einer prospektiven Studie nach und sahen den Dex/CRH-Test somit als potentiellen Biomarker zur Überprüfung des Therapieverlaufs (Ising et al., 2007).

Im Langzeitverlauf korrelierte die HPA-Achsen-Dysregulation mit der Anzahl der aufgetretenen depressiven Episoden (Hatzinger et al., 2002; Holsboer & Barden, 1996).

Zobel et al. testeten das prognostische Potential des Dex/CRH – Tests, durchgeführt an depressiven Patienten, kurz nach Beginn ihrer medikamentösen Therapie und knapp vor der

Entlassung. Für Patienten, bei denen trotz völliger psychopathologischer Remission weiterhin neuroendokrinologische Auffälligkeiten im Sinne einer HPA – Achsen - Dysfunktion vorlagen, bestand innerhalb der nächsten 6 Monate ein erhöhtes Rückfallrisiko (Zobel et al. 2001).

Laut Künzel et al. beeinflussen nur wenige Variable den Test. Bei der Auswertung sind vor allem das Geschlecht der Probanden und die Einnahme von Carbamazepin zu beachten, während andere Faktoren wie Alter oder antidepressive Medikation vernachlässigt werden können. Auch akuter Stress scheint sich nicht auf die Resultate auszuwirken (Künzel et al., 2003).

### **1.3 Bedeutung von Geschlecht und Geschlechtshormonen**

Zwischen Männern und Frauen bestehen geschlechtsspezifische Unterschiede betreffs der Risiken bezüglich bestimmter Erkrankungen. Während bei Frauen eine höhere Prävalenz von Autoimmunkrankheiten zu beobachten ist, neigen Männer mehr zu koronarer Herzkrankheit oder Infektionskrankheiten (McCarty et al., 1995; Kudielka et al., 2000a; Kudielka et al. 2000b). Psychiatrisch entwickeln Frauen eher Phobien, Depressionen, Angst- und Panikstörungen, Männer hingegen antisoziales Verhalten oder Substanzmissbrauch (Bebbington, 1996; Cleary, 1987; Weich et al., 2001). In verschiedenen Studien wurde ein subjektiv höheres Stressemfinden genauso wie eine gesteigerte Stressvulnerabilität bei Frauen im Vergleich zu Männern nachgewiesen, zugleich berichteten Frauen eher von physischen und somatoformen Symptomen (Bebbington, 1996; Kessler et al., 1981; Kessler & McLeod, 1984; Kroenke & Spitzer, 1998; Miller & Kirsch, 1987; Troisi, 2001).

Die höhere Prävalenz affektiver Störungen bei Frauen könnte zum einen bedingt sein durch genetische Prädisposition, zum anderen durch gesteigerte Vulnerabilität gegenüber Stressoren oder neuroendokrinen Faktoren bzw. einem Zusammenwirken dieser verschiedenen Komponenten.

Vor der Pubertät konnten nur minimale Geschlechtsunterschiede in der HPA-Achsen-Reaktion beobachtet werden (Romeo et al., 2004a; Romeo et al. 2004b), analog traten affektive Störungen wie Depressionen oder Angststörungen gleichermaßen bei beiden Geschlechtern auf (Becker et al., 2007). Postpubertär stieg die Rate der weiblichen Erkrankten (Angold et al., 1998), was auf einen Einfluss der gonadalen Hormone bzw. eine Interaktion zwischen der HPA- und der HPG-Achse schließen lässt.

Neurone des nucleus preopticus medialis und arcuatus des Hypothalamus synthetisieren Gonadotropin Releasing Hormon (GnRH). Über das Portalsystem führt es zur Sekretion der Gonadotropine follikelstimulierendes Hormon (FSH) und luteinisierendes Hormon (LH) aus der Hypophyse.

FSH stimuliert bei Männern die Spermatogenese, bei Frauen das Follikelwachstum im Ovar und damit verbunden Östrogensynthese und – ausschüttung, u.a. die von Östradiol. Über eine negativ rückkoppelnde Wirkung von Östradiol über Hypothalamus und Hypophyse bleiben die GnRH-, FSH- und LH-Spiegel zunächst niedrig. Mit zunehmender Follikelreifung steigt der Östradiolwert bis zu einem Maximum kurz vor der Ovulation. Nun werden über einen positiv rückkoppelnden Mechanismus vermehrt GnRH und damit LH und FSH sezerniert. Durch positives feedback sensibilisiert Östradiol die Hypophyse gegenüber GnRH. Bei Frauen induziert LH die Ovulation und erhält das corpus luteum bis zu Luteolyse. Während der Luteinsierung des Follikels nimmt die Synthese des Gestagens Progesteron zu. Zusammen mit dem gleichfalls noch gesteigert sezernierten Östradiol übt es einen negativ rückwirkenden Einfluss auf Hypothalamus und Hypophyse aus, so dass FSH und LH-Werte erneut auf ein basales Niveau absinken. Bei Männern stimuliert LH die Leydigzellen des Hodens zur Testosteronproduktion.

Das Verhältnis von LH zu FSH reguliert die ovarielle Androgensynthese, ACTH die der Nebenniere (Vermeulen, 1983).

Die Sekretion von GnRH geschieht pulsatil. In der weiblichen Lutealphase erfolgt sie alle 90 Minuten, nach der Ovulation passt sie sich unter Progesteroneinfluss an die männliche Rhythmisierung mit Pulsen in drei- bis vierstündigem Abstand an (Wuttke, 2000).

Verschiedene Komponenten des HPA-Systems üben auf verschiedene Ebenen des Reproduktionssystems einen inhibitorischen Einfluss aus:

CRH sowie über CRH induziert synthetisiertes  $\beta$  – Endorphin senkt die GnRH – Sekretion des Hypothalamus, während die Glukokortikoide die hypophysäre LH – und ovarielle Östrogen – und Progesteronausschüttung supprimieren (Chrousos et al., 1998).

Exogene Glukokortikoide reduzieren signifikant die potentielle Höchstkonzentration von LH bis zu 60% nach intravenös verabreichtem GnRH, was auf einen inhibitorischen Effekt auf Hypophysenebene schließen lässt (Sakakura et al., 1975).

Zudem schränken Glukokortikoide die östradiolstimulierte Entwicklung des Endometriums im Uterus ein.

Es kann zur „hypothalamischen“ Stressamenorrhoe kommen, beobachtet bei Angsterkrankungen und Depression, Mangelernährung und Essstörung, exzessiver sportlicher Betätigung und Morbus Cushing - bedingtem Hypogonadismus.

Die Prävalenz stressinduzierter sekundärer Amenorrhoe lag 1998 unter jungen Frauen bei 2%, ansteigend proportional zu chronischem Stress, bis zu 100% bei zu Tode verurteilten Gefangenen kurz vor der Exekution (Chrousos et al., 1998). Stress kann, falls schwer genug, Reproduktion komplett verhindern.

Die Beeinflussung zwischen den Hormonregulationsachsen erfolgt wechselseitig.

So wurden östrogenresponsive Elemente des CRH-Genpromoters genauso wie ein direkter stimulierender Östrogeneffekt auf die CRH-Genexpression nachgewiesen (Vamvakopoulos & Chrousos, 1993). Dies impliziert das CRH-Gen als potentiellen Mediator geschlechtsspezifischer Differenzen in der Stressreaktion und der HPA-Achsenaktivierung (Tsigos & Chrousos, 2002).

Mit Beginn der Gonadarche und damit ovarieller Follikelreifung und ansteigendem Östradiolspiegel, nach zwei bis drei Jahren gefolgt von der Menarche, wirkt Östradiol zunehmend auf die hypothalamische CRH – Sekretion ein. Einhergehend damit lässt sich die Pubertät als Zustand gesteigerter Vulnerabilität gegenüber für diesen hormonellen Wandel charakteristischen Störungen beschreiben.

Östrogen erhöht bei Ratten beiderlei Geschlechts sowohl den basalen Corticosteronwert als auch die ACTH – und Corticosteronausschüttung in einer akuten Stresssituation. Kurz vor der Brunft, bei hohem Östrogenlevel, ist parallel dazu die Corticosteronkonzentration am höchsten und die HPA – Achsenreaktion am ausgeprägtesten (Raps et al., 1971). Östrogen verlängert u.a. die ACTH – Sekretion (Burgess & Handa, 1992), was auf eine östrogenbedingte Verminderung des glukokortikoidrezeptorvermittelten negativen feedbacks hinweisen könnte (Handa et al., 1994b).

Einhergehend mit Schwankungen des Östrogenspiegels treten Veränderungen des CRH – Levels und der CRH - mRNA innerhalb des nucleus paraventricularis auf (Bohler. et al., 1990; Haas & George, 1988).

Mittlerweile wurden CRH und CRH – Rezeptoren in Ovar, Uterus und Plazenta identifiziert. Dem sog. „reproductive CRH“ wird eine regulierende Rolle in Fortpflanzungsfunktionen mit inflammatorischer Komponente (Ovulation, Luteinsierung, Dezidualisierung und Implantation) zugeschrieben. Zirkulierendes plazentares CRH führt zum physiologischen

Hypercortisolismus der späten Schwangerschaft, was, einhergehend mit einer vorübergehenden Suppression der Nebenniere, die postnatale Depression erklären könnte (Kalantaridou et al., 2004).

Bei Männern ging man zunächst von gegenüber den Frauen relativ stabilen gonadalen Bedingungen aus, jedoch ließen sich Variationen des Testosteronspiegels abhängig von Alter, Reproduktions- und Sozialstatus (Dallman et al., 2002; Viau, 2002; Bartke et al., 1973; Sencar-Cupovic and Milkovich, 1976; Simpkins et al., 1981; Blanchard et al., 1993; Seeman et al., 2001; Tamashiro et al., 2004), Stress (Rivier & Rivest, 1991; Henry, 1992; Van den Berghe, 2002; Wingfield & Sapolsky, 2003) sowie eine circadiane Rhythmisierung der Sekretion (Kalra & Kalra, 1977; Plymate et al., 1989) feststellen.

In einer ihrer ersten Untersuchungen zur Interaktion von Testosteron mit der HPA-Achse bei Stress fanden Viau und Meany bei männlichen Ratten beträchtliche Spiegelvariationen des Testosterons (0.8 to 6.2 ng/ml) und eine negative Korrelation mit ACTH und Cortisol (Viau & Meany, 1996).

Nach Testosteronsubstitution konnte man bei gonadektomierten männlichen Ratten nach Stressinduktion einen dosisabhängigen, inhibitorischen Effekt des Testosterons auf ACTH und Cortisol feststellen. In Zusammenschau mit der ähnlich negativen Korrelation bei männlichen Ratten mit erhaltenen Gonaden sahen die Autoren die Differenzen in der HPA-Achsenreaktion durch natürliche Variationen des Plasmatestosterons erklärt (Williamson et al., 2005).

Zusätzlich dazu wurde bei kastrierten Ratten in physischer wie psychischer Stresssituation eine vermehrte ACTH – Sekretion beobachtet (Handa et al., 1994a; Handa et al., 1994b).

Über die HPG – Aktivität bei stressassoziierten Störungen, beispielhaft depressiven Erkrankungen, ist noch wenig und widersprüchliches bekannt. Das gesamte Studiensemester gestaltet sich schwierig. Männer und Frauen müssen getrennt und altersentsprechend betrachtet werden, zweitens unter Beachtung des Menstruationszyklus (prä - vs. postmenopausal, Luteal – oder Follikularphase).

Eine Depression tritt öfter bei Frauen als bei Männern auf und ist häufig verbunden mit Symptomen wie Verlust der Libido, Problemen des Menstruationszyklus oder gar Amenorrhoe, die in engem Zusammenhang mit der HPG – Achse stehen. Nichtsdestotrotz wurde die HPG – Achse in den bisherigen Studien zu affektiven Störungen eher vernachlässigt. Die bisher dazu erhobenen Daten sind widersprüchlich.

Eine Gruppe gesunder Frauen mit depressiven vergleichend, konnten Baischer et al. einen signifikant erhöhten Testosteronspiegel bei den unbehandelten Patientinnen feststellen (Baischer et al., 1995). Damit bestätigten sie die Ergebnisse von Vogel et al. (Vogel et al., 1978). Unterschiedliche Resultate wiesen die beiden Studien allerdings hinsichtlich des Östradiolspiegels auf: Baischer et al. stellten einen leicht, wenn auch nicht signifikant erniedrigten Wert fest, Vogel et al. im Gegenteil einen leicht erhöhten (Baischer et al., 1995; Vogel et al., 1978). In einer weiteren Studie mit depressiven Patientinnen war Östradiol zwar in der Follikularphase im Vergleich zu gesunden Frauen erniedrigt, in der Lutealphase jedoch normal (Young et al., 2000).

Weber et al. stellten die von ihnen gemessenen erhöhten Testosteronkonzentrationen bei depressiven Patientinnen in Zusammenhang mit der ebenfalls vorliegenden Hypercortisolämie durch die Überstimulation der Nebennieren durch die vorliegende HPA – Achsenhyperaktivität. Diese Hypothese sahen sie dadurch bestätigt, dass der altersübliche Rückgang der Testosteronsekretion bei depressiven Frauen nicht vorliegt. Der Abfall der ovariellen Androgensynthese wird durch die der ACTH – stimulierten Nebenniere kompensiert (Weber et al., 2000).

Bei depressiven Männern hingegen war, zumindest in einigen Studien, die Testosteronkonzentration gesunken (Steiger et al., 1991; Yesavage et al., 1985), andere Autoren hingegen beschrieben kein Unterschied zwischen den Patienten und der Kontrollgruppe (Levitt & Joffe, 1988). Eine weitere berichtete von einer Testosteronerniedrigung ausschließlich bei dysthymen älteren Männern (im Gegensatz zu gesunden und depressiven) (Seidman et al., 2002).

Die Regulation von GnRH und somit auch LH muss für eine normale HPG-Achsenfunktion innerhalb enger Limits gehalten werden (Filicori et al., 1993). GnRH-Konzentrationen sind im peripheren Plasma kaum messbar, so dass sich Luteinisierendes Hormon aufgrund seiner hohen Korrelation mit der Pulsalität des GnRH als nützlicher Marker der HPG-Funktion (Clarke & Cummins, 1982) erwies.

Die meisten anfänglichen Studien zur HPG-Achse bewerteten zunächst statische Hormonwerte. Indem man die Betrachtung von Variablen wie Frequenz oder Rhythmizität einschloss, wurden Abnormalitäten, die die Zeitpunkte der Hormonausschüttung betrafen, eher entdeckt (Meller et al., 2001). In Studien mit Primaten wurde eine erniedrigte Sekretion

von LH nach intracerebroventrikulärer Infusion von CRH nachgewiesen (Nikolarakis et al., 1986; Olster & Ferin, 1987; Xiao et al., 1998).

Während Young et al. keinen Unterschied in Frequenz und Amplitude der LH-Ausschüttung zwischen depressiven und gesunden Frauen feststellten (Young et al., 2000), zeigte sich in einer Studie von Meller et al. die LH-Pulsalität bei depressiven Frauen insgesamt dysrhythmisch und von einer niedrigeren Frequenz. Auch bei Männern konnte eine Tendenz zur erniedrigten LH-Pulsalität beobachtet werden (Meller et al., 1997).

#### **1.4 Methoden zur experimentellen Untersuchung der Stressreaktion**

Physische wie psychische Stressoren können die HPA-Achse aktivieren. Dabei variieren die ausgelösten Reaktionen stark untereinander. Nicht alle Stressoren wirken äquivalent, und nur bestimmte Stressoren sind tatsächlich mit einer signifikanten Erhöhung des Cortisolwerts assoziiert (Dickerson & Kemeny, 2004).

Sozialstatus, gesellschaftlicher Wert, Anerkennung und allgemeine Achtung einer Person hängen stark von der Wahrnehmung anderer ab (Gilbert, 1997). Wahrung von eventuell gefährdetem sozialem Status und gesellschaftlicher Achtung erfordert ähnlich wie die der physischen Unversehrtheit koordinierte psychische und physische Adaptation. Dies kann erforderlich sein in Situationen, die die Zurschaustellung persönlicher Eigenschaften und Fähigkeiten gegenüber anderen beinhalten, wobei Fehler oder Mängel in der Darbietung Verlust von Achtung, Wertschätzung und Status mit sich bringen können (Dickerson & Kemeny, 2004). Dabei gelten Intelligenz und Sozialkompetenz als allgemeine Kernkompetenzen (Crocker & Wolfe, 2001).

Insofern lösen kognitive Aufgaben (Kopfrechnen) und solche, die verbale und soziale Interaktionen wie einen Vortrag oder ein Interview umfassen, signifikante Reaktionen der HPA-Achse aus, wobei durch eine Kombination aus beiden Aufgabentypen noch deutlichere Ergebnisse erreicht wurden (Dickerson & Kemeny, 2004). Dickerson und Kemeny sprechen von bedrohlicher sozialer Wertung, wenn wichtige Aspekte der eigenen Identität von anderen negativ bewertet werden oder werden könnten.

Aufgaben, die vor einer wertenden Zuhörerschaft durchgeführt wurden, einen für den Probanden negativ ausfallenden Vergleich mit sich bringen konnten oder zur späteren Bewertung aufgenommen wurden, hatten einen dreifach höheren Effekt als solche ohne

wertende Komponente. Studien, die verschiedene dieser Komponenten enthielten, zeigten dabei noch einen größeren Effekt als jene, die sich nur eines dieser Elemente bedienten, wobei eine Videoaufnahme einen geringeren Hormonanstieg auslöste als die Anwesenheit eines beurteilenden Gremiums (Dickerson & Kemeny, 2004).

Unkontrollierbarkeit kann hierbei als erschwerender Faktor hinzukommen. Ohne Möglichkeit, Ausgang oder Ergebnis zu beeinflussen, gelingt es nicht, negative Konsequenzen zu vermeiden bzw. trotz größter Bemühung erfolgreich zu sein (Averill, 1973; Levine & Ursin, 1991; Thompson, 1981; Weiner, 1992). Während manche Autoren Unkontrollierbarkeit als spezifisch eine Cortisol erhöhung bewirkenden Stressor postulierten (Henry & Grim, 1990; Sapolsky, 1993), musste diese für Dickerson und Kemeny einhergehen mit einer der oben genannten Faktoren. Die Unkontrollierbarkeit musste sich potentiell bedrohlich auf die persönliche Motivation des Probanden auswirken.

Auch Mason schloss, dass situative Neuheit, Berechen- und Kontrollierbarkeit sowie die Antizipation negativer Konsequenzen als wichtige Modulatoren der HPA-Achse gelten können (Mason, 1968). Es ist zu vermuten, dass die als charakteristisch genannte Habituation der HPA-Achse nach wiederholter Stressexposition auf einer subjektiv als gesteigert wahrgenommenen Kontrollier- und Berechenbarkeit und sowie einer weniger empfundenen Neuheit beruht (Schommer et al., 2003). Gerra et al. unterschieden zwischen „High-“ und „Low-Respondern“. Erstere zeigten insgesamt höhere ACTH- und Cortisol-Werte in ihrer Reaktion im Vergleich zu denen anderer Probanden und auch nach wiederholter Stressexposition stellte sich keine Adapatation im Sinne einer Habituation ein. „Low-Responder“ hingegen zeigten zwar einen signifikanten Anstieg von ACTH und Cortisol am ersten Testtag, jedoch stellte sich nach Wiederholung ein deutlicher Gewöhnungseffekt ein (Gerra et al., 2001). Diese Ergebnisse bestätigten jene von Kirschbaum (Kirschbaum et al., 1995). Die unter gesunden Probanden festgestellten interindividuellen Unterschieden legen eine genetische Veranlagung nahe (Federenko et al., 2004).

Der von Kirschbaum und Mitarbeitern entwickelte Trier Social Stress Test (TSST) übt einen eindeutigen Effekt auf ACTH, Prolaktin und Serum- und Speichelcortisol aus und bildet die beständigste und einheitlichste HPA-Achsen- Reaktion ab (Kirschbaum et al., 1993). Neben einem stressbedingten Anstieg des Cortisols scheint auch die zur Normalisierung des Spiegels benötigte Zeit eine wichtige Messgröße dar zu stellen (Kudielka & Kirschbaum, 2005).

Der TSST vereint dabei die wichtigsten Komponenten für eine effiziente Aktivierung der HPA-Achse. In der Durchführung hält man sich an ein standardisiertes Versuchsprotokoll:

Vor einem Gremium aus drei Personen wird der Proband bzw. die Probandin aufgefordert nach zehnminütiger Vorbereitung einen fünfminütigen seiner tatsächlichen Qualifikation soweit wie möglich entsprechenden Bewerbungsvortrag zu halten. Das Gremium wird dabei als speziell in Verhaltensbeobachtung geschult vorgestellt. Eine Videoaufnahme soll zur Verhaltensanalyse dienen.

Unangekündigt löst er/sie im Anschluss an den Vortrag über weitere fünf Minuten eine arithmetische Aufgabe. Die konsequent neutrale Haltung des Gremiums erschwert dabei für den Probanden die Kontrollier- und Berechenbarkeit der Situation.

