

Diplomarbeit

**Auswirkung von SARS-CoV2 / Covid-19-bezogenen
Maßnahmen und Quarantänemodalitäten auf das
Stressniveau in verschiedenen
Bevölkerungsgruppen**

eingereicht von

Robin Andreas Alexi

zur Erlangung des akademischen Grades

Doktor der gesamten Heilkunde

(Dr. med. univ.)

an der

Medizinischen Universität Graz

ausgeführt am

Lehrstuhl für Physiologie

unter der Anleitung von

Ao.Univ.-Prof. Mag. Dr.rer.nat. Andreas Rössler

Univ. FA Priv.-Doz. Dr.med.univ. Christian Fazekas

Graz, am 07.11.2021

Eidesstattliche Erklärung

Ich erkläre ehrenwörtlich, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig und ohne fremde Hilfe verfasst habe, andere als die angegebenen Quellen nicht verwendet habe und die den benutzten Quellen wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen als solche kenntlich gemacht habe.

Graz, am 07.11.2021

Robin Alexi eh

i. Danksagungen

Ich möchte mich herzlichst bei Herrn ao.Univ.-Prof. Mag. Dr.rer.nat. Andreas Rössler für die Betreuung dieser Diplomarbeit sowie bei der unter seiner Leitung stehenden Forschungsgruppe des Lehrstuhls für Physiologie für die angenehme Zusammenarbeit bedanken.

Weiters gilt mein Dank meiner Familie, die mir dieses Studium ermöglicht hat, sowie meinen Freund*innen, die die Studienjahre zu einer unvergesslichen Zeit gemacht haben.

ii. Inhalt

i.	Danksagungen	ii
ii.	Inhalt	iii
iii.	Abkürzungen	vii
iv.	Abbildungsverzeichnis	ix
v.	Tabellenverzeichnis	xi
vi.	Zusammenfassung.....	xii
vii.	Abstract	xiii
1	Einleitung.....	1
1.1	Stress	2
1.1.1	Konzept der Reaktionsspezifität.....	4
1.1.2	Transaktionales Stressmodell nach Lazarus (Coping-Modell).....	4
1.1.3	Allgemeines Adaptationssyndrom nach Selye	6
1.1.4	Psychoendokrines Stressmodell nach Henry	6
1.2	Hormone	7
1.2.1	Synthese.....	7
1.2.2	Transport	8
1.2.3	Rezeptoren.....	9
1.3	Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-Achse	11
1.3.1	Hypothalamus	13
1.3.2	Hypophyse.....	14
1.3.3	Nebenniere.....	18
1.4	Cortisol	21
1.4.1	Biosynthese.....	21
1.4.2	Sekretion und Transport	22
1.4.2.1	Zirkadiane Rhythmik	23

1.4.2.2	Transport.....	24
1.4.3	Physiologische Funktionen	24
1.4.4	Hypercortisolismus	27
1.4.5	Hypocortisolismus	29
1.4.5.1	Primäre Nebennierenrindeninsuffizienz	29
1.4.5.2	Sekundäre Nebennierenrindeninsuffizienz	30
1.4.5.3	Tertiäre Nebennierenrindeninsuffizienz.....	30
1.4.5.4	Adrenogenitales Syndrom.....	31
1.5	Hypothese.....	33
2	Material.....	34
2.1	Geräte	34
2.2	Chemikalien.....	34
2.3	Verbrauchsmaterialien	34
2.4	Spezielle Verbrauchsmaterialien	35
2.5	Software.....	35
3	Methodik.....	36
3.1	Genehmigung.....	36
3.2	Finanzielle Förderung	36
3.3	Studiendesign	36
3.4	Proband*innenkollektiv	36
3.5	Probengewinnung.....	36
3.6	Wissenschaftliche Grundlage.....	37
3.7	Aufbereitung der Proben.....	39
3.7.1	Waschen.....	40
3.7.2	Trocknen.....	40
3.7.3	Schneiden.....	40

3.7.4	Wiegen.....	41
3.7.5	Extraktion.....	42
3.7.5.1	Erste Methanol-Extraktion.....	42
3.7.5.2	Erste Aceton-Extraktion.....	44
3.7.5.3	Zweite Methanol-Extraktion	44
3.7.5.4	Zweite Aceton-Extraktion	45
3.8	Messung mittels ELISA.....	45
3.8.1	ELISA Prinzip.....	45
3.8.1.1	Indirekter ELISA	45
3.8.1.2	Direkter ELISA.....	46
3.8.1.3	Sandwich ELISA.....	46
3.8.1.4	Kompetitiver ELISA.....	47
3.8.2	Cortisol ELISA.....	48
3.8.3	Fotometrische Messung	49
3.8.4	Auswertung ELISA	50
4	Ergebnisse	51
4.1	Gruppe A.....	51
4.1.1	KW 31	53
4.1.2	KW 32	54
4.1.3	KW 33	55
4.2	Gruppe B.....	56
4.2.1	KW 30	58
4.2.2	KW 31	59
4.3	Vergleich Gruppe A und Gruppe B.....	60
4.3.1	Gruppe A Alle KW vs. Gruppe B Alle KW	61
4.3.2	Gruppe A vs. Gruppe B KW 31.....	61

5	Diskussion.....	62
5.1	Primäre Hypothese.....	62
5.2	Sekundäre Hypothese.....	62
5.3	Interpretation der Ergebnisse.....	62
5.3.1	Cortisol Normwerte.....	62
5.3.2	Einflussfaktoren auf die Cortisol-Konzentration im Haar.....	62
5.3.2.1	Haare	62
5.3.2.2	Soziodemographische Faktoren.....	63
5.3.2.3	Suchtmittel.....	63
5.3.2.4	Gesundheitliche Aspekte.....	63
5.3.3	Stress	64
5.4	Limitationen der Studie	65
5.4.1	Studienpopulation.....	65
5.4.2	Methodik	65
5.5	Conclusio und Ausblick.....	66
6	Referenzen	67

iii. Abkürzungen

A	Arteria
Aa	Arteriae
ACTH	Adrenocorticotropin
ADH	Antidiuretisches Hormon, Vasopressin
AGS	Adrenogenitales Syndrom
ANP	Atriales natriuretisches Peptid
bzw	beziehungsweise
C	Celsius
CBG	Cortisol-bindendes Globulin, Transcortin
cm	Zentimeter
Covid-19	Corona-virus-induced-disease 2019
CRH	Corticotropin-releasing-Hormone, Corticoliberin
DHEA	Dehydroepiandrosteron
ELISA	Enzyme-linked Immunosorbent Assay
FSH	Follikelstimulierendes Hormon
g	Gramm
GFR	Glomeruläre Filtrationsrate
GM-CSF	Granulozyten-Makrophagen-Kolonie- stimulierender Faktor
GnRH	Gonadotropin-releasing-Hormone, Gonadoliberin
HMW	Herzminutenvolumen
ICAM	Intercellular adhesion molecule
IL	Interleukin
K ⁺	Kalium
KW	Kalenderwoche
LH	Luteinisierendes Hormon
LS	Lehrstuhl
mg	Milligramm
ml	Milliliter

mm	Millimeter
MSH	Melanozyten-stimulierendes Hormon, Melanotropin
N	Nervus
N ₂	Stickstoff
Na ⁺	Natrium
Ncl	Nucleus
Ncll	Nuclei
pg	Picogramm
POMC	Proopiomelanocortin
rpm	Umdrehungen pro Minute
TRH	Thyreotropin-releasing-Hormone, Thyreoliberin
TSH	Thyreoidea-stimulierendes Hormon, Thyreotropin
u.a.	Unter anderem
V	Vena
VCAM	vascular cell adhesion molecule
WHO	Weltgesundheitsorganisation, World- Health-Organisation
ZNS	Zentrales Nervensystem

Tabelle 1 Abkürzungen

iv. **Abbildungsverzeichnis**

Figur 1 Yerkes-Dodson-Gesetz (Kessler, 2015).....	3
Figur 2 Endokrine Wirkung (Horn, 2020)	8
Figur 3 Schematische Darstellung parakriner bzw. autokriner Wirkung (Horn, 2020)	9
Figur 4 Wirkmechanismus von Steroidhormonen (Silbernagl et al., 2018)	11
Figur 5 Systematik endokriner Regelkreise (Blum and Müller-Wieland, 2018)....	12
Figur 6 Schematische Darstellung neuronaler (1) und neuroendokriner (2) Kommunikation (Anderhuber and Pera, 2012)	16
Figur 7 Hypothalamohypophysäres System (Pape et al., 2019).....	17
Figur 8 Histologischer Feinbau einer Nebenniere vom Menschen (a) (Lüllmann- Rauch and Asan, 2019).....	20
Figur 9 Cortisol und Cortison Biosynthese (Brandenburger and Königshoff, 2018)	22
Figur 10 Zirkadiane Rhythmik von Cortisol und STH; Diurnal und zirkadian sind hier synonym verwendet (Pape et al., 2019).....	23
Figur 11 Cortisol im Plasma im Kontext einer Operation mit nachfolgender Sepsis (Pape et al., 2019).....	24
Figur 12 Cushing-Syndrom (Silbernagl and Lang, 2017).....	29
Figur 13 Ausprägung der Virilisierung von weiblichen Individuen beim AGS nach Prader (Gortner et al., 2018)	31
Figur 14 Auf einem beschrifteten Papier fixierte Haarprobe (Foto: Robin Alexi 20.12.2020)	37
Figur 15 Korrelation zwischen Haar-Cortisol und Cortisol im 24h Urin (Stalder et al., 2012)	38
Figur 16 Haarzyklus (Füeßl and Middeke, 2018).....	39
Figur 17 Schneidevorrichtung (Eigenbau LS (Lehrstuhl) Physiologie Graz) mit Rinnen zu je einem cm Abstand auf einem Holzbrett mit in Tabakpapier eingewickelten, zu je einem cm geschnittenen Haarproben; (Foto: Robin Alexi, 20.12.2020)	41
Figur 18 Beschriftete, mit Haaren gefüllte Reagenzgläser; Pro Haarprobe (die sich im oberen Bereich befindliche Zahl) wurden sechs Proben zu je einem cm Haar von	

"1" (der Kopfhaut zugewandten Seite) bis "6" nummeriert. Foto: Robin Alexi, 09.01.2021)	42
Figur 19 Lagerung der mit einem Gewicht belasteten Proben im Trockenschrank; Foto: Robin Alexi 09.01.2021	43
Figur 20 (Teilweises) Abdampfen des Lösungsmittels unter Stickstoff; Foto: Robin Alexi 15.01.2021.....	44
Figur 21 ELISA – Prinzip (Brandenburger and Königshoff, 2018)	46
Figur 22 Direkter ELISA (Wild, 2013)	46
Figur 23 Sandwich ELISA (Wild, 2013)	47
Figur 24 Kompetitiver ELISA (Van Emon, 2007)	48
Figur 25 Das fotometrische Signal verhält sich indirekt proportional zur Konzentration des Analyten (Wild, 2013)	48
Figur 26 Beschriftung ELISA Protokollblatt, Foto: Robin Alexi 24.04.2021	49
Figur 27 Beispiel Datenausgabe Fotometer	50
Figur 28 Gruppe A alle KW: Dargestellt sind Mittelwert und 95% Konfidenzintervall	51
Figur 29 Gruppe A KW 31: Dargestellt sind Mittelwert und 95% Konfidenzintervall	53
Figur 30 Gruppe A KW 32: Dargestellt sind Mittelwert und 95% Konfidenzintervall	54
Figur 31 Gruppe A KW 33: Dargestellt sind Mittelwert und 95% Konfidenzintervall	55
Figur 32 Gruppe B Alle KW: Dargestellt sind Mittelwert und 95% Konfidenzintervall	57
Figur 33 Gruppe B KW 30: Dargestellt sind Mittelwert und 95% Konfidenzintervall	58
Figur 34 Gruppe B KW 31: Dargestellt sind Mittelwert und 95% Konfidenzintervall	59
Figur 35 Haar-Cortisol eines Patient*innenkollektives mit Cushing-Syndrom im Vergleich mit einer gesunden Kontrollpopulation (Thomson et al., 2010)	64

v. Tabellenverzeichnis

Tabelle 1 Abkürzungen	viii
Tabelle 2 Geräte	34
Tabelle 3 Chemikalien	34
Tabelle 4 Verbrauchsmaterialien	35
Tabelle 5 Spezielle Verbrauchsmaterialien.....	35
Tabelle 6 Software	35
Tabelle 7 Tukey-Test Gruppe A alle KW	52
Tabelle 8 Tukey-Test Gruppe A KW 31	54
Tabelle 9 Tukey-Test Gruppe A KW 31	55
Tabelle 10 Tukey-Test Gruppe A KW 33	56
Tabelle 11 Tukey-Test Gruppe B alle KW	58
Tabelle 12 Tukey-Test Gruppe B KW 30	59
Tabelle 13 Tukey-Test Gruppe B KW 31	60
Tabelle 14 Šidák-Test Gruppe A alle KW vs. Gruppe B alle KW	61
Tabelle 15 Šidák-Test Gruppe A KW 31 vs. Gruppe B KW 31	61

vi. Zusammenfassung

Einleitung: Die Gegebenheiten der Covid-19-Pandemie wie Maßnahmenpakete und Angst vor der Erkrankung selbst, hatten negative Auswirkungen auf die psychische Gesundheit der Bevölkerung, sodass unter Verwendung subjektiver, psychologischer Fragebögen eine Zunahme von u.a. Schlaflosigkeit, Depression und Angstzuständen beobachtet werden konnte (Rodríguez-Fernández et al., 2021). Neben der Allgemeinbevölkerung war insbesondere medizinisches Personal betroffen (Mahmud et al., 2021). Ziel dieser Studie ist es, das psychosoziale Belastungsniveau von Personen mit Covid-19-Kontakt unter besonderer Berücksichtigung von Gesundheitspersonal auf Covid-19-Stationen erstmals durch Messung des biologischen Stressparameters Cortisol in Haarproben objektiv zu quantifizieren.

Methodik: Im Zeitraum 18.06.2020 – 15.08.2020 wurden Haarproben von 396 freiwilligen Proband*innen, von denen 62 im Rahmen dieser Diplomarbeit genauer untersucht wurden, am Hinterkopf entnommen. In weiterer Folge wurden Lipide wie das Steroidhormon Cortisol unter Verwendung von Methanol als Lösungsmittel aus den Haarproben extrahiert, sodass eine quantitative Bestimmung des Stressparameters Cortisol mithilfe von ELISA erfolgen konnte. Die statistische Analyse wurde mit dem Programm GraphPad Prism 9 durchgeführt.

Ergebnisse: Zwischen den untersuchten Studienpopulationen „Personen der Allgemeinbevölkerung mit Covid-19-Kontakt“ (Gruppe A) und „Gesundheitspersonal einer Covid-19-Station“ (Gruppe B) konnten keine signifikanten Unterschiede bezüglich der Haar-Cortisol-Konzentrationen festgestellt werden. Innerhalb der Subgruppen Gruppe A alle KW und Gruppe B KW 31 konnte jedoch gezeigt werden, dass die Haar-Cortisol-Spiegel zum Beginn des Beobachtungszeitraumes signifikant höhere Werte aufwiesen als sechs Monate danach.

Conclusio: Die Ergebnisse sprechen für ein erhöhtes Belastungsniveau zu Beginn der Covid-19-Pandemie sowie für eine bis hin zum Ende des Beobachtungszeitraumes wachsende Resilienz beider Gruppen bezüglich der mit Covid-19 assoziierten Gegebenheiten. Trotzdem bedarf es weiterer Studien mit ausreichend großen Studienpopulationen, um die psychosoziale Belastung der Covid-19-Pandemie verschiedener Bevölkerungsgruppen quantitativ einschätzen und gesundheitspolitisch adäquat reagieren zu können.

vii. Abstract

Introduction: The situation surrounding the COVID-19 pandemic such as measures taken to curtail the spread of the virus and fear of being infected took a toll on the psychological wellbeing of the populace which meant that through the use of subjective, psychological questionnaires an increase in the prevalence of insomnia, depression and anxiety could be observed (Rodríguez-Fernández et al., 2021). Medical personnel was hit especially hard (Mahmud et al., 2021). The goal of this study is to quantify the stress people who are in contact with Covid-19 are exposed to, with a special emphasis being placed on medical workers deployed in hospital wards dealing with the virus. Their stress levels will be measured through quantising the levels of cortisol present in strands of hair.

Methods: During the time periode between 18.06.2020 and 15.08.2020 a total of 396 hair samples were taken from the backs of volunteers' heads of which 62 will be looked at as part of this paper. Subsequently lipids such as the hormonal steroid cortisol were extracted from the samples through the use of the solvent methanole which enabled an ascertainment of the cortisol levels by utilizing ELISA. The statistical analysis was performed using the program GraphPad Prism 9.

Results: No significant differences between the observed groups of 'people of the general populace with exposure to COVID-19' (Group A) and 'medical personnel working at a COVID-19 hospital ward' (Group B) could be detected regarding the concentrations of cortisol in their respective hair samples. However, the samples of the participants of Group A all calendar weeks as well as the samples of Group B calendar week 31 exhibited significantly higher levels of cortisol at the start of observation as opposed to six months after the conclusion of the observation period.

Conclusion: These results suggest a higher level of exposure to stress during the beginning of the COVID-19 pandemic as well as a growing resilience among both groups regarding the effects associated with it. Still, further research with a bigger sample size of participants is needed to quantitatively ascertain the psychosocial stress placed on different parts of the population by the COVID-19 pandemic and to provide information needed for health administrators to act adequately.

1 Einleitung

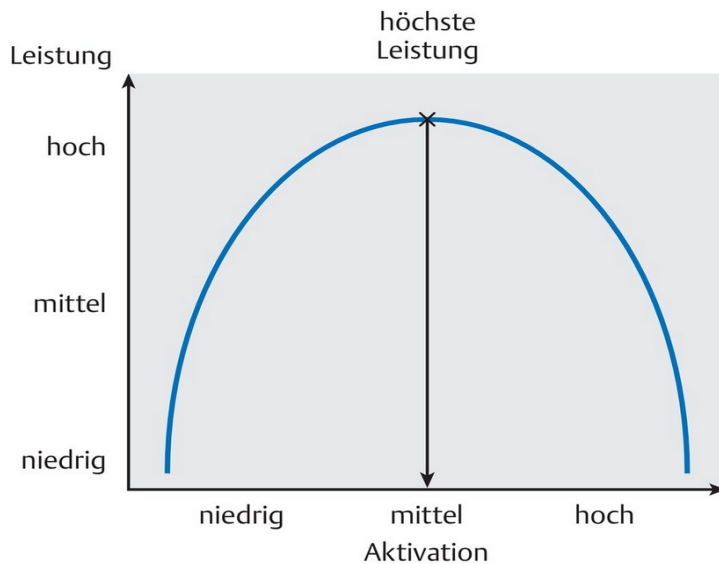
Am 31. Dezember 2019 meldete die Wuhan Municipal Health Commission der Weltgesundheitsorganisation (WHO, World-Health-Organisation) Fälle einer bis dato noch unbekanntem Lungenentzündung (WHO, 2020e). Bis zum 03. Jänner 2020 wurden der WHO 44 Fälle dieser neuartig erscheinenden Krankheit gemeldet. Die Ursache blieb weiterhin unklar (WHO, 2020c). Aus Proben des Respirationstraktes von Erkrankten konnte ein neuartiger Erreger als „novel coronavirus“ (noV) beziehungsweise SARS-CoV2 identifiziert und am 07. Jänner 2020 von chinesischen Wissenschaftler*innen isoliert werden (WHO, 2020a). Auf die Publizierung der Gensequenz durch chinesische Behörden am 12. Jänner 2020 folgte am 13. Jänner 2020 bereits die Meldung des ersten bestätigten Falles außerhalb Chinas durch das zuständige Amt in Thailand. Dabei habe es sich um eine reisende Person aus Wuhan gehandelt (WHO, 2020d). Nur knapp zwei Monate später rief der WHO-Generaldirektor Dr. Tedros Adhanom Ghebreyesus die durch das noV ausgelöste Erkrankung Covid-19 („Corona-Virus-Induced-Disease 2019“) am 11. März 2020 als eine globale Pandemie aus. Bis zu diesem Tag wurden weltweit in 114 Ländern aufsummiert über 118.000 nachweislich infizierte Fälle an die WHO gemeldet (WHO, 2020b). Als Konsequenz auf die weltweit steigenden Infektionszahlen wurden je nach Staat und Region Maßnahmen gesetzt. Als wirksam erwiesen sich vor allem die Einhaltung eines Mindestabstandes von über einem Meter sowie das Tragen eines Mund-Nasen-Schutzes (Chu et al., 2020). Weiters konnte gezeigt werden, dass die Setzung von Quarantänemaßnahmen maßgeblich zu einer Reduktion der effektiven Reproduktionszahl und folglich zu einer Verringerung der Transmission von SARS-CoV2 führte (Madubueze et al., 2020). Positive Effekte der beispielhaft erwähnten, gesetzten Maßnahmen zur Verringerung der Gefahr einer Infektion mit SARS-CoV2 auf die physische Gesundheit sind im Kontext der möglichen gesundheitlichen Risiken der Erkrankung Covid-19 aus dieser Ausführung ableitbar. In die Aufarbeitung einer Pandemie sollten jedoch nicht nur Aspekte einer physischen Gesundheit Beachtung finden. Im Zuge einer Pandemie kann auch die psychische Gesundheit eines Menschen, beispielsweise in Form von Stress, Angst oder gar Depression beeinträchtigt werden (Salari et al., 2020). Bislang wurde das Belastungsniveau

während der Covid-19-Pandemie lediglich im Zuge psychologischer Fragebögen erhoben. Die Aufarbeitung dieser Studien ließ die Schlussfolgerung zu, dass die Verbreitung des Corona-Virus zu einer Beeinträchtigung der psychischen Gesundheit führt (Salari et al., 2020, Mahmud et al., 2021, Dong et al., 2021). Die aus (psychischen) Belastungen resultierende physiologische Stressreaktion lässt sich in Form eines erhöhten Cortisol-Spiegels objektiv nachweisen (Blum and Müller-Wieland, 2018).

Ziel dieser Arbeit ist es, das Belastungs- bzw. Stressniveau von Personen mit Covid-19-Kontakt während der Pandemie zu erheben und in Form von Cortisol-Messungen im Haar als biologischen Stressparameter zu quantifizieren. Aufgrund der aus psychologischen Fragebögen bereits bekannten subjektiven mentalen Belastung von Gesundheitspersonal (Mahmud et al., 2021, Kunz et al., 2021) wird auf diese Personengruppe besonders eingegangen indem die Haarproben von Mitarbeiter*innen einer Covid-19-Station untersucht werden.

1.1 Stress

„Stress ist eine Anpassungsreaktion des Organismus (Stressreaktion) auf Reize (Stressoren)“ (Kessler, 2015). Der Begriff Stress bezeichnet also eine Reaktion auf Einflüsse, die eine Adaptation des Organismus auf solche erforderlich machen und dem Erhalt des Gleichgewichtszustandes (Homöostase) dient. Können die aufgetretenen Anforderungen bewältigt und kompensiert werden, so spricht man von Eustress, einem „gesunden“ Stress (Kessler, 2015). Diese Stressform trägt durch Steigerung der Leistungsfähigkeit zur Erfüllung der Ziele von Individuen bei und ist demnach als positiv einzuordnen, wie auch die Wortherkunft aus dem griechischen „Eu“, das so viel wie „gut“ bedeutet, suggeriert (Selye, 1975). Laut dem Yerkes-Dodson-Gesetz (*Figur 1*) ist ein gewisses Maß an Funktionsanregung des Organismus, wie es beispielsweise bei der Konfrontation mit einem Stressor der Fall ist, sogar notwendig, um eine maximale Leistungsfähigkeit erreichen zu können (Kessler, 2015).



Figur 1 Yerkes-Dodson-Gesetz (Kessler, 2015)

Dabei fällt das Leistungsniveau bei zu großer bzw. zu geringer Erregung ab, wie die graphische Darstellung des Gesetzes in *Figur 1* zeigt (Schütz, 2010).

Dem Eustress gegenüber steht der Begriff des krankhaften Distress, bei dem der Organismus nicht mehr in der Lage ist, eine ausreichende Resistenz gegenüber relativ zu „starken“ Stressoren in Form einer adäquaten Anpassungsreaktion zu generieren. Ob ein Stressor und die damit verbundene Stressreaktion letztendlich zu einer krankhaften Veränderung führt, hängt von der individuellen Vulnerabilität bzw. Diathese (Veranlagung, Disposition) im Wechselspiel mit der Belastung durch den Stressor ab. Diese Gegebenheit wird als Diathese-Stress-Modell bezeichnet. Die individuelle Vulnerabilität ist eng mit der psychischen Elastizität (Resilienz), die eine protektive Funktion einnimmt, verknüpft. Individuen mit einer ausgeprägten Resilienz akzeptieren das Vorhandensein von für sie unangenehmen Stressoren, streben nach der Formulierung und Durchführung adäquater Bewältigungsstrategien im Sinne eines „aktiven Copings“ und glauben an eine langfristige Verbesserung der jeweiligen Situation. Dahingegen wird durch bestimmte Aspekte von Stressoren, welche problemlos auf die Covid-19-Pandemie übertragen werden können, die Durchführung einer Stressreaktion wahrscheinlicher. Zu diesen zählen unter anderem eine geringe Kontrollierbarkeit (Die Beendigung einer Pandemie liegt nur bedingt in den Händen jeder einzelnen Person), eine geringe Vorhersagbarkeit (Wann endet die Pandemie? Wann kann wieder ein „normales“ Leben stattfinden?), eine hohe persönliche Relevanz (aus der

Pandemie und den Maßnahmen zur Eindämmung resultierenden, möglichen gesundheitlichen/wirtschaftlichen Folgen) sowie eine große Unerwünschtheit (Beispielsweise der Verlust einer*eines Angehörigen im Kontext der Covid-Pandemie) (Kessler, 2015). Die Relevanz solcher Aspekte von Stressoren wird anhand einer im August 2020 publizierten Studie, bei der ein signifikanter Unterschied des Belastungsniveaus von Mitarbeiter*innen im italienischen Gesundheitswesen während der Pandemie im Vergleich zur Belastung einer vergleichbaren Population vor dem weltweiten Ausbruch von Covid-19 gezeigt werden konnte, deutlich. Involvierte Mitarbeiter*innen gaben eine erhöhte, arbeitsbedingte psychische Belastung mit zum Teil somatischen Manifestationen an (Barello et al., 2020). Je nach individueller Konstitution können also verschiedenste Faktoren einen Stressor darstellen. Grundsätzlich wird zwischen physischen Stressoren wie Schlafmangel oder Schmerz und psychischen Stressoren, zu denen beispielsweise sowohl Leistungsdruck als auch der Tod einer*eines Angehörigen zählen, differenziert (Kessler, 2015). Um die Komplexität von „Stress“ zu erfassen, haben sich in der Vergangenheit mehrere verschiedene Stressmodelle etabliert, von denen die bekanntesten im Folgenden beschrieben werden.

