

Aus der Klinik und Poliklinik für Psychosomatische Medizin und Psychotherapie
der Universitätsmedizin der Johannes Gutenberg-Universität Mainz

Effekt einer akuten psychosozialen Stressinduktion auf den Brain-derived
neurotrophic factor (BDNF)-Serumspiegel von gesunden männlichen Probanden

Inauguraldissertation
zur Erlangung des Doktorgrades der Medizin
der Universitätsmedizin
der Johannes Gutenberg-Universität Mainz

Vorgelegt von

Alisa Bode
aus Siegen

Mainz, 2024

Wissenschaftlicher Vorstand: Univ.-Prof. Dr. Hansjörg Schild

1. Gutachter:

2. Gutachter:

Tag der Promotion: 13. Januar 2025

Widmung

Dedicated to Dr. Pierre Kory.
An ally and a medical doctor in the truest sense.

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis.....	I
Abbildungsverzeichnis.....	III
Tabellenverzeichnis.....	IV
1. Einleitung/ Ziel der Dissertation	1
2. Literaturdiskussion.....	3
2.1. Stress	3
2.1.1. Stressmodelle.....	3
2.1.2. Die physiologische, endokrine Stressreaktion.....	6
2.1.2.1. Die Sympathikus-Nebennierenmark-Achse (SNMA).....	7
2.1.2.2. Die Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-Achse	8
2.1.2.2.1. Signalweg der Achse.....	8
2.1.2.2.2. Zirkadianer Rhythmus	8
2.1.2.2.3. Glucocorticoid Hormone	9
2.1.2.2.4. Wirkungen der Glucocorticoide	10
2.1.2.2.5. Rezeptoren	11
2.1.2.2.6. Permissiver Effekt	11
2.1.2.2.7. Feedback-Hemmung.....	12
2.1.2.2.8. Wirkung auf das zentrale Nervensystem	12
2.1.2.2.9. Psychosozialer Stress	15
2.2. Neurotrophine.....	18
2.3. Brain-derived neurotrophic factor (BDNF).....	20
2.3.1. Vorkommen und Verarbeitung.....	20
2.3.2. Sekretionsmodi.....	22
2.3.3. Trigger der BDNF Ausschüttung.....	23
2.3.4. Wirkorte und Wirkungen	25
2.4. Wirkungen von Stress auf den BDNF	26
2.4.1. Neuronale Plastizität.....	27
2.4.2. Bidirektionale Interaktion von BDNF und Glukokortikoid-Signalwegen.....	29
2.4.3. BDNF stress-sensitivity	30
2.4.4. Psychosozialer Stress	31
2.4.5. Stress-Related Growth Theory	32
2.5. Ableitung der Fragestellung	33
3. Material und Methoden	36
3.1. Stichprobenbeschreibung	36
3.2. Studiendesign.....	38

3.3.	Instrumente.....	40
3.3.1.	Blutproben.....	40
3.3.2.	Blutanalytik.....	41
3.3.3.	Akute Stressinduktion mittels TSST.....	42
3.3.4.	Fragebögen.....	43
3.3.4.1.	State Trait Anxiety Inventory (STAI).....	43
3.3.4.2.	Symptom-Checklist-90 (Scl-90-R).....	44
3.3.4.3.	Beck-Depressions-Inventar (BDI)	44
3.3.4.4.	Freiburger Fragebogen zur körperlichen Aktivität	45
3.3.4.5.	Trierer Inventar zum chronischen Stress (TICS).....	45
3.3.5.	Herzfrequenz Messung	46
3.4.	Statistische Analyse.....	46
4.	Ergebnisse.....	47
4.1.	Subjektive Stressindikatoren.....	48
4.2.	Akute BDNF-Stressreaktivität	49
5.	Diskussion	53
5.1.	Interpretation der Ergebnisse.....	53
5.2.	Einordnung der Ergebnisse in den physiologischen Kontext	57
5.3.	Klinische Implikationen	60
5.4.	Limitationen der Studie und weiterführende Forschung	63
6.	Zusammenfassung	66
7.	Literaturverzeichnis.....	69
8.	Danksagung	86
9.	Tabellarischer Lebenslauf.....	87

Abkürzungsverzeichnis

5-HT.....	Serotonin
11 β -HSD2.....	11-Hydroxysteroid-Dehydrogenase 2
ACTH.....	adrenokortikotropes Hormon
ARAS.....	aufsteigendes retikuläres System
ATV.....	Area tegmentalis ventralis
AVP.....	Arginin-Vasopressin
BDNF.....	brain-derived neurotrophic factor
cAMP.....	zyklisches Adenosinmonophosphat
CBG.....	cortisolbindendes Globulin
CREB.....	cAMP response element-binding protein
CRH.....	Corticotropin-Releasing-Hormone
GR.....	Glukokortikoid-Rezeptoren
HHN-Achse.....	Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-Achse
LTD.....	Langzeitdepression
LTP.....	Langzeitpotenzierung
mBDNF.....	matures BDNF
MAPK.....	Mitogen-activated proteinkinase
Met.....	Methionin
MR.....	Mineralcorticoidrezeptor
mRNA.....	messenger Ribonukleinsäure
MMP.....	Matrix-Metalloproteasen
NaC.....	Nucleus accumbens
NGF.....	nerve growth factor
NNR.....	Nebennierenrinde
NT-3.....	Neurotrophin 3
NT-4.....	Neurotrophin 4
PI3K.....	Phosphatidylinositol-3-kinase
PLC.....	Phospholipase C
PTBS.....	Posttraumatische Belastungsstörung