Die Testdurchführung beinhaltet somit die Kombination aus einer verbalen Interaktion und einer kognitiven Aufgabe sowie die Bewertung persönlicher Eigenschaften und Fähigkeiten durch eine Zuhörerschaft, die als bedrohlich für die eigene Identität wahrgenommen werden kann und somit auch die Antizipation negativer Konsequenzen.

Die wiederholte Auseinandersetzung mit Stresssituationen resultiert gewöhnlicherweise in einer Habituation. Wiederholtem psychosozialem Stress ausgesetzt, zeigte sich dennoch nicht bei jedem dieser Gewöhnungseffekt, was für eine erbliche Beeinflussung, vorexistierende biologische Faktoren und spezifische Charaktereigenschaften spricht (Kirschbaum et al., 1995). Diese Probanden wiesen hohe Werte für die persönliche Stressempfindung, Angst und Depression auf, was auf einen engen Zusammenhang zwischen einer negativen Affektivitätslage und einer erhöhten Cortisolsekretion während alltäglicher Aktivitäten schließen ließ (van Eck et al., 1996).

## 2. Fragestellung und Hypothesen

Diese Arbeit widmet sich der Rolle der HPA-Achsenregulationsfähigkeit auf die akute Stressreaktion bei gesunden Probanden sowie dem modulierenden Einfluss von Geschlecht und Geschlechtshormonen der HPG-Achse.

Zur Bestimmung der HPA-Achsenregulationsfähigkeit wurde der Dex/CRH-Test eingesetzt; der sog. Suppressorstatus entsprechend der gemessenen Cortisolreaktion in diesem Test wurde als gruppenbildende Variable zur Definition von Probanden mit beeinträchtigter (Nonsuppressoren) bzw. intakter HPA-Achsenregulationsfähigkeit (Suppressoren) verwendet.

Während der Dex/CRH-Test als rein pharmakologischer Provokationstest die HPA-Achsenregulationsfähigkeit abbildet, handelt es sich beim TSST um eine psychosoziale Belastungsprobe, mit der eine „reale“ Stresssituation generiert wird. Dadurch berücksichtigt dieser Test neben der physiologischen Stressreaktion auch deren zentrale Komponenten, etwa Stressbewertung und Stressverarbeitung und spiegelt damit Bedingungen wieder, die ursächlich sein können für stressassoziierte affektive Erkrankungen.

Entsprechend der dargelegten Bedeutung der HPA-Achsenregulation für die akute Stressreaktion prüfen wir im Rahmen dieser Arbeit zunächst die folgende Frage:

### **1) Beeinflusst die im Dex/CRH-Test gemessene Regulationsfähigkeit der HPA-Achse die akute Stressreaktion bzw. deren Habituation bei wiederholter Stressexposition?**

Ein wichtiger modulierender Faktor von HPA-Achsenregulation wie auch der Stressreaktion ist das Geschlecht sowie Hormone der HPG-Achse. Dies spiegelt sich auch in den Geschlechtsunterschieden bezüglich des Erkrankungsrisikos für stressassoziierte psychische Störungen wie Depression, Angst- und Panikstörungen wider. Auch bei gesunden Probanden ließen sich im TSST geschlechtsspezifische Differenzen in der Reaktion abbilden.

Dabei können geschlechtsspezifische Interaktionen zwischen der HPA- und HPG-Achse als ursächlich vermutet werden.

Hieraus leitet sich die zweite Fragestellung dieser Arbeit ab:

**2) Beeinflusst das Geschlecht bzw. der Geschlechtshormonspiegel die akute Stressreaktion? Wird dieser Einfluss über die Regulationsfähigkeit der HPA-Achse vermittelt?**

Aus diesen Überlegungen resultierten die folgende Hypothesen:

**Hypothesen zur ersten Fragestellung:**

Die Probanden reagieren abhängig von ihrem Suppressionsstatus im Dex/CRH-Test unterschiedlich im TSST. Nonsuppressoren zeigen im Vergleich zu Suppressoren 1a) eine verstärkte akute Stressreaktion im TSST sowie 1b) eine verminderte Habituation der akuten Stressreaktion bei wiederholter Exposition.

**Hypothesen zur zweiten Fragestellung:**

Die akute Stressreaktion im TSST erfolgt geschlechtsspezifisch und steht in Korrelation mit den Hormonen der HPG-Achse. 2a) Frauen weisen dabei im Vergleich zu Männern eine verstärkte akute Stressreaktion im TSST auf, die durch den Suppressorstatus im Dex/CRH-Test in der Weise moduliert wird, dass 2b) der Geschlechtseffekt auf die akute Stressreaktion bei Nonsuppressoren verstärkt auftritt.

### 3. Methodik

#### 3.1 Stichprobe

Es wurden insgesamt 68 psychisch und physisch gesunde Personen im Alter von 20 bis 44 Jahren in die Studie eingeschlossen. Die Teilnehmer waren über Aushänge und Handzettel in Bibliotheken und Mensae angeworben worden.

Es handelte sich um 35 Frauen und 33 Männer im Durchschnittsalter von 27.4 Jahren, SD 6.5. Psychiatrische Achse I - Erkrankungen waren bei den Probanden durch das Strukturierte Klinische Interview nach DSM-IV ausgeschlossen worden, schwere somatische Krankheiten durch einen semistrukturierten Fragebogen.

Als Ausschlusskriterien galten:

- Psychiatrische Erkrankungen in der Vorgeschichte bzw. zum Zeitpunkt der Studienteilnahme
- Entzündliche Erkrankungen
- Erkrankungen des Hormonsystems
- Erkrankungen des Herz-Kreislaufsystems
- Schichtarbeit über einen längeren Zeitraum von mehreren Wochen
- Extreme körperliche Belastungen (wie z.B. Marathontraining)
- Schwangerschaft
- Einnahme von Psychopharmaka oder anderer Medikamente, die auf die Reaktivität von Prolaktin und/oder der HPA-Achse einwirken
- Transmeridianaer Flug innerhalb eines Zeitraums von sechs Wochen vor der Untersuchung
- Nichtkaukasische Abstammung
- Alter unter 20 bzw. über 45 Jahren

Die Untersuchungen der Probandinnen fanden während der Lutealphase des Menstruationszyklus statt. Dies wurde über die Bestimmung von LH, FSH und Progesteron im Serum verifiziert.

Drei Probandinnen wurden aufgrund bei der Platzierung der Venenverweilkanüle aufgetretenen Schwierigkeiten von der Untersuchung ausgeschlossen, eine Probandin wegen überhöhter Baseline-Cortisolspiegel ( $> 2SD$  über dem Mittelwert)..

In der Auswertung eingeschlossen wurden insgesamt 64 Probanden – 31 Frauen und 33 Männer im Durchschnittsalter von 27.6, SD 6.6.

### **3.2 Versuchsdurchführung**

Die Studie umfasste drei nachmittägliche Untersuchungstermine.

An den ersten beiden Versuchstagen, zwischen denen mindestens einer und höchstens 8 Tage lagen, wurde jeweils der TSST durchgeführt. Der TSST am zweiten Versuchstag diente der Erfassung von Gewöhnungseffekten (Habituation).

Am dritten Tag der Studie wurde der kombinierte Dex/CRH-Test durchgeführt.

Die Untersuchungen fanden zur Vermeidung äußerer Störfaktoren in den Räumen des Schlaflabors des Max-Planck-Instituts für Psychiatrie statt. Den Versuch leitete jeweils eine der beiden Doktorandinnen, unterstützt von einer medizinisch-technischen Assistentin.

In der Versuchsdurchführung hielt man sich exakt an ein vorformuliertes Drehbuch, das die Zeitpunkte der Blutentnahmen, der Messung von Blutdruck und Puls, des TSST's und den Wortlaut der Instruktionen genau vorschrieb. Dies sollte gleiche Bedingungen für alle Probanden garantieren.

#### **3.2.1 Versuchsdurchführung am ersten und zweiten Versuchstag**

Zu Testbeginn, um 14 Uhr, erhielten die Probanden zunächst eine Verweilkanüle in eine Unterarmvene des nicht dominanten Armes, um wiederholt Blut entnehmen zu können.

Um einem Verschluss der Kanüle durch Koagel vorzubeugen, wurde diese kontinuierlich mit Natriumchloridlösung gespült (40 bis 50 ml/h).

Im Anschluss füllten die Probanden den Fragebogen zur Ausgangslage aus.

Zur Baseline-Bestimmung von ACTH und Cortisol wurden um 14:45 und 15:00 Uhr jeweils 5ml Blut entnommen. Gleichzeitig wurde die momentane Befindlichkeit der Probanden anhand einer mehrdimensionalen Eigenschaftswörterliste (BSKE (EWL)) erfasst. Anschließend maß man Puls und Blutdruck.

Zwischen diesen beiden Blutentnahmen, um 14:50 Uhr, erfolgte die erste Instruktion zum TSST, gleich danach der neuropsychologische Test.

An die zweite Blutentnahme schloss sich direkt die zweite Instruktion zum TSST an.

Danach blieben den Probanden noch 10 Minuten Vorbereitungszeit für den Vortrag.

Direkt vor dem TSST selbst wurde den Probanden zum dritten Mal Blut entnommen, wieder Puls und Blutdruck gemessen und die Befindlichkeit erfragt.

Ebenso wurde direkt nach dem TSST verfahren, nur das dieses Mal die Befindlichkeit in Bezug auf die Testsituation selbst erhoben wurde.

15:30 bis 16:30 Uhr: Zur Darstellung der psychophysiologischen Erholung nach der Belastung wurde weitere fünf Male in Abständen von 10 bis zu 15 Minuten Blut entnommen. Dazu wurde noch drei Mal die Befindlichkeit der Probanden erfasst und Puls und Blutdruck gemessen.

Am zweiten Versuchstag wurde genauso verfahren wie am ersten; die Probanden wurden instruiert, sich in ihrem Vortrag möglichst verbessern zu sollen; die Rechenaufgabe wurde leicht verändert vorgegeben, um Erinnerungseffekte auszuschließen

### **3.2.2 Trier Social Stress Test**

Als standardisiertes Verfahren zur Induktion psychosozialen Stress und der damit verbundenen neuroendokrinen Reaktion wurde der Trier Social Stress Test eingesetzt.

Die Probanden waren nur über ihre Teilnahme an einem psychosozialen Belastungstest informiert, mehr wussten sie nicht über die bevorstehende Aufgabe.

In einer ersten Instruktion erfuhren sie, dass sie im Rahmen dieses Belastungstests vor einem sie bewertenden Gremium, bestehend aus Mitarbeitern des Max-Planck-Instituts, die in Verhaltensanalyse geschult seien, zwei Aufgaben durchführen würden. Bei der ersten handelte es sich um eine Art Rede, die man akustisch und visuell aufnahm, um sie später anhand dieser Aufzeichnungen zu analysieren/eine Verhaltensanalyse durchzuführen. Für eine möglichst gute Bewertung sollten sich die Probanden so überzeugend wie möglich präsentieren.

Die zweite Aufgabe würden sie am Anschluss an die erste vom Gremium selbst erfahren.

25 Minuten später wurden die Probanden in einer zweiten Instruktion genauer über die anstehende Aufgabe informiert. Bei der zu haltenden Rede handelte es sich um einen Vorstellungsvortrag. In einem Referat von 5 Minuten sollten sich die Probanden um eine Stelle oder um eine Beförderung bewerben. Dabei sollte die Situation ihrer persönlichen Qualifikation entsprechend realistisch vorstellbar für sie sein und deswegen von ihnen selbst gewählt. Vor dem Gremium sollten die Probanden sich möglichst glaubwürdig darstellen.

Im Anschluss an diese Instruktion blieben den Probanden 10 Minuten zur Vorbereitung. Danach wurden sie in den Raum geführt, in dem das Gremium sie bereits erwartete.

Das Gremium setzte sich aus dem dem Probanden jeweils gleichgeschlechtlichen Gremiumsleiter und zwei Beisitzern zusammen. Den Probanden verschwiegen worden war, dass auch das Gremium entsprechend des Trierer Versuchsprotokolls instruiert handelte. Alle trugen weiße Kittel und waren angewiesen, sich dem Probanden gegenüber möglichst neutral zu verhalten und sich jeglicher emotionaler Äußerung zu enthalten. Einzig der Gremiumsleiter sprach mit dem Probanden und nur in vorformulierten Sentenzen, die Beisitzer hatten den Probanden zu fixieren und den gesamten Zeitraum über zu schweigen. Die angekündigten Aufzeichnungen wurden zwar scheinbar durchgeführt, jedoch nicht genutzt, und die Gremiumsmitglieder waren auch nicht wie angegeben der Verhaltensanalyse kundig.

Auf Aufforderung des Gremiumsleiters begannen die Probanden mit dem Vortrag.

Brachen die Probanden vorzeitig ab, wartete der Gremiumsleiter 20 Sekunden, ehe er sie anwies, fortzufahren. Der Gremiumsleiter hatte ebenfalls zu intervenieren, wenn die Probanden abschweiften oder auf andere Themen ablenkten.

Nach fünf Minuten beendete der Gremiumsleiter den Vortrag, unabhängig von dessen tatsächlichem Stand, und erklärte den Probanden die zweite Aufgabenstellung. Von 1687 sollten die Probanden in 13er Schritten seriell subtrahieren. Falls ihnen ein Fehler unterlief, sollten sie wieder von vorne beginnen. Der Gremiumsleiter notierte dabei Anzahl der Fehler und das Ergebnis, bei dem der Proband den Fehler begangen hatte. Am zweiten Versuchstag bestand die Rechenaufgabe im seriellen Subtrahier der Zahl 17 vom Ausgangswert 1998.

### 3.2.3 Dexamethason-Suppressions-/CRH-Stimulationstest

#### - Untersuchungsablauf Dex/CRH-Test -

Soll-Zeit	Ist-Zeit	Tätigkeit VL	Tätigkeit TA
23:00		1,5 mg Fortecortin	
14:15		Probanden von Pforte abholen	
14:30		Verweilkanüle (nicht-dom. Hand)	
14:45		FB FAL	
15:00		NACH MESSUNG 1: Injektion 100µg hCRH – Uhrzeit:	Messung 1: 1x 5 ml EDTA
15:15		FB BSKE/MKSL (DCT)	
15:30			Messung 2: 1x 5 ml EDTA
15:45			Messung 3: 1x 5 ml EDTA
16:00			Messung 4: 1x 5 ml EDTA
16:15			Messung 5: 1x 5 ml EDTA

Tab. 1: Untersuchungsablauf Dex/CRH-Test

Am zweiten Untersuchungstag erhielten die Probanden eine Tablette Fortecortin (1,5 mg) der Firma Merck, die sie am Vorabend des dritten Untersuchungstages um 23 Uhr einnehmen sollten.

Fortecortin basiert auf dem Wirkstoff Dexamethason, das als synthetisches Glukokortikoid mit großer struktureller Ähnlichkeit zu Cortisol gleich diesem in den endokrinen Rückkopplungsmechanismus eingreift.

Um 14.30 Uhr des dritten Untersuchungstages wurde den Probanden eine Verweilkanüle in eine Unterarmvene gelegt und mit einem Schlauchsystem verbunden. Danach füllten sie einen Fragebogen zur Ausgangslage aus.

Die erste Blutentnahme erfolgte um 15 Uhr. Um 15.02 Uhr wurde 100 µg humanes CRH (Ferring N2 (Corticorelin(huma)-trifluoracetat) Ampullen) injiziert. Das CRH aus einer Ampulle war aufgelöst in 1 ml NaCl-Lösung und wurde mit 10 ml NaCl als Bolus über 30 Sekunden intravenös verabreicht.

15 Minuten später beschrieben die Probanden in einem Befindlichkeitsfragebogen die Auswirkungen der CRH-Injektion. Die Items Herzklopfen, Hitzegefühl und das Gefühl, Schwierigkeiten beim Atmen zu haben, waren als typische Auswirkungen von CRH genannt. Zur Verlaufsbestimmung von ACTH- und Cortisolwerten erfolgen weitere Blutentnahmen um

15.30 Uhr, 15.45 Uhr, 16.00 Uhr und um 16.15 Uhr.

An diesem Untersuchungstag war es den Probanden während des gesamten Zeitraumes erlaubt zu lesen. Wegen der Gefahr einer überschießenden Reaktion auf die CRH-Injektion verbrachten die Probanden die Untersuchung liegend.

### **3.2.4 Blutentnahmen**

Zu Beginn der Untersuchung wurde eine einmalige Blutentnahme von 20 ml zur Bestimmung von Laborparametern wie Blutbild, Blutzucker, Blutfetten sowie Leber- und Nierenwerten durchgeführt. Neben einem Drogenscreening erfolgte in einer Urinprobe die Erhebung des Urinstatus. Zusätzlich wurden 30 ml Blut für die Möglichkeit einer DNA-Extraktion im Rahmen weiterführender Fragestellungen entnommen.

Bei den Probandinnen wurden mit der ersten Blutentnahme am ersten Testtag zusätzlich FSH, LH, Östradiol und Progesteron bestimmt, bei den Probanden FSH, LH und Testosteron.

Die Blutentnahmen zur ACTH und Cortisolbestimmung erfolgten mit EDTA/Trasylol vorbehandelten Sammelgefäßen. Nach konstanter Inkubationszeit im Kühlschrank wurden die Proben zentrifugiert und der Überstand für die Hormonanalysen herangezogen. Von insgesamt sechs ACTH-Messungen erfolgten drei vor dem TSST, um 14:40, 15:05 und 15:25 Uhr, drei weitere im Anschluss um 15:45, 15:55 und 16:50 Uhr.

Von insgesamt neun Cortisolmessungen erfolgten sechs zeitgleich mit denen des ACTHs, zusätzlich wurden weitere Bestimmungen 35, 50 und 60 Minuten nach dem TSST durchgeführt.

## **3.3 Hormonbestimmung:**

### **3.3.1 Konzentrationsbestimmung von ACTH**

Die Plasmakonzentration des ACTHs wurde nach einer ersten Blutentnahme als Ausgangswert und bei den folgenden Entnahmen in festgelegten Abständen bis 20 Minuten nach dem TSST bestimmt. Die Werte wurden mittels immunoradiometric assay without extraction (Nichols Institute, San Juan Capistrano, CA) gemessen. Der Nachweis war bis zu 4 pg/ml möglich, wobei die Variationskoeffizienten innerhalb und zwischen den assays zwischen 20 und 40 pg/ml Plasma < 7% betrugen.

### **3.3.2 Konzentrationsbestimmung von Cortisol**

Die Plasmakonzentration von Cortisol wurde in allen Blutproben bis zu 65 Minuten nach dem TSST bestimmt. Die Werte wurden mittels radioimmunoassay (ICN Biomedicals, Irvine, CA) gemessen. Der Nachweis war bis zu 0.3 ng/ml möglich, wobei die Variationskoeffizienten innerhalb und zwischen der assays für 20, 40 und 100 ng/ml < 5% lagen.

### **3.3.3 Konzentrationsbestimmung der Geschlechtshormone**

Bei den Probandinnen wurden mit der ersten Blutentnahme am ersten Testtag zusätzlich FSH, LH, Östradiol und Progesteron bestimmt, bei den Probanden FSH, LH und Testosteron.

Die jeweiligen Werte wurden mittels ELISA bestimmt. Die Variationen innerhalb der assays betragen 5.6 - 8.2%, zwischen den assays von 6.6 bis zu 8.7%.

## **3.4 Erfassung der Subjektiven Stressreaktion**

In mehreren Fragebögen gaben die Probanden an den Untersuchungstagen Angaben zur ihrer Verfassung. Vor den Untersuchungen füllten sie einen Fragebogen von Janke, Erdmann und Hüppe aus, der sechs Items enthielt. Gefragt wurde nach Qualität und Dauer des Schlafes, nach Unwohlsein, Nikotin- und Koffeinkonsum sowie bei den Probandinnen nach dem Tag des Menstruationszyklus.

Während der Untersuchungen gaben die Probanden zu mehreren Zeitpunkten vor und nach dem Stresstest insgesamt siebenmal über die mehrdimensionale Eigenschaftswörterliste BSKE (EWL) Auskunft zur ihrer Befindlichkeit wie Ängstlichkeit oder Erregtheit, über die sie anhand einer Skala zwischen den Werten: „stimme voll zu = 6“ und „stimme garnicht zu = 1“ entschieden.

## **3.5 Statistische Auswertung**

### **3.5.1. Auswertung des kombinierten Dex/CRH-Tests**

Für ACTH und Cortisol wurde die basale Konzentration als diejenige definiert, die um 15:00 Uhr, also 16 Stunden nach Einnahme des Dexamethasons und unmittelbar vor der CRH – Gabe, gemessen wurde. Als „MAX“ – Konzentrationen wurden die zwischen 15:00 und 16:00 Uhr erhobenen Maximalwerte festgelegt.

Als Nonsuppressoren wurden diejenigen Probanden definiert, bei denen bereits die basale Dex-supprimierte Cortisolkonzentration bei 5 µg/dl (entspricht 50 ng/ml) oder höher lag.