1.1.1 Konzept der Reaktionsspezifität

Das Konzept der Reaktionsspezifität besagt, dass durch Stressoren ausgelöste Stressreaktionen Auswirkungen auf die verschiedensten Organsysteme haben können. Laut der individualspezifischen Hypothese des Konzepts (*Individualstereotypie*) ist es möglich, dass verschiedene Individuen unterschiedliche Reaktionen auf einen identen Reiz zeigen. Während beispielsweise eine Prüfungssituation bei einem Individuum zu gastrointestinalen Beschwerden führt, könnten bei einer anderen Person Kopfschmerzen dominieren. Reagieren alle Menschen gleich auf eine Situation wie etwa einem Erschrecken durch einen plötzlich eintretenden, lauten akustischen Reiz, so spricht man von der reizspezifischen Hypothese (*Situationsstereotypie*) (Kessler, 2015).

1.1.2 Transaktionales Stressmodell nach Lazarus (Coping-Modell)

Das transaktionale Stressmodell nach dem US-amerikanischen Psychologen Lazarus ist ein psychologisches Stressmodell, das klar zwischen Stressor und Stressreaktion differenziert. Bei diesem Modell nimmt nicht der Stressor, sondern die individuelle Bewertung des Stressors, die laut Lazarus erst zu einer

Stressreaktion führt, eine zentrale Rolle ein (Kessler, 2015). In weiterer Folge soll eine als subjektiv stressig empfundene Situation stets als ein dynamischer, sich entfaltender und keinesfalls statischer Prozess beschrieben werden (Folkman and Lazarus, 1985). Die Dynamik solch eines Prozesses zur Stressbewältigung wird anhand des dreistufigen „Coping-Modells“ von Lazarus, was so viel wie „Bewältigungs-Modell“ bedeutet, veranschaulicht:

- I. **Primäre Bewertung („primary appraisal“):** Bei Auftreten eines Stressors erfolgt als Akutreaktion eine Evaluierung, ob überhaupt eine relevante, potenziell bedrohliche Situation vorliegt. Dabei kann die Bewertung einer identen Situation von zwei unterschiedlichen Individuen voneinander abweichen. Situationen, die eine Person als positiv und erfreulich empfindet, werden von einer anderen Person möglicherweise als negativ und potenziell bedrohlich eingestuft.
- II. **Sekundäre Bewertung („secondary appraisal“):** Die sekundäre Bewertung findet erst statt, sobald ein Stressor subjektiv als potenziell bedrohlich klassifiziert wird. Es wird überprüft, ob genügend Ressourcen zur Bewältigung der Situation vorhanden sind bzw. rekrutiert werden können. Ist dies nicht der Fall, wird eine Stresssituation mit einer vorläufigen Bewältigungsstrategie zur Ausbildung einer Resistenz gegenüber dem Stressor initiiert (Coping). Lazarus differenziert zwischen *problemorientierten Strategien*, die eine Eliminierung oder zumindest eine Verbesserung der Situation zum Ziel haben, und *emotionsorientierten Strategien*, die sich dem Abbau der durch den Stressor entstandenen Emotionen widmen, ohne dabei jedoch die Ursache zu bekämpfen. Eine konkrete Strategie könnte beispielsweise das kognitive Coping sein. Dabei wird durch reflektiertes Nachdenken und Planen versucht, eine Stresssituation problem- bzw. emotionsorientiert zu meistern.
- III. **Neubewertung („reappraisal“):** Die Frage, ob die primär angewandte Bewältigungsstrategie zielführend war und somit zur Bewältigung der Stresssituation geführt hat, wird im Zuge einer Neubewertung beantwortet. Dadurch kann bei Erfolg die Strategie beibehalten bzw. die Adaptationsreaktion beendet werden. Bei einer nicht zufriedenstellenden

Krisenbewältigung ermöglicht die Neubewertung eine Optimierung der Herangehensweise (Kessler, 2015, Schütz, 2010).

1.1.3 Allgemeines Adaptationssyndrom nach Selye

Das vom Biochemiker, Mediziner und Hormonforscher Hans Selye postulierte Allgemeine Adaptationssyndrom ist ein Modell, welches den schematischen Ablauf einer chronischen Stressreaktion beschreibt. Laut Selye ist die Antwort eines Organismus auf einen Reiz nicht spezifisch für einen jeweiligen Stressor. Die chronische Stressreaktion unterliegt also unabhängig vom Reiz immer der gleichen Systematik, die sich wie das Coping-Modell von Lazarus auch in drei aufeinanderfolgende Phasen gliedert. Dabei liegt der Fokus auf biologischen Parametern während emotionale Aspekte nicht berücksichtigt werden.

- I. **Alarmphase:** Als ein akuter Versuch zur Wiederherstellung der Homöostase kommt es zu Beginn der Stressreaktion primär zu einer Aktivierung des sympathischen Nervensystems mit folglich dominierender Ausschüttung von Katecholaminen.
- II. **Widerstandsphase:** Die Widerstandsphase steht im Zeichen einer Energiebereitstellung. Zu diesem Zweck wird erst Corticotropin-Releasing-Hormone (CRH, Corticoliberin), dann Adrenocorticotropin (ACTH) und in weiterer Folge Cortisol sezerniert. Der Sekretionsvorgang sowie die Funktionen von Cortisol werden im Kontext der dafür notwendigen regulatorischen Schritte an späterer Stelle beschrieben.
- III. **Erschöpfungsphase:** Die Erschöpfungsphase tritt ein, sobald die Widerstandsphase nicht mehr aufrechterhalten werden kann und die vorhandenen Ressourcen nicht mehr ausreichend sind, um die erhöhte Hormonproduktion der vorherigen Phase fortzusetzen (Kessler, 2015).

1.1.4 Psychoendokrines Stressmodell nach Henry

Im Gegensatz zum Allgemeinen Adaptationssyndrom bezieht das Psychoendokrine Stressmodell emotionale Faktoren mit ein und schreibt diesen eine zentrale Rolle zu. Demnach lösen Stressoren bei Individuen Emotionen hervor, die in weiterer Folge zu einer emotionsspezifischen Hormonsekretion führen. So führen Ärger zur Sekretion von Noradrenalin und Testosteron, Furcht zu einem Anstieg des Adrenalins und ein Kontrollverlust im Sinne einer Depression zu einem Rückgang von Testosteron während Cortisol vermehrt ausgeschüttet wird (Kessler, 2015). Das

endokrine System ist mit der Sekretion von Hormonen demnach ein essenzieller Bestandteil der Stressphysiologie.

1.2 Hormone

Die sich im menschlichen Körper befindlichen Zellen vollziehen für ihren jeweiligen Zelltyp mehr oder weniger spezifische Aufgaben wobei ihre Funktionen im Kontext des gesamten Organismus abgestimmt werden müssen. Um die Koordination der Zellen zu gewährleisten, bedarf es Möglichkeiten zur Weitergabe von Informationen zwischen ihnen. Diese bestehen einerseits in Form elektronischer Informationssysteme wie vom Nervensystem verwendet, andererseits im Zuge chemischer Informationssysteme wie etwa bei der Weitergabe von Informationen mithilfe von Hormonen. Das Wort „Hormon“ stammt vom griechischen *horman* ab und bedeutet so viel wie „antreiben“ (Horn, 2020). Setzt man die sprachwissenschaftliche Bedeutung der Herkunft des Wortes Hormon in Relation zu biologischen Informationssystemen ergibt sich deren Funktion als Stoffe, die in der Lage sind, Zellen zur Ausführung bestimmter Vorgänge zu bewegen bzw. „anzutreiben“. Um einen hormonellen Informationsaustausch zu ermöglichen, bedarf es mehrerer Komponenten wie etwa der Synthese von Hormonen, deren Transport sowie schlussendlich spezifischer Rezeptoren zur Aufnahme von Informationen (Pape et al., 2019).

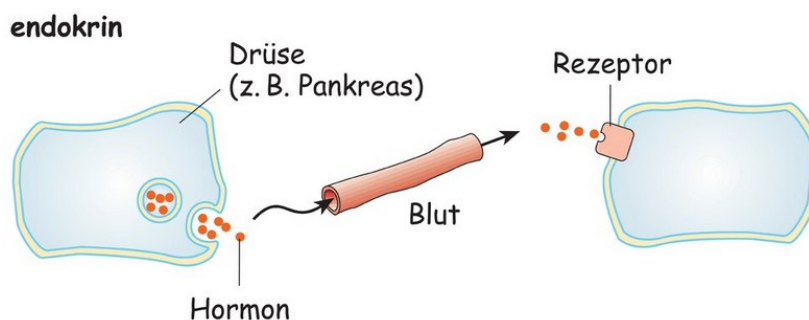
1.2.1 Synthese

Die Synthese von Hormonen geschieht einerseits in spezialisierten endokrinen Drüsen wie Hypophyse und Nebennieren, andererseits in Form eines diffusen endokrinen Systems, das aus in verschiedensten Gewebetypen lokalisierten, endokrinen Zellen besteht. An dieser Stelle erwähnt seien beispielhaft die ANP (Atriales natriuretisches Peptid)-Produktion des Herzens sowie das Fettgewebe, welches mit der Bildung von über 100 verschiedenen Hormonen zu den größten Hormonproduzenten im menschlichen Organismus zählt (Pape et al., 2019). Je nach Struktur und chemischen Eigenschaften werden Hormone in Peptidhormone, Steroidhormone und Aminosäuren-Derivate eingeteilt. Die Synthese der aus einer variablen Anzahl von Aminosäuren bestehenden Peptidhormone wie dem Insulin, das in den Beta-Zellen der Langerhans'schen Inseln der Bauchspeicheldrüse (Pankreas) produziert wird, erfolgt analog einer Proteinbiosynthese. Aufgrund ihrer hydrophilen Eigenschaften wird eine zusätzliche lipophile Signalsequenz, die sich

vor dem „Bauplan“ für das Hormon auf der DNA befindet, zur Ausschleusung der synthetisierten Hormone aus der Zelle benötigt (Horn, 2020). Im Gegensatz dazu erfolgt die Synthese der lipophilen Steroidhormone auf Basis eines Lipides, dem Cholesterin. Aus einem von Cholesterin gebildeten Grundgerüst entstehen in mehreren, vom jeweiligen zu synthetisierenden Hormon abhängigen enzymatischen Schritten die Steroidhormone, zu denen u.a. die Hormone der Nebennierenrinde zählen (Pape et al., 2019). Die Hormone der Klasse der Aminosäuren-Derivate entstehen, indem einzelne Aminosäuren chemisch modifiziert werden, wobei meist die Aminosäure Tyrosin als Ausgangspunkt dient. Vertreter dieser Klasse sind zum Beispiel die hydrophilen Katecholamine Adrenalin und Noradrenalin sowie die lipophilen Schilddrüsenhormone (Horn, 2020)

1.2.2 Transport

Die Notwendigkeit sowie die Art des Transportes hängen von der Distanz zwischen Syntheseort und Ziel-Rezeptor sowie von den chemischen Eigenschaften in Bezug auf die Löslichkeit eines Hormons ab.

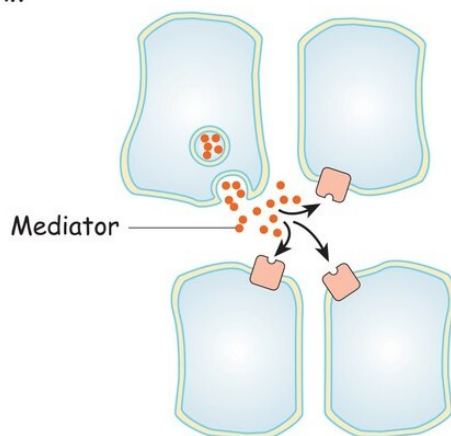


Figur 2 Endokrine Wirkung (Horn, 2020)

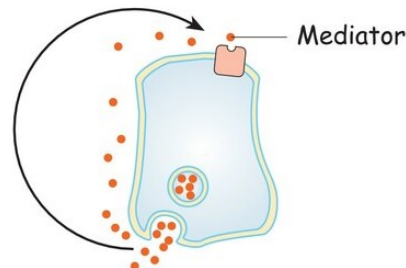
Sind Hormone aufgrund anatomischer Aspekte dazu gezwungen, ihren Ziel-Rezeptor über den Blutweg erreichen zu müssen, bezeichnet man ihre Wirkweise als *endokrine Wirkung* wie schematisch in *Figur 2* anhand der endokrinen Wirkung des Pankreas dargestellt (Horn, 2020). Dabei variieren die Transportmechanismen je nach chemischer Zusammensetzung der zu transportierenden Stoffe. Lipophile Hormone weisen als unpolare Stoffe eine unzureichende Löslichkeit in Wasser auf und müssen daher für einen Transport im Blut an Transportproteine, welche teilweise spezifisch für das jeweilige Hormon sind, gebunden werden. Da meist nur ungebundene Hormone eine aktiv wirksame Form darstellen, kann die Bindung an Transportproteine als eine zirkulierende Speicherform betrachtet werden. Die biologische Halbwertszeit der lipophilen Hormone bewegt sich im Bereich von

Stunden bis Tage, womit sie deutlich länger im Blut verweilen als hydrophile Hormone. Diese hingegen sind im Blut jedoch gut löslich, benötigen daher auch nicht zwingend Transportproteine. Um ihre Minuten bis Stunden betragende biologische Halbwertszeit zu erhöhen, werden ausgewählte hydrophile Hormone dennoch an Transportproteine gebunden, da durch diese die Hormone vor zu raschem Abbau geschützt werden können. Neben der endokrinen Wirkung bestehen mit den in *Figur 3* dargestellten parakrinen und autokrinen Wirkungen Wirkweisen, bei denen auf Grund einer sehr geringen Distanz zwischen Synthese- bzw. Sekretionsort und Rezeptor kein Transport über dem Blutweg benötigt wird.

parakrin



autokrin



Figur 3 Schematische Darstellung parakriner bzw. autokriner Wirkung (Horn, 2020)

Dabei gelangen Hormone von ihrem Sekretionsort via Diffusion zu einem Rezeptor, der sich an derselben (autokrine Wirkung) bzw. an einer benachbarten Zelle (parakrine Wirkung) befindet (Pape et al., 2019).

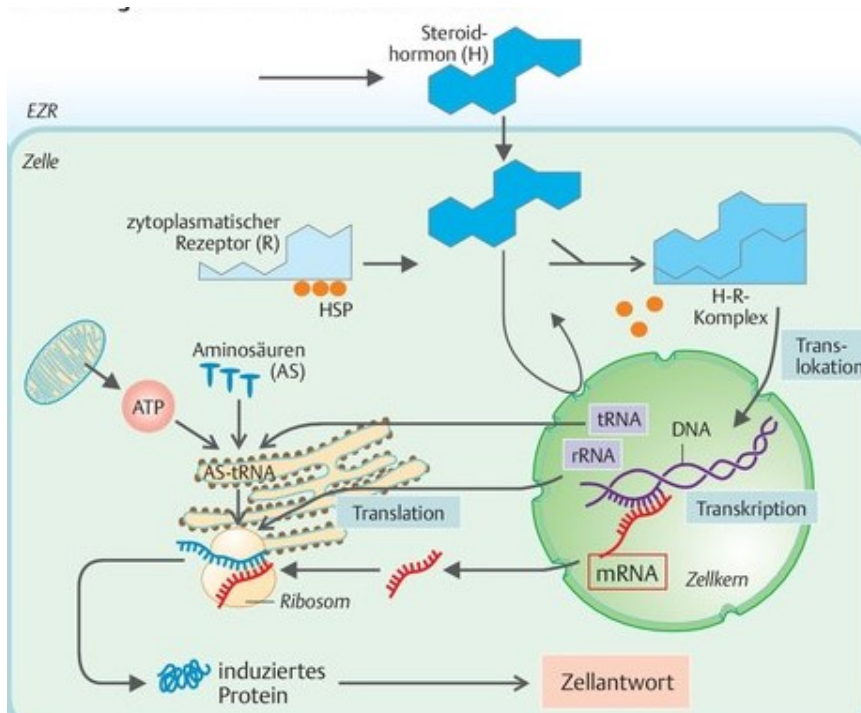
1.2.3 Rezeptoren

Prinzipiell weisen Rezeptoren sowohl eine Erkennungsfunktion zur Detektion von Botenstoffen wie Hormonen als auch eine Signalfunktion zur Vermittlung von Informationen nach Bindung eines Botenstoffes auf. Rezeptoren sind also Proteinkomplexe, die Hormone erkennen und anschließend ein entsprechendes

Signal generieren (Pape et al., 2019). Betrachtet man die Hormone mit deren vielfältigen Eigenschaften, erscheint es naheliegend, dass es für verschiedene Hormone auch unterschiedliche Rezeptortypen geben muss. Grundsätzlich lassen sich die Hormonrezeptor-Typen I-IV differenzieren, wobei Typ I-III-Rezeptoren mit hydrophilen Hormonen und Typ IV Rezeptoren mit lipophilen Hormonen interagieren. Da hydrophile Hormone die hauptsächlich aus Lipiden aufgebaute Zellmembran nicht ohne weiteres überwinden können, sind deren Rezeptoren membranständig, wodurch ein Andocken von entsprechenden Hormonen ermöglicht wird, ohne dass sie in die Zellen eindringen müssen. Im Gegensatz dazu sind Typ IV Rezeptoren intrazellulär lokalisiert, wo sie von lipophilen Hormonen nach Passage der Zellmembran erreicht werden können.

- **Typ I:** Beim Typ I- Rezeptor fungieren Enzyme als Rezeptoren. Nach einer Bindung werden sie selbst aktiv und produzieren auf ihrer dem Zytoplasma zugewandten Seite einen zusätzlichen Botenstoff, welcher in weiterer Folge direkt bzw. als Ausgangspunkt einer Signalkaskade einen Effekt zur Folge hat. Ein Beispiel wäre der Insulin-Rezeptor.
- **Typ II:** Sobald Ionenkanäle Rezeptoreigenschaften annehmen, spricht man von Typ II-Rezeptoren. Werden diese durch einen Botenstoff aktiviert, öffnen sie sich und ermöglichen so einen Ionenstrom zwischen Intra- und Extrazellulärraum (Horn, 2020). Nikotinische Acetylcholin-Rezeptoren an der motorischen Endplatte führen so zur Initiation einer Muskelkontraktion (Behrends et al., 2016).
- **Typ III:** Typ III-Rezeptoren weisen als Besonderheit eine Kopplung mit einem „G-Protein“ auf. Nach einer Rezeptor-Bindung kommt es zu einer Konformitätsänderung der G-Proteine, wodurch eine intrazelluläre Signalkaskade in Gang gesetzt wird. Auf diesem Weg vollziehen u.a. Katecholamine ihre Wirkung (Horn, 2020).
- **Typ IV:** Lipophile Hormone gelangen durch die Zellmembran zu den intrazellulär gelegenen Typ IV-Rezeptoren. Diese können sich sowohl im Zytoplasma selbst als auch im Zellkern befinden. Steroidhormone wie Cortisol und Testosteron binden an ein zytoplasmatisches Rezeptorprotein, von welchem sich ein HSP (heat shock protein) abspaltet. Daraufhin vollzieht der Hormon-Rezeptorprotein-Komplex (in *Figur 4* mit H-R-Komplex

abgekürzt) eine Translokation in den Zellkern, wo er zu einer erhöhten bzw. verminderten Transkription bestimmter Gene führt und so wie in *Figur 4* dargestellt eine Zellantwort auslöst.



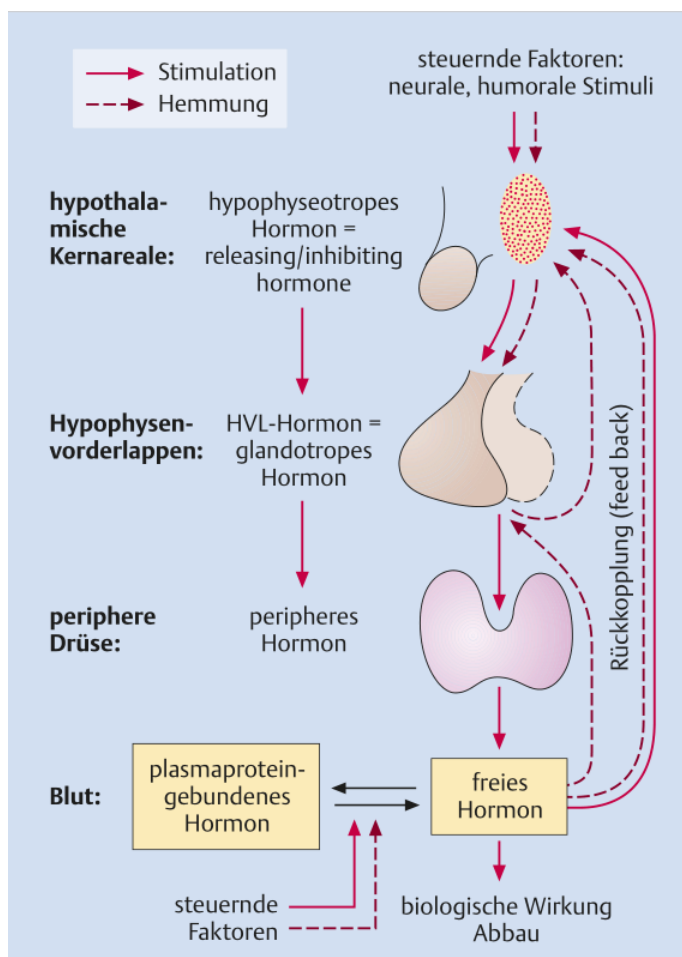
Figur 4 Wirkmechanismus von Steroidhormonen (Silbernagl et al., 2018)

Andere lipophile Hormone wie zum Beispiel das Schilddrüsenhormon Triiodthyronin entfalten ihre Wirkung, indem sie direkt an sich im Zellkern befindliche Rezeptoren binden und dort wie die Steroidhormone die Funktion der Zelle auf DNA-Ebene beeinflussen (Silbernagl et al., 2018).

1.3 Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-Achse

Die Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-Achse beschreibt die Interaktionen zwischen Hypothalamus, Hypophyse und Nebennierenrinde in Form eines endokrinen Regelkreises. Als übergeordnetes Organ dieser hierarchisch organisierten endokrinen Achse sezerniert der Hypothalamus „releasing (Liberine)- und Inhibiting (Statine)-Hormone“, welche als hypophyseotrope Hormone die Funktion der Adenohypophyse (Hypophysenvorderlappen) steuern. Während Liberine einen stimulierenden Einfluss im Sinne einer Feedforward-Stimulation auf die Adenohypophyse ausüben, haben die Statine des Hypothalamus eine inhibierende Funktion. Die von der Adenohypophyse in weiterer Folge sezernierten glandotropen Hormone (Tropine) wirken auf untergeordnete periphere endokrine

Drüsen wie die Nebennierenrinde und regulieren dort die Bildung von Hormonen. Gleichzeitig wird die Produktion des jeweiligen Liberins im Hypothalamus im Zuge einer negativen Rückkopplung gehemmt. Als die der Hypophyse untergeordneten Organe befinden sich die peripheren Hormondrüsen wie Schilddrüse und Nebennieren am unteren Ende der endokrinen Hierarchie. Die dort sezernierten Hormone führen über eine negative Rückkopplung zur Hemmung der Aktivität von Adenohypophyse und Hypothalamus in Bezug auf den jeweiligen Regelkreis. Zusätzliche Regulationsmöglichkeiten bestehen in Form von neuronalen und humoralen Stimuli (Blum and Müller-Wieland, 2018). Die beschriebene Systematik eines endokrinen Regelkreises wird in der nachfolgenden *Figur 5* schematisch zusammengefasst.



Figur 5 Systematik endokriner Regelkreise (Blum and Müller-Wieland, 2018)

Bezugnehmend auf die Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-Achse wird auf hypothalamischer Ebene das Liberin CRH (Corticotropin-Releasing Hormon) sezerniert. Dieses führt gemeinsam mit dem Anti-diuretischen-Hormon

(ADH) zu einer synergistischen Spaltung von Propiomelanocortin (POMC), aus welcher unter anderem das Tropic Adrenocorticotropin (ACTH) hervorgeht. Schließlich gelangt ACTH über den Blutweg zur Nebennierenrinde und reguliert deren Funktion (Pape et al., 2019).

1.3.1 Hypothalamus

Die anatomische Einordnung des Hypothalamus, der als Teil des Gehirns ca. 1% dessen Masse ausmacht, erfolgt im Diencephalon (Zwischenhirn) ventral des Thalamus, von welchem er durch den Sulcus hypothalamicus abgegrenzt wird. Gleichzeitig beteiligt er sich an der Bildung der Seitenwand des III. Ventrikels (Schünke et al., Blum and Müller-Wieland, 2018). An seiner Basis befindet sich mit der stark vaskularisierten Eminentia mediana eine wichtige Schnittstelle zwischen Nerven- und endokrinem System. An ihr werden die hypophysiotropen Hormone sezerniert und in weiterer Folge ohne Umweg über den Körperkreislauf mittels des hypophysären Pfortader Systems zur Adenohypophyse transportiert (Pape et al., 2019). Der embryonalgeschichtlich als Teil des Diencephalons entstandene Hypothalamus besitzt mit den meisten seiner Kerngebiete efferente Verbindungen mit vegetativen Zentren in Hirnstamm und Rückenmark und beeinflusst diese folglich auch in ihren Funktionen. Vice-Versa verlaufen Afferenzen aus den verschiedensten Regionen des zentralen Nervensystems (ZNS) zum Hypothalamus. Afferenzen des limbischen Systems haben unter anderem vegetative Veränderungen bei psychischen Vorgängen zur Folge (Trepel, 2015).

Am Hypothalamus lassen sich eine vordere (rostrale), eine mittlere (intermediäre) und eine hintere (posteriore) Kerngruppe unterscheiden, deren Kerne und Funktionen an dieser Stelle nur beispielhaft erwähnt sein sollen, um die Komplexität der hypothalamischen Vorgänge zu unterstreichen. Namensgebend für die verschiedenen Kerne ist deren anatomische Beziehung zu umliegenden Strukturen. So befindet sich z.B. der Ncl. paraventricularis in der Seitenwand des III. Ventrikels.