Als „Intermediäre Nonsuppressoren“ wurden diejenigen eingestuft, deren Dex-supprimierte Cortisolkonzentration zwar niedriger als 5 µg/dl war, deren maximale CRH-stimulierte

Cortisolantwort die Grenze von 5 µg/dl überstieg. Die Probanden, bei denen sowohl die basale wie auch die MAX-Cortisolkonzentration unter 5 µg/dl lagen, wurden als „Suppressoren“ definiert. Diese Einteilung folgte den Empfehlungen von Kunugi et al (2004, 2006) und Ising et al (2007).

Um eine größtmögliche Effektstärke der statistischen Datenanalyse zu gewährleisten, wurden Nonsuppressoren und intermediäre Nonsuppressoren zu einer Gruppe unter dem HPA-Regulationsstatus der Nonsuppressoren zusammengefasst und der Gruppe der Suppressoren gegenüber gestellt.

### **3.5.2 Auswertung des TSST**

Die akute Stressreaktion im TSST zu beiden Untersuchungstagen wurde auf Basis der Stresshormonwerte ACTH und Cortisol sowie der subjektiven Angaben bezüglich Erregtheit und Ängstlichkeit abgebildet. Die Werte der ersten Messung wurde dabei als Ausgangswert definiert. Die Ergebnisse der Messzeitpunkte bis zum psychosozialen Stress wurden als Stress/Antizipationsphase zusammengefasst, die darauf folgenden bis zum Untersuchungsende als Erholungsphase.

Getrennt für diese beiden Phasen wurde die Fläche unter der Hormonkonzentrationskurve (AUC – area under the curve) sowie ausgangswertbereinigte AUC-Werte berechnet. Für Zweiterte zog man vom AUC-Wert ein zeitgleiches Äquivalent des Ausgangswerts ab.

### **3.5.3 Datenanalyse**

Die Analyse der beiden Untersuchungsfragestellungen zum Einfluss des Suppressorstatus im Dex/CRH-Test bzw. des Geschlechts auf die akute Stressreaktion und deren Habituation am zweiten Untersuchungstag erfolgte mittels multivariater Kovarianzanalysen. Suppressorstatus bzw. Geschlecht wurden als unabhängige Faktoren berücksichtigt, Habituation am zweiten Untersuchungstag als Messwiederholungsfaktor (Testtag). Alter wurden in allen Analysen als Kovariate berücksichtigt; in Analysen zum Suppressorstatus (ohne Geschlechtsfaktor) wurde das Geschlecht als weitere Kovariable integriert.

Die Analysen zum Einfluss der Geschlechtshormone auf die Stressreaktion erfolgten geschlechtsgesondert mittels Partialkorrelationen. Dabei wurde Alter als Kovariable berücksichtigt.

Alle Analysen erfolgten mittels SPSS Version 17. Das Signifikanzniveau wurde auf 5% festgelegt. Aufgrund von Interdependenzen zwischen den erhoben abhängigen Variablen wurde auf eine Korrektur für multiples Testen verzichtet.

## 4. Ergebnisse

In der Auswertung eingeschlossen wurden insgesamt 64 Probanden – 31 Frauen und 33 Männer im Durchschnittsalter von 27.6 Jahren (SD 6.6).

Entsprechend der im Dex/CRH-Test festgestellten Cortisolreaktion erfolgte die Einteilung nach Suppressorstatus. Es ergaben sich 42 Suppressoren und 22 (intermediäre) Nonsuppressoren, wobei von den Probandinnen 14 als Nonsuppressorinnen und 17 als Suppressorinnen, von den Probanden 8 als Nonsuppressoren und 25 als Suppressoren klassifiziert wurden.

### 4.1 Ergebnisse des kombinierten Dex/CRH-Tests

Um die Bedeutsamkeit der Gruppeneinteilung in Suppressoren und Nonsuppressoren zu überprüfen, wurde zunächst die Hormonreaktion im Dex/CRH-Test zwischen beiden Gruppen verglichen. Diese Analyse soll im Sinne eines „Proof of Principle“ prüfen, ob die vorgeschlagene Gruppenunterteilung sich in einem substantiellen Unterschied in der HPA-Achsenregulation niederschlägt.

**ACTH:** Für ACTH war ab dem Zeitpunkt der CRH-Injektion bei Nonsuppressoren wie Suppressoren ein über den gesamten Messzeitraum relativ gleichmäßiger Anstieg zu Verzeichnen, wobei sich ein deutlicher Unterschied zwischen den beiden Gruppen abzeichnete ( $F_{1,60} = 13,783$ ;  $p < .001$ ).

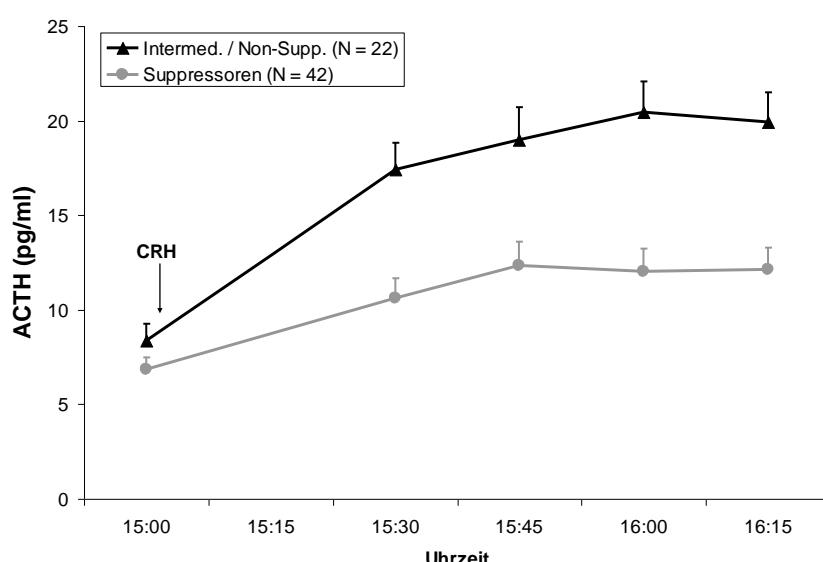
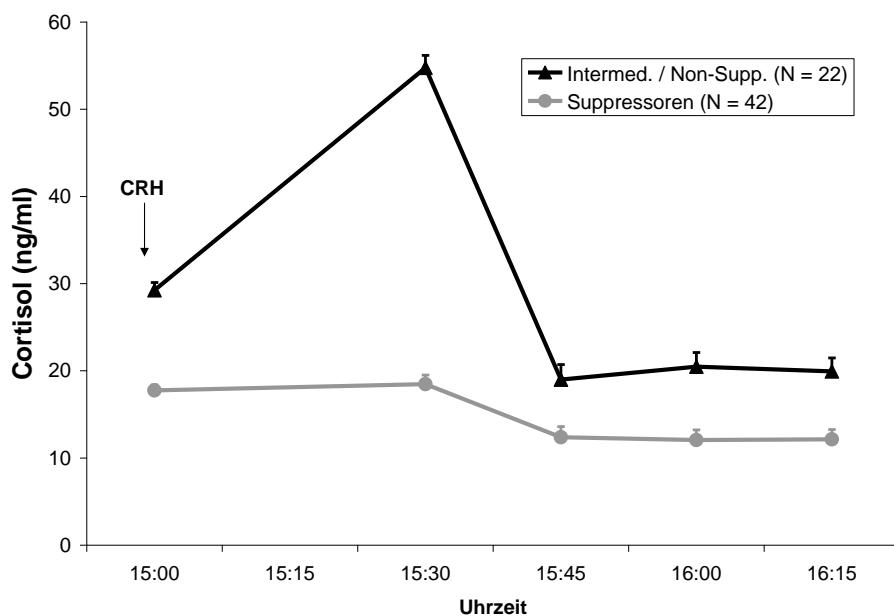


Abb. 2: ACTH-Verlauf im Dex/CRH-Test abhängig vom Suppressionsstatus

**Cortisol:** Bei den Nonsuppressoren konnte nach der CRH-Injektion ein deutlicher Cortisolanstieg gefolgt von einem steilen Abfall auf ein Niveau unterhalb des Ausgangswerts verzeichnet werden.

Im Gegensatz dazu verlief die Kurve der Suppressoren sogar leicht rückläufig. Auch für die Cortisol-Reaktion ergab sich ein hochsignifikanter Gruppenunterschied ( $F_{1,60} = 65,951$ ;  $p < .001$ ).



**Abb. 3: Cortisolverlauf im Dex/CRH-Test abhängig vom Suppressionsstatus**

Diese Ergebnisse weisen darauf hin, dass die Gruppeneinteilung in Suppressoren und (intermediäre) Non-Suppressoren anhand des Dex/CRH-Tests zu substantiellen Gruppenunterschieden in der HPA-Achsenregulation geführt hat.

#### 4.2 Stressreaktion auf den TSST

Der durch den TSST ausgelöste Stress konnte auf endokriner und subjektiv empfundener Ebene abgebildet werden.

## **Endokrine Stressreaktion**

Zur Messung der endokrinen Stressreaktion wurden die Plasmaspiegel von ACTH und Cortisol vor und nach dem TSST bestimmt. Obwohl sich die drei Hormone bezüglich des gemessenen Konzentrationsanstiegs und der Rückbildung unterschieden, war insgesamt eine deutliche endokrine Reaktion erkennbar.

### **ACTH**

An beiden Versuchstagen war eine deutliche ACTH – Reaktion messbar.

Nach einem hohen Ausgangswert am ersten Testtag sank die ACTH – Konzentration zunächst, stieg aber im Zeitraum nach der zweiten Instruktion bis zum Ende des TSST wieder steil an (um 89%), um danach erneut deutlich abzufallen.

Der ACTH – Ausgangswert des zweiten Testtags war niedriger als der des ersten, wenn auch nur tendenziell ( $F_{1,61} = 3,147$ ;  $p = .081$ ). Auch am zweiten Testtag war ein deutlicher Konzentrationsanstieg des ACTH zu verzeichnen (um 42%), insgesamt jedoch bei weitem nicht so ausgeprägt wie am ersten Versuchstag (Haupteffekt Testtag:  $F_{1,305} = 4,216$ ;  $p = .044$ ), was an einem generellen Habituationseffekt liegen könnte. Vor allem war dies an den tendenziell niedrigeren ACTH – Konzentrationen in der Antizipationsphase ersichtlich ( $F_{1,61} = 3,868$ ;  $p = .054$ ). In der Erholungsphase war kein signifikanter Unterschied zu bemerken ( $F_{1,61} = 2,587$ ;  $p = .113$ ).

### **Cortisol**

Der Cortisolausgangswert war an beiden Tagen vergleichbar ( $F_{1,61} = 2,422$ ;  $p = 0,125$ ). Am ersten Testtag führte die psychosoziale Belastung zu einem Konzentrationsanstieg von 18%, am zweiten war ein demgegenüber leicht abgeschwächter Wert von 15% messbar. Zwischen den beiden Versuchstagen war jedoch kein signifikanter Unterschied festzustellen (Haupteffekt Testtag:  $F_{1,488} = 2,695$ ;  $p = .106$ ). Ein im Trend niedrigerer AUC – Wert lag in der Antizipationsphase vor ( $F_{1,61} = 4,014$ ;  $p = .050$ ), womit eine Habituation der Cortisolreaktion nur tendenziell und nur in der Antizipationsphase nachweisbar war.

### **Subjektive Stressreaktion**

Am ersten Testtag stieg die subjektive Erregung vor dem Belastungstest steil an und fiel dann auf einen Wert unterhalb des Ausgangswerts zurück. Am zweiten Tag verlief die Erregungskurve von einem tendenziell niedrigeren Ausgangswert ( $F_{1,61} = 3,704$ ,  $p = 0,059$ ) aus flacher und erreichte auch nicht das Maximum vom Vortag. Neben dem generellen Erregungsrückgang des zweiten Testtages ( $F_{1,36} = 4,757$ ,  $p = 0,033$ ) zeigte sich vor allem in

der Phase zwischen der zweiten Instruktion und dem TSST, also in der Anticipationsphase, ein signifikanter Unterschied ( $F_{1,61} = 9,502$ ,  $p = 0,003$ ). Die Erholungsphase verlief an beiden Tagen ähnlich ( $F_{1,61} = 0,034$ ,  $p = 0,853$ )

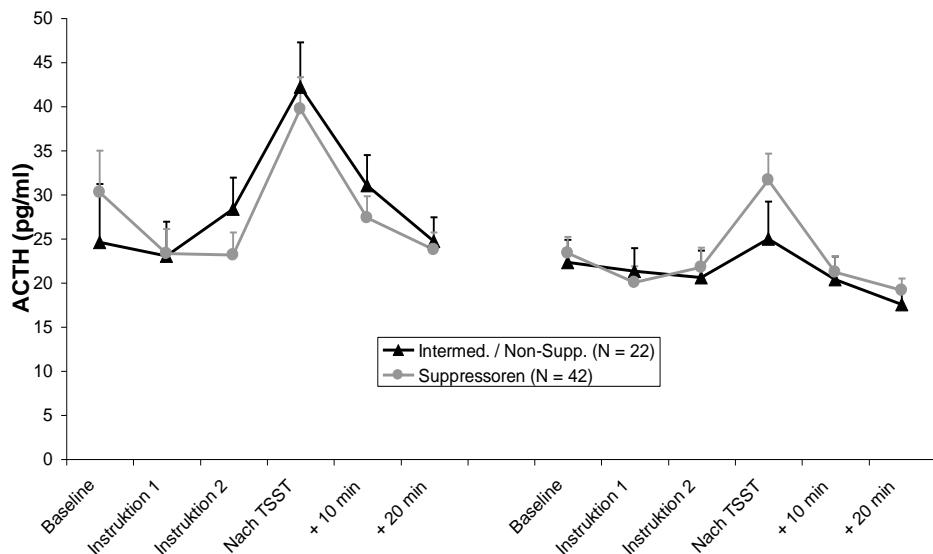
Insgesamt schätzten die Probanden ihre Ängstlichkeit niedriger ein als ihre Erregtheit, die Verlaufskurve jedoch erinnerte an die der Erregtheit. Am ersten Testtag war ein gleichmäßig steiler, am zweiten Tag ein nach der zweiten Instruktion geringer werdender Anstieg vor dem TSST zu verzeichnen. Demzufolge ergab sich auch bezüglich der Ängstlichkeit zwischen den beiden Testtagen ein signifikanter Unterschied in der Anticipationsphase ( $F_{1,61} = 7,219$ ,  $p = 0,009$ ), eine generelle Reduktion der Ängstlichkeit war nur tendenziell vorhanden ( $F_{1,366} = 2,877$ ,  $p = 0,095$ ).

#### **4.3 Stressreaktion im TSST in Abhängigkeit vom Suppressionsstatus im Dex/CRH-Test**

In diesem Abschnitt wird die hormonelle Stressreaktion von ACTH- und Cortisol im TSST in Abhängigkeit vom jeweiligen im Dex/CRH-Test ermittelten Suppressionsstatus betrachtet.

	Haupteffekt Testtag		Haupteffekt Suppressor-Status		Testtag x Suppressor-Status	
	$F_{1,59}$	p	$F_{1,59}$	p	$F_{1,59}$	p
<b>ACTH</b>						
Multivariate Analyse		.345		.632		.590
Baseline	1.684	.199	.552	.460	.369	.546
Antizipation	1.818	.183	.007	.935	.154	.696
Erholung	1.648	.204	.001	.982	1.333	.253
<b>Cortisol</b>						
Multivariate Analyse		.456		.231		.766
Baseline	.377	.541	.524	.472	.028	.868
Antizipation	1.481	.228	.812	.371	.082	.775
Erholung	2.621	.111	.084	.773	.048	.827

**Tab. 2: ACTH- und Cortisolwerte im TSST abhängig von Testtag und Suppressionsstatus**



**Abb. 4: ACTH-Verlauf am ersten und zweiten Versuchstag abhängig vom Suppressorstatus**

**ACTH:** In der Multivarianzanalyse wiesen weder Testtag noch Suppressorstatus einen Effekt auf ACTH auf. Ebensowenig bestand eine Interaktion zwischen Testtag und Suppressorstatus bezüglich des ACTHs.

Auch konnte in der univariaten Kovarianzanalyse kein Einfluß von Testtag auf Ausgangs-, Anticipations- oder Erholungswert beobachtet werden.

Kein Unterschied in Ausgangs-, Anticipations- und Erholungswert des ACTH's ergab sich hinsichtlich des Suppressorstatus'.

Zudem bestand kein Interaktionseffekt zwischen den beiden Variablen auf die drei Verlaufswerte.

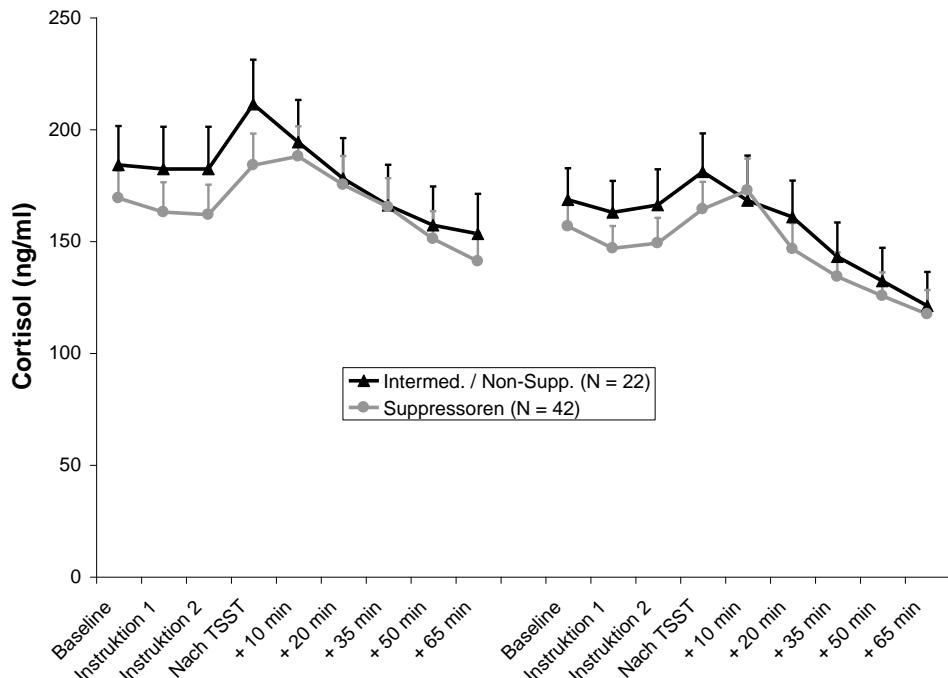


Abb. 5: Cortisolverlauf am ersten und zweiten Testtag abhängig vom Suppressorstatus

**Cortisol:** In der Multivarianzanalyse wiesen weder Testtag noch Suppressorstatus einen Effekt auf Cortisol auf. Ebensowenig bestand eine Interaktion zwischen Testtag und Suppressorstatus bezüglich des Cortisols.

Auch in der univariaten Kovarianzanalyse konnte kein Einfluß von Testtag auf Ausgangs-, Anticipations- oder Erholungswert beobachtet werden.

Hinsichtlich des Suppressorstatus ergab sich kein Unterschied in Ausgangs-, Anticipations- und Erholungswert des Cortisols.

Zudem bestand kein Interaktionseffekt zwischen den beiden Variablen Testtag und Suppressorstatus auf die drei Verlaufswerte.

#### Subjektive Stressreaktion:

Es ließ sich ein signifikanter Effekt des Testtags auf das Angsterleben generell erkennen ( $F_{1,59} = 4.403$ ;  $p = .007$ ). Eine deutliche Habituation war in der Anticipationsphase zu verzeichnen ( $F_{1,59} = 11.424$ ;  $p = .001$ ), Ausgangs- und Erholungswert hingegen wiesen keinen Gewöhnungseffekt auf.

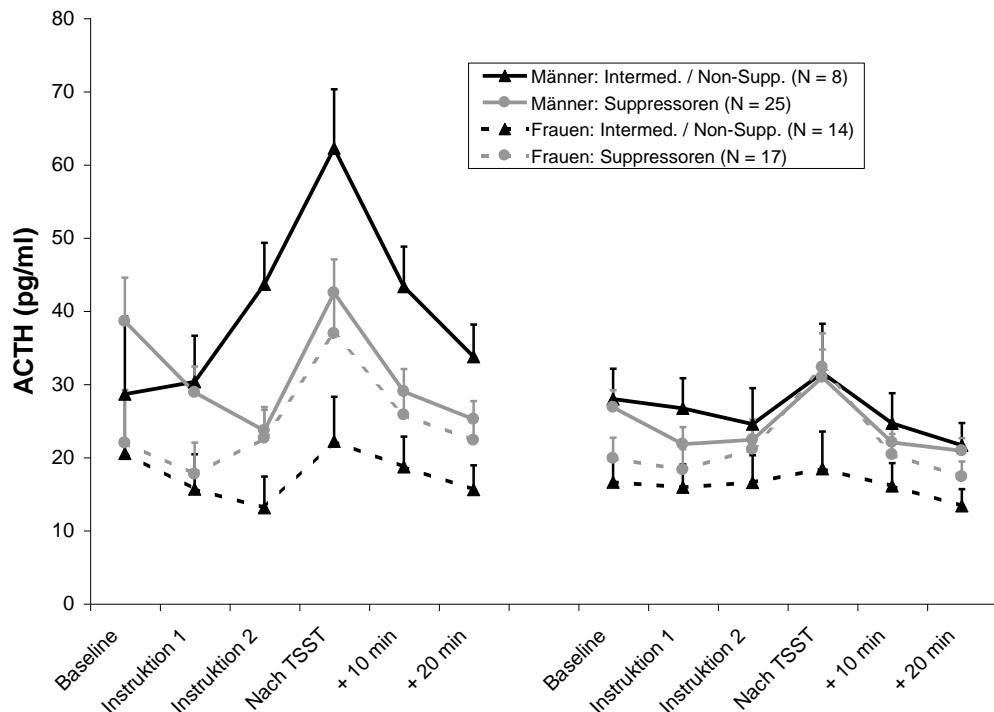
Der Suppressorstatus übte weder alleine noch in Interaktion mit dem Testtag einen statistisch bedeutsamen Einfluß auf einen der erhobenen Werte aus.