- **Vordere Kerngruppe:**

- Ncl. supraopticus → Regulation des Blutdrucks durch Produktion von Vasopressin (ADH), Produktion geringer Mengen Oxytocin (Uteruskontraktion, Milchejektion); Projektion auf die Neurohypophyse

- Ncl. paraventricularis → Produktion von Oxytocin, Produktion von Vasopressin (ADH), Produktion von CRH; Projektion auf die Neurohypophyse
- Ncl. supraquiasmaticus → Bedeutsame Steuerungsfunktion des zirkadianen Rhythmus über Projektionen der Formatio reticularis
- Ncll. preoptici → Beteiligung an der Regulation von Sexualverhalten und Körpertemperatur
- **Mittlere Kerngruppe:**
 - Ncl. arcuatus und Ncll. tuberales → lokalisiert im Tuber cinereum; Produktion von Releasing-Hormonen für die Adenohypophyse (GnRH (Gonadotropin-releasing-Hormone), CRH, TRH (Thyreotropin-releasing-Hormone)), Produktion von Dopamin und Somatostatin
 - Ncl. tuberomammillaris → Beteiligung an der Weckreaktion; Der Ncl. tuberomammillaris besitzt als einziger Kern des ZNS histaminerge Neuronen, womit sich Müdigkeit als Nebenwirkung von Histamin-Rezeptorblockern erklären lässt.
- **Hintere Kerngruppe:**
 - Ncll. corporis mamillaris → Als Teil des Papez-Neuronenkreises spielen die Ncll. corporis mamillaris eine wichtige Rolle bei Gedächtnisbildung und Lernvorgängen (Trepel, 2015). Bei Zerstörung der sich in den Corpora mamillaria befindlichen Kerne wie z.B. bei chronischem Alkoholabusus resultiert folglich eine anterograde Amnesie mit erhaltenem Langzeitgedächtnis (Schünke et al., 2015a).

Aufgrund der Vielzahl an Vorgängen, bei deren Regulierung der Hypothalamus involviert ist, könnte man ihn als „Innenministerium des Körpers“ bezeichnen (Trepel, 2015).

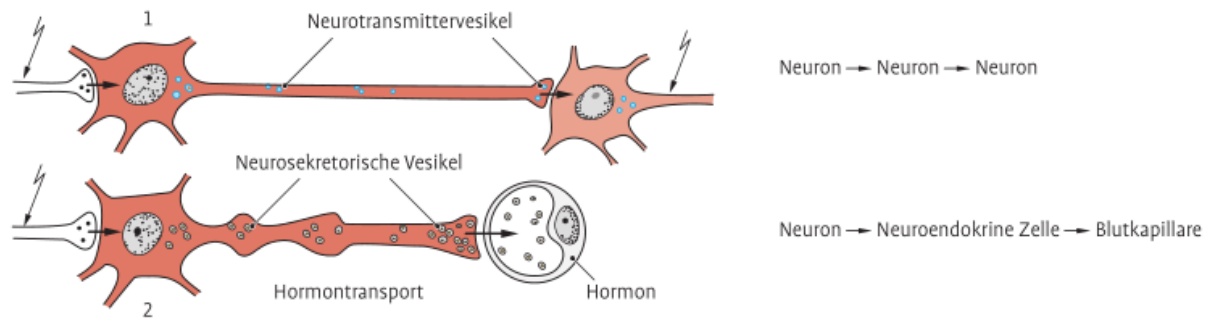
1.3.2 Hypophyse

In der Hierarchie des endokrinen Regelkreises folgt die Hypophyse als direkt dem Hypothalamus untergeordnetes Organ. Embryonalgeschichtlich lassen sich zwei Anteile der Hypophyse identifizieren: Adeno – und Neurohypophyse (Hypophysenvorderlappen bzw. Hypophysenhinterlappen). Die Neurohypophyse entsteht als Zellproliferation und Verdickung im Bereich des ventralen Hypothalamus als Teil des Diencephalons (Schulze, 2013). Sie ist eine

spezialisierte neurosekretorische Einheit hypothalamischer Neurone (Blum and Müller-Wieland, 2018). Die Adenohypophyse ist im Gegensatz dazu embryonalgeschichtlich kein Teil des Gehirns. Sie entsteht aus der Rathke-Tasche, einer Vorwölbung der Rachenmembran. Sie migriert nach Ablösung von der Rachenmembran in Richtung des Diencephalons und umfasst Anfang des zweiten Entwicklungsmonats die Neurohypophyse halbzirkulär von ventral, um letztendlich mit ihr zu verschmelzen. Die Namensgebung in Hypophysenvorderlappen und Hypophysenhinterlappen basiert auf der finalen Lage der beiden Organanteile (Schulze, 2013).

Anatomisch befindet sich die Hypophyse in der Fossa hypophysialis, die in der Fossa cranii media von der Sella turcica des os sphenoidale gebildet wird. Überdacht wird die Sella turcica von einem Septum der Dura mater, dem Diaphragma sellae. Dieses besitzt eine mittig gelegene Öffnung, durch welche das Infundibulum der im Vergleich zur Adenohypophyse kleineren Neurohypophyse mit dem Hypothalamus in Verbindung tritt. Aufgrund der räumlichen Nähe der Hypophyse mit dem über dem Diaphragma sellae lokalisierten Chiasma opticum kann dieses im Zuge tumoröser Vergrößerungen der Hypophyse druckgeschädigt werden. Durch Ausfall der nasalen Retinahälften resultiert so eine bitemporale Hemianopsie als klassisches Leitsymptom von Hypophysentumoren (Hafferl and Thiel, 1969, Trepel, 2015).

Da Hypothalamus und Neurohypophyse Teile des Gehirns sind, muss die Blut-Hirn-Schranke überwunden werden, damit entsprechende Hormone letztendlich ihre peripheren endokrinen Zieldrüsen über den Blutweg erreichen können. Die Neurohypophyse sowie die Eminentia mediana zählen zu den zirkumventrikulären Organen, welche durch eine nur schwach ausgebildete bzw. teilweise fehlende Blut-Hirn-Schranke charakterisiert sind (Trepel, 2015). Via anterogradem axonalem Transport über neurosekretorische Neurone des Hypothalamus gelangen die Hypophysenhinterlappen-Hormone Oxytocin und Vasopressin zur Neurohypophyse, wo sie in die Blutbahn abgegeben werden (Anderhuber and Pera, 2012, Trepel, 2015). Eine Abgabe der Hormone ins Blut wird erst durch die besondere mikroskopische Architektur der sich in der Neurohypophyse befindlichen Nervenendigungen ermöglicht.

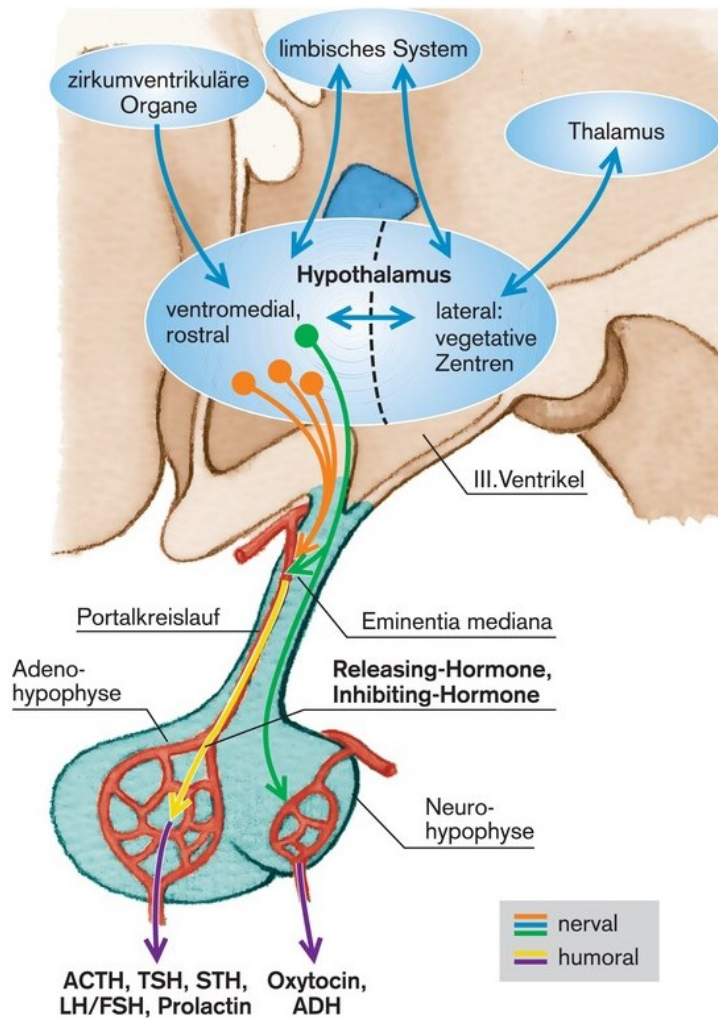


Figur 6 Schematische Darstellung neuronaler (1) und neuroendokriner (2) Kommunikation (Anderhuber and Pera, 2012)

Sie enden nicht wie üblich als Dendriten, sondern weisen stattdessen eine Verdickung im Bereich einer Kapillare auf. In diese können, wie schematisch aus *Figur 6* ersichtlich, analog zur Sekretion in einen synaptischen Spalt Hormone abgegeben und in weiterer Folge über die Blutbahn zu den peripheren endokrinen Drüsen transportiert werden (Trepel, 2015).

Der Transport der hypothalamischen Steuerhormone für die Adenohypophyse erfolgt in einem ersten Schritt via axonalem Transport über den Tractus tuberoinfundibularis zur der sich in das Infundibulum vorwölbenden Eminentia mediana. Ein dort von den Aa. (Arteriae) hypophysiales superiores gebildetes Gefäßnetz nimmt die Hormone der dort endenden Axone auf. Anschließend erfolgt der zweite Schritt durch eine venöse Sammlung des mit Hormonen angereicherten Blutes und ein Transport dessen zur Adenohypophyse auf venösem Weg.

Das hier beschriebene System wird analog zum Pfordadersystem der Leber als hypophysäres Pfordadersystem bezeichnet (Schünke et al., 2015b). Es dient der Umgehung des Körperkreislaufs mit dem Vorteil der Vermeidung eines Verdünnungseffektes durch das sich im Systemkreislauf befindliche Blutvolumen und führt so dazu, dass eine geringere Menge an Hormonen ausreichend ist, um die Adenohypophyse zu steuern (Trepel, 2015). Das hypothalamohypophysäre System wird schematisch in *Figur 7* dargestellt.



Figur 7 Hypothalamohypophysäres System (Pape et al., 2019)

Die unter dem Einfluss der hypophysiotropen hypothalamischen Hormone stehenden Hormone der Adenohypophyse lassen sich ihrem Wirkort entsprechend in glandotrope und nicht-glandotrope Hormone einteilen. Die glandotropen Hormone ACTH, TSH, LH und FSH wirken auf periphere endokrine Drüsen wie der Nebennierenrinde, der Schilddrüse und den Gonaden während sich die Wirkung der nicht glandotropen Hormone Prolaktin und STH auf viele verschiedene Zellen des Körpers entfaltet. Im Fokus der Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-Achse steht das Peptidhormon ACTH. Durch eine von CRH und ADH ausgehende Signaltransduktionskaskade wird das Prohormon POMC, von welchem in weiterer Folge ACTH abgespalten wird, in der Hypophyse synthetisiert. Neben ACTH entstehen aus der Spaltung von POMC noch weitere Produkte wie das u.a. für die Pigmentierung der Haut verantwortliche Melanozyten-Stimulierende-Hormone (MSH) und beta-Endorphin, ein endogenes Opioid (Pape et al., 2019).

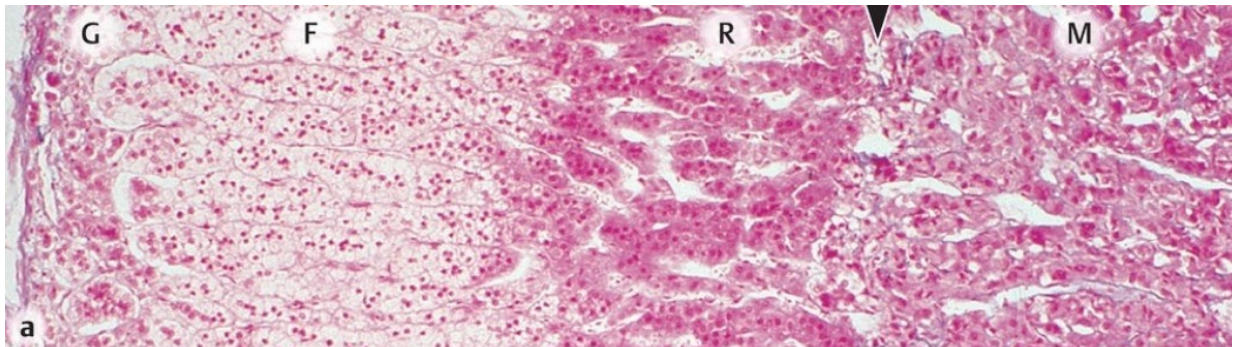
1.3.3 Nebenniere

Die Nebennieren (*Glandulae suprarenales*) sind paarig angelegte, periphere endokrine Drüsen, die sich jeweils kranial der Nieren im *Spatium retroperitoneale* befinden und im makroskopischen Seitenvergleich eine voneinander abweichende Morphologie aufweisen. Während die Betrachtung der rechten Nebenniere an die Form eines Dreieckes erinnert, imponiert die linke Nebenniere als halbmondförmige Struktur (Anderhuber and Pera, 2012). Ihrer Funktion als endokrine Drüsen entsprechend sind die Nebennieren in Relation zu ihrem Gewicht von ca. 10 Gramm (g) stark vaskularisiert (Anderhuber and Pera, 2012, Schünke et al., 2015a). Zuflüsse erhalten sie aus den ipsilateralen Arteriae (Aa.) *suprarenalis superior* (aus der Arteria (A.) *phrenica inferior*), *suprarenalis media* (aus der Aorta abdominalis) und *suprarenalis inferior* (aus der A. *renalis*). Der venöse Abstrom erfolgt über jeweils eine Vena (V.) *suprarenalis*, die in die V. *cava inferior* auf der rechten bzw. in die V. *renalis sinistra* auf der linken Seite mündet, wodurch eine rasche Abgabe entsprechender Hormone ins Blut bei Bedarf gewährleistet wird (Hafferl and Thiel, 1969). Die makroskopische Betrachtung der Schnittfläche der Nebennieren lässt die Differenzierung zwischen Rinde (Cortex) und Mark (Medulla) zu (Schünke et al., 2015a). Diese Unterteilung in Rinde und Mark findet ihren Ursprung in der Embryologie. Die Nebennierenrinde entsteht aus dem mesodermalen Zölomepithel der dorsalen Leibeswand und spielt bereits während der Fetalperiode eine wichtige Rolle für die Entwicklung und Reifung des Fetus (Schulze, 2013, Pape et al., 2019). Neben dem androgenen Steroidhormon Dehydroepiandrosteron (DHEA) wird dort vor allem im dritten Trimenon plazentares Progesteron in Cortisol umgewandelt. Cortisol spielt durch Induktion der Proliferation von Typ-II-Pneumozyten, die an der Bildung des für eine adäquate Lungenfunktion notwendigen Surfactant beteiligt sind, eine essentielle Rolle an der Lungenentwicklung des Fetus (Pape et al., 2019). Diesen Effekt macht man sich in der Geburtshilfe im Zuge einer Lungenreifeinduktion bei drohenden Frühgeburten mittels Gabe von Cortisonpräparaten wie Betamethason und Dexamethason zu Nutze (Uhl, 2018). Das Nebennierenmark hingegen nimmt seine Funktion erst gegen Ende der Schwangerschaft auf indem es auf Stressoren wie Hypoxien (während der (Spät)-Schwangerschaft und unter der Geburt) mit der Sekretion von Adrenalin reagiert (Pape et al., 2019). Embryonalgeschichtlich liegt sein Ursprung in ektodermalen, aus der Neuralleiste ausgewanderten Zellen, womit seine Herkunft jener des

Truncus sympathicus (Grenzstrang) entspricht. Aufgrund von Funktion und embryonaler Herkunft sind die Zellen des Nebennierenmarks als modifizierte zweite Neurone des Sympathicus zu bezeichnen (Lüllmann-Rauch and Asan, 2019). Daraus folgt ihre Innervation durch erste Neurone des Sympathicus, was auch die umfangreiche vegetative Innervation der Nebenniere durch den bilateral vorhandenen Plexus suprarenalis, der jeweils über einen Nervus (N.) splanchnicus major direkt Fasern aus dem Truncus sympathicus erhält, erklärt (Lüllmann-Rauch and Asan, 2019, Anderhuber and Pera, 2012).

Zum Verständnis der vielfältigen Funktionen der Nebenniere ist eine Betrachtung des histologischen Feinbaus notwendig. Die Zellen des Nebennierenmarks werden ihrer braunen Anfärbbarkeit mit Chromsalzen entsprechend als chromaffine bzw. als phäochrome (abgeleitet vom griechischen „phaios“ = grau, bräunlich) Zellen bezeichnet (Lüllmann-Rauch and Asan, 2019). Wegen der in ihnen enthaltenen Granula, welche sich elektronenmikroskopisch beurteilen lassen, können sie in Adrenalin-produzierende Zellen (ca. 80% der Zellmasse) und in Noradrenalin-produzierende Zellen (ca. 20% der Zellmasse) eingeteilt werden (Ulfig, 2015). Die beiden genannten, der Gruppe der Katecholaminen angehörigen Hormone Adrenalin und Noradrenalin entsprechen in ihrer Funktion im Wesentlichen der des Sympathicus indem sie durch Bindung an Adrenorezeptoren ihre Wirkung entfalten. (Ulfig, 2015). Am Arbeitsmyokard wirken sie über beta1-Rezeptoren positiv chronotrop (die Schlagfrequenz des Herzens betreffend), dromotrop (die Erregungsleitung des Herzens betreffend), inotrop (die Kontraktionskraft des Herzens beeinflussend) und lusitrop (die Relaxation des Myokards beeinflussend) und führen so zu einer Steigerung des Herzminutenvolumens (HMV). An den Bronchien erfolgt eine durch beta2-Rezeptoren vermittelte Bronchodilatation, die man sich bei der Akuttherapie des Asthma bronchiale mittels Gabe von beta2-Sympathomimetika wie Salbutamol zu Nutze macht. Neben den beispielhaft erwähnten Funktionen auf Bronchialsystem und Herz führen sie zu einem erhöhten Glykogenabbau und folglich zur Bereitstellung von Glucose. Zusammenfassend kann also festgehalten werden, dass die Katecholamine Adrenalin und Noradrenalin die (kurzfristige) Leistungsfähigkeit des Körpers erhöhen (Behrends et al., 2016, Pape et al., 2019).

Im Gegensatz zum Nebennierenmark lassen sich in der Nebennierenrinde bereits lichtmikroskopisch unterschiedliche Zelltypen differenzieren. Diese sind in drei nicht scharf voneinander abgrenzbaren, für ihre Funktionen charakteristischen Schichten angeordnet.



Figur 8 Histologischer Feinbau einer Nebenniere vom Menschen (a) (Lüllmann-Rauch and Asan, 2019)

Von außen nach innen sei als erstes die dünne, subkapsulär gelegene **Zona glomerulosa** (in *Figur 8* mit G beschriftet) erwähnt. Die Aufgabe der histomorphologisch klein und rundlich erscheinenden Zellen ist die Produktion von Mineralcorticoiden (vorrangig Aldosteron) (Lüllmann-Rauch and Asan, 2019). Diese beteiligen sich durch Erhöhung von renaler Natrium (Na⁺) - Retention und Kalium (K⁺)- Sekretion an der Regulation des Wasser- und Elektrolythaushaltes, womit sie wesentlich an der Steuerung des Blutdruckes beteiligt sind. Im Gegensatz zu den primär durch ACTH gesteuerten Hormone der nachfolgenden Schichten erfolgt die Regulierung der Mineralcorticoide hauptsächlich über die K⁺-Konzentration im Blutplasma und das Renin-Angiotensin-Aldosteron-System (Pape et al., 2019). Die sich an die Zona glomerulosa anschließende **Zona fasciculata** (F) imponiert im Vergleich deutlich größer. Sie zeichnet sich durch in radiären Strängen angeordneten Zellen mit auffällig hohem Anteil an Lipidtröpfchen aus. Die sich dort befindlichen Zellen produzieren vorwiegend Glucocorticoide, deren Physiologie an späterer Stelle ausführlich erläutert wird. Die Nebennierenrinde findet ihren Abschluss in der an das Nebennierenmark (M) angrenzenden **Zona reticularis** (R, Rinden-Mark-Grenze in *Figur 8* mit einem schwarzen Pfeil dargestellt). Für diese Zone charakteristisch ist die spezielle Anordnung ihrer Zellen in netzartig verzweigten Strängen (Lüllmann-Rauch and Asan, 2019). Das dort vorwiegend produzierte DHEA macht bezogen auf die Menge aller Steroidhormone im Körper den mit Abstand größten Anteil aus. Obwohl es formal zu den Androgenen, also zu

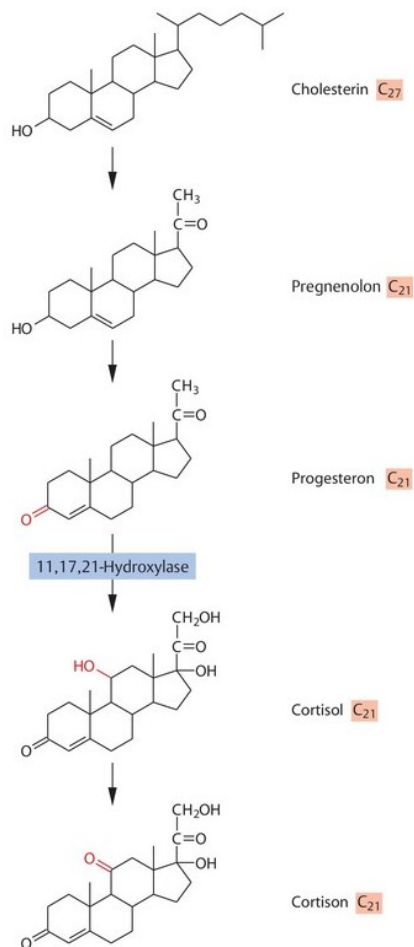
den männlichen Geschlechtshormonen zählt, ist es eine Vorstufe für sowohl weitere Androgene als auch für Östrogene (Horn, 2020).

1.4 Cortisol

Cortisol hilft dabei, physiologische Vorgänge an Belastungen zu adaptieren, weshalb es von mehreren Autor*innen als „Stresshormon“ bezeichnet wird (Behrends et al., 2016, Brandenburger and Königshoff, 2018, Blum and Müller-Wieland, 2018). Wie die anderen Steroid-Hormone der Zona fasciculata der Nebennierenrinde gehört es gemeinsam mit Cortison und Corticosteron zu den sogenannten Glucocorticoiden, welche durch ihre Wirkung am Glucosestoffwechsel („Gluco“) sowie der Nebennierenrinde (Cortex, „Kortikoide“) als ihrem Produktionsort charakterisiert sind. Aufgrund ihrer engen, chemischen Verwandtschaft kann Cortisol enzymatisch in die biologisch unwirksame Form Cortison umgewandelt werden und umgekehrt (Horn, 2020).

1.4.1 Biosynthese

Chemisch betrachtet stammt Cortisol vom Sterangerüst des Lipids Cholesterin ab, welches das Vorläufermolekül für die Biosynthese von Cortisol darstellt. Zu Beginn katalysiert die Cholesterindesmolase die Umwandlung des 27-Kohlenstoff(C)-Atome beinhaltenden Cholesterins zu Pregnenolon, das 21 C Atome aufweist und als Ausgangssubstanz für alle Steroid-Hormone im menschlichen Körper fungiert. Im nächsten Schritt erfolgt eine Umwandlung in das bereits wirksame Sexualhormon Progesteron (21C) aus welchem in weiterer Folge durch mehrfache Hydroxylierungen das Cortisol (21C) entsteht (Brandenburger and Königshoff, 2018). Zum Vergleich weisen etwa Androgene und Östrogene 19 bzw. 18 C-Atome in ihrer Molekülstruktur auf. Die Biosynthese von Cortisol wird in *Figur 9* bildlich zusammengefasst.



Figur 9 Cortisol und Cortison Biosynthese (Brandenburger and Königshoff, 2018)

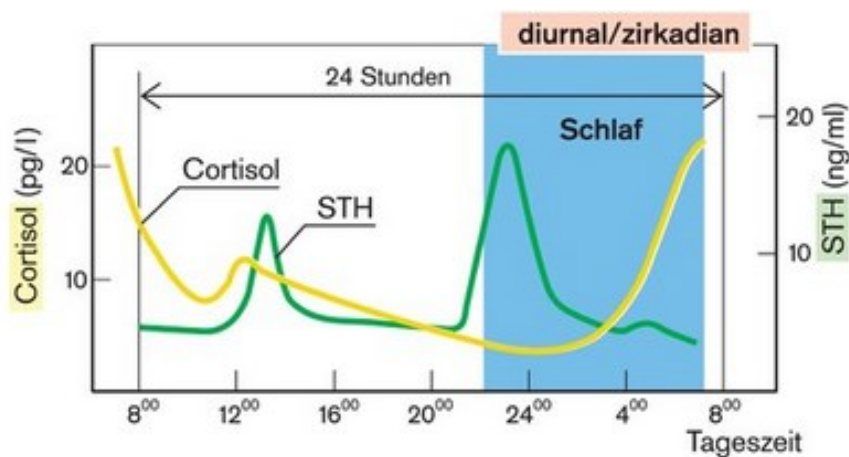
Durch verschiedenste Enzymdefekte kann die Synthese von Cortisol beeinträchtigt sein und so zu einem Mangel des Steroidhormons führen. Daraus resultiert mit dem Adrenogenitalen-Syndrom ein eindrucksvolles Krankheitsbild, welches zum genaueren Verständnis der Relevanz des Cortisols an späterer Stelle beschrieben wird (Blum and Müller-Wieland, 2018).

1.4.2 Sekretion und Transport

Nach abgeschlossener Biosynthese erfolgt eine direkte Sekretion ins Blut, da keine intrazelluläre Speicherform existiert bzw. solch eine laut Literatur derzeit nicht bekannt ist. So kommt es, dass bereits ca. 15-30 Minuten nach Stimulation durch ACTH, Cortisol in die Blutbahn gelangt (Pape et al., 2019).