#### 4.4 Einfluss des Geschlechts auf den TSST

In diesem Abschnitt wird der Einfluss des Geschlechts auf den ACTH- und Cortisolverlauf im TSST, auch in Abhängigkeit vom Testtag und dem Suppressionstatus dargestellt.

	Haupteffekt Geschlecht		Geschlecht x Testtag		Geschlecht x Suppressor-Status		Geschl. x Testtag x Suppressor-Status	
	$F_{1,59}$	p	$F_{1,59}$	p	$F_{1,59}$	p	$F_{1,59}$	p
<b>ACTH</b>								
Multivariate Analyse		<b>.009</b>			.167		<b>.048</b>	.313
Baseline	5.096	<b>.028</b>	.130	.720	.000	.983	.267	.608
Antizipation	12.062	<b>.001</b>	3.257	.076	3.618	.062	.746	.391
Erholung	10.374	<b>.002</b>	4.824	<b>.032</b>	5.820	<b>.019</b>	2.939	.092
<b>Cortisol</b>								
Multivariate Analyse		<b>.034</b>			.195		.908	.217
Baseline	7.218	<b>.009</b>	.496	.484	.371	.545	1.475	.229
Antizipation	8.500	<b>.005</b>	1.248	.268	.184	.670	.155	.695
Erholung	9.022	<b>.004</b>	.015	.904	.026	.873	.505	.480

**Tab. 3: ACTH- und Cortisolwerte im TSST abhängig von Geschlecht, Testtag und Suppressionsstatus**



**Abb. 6: ACTH-Verlauf am ersten und zweiten Testtag abhängig von Geschlecht und Suppressorstatus**

**ACTH:** In der Multivarianzanalyse konnte ein signifikanter Effekt des Geschlechts auf die ACTH-Reaktion ermittelt werden ( $F_{3,57} = 4,196$ ;  $p = .009$ ). Bei Frauen ergaben sich im Vergleich zu den männlichen Probanden durchweg niedrigere ACTH-Werte.

Zudem bestand ein moderierender Einfluß des Geschlechts auf den Suppressorstatus bezüglich des ACTHs ( $F_{3,57} = 2,808$ ;  $p = .048$ ).

Kein signifikanter Zusammenhang das ACTH-betreffend bestand zwischen Testtag und Geschlecht sowie zwischen Testtag, Geschlecht und Suppressorstatus.

In der Univarianzanalyse zeigte sich ein signifikanter Effekt des Geschlechts auf den ACTH-Ausgangswert ( $F_{1,59} = 5,096$ ;  $p = .028$ ), Anticipations- ( $F_{1,59} = 12,062$ ;  $p = .001$ ) und Erholungswert ( $F_{1,59} = 10,374$ ;  $p = .002$ ), jeweils mit niedrigeren ACTH-Werten bei Frauen.

Eine signifikanter Wechselwirkungseffekt zwischen Testtag und Geschlecht bzgl. des ACTH-Ausgangs- und Anticipationswerts konnte nicht nachgewiesen werden, allerdings zeigte sich ein signifikanter Interaktionseffekt der beiden Variablen auf den Erholungswert ( $F_{1,59} = 4,824$ ;  $p = .032$ ) sowie von Geschlecht und Suppressorstatus auf den Erholungswert ( $F_{1,59} = 5,820$ ;  $p = .019$ ). Während ersterer Interaktionseffekt sich in einem verminderten Geschlechtsunterschied im Erholungswert des zweiten Testtags ausdrückt, stellt sich zweiterer als ein verminderter Geschlechtsunterschied bei Suppressoren dar, während weibliche Nonsuppressoren sich auch weiterhin deutlich von männlichen Nonsuppressoren unterschieden.

Bemerkenswert sind die insgesamt höheren Verlaufswerte weiblicher Suppressoren im Vergleich zu weiblichen Nonsuppressoren, die in ihrem Verlauf denen der männlichen gleichen, wobei bei den Männern am ersten Testtag ein wesentlich höherer Ausgangswert festgestellt wurde, der sich aber am zweiten Tag dem der Frauen annäherte.

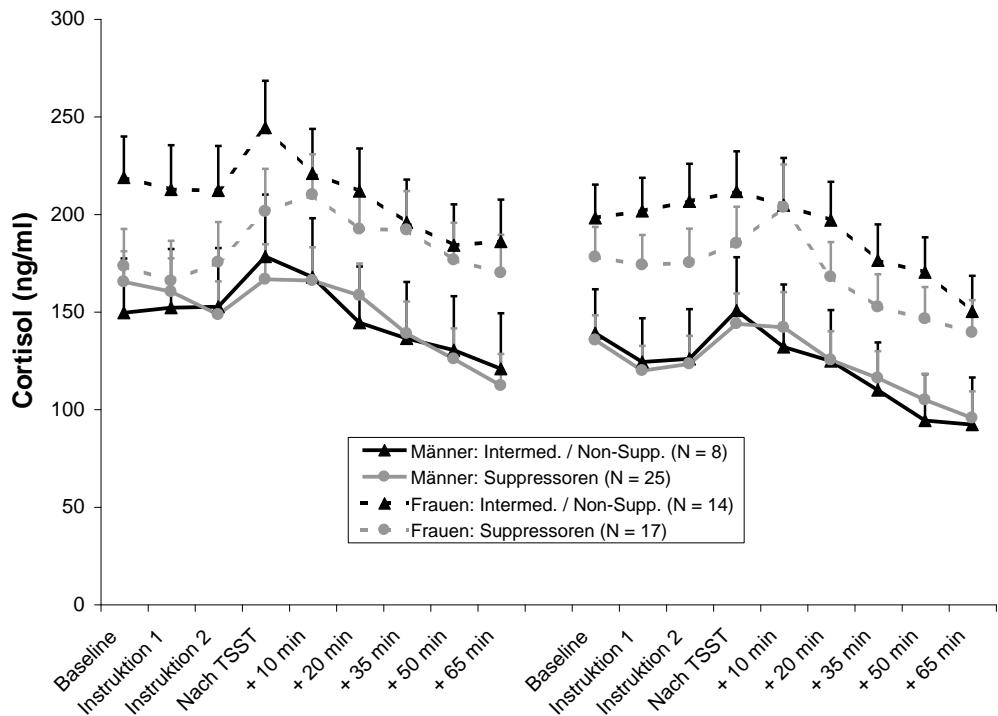


Abb. 7: Cortisolverlauf am ersten und zweiten Testtag abhängig von Geschlecht und Suppressorstatus

**Cortisol:** In der Multivarianzanalyse konnte ein signifikanter Haupteffekt des Geschlechts auf die Cortisolreaktion ermittelt werden ( $F_{3,57} = 3,103$ ;  $p = .034$ ), jedoch in entgegen gesetzter Richtung im Vergleich zu ACTH. Weibliche Probanden zeigten an beiden Testtagen durchgängig höhere Cortisolwerte.

Keine signifikante Wechselwirkung bezüglich des Cortisols ergab sich zwischen Geschlecht und Suppressorstatus; ebensowenig zwischen Testtag und Geschlecht sowie zwischen Testtag, Geschlecht und Suppressorstatus.

Der multivariate Haupteffekt des Geschlechts auf den Cortisolverlauf spiegelt sich in den folgenden univariaten Haupteffekten wider: das Geschlecht zeigte einen signifikanten Einfluss auf den Ausgangswert ( $F_{1,59} = 7,218$ ;  $p = .009$ ), die Antizipation ( $F_{1,59} = 8,500$ ;  $p = .005$ ) als auch auf die Erholungsphase ( $F_{1,59} = 9,022$ ;  $p = .004$ ), jeweils aufgrund höherer Cortisolwerte bei den weiblichen Probanden.

Signifikante Wechselwirkungseffekte auf den Cortisolverlauf ergaben sich nicht, weder auf multivariater noch auf univariater Ebene.

### Subjektive Stressreaktion:

Das Geschlecht übte in keinerlei Hinsicht einen statistisch bedeutsamen Effekt auf das subjektive Stressreaktion aus. Die p-Werte aller Analysen erreichten nicht das statistische Signifikanzniveau.

### 4.5 Einfluss von Geschlechtshormonen auf den TSST

In diesem Abschnitt wird der Einfluss der Geschlechtshormone FSH, LH, Östradiol und Testosteron auf den ACTH- und Cortisolverlauf im TSST an den beiden Testtagen getrennt nach Geschlecht dargestellt.

		Frauen			Männer		
		FSH	LH	Östradiol	FSH	LH	Testosteron
ACTH	1. Testtag						
	Baseline	-,097	-,125	,005	,215	,025	,179
	Antizipation	,031	,011	,138	,132	-,020	,195
	Erholung	,132	,102	,082	-,068	-,015	,201
	2. Testtag						
	Baseline	-,077	,034	<b>,413*</b>	-,092	,068	,107
	Antizipation	-,105	,071	,146	-,040	-,110	-,085
	Erholung	-,130	,043	,070	,013	-,130	-,155
Cortisol							
Cortisol	1. Testtag						
	Baseline	<b>-,379*</b>	-,296	-,012	,143	,021	-,052
	Antizipation	<b>-,417*</b>	-,304	,012	,096	-,036	,011
	Erholung	<b>-,412*</b>	-,300	-,178	-,044	-,090	,054
	2. Testtag						
	Baseline	-,308	-,241	-,201	,009	-,002	-,006
	Antizipation	-,336	-,265	-,177	-,001	,116	,077
	Erholung	<b>-,371*</b>	-,263	-,148	-,106	,025	,050

Anmerkung: Partialkorrelationen korrigiert für Alter. \*\* := p < 0.01; \* := p < .05.

**Tab. 4: ACTH- und Cortisolwerte im TSST abhängig von FSH, LH, Östradiol und Testosteron**

**ACTH:** Bei den Probandinnen konnten keine signifikante Korrelation mit FSH oder LH bemerkt werden. Östradiol wirkte sich auf den Ausgangswert des ACTH am zweiten Versuchstag aus.

Bei den Probanden ergab sich weder in Bezug auf FSH noch LH oder Testosteron eine signifikanter Zusammenhang mit den ACTH-Werten.

**Cortisol:** Zwischen FSH und Cortisol ergaben sich bei den Probandinnen signifikante Effekte in Hinblick auf den Ausgangs-, Antizipations- und Erholungswert vom ersten Tag und den Erholungswert vom zweiten Tag. Die FSH-Effekte auf Baseline und Anticipationscortisolspiegel waren mit  $p = .098$  und  $p = .069$  tendenziell signifikant. LH und Östradiol blieben an beiden Tagen ohne Einfluss.

Bei den Probanden ergab sich weder in Bezug auf FSH noch LH oder Testosteron eine signifikanter Zusammenhang mit den Cortisol-Werten.

## 5. Diskussion

Im Mittelpunkt dieser Arbeit stehen die Rolle der HPA-Achsenregulationsfähigkeit sowie der modulierende Einfluss von Geschlecht und Geschlechtshormonen auf die akute Stressreaktion bei gesunden Probanden. Die Ergebnisse zu diesen Fragestellungen werden nachfolgend zusammengefasst und diskutiert.

### **5.1 Einfluss der Regulationsfähigkeit der HPA-Achse auf die akute Stressreaktion im TSST**

Die Regulationsfähigkeit der HPA-Achse wurde mittels des Dex/CRH-Tests bestimmt. Dieser Test vereint die supprimierenden Eigenschaften von Dexamethason mit den stimulierenden Wirkungen von CRH; bei optimaler HPA-Achsenregulation verhindert die Dexamethason-Wirkung die CRH-vermittelte HPA-Achsenstimulation, so dass der Cortisolspiegel weitgehend supprimiert bleibt. Bei beeinträchtigter HPA-Achsenregulation kommt es zu einer verminderten Suppressionswirkung durch Dexamethason, so dass die CRH-Stimulation zu einem deutlichen Cortisolanstieg führt. Mittels des Suppressorstatus im Dex/CRH-Test wurden die Probanden in Non-Suppressoren (beeinträchtigte Regulationsfähigkeit der HPA-Achse) und Suppressoren (intakte Regulationsfähigkeit der HPA-Achse) eingeteilt.

**Die von uns formulierte Hypothese, dass sich der Suppressorstatus auf die akute Stressreaktion im TSST in der Weise auswirkt, dass Nonsuppressoren eine verstärkte Stressreaktion zeigten, ließ sich durch die Ergebnisse unserer Studie nicht bestätigen.**

Es ergab sich kein Effekt des Suppressorstatus im Dex/CRH-Test auf die aktue Stressreaktion im TSST an beiden Testtagen, weder in Bezug auf die ACTH- und Cortisolreaktion noch in Bezug auf die subjektive Stressantwort.

Ausgangswert, Antizipations-, Erholungs- und Habituationssphase blieben unbeeinflusst.

Ein möglicher Grund könnte in den testspezifischen Unterschieden der angewandten Methodik liegen:

Abhängig von der Natur des Stimulus wird die HPA-Achse auf unterschiedliche Weise angeregt. So konnte in Tierversuchen mittels stressinduzierter Expressionsmessung von sog. immediate early genes nachgewiesen werden, dass verschiedene Hirnregionen unterschiedlich auf akute Stressoren reagieren (Senba & Ueyama, 1997). Bei psychologischen Stressoren

wird der nucleus paraventricularis des Hypothalamus über das limbische System (den präfrontalen Cortex, Hippocampus und Amygdala) aktiviert, physiologische Stressoren aktivieren den PVN direkter (Herman & Cullinan, 1997). Während die meisten HPA-Achsenstimulationstests zuerst auf Hypophysen- und Nebennierenebene agieren, erfordern psychologische Stressoren eine Verarbeitung auf höherem, zentralnervösem Niveau (Kudielka & Kirschbaum, 2005). Hierbei reagiert das limbische System am sensitivsten auf Stressoren, die eine Verarbeitung auf höherem kognitivem Niveau erfordern. Läsionen im Bereich des präfrontalen Cortex, des Hippocampus oder der Amygdala beeinträchtigten Reaktionen der HPA-Achse auf Einschränkung, bei Furcht oder gegenüber einer neuen Umgebung. Diesen Stressoren gemein ist die Verarbeitung durch vielfältige sensorische Mechanismen in Vorbereitung einer Reaktion und keiner dieser Stressoren stellt eine tatsächliche, unmittelbare Bedrohung der physischen Unversehrtheit dar – das Erleben des Stressors als solchem beruht auf vorhergehenden Erfahrungen abhängig von persönlichen Erfahrungen und Lebensumständen (Herman & Cullinan, 1997) genauso wie eventuell einer genetischen Prädisposition. In Zwillingsstudien konnte sowohl ein genetischer Einfluss auf den Cortisolausgangs- (baseline) als auch den Cortisolmaximalwert nach hCRH-Injektion bei monozygoten Geschwistern nachgewiesen werden (Kirschbaum et al., 1992).

Nach Injektion von 100 µg hCRH wurden von Kirschbaum et al. im Speichel Cortisolspiegel vergleichbar denen nach Fahrradergometrie bzw. Kopfrechnen/Vortrag gemessen. Dabei unterschieden sich jedoch die Zeiträume, nach denen die jeweilige Maximalkonzentration gemessen wurde, von einander verschiedene zur Cortisolekretion führende Verarbeitungsmodi implizierend (Kirschbaum et al., 1992).

Ausgehend von der Tatsache, dass Cortisol erhöhungen im Dex/CRH-Test eher unspezifisch, u.a. bei älteren Ausdauerathleten (Heuser et al., 1991), Manien (Schmider et al., 1995), Schizophrenien (Lammers et al., 1995) oder multipler Sklerose (Grasser et al., 1996) messbar waren, und damit vermuten ließen, eher psychischen und physischen Stress durch das Krankheitserleben darzustellen als die Krankheit selbst, publizierten Oshima et al. eine Studie zum Effekt von physischem Stress auf den Dex/CRH-Test.

Hierbei konnten sie zwischen akutem Stress und den aus dem Dex/CRH-Test resultierenden Ergebnissen keinen Zusammenhang feststellen (Oshima et al., 2001), so dass sich vermuten lassen könnte, dass ein auffälliger Dex/CRH-Test eine chronische Dysregulation widerspiegelt bzw. dass eine fehlender signifikanter Zusammenhang zwischen TSST und Suppressionsstatus auf der Akuität der Stresssituation im TSST beruht. Zudem vermuteten Oshima und seine Coautoren, dass die durch das exogen verabreichte Dexamethason und

CRH erzielten Effekte, die durch einen Stressor bedingten eher subtilen Alterationen der HPA-Achse überdeckten (Oshima et al., 2001). Ergebnisse von Künzel et al. bestätigten Oshima in der Feststellung, dass akute Stressoren inklusive psychologischer keine Auswirkung auf die Reaktion im Dex/CRH-Test bei gesunden Probanden hätten (Kunzel et al., 2003).

Bei dem TSST handelt es sich um einen Stimulus auf zentralnervöser Ebene, während CRH hypophysär wirkt (Kudielka et al., 2003). Es ist möglich, dass negatives feedback durch Glukokortikoide hierbei unterschiedlich je nach der Natur des Stimulus wirkt (Galliven et al., 1997; Schürmeyer et al., 1987).

Kirschbaum et al. konnten keinen Zusammenhang zwischen den Speichelcortisolwerten nach TSST und der Reaktion nach Verabreichung von CRH feststellen (Kirschbaum et al., 1992). Intraindivuelle Unterschiede zwischen einer physischen Herausforderung und psychologischem Stress konnten von Singh festgestellt werden (Singh et al., 1999).

## **5.2 Einfluss des Geschlechts auf die akute Stressreaktion im TSST**

Bisher zeichneten die zu den Geschlechterdifferenzen in Bezug auf die HPA-Achse veröffentlichten Studien ein teils widersprüchliches, teils inkonsistentes Bild. Zwar ließen sich in den meisten Studien signifikante Unterschiede zwischen Frauen und Männern nachweisen, jedoch variierten diese von Veröffentlichung zu Veröffentlichung, wobei die zugrundeliegenden Mechanismen weitgehend ungeklärt blieben.

**Wie vermutet, ergaben sich signifikante geschlechtsspezifische Unterschiede in der endokrinen Stressreaktion, wobei die Probandinnen mit einer verminderten ACTH, jedoch erhöhten Cortisolausschüttung gegenüber der der Probanden reagierten. Dabei lagen die bei den Nonsuppressorinnen gemessenen Werte über denen der Suppressorinnen. Auf die subjektive Stressreaktion wirkte sich das Geschlecht dagegen nicht aus.**

An beiden Testtagen konnte geschlechtsbedingt ein signifikanter Effekt auf die Reaktivität der HPA-Achse bezüglich der ACTH- und Cortisolreaktion im TSST abgebildet werden.

Unabhängig vom Suppressorstatus waren die ACTH-Werte der Probanden gegenüber denen der Probandinnen signifikant erhöht, wobei die der Nonsuppressoren über denen der Suppressoren lagen.

Bei den Probandinnen hingegen zeigte sich ein inverses Bild: zwar reagierten beide Gruppen niedriger als ihre männlichen Vergleichsgruppen, jedoch zeigten die Suppressorinnen im gesamten Testverlauf höhere ACTH-Werte als die Nonsuppressorinnen.

Das Cortisol betreffend reagierten die Probandinnen mit höheren Werten als die Probanden, unabhängig von ihrem Suppressorstatus, wobei Nonsuppressorinnen stärker reagierten als Suppressorinnen, somit einen für eine vergleichbare Cortisolekretion aus der Nebenniere ungleich höheren Bedarf an ACTH implizierend, bzw. eine gesteigerte Sensitivität der Nebenniere der Nonsuppressorinnen auf ACTH.

Damit bestätigen unsere Ergebnisse in Hinblick auf das Cortisol die uns bisher bekannten veröffentlichten Studien in ihrer Widersprüchlichkeit.

Kirschbaum et al. führten den TSST bereits in Bezug auf potentielle Geschlechtsdifferenzen durch. Genauer spezifizierten sie hinsichtlich der Menstrualphase und der Einnahme von Kontrazeptiva (Kirschbaum et al., 1999).