1.4.2.1 Zirkadiane Rhythmik

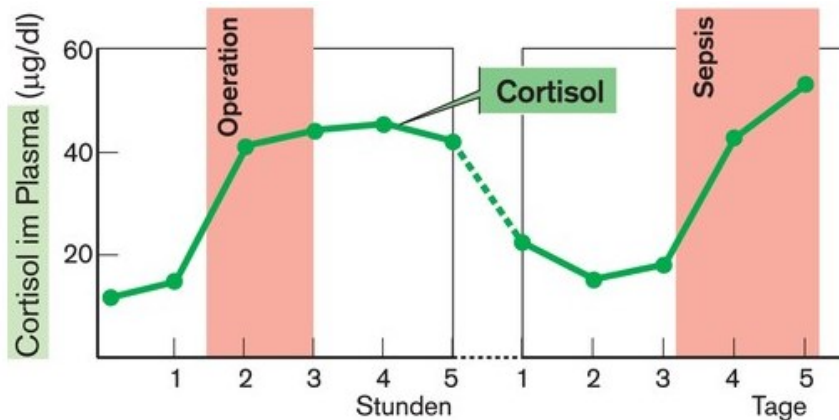
Viele (hormonelle) Vorgänge in unserem Körper unterliegen einer gewissen Rhythmik wie zum Beispiel der Schlaf-Wach-Rhythmus oder auch der weibliche Menstruationszyklus. Dasselbe gilt auch für die Cortisol-Sekretion. Neben der Sekretion von Hormonen bei Bedarf gibt es noch weitere Steuerungsmechanismen über Frequenz (Anzahl der Sekretionen pro Zeiteinheit) - und Amplitudenmodulation (Menge an sezerniertem Hormon), die zur Entstehung und Aufrechterhaltung solcher Rhythmik beitragen. Die Cortisol-Sekretion folgt der Sekretion des hypothalamischen CRH und in weiterer Konsequenz dem hypophysären ACTH in seinem 24h Rhythmus, was als *zirkadiane Rhythmik* bezeichnet wird. Dabei weist die Cortisol-Sekretion in den Morgenstunden nach dem Erwachen sowohl die höchste Frequenz als auch die höchste Amplitude auf.



Figur 10 Zirkadiane Rhythmik von Cortisol und STH; Diurnal und zirkadian sind hier synonym verwendet (Pape et al., 2019)

Die zirkadiane Rhythmik der Cortisol-Sekretion wird in *Figur 10* im Vergleich mit STH dargestellt. Während die STH Sekretion einen nächtlichen Höchstwert aufweist, zeigt sich der Höhepunkt der physiologischen Cortisol-Sekretion unmittelbar nach dem Erwachen. Der zweite Peak um die Mittagszeit ist mit der Nahrungsaufnahme assoziiert (weitere Nahrungsaufnahmen sind in *Figur 10* nicht dargestellt). Da die Rhythmik des Cortisols eine sehr stabile ist, dauert es mehrere Tage bis sich das System auf einen neuen Tag-Nacht-Rhythmus eingestellt hat, was durch das Phänomen eines Jetlags eindrucksvoll gezeigt wird. Wie in *Figur 11* anhand des Cortisol-Spiegels im Plasma im Zuge einer Operation mit nachfolgender Sepsis anschaulich dargestellt, kann es unter dem Einfluss von Stressoren neben der zirkadianen Basalsekretion zu zusätzlichen Sekretionsphasen kommen. Dauert

dieser Einfluss über einen längeren Zeitraum an, kann die zirkadiane Rhythmik der Sekretion abgeschwächt bzw. sogar gänzlich aufgehoben werden (Pape et al., 2019).



Figur 11 Cortisol im Plasma im Kontext einer Operation mit nachfolgender Sepsis (Pape et al., 2019)

1.4.2.2 Transport

Cortisol liegt in der Blutbahn als lipophiles Hormon zu über 90% in einer an Transportproteine (Cortisol-bindendes Globulin (CBG bzw. Transcortin; bindet ca. 80% des Cortisols) und Albumin (bindet ca. 10% des Cortisols)) gebundenen Form vor, wobei auch das gebundene Hormon biologisch aktiv ist (Blum and Müller-Wieland, 2018, Silbernagl et al., 2018). Sobald das jeweilige Transportprotein aufgrund verschiedener Faktoren wie Entzündungsprozesse in der Umgebung seine Konformität ändert, wird die Bindung gelöst und Cortisol an einem entsprechenden Wirkort freigesetzt (Pape et al., 2019).

1.4.3 Physiologische Funktionen

Ist Cortisol an seiner Zielzelle angekommen, kann es aufgrund seiner Polarität die überwiegend aus Lipiden aufgebaute Zellmembran überwinden und wie im Kapitel 1.2.3. *Rezeptoren* beschrieben seine Wirkungen entfalten. Die intrazellulären zytoplasmatischen Typ II Rezeptoren (*Glucocorticoid-Rezeptor*) sind für Glucocorticoide wie Cortisol spezifisch während zytoplasmatische Typ I-Rezeptoren (*Mineralcorticoid-Rezeptor*) vorwiegend von Mineralcorticoiden gebunden werden (Behrends et al., 2016). Liegen Glucocorticoide in hohen intrazellulären Konzentrationen vor, werden teilweise jedoch auch die Rezeptoren vom Typ-I von ihnen besetzt, sodass sie in solch einem Fall als Mineralcorticoide fungieren und entsprechende Wirkungen entfalten können (Pape et al., 2019). Dieses Wissen macht man sich pharmakologisch zu Nutze, indem synthetische Glucocorticoide mit

geringerer Affinität zum Mineralcorticoid-Rezeptor als Cortisol hergestellt werden. Daraus resultiert eine Minimierung des Auftretens von unerwünschten mineralcorticoiden Nebenwirkungen bei einer therapeutischen Anwendung von Corticosteroiden (Aktories et al., 2013). Rezeptorproteine für Glucocorticoide wie Cortisol existieren in nahezu allen Organen, woraus sich die umfassenden verschiedenen Funktionen, welche im Folgenden exemplarisch beschrieben werden, ergeben (Silbernagl et al., 2018).

- **Pränatale Effekte:** Aus Mausversuchen ist bekannt, dass neugeborene Mäuse, bei denen der Glucocorticoid-Rezeptor inaktiviert wurden, unmittelbar nach der Geburt aufgrund einer nicht funktionsfähigen Lunge versterben, was die bereits in Kapitel 1.3.3 *Nebenniere* beschriebene Relevanz der Glucocorticoide für die Entwicklung einer adäquaten Lungenfunktion unterstreicht. Weiters beteiligen sie sich u.a. bei der Reifung von Niere, Leber, Herz, Gefäßsystem, Immunsystem und Erythropoese (Behrends et al., 2016).
- **Stoffwechsel:** Ganz im Sinne einer raschen Energie-Bereitstellung wirken Glucocorticoide katabol und fördern so vor allem den Abbau von Proteinen in Muskulatur („Steroidmyopathie“), Haut und Skelett mit dem Ziel einer Bereitstellung von Aminosäuren. Über intrazelluläre Glucocorticoid-Rezeptoren in der Leber erfolgt eine Aktivierung essenzieller Enzyme der Gluconeogenese mit den zuvor gewonnenen Aminosäuren als Substrat (Aktories et al., 2013). Es resultiert eine synergistisch mit Glukagon bewirkte Erhöhung des Blutzuckerspiegels und in weiterer Folge die Begünstigung einer diabetogenen Stoffwechsellage (Pape et al., 2019). Unterstrichen wird diese Wirkung anschaulich am Krankheitsbild des „Steroid-Diabetes“, bei dem aufgrund iatrogenen Glucocorticoid-Gabe ein manifester Diabetes-Mellitus-Typ 3 entsteht (Hein and Fischer, 2019). Weiters wird in Bezug auf den Fettstoffwechsel die lipolytischen Wirkungen von Katecholaminen und Wachstumshormonen gefördert und folglich die Konzentration freier Fettsäuren im Blut erhöht (Pape et al., 2019).
- **Permissiver Effekt:** Die Sensibilität von Adrenorezeptoren gegenüber Katecholaminen wird erhöht und folglich die durch Katecholaminen resultierenden Effekte verstärkt. Dieser Sachverhalt findet vor allem in der

Notfallmedizin Anwendung, indem durch gleichzeitige Gabe von Glucocorticoiden und Adrenalin die vasokonstriktorische Wirkung des Katecholamins verstärkt und folglich der Blutdruck gesteigert werden kann (Aktories et al., 2013, Pape et al., 2019). Ein weiterer Aspekt des permissiven Effekts stellt die parakrine Wirkung von Glucocorticoiden auf die chromaffinen Zellen des Nebennierenmarks, bei der durch Enzyminduktion die Synthese der Katecholamine gesteigert wird, dar (Pape et al., 2019).

- **Wasser- und Elektrolythaushalt:** Abgesehen von den mineralcorticoiden Wirkungen durch Bindung an den Mineralcorticoid-Rezeptor bei höheren intrazellulären Konzentrationen, wird durch Glucocorticoide die renale Ausscheidung von Calcium gefördert, während die enterale Calcium-Aufnahme gehemmt wird. Eine zusätzliche Beeinflussung des Wasser- und Elektrolythaushaltes erfolgt über eine erhöhte Wasserausscheidung über die Nieren. Letztendlich wird auch die glomeruläre Filtrationsrate (GFR) erhöht (Aktories et al., 2013).
- **Immunsystem:** Glucocorticoide zeigen beachtliche entzündungshemmende und immunsuppressive Wirkungen, welche man sich vor allem therapeutisch zu Nutze macht (Aktories et al., 2013). Ein wesentlicher Bestandteil der Wirkung auf das Immunsystem stellt die Hemmung des Transkriptionsfaktors Nuclear Factor Kappa B (NF Kappa B), dessen Aufgabe u.a. eine rasche Reaktion auf Umwelteinflüsse ist, dar (Lee and Burckart, 1998). NF Kappa B erhöht die Transkriptionsrate von Genen, die für proinflammatorische Proteine kodieren und beteiligt sich so an der Induktion einer Immunantwort. Zu diesen proinflammatorischen Proteinen gehören u.a. proinflammatorische Zytokine wie die Interleukine (IL) IL-1, IL-6, IL-17 und IL-18, immunmodulatorische Zytokine wie IL-2, Zelladhäsionsmoleküle wie ICAM-1 (intercellular adhesion molecule 1) und VCAM (vascular cell adhesion molecule) zur Unterstützung einer Immunantwort, bestimmte Rezeptoren (z.B. T-Zell-Rezeptoren) sowie ausgewählte Wachstumsfaktoren wie beispielsweise GM-CSF (Granulozyten-Makrophagen-Kolonie-stimulierender Faktor) (Aktories et al., 2013, Blum and Müller-Wieland, 2018). Durch die Hemmung der Phospholipase A2 reduzieren Glucocorticoide die Syntheserate von Prostaglandinen, die im Kontext einer entzündlichen Reaktion u.a. zu Fieber und einer Sensibilisierung der Schmerz Wahrnehmung führen. Weitere

immunsuppressive Effekte werden durch Hemmung der Proliferation von T- und B-Zellen sowie durch Atrophie von Lymphknoten bewirkt (Pape et al., 2019, Behrends et al., 2016). Aufgrund der hier angeführten physiologischen Wirkungen erwiesen sich Cortisonpräparate als wirksame therapeutische Möglichkeit zur Behandlung von Covid-19 (Chrousos and Meduri, 2020).

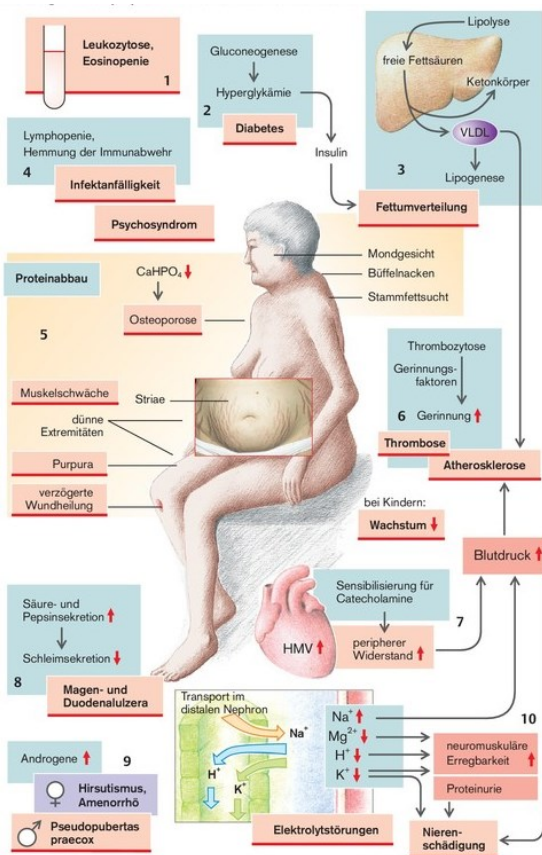
- **Blut:** Glucocorticoide beeinflussen die Zusammensetzung des Blutes im Sinne einer Verzögerung des Erythrozytenabbaus, woraus eine Erhöhung von Erythrozytenzahl und Hämoglobinkonzentration resultiert. Weiters steigt die Zahl von Thrombozyten und neutrophilen Granulozyten während die Menge der eosinophilen Granulozyten, basophilen Granulozyten, Monozyten und Lymphozyten abnimmt (Aktories et al., 2013). Die gesteigerte Thrombozytenzahl führt gepaart mit einer unter Einfluss von Glucocorticoiden erhöhten Produktion von Plasmaproteinen wie Gerinnungsfaktoren allgemein zu einer verstärkten Blutgerinnung und folglich zu einem erhöhten Risiko für Thrombosen und thromboembolische Ereignisse (Silbernagel and Lang, 2017).
- **Zentrales Nervensystem:** Unter Einfluss von Glucocorticoiden kommt es zu einer gesteigerten Erregbarkeit des Gehirns mit einer Sensibilisierung der Wahrnehmung von äußeren Reizen wie z.B. von akustischen und olfaktorischen Signalen (Aktories et al., 2013, Blum and Müller-Wieland, 2018), was auch positive Auswirkungen auf Aufmerksamkeit und Lernbereitschaft hat (Behrends et al., 2016). Der Vollständigkeit halber sei auch an dieser Stelle die Hemmung der Synthese und Sekretion des hypothalamischen Liberins CRH im Sinne einer negativen Rückkopplung erwähnt (Aktories et al., 2013).

Im Folgenden erfolgt eine Betrachtung der Konsequenzen eines Hypercortisolismus bzw. eines Hypocortisolismus im Kontext endokriner Regelkreise.

1.4.4 Hypercortisolismus

„Als Hypercortisolismus [...] wird die Summe aller klinischen Zeichen einer chronisch vermehrten Cortisolproduktion der Nebennierenrinden bzw. einer Langzeittherapie mit supraphysiologischen Glukocorticoiddosen bezeichnet“ (Blum and Müller-Wieland, 2018). Folgt man den Autor*innen in dieser Definition lassen sich beim Hypercortisolismus, der nach dem US-amerikanischen Neurochirurgen

Harvey Cushing auch Cushing-Syndrom genannt wird, bezugnehmend auf die Ätiologie endogene und exogene Formen unterscheiden (Herold et al., 2018, Blum and Müller-Wieland, 2018). Während die exogene Form durch iatrogene Interventionen begründet ist, zeigt sich der Ursprung der endogenen Form meist in tumorösen Veränderungen. Dabei kann bei Beachtung des Regelkreises eine ACTH abhängige Form (zentrales Cushing-Syndrom) bestehen, die vorwiegend durch Mikroadenome der Adenohypophyse und durch eine ektope (paraneoplastische) ACTH-Sekretion entsteht. In weiterer Folge kommt es aufgrund des hohen ACTH-Spiegels zu einer sekundären Nebennierenrindenhyperplasie mit daraus resultierendem Hypercortisolismus. Sind u.a. Cortisol-produzierende Tumoren der Nebennierenrinde ursächlich, spricht man von einer ACTH-unabhängigen Form (adrenales Cushing-Syndrom) (Herold et al., 2018). Die klinische Manifestation leitet sich unmittelbar von den physiologischen Funktionen des Cortisols ab. Es resultieren eine diabetogene Stoffwechsellage, Hypertonie, erhöhtes Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse, Atrophie der Muskulatur mit folgender Muskelschwäche, durch Abbau von Knochensubstanz begünstigte Osteoporose mit osteoporotischen Frakturen, Hypokaliämie, gesteigerte Infektanfälligkeit und Veränderungen im Blutbild. Ein weiteres erwähnenswertes Symptom stellen Ulzerationen in Magen und Duodenum dar. Diese entstehen aufgrund der Cortisol-bedingten reduzierten Produktion von Prostaglandinen, die einen protektiven Effekt auf die Schleimhaut des Gastrointestinaltraktes haben (Blum and Müller-Wieland, 2018, Silbernagel and Lang, 2017). In der klinischen Inspektion zeigt sich ein für den Hypercortisolismus charakteristisches Bild: Aufgrund von Atrophie der Haut und Veränderungen im Bindegewebe kommt es zum Auftreten rötlich verfärbter Dehnungstreifen (Striae rubrae). Weitere Merkmale sind Vollmondgesicht, Büffelnacken und eine Stammfettsucht, die das Resultat einer Umverteilung der Fettdepots im Zuge einer unterschiedlichen Ansprechbarkeit des peripheren Fettgewebes auf Cortisol und Insulin darstellen (Silbernagel and Lang, 2017). In *Figur 12* wird das Krankheitsbild des Cushing-Syndroms graphisch zusammengefasst.



Figur 12 Cushing-Syndrom (Silbernagel and Lang, 2017)

Aufgrund der ACTH bedingten Stimulierung der Zona reticularis der Nebennierenrinde kommt es bei einer ACTH-abhängigen Form zusätzlich zu androgen-bedingten Symptomen wie Virilisierung, Hirsutismus und Menstruationsstörungen bei weiblichen Individuen (Herold et al., 2018) Mineralcorticoide sind auch bei einer ACTH-abhängigen Form nur geringfügig betroffen, da ihre Regulation vorwiegend über das Renin-Angiotensin-Aldosteron-System erfolgt (Pape et al., 2019). Ein nicht zu vernachlässigendes Symptom stellt eine Wachstumsretardierung bzw. ein Wachstumsstillstand bei betroffenen Kindern dar (Silbernagel and Lang, 2017, Gortner et al., 2018).

1.4.5 Hypocortisolismus

Ein Hypocortisolismus (bzw. eine Insuffizienz der Nebennierenrinde) kann durch Störungen auf den verschiedenen Ebenen der Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-Achse verursacht werden.

1.4.5.1 Primäre Nebennierenrindeninsuffizienz

Die nach dem Erstbeschreiber Thomas Addison als Morbus Addison benannte primäre Nebennierenrindeninsuffizienz liegt vor, wenn die Nebenniere selbst

geschädigt ist (Addison, 1856). Ein daraus resultierender Hypocortisolismus äußert sich u.a. in rascher Ermüdbarkeit, Schwächegefühl, niedrigem arteriellen Blutdruck, Übelkeit, Erbrechen, Gewichtsverlust, Dehydratation sowie einer Hypoglykämie (Herold et al., 2018, Blum and Müller-Wieland, 2018). Da bei einer primären Nebennierenrindeninsuffizienz das gesamte Cortex-Areal beeinträchtigt ist, entstehen weitere Folgen die vorwiegend durch Mangel von Aldosteron und Androgenen bedingt sind. Aufgrund von Feedback Mechanismen im Regelkreis kommt es zu einer kompensatorischen Erhöhung der ACTH-Sekretion. Bei der ACTH-Synthese aus dem Prohormon POMC kommt es u.a. zur Bildung von MSH, woraus eine Hyperpigmentierung der Haut resultiert. Daher wird die primäre Nebennierenrindeninsuffizienz auch als „Bronze-Krankheit“ bezeichnet (Silbernagel and Lang, 2017).

1.4.5.2 Sekundäre Nebennierenrindeninsuffizienz

Liegt die Beeinträchtigung auf Hypophysen-Ebene, etwa aufgrund eines Hypophysenadenoms vor, spricht man von einer sekundären Nebennierenrindeninsuffizienz. Diese unterscheidet sich in ihrer Symptomatik von einer primären Insuffizienz durch eine weitgehend intakte Funktion der Zona glomerulosa. Allerdings sind die Folgen für den Organismus vielfältiger, da neben ACTH auch andere adenohipophysäre Hormone betroffen sind und somit auch entsprechende endokrine Regelkreise Insuffizienzen aufweisen (Silbernagel and Lang, 2017).

1.4.5.3 Tertiäre Nebennierenrindeninsuffizienz

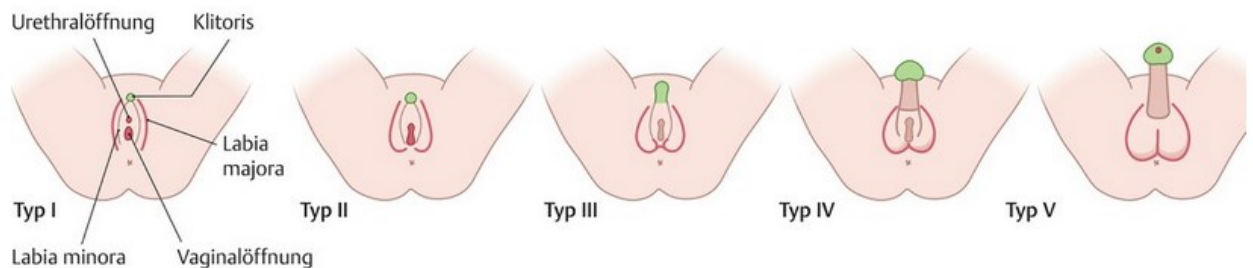
Ein Beispiel für eine tertiäre Insuffizienz wäre ein zu rasches Absetzen nach einer Langzeit-Steroid-Therapie. Unter solch einer kommt es durch exogen applizierte Glucocorticoide zu einer Suppression der CRH-Sekretion des Hypothalamus im Sinne einer negativen Rückkopplung mit der Folge eines relativen ACTH-Mangels. In weiterer Konsequenz liegt eine tertiäre Insuffizienz der Nebennierenrinde vor, da ein Problem auf Hypothalamus-Ebene vorliegt (Blum and Müller-Wieland, 2018). Daher sollte nach einer längerfristigen Glucocorticoid-Therapie ein langsames

Absetzen mit stetiger Dosisreduktion erfolgen, um ein kontrolliertes Aufnehmen der endogenen Glucocorticoid-Produktion zu gewährleisten (Aktories et al., 2013).

1.4.5.4 Adrenogenitales Syndrom

Anhand des Adrenogenitalen Syndroms (AGS) wird deutlich, dass Pathologien im endokrinen System niemals isoliert, sondern immer im Kontext des gesamten Organismus, auch in Bezug auf entsprechende hormonelle Regelkreise, betrachtet werden müssen. Das autosomal-rezessiv vererbte AGS kommt mit einer Häufigkeit von ca. 1:6400 vor und wird durch verschiedene Enzymdefekte der Cortisol-Synthese verursacht, wobei in ca. 90% der Fälle die 21-Hydroxylase betroffen ist und folglich bereits pränatal kein Cortisol mehr gebildet werden kann (Murken et al., 2017). Der daraus resultierende Hypocortisolismus führt aufgrund eines Kompensationsversuchs der Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrindenachse zu einer erhöhten Sekretion von ACTH. Die hohen ACTH-Spiegel bedingen eine Hyperplasie der Nebennierenrinde und so vor allem eine erhöhte Produktion von Androgenen aus Zwischenprodukten, die aufgrund der gestörten Cortisol-Synthese nur noch in Androgene umgewandelt werden können (Bald et al., 2012, Blum and Müller-Wieland, 2018). Grundsätzlich wird je nach Ausprägung zwischen einer selteneren, „*Simple-Virilizing-Form*“ (unkompliziertes AGS) und einer „*Salt-Wasting-Form*“ (AGS mit Salzverlustsyndrom) unterschieden (Herold et al., 2018).

- **Unkompliziertes AGS:** Beim unkomplizierten AGS steht die durch den Androgenüberschuss resultierende Klinik im Vordergrund. Weibliche Individuen weisen je nach Ausprägung eine mehr oder weniger deutliche pränatale Virilisierung (Maskulinisierung, Pseudohermaphroditismus femininus) des äußeren Genitales auf wie in *Figur 13* anhand der gültigen Prader-Klassifikation gezeigt (Bald et al., 2012).



Figur 13 Ausprägung der Virilisierung von weiblichen Individuen beim AGS nach Prader (Gortner et al., 2018)

Dabei reicht das Spektrum von einer leichten Hypertrophie der Klitoris (Prader Typ I) bis hin zu einer vollständigen Maskulinisierung des äußeren Genitales (Prader Typ V), wobei die inneren Geschlechtsorgane regelrecht angelegt und entwickelt sind (Gortner et al., 2018, Blum and Müller-Wieland, 2018). Im späteren Verlauf bestehen bei weiblichen Individuen Zyklusanomalien bis hin zu einer primären Amenorrhö, eine fehlende Brustentwicklung sowie ein allgemein eher maskuliner Körperbau mit Hirsutismus (männlicher Behaarungstyp bei Frauen) (Weyerstahl and Stauber, 2013, Herold et al., 2018). Bei männlichen Individuen kommt es aufgrund des Androgen-Überschusses zu einer vorzeitigen und verstärkten Entwicklung der sekundären Geschlechtsorgane (Pseudopubertas praecox) (Herold et al., 2018).

- **AGS mit Salzverlustsyndrom:** Besteht der Enzymdefekt auch in der Zona glomerulosa der Nebennierenrinde, kommt es zusätzlich zur gestörten Cortisol-Synthese mit Androgen-Überschuss zu einem Mangel an Mineralcorticoiden (Bald et al., 2012). Das daraus resultierende lebensbedrohliche Salzverlustsyndrom ist durch Hyponatriämie, Hyperkaliämie, Erbrechen, Diarrhö und Exsikkose gekennzeichnet (Herold et al., 2018, Bald et al., 2012).

Beide Formen haben primär großgewachsene Individuen zur Folge, die jedoch langfristig im Vergleich zu ihren Mitmenschen aufgrund eines vorzeitigen Schlusses der Epiphysenfugen eine geringere Körpergröße ausweisen.

Eine lebenslange Substitution von Glucocorticoiden (bzw. je nach Ausprägung zusätzlich von Mineralcorticoiden) stellt die Therapie der Wahl da. Dabei muss jedoch Rücksicht auf die physiologische zirkadiane Rhythmik der ACTH-Sekretion genommen werden. Es wird empfohlen eine höhere Dosis Glucocorticoide abends zu substituieren, um den morgendlichen ACTH-Peak zu supprimieren, da dieser in weiterer Folge wieder zu einer erhöhten Androgenproduktion führen würde. Weiters sollte in Stresssituationen gegebenenfalls eine Anpassung im Sinne einer Steigerung der Dosis erfolgen (Herold et al., 2018).

1.5 Hypothese

Es wird angenommen, dass Gesundheitspersonal mit Covid-19 Kontakt aufgrund einer erhöhten Resilienz ein geringeres Belastungsniveau als Nicht-Gesundheitspersonal mit Covid-19-Kontakt aufweist. Aufgrund der während der Covid-19-Pandemie wachsenden gesundheitspolitischen Belastung wäre ein im Vergleich erhöhtes Belastungsniveau unter Gesundheitspersonal mit Covid-19-Kontakt jedoch ebenso als ein realistisches Resultat einzuschätzen.

Bezugnehmend auf den zeitlichen Verlauf der Cortisol-Spiegel wird innerhalb beider Studienpopulationen ein aufgrund noch unzureichend vorhandener Resilienz erhöhtes Belastungsniveau zu Beginn der Pandemie angenommen.

2 Material

2.1 Geräte

Block heater SBH130D/3	Stuart-equipment, Staffordshire, UK
Centrifuge 5804R	Eppendorf AG, Hamburg, DE
Einkanal-Mikroliterpipette Transferpipette® electronic	BRAND GMBH + CO KG, Wertheim, DE
Feinwaage AE-163	Mettler-Toledo GmbH, Wien, AT
Kühlschrank Liebherr Glassline	Liebherr-Hausgeräte GmbH, Ochsenhausen, DE
Mischgerät Reax 2	Heidolph Instruments GmbH & CO. KG, Schwalbach, DE
MultiWash Microplate Washer	Molecular Devices, LLC., San Jose, CA
Niedrigraum-Tischabzug	WALDNER Laboreinrichtungen GmbH & Co.KG, Wangen, DE
Sample Concentrator, SBHCONC/1	Stuart-equipment, Staffordshire, UK
Thinkpad X1 Carbon	Lenovo Group Limited, Hongkong, China
Transsonic T 6060/H	Elma Schmidbauer GmbH, Singen, DE
Vortexer Reax 2000	Heidolph Instruments GmbH & CO. KG, Schwalbach, DE
Wallac 1296-001 Delfia Plateshaker	Wallac Oy, Turku, FI
Wallac 1420 Victor ²	Wallac Oy, Turku, FI
Wärmeschrank RB 500	Heraeus Holding GmbH, Hanau, DE

Tabelle 2 Geräte

2.2 Chemikalien

Aceton, Lot: 20A282159	VWR International, Radnor, Pennsylvania, USA
Methanol, Lot: 200121C002	VWR International, Radnor, Pennsylvania, USA

Tabelle 3 Chemikalien

2.3 Verbrauchsmaterialien

Dispenserpipette Ripette	Ritter GmbH, Schwabmünchen, DE
Edding 400 Permanentmarker	Edding AG, Ahrensburg, DE
Einmalhandschuhe Rotiprotect Latex Größe L	Carl Roth GmbH + Co. KG, Karlsruhe, DE

Einmalhandschuhe Rotiprotect Latex Größe M	Carl Roth GmbH + Co. KG, Karlsruhe, DE
Einmalhandschuhe Rotiprotect Latex Größe S	Carl Roth GmbH + Co. KG, Karlsruhe, DE
Marie Original Papers	CIMA GmbH, St. Peter/Wbg., AT
Messer (Cutter) KDS H11 25mm gelb	Reiter Werkzeuge GmbH, Salzburg, AT
Parafilm „M“ Laboratory Film	American National Can, Chicago, Illinois, USA
Pinzette T2309	Carl Kammerling International Ltd., Pwllheli, Wales
Schneidevorrichtung	Eigenbau LS Physiologie Medizinische Universität Graz, Graz, AT
Test tubes 075x12,00x0,4-0,5mm	DWK Life Sciences GmbH, Wertheim, DE

Tabelle 4 Verbrauchsmaterialien

2.4 Spezielle Verbrauchsmaterialien

Cortisol Saliva ELISA	NovaTec Immunodiagnostica GmbH, Dietzenbach, DE
-----------------------	--

Tabelle 5 Spezielle Verbrauchsmaterialien

2.5 Software

Word	Microsoft Corporation, Redmond, WA
Excel	Microsoft Corporation, Redmond, WA
GraphPad PRISM 9	GraphPad Software, San Diego, CA

Tabelle 6 Software

3 Methodik

3.1 Genehmigung

Die Genehmigung dieser Diplomarbeit erfolgte am 27.12.2020 durch die Börse für wissenschaftliche Arbeiten (mugthesis) der Medizinischen Universität Graz.

3.2 Finanzielle Förderung

Als eines von zehn Siegerprojekten der Ausschreibung „Aus der Corona-Krise lernen!“ des Landes Steiermark aus dem Jahr 2020 wurde das dieser Arbeit übergeordnete Projekt „Corona-Krise und objektive Stresslevel in der steirischen Bevölkerung“ unter der Leitung von ao. Univ.-Prof. Dr. Andreas Rössler mit **69.296,99** Euro für eine Laufzeit von Juli 2020 bis August 2021 gefördert (Steiermark, 2020). Weiters bestehen bei einer etwaigen finanziellen Abhängigkeit vom Land Steiermark keinerlei Interessenskonflikte.

3.3 Studiendesign

Bei der im Rahmen dieser Diplomarbeit durchgeführten Studie werden Daten vom identen Typ (Cortisolspiegel im Haar) wiederholt (pro cm Haar) bei immer gleichbleibender Untersuchungseinheit (Personen verschiedener Bevölkerungsgruppen) erhoben, weshalb es sich beim Studiendesign um eine Panel-Studie bzw. allgemein ausgedrückt um eine Längsschnittstudie handelt.

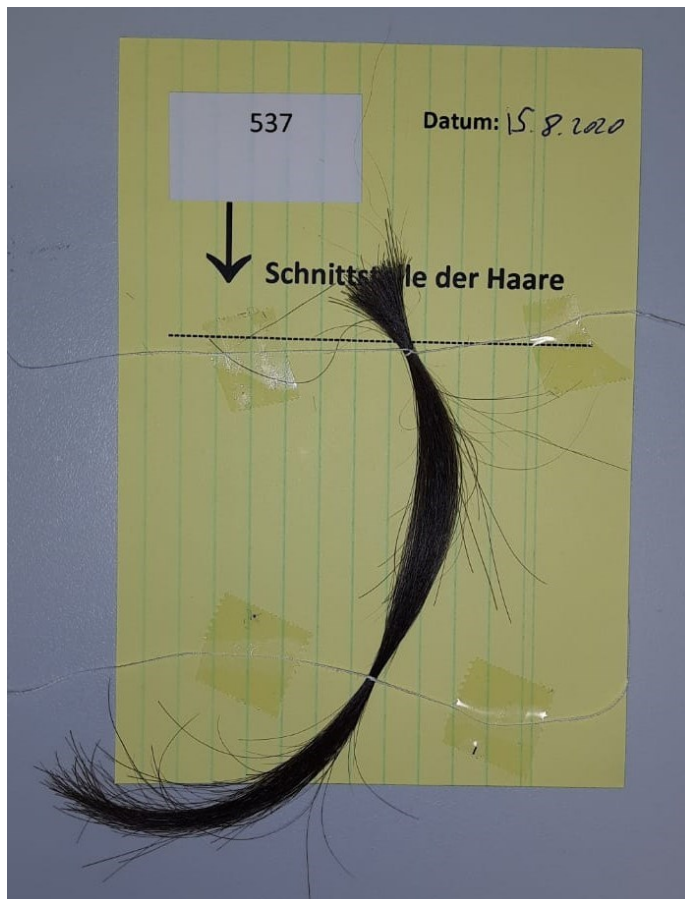
3.4 Proband*innenkollektiv

Das Proband*innenkollektiv setzt sich aus 396 erwachsenen Proband*innen zusammen, wobei im Kontext dieser Diplomarbeit die Daten von 62 Proband*innen analysiert und ausgewertet werden. Das ausgewählte Proband*innenkollektiv ist charakterisiert durch das Einschlusskriterium „Covid-19-Kontakt“. Innerhalb dieser Gruppe befinden sich zudem elf Personen, die als Mitarbeiter*innen einer Covid-19-Station besonders exponiert waren.

3.5 Probengewinnung

Zwischen den Kalenderwochen 25 und 33 im Jahr 2020 wurden sämtliche Haarproben durch Abschneiden an der Kopfhaut gewonnen, wobei die Abnahme der Haare der in 3.4. *Proband*innenkollektiv* definierten Gruppe „Covid-19-Kontakt“ inklusive der Subgruppe „Gesundheitspersonal Covid-19-Station“ zwischen den Kalenderwochen 30 und 33 erfolgte. Da in der Literatur Schwankungen in Haar-Cortisol-Konzentrationen je nach genauer Position der Probenentnahme an der Kopfhaut beschrieben sind, wurden die Proben immer an einer möglichst identen

Stelle am Hinterkopf (geringste Varianz laut Literatur) entnommen (Sauvé et al., 2007). Die Teilnehmer*innen gaben ihr schriftliches Einverständnis zur Partizipation an dieser Studie in Form eines Informed Consent gemäß der Deklaration von Helsinki. Die Rekrutierung der Proband*innen erfolgte via Ausschreibung in einer lokalen Zeitung, mittels Posts in einem sozialen Netzwerk (Facebook) sowie durch Ansprechen von Personen in öffentlichen Grazer Schwimmbädern durch Personal des Lehrstuhls für Physiologie der medizinischen Universität Graz. Die Haarproben wurden anschließend auf einem Papier fixiert und in einem Couvert bis zur Aufbereitung aufbewahrt. Auf dem Papier wurden Abnahmedatum und eine einzigartige Identifikationsnummer vermerkt. Als Orientierungshilfe für die spätere Aufarbeitung der Haarproben wurde weiters die Schnittstelle der Haarproben wie in *Figur 14* ersichtlich markiert.



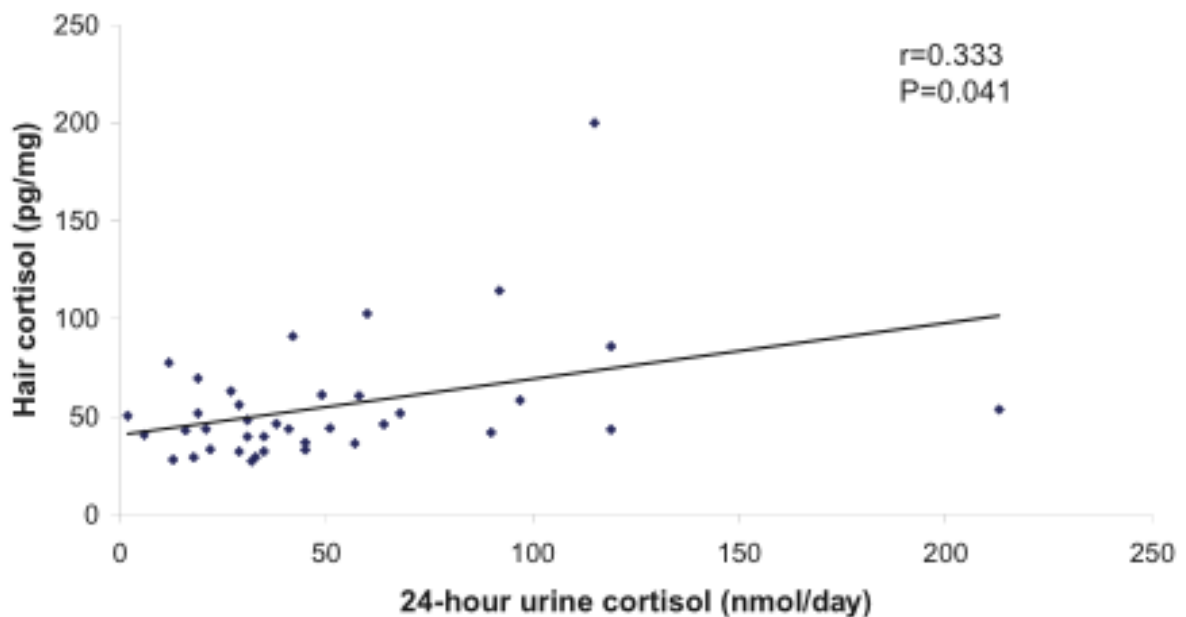
Figur 14 Auf einem beschrifteten Papier fixierte Haarprobe (Foto: Robin Alexi 20.12.2020)

3.6 Wissenschaftliche Grundlage

Als fundamentaler Ausgangspunkt dieser Argumentation dient der Nachweis, dass sich systemisches, freies Cortisol im Haar ablagert. Im Tierversuch konnte zuvor

verabreichtes, mit radioaktiven Markern versehenes Cortisol in den Haaren von Rhesus-Affen nachgewiesen werden. Cortisol lagert sich folglich im Haar ab (Kapoor et al., 2018).

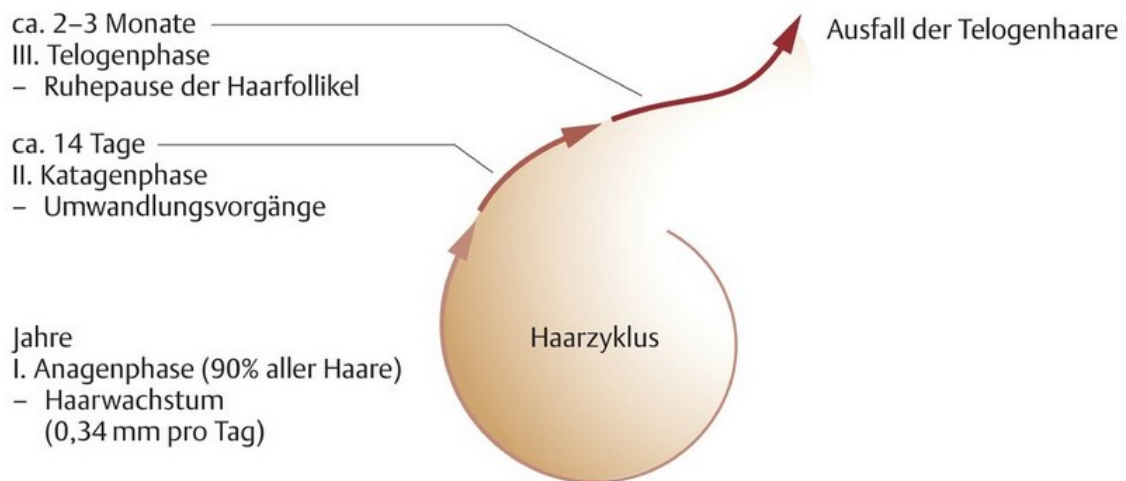
Das Department of Medicine der University of Western Ontario verglich die Haar-Cortisol Spiegel von 39 Proband*innen (19 Frauen, 20 Männer) mit den Cortisol-Konzentrationen im 24 Stunden(h)-Harn der identen Proband*innen und konnte wie in *Figur 15* zu sehen eine signifikante Korrelation der beiden Parameter zeigen.



Figur 15 Korrelation zwischen Haar-Cortisol und Cortisol im 24h Urin (Stalder et al., 2012)

Die Verantwortlichen der Studie kamen zu dem Schluss, die Konzentration von Cortisol im Haar sei ein valider Parameter zur Langzeit(!)-Beurteilung des systemischen Cortisol-Spiegels (Sauvé et al., 2007).

Um gemessene Haar-Cortisol-Konzentrationen korrekt interpretieren zu können, ist ein differenzierter Blick auf das Haarwachstum erforderlich. Dieses gliedert sich in eine aktive Wachstumsphase (*Anagenphase*), eine Übergangsphase (*Katagenphase*) und in eine Ruhephase (*Telogenphase*) (*Figur 16*).



Figur 16 Haarzyklus (Füeßl and Middeke, 2018)

Die Geschwindigkeit des Wachstums hängt dabei u.a. von der jeweiligen Wachstumsphase, in der das Haar derzeit verweilt, ab. Da sich ca. 90% der sich auf der behaarten Kopfhaut befindlichen Haare in der Anagenphase befinden und diese durch eine Wachstumsgeschwindigkeit von ca. 0,34 Millimeter (mm) pro Tag charakterisiert ist, wurde in dieser Studie näherungsweise von einem Haarwachstum von einem cm pro Monat ausgegangen (Füeßl and Middeke, 2018). Für eine möglichst exakte Bestimmung hätte auf weitere Einflussfaktoren wie der genetischen Variabilität sowie auf Unterschiede zwischen verschiedenen ethnischen Gruppierungen eingegangen werden müssen. Beispielsweise wachsen die Kopfhaare bei afrikanischen Individuen signifikant langsamer als bei kaukasischen Individuen (Loussouarn, 2001, Sauvé et al., 2007). Allerdings wurde die zuvor beschriebene Näherung (ein cm pro Monat) im Zuge der Studienplanung als ausreichend und exakt genug befunden.

Aus dieser Argumentation geht hervor, dass ca. ein cm Haar den systemischen Cortisol-Spiegel während eines Monats widerspiegelt. Folglich ist es möglich, durch Messung der Cortisol-Konzentration im Haar Rückschlüsse auf die systemischen Cortisol-Spiegel vergangener Monate zu ziehen.

3.7 Aufbereitung der Proben

Um eine Bestimmung der Konzentrationen von Cortisol und Testosteron im Haar zu ermöglichen, musste erst eine aus mehreren Teilschritten bestehende Aufarbeitung der Haarproben, die im Folgenden beschrieben wird, erfolgen.

3.7.1 Waschen

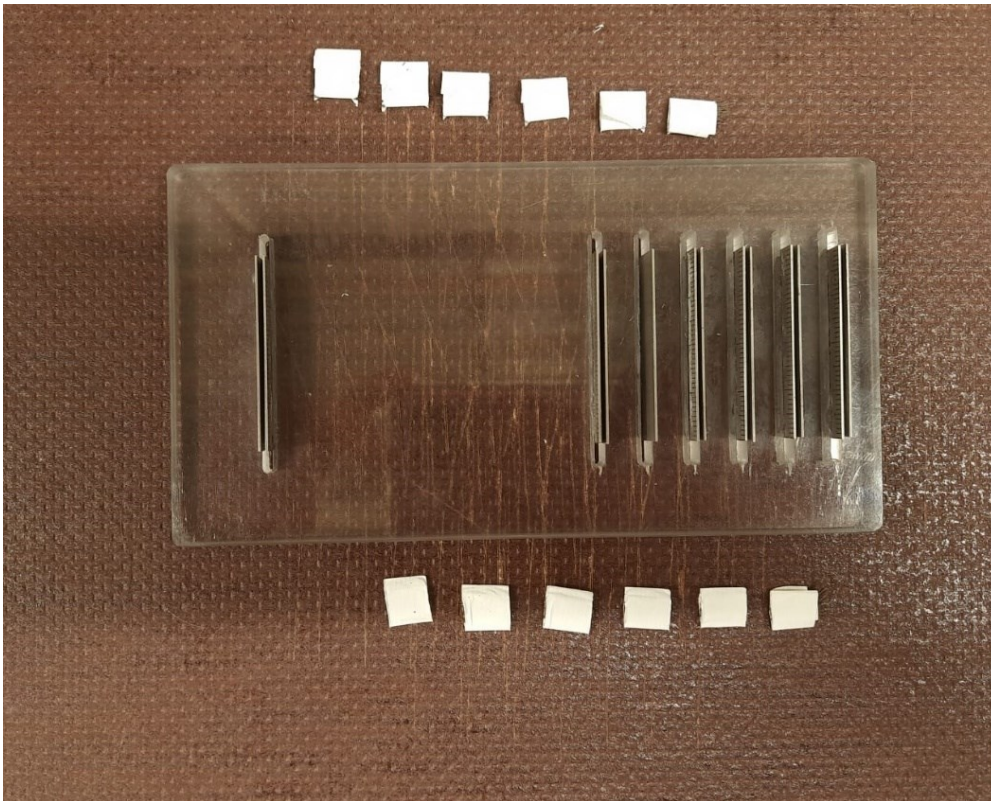
Zu Beginn der Aufbereitung wurden die Haarproben aus den Couverts geholt, vom Papier gelöst und mit dem Ziel, den Verlust einzelner Haare zu vermeiden in eine Klemme eingespannt. Die eingespannten Haare wurden für ca. eine Minute in ein mit destilliertem Wasser gefülltes Behältnis geschwenkt und anschließend auf Einwegpapiertüchern abgetupft. Nach Wiederholung des Vorgangs in einem mit Aceton gefülltem Behältnis war das Waschen abgeschlossen. Mit dem Waschvorgang sollte primär die Reinigung der Proben von Schweiß- und Talgresten sowie von sonstigen Verunreinigungen erfolgen.

3.7.2 Trocknen

Im Anschluss an den Waschvorgang wurden die Proben für mindestens 20 Minuten bei 37°Celsius (C) im Wärmeschrank (Wärmeschrank RB 500, Heraeus Holding GmbH, Hanau, DE) getrocknet.

3.7.3 Schneiden

Um ein adäquates und gleichmäßiges Schneiden (auch von zum Teil stark gelockten Haaren) zu gewährleisten wurden die Haarproben in Tabakpapier (Maria Original Papers) gewickelt. Im nächsten Schritt wurden die in Tabakpapier gewickelten Proben auf ein handelsübliches Holzbrett gelegt und händisch mittels einer eigens für diese Studie hergestellten Schneidevorrichtung komprimiert. Letztendlich konnte das Schneiden unter kontinuierlicher Kompression mittels Cutter (Reiter Werkzeuge GmbH, Salzburg, AT) erfolgen, indem der Cutter durch die dafür vorgesehenen Rinnen der Schneidevorrichtung mit jeweils einem cm Abstand geführt wurde. Zum besseren Verständnis wird das Ergebnis des Schneidevorgangs mit Holzbrett und Schneidevorrichtung in *Figur 17* dargestellt.



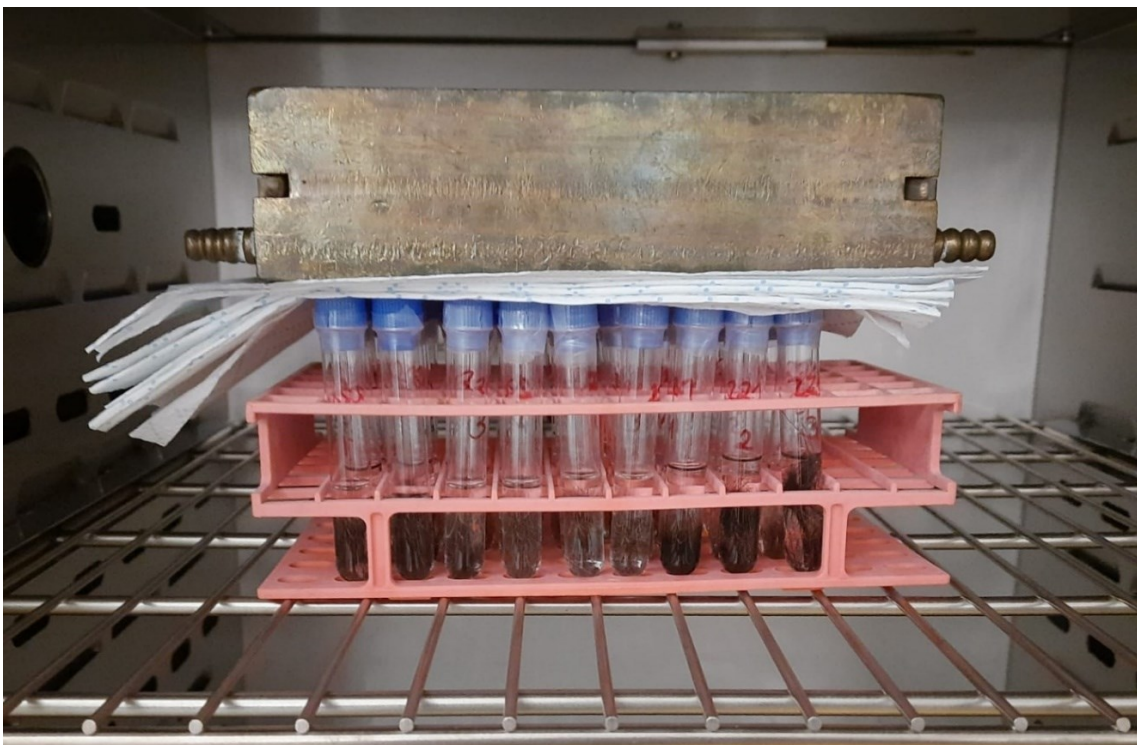
Figur 17 Schneidevorrichtung (Eigenbau LS (Lehrstuhl) Physiologie Graz) mit Rinnen zu je einem cm Abstand auf einem Holzbrett mit in Tabakpapier eingewickelten, zu je einem cm geschnittenen Haarproben; (Foto: Robin Alexi, 20.12.2020)

Dabei ist zu sehen, dass pro Haarprobe je sechs Stücke zu je einem cm Länge geschnitten wurden. Dadurch sollte eine Aussage bezüglich der Cortisol- und Testosteron-Spiegel im Haar (und somit auch der systemischen Konzentrationen) über jeden der vergangenen (zum Zeitpunkt der Probenentnahme) sechs Monate ermöglicht werden.

3.7.4 Wiegen

Die geschnittenen Proben wurden mithilfe einer Feinwaage (AE-163, Mettler-Toledo GmbH, Wien, AT) mit einer Genauigkeit von 0,01 Milligramm (mg) gewogen und anschließend in Reagenzgläsern (Test tubes 075x12,00x0,4-0,5mm, DWK Life Sciences GmbH, Wertheim, DE) aufbewahrt. Da die Reagenzgläser minimal voneinander abweichende Gewichte aufwiesen, wurde jedes Reagenzglas separat gewogen, die Waage genullt und anschließend erneut mit je einer Haarprobe zu einem cm gewogen. Aus vom Lehrstuhl für Physiologie durchgeführten Vorversuchen war bereits bekannt, dass der im Tabakpapier enthaltene Klebstoff die abschließenden Messwerte (Cortisol und Testosteronkonzentration) verfälscht und das Tabakpapier geringfügige, jedoch relevante Variationen im Gewicht

jedes mit gewaschenen und geschnittenen Haarproben gefülltes Reagenzglas. Um einem frühzeitigen Verdampfen von Methanol vorzubeugen, wurden die Reagenzgläser anschließend mit Parafilm (Parafilm „M“ Laboratory Film, American National Can, Chicago, Illinois, USA) fest verschlossen. Vor der Lagerung der Proben im Trockenschrank (Trockenschrank VENTI-Line, VWR International, Radnor, Pennsylvania, USA) bei 52°C für 18 Stunden erfolgte die Durchmischung jeder Probe mit einem Schüttelgerät (Vortexer Reax 2000, Heidolph Instruments GmbH & CO. KG, Schwalbach, DE) für ca. eine Minute. Um den Verlust von Methanol durch Verdampfen zusätzlich zu reduzieren, wurden die Proben im Wärmeschrank abschließend mit einem Gewicht von oben belastet wie in *Figur 19* zu sehen.