Gegenüber den drei weiblichen Vergleichsgruppen (Frauen in der Luteal- bzw. Follicularphase des Menstruationszyklus und mit Frauen, die östrogenenthaltende Kontrazeptiva einnahmen) wurden bei den männlichen Probanden nach Stressexposition durchgehend höhere ACTH-Werte gemessen, womit sie die Vorstellung einer gesteigerten Stimulierung durch den Hypothalamus bei Männern bestätigt sahen (Roelfsema et al., 1993). Unterschiede in der Sensitivität der Hypophyse vermuteten sie nicht als ursächlich, da Stimulierung mit humanem CRH zu ähnlicher ACTH-Sekretion bei Männern und Frauen gleichen Alters geführt hatte (Kirschbaum et al., 1999).

Wobei in anderen Studien nach Verabreichung von ovinem CRH Probandinnen mit signifikant höheren ACTH- und Cortisolspiegeln als ihre Mitprobanden reagierten. Dies könnte an einer gesteigerten Sensitivität der weiblichen gegenüber den männlichen hypophysären Neurone auf CRH liegen (Gallucci et al., 1993), so dass man in unserer Studie auf eine vergleichsweise erniedrigte CRH-Ausschüttung der Probandinnen bzw. eine erhöhte stressbedingte physiologischen CRH-Sekretion der Probanden schließen müßte. Die Ursache davon kann hypothalamisch bzw. prähypothalamisch bedingt sein, u.a. durch Geschlechtsunterschiede im zentralnervösen System, die auf genetischen Ursachen beruhen und/oder bedingt durch eine frühe Exposition gegenüber Geschlechtshormonen.

Das limbische System, den präfrontalen Cortex, den Hippocampus und die Amygdala einschließend, ist sehr wahrscheinlich in die Verarbeitung psychischen Stresses involviert (Kudielka & Kirschbaum, 2005). Es ergaben sich Hinweise bezüglich eines sexuellen Dimorphismus der neurobiologischen Mechanismen und der hippocampalen Strukturen, die diesen kognitiven Prozessen auf höherem zentralnervösem Niveau unterliegen (Kudielka & Kirschbaum, 2005).

Verschiedene in die Stressreaktion involvierte zentralnervöse Strukturen wie der präfrontale Cortex, der Hippocampus oder die Amygdala zeigen geschlechtsspezifische Unterschiede in Struktur und Funktion (Cahill, 2006). Während das Volumen der männlichen Amygdala verglichen zur weiblichen in der Adoleszenz eine vermehrte Zunahme zeigt, verhält es sich umgekehrt beim Hippocampus (Giedd et al., 1997). Die mit dem Heranwachsen assoziierte physiologische Abnahme der frontalen kortikalen grauen Substanz tritt früher bei Frauen als bei Männern auf, eventuell pubertätsbedingt (Giedd et al., 1999). Diese zentralnervösen Regionen reagieren speziell sensitiv auf eine stressbedingte Zunahme der Glukokortikoide (potentiell in Hyper- bzw. Atrophie) (McEwen, 2005). Glukokortikoide modulieren synaptische Funktionen und Plastizität (Sapolsky, 2003), so dass Stressexposition während der Adoleszenz geschlechtsabhängig die Entwicklung dieser Strukturen beeinflussen könnte (Goel & Bale, 2007).

Physische Herausforderungen wie im Ausdauertraining oder der Fahrradergometrie scheinen bei beiden Geschlechtern ähnliche Reaktionen auszulösen (Kirschbaum et al., 1992b; Friedmann & Kindermann, 1989).

Im Gegensatz dazu wurde in reellen bzw. dem Leben nachempfundenen Stresssituationen bei jungen Männern im Vergleich zu jungen Frauen eine verstärkte Reaktion im Sinne eines höheren Cortisolanstiegs festgestellt:

Earle et al. stellten den Probanden eine mathematische Aufgabe, bei deren Lösung sie die Leistung der Probanden mit festgelegten Äußerungen stark abwertenden Charakters kommentierten („you're way too slow and also inaccurate, you're obviously not good enough“) (Earle et al., 1999).

Collins et al. maßen die endokrine Stressreaktion bei Studenten und - innen des Ingenieurswesens (Collins & Frankenhaeuser, 1978), Frankenhäuser et al. die Reaktion auf Prüfungsstress bei finnischen Schülern beiderlei Geschlechts (Frankenhaeuser et al., 1978).

Im TSST, dem effektivsten Messinstrument der HPA-Achsenreaktion, beschreiben auch Kirschbaum et al. einen gegenüber dem der Frauen ausgeprägteren Cortisolanstieg der Männer, mit einem bereits deutlichen Unterschied in der Antizipationsphase (Kirschbaum et al., 1992b).

Uhrt et al. bestätigten diese Ergebnisse im TSST. Auch hier zeigten die Probanden gegenüber den Probandinnen durchwegs eine erhöhte ACTH- und Cortisolreaktion auf psychischen Stress, wohingegen die Frauen ähnlich erhöhte Werte nach einer pharmakologischen Provokation mit Naloxon aufwiesen (Uhrt et al., 2006).

Die hypothalamischen CRH-Neurone werden direkt über den  $\mu$ -Opioidrezeptor inhibiert (Tsagarakis et al., 1990). Indem man den auf die CRH-Neuronen inhibitorischen Opioideinfluss durch Naloxon als nichtselektiven Rezeptorantagonisten aufhob, induzierte man einen ACTH- und Cortisolanstieg, der sich bei Männern und Frauen signifikant unterschied. Damit lagen geschlechtsspezifische Unterschiede bedingt durch unterschiedliche Aktivierungsmethoden vor (Uhrt et al., 2006).

Des Weiteren unterscheiden sich Frauen in ihrer Cortisolreaktion bezüglich ihres Menstruationszyklus. In der Lutealphase ähneln ihre Werte denen der Männer, während sie in der Follikularphase deutlich erniedrigt sind (Kirschbaum et al., 1999). Von den oben genannten Studien unterschieden weder Earle et al., noch Frankenhäuser noch Kirschbaum bezüglich der Zyklusphase, in der die Frauen sich befanden. Uhrt et al. maßen die hormonelle Reaktion bei beiden Testverfahren in der Follikularphase, also einer Phase, in der der Cortisolspiegel der Frauen grundsätzlich niedriger liegt als der der Männer.

Auch kann die Natur des Stressors entscheidend für geschlechtsspezifische Unterschiede sein. Der im TSST geforderte Vortrag verbunden mit einer mathematischen Aufgabe galten für Stroud et al. als erfolgs- (achievement) und leistungsorientiert, und somit eher als potentielle Stressoren der Männer als der Frauen, was ihrer Ansicht nach als Erklärung für die bisher veröffentlichten Ergebnisse von den u.a. oben genannten Studien von Frankenhäuser und Kirschbaum gelten könnte (Stroud et al., 2002).

Nach realem Prüfungsstress genauso wie unter versuchsbedingter Herausforderung durch einen Vortrag und eine mathematische Aufgabe vor einer wertenden Zuhörerschaft zeigten die männlichen Probanden in ihrer Reaktion höhere ACTH- und Cortisolwerte (Frankenhäuser et al., 1978; Kirschbaum et al., 1992b; Kirschbaum et al., 1999).

Frauen empfanden Situationen, die zwischenmenschliche Belange betrafen als unangenehmer, während Männer eher unter intellektueller Unterlegenheit sowie Leistungsversagen litten.

Stroud et al. verifizierten dies durch drei Stressoren, die ein mathematisches Problem, das Auswendiglernen einer Passage von *Paradise Lost* (Milton 1953) und die soziale Zurückweisung durch Dritte darstellten und konnten bei Männern eine höhere Cortisolauslenkung bezüglich der beiden erstgenannten Aufgaben, bei Frauen eine bei der dritten nachweisen (Stroud et al., 2002).

Die vermehrte interpersonelle Orientierung der Frauen, die als eine der konsistentesten Ergebnisse in der Literatur gilt, war durch die neutrale Haltung des Gremiums während des TSSTs erschwert.

Die Probandinnen konnten die Haltung des Gremiums nicht nur als neutral, sondern auch als abweisend und wenig zugänglich interpretieren.

Denn interessanterweise beschrieben Frauen nach dem TSST mehr Verwirrung/Bestürzung als Männer, was vermuten lassen könnte, dass sie bedingt durch den psychosozial belastenden Charakter des Tests mehr darüber grübelten/nachsannen und aus dem Konzept gebracht worden waren und sich dies störend auf die kognitiven Prozesse/Leistung auswirkte (Kelly et al., 2008). Während Stroud und Mitarbeiter davon ausgingen, dass die in der physiologischen Stressreaktion festgestellten Geschlechtsunterschiede weniger Affekt und die persönliche Stressperzeption widerspiegeln als biologische oder implizite kognitive Prozesse (Stroud et al., 2002), reagierten die Probandinnen in unserer Studie entsprechend der von uns formulierten Hypothese angesichts der bei Frauen vermehrt diagnostizierten affektiven stressassoziierten Erkrankungen mit einer gesteigerten Cortisolausschüttung, wobei wir einen Zusammenhang mit der von Kelly et al. beschriebenen Affektlage nicht ausschließen können. Die im Vergleich zu den Probanden höhere Cortisolsekretion der Probandinnen entspricht dem in Vorstudien beschriebenen gesteigerten subjektiven Stressempfinden bei Frauen (Bebbington, 1996; Kessler et al., 1981; Kessler & McLeod, 1984; Kroenke & Spitzer, 1998; Miller & Kirsch, 1987; Troisi, 2001).

Nach Supprimierung der Gonaden zeigten sich unabhängig von Geschlechtshormonen sexspezifische Differenzen (Bao et al., 2008).

Um geschlechtsbedingte Differenzen unabhängig vom Geschlechtshormonspiegel zu verifizieren, generierten Roca et al. hypogonadale Bedingungen, indem sie Probanden beiderlei Geschlechts den GnRH-Agonisten Leuprolidacetat injizierten. Nach der Stimulation

mit ovinem CRH konnten sie bei den Männern eine ACTH-Erhöhung, jedoch ohne den dementsprechenden Cortisolanstieg feststellen (Roca et al., 2005). Den zum ACTH-Wert relativ niedrigen Cortisolanstieg interpretierten sie als eine bei Männern erniedrigte Sensitivität der Nebennieren (Born et al., 1995; Dallman et al., 1978; Horrocks et al., 1990; Roca et al., 2005), während bei Frauen eine gesteigerte adrenale Sensitivität während der Lutealphase beschrieben wird (Kirschbaum et al., 1999), ein Muster, das mit den hier diskutierten TSST-Ergebnissen in Einklang steht.

Als ursächlich dafür betrachteten sie unter anderem AVP, nachdem zuvor Rubin et al. mit Physostigmin als pharmakologischem Stimulus der HPA-Achse bei ihren Probanden gegenüber denen der Probandinnen signifikant erhöhte AVP- und ACTH-Spiegel nachgewiesen hatten (Rubin et al., 1999), wobei zwischen den Hormonspiegeln eine signifikante Korrelation bestand. Zudem war durch Viau et al. im Versuch mit heranwachsenden Ratten bei der Stressreaktion eine sich deutlich unterscheidende geschlechtsbedingte Abhängigkeit von CRH und AVP festgestellt worden (Viau et al., 2005), die auf unterschiedliche Stressverarbeitungsmechanismen hinweist. Des Weiteren stimmt die Beobachtung von höheren AVP-Spiegeln bei Männern mit der Feststellung eines bei Buben gegenüber Mädchen vergrößerten Hinterlappens der Hypophyse überein (Takano et al., 1999). AVP ist ein Nonapeptid, synthetisiert von den Neuronen des nucleus supraopticus und des nucleus paraventricularis des Hypothalamus, mit vasokonstriktorischer, antidiuretischer und neuroendokriner Wirkung. Es potenziert u.a. die durch das CRH ausgelöste Ausschüttung von ACTH in der Hypophyse (Gillies et al., 1982).

Stimuliert durch CRH kombiniert mit AVP zeigte sich bei jungen Frauen ein im Vergleich zu dem der Männer höherer ACTH- und Cortisolanstieg im Plasma (Born et al., 1995), was für Kajantie et al. auf eine durch AVP gesteigerte Sensitivität der weiblichen Hypophyse hinwies (Born et al., 1995; Kajantie & Phillips, 2006). Trotz Suppression mit Dexamethason resultierte aus intensivem körperlichen Training ein höherer Plasmaspiegel des AVP einhergehend mit einem Anstieg des totalen Cortisols ohne entsprechende ACTH-Reaktion bei Frauen (Deuster et al., 1998). Dieser Anstieg könnte auf eine gesteigerte Responsivität der Nebennieren auf AVP einhergehend mit einer gesteigerten Cortisolsekretion hinweisen (Kajantie & Phillips, 2006).

### **5.3 Rolle der Geschlechtshormone**

Bereits bei Neugeborenen existieren geschlechtsspezifische Unterschiede bezüglich der adrenocorticalen Stressreaktion (Stroud et al., 2002). Erste signifikante Unterschiede im Auftreten von stressassoziierten affektiven Störungen bei Frauen und Männern ergeben sich jedoch mit dem Auftreten der weiblichen Reproduktionsfähigkeit, speziell im Zusammenhang mit Veränderungen der hormonellen Spiegel wie prämenstruell, postpartal oder menopausal (Bao et al., 2008), so dass es nahe liegt geschlechtsspezifische Unterschiede in der Stressreaktion durch den Einfluss von Sexualhormonen zu erklären.

**Bei männlichen Probanden ergab sich weder zwischen den ACTH- noch den Cortisolwerten ein signifikanter Zusammenhang mit FSH, LH oder Testosteron.**

**Auch bei den Probandinnen konnten keine signifikante Korrelation zwischen ACTH und FSH oder LH bemerkt werden. Einzig Östradiol wirkte sich eindeutig stimulierend auf den Ausgangswert des ACTH am zweiten Versuchstag aus, während die übrigen Werte unbeeinflusst blieben.**

**Zwischen FSH und Cortisol ergaben sich bei den Probandinnen am ersten und zweiten Testtag signifikant negative Assoziationen in Hinblick auf den Ausgangs-, Antizipations- und Erholungswert vom ersten Tag und den Erholungswert vom zweiten Tag (im Trend auch für Ausgangs- und Antizipationswert des zweiten Tags); höhere FSH-Spiegel gingen mit niedrigeren Cortisolwerten einher.**

**LH und Östradiol blieben an beiden Tagen ohne Einfluss.**

Entscheidender als ein einmalig erhobener statischer Basalwert der Sexualhormone, wie in dieser Arbeit geschehen, könnten sich angesichts der einhergehend mit premenstrueller, postpartaler oder perimenopausaler hormoneller Fluktuation affektiven Veränderungen wie Zunahme von Angst-, Panik- und depressiver Symptomatik (Seeman et al., 1997) jedoch hormonelle Niveauschwankungen erweisen (Bao et al., 2008). So konnten z.b. bei depressiven Patientinnen wesentlich höhere Amplituden in der circadianen Rhythmik von Östradiol nachgewiesen werden als bei gesunden Probandinnen (Bao et al., 2004). Zudem ergaben sich während des Menstruationszyklus Unterschiede zwischen Follikular- und Lutealphase in der Stressreaktion, mit einem dem der Männer vergleichbaren höheren Hormonanstieg in der Lutealphase (Kirschbaum et al., 1999).

Vor allem Östradiol soll einen modulierenden Einfluss auf die HPA-Achse, Responsivität und Sensibilität gegenüber negativem Glukokortikoidfeedback ausüben (Young, 1995a; Young, 1995b), dabei über die Bindung an östrogenresponsive Elemente des CRH-Genpromoters die Transkription steigern (Vamvakopoulos & Chrousos, 1993). Dies konnte in der vorliegenden Arbeit nicht bestätigt werden.

Während in verschiedenen Tierstudien ein Östrogeneinfluss auf die HPA-Achsenregulation nachgewiesen werden konnte, sind nur wenige Studien mit Menschen durchgeführt worden und die empirische Datenlage stellt sich bisher noch inkonsistent dar (Kudielka & Kirschbaum, 2005). So resultierte eine Östradiolapplikation über 48 Stunden bei jungen Männern in einer gesteigerten Cortisolausschüttung (Kirschbaum et al., 1996), während sich eine zweiwöchige Östradiolbehandlung postmenopausaler Frauen nicht auf die HPA-Achsenreaktion im TSST auswirkte (Kudielka et al., 1999).

Del Rio et al. konnten in einer Studie mit einem allerdings relativ mildem Stressor keinen Effekt des Östradiols bei menopausalen Frauen nachweisen (Del Rio et al., 1998), auch andere Studien ließen aufgrund kleiner Stichproben oder methodischer Schwierigkeiten keine eindeutigen Schlüsse zu (Collins et al., 1982; Liu et al., 1987).

Signifikante negative Assoziationen konnten wir zwischen FSH und Cortisol bei den Probandinnen nachweisen und somit indirekt den vorbeschriebenen inhibitorischen Effekt der Glukokortikoide auf die HPG-Achse bestätigen, eventuell zurückzuführen auf eine CRH-induzierte Reduktion des GnRH (Magiakou et al., 1997).

In der Lutealphase liegen bei den Frauen den der Männer vergleichbare Cortisolwerte vor und somit ein phasenbedingter physiologischer Anstieg gegenüber der Follikularphase.

Die Interaktion beider Achsen scheint eine wechselseitige zu sein (Magiakou et al., 1997), die negative Assoziation mag eher einer zyklusbedingten Gegenregulation geschuldet sein als der akuten Stresssituation, wobei Brambilla et al. bei Patienten mit einer primär affektiven Störung in einer depressiven Phase zwar nicht sich signifikant von denen der Kontrollgruppe unterscheidende, jedoch im Trend niedrigere FSH-Werte hatten feststellen können (Brambilla et al., 1990). Leider lagen keine Messungen des Cortisolspiegels vor. O'Toole und Rubin maßen normale durchschnittliche FSH-Spiegel bei depressiven Patientinnen (O'Toole & Rubin, 1995). Es lässt sich insgesamt also auch hier vermuten, dass mehr als die absoluten Werte die Relation der Hormone untereinander sowie Spiegelschwankungen betrachtet werden sollten.

Auch zu potentiellen Interaktionen der Androgene mit der HPA-Achse beim Menschen existieren kaum Daten.

Zwar wurde verschiedentlich über ein erniedrigtes Testosteron bei depressiv Erkrankten (Heuser, 2002) und Patienten mit Dysthymie (Seidman et al., 2002), bzw. über eine antidepressive, gar stimmungssteigernde (Fink et al., 1998; Fink et al., 1999; Seidman & Walsh, 1999; Wang et al., 1996; Wong et al., 2000), sogar eine manische Symptomatik induzierende Wirkung des Testosterons nach Augmentation (Pope et al., 2000) berichtet, jedoch fehlen noch aussagekräftige und konsistente Daten zur physiologischen Interaktion von HPA- und HPG-Achse beim Menschen.

Nachdem ein Anstieg der Glukokortikoide stressbedingten physiologischen und metabolischen Anforderungen entspricht, muß eine Inhibition dieser hormonellen Reaktion durch Testosteron keine zwingende Notwendigkeit darstellen (Williamson et al., 2005). So vermuteten Williamson und seine Coautoren die je nach Testosteronspiegel variierende entsprechende HPA-Achsenreaktion als zur Adaptation auf verschiedene Stressoren befähigend. Insofern könnte sich ein inhibitorischer Effekt des Testosterons je nach Ausmaß/Schwere des Stimulus bzw. der in die Stressverarbeitung involvierten zentralnervösen Strukturen und dem situativen Kontext abbilden (Williamson et al., 2005). Nach Ätherinhalaion bzw. Immobilisation in Rückenlage kam es zu einer vom gonadalen Status unabhängigen ACTH- und Cortisolaußschüttung (Lesniewska et al., 1990; Chen & Herbert, 1995). Zwischen ACTH-Ausfällung, Testosteron und hypophysiotropem AVP ließ sich infolge sozialen Stresses bei Ratten in untergeordneter gesellschaftlicher Stellung eine negative Korrelation nachweisen (De Goeij et al., 1992). Jedoch konnte eine ACTH-Hypersekretion nur bei der Begegnung mit einem dominanten Männchen in neuer, aber nicht in gewohnter Umgebung festgestellt werden (Romero et al., 1995).

Des Weiteren könnte eine effektive Adaptation der HPA-Achse von einer testosteronbedingten inhibitorischen Wirkung auf AVP-exprimierende parvozelluläre Neurone des nucleus paraventricularis abhängen (Williamson et al., 2005).

Nach Adrenalektomie kommt es normalerweise zu einem Anstieg der CRH- und AVP-mRNA im nucleus paraventricularis und erhöhter ACTH-Konzentration in Plasma und Hypophyse.

Diese reaktive Sekretion von AVP und Plasma-ACTH konnte durch eine Gonadektomie blockiert werden, wobei eine Testosteronsubstitution die AVP-Sekretion wiederherstellte (Williamson et al., 2005).