Figur 19 Lagerung der mit einem Gewicht belasteten Proben im Trockenschrank; Foto: Robin Alexi 09.01.2021

Nach 18 Stunden wurden die Proben aus dem Trockenschrank entnommen und für eine Stunde in ein Ultraschallbad (Transsonic T 6060/H, Elma Schmidbauer GmbH, Singen, DE) gestellt. Im Anschluss erfolgte ein Zentrifugieren der Proben bei 5000 Umdrehungen pro Minute (rpm) für zehn Minuten (Centrifuge 5804R, Eppendorf AG, Hamburg, DE). Durch das Zentrifugieren konnte das Extraktionsmittel mit den darin gelösten Lipiden (wie auch das Steroidhormon Cortisol) in weitere, beschriftete Reagenzgläser überführt werden, ohne dabei Haare zu verlieren. Die

„neuen“ Reagenzgläser wurden anschließend unter einem Abzug (Niedrigraum-Tischabzug, WALDNER Laboreinrichtungen GmbH & Co.KG, Wangen, DE) zwischengelagert.

3.7.5.2 Erste Aceton-Extraktion

Zu den Haarproben wurden je 2ml Aceton pipettiert. Im Anschluss wurden die Reagenzgläser mittels Parafilm verschlossen und analog zur ersten Methanol-Extraktion mit einem Schüttelgerät gemischt, bevor sie bei 5000 rpm für zehn Minuten zentrifugiert wurden. Zum Abschluss der ersten Aceton-Extraktion wurde das Extraktionsmittel Aceton in die bereits mit dem Extraktionsmittel Methanol gefüllten Reagenzgläser geschüttet und unter einem Abzug bis zum nächsten Tag gelagert.

3.7.5.3 Zweite Methanol-Extraktion

Die Haarproben wurden ein zweites Mal wie in 3.7.5.1 *Erste Methanol-Extraktion* behandelt. Dafür wurden die mit Extraktionsmittel gefüllten Reagenzgläser vom Vortag verwendet und anschließend in einen „block-heater“ (Block heater SBH130D/3, Stuart-equipment, Staffordshire, UK), der als Haltevorrichtung benutzt wurde, gestellt, damit ein teilweises Abdampfen des Extraktionsmittels unter Stickstoff (N₂, VWR International, Radnor, Pennsylvania, USA) für ca. 30 Minuten durchgeführt werden konnte. Dieses in *Figur 20* dargestellte teilweise Abdampfen war notwendig, um ausreichend Platz für das Flüssigkeitsvolumen der im Anschluss durchgeführten zweiten Aceton-Extraktion zu schaffen.



Figur 20 (Teilweises) Abdampfen des Lösungsmittels unter Stickstoff; Foto: Robin Alexi 15.01.2021

3.7.5.4 Zweite Aceton-Extraktion

Die zweite Aceton-Extraktion erfolgte ident wie in 3.7.5.2. *Erste Aceton-Extraktion* beschrieben. Zum Abschluss des Extraktionsvorganges wurden die Extraktionsmittel vollständig unter N₂ abgedampft und anschließend im getrockneten Zustand bei 4°C bis zur Durchführung der Messungen mittels ELISA in einem Kühlschrank (Liebherr Glassline, Liebherr-Hausgeräte GmbH, Ochsenhausen, DE) gelagert. Nach Abschluss des Extraktionsvorganges wurden die entsprechenden Haarproben unter einem Abzug verwahrt und am nächsten Tag in einem dafür geeigneten Behältnis entsorgt.

3.8 Messung mittels ELISA

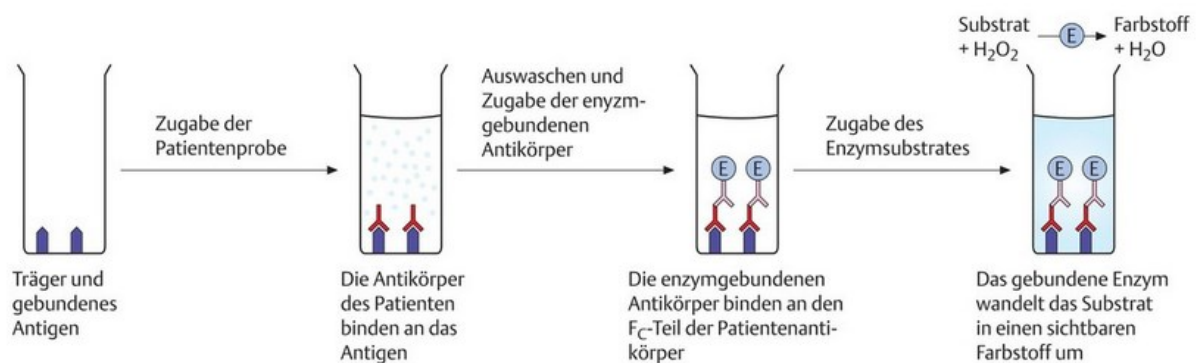
3.8.1 ELISA Prinzip

„ELISA“ steht für „enzyme-linked immunosorbent assay“ und dient unter anderem der quantitativen Bestimmung verschiedenster Antigene. Als Antigene können beispielsweise sich im Blutserum befindliche, molekulare Identifikationsmerkmale (Epitope) von Antikörpern, Viren und Proteinen fungieren (Horn, 2020). Dabei unterscheidet sich die Durchführung je nach einem der im Folgenden vorgestellten Designs.

3.8.1.1 Indirekter ELISA

Zu Beginn wird ein Antigen auf einer Trägerplatte fixiert. Anschließend erfolgt die Zugabe von einem Serum mit entsprechenden „primären Antikörpern“, die in weiterer Folge an ein Epitop des fixierten Antigens binden. Durch einen Waschvorgang werden alle Antikörper, die an kein Antigen gebunden und somit auch nicht indirekt auf der Trägerplatte fixiert sind ausgewaschen wodurch falsche, zu hohe Messwerte verhindert werden sollen. In weiterer Folge wird erneut ein Antikörper hinzugegeben. Dieser bindet spezifisch an den primären Antikörper und wird als „sekundärer Antikörper“ bezeichnet. Analog zum ersten Waschvorgang werden nun auch ungebundene, und somit überflüssige sekundäre Antikörper ausgewaschen. Als Besonderheit weist der sekundäre Antikörper eine Koppelung mit einem Enzym („enzyme-linked“) auf. Dieses Enzym katalysiert die Reaktion von einem entsprechenden farblosen Substrat in ein farbiges Produkt. Durch eine anschließende Zugabe von Substrat kommt es aufgrund dessen zu einem Farbumschlag, der direkt proportional der vorhandenen sekundären Antikörper ist und mittels Fotometrie genau bestimmt werden kann. So können je nach Fragestellung und genauer Durchführung beispielsweise die Konzentrationen

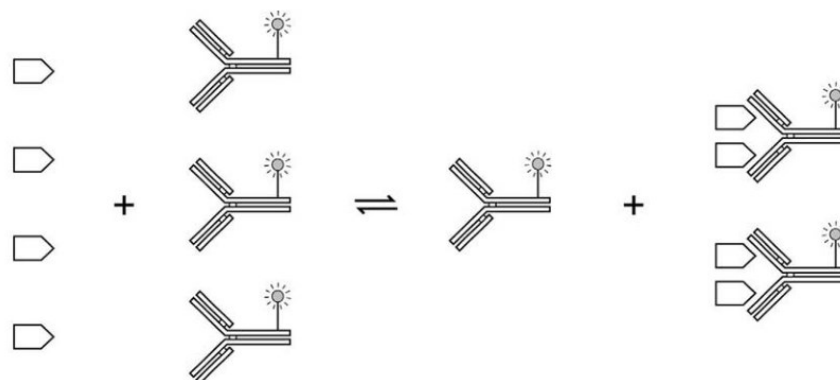
bestimmter Antikörper (in Analogie zum ELISA-Prinzip als primäre Antikörper zu bezeichnen) in einem Blutserum gemessen werden, wie schematisch in *Figur 21* dargestellt wird. In diesem konkreten Beispiel ist ein Virus-Antigen auf einer Trägerplatte gebunden. Durch Zugabe des Serums von Patient*innen kann in weiterer Folge festgestellt werden, ob und wie viele Antikörper der*die Patient*in gegen das jeweilige Virus-Antigen gebildet hat (Brandenburger and Königshoff, 2018, Wild, 2013).



Figur 21 ELISA – Prinzip (Brandenburger and Königshoff, 2018)

3.8.1.2 Direkter ELISA

Wird ein entsprechendes Enzym jedoch bereits an den primären Antikörper gekoppelt, so benötigt man keinen sekundären Antikörper und spricht dann von einem „direkten ELISA“ (Van Emon, 2007).

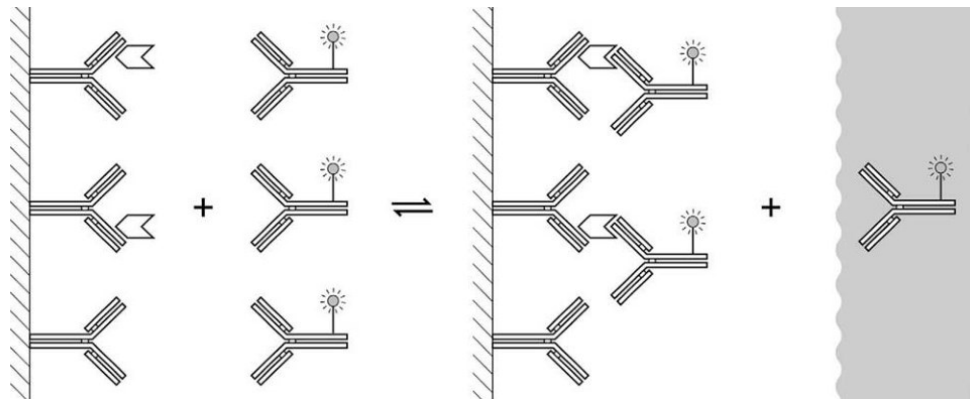


Figur 22 Direkter ELISA (Wild, 2013)

3.8.1.3 Sandwich ELISA

Möchte man beispielsweise Strukturen, die mehrere Epitope besitzen messen, bietet sich das Prinzip des „Sandwich ELISA“ an. Dabei ist ein „capture Antibody“ an einer Platte fixiert und bindet nach Zugabe von beispielsweise Serum an ein Epitop wodurch das entsprechende Protein an der Platte fixiert wird. Nach dem

Auswaschen ungebundener Komponenten erfolgt die Zugabe eines zweiten, mit einem Enzym konjugierten Antikörpers („detection Antibody“), der an ein anderes Epitop des Proteins bindet und somit ein sandwich-artiger Komplex entsteht (*Figur 23*).

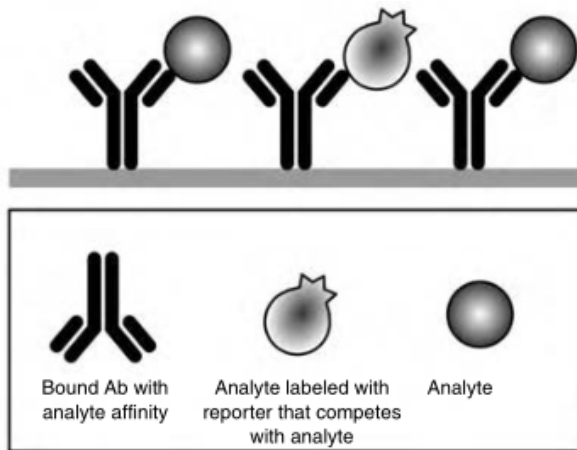


Figur 23 Sandwich ELISA (Wild, 2013)

Da letztendlich nur die Konzentrationen von Proteinen, die beide Epitope, an die die entsprechenden Antikörper binden, besitzen, zeichnet sich dieses Design vor allem durch eine höhere Sensitivität im Vergleich zu Verfahren mit nur einem Antikörper aus (Wild, 2013).

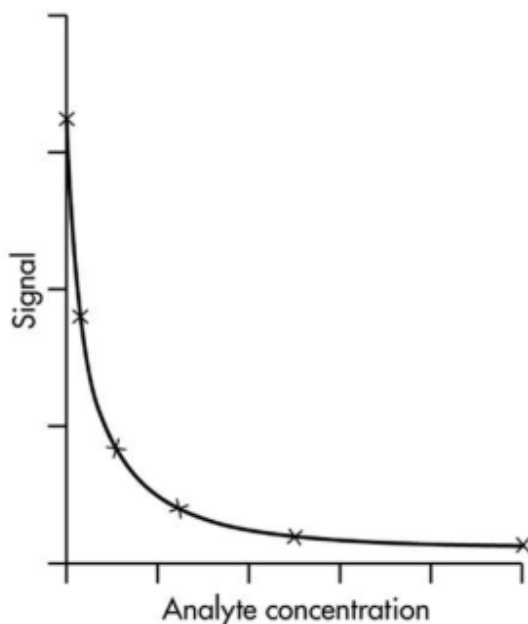
3.8.1.4 Kompetitiver ELISA

Bei einem kompetitiven ELISA ist ein Antikörper an einer Trägerplatte fixiert. Nach Zugabe der einer Probe bindet das entsprechende Antigen (sofern in der Probe vorhanden) an die Antikörper. In einem nächsten Schritt erfolgt die Zugabe von konjugierten Antigenen. Diese sind in Relation zu den fixierten Antikörpern im Überschuss vorhanden und besetzen alle verbliebenen, noch ungebundenen Antikörper. Folglich konkurrieren die sich in der Probe befindlichen Antigene indirekt in zwei aufeinanderfolgenden Schritten mit den anschließend hinzugefügten konjugierten Antigenen (*Figur 24*).



Figur 24 Kompetitiver ELISA (Van Emon, 2007)

Alle ungebundenen Antigene werden in einem Waschschrift entfernt, um korrekte Messergebnisse zu erhalten. Nach Zugabe von einem Substrat kommt es wie bereits an anderer Stelle beschrieben zu einer Farbreaktion, von der sich nach fotometrischer Bestimmung das Antigen in der Probe quantitativ detektieren lässt. Da es sich um einen kompetitiven ELISA handelt gilt es zu beachten, dass sich die Konzentration des Antigens indirekt proportional zum fotometrischen Messwert verhält wie in *Figur 25* graphisch dargestellt (Wild, 2013).

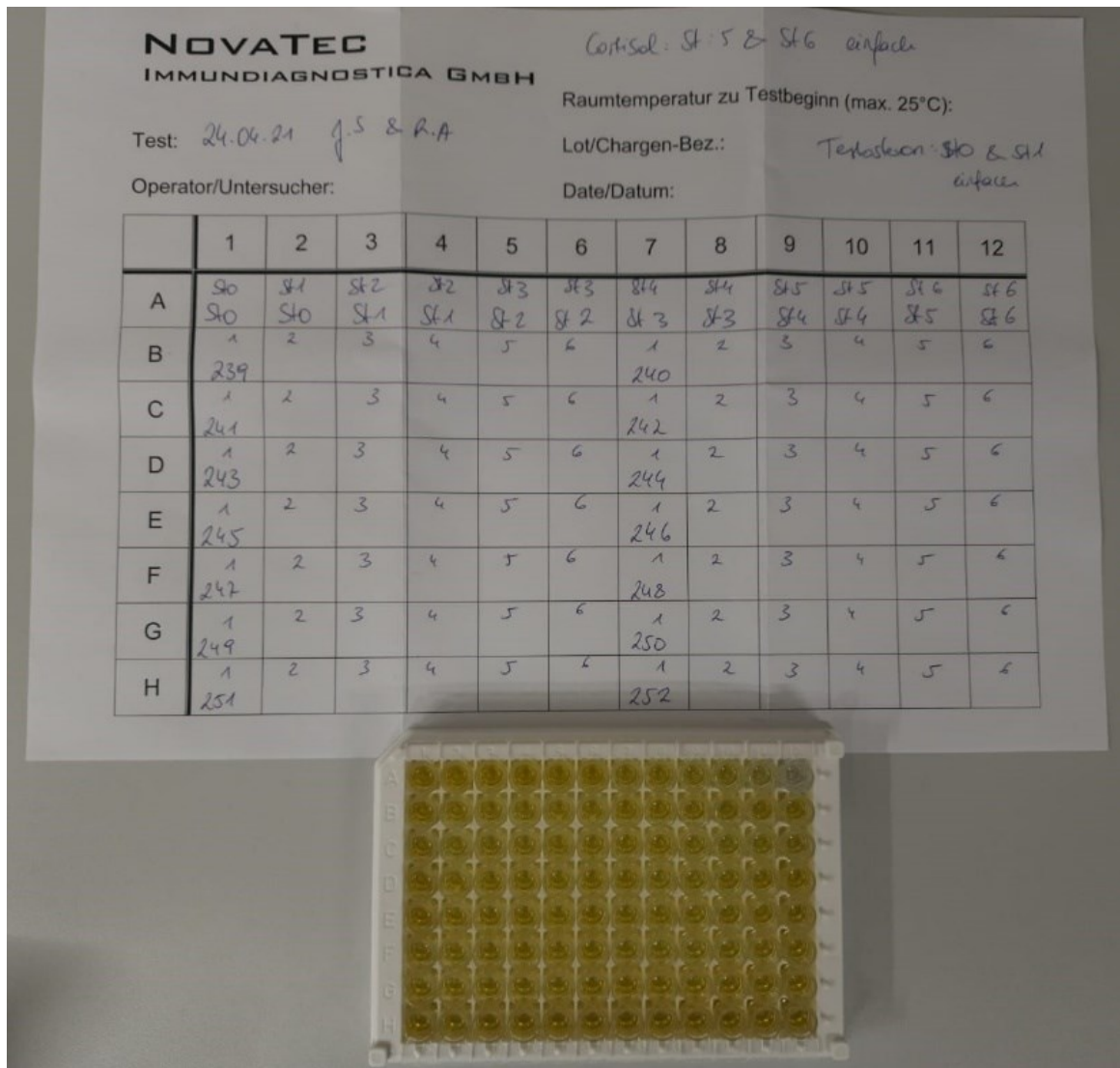


Figur 25 Das fotometrische Signal verhält sich indirekt proportional zur Konzentration des Analyten (Wild, 2013)

3.8.2 Cortisol ELISA

Zur quantitativen Bestimmung von Cortisol wurden Cortisol Saliva ELISA Testkits der Firma NovaTec Immunodiagnostica GmbH verwendet. Dabei handelt es sich

um einen indirekten, kompetitiven ELISA. In der Vorbereitungsphase wurde ein Protokollblatt mit 96 verfügbaren Feldern (analog zur ELISA Platte) beschriftet, um bei der fotometrischen Messung die Positionierung jeder Probe auf der ELISA Platte nachvollziehen zu können (Figur 26).



Figur 26 Beschriftung ELISA Protokollblatt, Foto: Robin Alexi 24.04.2021

Die Durchführung des ELISA erfolgte im weiteren Verlauf exakt dem vom Hersteller empfohlenen Protokoll entsprechend.

3.8.3 Fotometrische Messung

Nach Abschluss des ELIAS wurde eine fotometrische Messung durchgeführt (Wallac 1420 Victor², Wallac Oy, Turku, FI).

3.8.4 Auswertung ELISA

Die vom Fotometer ausgegebenen Messwerte wurden in eine Excel-Tabelle übertragen und anschließend mithilfe von GraphPad PRISM (GraphPad Software, San Diego, CA) ausgewertet. Dabei galt zu beachten, dass die Reihenfolge der Datenausgabe des Fotometers dem zuvor beschrifteten Protokollblatt entspricht. *Figur 27* zeigt eine beispielhafte Datenausgabe.

2,276	2,256	2,069	2,039	1,595	1,928	1,208	1,220	0,916	0,931	0,616	0,195
0,711	0,736	0,766	0,908	1,071	1,218	1,633	1,638	1,638	1,577	1,545	1,666
1,294	0,845	0,944	1,058	1,109	1,229	1,005	1,358	1,361	1,497	1,689	1,780
0,796	0,599	0,670	0,651	0,630	0,624	1,051	0,747	0,833	0,980	1,086	1,434
1,895	1,751	1,897	1,759	1,569	1,524	1,561	1,301	1,397	1,261	1,280	1,298
1,716	1,623	1,756	1,457	1,635	1,431	1,592	1,612	1,555	1,576	1,709	2,050
1,207	0,986	0,846	0,954	1,151	1,570	1,781	1,586	1,477	1,504	1,548	1,701
1,808	1,858	2,036	2,032	1,960	2,014	1,964	1,831	1,821	1,724	1,813	1,892

Figur 27 Beispiel Datenausgabe Fotometer

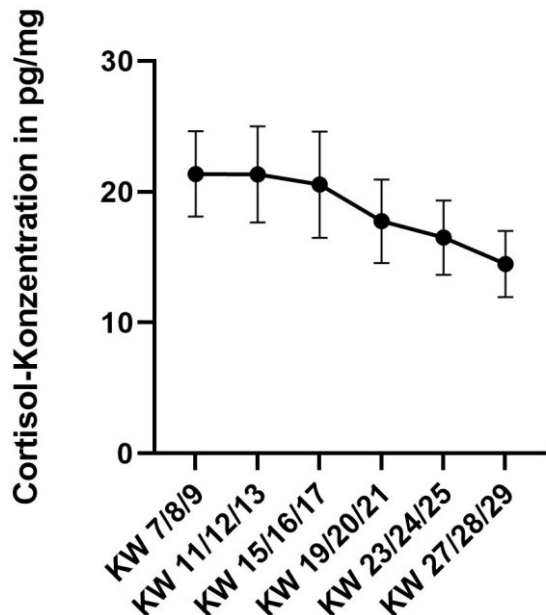
In der ersten Spalte der Datenausgabe befinden sich die fotometrischen Messwerte der vom Hersteller bereitgestellten Standard-Konzentrationen (0,0 ng/ml, 0,5 ng/ml, 1 pg/ml, 5 ng/ml, 10 ng/ml, 20 ng/ml, 100 ng/ml). Anhand dieser Daten konnte in weiterer Folge mittels GraphPadPRISM eine Standardkurve erstellt werden, mithilfe derer die sich in den übrigen Feldern befindlichen Cortisol-Konzentrationen errechnet werden konnten.

4 Ergebnisse

Von dem ursprünglichen 62 Personen umfassenden Proband*innenkollektiv wurden zwei Personen aufgrund einer zu kurzen Haarlänge (< 6x1 cm) exkludiert. Somit beinhaltet die folgende Auswertung die Daten von 50 Proband*innen mit Covid-Kontakt innerhalb der Allgemeinbevölkerung (Gruppe A) sowie von 10 Proband*innen mit Covid-Kontakt auf einer Covid-19-Station (Gesundheitspersonal, Gruppe B). Da die Abnahme der Haarproben in verschiedenen Kalenderwochen (KW) stattfand, werden die Gruppen nochmals in den Kalenderwochen entsprechenden Subpopulationen eingeteilt, um eine möglichst exakte Vergleichbarkeit zu gewährleisten.

4.1 Gruppe A

Die Haarproben der Gruppe A wurden in den KW 31 (24 Proband*innen), 32 (18 Proband*innen) und 33 (8 Proband*innen) abgenommen. Vom Abnahmezeitpunkt wurden jeweils vier Wochen zurückgerechnet. So spiegeln beispielsweise die bei Kalenderwoche 27 angegebenen Daten den Cortisol-Spiegel im entsprechenden 1cm Haarsegment, das repräsentativ für die Kalenderwochen 27 – 31 ist, wider.



Figur 28 Gruppe A alle KW: Dargestellt sind Mittelwert und 95% Konfidenzintervall

Fasst man entsprechende Kalenderwochen der Gruppe A zusammen, zeigen sich folgende Daten:

- KW 7/8/9: Mittelwert (MW) von **21.37 pg/mg** (Median = 17.89 pg/mg) mit einem 95%-Konfidenzintervall (KI) von 18.10 pg/mg – 24.63 pg/mg
- KW 11/12/13: MW von **21.33 pg/mg** (Median = 17.40 pg/mg) mit einem 95%-KI von 17.66 pg/mg – 25.00 pg/mg
- KW 15/16/17: MW von **20.56 pg/mg** (Median = 15.65 pg/mg) mit einem 95%-KI von 16.50 pg/mg – 24.62 pg/mg
- KW 19/20/21: MW von **17.75 pg/mg** (Median = 14.77 pg/mg) mit einem 95%-KI von 14.57 pg/mg – 20.94 pg/mg
- KW 23/24/25: MW von **16.50 pg/mg** (Median = 14.59 pg/mg) mit einem 95%-KI von 13.66 pg/mg – 19.35 pg/mg
- KW 27/28/29: MW von **14.48 pg/mg** (Median = 12.66 pg/mg) mit einem 95%-KI von 11.95 pg/mg – 17.00 pg/mg

In weiterer Folge wurde mithilfe eines Tukey-Tests untersucht, ob sich die Cortisol-Werte innerhalb einer Gruppe im zeitlichen Verlauf der Corona-Pandemie signifikant verändert haben.

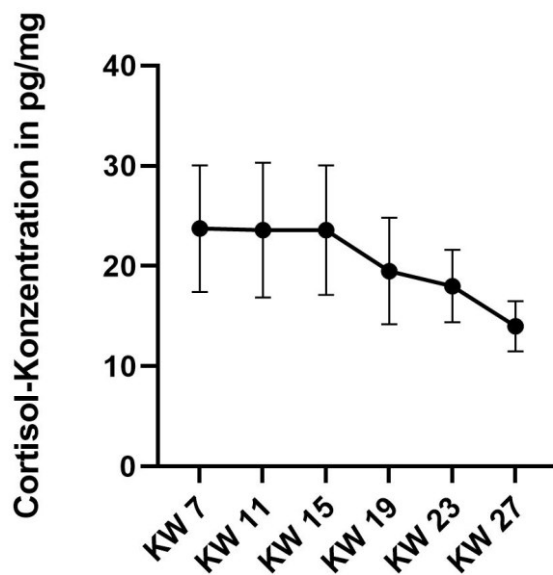
Tukey's multiple comparisons test	Mean Diff.	95.00% CI of diff.	Below threshold?	Summary	Adjusted P Value	
KW 7/8/9 vs. KW 11/12/13	0.03740	-6.621 to 6.696	No	ns	>0.9999	A-B
KW 7/8/9 vs. KW 15/16/17	0.8062	-5.853 to 7.465	No	ns	0.9993	A-C
KW 7/8/9 vs. KW 19/20/21	3.613	-3.046 to 10.27	No	ns	0.6278	A-D
KW 7/8/9 vs. KW 23/24/25	4.866	-1.793 to 11.52	No	ns	0.2921	A-E
KW 7/8/9 vs. KW 27/28/29	6.891	0.2319 to 13.55	Yes	*	0.0378	A-F
KW 11/12/13 vs. KW 15/16/17	0.7688	-5.890 to 7.428	No	ns	0.9995	B-C
KW 11/12/13 vs. KW 19/20/21	3.576	-3.083 to 10.23	No	ns	0.6383	B-D
KW 11/12/13 vs. KW 23/24/25	4.828	-1.831 to 11.49	No	ns	0.3006	B-E
KW 11/12/13 vs. KW 27/28/29	6.853	0.1945 to 13.51	Yes	*	0.0395	B-F
KW 15/16/17 vs. KW 19/20/21	2.807	-3.852 to 9.466	No	ns	0.8322	C-D
KW 15/16/17 vs. KW 23/24/25	4.059	-2.599 to 10.72	No	ns	0.5007	C-E
KW 15/16/17 vs. KW 27/28/29	6.084	-0.5743 to 12.74	No	ns	0.0954	C-F
KW 19/20/21 vs. KW 23/24/25	1.252	-5.406 to 7.911	No	ns	0.9945	D-E
KW 19/20/21 vs. KW 27/28/29	3.277	-3.381 to 9.936	No	ns	0.7198	D-F
KW 23/24/25 vs. KW 27/28/29	2.025	-4.634 to 8.684	No	ns	0.9528	E-F

Tabelle 7 Tukey-Test Gruppe A alle KW

Es konnte gezeigt werden, dass die Haarproben während der Anfangsphase der Pandemie (KW 7/8/9 bzw. KW 11/12/13) signifikant höhere Cortisol-Konzentrationen aufweisen als am Ende des Beobachtungszeitraumes (KW 27/28/29). Die Proben der KW 7/8/9 weisen im Vergleich mit den Proben der KW 27/28/29 im Mittel 4.866 pg Cortisol/mg Haar mehr auf. Die Proben der KW 11/12/13 enthalten im Vergleich mit den Proben der KW 27/28/29 im Mittel 6.853 pg Cortisol/mg Haar mehr).

Im Folgenden werden die Subgruppen der Gruppe A isoliert untersucht.

4.1.1 KW 31



Figur 29 Gruppe A KW 31: Dargestellt sind Mittelwert und 95% Konfidenzintervall

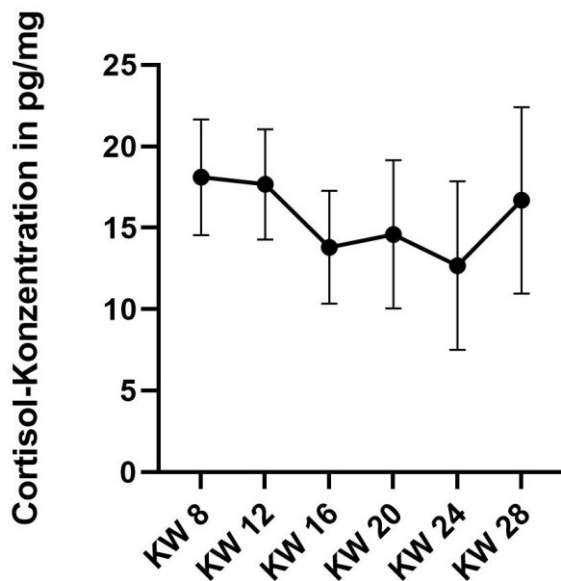
- **KW 7:** MW von **23.74 pg/mg** (Median = 20.24 pg/mg) mit einem 95%-KI von 17.43 pg/mg – 30.05 pg/mg
- **KW 11:** MW von **23.59 pg/mg** (Median = 19.14 pg/mg) mit einem 95%-KI von 16.85 pg/mg – 30.33 pg/mg
- **KW 15:** MW von **23.59 pg/mg** (Median = 19.17 pg/mg) mit einem 95%-KI von 17.12 pg/mg – 30.05 pg/mg
- **KW 19:** MW von **19.49 pg/mg** (Median = 15.57 pg/mg) mit einem 95%-KI von 14.17 pg/mg – 24.81 pg/mg
- **KW 23:** MW von **18.00 pg/mg** (Median = 16,32 pg/mg) mit einem 95%-KI von 14.37 pg/mg – 21.63 pg/mg
- **KW 27:** MW von **13.99 pg/mg** (Median = 12.84 pg/mg) mit einem 95%-KI von 11.50 pg/mg – 16.49 pg/mg

Tukey's multiple comparisons test	Mean Diff.	95.00% CI of diff.	Below threshold?	Summary	Adjusted P Value	
KW 7 vs. KW 11	0.1529	-10.51 to 10.81	No	ns	>0.9999	A-B
KW 7 vs. KW 15	0.1550	-10.51 to 10.82	No	ns	>0.9999	A-C
KW 7 vs. KW 19	4.254	-6.408 to 14.92	No	ns	0.8580	A-D
KW 7 vs. KW 23	5.746	-4.916 to 16.41	No	ns	0.6276	A-E
KW 7 vs. KW 27	9.751	-0.9110 to 20.41	No	ns	0.0939	A-F
KW 11 vs. KW 15	0.002083	-10.66 to 10.66	No	ns	>0.9999	B-C
KW 11 vs. KW 19	4.101	-6.561 to 14.76	No	ns	0.8759	B-D
KW 11 vs. KW 23	5.593	-5.068 to 16.26	No	ns	0.6545	B-E
KW 11 vs. KW 27	9.598	-1.064 to 20.26	No	ns	0.1037	B-F
KW 15 vs. KW 19	4.099	-6.563 to 14.76	No	ns	0.8761	C-D
KW 15 vs. KW 23	5.591	-5.071 to 16.25	No	ns	0.6548	C-E
KW 15 vs. KW 27	9.596	-1.066 to 20.26	No	ns	0.1039	C-F
KW 19 vs. KW 23	1.493	-9.169 to 12.15	No	ns	0.9986	D-E
KW 19 vs. KW 27	5.497	-5.165 to 16.16	No	ns	0.6711	D-F
KW 23 vs. KW 27	4.005	-6.657 to 14.67	No	ns	0.8864	E-F

Tabelle 8 Tukey-Test Gruppe A KW 31

Innerhalb der Gruppe A KW 31 konnten im zeitlichen Verlauf des Beobachtungszeitraumes keine signifikanten Unterschiede bezüglich der Cortisol-Konzentration im Haar festgestellt werden.

4.1.2 KW 32



Figur 30 Gruppe A KW 32: Dargestellt sind Mittelwert und 95% Konfidenzintervall

- **KW 8** MW von **18.11 pg/mg** (Median = 16.19 pg/mg) mit einem 95%-KI von 14.56 pg/mg – 21.66 pg/mg
- **KW 12:** MW von **17.67 pg/mg** (Median = 16.19 pg/mg) mit einem 95%-KI von 14.28 pg/mg – 21.06 pg/mg
- **KW 16:** MW von **13.81 pg/mg** (Median = 11.03 pg/mg) mit einem 95%-KI von 10.34 pg/mg – 17.27 pg/mg

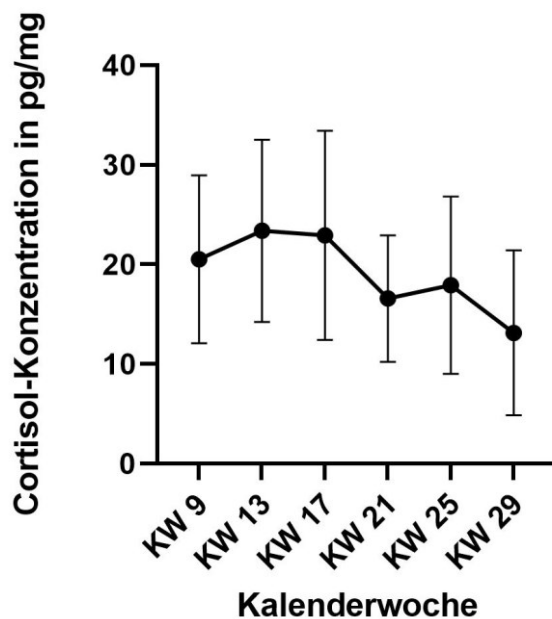
- KW 20: MW von **14.60 pg/mg** (Median = 13.71 pg/mg) mit einem 95%-KI von 10.05 pg/mg – 19.15 pg/mg
- KW 24: MW von **12.69 pg/mg** (Median = 8.08 pg/mg) mit einem 95%-KI von 7.51 pg/mg – 17.87 pg/mg
- KW 28: MW von **16.69 pg/mg** (Median = 14.78 pg/mg) mit einem 95%-KI von 10.97 pg/mg – 22.42 pg/mg

Tukey's multiple comparisons test	Mean Diff.	95.00% CI of diff.	Below threshold?	Summary	Adjusted P Value	
KW 8 vs. KW 12	0.4433	-8.134 to 9.021	No	ns	>0.9999	A-B
KW 8 vs. KW 16	4.306	-4.272 to 12.88	No	ns	0.6914	A-C
KW 8 vs. KW 20	3.508	-5.070 to 12.09	No	ns	0.8417	A-D
KW 8 vs. KW 24	5.426	-3.152 to 14.00	No	ns	0.4468	A-E
KW 8 vs. KW 28	1.420	-7.158 to 9.998	No	ns	0.9967	A-F
KW 12 vs. KW 16	3.863	-4.715 to 12.44	No	ns	0.7800	B-C
KW 12 vs. KW 20	3.064	-5.513 to 11.64	No	ns	0.9041	B-D
KW 12 vs. KW 24	4.982	-3.595 to 13.56	No	ns	0.5434	B-E
KW 12 vs. KW 28	0.9767	-7.601 to 9.554	No	ns	0.9995	B-F
KW 16 vs. KW 20	-0.7983	-9.376 to 7.779	No	ns	0.9998	C-D
KW 16 vs. KW 24	1.119	-7.458 to 9.697	No	ns	0.9990	C-E
KW 16 vs. KW 28	-2.886	-11.46 to 5.692	No	ns	0.9241	C-F
KW 20 vs. KW 24	1.918	-6.660 to 10.50	No	ns	0.9868	D-E
KW 20 vs. KW 28	-2.088	-10.67 to 6.490	No	ns	0.9807	D-F
KW 24 vs. KW 28	-4.006	-12.58 to 4.572	No	ns	0.7526	E-F

Tabelle 9 Tukey-Test Gruppe A KW 31

Innerhalb der Gruppe A KW 32 konnten im zeitlichen Verlauf des Beobachtungszeitraumes keine signifikanten Unterschiede bezüglich der Cortisol-Konzentration im Haar festgestellt werden.

4.1.3 KW 33



Figur 31 Gruppe A KW 33: Dargestellt sind Mittelwert und 95% Konfidenzintervall

- KW 9: MW von **20.53 pg/mg** (Median = 18.38 pg/mg) mit einem 95%-KI von 12.09 pg/mg – 28.96 pg/mg
- KW 13: MW von **23.37 pg/mg** (Median = 22.34 pg/mg) mit einem 95%-KI von 14.23 pg/mg – 32.51 pg/mg
- KW 17: MW von **22.92 pg/mg** (Median = 17.98 pg/mg) mit einem 95%-KI von 12.42 pg/mg – 33.42 pg/mg
- KW 21: MW von **16.57 pg/mg** (Median = 13.79 pg/mg) mit einem 95%-KI von 10.21 pg/mg – 22.92 pg/mg
- KW 25: MW von **17.92 pg/mg** (Median = 13.98 pg/mg) mit einem 95%-KI von 9.02 pg/mg – 26.82 pg/mg
- KW 29: MW von **13.12 pg/mg** (Median = 10.69 pg/mg) mit einem 95%-KI von 4.84 pg/mg – 21.40 pg/mg

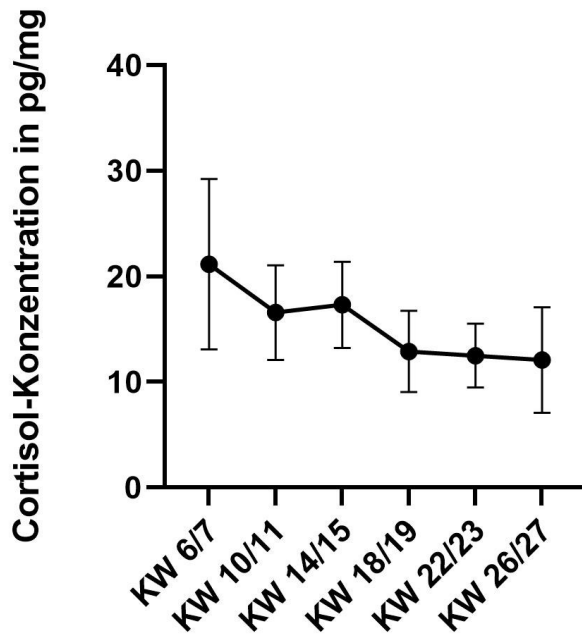
Tukey's multiple comparisons test	Mean Diff.	95.00% CI of diff.	Below threshold?	Summary	Adjusted P Value	
KW 9 vs. KW 13	-2.844	-18.36 to 12.67	No	ns	0.9938	A-B
KW 9 vs. KW 17	-2.393	-17.91 to 13.12	No	ns	0.9972	A-C
KW 9 vs. KW 21	3.960	-11.56 to 19.48	No	ns	0.9724	A-D
KW 9 vs. KW 25	2.610	-12.91 to 18.13	No	ns	0.9958	A-E
KW 9 vs. KW 29	7.410	-8.106 to 22.93	No	ns	0.7115	A-F
KW 13 vs. KW 17	0.4513	-15.07 to 15.97	No	ns	>0.9999	B-C
KW 13 vs. KW 21	6.804	-8.713 to 22.32	No	ns	0.7785	B-D
KW 13 vs. KW 25	5.454	-10.06 to 20.97	No	ns	0.8982	B-E
KW 13 vs. KW 29	10.25	-5.263 to 25.77	No	ns	0.3746	B-F
KW 17 vs. KW 21	6.353	-9.164 to 21.87	No	ns	0.8236	C-D
KW 17 vs. KW 25	5.003	-10.51 to 20.52	No	ns	0.9271	C-E
KW 17 vs. KW 29	9.803	-5.714 to 25.32	No	ns	0.4247	C-F
KW 21 vs. KW 25	-1.350	-16.87 to 14.17	No	ns	0.9998	D-E
KW 21 vs. KW 29	3.450	-12.07 to 18.97	No	ns	0.9849	D-F
KW 25 vs. KW 29	4.800	-10.72 to 20.32	No	ns	0.9382	E-F

Tabelle 10 Tukey-Test Gruppe A KW 33

Innerhalb der Gruppe A KW 33 konnten im zeitlichen Verlauf des Beobachtungszeitraumes keine signifikanten Unterschiede bezüglich der Cortisol-Konzentration im Haar festgestellt werden.

4.2 Gruppe B

Die Haarproben aus der Gruppe B wurden in den KW 30 (zwei Proband*innen) und 31 (acht Proband*innen) abgenommen.



Figur 32 Gruppe B Alle KW: Dargestellt sind Mittelwert und 95% Konfidenzintervall

Fasst man entsprechende Kalenderwochen der Gruppe B zusammen, zeigen sich folgende Daten:

- KW 6/7: MW von **21.16 pg/mg** (Median = 20.24 pg/mg) mit einem 95%-KI von 13.10 pg/mg – 29.23 pg/mg
- KW 10/11: MW von **16.57 pg/mg** (Median = 18.16 pg/mg) mit einem 95%-KI von 12.09 pg/mg – 21.05 pg/mg
- KW 14/15: MW von **17.30 pg/mg** (Median = 18.54 pg/mg) mit einem 95%-KI von 13.21 pg/mg – 21.39 pg/mg
- KW 18/19: MW von **12.89 pg/mg** (Median = 12.18 pg/mg) mit einem 95%-KI von 9.04 pg/mg – 16.75 pg/mg
- KW 22/23: MW von **12.50 pg/mg** (Median = 11.56 pg/mg) mit einem 95%-KI von 9.49 pg/mg – 15.51 pg/mg
- KW 26/27: MW von **12.07 pg/mg** (Median = 8.86 pg/mg) mit einem 95%-KI von 7.07 pg/mg – 17.07 pg/mg

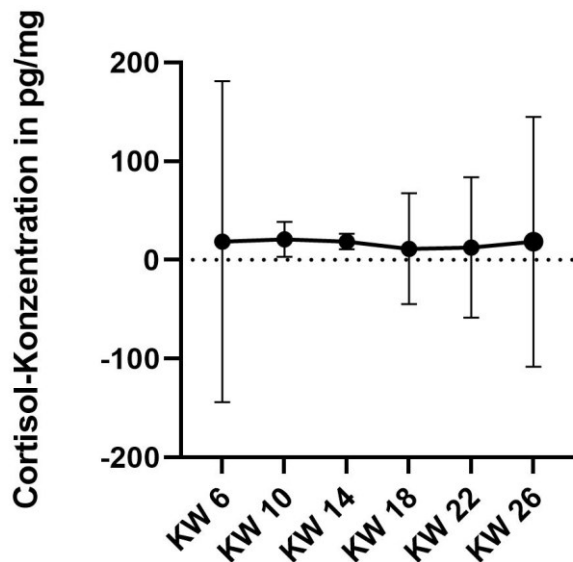
In der nachfolgenden Untersuchung des zeitlichen Verlaufs der Cortisol-Konzentrationen während der Corona-Pandemie konnten innerhalb der Gruppe B keine signifikanten Veränderungen zwischen den Messzeitpunkten festgestellt werden.

Tukey's multiple comparisons test	Mean Diff.	95.00% CI of diff.	Below threshold?	Summary	Adjusted P Value	
KW 6/7 vs. KW 10/11	4.597	-4.662 to 13.86	No	ns	0.6863	A-B
KW 6/7 vs. KW 14/15	3.861	-5.398 to 13.12	No	ns	0.8192	A-C
KW 6/7 vs. KW 18/19	8.271	-0.9879 to 17.53	No	ns	0.1053	A-D
KW 6/7 vs. KW 22/23	8.665	-0.5939 to 17.92	No	ns	0.0790	A-E
KW 6/7 vs. KW 26/27	9.092	-0.1669 to 18.35	No	ns	0.0570	A-F
KW 10/11 vs. KW 14/15	-0.7360	-9.995 to 8.523	No	ns	0.9999	B-C
KW 10/11 vs. KW 18/19	3.674	-5.585 to 12.93	No	ns	0.8479	B-D
KW 10/11 vs. KW 22/23	4.068	-5.191 to 13.33	No	ns	0.7848	B-E
KW 10/11 vs. KW 26/27	4.495	-4.764 to 13.75	No	ns	0.7062	B-F
KW 14/15 vs. KW 18/19	4.410	-4.849 to 13.67	No	ns	0.7225	C-D
KW 14/15 vs. KW 22/23	4.804	-4.455 to 14.06	No	ns	0.6450	C-E
KW 14/15 vs. KW 26/27	5.231	-4.028 to 14.49	No	ns	0.5576	C-F
KW 18/19 vs. KW 22/23	0.3940	-8.865 to 9.653	No	ns	>0.9999	D-E
KW 18/19 vs. KW 26/27	0.8210	-8.438 to 10.08	No	ns	0.9998	D-F
KW 22/23 vs. KW 26/27	0.4270	-8.832 to 9.686	No	ns	>0.9999	E-F

Tabelle 11 Tukey-Test Gruppe B alle KW

Im Folgenden werden die Subgruppen der Gruppe B isoliert untersucht.

4.2.1 KW 30



Figur 33 Gruppe B KW 30: Dargestellt sind Mittelwert und 95% Konfidenzintervall

- KW 6: MW von **21.16 pg/mg** (Median = 20.24 pg/mg) mit einem 95%-KI von -144.00 pg/mg – 181.20 pg/mg
- KW 10: MW von **16.57 pg/mg** (Median = 18.16 pg/mg) mit einem 95%-KI von 3.16 pg/mg – 38.61 pg/mg
- KW 14: MW von **17.30 pg/mg** (Median = 18.54 pg/mg) mit einem 95%-KI von 10.77 pg/mg – 26.53 pg/mg
- KW 18: MW von **12.89 pg/mg** (Median = 12.18 pg/mg) mit einem 95%-KI von -44.87 pg/mg – 67.45 pg/mg

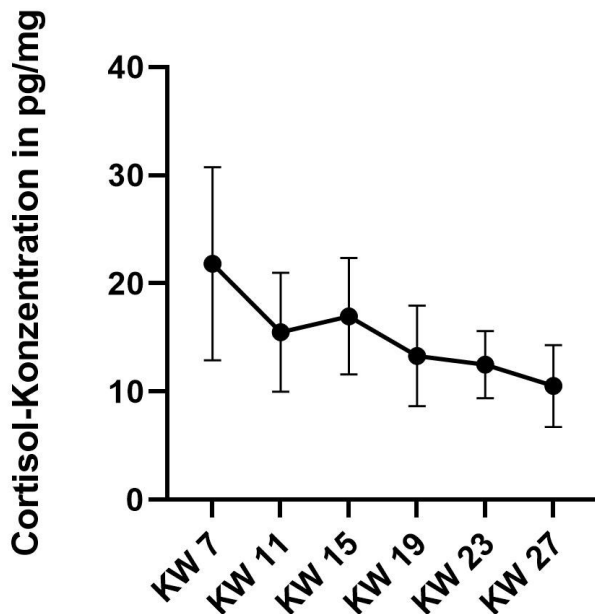
- **KW 22:** MW von **12.50 pg/mg** (Median = 11.56 pg/mg) mit einem 95%-KI von -58.64 pg/mg – 83.79 pg/mg
- **KW 26:** MW von **12.07 pg/mg** (Median = 8.86 pg/mg) mit einem 95%-KI von -108.1 pg/mg – 144.8 pg/mg

Tukey's multiple comparisons test	Mean Diff.	95.00% CI of diff.	Below threshold?	Summary	Adjusted P Value	
KW 6 vs. KW 10	-2.310	-43.16 to 38.54	No	ns	0.9999	A-B
KW 6 vs. KW 14	-0.07500	-40.92 to 40.77	No	ns	>0.9999	A-C
KW 6 vs. KW 18	7.285	-33.56 to 48.13	No	ns	0.9736	A-D
KW 6 vs. KW 22	6.000	-34.85 to 46.85	No	ns	0.9885	A-E
KW 6 vs. KW 26	0.2350	-40.61 to 41.08	No	ns	>0.9999	A-F
KW 10 vs. KW 14	2.235	-38.61 to 43.08	No	ns	0.9999	B-C
KW 10 vs. KW 18	9.595	-31.25 to 50.44	No	ns	0.9231	B-D
KW 10 vs. KW 22	8.310	-32.54 to 49.16	No	ns	0.9553	B-E
KW 10 vs. KW 26	2.545	-38.30 to 43.39	No	ns	0.9998	B-F
KW 14 vs. KW 18	7.360	-33.49 to 48.21	No	ns	0.9725	C-D
KW 14 vs. KW 22	6.075	-34.77 to 46.92	No	ns	0.9878	C-E
KW 14 vs. KW 26	0.3100	-40.54 to 41.16	No	ns	>0.9999	C-F
KW 18 vs. KW 22	-1.285	-42.13 to 39.56	No	ns	>0.9999	D-E
KW 18 vs. KW 26	-7.050	-47.90 to 33.80	No	ns	0.9770	D-F
KW 22 vs. KW 26	-5.765	-46.61 to 35.08	No	ns	0.9903	E-F

Tabelle 12 Tukey-Test Gruppe B KW 30

Innerhalb der Gruppe B KW 30 konnten im zeitlichen Verlauf des Beobachtungszeitraumes keine signifikanten Unterschiede bezüglich der Cortisol-Konzentration im Haar festgestellt werden.

4.2.2 KW 31



Figur 34 Gruppe B KW 31: Dargestellt sind Mittelwert und 95% Konfidenzintervall

- **KW 7:** MW von **21.81 pg/mg** (Median = 20.24 pg/mg) mit einem 95%-KI von 12.87 pg/mg – 30.75 pg/mg
- **KW 11:** MW von **15.49 pg/mg** (Median = 17.15 pg/mg) mit einem 95%-KI von 9.99 pg/mg – 20.98 pg/mg
- **KW 15:** MW von **16.97 pg/mg** (Median = 18.18 pg/mg) mit einem 95%-KI von 11.59 pg/mg – 22.34 pg/mg
- **KW 19:** MW von **13.29 pg/mg** (Median = 12.18 pg/mg) mit einem 95%-KI von 8.65 pg/mg – 17.93 pg/mg
- **KW 23:** MW von **12.48 pg/mg** (Median = 11.56 pg/mg) mit einem 95%-KI von 9.38 pg/mg – 15.58 pg/mg
- **KW 27:** MW von **10.51 pg/mg** (Median = 8.86 pg/mg) mit einem 95%-KI von 6.72 pg/mg – 14.29 pg/mg

Tukey's multiple comparisons test	Mean Diff.	95.00% CI of diff.	Below threshold?	Summary	Adjusted P Value	
KW 7 vs. KW 11	6.324	-3.575 to 16.22	No	ns	0.4122	A-B
KW 7 vs. KW 15	4.845	-5.054 to 14.74	No	ns	0.6900	A-C
KW 7 vs. KW 19	8.518	-1.381 to 18.42	No	ns	0.1279	A-D
KW 7 vs. KW 23	9.331	-0.5673 to 19.23	No	ns	0.0747	A-E
KW 7 vs. KW 27	11.31	1.408 to 21.20	Yes	*	0.0170	A-F
KW 11 vs. KW 15	-1.479	-11.38 to 8.420	No	ns	0.9976	B-C
KW 11 vs. KW 19	2.194	-7.705 to 12.09	No	ns	0.9852	B-D
KW 11 vs. KW 23	3.008	-6.891 to 12.91	No	ns	0.9426	B-E
KW 11 vs. KW 27	4.983	-4.916 to 14.88	No	ns	0.6645	B-F
KW 15 vs. KW 19	3.673	-6.226 to 13.57	No	ns	0.8755	C-D
KW 15 vs. KW 23	4.486	-5.412 to 14.38	No	ns	0.7540	C-E
KW 15 vs. KW 27	6.461	-3.437 to 16.36	No	ns	0.3882	C-F
KW 19 vs. KW 23	0.8137	-9.085 to 10.71	No	ns	0.9999	D-E
KW 19 vs. KW 27	2.789	-7.110 to 12.69	No	ns	0.9579	D-F
KW 23 vs. KW 27	1.975	-7.924 to 11.87	No	ns	0.9908	E-F

Tabelle 13 Tukey-Test Gruppe B KW 31

Innerhalb der Gruppe B KW 31 konnten zwischen Beginn und Ende des Beobachtungszeitraumes signifikante Unterschiede bezüglich der Cortisol-Konzentration im Haar festgestellt werden. So betragen die Cortisol-Konzentrationen des Messzeitpunktes KW 7 im Mittel 11.31 pg/mg mehr als die des Messzeitpunktes KW 27.