In einigen Studien wurde AVP im Vergleich zu CRH als die ACTH-Ausschüttung „flexibler“ stimulierend und situationsspezifische Alterationen im Ausmaß der HPA-Achsenreaktion vermittelnd vermutet (reviewed in Makara, 1992; Aguilera, 1994; Volpi et al., 2004; Whitnall, 1993; Ma et al., 1999; Kovacs et al., 2000). Dieser Effekt könnte u.a. an der Interaktion mit Testosteron liegen.

Die meisten erhobenen und aussagekräftigen Daten stammen noch aus Tierstudien. Inwieweit man daraus Schlüsse auf humane Reaktionsweisen ziehen kann, ist unklar.

#### **5.4. Bewertung der Ergebnisse und Schlussfolgerung**

Die Stressreaktion unterliegt einer Vielzahl von Einflussgrößen. So können sich unter anderem psychische wie somatische Erkrankungen, Alter und Geschlecht, körperliche Belastung, Coffein- und Nikotinkonsum sowie schon die Platzierung einer Verweilkanüle auf die hormonelle Reaktion auswirken.

Um möglichst gleiche Untersuchungsbedingungen zu garantieren und mögliche Einflussmöglichkeiten zu minimieren, wurden psychiatrische Erkrankungen durch das Strukturierte Klinische Interview nach DSM-IV, schwere somatische Krankheiten durch einen semistrukturierten Fragebogen ausgeschlossen.

Des Weiteren fanden die Untersuchungen zur Vermeidung äußerer Störfaktoren in den Räumen des Schlaflabors des Max Planck Instituts statt. In der Versuchsdurchführung wurde exakt einem vorformulierten Drehbuch gefolgt, das die Zeitpunkte der Blutentnahmen, der Messung von Blutdruck und Puls, des neuropsychologischen Tests, des TSST's und den Wortlaut der Instruktionen genau vorschrieb.

Nachdem die HPA-Achse einer circadianen Rhythmisierung unterliegt, fanden die Untersuchungen zur besseren Vergleichbarkeit der Hormonwerte jeweils am Nachmittag statt, auch um eventuelle Auswirkungen einer morgendlichen Messung auf die Ausgangswerte zu minimieren (Kudielka et al., 2003). Die Termine der Probandinnen lagen dabei in der Lutealphase des Menstruationszyklus, um den der Probanden entsprechende und damit vergleichbare Daten zu erhalten, da in der Follikularphase die Reaktion auf den TSST

wesentlich geringer ausfällt (Young & Korszun, 2009). Dies wurde über die Bestimmung von LH, FSH und Progesteron im Serum verifiziert.

Der Effekt von Alter und Geschlecht wurde in der statistischen Berechnung bereinigt.

Die Angaben über den Konsum von Coffein und Nikotin sowie körperliche Betätigung sowie die Einnahme von Kontrazeptiva genauso wie die Angaben zur Krankheitsanamnese in den standardisierten Interviews basieren auf den Aussagen der Probanden. Es lässt sich nicht ausschließen, dass die Aussicht auf die finanzielle Aufwandsentschädigung manch einen Probanden zu einer ungenauen Antwort verleitet hat.

Trotz standardisierter Bedingungen ließen sich Mängel in der Testdurchführung nicht immer vermeiden. Wiederholt kam es zu Verzögerungen bei der Blutentnahme, vor allem nach dem eigentlichen TSST, oder zu Schwierigkeiten bei der Platzierung der Venenverweilkanüle, so dass es mitunter zu einer Verkürzung der zur nach Platzierung vorgesehenen Erholungs- und Eingewöhnungszeit von 40 Minuten kam.

Die erste Fragestellung der Arbeit beschäftigte sich mit dem Einfluss der HPA-Achsenregulationsfähigkeit auf die akute Stressreaktion im TSST. Hierzu wurde ein Dex/CRH-Test durchgeführt und der Suppressorstatus aus Basalwert und maximaler Cortisolreaktion ermittelt. Ein Effekt des Suppressorstatus auf die Stressreaktion im TSST konnte nicht nachgewiesen werden. Daraus lässt sich schlussfolgern, dass die physiologische Regulation der HPA-Achse alleine kein hinreichender Prädiktor für die Stressreaktion unter psychosozialen Belastungsbedingungen darstellt, wie sie im TSST realisiert wurden. Allerdings ist anzumerken, dass in dieser Studie Nonsuppressoren und Intermediäre Nonsuppressoren zu einer Gruppe unter dem Suppressorstatus der Nonsuppressoren zusammengefasst wurden, die Suppressorstatus wurden weiterhin wie ursprünglich eingestuft. Eine fehlende Signifikanz könnte daher aus dieser Einteilung resultieren. Die Zahl der „reinen“ Non-Suppressoren war jedoch unter den Probanden dieser Studie zu gering, um eine Einflussbewertung mit hinreichender statistischer Effizienz bewerkstelligen zu können.

Deutliche Geschlechtsunterschiede konnten sowohl auf der Ebene der ACTH-Reaktion wie auch bei den Cortisolwerten nachgewiesen werden. Diese Unterschiede lassen sich nicht durch die gewählte Versuchsanordnung erklären, etwa im Sinne geschlechtsspezifischer Rollenstereotypien, die zu unterschiedlichen Belastungen bei Probandinnen und Probanden

führen könnten. Dies ist jedoch nicht der Fall: Probandinnen und Probanden berichteten eine vergleichbare subjektive Stressbelastung durch den TSST an beiden Testtagen.

Unter den Geschlechtshormonen scheint FSH bei den Probandinnen eine besondere Bedeutung für die beobachteten erhöhten Cortisolwerte zu haben. Obwohl die Untersuchungen in der jeweiligen Lutealphase der Teilnehmerinnen und damit zu einem Zeitpunkt niedriger FSH-Konzentrationen durchgeführt wurden, zeigte sich eine inverse Beziehung zwischen FSH und Cortisol: je niedriger der FSH-Wert desto höher waren die Cortisolwerte. Weitere konsistente Einflüsse der Geschlechtshormone auf die endokrine Stressreaktionen konnten nicht gefunden werden, möglicherweise aufgrund der einmaligen Erhebung. Wichtige Messgrößen wie Frequenz, Rhythmizität und Amplitude der Geschlechtshormonausschüttung konnten daher nicht in ausreichender Weise abgebildet werden.

Der von Kirschbaum und Mitarbeitern entwickelte Trier Social Stress Test bildet die beständigste und einheitlichste HPA-Achsen- Reaktion ab. Dabei wurde versucht, einer realistischen Stresssituation unter standardisierten Bedingungen möglichst nahe zu kommen. Nichtdestotrotz entspricht der Test nicht dem tatsächlichen Leben, und nimmt so den Probanden zum Beispiel durch die Art seiner standardisierten Ausführung in der Realität existierende Möglichkeiten auf die Situation stressreduzierend einzuwirken. So gelang es, realitätsnahe, jedoch nicht absolut realistische Entstehungsbedingungen für stressassoziierte affektive Erkrankungen abzubilden.

## **6. Zusammenfassung und Ausblick**

Das Verständnis von Stress und Stresserkrankungen erfordert interdisziplinäre und integrative Ansätze.

Multiple Systeme agieren und interagieren parallel, werden aktiviert oder inaktiviert, um allostaticischen Anforderungen zu entsprechen und ein homeostatisches Gleichgewicht zu gewährleisten. Genetik, Umwelt, Erfahrung – biologische, physiologische und psychologische Faktoren - bestimmen dabei Stressreaktion und -erleben.

Durch die Annäherung an mögliche Erklärungen dieser komplexen Mechanismen werden neue Fragen aufgeworfen und die Verwerfung bestimmter, nichtbestätigter Hypothesen macht weitere Forschung notwendig.

Durch den kombinierten Dex/CRH-Test als Labormethode zur Überprüfung der HPA-Achsen-Regulationsfähigkeit erfolgte die Unterteilung von 64 psychisch und somatisch gesunden Probanden/innen je nach Suppressionsstatus in Nonsuppressoren und Suppressoren. Nonsuppressoren würden, so unsere erste Hypothese, eine erhöhte, Suppressoren eine verminderte stressspezifische Aktivierung der HPA-Achse im TSST zeigen.

Der erwartete Zusammenhang zwischen Suppressionsstatus und der Reaktion im TSST ließ sich jedoch nicht bestätigen. Gründe dafür können unterschiedliche Verarbeitungsmodi der jeweilig applizierten Stimuli sein (Senba & Ueyama, 1997), wobei eine Reaktion auf den kombinierten Dex/CRH-Test auf Hypophysen- und Nebennierenebene vermutet wird, während der psychische Stress des TSSTs eine Verarbeitung auf höherem zentralnervösem Niveau erfordert (Kudielka & Kirschbaum, 2005).

Eine weitere Rolle könnte die Akuität und Dauer der Stressexposition im TSST spielen. Wenn ein auffälliger Dex/CRH-Test eine chronische Dysregulation widerspiegelt, beruht der fehlende signifikante Zusammenhang auf der dann unzureichenden Dauer der Stressexposition im TSST (siehe auch Oshima et al., 2001; Kunzel et al., 2003).

An beiden Testtagen konnte geschlechtsbedingt ein signifikanter Effekt auf die Stressreaktion bezüglich ACTH und Cortisol nachgewiesen werden. Damit bestätigten wir die Ergebnisse anderer Studien hinsichtlich einer im TSST vorliegenden Geschlechtsspezifität der Reaktion, wobei sich jedoch gegenüber den Vorstudien Unterschiede in den gemessenen Hormonwerten

mit einer gegenüber der der Probanden erniedrigten ACTH, jedoch höheren Cortisolausschüttung bei den Probandinnen abzeichneten.

Als ursächlich werden eine geschlechtsbedingt unterschiedliche Sensitivität der Nebennieren auf ACTH, eine während der Lutealphase gesteigerte adrenale Sensitivität bei den Probandinnen, geschlechtsspezifische Unterschiede in den in die Stressreaktion involvierten zentralnervösen Strukturen wie dem Hippocampus oder der Amygdala und die Natur des Stressors, die jeweils eine bestimmte geschlechtsspezifische Perzeption der Stresssituation und eine daraus resultierende spezifische Reaktion bedingt, diskutiert. Eine weitere Bedeutung könnte dem AVP als geschlechtsspezifische Unterschiede mitbedingend zukommen.

Nachdem erste signifikante geschlechtsspezifische Unterschiede von stressassoziierten Erkrankungen mit dem Beginn der weiblichen Reproduktionsfähigkeit, zudem dysphorische Syndrome im Zusammenhang mit prämenstrueller, postpartaler und menopausaler Hormonschwankungen auftreten, liegt es nahe Geschlechtshormone als mit kausal für diese Unterschiede zu vermuten.

Dabei unterliegen die zu bestimmenden Einflussgrößen wahrscheinlich einem dynamischen Gleichgewicht anstatt statisch definierten Werten. Somit werden mehr Messungen als eine einmalige sowie die Betrachtung von Variablen wie Frequenz oder Rhythmizität der Hormonsekretion notwendig sein, um Abnormalitäten der Hormonausschüttung (Meller et al., 2001) zu entdecken. Da sich die Spiegelfluktuationen der Geschlechtshormone eher langfristig z.B. über einen Menstruationszyklus abzeichnen, mag auch hier ein fehlender signifikanter Zusammenhang mit der Reaktion im TSST durch die Akuität der Stresssituation bedingt sein.

Geschlechtsbedingte Prävalenzen liegen nicht nur bei affektiven Erkrankungen vor. Das jeweilige Geschlecht kann entscheidend sein für das Risiko an einer Autoimmun- oder Infektionskrankheit, Arteriosklerose oder Fibromyalgie zu erkranken. Kajantie und Phillips gehen sogar soweit, das Geschlecht eines Individuums als den entscheidenden Faktor für die Gesundheit eines Individuums zu benennen (Kajantie & Phillips, 2006).

Insofern ist es von wesentlichem Interesse, geschlechtsspezifische Einflüsse und Mechanismen in der Pathogenese dieser Erkrankungen zu identifizieren. Dies erfordert einen integrativen Forschungsansatz, der verschiedene wissenschaftliche Disziplinen vereint. Neben endokrinologischen, genetischen, anatomischen Faktoren können auch das kulturelle Umfeld,

der soziale Status sowie der Zugang zu einer medizinischen Versorgung eine Rolle spielen (Harris et al., 1991; Paykel, 1991; Silverstein & Perlick, 1991).

Zu einer unterschiedlichen Diagnosehäufigkeit affektiver Erkrankungen mögen bereits eine geschlechtsbedingte unterschiedliche Eigenwahrnehmung sowie Auskunftsbereitschaft beitragen. Während depressive Frauen subjektiv über mehr Symptome berichten als betroffene Männer, wurde der Schweregrad der Symptomatik objektiv klinisch für beide Geschlechter als gleich eingeschätzt (Hamilton et al., 1996). Auch mag eine vermeintlich „männliche“ Diagnose wie eine Alkoholkrankheit affektive Problematiken wie Angst- oder Panikstörungen, soziale Phobien und Depressionen „tarnen“.

Die inkonsistente Datenlage ist auch im Wesentlichen durch die jeweils angewandten, sich mitunter sehr unterscheidenden Untersuchungsmethoden bedingt.

## Literaturverzeichnis

- de Abreu Feijó de Mello, A., Feijó de Mello, M., Carpenter, L., and Price, L.: Update on stress and depression: the role of the hypothalamic-pituitary-adrenal (HPA) axis. *Revista Brasileira de Psiquiatria* 25 (2003): 231-38.
- Aguilera, G.: Regulation of pituitary ACTH secretion during chronic stress. *Frontiers in Neuroendocrinology* 15 (1994): 321-350.
- Angold, A., Costello, E., Worthman, C.: Puberty and depression: the roles of age, pubertal status and pubertal timing. *Psychological Medicine* 28 (1998): 51-61.
- Averill, J.: Personal control over aversive stimuli and its relationship to stress. *Psychological Bulletin* 80 (1973): 286-303.
- Baischer, W., Koinig, G., Hartmann, B., Huber, J., Langer, G.: Hypothalamic-pituitary-gonadal axis in depressed premenopausal women: elevated blood testosterone concentrations compared to normal controls. *Psychoneuroendocrinology* Vol.20, No.5 (1995): 553-559.
- Bao, A., Meynen, G., Swaab, D.: The stress system in depression and neurodegeneration: Focus on the human hypothalamus. *Brain Research Reviews* In Press, Corrected Proof. (2008).
- Bao, A., Ji, Y., Van Someren, E., Hofman, M., Liu, R., Zhou, J.: Diurnal rhythms of free estradiol and cortisol during the normal menstrual cycle in women with major depression. *Hormones and Behavior* 45.2 (2004): 93-102.
- Bartke, A., Steele, R., Musto, N., Caldwell, B.: Fluctuations in plasma testosterone levels in adult male rats and mice. *Endocrinology* 92 (1973): 1223-1228.
- Bebbington, P.: The origin of sex differences in depressive disorder: bridging the gap. *International Review of Psychiatry* 8 (1996): 295-332.
- Becker, J., Monteggia, L., Perrot-Sinal, T., Romeo, R., Taylor, J., Yehuda, R., Bale, T.: Stress and Disease: Is Being Female a Predisposing Factor? *The Journal of Neuroscience* 27(44) (2007): 11851-11855.
- Blanchard, D.C., Sakai, R.R., McEwen, B.S., Weiss, S.M., Blanchard, R.J.: Subordination stress: behavioral, brain, and neuroendocrine correlates. *Behavioural Brain Research* 58 (1993): 113-121.
- Bohler, H.C. Jr., Zoeller, R.T., King, J.C., Rubin, B.S., Weber, R., Merriam, G.R.: Corticotropin releasing hormone mRNA is elevated on the afternoon of proestrus in the parvocellular paraventricular nuclei of the female rat. *Molecular Brain Research* 8 (1990): 259-62.
- Born, J., Ditschuneit, I., Schreiber, M., Dodt, C., Fehm, H.L.: Effects of age and gender on pituitary-adrenocortical responsiveness in humans. *European Journal of Endocrinology* 132.6 (1995): 705-11.

- Brambilla, F., Maggioni, M., Ferrari, E., Scarone, S., Catalano, M.: Tonic and Dynamic Gonadotropin Secretion in Depressive and Normothymic Phases of Affective Disorders. *Psychiatry Research* 32 (1990): 229-239.
- Burgess, L.H., Handa, R.J.: Estrogen alters adrenocorticotrophic hormone and corticosterone secretion and glucocorticoid receptor mediated function. *Endocrinology* 131 (1992): 1261-69.
- Cahill, L.: Why sex matters for neuroscience. *Nature Reviews Neuroscience* 7.6 (2006): 477-84.
- Chen, X., Herbert, J.: The effect of long-term castration on the neuronal and physiological responses to acute or repeated restraint stress: interactions with opioids and prostaglandins. *Journal of Neuroendocrinology* 7 (1995): 137-144.
- Chrousos, G.P., Gold, P.W.: A healthy body in a healthy mind - and vice versa - the damaging power of "uncontrollable" stress. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 83 (1998): 1842-1845.
- Chrousos, G. P., Torpy, D.J., Gold, P.W.: Interactions between the Hypothalamic-Pituitary-Adrenal Axis and the Female Reproductive System: Clinical Implications. *Annals of Internal Medicine* 129.3 (1998): 229-40.
- Chrousos, G.P.: Stressors, stress and neuroendocrine integration of the adaptive response. *Annals of the New York Academy of Sciences* 851 (1998): 311-335.
- Clarke, I.J., Cummins, J.T.: The temporal relationship between gonadotropin releasing hormone (GnRH) and luteinizing hormone (LH) secretion in ovariectomized ewes. *Endocrinology* 111 (1982): 1737-39.
- Cleary, P. D.: Gender differences in stress-related disorders. In "Gender and Stress", Barnett, R.S., Biener, L., Baruch, G.K. (Eds.), Free Press, New York (1987): 39-72.
- Collins, A., Frankenhaeuser, M.: Stress responses in male and female engineering students. *Journal of Human Stress* 4(2) (1978): 43-48.
- Collins, A., Hanson, U., Eneroth, P., Hagenfeldt, K., Lundberg, U., Frankenhaeuser, M.: Psychophysiological stress responses in postmenopausal women before and after hormonal replacement therapy. *Human Neurobiology* 1 (1982): 153-159.
- Compas, B.E., Orosan, P.G., Grant, K.E.: Adolescent stress and coping: implications for psychopathology during adolescence. *Journal of Adolescence* 16.3 (1993): 331-49.
- Crocker, J., Wolfe, C. T.: Contingencies of self-worth. *Psychological Review* 108.3 (2001): 593-623.
- de Waal, F.: Chimpanzee politics: Power and sex among apes. John Hopkins University Press 1989.
- Dallman, M. F., Engeland, W.C., Rose, J.C., Wilkinson, C.W., Shinsako, J., Siedenburg, F.: Nychthemeral rhythm in adrenal responsiveness to ACTH. *American Journal of Physiology - Regulatory, Integrative and Comparative Physiology* 235.5 (1978): R210-R218.

Dallman, M.F., Viau, V., Bhatnagar, S., Gomez, F. , Laugero, K., Bell, M.E.: Corticotropin-releasing factor, corticosteroids, stress, and sugar: energy balance, the brain and behavior. In " Hormones, Brain and Behavior", Pfaff, D.W., Arnold, A.P., Etgen, A.M., Fahrbach, S.E., Rubin, R.T. (Eds.), Academic Press, New York (2002): 571-632.

De Goeij, D.C., Dijkstra, H., Tilders, F.J.: Chronic psychosocial stress enhances vasopressin, but not corticotropin factor, in the external zone of the median eminence of male rats: relationship to subordinate status. *Endocrinology* 131 (1992): 847-853.

De Kloet, E.R.: Brain corticosteroid receptor balance and homeostatic control. *Frontiers in Neuroendocrinology* 12 (1991): 95-164.

Del Rio, G., Velardo, A., Menozzi, R., Zizzo, G., Tavernari, V., Venneri, M.G., Marrama, P., Petraglia, F.: Acute estradiol and progesterone administration reduced cardiovascular and catecholamine responses to mental stress in menopausal women. *Neuroendocrinology* 67 (1998): 269-274.

Deuster, P.A., Petrides, J.S., Singh, A., Lucci, E.B., Chrousos, G.P., Gold, P.W.: High Intensity Exercise Promotes Escape of Adrenocorticotropin and Cortisol from Suppression by Dexamethasone: Sexually Dimorphic Responses. *Journal of Clinical Endocrinology Metabolism* 83.9 (1998): 3332-38.

Dickerson, S. S., Kemeny, M. E.: Acute stressors and cortisol responses: a theoretical integration and synthesis of laboratory research. *Psychological Bulletin* 130.3 (2004): 355-91.

Earle, T.L., Linden, W., Weinberg, J.: Differential effects of harassment on cardiovascular and salivary cortisol stress reactivity and recovery in women and men. *Journal of Psychosomatic Research* 46.2 (1999): 125-41.

Engler, D., Pham, T., Fullerton, M.J., Ooi, G., Funder, J.W., Clarke, I.J.: Studies of the secretion of corticotropin-releasing factor and arginine vasopressin into the hypophysial-portal circulation of the conscious sheep. I. Effect of an audiovisual stimulus and insulin-induced hypoglycemia. *Neuroendocrinology* 49(4) (1989): 367-81.