4.3 Vergleich Gruppe A und Gruppe B

Im Folgenden werden die Gruppen A und B im zeitlichen Verlauf miteinander verglichen. Dabei werden in einem ersten Schritt die Daten mehrerer KW gemeinsam hinsichtlich ihrer Variabilität untersucht, während in einem zweiten Schritt die Daten identer KW bzw. Abnahmezeitpunkte miteinander in Relation

gesetzt werden. Da beide Gruppen lediglich den Abnahmezeitpunkt KW 31 gemeinsam haben, wird auch nur dieser gesondert betrachtet.

4.3.1 Gruppe A Alle KW vs. Gruppe B Alle KW

Šidák's multiple comparisons test	Mean Diff.	95.00% CI of diff.	Below threshold?	Summary	Adjusted P Value
A: KW 7/8/9 vs. B: KW 6/7	0.2032	-9.897 to 10.30	No	ns	>0.9999
A: KW 11/12/13 vs. B: KW 10/11	4.763	-5.338 to 14.86	No	ns	0.7623
A: KW 15/16/17 vs. B: KW 14/15	3.258	-6.842 to 13.36	No	ns	0.9505
A: KW 19/20/21 vs. B: KW 18/19	4.861	-5.239 to 14.96	No	ns	0.7450
A: KW 23/24/25 vs. B: KW 22/23	4.003	-6.098 to 14.10	No	ns	0.8773
A: KW 27/28/29 vs. B: KW 26/27	2.405	-7.696 to 12.51	No	ns	0.9891

Tabelle 14 Šidák-Test Gruppe A alle KW vs. Gruppe B alle KW

Zwischen Gruppe A alle KW und Gruppe B alle KW konnten keine signifikanten Unterschiede erhoben werden.

4.3.2 Gruppe A vs. Gruppe B KW 31

Šidák's multiple comparisons test	Mean Diff.	95.00% CI of diff.	Below threshold?	Summary	Adjusted P Value
A: KW 7 vs. B: KW 7	2.278	-10.76 to 15.31	No	ns	0.9979
A: KW 11 vs. B: KW 11	7.908	-5.125 to 20.94	No	ns	0.4971
A: KW 15 vs. B: KW 15	7.875	-5.158 to 20.91	No	ns	0.5021
A: KW 19 vs. B: KW 19	7.218	-5.815 to 20.25	No	ns	0.6021
A: KW 23 vs. B: KW 23	6.411	-6.622 to 19.44	No	ns	0.7224
A: KW 27 vs. B: KW 27	2.763	-10.27 to 15.80	No	ns	0.9940

Tabelle 15 Šidák-Test Gruppe A KW 31 vs. Gruppe B KW 31

Zwischen Gruppe A KW 31 und Gruppe B KW 31 konnten keine signifikanten Unterschiede erhoben werden.

5 Diskussion

5.1 Primäre Hypothese

Die primäre Hypothese konnte nicht bestätigt werden. Zwischen den Gruppen A und B konnten während dem Beobachtungszeitraum keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich der Cortisol-Konzentrationen im Haar festgestellt werden.

5.2 Sekundäre Hypothese

Die sekundäre Annahme, die Corona-Pandemie beeinflusse die Cortisol-Spiegel im Haar konnte zumindest teilweise bestätigt werden. So konnte für die Studienpopulationen Gruppe A alle KW und Gruppe B KW 31 gezeigt werden, dass sich die Haar-Cortisol-Konzentrationen während des Beobachtungszeitraumes innerhalb der Corona-Pandemie signifikant reduziert haben.

5.3 Interpretation der Ergebnisse

5.3.1 Cortisol Normwerte

Der Referenzbereich für Cortisol-Konzentrationen im Haar von gesunden, normalgewichtigen Patient*innen wird in einer Studie mit vergleichbarer Methodik mit **17,7 – 153,2 pg/mg** angegeben (Sauvé et al., 2007). Eine weitere Studie, die die Auswirkungen des Cushing-Syndroms auf die Haar-Cortisol-Konzentrationen untersuchte, gab die Cortisol-Konzentrationen im Haar in der aus 32 gesunden Proband*innen bestehenden Kontrollgruppe mit **26 – 204 pg/mg** an (Thomson et al., 2010).

5.3.2 Einflussfaktoren auf die Cortisol-Konzentration im Haar

Das bereits kommunizierte Ziel dieser Arbeit ist es, den Einfluss der Corona-Pandemie im Sinne eines möglicherweise veränderten Belastungsniveaus in Form der Haar-Cortisol-Konzentrationen zu untersuchen. Jedoch kann der Einfluss weiterer, die Messwerte verändernde Faktoren nicht ausgeschlossen werden. Um eine adäquate Interpretation der vorliegenden Ergebnisse zu ermöglichen, werden daher im Folgenden exemplarisch möglichen Einflussfaktoren auf die Cortisol-Konzentration im Haar aufgezeigt.

5.3.2.1 Haare

Die natürliche Haarfarbe von Individuen scheint keinen signifikanten Einfluss auf die im Haar messbare Cortisol-Konzentration zu haben (Raul et al., 2004, Dettenborn et al., 2012b). Dahingegen wird in der Literatur ein moderater Einfluss von Haarbehandlungen wie Haarfärbemitteln und Bleichmitteln im Sinne eines

reduzierten Haar-Cortisol-Spiegels beschrieben. Anhand von 195 weiblichen Probandinnen (davon 152 unbehandeltes und 43 behandeltes Haar) konnte gezeigt werden, dass der mittlere Haar Cortisol-Spiegel in behandeltem Haar signifikant ($p=0,051$) niedriger (24,27 pg/mg) als in unbehandeltem Haar (29,38 pg/mg) ist (Manenschijn et al., 2011). Die allgemeine Haarbeschaffenheit in Bezug auf gelockte/gewellte oder flache Haare ist nach vorliegender Studienlage nicht von Relevanz (Dettenborn et al., 2012b).

5.3.2.2 Soziodemographische Faktoren

Betrachtet man den Haar-Cortisol-Spiegel aus einer soziodemographischen Sichtweise, so fällt auf, dass Individuen ohne aktives Beschäftigungsverhältnis signifikant höhere Werte aufweisen als Personen in Anstellung (Dettenborn et al., 2010). Von den Personen mit aktivem Beschäftigungsverhältnis zeigen Schichtarbeiter*innen (wie es etwa bei Personal in Gesundheitseinrichtungen üblich ist) in Relation zu ausschließlich tagsüber arbeitenden Individuen ein sich in erhöhten Haar-Cortisol-Konzentrationen widerspiegelndes gesteigertes Stressniveau (Manenschijn et al., 2011).

In Bezug auf das Bildungsniveau konnten in einer Studie mit 103 Proband*innen unterschiedlicher Bildungsgrade keine signifikanten Unterschiede festgestellt werden (Chen et al., 2013).

Der Einflussfaktor Alter scheint ein bislang noch nicht ausreichend untersuchter Faktor zu sein. In der Literatur finden sich sowohl Studien, die eine negative bzw. keine Korrelation aufweisen als auch Studien, die Hinweise auf eine positive Korrelation liefern. Ein ähnlich gespaltenes Bild zeigt sich bei der Betrachtung des Geschlechts als möglichen Einflussfaktor (Wosu et al., 2013).

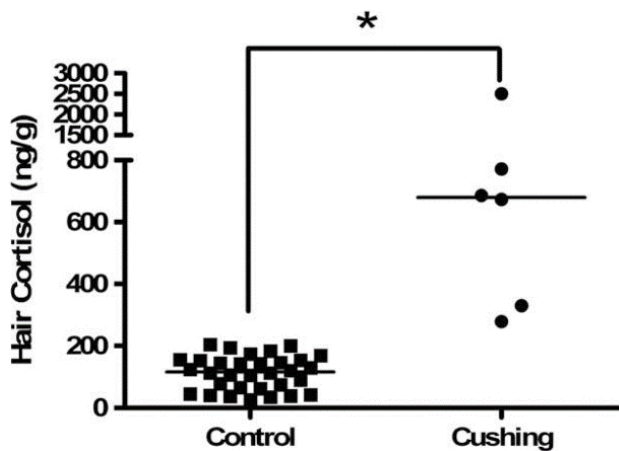
5.3.2.3 Suchtmittel

Der Konsum der in unserer Gesellschaft wohl gängigsten Suchtmittel Alkohol und Tabak lässt nach derzeitiger Studienlage die Vermutung einer positiven Korrelation zwischen soeben genannten Suchtmitteln und Cortisol-Konzentrationen im Haar zu, wenngleich weitere Untersuchungen zur genaueren Definition der Beziehung vonnöten sind (Wosu et al., 2013).

5.3.2.4 Gesundheitliche Aspekte

In einer Studie wurden die Haar-Cortisol-Werte von 32 gesunden Proband*innen, mit denen von 6 diagnostizierten Patient*innen mit Cushing-Syndrom verglichen. Es

konnten wie aus *Figur 35* ersichtlich im Vergleich mit der Kontrollgruppe deutlich erhöhte Werte bei den Patient*innen mit einem Cushing-Syndrom festgestellt werden (Thomson et al., 2010).



Figur 35 Haar-Cortisol eines Patient*innenkollektives mit Cushing-Syndrom im Vergleich mit einer gesunden Kontrollpopulation (Thomson et al., 2010)

In Bezug auf das im Kontext der Coronapandemie relevante Krankheitsbild Depression finden sich vergleichbare Angaben in der Literatur. Eine Forschungsgruppe rund um die Psychologin Lucia Dettenborn untersuchte die Cortisol-Konzentrationen im Haar in Bezug auf Depression. Dabei konnten in der aus 23 Proband*innen mit diagnostizierter Depression bestehenden Studienpopulation im Vergleich mit einer 64 gesunden Proband*innen umfassenden Kontrollgruppe signifikant höhere Werte festgestellt werden. Die dazu verwendeten 6cm langen Haarproben repräsentierten einen Zeitraum von sechs Monaten (Dettenborn et al., 2012a).

Die Studienlage lässt die berechtigte Annahme zu, dass sich zahlreiche Pathologien, die sich in einer Störung der Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-Achse manifestieren, in veränderten Haar-Cortisol-Konzentrationen niederschlagen. Jedoch bedarf es weiterer Forschung mit entsprechend umfangreichen Studienpopulationen, um entsprechende Zusammenhänge wissenschaftlich zu belegen.

5.3.3 Stress

Die im Verlauf des Beobachtungszeitraumes sinkenden Cortisol-Konzentrationen im Haar der Gruppen A alle KW und Gruppe B KW 31 lassen eine Interpretation als ein erhöhtes psychosoziales Belastungsniveau der untersuchten Stichprobe vor

allem während der Anfangsphase der Corona-Pandemie zu. Die im zeitlichen Verlauf sinkenden Cortisol-Konzentrationen könnten als Zeichen einer mit fortschreitender Dauer der Pandemie wachsenden Resilienz gewertet werden. Es scheint, als habe die untersuchte Stichprobe der oben genannten Gruppen zunehmende Bewältigungsstrategien hinsichtlich der neu aufgetretenen Lebensumstände entwickelt und erfolgreich umgesetzt.

5.4 Limitationen der Studie

Im Folgenden werden Limitationen der Studie aufgezeigt, um die Durchführung zukünftiger, vergleichbarer Projekte zu unterstützen.

5.4.1 Studienpopulation

Mit einer Studienpopulation von 396 Proband*innen konnte eine im Vergleich mit anderen in der Literatur angeführten Studien umfangreiche Stichprobe erreicht werden. Allerdings waren in bestimmten Subpopulationen wie etwa der in dieser Diplomarbeit genauer untersuchten Gruppe B vergleichsweise nur wenige Proband*innen vertreten, sodass meines Erachtens nicht von einer repräsentativen Stichprobe gesprochen werden kann. Möglicherweise hätte mit einer entsprechenden Stichprobengröße der Gruppe B Signifikanz in Bezug auf die primäre Forschungsfrage gezeigt werden können.

Um den Zusammenhang der Haar-Cortisol-Konzentrationen mit dem Verlauf der Corona-Pandemie bestmöglich in Relation zu setzen, hätte man die Haarproben identer Proband*innen vor und während der Corona-Pandemie untersuchen und diese vergleichen müssen. Dieses Gedankenspiel ist aufgrund der unmöglichen Vorhersehbarkeit der Corona-Pandemie für die durchgeführte Studie obsolet, könnte allerdings für zukünftige Projekte einen Mehrwert bieten.

5.4.2 Methodik

Aus Kostengründen wurden die Messwerte mittels ELISA nur einfach bestimmt. Durch eine doppelte ELISA-Durchführung jeder Probe mit einer anschließenden Bildung des Mittelwertes hätte erhoben werden können, inwieweit die Messwerte reproduzierbar und somit valide sind.

Um eine noch exaktere Auswertung und Interpretation der Daten zu gewährleisten hätten sämtliche mögliche Einflussfaktoren auf die Cortisol-Konzentration im Haar

wie beispielsweise Frequenz des Haarewaschens, Suchtmittelgebrauch sowie soziodemographische Faktoren detailliert erhoben und beachtet werden müssen.

5.5 Conclusio und Ausblick

Die Ergebnisse dieser Arbeit geben einen Anhaltspunkt zur Einschätzung des psychosozialen Belastungsniveaus während der Covid-19-Pandemie. Auch wenn weitere Einflussfaktoren auf die Cortisol-Konzentration der Haare nicht ausgeschlossen werden können, erscheint die Covid-19-Pandemie als primäres Erklärungsmodell für die Ergebnisse plausibel. Zukünftige Projekte sollten auf eine geeignete Stichprobengröße achten sowie weitere Parameter als mögliche Einflussfaktoren auf die Haar-Cortisol-Konzentration erheben, um die Methodik weiterentwickeln zu können. Nach derzeitigem Stand der Wissenschaft ist bekannt, dass Covid-19-Patient*innen neben ihren körperlichen Beschwerden auch von psychischen Beeinträchtigungen wie Angstzuständen oder etwa Depressionen betroffen sind, weshalb eine frühzeitige psychologische Betreuung entsprechender Patient*innen zu empfehlen ist (Dong et al., 2021). In einer groß angelegten, die Allgemeinbevölkerung untersuchten Metaanalyse konnten besondere Risikogruppen für psychosoziale Beeinträchtigungen während der Covid-19-Pandemie identifiziert werden. Zu diesen Risikofaktoren zählen unter anderem geringes Alter, weibliches Geschlecht, niedriges Einkommensniveau sowie ein unzureichend ausgeprägtes soziales Umfeld (Rodríguez-Fernández et al., 2021). Bezugnehmend auf medizinisches Personal konnte während der Covid-19-Pandemie eine Zunahme der Prävalenz von Depressionen, Angstzuständen und Schlaflosigkeit beobachtet werden (Mahmud et al., 2021). Im Sinne des heutzutage gängigen biopsychosozialen Gesundheitsverständnisses sollten in Zukunft psychosoziale Aspekte vermehrt Beachtung finden. Dabei wäre ein besonderes Augenmerk auf Risikogruppen innerhalb der Allgemeinbevölkerung sowie eine psychosoziale Unterstützung für Gesundheitspersonal zur Sicherung der medizinischen Grundversorgung wünschenswert.

6 Referenzen

- ADDISON, T. 1856. On the Constitutional and Local Effects of Disease of the Supra-Renal Capsules. *Br Foreign Med Chir Rev*, 18, 404-413.
- AKTORIES, K., FÖRSTERMANN, U., STARKE, K. & HOFMAN, F. 2013. *Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie*, München, Elsevier.
- ANDERHUBER, F. & PERA, F. 2012. *Waldeyer Anatomie des Menschen*, Berlin, De Gruyter.
- BALD, M., HELLSTERN, G., FREISINGER, P., HEMPEL, M. & TROLLMANN, R. 2012. *Kurzlehrbuch Pädiatrie*, Stuttgart, Thieme.
- BARELLO, S., PALAMENGI, L. & GRAFFIGNA, G. 2020. Burnout and somatic symptoms among frontline healthcare professionals at the peak of the Italian COVID-19 pandemic. *Psychiatry Res*, 290, 113129.
- BEHREND, J., BISCHOFBERGER, J. & DEUTZMANN, R. 2016. *Physiologie*, Stuttgart, Thieme.
- BLUM, H. E. & MÜLLER-WIELAND, D. 2018. *Klinische Pathophysiologie*, Thieme.
- BRANDENBURGER, T. & KÖNIGSHOFF, M. 2018. *Kurzlehrbuch Biochemie*, Stuttgart, Thieme.
- CHEN, Z., LI, J., ZHANG, J., XING, X., GAO, W., LU, Z. & DENG, H. 2013. Simultaneous determination of hair cortisol, cortisone and DHEAS with liquid chromatography-electrospray ionization-tandem mass spectrometry in negative mode. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci*, 929, 187-94.
- CHROUSOS, G. P. & MEDURI, G. U. 2020. Critical COVID-19 disease, homeostasis, and the "surprise" of effective glucocorticoid therapy. *Clin Immunol*, 219, 108550.
- CHU, D. K., AKL, E. A., DUDA, S., SOLO, K., YAACOUB, S., SCHUNEMANN, H. J. & AUTHORS, C.-S. U. R. G. E. S. 2020. Physical distancing, face masks, and eye protection to prevent person-to-person transmission of SARS-CoV-2 and COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Lancet*, 395, 1973-1987.
- DETTENBORN, L., MUHTZ, C., SKOLUDA, N., STALDER, T., STEUDTE, S., HINKELMANN, K., KIRSCHBAUM, C. & OTTE, C. 2012a. Introducing a novel method to assess cumulative steroid concentrations: increased hair cortisol concentrations over 6 months in medicated patients with depression. *Stress*, 15, 348-53.

- DETTENBORN, L., TIETZE, A., BRUCKNER, F. & KIRSCHBAUM, C. 2010. Higher cortisol content in hair among long-term unemployed individuals compared to controls. *Psychoneuroendocrinology*, 35, 1404-9.
- DETTENBORN, L., TIETZE, A., KIRSCHBAUM, C. & STALDER, T. 2012b. The assessment of cortisol in human hair: associations with sociodemographic variables and potential confounders. *Stress*, 15, 578-88.
- DONG, F., LIU, H. L., DAI, N., YANG, M. & LIU, J. P. 2021. A living systematic review of the psychological problems in people suffering from COVID-19. *J Affect Disord*, 292, 172-188.
- FOLKMAN, S. & LAZARUS, R. S. 1985. If it changes it must be a process: study of emotion and coping during three stages of a college examination. *J Pers Soc Psychol*, 48, 150-70.
- FÜEßL, H. & MIDDEKE, M. 2018. *Duale Reihe Anamnese und Klinische Untersuchung*, Stuttgart, Thieme.
- GORTNER, L., MEYER, S., ROHRER, T. & ZABRANSKY, S. 2018. *Pädiatrie*, Stuttgart, Thieme.
- HAFFERL, A. & THIEL, W. 1969. *Lehrbuch der topographischen Anatomie*, Heidelberg, Springer.
- HEIN, L. & FISCHER, J. 2019. *Taschenatlas Pharmakologie*, Stuttgart, Thieme.
- HEROLD, G., ADOLPH, O., ALIANI, S., AMBERGER, C., GERMING, U. & FENK, R. 2018. *Innere Medizin*, Köln, Gerd Herold.
- HORN, F. 2020. *Biochemie des Menschen*, Stuttgart, Thieme.
- KAPOOR, A., SCHULTZ-DARKEN, N. & ZIEGLER, T. E. 2018. Radiolabel validation of cortisol in the hair of rhesus monkeys. *Psychoneuroendocrinology*, 97, 190-195.
- KESSLER, H. 2015. *Kurzlehrbuch Medizinische Psychologie und Soziologie*, Stuttgart, Thieme.
- KUNZ, M., STRASSER, M. & HASAN, A. 2021. Impact of the coronavirus disease 2019 pandemic on healthcare workers: systematic comparison between nurses and medical doctors. *Curr Opin Psychiatry*, 34, 413-419.
- LEE, J. I. & BURCKART, G. J. 1998. Nuclear factor kappa B: important transcription factor and therapeutic target. *J Clin Pharmacol*, 38, 981-93.
- LOUSSOUARN, G. 2001. African hair growth parameters. *Br J Dermatol*, 145, 294-7.
- LÜLLMANN-RAUCH, R. & ASAN, E. 2019. *Taschenlehrbuch Histologie*, Stuttgart, Thieme.

- MADUBUEZE, C. E., DACHOLLOM, S. & ONWUBUYA, I. O. 2020. Controlling the Spread of COVID-19: Optimal Control Analysis. *Comput Math Methods Med*, 2020, 6862516.
- MAHMUD, S., HOSSAIN, S., MUYEED, A., ISLAM, M. M. & MOHSIN, M. 2021. The global prevalence of depression, anxiety, stress, and, insomnia and its changes among health professionals during COVID-19 pandemic: A rapid systematic review and meta-analysis. *Heliyon*, 7, e07393.
- MANENSCHIJN, L., KOPER, J. W., LAMBERTS, S. W. & VAN ROSSUM, E. F. 2011. Evaluation of a method to measure long term cortisol levels. *Steroids*, 76, 1032-6.
- MURKEN, J., GRIMM, T., HOLINSKI-FEDER, E. & ZERRES, K. 2017. *Taschenlehrbuch Humangenetik*, Stuttgart, Thieme.
- PAPE, H., KURTZ, A. & SILBERNAGL, S. 2019. *Physiologie*, Stuttgart, Thieme.
- RAUL, J. S., CIRIMELE, V., LUDES, B. & KINTZ, P. 2004. Detection of physiological concentrations of cortisol and cortisone in human hair. *Clin Biochem*, 37, 1105-11.
- RODRÍGUEZ-FERNÁNDEZ, P., GONZÁLEZ-SANTOS, J., SANTAMARÍA-PELÁEZ, M., SOTO-CÁMARA, R., SÁNCHEZ-GONZÁLEZ, E. & GONZÁLEZ-BERNAL, J. J. 2021. Psychological Effects of Home Confinement and Social Distancing Derived from COVID-19 in the General Population-A Systematic Review. *Int J Environ Res Public Health*, 18.
- SALARI, N., HOSSEINIAN-FAR, A., JALALI, R., VAISI-RAYGANI, A., RASOULPOOR, S., MOHAMMADI, M., RASOULPOOR, S. & KHALEDI-PAVEH, B. 2020. Prevalence of stress, anxiety, depression among the general population during the COVID-19 pandemic: a systematic review and meta-analysis. *Global Health*, 16, 57.
- SAUVÉ, B., KOREN, G., WALSH, G., TOKMAKEJIAN, S. & VAN UUM, S. H. 2007. Measurement of cortisol in human hair as a biomarker of systemic exposure. *Clin Invest Med*, 30, E183-91.
- SCHULZE, S. 2013. *mediscript Kurzlehrbuch Embryologie*, München, Elsevier.
- SCHÜNKE, M., SCHULTE, E., SCHUMACHER, U., VOLL, M. & WESKER, K. 2015a. *Prometheus Innere Organe*, Stuttgart, Thieme.
- SCHÜNKE, M., SCHULTE, E., SCHUMACHER, U., VOLL, M. & WESKER, K. 2015b. *Prometheus Kopf, Hals und Neuroanatomie*, Stuttgart, Thieme.
- SCHÜTZ, A. 2010. *Stress im Arbeitskontext*, 69 469 Weinheim, Beltz Verlagsgruppe.
- SELYE, H. 1975. Stress and distress. *Compr Ther*, 1, 9-13.

- SILBERNAGEL, S. & LANG, F. 2017. *Taschenatlas Pathophysiologie*, Stuttgart, Thieme.
- SILBERNAGL, S., DESPOPOULOS, A. & DRAGUHN, A. 2018. *Taschenatlas Physiologie*, Stuttgart, Thieme.
- STALDER, T., STEUDTE, S., MILLER, R., SKOLUDA, N., DETTENBORN, L. & KIRSCHBAUM, C. 2012. Intraindividual stability of hair cortisol concentrations. *Psychoneuroendocrinology*, 37, 602-10.
- STEIERMARK, D. L. 2020. Available: <https://www.wissenschaft.steiermark.at/cms/beitrag/12787856/161165583/> [Accessed 21.04.2021].
- THOMSON, S., KOREN, G., FRASER, L. A., RIEDER, M., FRIEDMAN, T. C. & VAN UUM, S. H. 2010. Hair analysis provides a historical record of cortisol levels in Cushing's syndrome. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*, 118, 133-8.
- TREPEL, M. 2015. *Neuroanatomie*, München, Elsevier.
- UHL, B. 2018. *Gynäkologie und Geburtshilfe compact*, Stuttgart, Thieme.
- ULFIG, N. 2015. *Kurzlehrbuch Histologie*, Stuttgart, Thieme.
- VAN EMON, J. 2007. *Immunoassay and Other Bioanalytical Techniques*, Boca Raton, CRC Press.
- WEYERSTAHL, T. & STAUBER, M. 2013. *Gynäkologie und Geburtshilfe*, Stuttgart, Thieme.
- WHO. 2020a. *Novel Coronavirus - China* [Online]. Available: <https://www.who.int/csr/don/12-january-2020-novel-coronavirus-china/en/> [Accessed October 7, 2020].
- WHO. 2020b. *Pandemie der Coronavirus-Krankheit (COVID-19)* [Online]. Available: <https://www.euro.who.int/de/health-topics/health-emergencies/coronavirus-covid-19/novel-coronavirus-2019-ncov> [Accessed October 7, 2020].
- WHO. 2020c. *Pneumonia of unknown cause - China* [Online]. Available: <https://www.who.int/csr/don/05-january-2020-pneumonia-of-unkown-cause-china/en/> [Accessed October 7, 2020].
- WHO. 2020d. *WHO statement on novel coronavirus in Thailand* [Online]. Available: <https://www.who.int/news/item/13-01-2020-who-statement-on-novel-coronavirus-in-thailand> [Accessed October 7, 2020].

WHO. 2020e. *WHO Timeline - Covid-19* [Online]. Available:

<https://www.who.int/news/item/27-04-2020-who-timeline---covid-19> [Accessed October 7, 2020].

WILD, D. 2013. *The Immunoassay Handbook: Theory and Applications of Ligand Binding, ELISA and Related Techniques*, Amsterdam, Elsevier.

WOSU, A. C., VALDIMARSDÓTTIR, U., SHIELDS, A. E., WILLIAMS, D. R. & WILLIAMS, M. A. 2013. Correlates of cortisol in human hair: implications for epidemiologic studies on health effects of chronic stress. *Ann Epidemiol*, 23, 797-811.e2.