Federenko, I.S., Nagamine, M., Hellhammer, D.H., Wadhwa, P.D., Wüst, S.: The Heritability of Hypothalamus Pituitary Adrenal Axis Responses to Psychosocial Stress Is Context Dependent. *Journal of Clinical Endocrinology Metabolism* 89.12 (2004): 6244-50.

Filicori, M., Cognigni, G., Dellai, P., Arnone, R., Sambataro, M., Falbo, A., Pecorari, R., Carbone, F., Merighi, M.C.: Role of gonadotrophin releasing hormone secretory dynamics in the control of the human menstrual cycle. *Human Reproduction* 8 (1993): 62-65.

Fink, G., Sumner, B.E., McQueen, J.K., Wilson, H., Rosie, R.: Sex steroid control of mood, mental state and memory. *Clinical and Experimental Pharmacology and Physiology* 25 (1998): 764-775.

Fink, G., Sumner, B.E., Rosie, R., Wilson, H., McQueen, J.K.: Androgen actions on central serotonin neurotransmission: relevance for mood, mental state and memory. *Behavioural Brain Research* 105 (1999): 53-68.

- Fourestie, V., de Lignieres, B., Roudot-Thoraval, F., Fulli-Lemaire, I., Cremiter, D., Nahoul, K., Fournier, S., Lejonc, J.L.: Suicide attempts in hypo-estrogenic phases of the menstrual cycle. *Lancet* 2 (1986): 1357-60.
- Frankenhaeuser, M., von Wright, M.R., Collins, A., von Wright, J., Sedvall, G., Swahn, C.G.: Sex differences in psychoneuroendocrine reactions to examination stress. *Psychosomatic Medicine* 40.4 (1978): 334-43.
- Friedmann, B., Kindermann, W.: Energy metabolism and regulatory hormones in women and men during endurance exercise. *European Journal of Applied Physiology and Occupational Physiology* 59 (1989): 1-9.
- Galliven, E. A., Singh, A., Michelson, D., Bina, S., Gold, P.W., Deuster, P.A.: Hormonal and metabolic responses to exercise across time of day and menstrual cycle phase. *Journal of Applied Physiology* 83.6 (1997): 1822-31.
- Gallucci, W.T., Baum, A., Laue, L., Rabin, D.S., Chrousos, G.P., Gold, P.W., Kling, M.A.: Sex differences in sensitivity of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis. *Health Psychology* 12.5 (1993): 420-25.
- Gaskin, J.H., Kitay, J.I.: Adrenocortical function in the hamster: sex differences and effects of gonadal hormones. *Endocrinology* 87 (1970): 779-86.
- Gerra, G., Zaimovic, A., Mascetti, G.G., Gardini, S., Zambelli, U., Timpano, M., Raggi, M.A., Brambilla, F.: Neuroendocrine responses to experimentally-induced psychological stress in healthy humans. *Psychoneuroendocrinology* 26.1 (2001): 91-107.
- Giedd, J.N., Blumenthal, J., Jeffries N.O., Castellanos, F.X., Liu, H., Zijdenbos, A., Paus, T., Evans, A.C., Rapoport, J.L.: Brain development during childhood and adolescence: a longitudinal MRI study. *Nature Neuroscience* 2.10 (1999): 861-63.
- Giedd, J.N., Castellanos, F.X., Rajapakse, J.C., Vaituzis, A.C., Rapoport, J.L.: Sexual dimorphism of the developing human brain. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry* 21.8 (1997): 1185-201.
- Gilbert, P.: The evolution of social attractiveness and its role in shame, humiliation, guilt and therapy. *British Journal of Medical Psychology* 70 (Pt 2) (1997): 113-47.
- Gillies, G.E., Linton, E.A., Lowry, P.J.: Corticotropin releasing activity of the new CRF is potentiated several times by vasopressin. *Nature* 299 (1982): 355-357.
- Goel, N., Bale, T.L.: Identifying Early Behavioral and Molecular Markers of Future Stress Sensitivity. *Endocrinology* 148.10 (2007): 4585-91.
- Gold, P.W., Goodwin, F., Chrousos, G.P.: Clinical and biochemical manifestations of depression: relationship to the neurobiology of stress. Part 1. *New England Journal of Medicine* 319 (1988a): 348-353.
- Gold, P.W., Goodwin, F., Chrousos, G.P.: Clinical and biochemical manifestations of depression: relationship to the neurobiology of stress. Part 2. *New England Journal of Medicine* 319 (1988b): 413-420.

- Goodyer, I. M., Herbert, J., Altham, P. M., Pearson, J., Secher, S. M., Shiers, H. M.: Adrenal secretion during major depression in 8- to 16-years-olds I. Altered diurnal rhythms in salivary cortisol and dehydroepiandrosterone (DHEA) at presentation. *Psychological Medicine* 26 (1996): 245-56.
- Grasser, A., Möller, A., Backmund, H., Yassouridis, A., Holsboer, F.: Heterogeneity of hypothalamic-pituitary-adrenal system response to a combined dexamethasone-CRH test in multiple sclerosis. *Experimental and Clinical Endocrinology* 104 (1996): 31-7.
- Gunnar, M., Quevedo, K.: The Neurobiology of Stress and Development. *Annual Review of Psychology* 58.1 (2007): 145-73.
- Haas, D.A., George, S.R.: Gonadal regulation of corticotropin releasing factor immunoreactivity in hypothalamus. *Brain Research Bulletin* 20 (1988): 361-67.
- Hamilton, J.A., Grant, M., Jensvold, M.F.: Sex and treatment of depressions: when does it matter? In "Psychopharmacology and Women", Jensvold, M.F., Halbreich, U., Hamilton, J.A. (Eds.), American Psychiatric Press, Washington DC (1996): 241-257.
- Handa, R.J., Nunley, K.M., Lorens, S.A., Louie, J.P., McGivern, R.F., Bollnow, M.R.: Androgen regulation of adrenocorticotropin and corticosterone secretion in the male rat following novelty and footshock stressors. *Physiology and Behavior* 55 (1994): 117-24.
- Handa, R.J., Burgess, L.H., Kerr, J.E., O'Keefe, J.A.: Gonadal Steroid Hormone Receptors and Sex Differences in the Hypothalamo-Pituitary-Adrenal Axis. *Hormones and Behavior* 28.4 (1994): 464-76.
- Harris, T., Surtees, P., Bancroft, J.: Is sex necessarily a risk factor for depression? *British Journal of Psychiatry* 158 (1991): 708-712.
- Hatzinger, M., Z'Brun, A., Hemmeter, U., Seifritz, E., Baumann, F., Holsboer-Trachsler, E., Heuser, I.J.: Hypothalamic-pituitary-adrenal system function in patients with Alzheimer's disease. *Neurobiology of Aging* 16 (1995): 205-210.
- Hatzinger, M., Hemmeter, U.M., Baumann, K., Brand, S., Holsboer-Trachsler, E.: The combined DEX-CRH test in treatment course and long-term outcome of major depression. *Journal of Psychiatric Research* 36.5 (2002): 287-97.
- Heim, C., Newport, D.J., Bonsall, R., Miller, A.H., Nemerooff, C.B.: Altered Pituitary-Adrenal Axis Responses to Provocative Challenge Tests in Adult Survivors of Childhood Abuse. *American Journal of Psychiatry* 158.4 (2001): 575-81.
- Henry, J. P., Grim, C. E.: Psychosocial mechanisms of primary hypertension. *Journal of Hypertension* 8.9 (1990): 783-93.
- Henry, J.P.: Biological basis of the stress response. *Integrative Physiological and Behavioral Science* 27 (1992): 66-83.
- Herbert, J., Martenz, N., Umberkomain-Wilta, B.: Distribution of prolactin and cortisol between serum and CSF in rhesus monkeys. *Frontiers of Hormone Research* 9 (1982): 159-72.

Herman, J.P., Cullinan, W.E.: Neurocircuitry of stress: central control of the hypothalamo-pituitary-adrenocortical axis. *Trends in Neurosciences* 20.2 (1997): 78-84.

Heuser, I.J., Wark, H.J., Keul, J., Holsboer, F.: Hypothalamic-Pituitary-Adrenal Axis Function in Elderly Endurance Athletes. *Journal of Clinical Endocrinology Metabolism* 73.3 (1991): 485-88.

Heuser, I.J., Yassouridis, A., Holsboer, F.: The combined dexamethasone/CRH test: A refined laboratory test for psychiatric disorders. *Journal of Psychiatric Research* 28.4 (1994): 341-56.

Heuser, I.J.: Depression, endocrinologically a syndrome of premature aging? *Maturitas* 41 (Suppl 1) (2002): S19-S23.

Holsboer, F., von Bardeleben, U., Wiedemann, K., Müller, O.A., Stalla, G.K.: Serial assessment of corticotropin-releasing hormone response after dexamethasone in depression. Implications for pathophysiology of DST nonsuppression. *Biological Psychiatry* 22 (1987): 228-234.

Holsboer, F.: The Corticosteroid Receptor Hypothesis of Depression. *Neuropsychopharmacology* 23 (2000): 477-501.

Holsboer, F., Barden, N.: Antidepressants and hypothalamic-pituitary-adrenocortical regulation. *Endocrine Reviews* 17.2 (1996): 187-205.

Holsboer, F., Ising, M.: Stress hormone regulation: biological role and translation into therapy. *Annual Review of Psychology* 61 (2010): 81-109, C1-11.

Horrocks, P.M., Jones, A.F., Ratcliffe, W.A., Holder, G., White, A., Holder, R., Ratcliffe, J.G., London, D.R.: Patterns of ACTH and cortisol pulsatility over twenty-four hours in normal males and females. *Clinical Endocrinology (Oxf)*. 32(1) (1990): 127-34.

Ishunina, T.A., Swaab, D.F.: Vasopressin and oxytocin neurons of the human supraoptic and paraventricular nucleus: size changes in relation to age and sex. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 84 (1999): 4637-4644.

Ishunina, T.A., Salehi, A., Hofman, M.A., Swaab, D.F.: Activity of vasopressinergic neurones of the human supraoptic nucleus is age- and sex-dependent. *Journal of Neuroendocrinology* 11 (1999), 251-258.

Ising, M., Künzel, H.E., Binder, E.B., Nickel, T., Modell, S., Holsboer, F.: The combined dexamethasone/CRH test as a potential surrogate marker in depression. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry* 29.6 (2005): 1085-93.

Ising, M., Holsboer, F.: Genetics of stress response and stress-related disorders. *Dialogues in Clinical Neuroscience* 8 (2006): 433-444.

Ising, M.: Gestörte Stresshormonegulation bei Depression: Gene und Umwelt entscheidend. *Neurotransmitter* 4 (2005): 2-6.

Ising, M., Horstmann, S., Kloiber, S., Lucae, S., Binder, E.B., Kern, N., Künzel, H.E., Pfennig, A., Uhr, M., Holsboer, F.: Combined Dexamethasone/Corticotropin Releasing

Hormone Test Predicts Treatment Response in Major Depression - A Potential Biomarker? *Biological Psychiatry* 62 (2007): 47-54.

Ising M, Heck A.: Genetik der Stressreaktion. In "Experimentelle Emotionspsychologie", Janke, W., Schmidt-Daffy, M., Debus, G. (Eds.), Pabst, Lengerich (2008).

Johnson, E.O., Kamarilis, T.C., Chrousos, G.P., Gold, P.W.: Mechanisms of stress: a dynamic overview of hormonal and behavioral homeostasis. *Neuroscience and Biobehavioral Review* 16 (1992): 115-130.

Kajantie, E., Phillips, D.I.: The effects of sex and hormonal status on the physiological response to acute psychosocial stress. *Psychoneuroendocrinology* 31.2 (2006): 151-78.

Kalantaridou, S. N., Makrigiannakis, A., Zoumakis, E., Chrousos, G.P.: Stress and the female reproductive system. *Journal of Reproductive Immunology* 62.1-2 (2004): 61-68.

Kalra, P.S., Kalra, S.P.: Circadian periodicities of serum androgens, progesterone, gonadotropins and luteinizing hormone-releasing hormone in male rats: the effects of hypothalamic differentiation. *Endocrinology* 101 (1977): 1821-1827.

Keller-Wood, M.E., Dallman, M.F.: Corticosteroid inhibition of ACTH secretion. *Endocrine Reviews* 5 (1984): 1-24.

Kelly, M.M., Tyrka, A.R., Anderson, G.M., Price, L.H., Carpenter, L.L.: Sex differences in emotional and physiological responses to the Trier Social Stress Test. *Journal of Behavior Therapy and Experimental Psychiatry* 39.1 (2008): 87-98.

Kessler, R. C., Brown, R. L., Broman, C. L.: Sex differences in psychiatric help-seeking: evidence from four large-scale surveys. *Journal of Health and Social Behavior* 22 (1981): 49-64.

Kessler, R. C., McLeod, J. D.: Sex differences in vulnerability to undesirable life events. *American Sociological Review* 49 (1984): 620-31.

Kirschbaum, C., Wüst, S., Faig, H.G., Hellhammer, D.H.: Heritability of cortisol responses to human corticotropin-releasing hormone, ergometry, and psychological stress in humans. *Journal of Clinical Endocrinology Metabolism* 75.6 (1992): 1526-30.

Kirschbaum, C., Wüst, S., Hellhammer, D.H.: Consistent sex differences in cortisol responses to psychological stress. *Psychosomatic Medicine* 54.6 (1992): 648-57.

Kirschbaum, C., Pirke, K-M., Hellhammer, D.H.: "The Trier Social Stress Test" - A Tool for Investigating Psychobiological Stress Responses in a Laboratory Setting. *Neuropsychobiology* 28 (1993): 76-81.

Kirschbaum, C., Prüssner, J.C., Stone, A.A., Federenko, I., Gaab, J., Lintz, D., Schommer, N., Hellhammer, D.H.: Persistent high cortisol responses to repeated psychological stress in a subpopulation of healthy men. *Psychosomatic Medicine* 57.5 (1995): 468-74.

Kirschbaum, C., Schommer, N., Federenko, I., Gaab, J., Neumann, O., Oellers, M., Rohleder, N., Untiedt, A., Hanker, J., Pirke, K.M., Hellhammer, D.H.: Short-term estradiol treatment enhances pituitary-adrenal axis and sympathetic responses to psychosocial

stress in healthy young men. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 81 (1996): 3639-3643.

Kirschbaum, C., Kudielka, B.M., Gaab, J., Schommer, N.C., Hellhammer, D.H.: Impact of Gender, Menstrual Cycle Phase, and Oral Contraceptives on the Activity of the Hypothalamus-Pituitary-Adrenal Axis. *Psychosomatic Medicine* 61.2 (1999): 154-62.

Kovacs, A., Foldes, A., Sawchenko, P.E.: Glucocorticoid negative feedback selectively targets vasopressin transcription in parvocellular neurosecretory neurons. *Journal of Neuroscience* 20 (2000): 3843-3852.

Kroenke, K., Spitzer, R. L.: Gender differences in the reporting of physical and somatoform symptoms. *Psychosomatic Medicine* 60 (1998): 150-55.

Kudielka, B., Schmidt-Reinwald, A., Hellhammer, D., Kirschbaum, C.: Psychological and endocrine responses to psychosocial stress and dexamethasone/corticotropin-releasing hormone in healthy postmenopausal women and young controls: impact of age and a two-week estradiol treatment. *Neuroendocrinology* 70 (1999): 422-430.

Kudielka, B. M., Hellhammer, D. H., Kirschbaum, C.: Sex differences in human stress response. In "Encyclopedia of Stress 3", Fink, G. (Ed.), Academic Press, San Diego (2000a): 424-29.

Kudielka, B. M., Schmidt-Reinwald, A. K., Hellhammer, D. H., Schürmeyer, T., Kirschbaum, C.: Psychosocial stress and HPA-functioning: no evidence for a reduced resilience in healthy elderly men. *Stress* 3 (2000b), 229-40.

Kudielka, B., Schommer, N., Hellhammer, D., Kirschbaum, C.: Acute HPA axis responses, heart rate, and mood changes to psychosocial stress (TSST) in humans at different times a day. *Psychoneuroendocrinology* (2003): 1-10.

Kudielka, B.M., Kirschbaum, C.: Sex differences in HPA axis responses to stress: a review. *Biological Psychology* 69.1 (2005): 113-32.

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.: Pharmacological and Nonpharmacological Factors Influencing Hypothalamic-Pituitary-Adrenocortical Axis Reactivity in Acutely Depressed Psychiatric In-patients, Measured by the Dex-CRH Test. *Neuropsychopharmacology* 28.12 (2003): 2169-78.

Lammers, C.H., Garcia-Borrequero, D., Schmider, J., Gotthardt, U., Dettling, M., Holsboer, F., Heuser, I.J.: Combined dexamethasone/corticotropin-releasing hormone test in patients with schizophrenia and in normal controls: II. *Biological Psychiatry* 38.12 (1995): 803-07.

Lang, F.: Hormone. In "Physiologie", Deetjen, P., Speckmann, E-J. (Eds.), Urban & Fischer, München - Stuttgart - Jena - Lübeck - Ulm ((1999): 566-589.

Lesniewska, B., Miskowiak, B., Nowak, M., Malendowicz, L.K.: Sex differences in adrenocortical structure and function: XXVII. The effect of ether stress on ACTH and corticosterone in intact, gonadectomized, and testosterone- or estradiol-replaced rats. *Research in Experimental Medicine (Berl.)* 190 (1990): 95-103.

Levav, I., Kohn, R., Golding, J.M., Weissman, M.M.: Vulnerability of Jews to affective disorders. *American Journal of Psychiatry* 154 (1997): 941-947.

Levine, S., Ursin, H.: What is stress? In "Stress: Neurobiology and Neuroendocrinology", Brown, M.R., Koob, G.F., Rivier, C. (Eds.); Marcel Dekker, New York (1991): 3-21.

Levitt, A.J., Joffe, R.T.: Total and free testosterone in depressed men. *Acta Psychiatrica Scandinavica* 77 ((1988): 346-348.

Linden, W., Earle, T.L., Gerin, W., Christenfeld, N.: Physiological stress reactivity and recovery: conceptual siblings separated at birth? *Journal of Psychosomatic Research* 42 (1997): 117-135.

Liu, J.H., Rasmussen, D.D., Rivier, J., Vale, W., Yen, S.S.: Pituitary responses to synthetic corticotropin-releasing hormone: absence of modulatory effects by estrogen and progestin. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 157 (1987): 1387-1391.

Ma, X.M., Lightman, S.L., Aguilera, G.: Vasopressin and corticotropin-releasing hormone gene responses to novel stress in rats adapted to repeated restraint. *Endocrinology* 140 (1999): 3623-3632.

Magiakou, M.A., Mastorakos, G., Webster, E., Chrousos, P.: The Hypothalamic-Pituitary-Adrenal Axis and the Female Reproduction System. *Annals of the New York Academy of Sciences* 816 (1997): 42-56.

Makara, G.B.: The relative importance of hypothalamic neurons containing corticotropin-releasing factor or vasopressin in the regulation of adrenocorticotrophic hormone secretion. *Ciba Foundation Symposium* 168 (1992): 43-51.

Mason, J.W.: A Review of Psychoendocrine Research on the Pituitary-Adrenal Cortical System. *Psychosomatic Medicine* 30.5 (1968): 576-607.

McCarty, D. J., Manzi, S., Medsger, T. A., Ramsey-Goldman, R., LaPorte, R.E., Kwoh, C. K.: Incidence of systemic lupus erythematosus. Race and gender differences. *Arthritis and Rheumatism* 38 (1995): 1260-70.

McGrady, A.V.: Effects of psychological stress on male reproduction: a review. *Archives of Andrology* 13 (1984): 1-7.

McEwen, B.S.: Glucocorticoids, depression, and mood disorders: structural remodeling in the brain. *Metabolism* 54.5, Supplement 1 (2005): 20-23.

McIntyre, R.S., Mancini, D., Eisfeld, B.S., Soczynska, J.K., Grupp, L., Konarski, J.Z., Kennedy, S.H.: Calculated bioavailable testosterone levels and depression in middle-aged men. *Psychoneuroendocrinology* 31.9 (2006): 1029-35.

McQuade, R., Young, A.H.: Future therapeutic targets in mood disorders: the glucocorticoid receptor. *British Journal of Psychiatry* 177 (2000): 390-5.

Meijer, O. C., de Lange, E.C., Breimer, D.D., de Boer, A.G., Workel, J.O., de Kloet, E.R.: Penetration of Dexamethasone into Brain Glucocorticoid Targets Is Enhanced in mdr1A P-Glycoprotein Knockout Mice. *Endocrinology* 139.4 (1998): 1789-93.

- Meller, W. H., Zander, K.M., Crosby, R.D., Tagatz, G.E.: Luteinizing hormone pulse characteristics in depressed women. *American Journal of Psychiatry* 154.10 (1997): 1454-55.
- Meller, W.H., Grambsch, P.L., Bingham, C., Tagatz, G.E.: Hypothalamic pituitary gonadal axis dysregulation in depressed women. *Psychoneuroendocrinology* 26.3 (2001): 253-59.
- Miller, S. M., Kirsch, N.: Sex differences in cognitive coping with stress. In "Gender and Stress", Barnett, R.S.; Biener, L.; Baruch, G.K. (Eds.), Free Press, New York (1987): 278-307.
- Nemeroff, C.B.: New vistas in neuropeptide research in neuropsychiatry: focus on corticotropin-releasing factor. *Neuropsychopharmacology* 6(2) (1992): 69-75.
- Nemeroff, C. B.: The corticotropin-releasing factor (CRF) hypothesis of depression: new findings and new directions. *Molecular Psychiatry* 1.4 (1996): 336-42.
- Nikolarakis, K.E., Almeida, O.F., Herz, A.: Corticotropin-releasing (CRF) inhibits gonadotropin-releasing hormone (GnRH) release from superfused rat hypothalami in vitro. *Brain Research* 377 (1986): 388-90.
- Olster, D.H., Ferin, M.: Corticotropin-releasing hormone inhibits gonadotropin secretion in the ovariectomized rhesus monkey. *Journal of Clinical Endocrinology Metabolism* 65 (1987): 262-76.
- Oshima, A., Miyano, H., Yamashita, S., Owashi, T., Suzuki, S., Sakano, Y., Higuchi, T.: Psychological, autonomic and neuroendocrine responses to acute stressors in the combined dexamethasone/CRH test: a study in healthy subjects. *Journal of Psychiatric Research* 35.2 (2001): 95-104.
- O'Toole, S.M., Rubin, R.T.: Neuroendocrine aspects of primary endogenous depression - XIV: gonadotropin secretion in female patients and their matched controls. *Psychoneuroendocrinology* 20 (1995): 603-612.
- Owens, M.J., Nemeroff, C.B.: Physiology and pharmacology of corticotropin-releasing factor. *Pharmacological Reviews* 43 (4) (1991): 425-73.
- Paykel, E.S.: Depression in women. *British Journal of Psychiatry* 158 (suppl 10) (1991): 22-29.
- Perraudin, V., Delarue, C., Lefebvre, H., Contesse, V., Kuhn, J.M., Vaudry, H.: Vasopressin stimulates cortisol secretion from human adrenocortical tissue through activation of V1 receptors. *Journal of Clinical Endocrinology Metabolism* 76.6 (1993): 1522-28.
- Plymate, S.R., Tenover, J.S., Bremner, W.J.: Circadian variation in testosterone, sex hormone-binding globulin, and calculated non-sex hormone-binding globulin bound testosterone in healthy young and elderly men. *Journal of Andrology* 10 (1989): 366-371.
- Pope Jr., H.G., Kouri, E.M., Hudson, J.I.: Effects of supraphysiologic doses of testosterone on mood and aggression in normal men. a randomized controlled trial. *Archives of General Psychiatry* 57 (2000): 133-140 discussion 155-6.

- Raps, D., Barthe, P.L., Desaulles, P.A.: Plasma and adrenal corticosterone levels during the different phases of sexual cycle in normal female rats. *Experientia* 27 (1971): 339-40.
- Reid, R.L., Yen, S.S.: Premenstrual syndrome. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 139 (1981): 85-104.
- Rivier, C., Rivest S.: Effect of stress on the activity of the hypothalamic-pituitary-gonadal axis: peripheral and central mechanisms. *Biology of Reproduction* 45 (1991): 523-532.
- Roca, C.A., Schmidt, P.J., Deuster, P.A., Danaceau, M.A., Altemus, M., Putnam, K., Chrousos, G.P., Nieman, L.K., Rubinow, D.R.: Sex-Related Differences in Stimulated Hypothalamic-Pituitary-Adrenal Axis during Induced Gonadal Suppression. *Journal of Clinical Endocrinology Metabolism* 90.7 (2005): 4224-31.
- Roelfsema, F., van den Berg, G., Frölich, M., Veldhuis, J.D., van Eijk, A., Buurman, M.M., Etman, B.H.: Sex-dependent alteration in cortisol response to endogenous adrenocorticotropin. *Journal of Clinical Endocrinology Metabolism* 77.1 (1993): 234-40.
- Romeo, R.D., Lee, S.J., Chhua, N., McPherson, C.R., McEwen, B.S.: Testosterone cannot activate an adult-like stress response in prepubertal male rats. *Neuroendocrinology* 79 (2004a): 125-32.
- Romeo, R.D., Lee, S.J., McEwen, B. S.: Differential stress reactivity in intact and ovariectomized prepubertal and adult female rats. *Neuroendocrinology* 80 (2004b) 387-93.
- Romero, L.M., Levine, S., Sapolsky, R.M.: Patterns of adrenocorticotropin secretagog release in response to social interactions and various degrees of novelty. *Psychoneuroendocrinology* 20 (1995): 183-191.
- Rubin, R.T., Sekula, L.K., O'Toole, S., Rhodes, M.E., Czambel, R.K.: Pituitary-adrenal cortical responses to low-dose physostigmine and arginine vasopressin administration in normal women and men. *Journal of Clinical Endocrinology Metabolism* 81 (1999): 1956-60.
- Sakakura, N., Takebe, K., Nakagawa, S.: Inhibition of luteinizing hormone secretion induced by synthetic LRH by long-term treatment with glucocorticoids in human subjects. *Journal of Clinical Endocrinology Metabolism* 40 (1975): 774-79.
- Sapolsky, R. M.: Endocrinology alfresco: psychoendocrine studies of wild baboons. *Recent Progress in Hormone Research* 48 (1993): 437-68.
- Sapolsky, R.M., Romero, L.M., Munck, A.U.: How do glucocorticoids influence stress responses? Integrating permissive, suppressive, stimulatory, and preparative actions. *Endocrine Reviews* 21 (2000): 55-89.
- Sapolsky, R.M.: Stress and plasticity in the limbic system. *Neurochemical Research* 28(11) (2003): 1735-42.
- Schmider, J., Lammers, C.H., Gotthardt, U., Dettling, M., Holsboer, F., Heuser, I.J.: Combined dexamethasone/corticotropin-releasing hormone test in acute and remitted

manic patients, in acute depression, and in normal controls: I. Biological Psychiatry 38.12 (1995): 797-802.

Schommer, N. C., Hellhammer, D. H., Kirschbaum, C.: Dissociation between reactivity of the hypothalamus-pituitary-adrenal axis and the sympathetic-adrenal-medullary system to repeated psychosocial stress. Psychosomatic Medicine 65.3 (2003): 450-60.

Schürmeyer, T.H., Schulte, H.M., Avgerinos, P.C., Tomai, T.P., Loriaux, D.L., Gold, P.W., Chrousos, G.P.: Pharmacology of ovine and human CRH. Hormone and Metabolic Research Supplement 16 (1987): 24-30.

Schürmeyer, T.H.: XVIII Dynamische Systemerkrankungen, 65 Stress. In "Endokrinologie", Hesch, R.D. (Ed.), Urban & Schwarzenberg, München - Wien - Baltimore (2011): 1221-32.

Seeman, M.: Psychopathology in Women and Men: Focus on Female Hormones. American Journal of Psychiatry 154 (1997): 1641-1647.

Seeman, T.E., Singer, B., Wilkinson, C.W., McEwen, B.: Gender differences in age-related changes in HPA axis reactivity. Psychoneuroendocrinology 26 (2001): 225-240.

Seidman, S.N., Araujo, A.B., Roose, S.P., Devanand, D.P., Xie, S., Cooper, T.B., McKinlay, J.B.: Low testosterone levels in elderly men with dysthymic disorder. American Journal of Psychiatry 159 (2002): 456-459.

Seidman, S.N., Walsh, B.T.: Testosterone and depression in aging men. American Journal of Geriatric Psychiatry 7 (1999): 18-33.

Senba, E., Ueyama, T.: Stress-induced expression of immediate early genes in the brain and peripheral organs of the rat. Journal of Gerontology 29 (1997): 183-207.

Sencar-Cupovic, I., Milkovic, S.: The development of sex differences in the adrenal morphology and responsiveness in stress of rats from birth to the end of life. Mechanisms of Ageing and Development 5 (1976): 1-9.

Silverstein, B., Perlick, D.: Gender differences in depression: historical changes. Acta Psychiatrica Scandinavica 84 (1991): 327-331.

Simpkins, J.W., Kalra, P.S., Kalra, S.P.: Alterations in daily rhythms of testosterone and progesterone in old male rats, Experimental Aging Research 7 (1981): 25-32.

Singh, A., Petrides, J.S., Gold, P.W., Chrousos, G.P., Deuster, P.A.: Differential hypothalamic-pituitary-adrenal axis reactivity to psychological and physical stress. Journal of Clinical Endocrinology Metabolism 84 (1999): 1944-48.

Smith, S., Vale, W.: The role of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis in neuroendocrine responses to stress. Dialogues in Clinical Neuroscience 8 (2006): 383-395.

Starkman, M.N., Schteingart, D.E., Schork, M.A.: Depressed mood and other psychiatric manifestations of Cushing's syndrome: relationship to hormone levels. Psychosomatic Medicine 43 (1981): 3-18.

- Steiger, A., von Bardeleben, U., Wiedemann, K., Holsboer, F.: Sleep EEG and nocturnal secretion of testosterone and cortisol in patients with major endogenous depression during acute phase and remission. *Journal of Psychiatric Research* 25 (1991): 169-177.
- Stroud, L.R., Salovey, P., Epel, E.S.: Sex differences in stress responses: social rejection versus achievement stress. *Biological Psychiatry* 52.4 (2002): 318-27.
- Takano, K., Utsunomiya, H., Ono, H., Ohfu, M., Okazaki, M.: Normal Development of the Pituitary Gland: Assessment with Three-dimensional MR Volumetry. *American Journal of Neuroradiology* 20.2 (1999): 312-15.
- Tamashiro, K.L., Nguyen, M.M., Fujikawa, T., Xu, T., Yun Ma, L., Woods, S.C., Sakai R.R.: Metabolic and endocrine consequences of social stress in a visible burrow system. *Physiology and Behavior* 80 (2004): 683-693.
- Thompson, S. C.: Will it hurt less if i can control it? A complex answer to a simple question. *Psychological Bulletin* 90.1 (1981): 89-101.
- Troisi, A.: Gender differences in vulnerability to social stress: a Darwinian perspective. *Physiology and Behavior* 73 (2001): 443-49.
- Tsagarakis, S., Rees, L.H., Besser, M., Grossman, A.: Opiate receptor subtype regulation of CRF-41 release from rat hypothalamus in vitro. *Neuroendocrinology* 51 (1990): 599-605.
- Tsigos, C., Chrousos, G.P.: Physiology of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis in health and dysregulation in psychiatric and autoimmune disorders. *Endocrinology and Metabolism Clinics of North America* 23 (1994): 451-466.
- Tsigos, C., Chrousos, G. P.: Hypothalamic-pituitary-adrenal axis, neuroendocrine factors and stress. *Journal of Psychosomatic Research* 53.4 (2002): 865-71.
- Uhart, M., Chong, R.Y., Oswald, L., Lin, P.I., Wand, G.S.: Gender differences in hypothalamic-pituitary-adrenal (HPA) axis reactivity. *Psychoneuroendocrinology* 31.5 (2006): 642-52.
- Vamvakopoulos, N. C., Chrousos, G. P.: Evidence of direct estrogenic regulation of human corticotropin-releasing hormone gene expression. Potential implications for the sexual dimorphism of the stress response and immune/inflammatory reaction. *Journal of Clinical Investigation* 92 (1993): 1896-902.
- Van den Berghe, G.: Dynamic neuroendocrine responses to critical illness, *Frontiers in Neuroendocrinology* 23 (2002): 370-391.
- van Eck, M. M., Nicolson, N.A., Berkhof, H., Sulon, J.: Individual differences in cortisol responses to a laboratory speech task and their relationship to responses to stressful daily events. *Biological Psychology* 43.1 (1996): 69-84.
- Vermeulen, A.: Androgen secretion by the adrenals and gonads. In " Hirsutism and Virilism: Pathogenesis, Diagnosis and Management", Mahesh, V.B., Greenblatt, R.B.(Eds.), John Wright, Bristol (1983): 17-34..

- Viau, V., Meany, M.J.: The inhibitory effect of testosterone on hypothalamic-pituitary-adrenal responses to stress is mediated by the medial preoptic area. *Journal of Neuroscience* 16 (1996): 1866-1876.
- Viau, V.: Functional cross-talk between the hypothalamic-pituitary-gonadal and -adrenal axes. *Journal of Neuroendocrinology* 14 (2002): 506-513.
- Viau, V., Bingham, B., Davis, J., Lee, P., Wong, M.: Gender and puberty interact on the stress-induced activation of parvocellular neurosecretory neurons and corticotropin-releasing hormone messenger ribonucleic acid expression in the rat. *Endocrinology* 146 (2005): 137-46.
- Vogel, W., Klaiber, E.L., Broverman, D.M.: Roles of the gonadal steroid hormones in psychiatric depression in men and women. *Progress in Neuro-Psychopharmacology* 2 (1978): 487-503.
- Volpi, S., Rabadan-Diehl, C., Aguilera, G.: Vasopressinergic regulation of the hypothalamic pituitary adrenal axis and stress adaptation, *Stress* 7 (2004): 75-83.
- Wang, C., Alexander, G., Berman, N., Salehian, B., Davidson, T., McDonald, V., Steiner, B., Hull, L., Callegari, C., Swerdloff, R.S.: Testosterone replacement therapy improves mood in hypogonadal men - a clinical research center study. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 81 (1996): 3578-3583.
- Weber, B., Lewicka, S., Deuschele, M., Colla, M., Heuser, I.: Testosterone, androstenedione and dihydrotestosterone concentrations are elevated in female patients with major depression. *Psychoneuroendocrinology* 25.8 (2000): 765-71.
- Weich, S., Slogett, A., Lewis, G.: Social role and the gender difference in rates of the common mental disorders in Britain: a 7-year, population-based cohort study. *Psychological Medicine* 31 (2001): 1055-64.
- Weiner, H.: Perturbing the organism: The biology of stressful experience. University of Chicago Press . 1992.
- Weiss, E. L., Longhurst, J.G., Mazure, C.M.: Childhood Sexual Abuse as a Risk Factor for Depression in Women: Psychosocial and Neurobiological Correlates. *American Journal of Psychiatry* 156.6 (1999): 816-28.
- Whitnall, M.H.: Regulation of the hypothalamic corticotropin-releasing hormone neurosecretory system. *Progress in Neurobiology* 40 (1993): 573-629.
- Williamson, M., Bingham, B., Viau, V.: Central organization of androgen-sensitive pathways to the hypothalamic-pituitary-adrenal axis: Implications for individual differences in responses to homeostatic threat and predisposition to disease, *Progress in Neuro-Pharmacology and Biological Psychiatry*, Volume 29, Issue 8 (2005): 1239-1248.
- Wingfield, J.C., Sapolsky R.M.: Reproduction and resistance to stress: when and how. *Journal of Neuroendocrinology* 15 (2003): 711-724.

Winters, S.J., Medhamurthy, R., Gay, V.L., Plant, T.M.: A comparison of moment to moment and diurnal changes in circulating inhibin and testosterone concentrations in male rhesus monkeys (*Macaca mulatta*). *Endocrinology* 129 (2003): 711-724.

Wong, M.L., Kling, M.A., Munson, P.J., Listwak, S., Licinio, J., Prolo, P., Karp, B., McCutcheon, I.E., Geraciotti Jr., T.D., DeBellis, M.D., Rice, K.C., Goldstein, D.S., Veldhuis, J.D., Chrousos, G.P., Oldfield, E.H., McCann, S.M., Gold, P.W.: Pronounced and sustained central hyperadrenergic function in major depression with melancholic features: relation to hypercortisolism and corticotropin-releasing hormone. *Proceedings of the National Academy of Sciences USA* 97 (2000): 325-330.

Wuttke, W.: Reproduktion. In "Physiologie des Menschen", Schmidt, R., Thews, G., Lang, F. (Eds.), Springer Medizin Verlag, Heidelberg (2000).

Xiao, E., Xia-Zhang, L., Barth, A., Zhu, J., Ferin, M.: Stress and the menstrual cycle quality in the short and long-term response to a five day endotoxin challenge during the follicular phase in the rhesus monkey. *Journal of Clinical Endocrinology Metabolism* 83 (1998): 2454-60.

Yanovski, J.A., Cutler Jr., G.B., Chrousos, G.P., Nieman, L.K.: Corticotropin-releasing hormone stimulation following low-dose dexamethasone administration. *Journal of the American Medical Association* 269 (1993): 2232-2238.

Yesavage, J.A., Davidson, J., Widrow, L., Berger, P.A.: Plasma testosterone levels, depression, sexuality, and age. *Biological Psychiatry* 20 (1985): 199-228.

Young, E.A.: Glucocorticoid cascade hypothesis revisited: role of gonadal steroids. *Depression* 3 (1995a): 20-27.

Young, E.A.: The role of gonadal steroids in hypothalamic-pituitary-adrenal axis regulation. *Critical Reviews in Neurobiology* 9 (1995b): 371-381.

Young, E. A., Midgley, A.R., Carlson N.E., Brown, M.B.: Alteration in the Hypothalamic-Pituitary-Ovarian Axis in Depressed Women. *Archives of General Psychiatry* 57.12 (2000): 1157-62.

Young, E., Korszun A.: Sex, trauma, stress hormones and depression. *Molecular Psychiatry* (2009): 1-6.

Zobel, A.W., Nickel, T., Sonntag, A., Uhr, M., Holsboer, F., Ising, M.: Cortisol response in the combined dexamethasone/CRH test as predictor of relapse in patients with remitted depression: a prospective study. *Journal of Psychiatric Research* 35.2 (2001): 83-94.

## Eidesstattliche Versicherung

Siebertz, Anna

---

Name, Vorname

Ich erkläre hiermit an Eides statt,  
dass ich die vorliegende Dissertation mit dem Thema

### **Reaktion und Habituation auf psychosozialen Stress bei gesunden Probanden in Abhängigkeit von der Regulationsfähigkeit der Stresshormonachse, des Hormonstatus und des Geschlechts**

selbstständig verfasst, mich außer der angegebenen keiner weiteren Hilfsmittel bedient und alle Erkenntnisse, die aus dem Schrifttum ganz oder annähernd übernommen sind, als solche kenntlich gemacht und nach ihrer Herkunft unter Bezeichnung der Fundstelle einzeln nachgewiesen habe.

Ich erkläre des Weiteren, dass die hier vorgelegte Dissertation nicht in gleicher oder in ähnlicher Form bei einer anderen Stelle zur Erlangung eines akademischen Grades eingereicht wurde.

München, den 17.06.2013

Ort, Datum

Unterschrift Doktorandin/Doktorand

## **Lebenslauf**

### **Anna Siebertz**

geb. am 26.09.1978 in München

Konfession: römisch-katholisch

Familienstand: ledig

Vater: Dr. iur. Paul Siebertz

Mutter: Eva Siebertz, geb. Heuner

Bruder: cand. med. Leopold Siebertz

### **Berufstätigkeit**

03/2008-10/2012 Assistenzärztin im Zentrum für psychische Gesundheit, Klinikum Ingolstadt

Ab 11/2012      Assistenzärztin in der Klinik für der Alterspsychiatrie der Psychiatrischen Universitätsklinik Zürich

### **Studium**

1999              Studium der Rechtswissenschaften, Ludwig-Maximilians-Universität München

2000 – 2002      Studium der Humanmedizin, Ludwig-Maximilians-Universität München

2002 – 2007      Fortsetzung des Studiums der Humanmedizin, Technische Universität München

2002              Ärztliche Vorprüfung

2003              Erster Abschnitt der Ärztlichen Prüfung

2006              Zweiter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung

2006 – 2007      Praktisches Jahr:

- Psychiatrische Universitätsklinik Zürich
- Chirurgische Klinik und Poliklinik der Technischen Universität München
- Krankenhaus Barmherzige Brüder München, Innere Abteilung

2007              Dritter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung

### **Auslandsaufenthalt**

1998 – 1999      Sprachkurs an der Universidad Complutense, Madrid

### **Schulbildung**

1985 – 1989      Grundschule an der Haimhauserstrasse, München

1989 – 1998      Humanistisches Maximiliansgymnasium, München

## **Danksagung**

Bedanken möchte ich mich bei allen, die auf ihre Weise zum Gelingen meiner Arbeit beigetragen haben, vor allem bei

Prof. Dr. med. Dr. rer. nat. Dr. h.c. mult. Holsboer für die Möglichkeit an einem so renommierten Institut promoviert zu haben.

Herrn Dr. phil. Marcus Ising für die geduldige, kompetente und langjährige, immer freundliche und humorvolle Betreuung.

Meiner Freundin und Kollegin Frau Dr. med. Anna-Mareike Parchmann, die mich überhaupt erst als weitere Promovierende zur Durchführung der Studie vorschlug.

Frau Hildegard Pfister für ihre sehr hilfreiche und wertvolle Unterstützung bei der statistischen Datenanalyse.

Frau Melanie Huber für ihre gründliche und sehr gewissenhafte Zusammenarbeit bei der praktischen Durchführung der Arbeit.

Meiner Familie und vor allem meiner Patentante Beate Selmer.