RAAS.....Renin-Angiotensin-Aldosteron System
SERT.....Serotonin-Transporter
STAI.....State-Trait-Anxiety Inventory
p75(NTR).....p75 neurotrophin receptor
totBDNF.....total BDNF
tPA.....tissue plasminogen activator
TrkA/B/C.....Tropomyosin-Rezeptorkinase A/B/C
TSST.....Trier-Sozialstresstest
Val.....Valin
ZNS.....zentrales Nervensystem
5-HT-Rezeptor.....5-Hydroxytryptamin-Rezeptor

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Molekularstruktur eines BDNF-Homodimers (O'Leary and Hughes 2003).....	21
Abbildung 2: „BDNF stress-sensitivity“ Hypothese (Notaras and van den Buuse 2020).....	31
Abbildung 3: Serum-Blutwerte BDNF (M+SD) in Ruhe- und TSST-Bedingung.....	50

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Stichprobenzusammensetzung.....	37
Tabelle 2: Subjektive Stressindikatoren in der Ruhe und der TSST-Bedingung.....	48
Tabelle 3: Serum-Blutwerte BDNF in der Ruhe und der TSST-Bedingung.....	49
Tabelle 4: Peak/ Δ Peak-Base Mittelwerte und Standardabweichung BDNF.....	51
Tabelle 5: Zweifaktorielle Varianzanalyse mit Messwiederholung.....	52

1. Einleitung/ Ziel der Dissertation

Bislang sind beim Menschen vier Neurotrophine identifiziert worden: Brain-derived neurotrophic factor (BDNF), Neurotrophin-3 (NT-3), Nerve growth factor (NGF) und Neurotrophin-4 (NT-4) (Elkabes, DiCicco-Bloom et al. 1996, Gibon and Barker 2017). Die Neurotrophine bilden eine Familie von strukturverwandten Proteine in der Klasse der Wachstumshormone (Elkabes, DiCicco-Bloom et al. 1996, Reichardt 2006). Sie sind beteiligt an der neuronalen Plastizität wie der Neurogenese, Neurodifferenzierung und synaptischen Formation aber auch an der Apoptose oder dem Erhalt von Neuronen (Causing, Gloster et al. 1997). Studien haben gezeigt, dass die Neurotrophine die synaptische, strukturelle Plastizität regulieren und somit die Stärke der neuronalen Transmission und synaptischen Verbindungen (McAllister, Katz et al. 1999, Thoenen 2000). BDNF wurde 1982 entdeckt und ist überwiegend im zentralen Nervensystem verbreitet wie im Hippocampus, Neocortex und limbischen System allerdings ist er in fast allen Hirnregionen präsent (Yan, Rosenfeld et al. 1997). Er hat aber auch eine protektive Funktion für Motoneurone und kommt auch im peripheren Nervensystem sowie in viszeralem Gewebe vor (Sendtner, Holtmann et al. 1996, Lommatzsch, Braun et al. 1999). BDNF kommt besonders gehäuft im Hippocampus vor, wo er einen Einfluss auf Lernen und Erinnerungsbildung hat (Barde, Edgar et al. 1982, Lommatzsch, Braun et al. 1999, Erickson, Prakash et al. 2010, Peters, Dieppa-Perea et al. 2010). So ist auch eine Verminderung von BDNF bei Depressionen vielfach beschrieben worden, ebenso wie eine protektive Rolle bei der Entstehung von neurodegenerativen Erkrankungen (Lang, Hellweg et al. 2004, Gonul, Akdeniz et al. 2005, Laske and Eschweiler 2006).

Stress verursacht strukturelle und funktionelle Änderungen am zentralen Nervensystem, dabei wurde bisher vor allem die Rolle von hohen Cortisolspiegeln in diesem Zusammenhang untersucht (Smith, Makino et al. 1995, Anacker, Cattaneo et al. 2013). Man hat bereits beobachtet, dass eine Aktivierung der Hypothalamus-Hypophysen-Nebennieren Achse (HHN-Achse) den Untergang von Neuronen befördert (Smith, Makino et al. 1995, Pezet, Malcangio et al. 2002, Shalev, Lerer et al. 2009). Chronischer Stress schwächt nachweislich das dopaminerge Belohnungssystem ab, steigert angstgetriebenes Verhalten und führt zu Defiziten bei dem durch den Hippocampus vermittelten Lernen (Cabib and Puglisi-Allegra 1994, Kim and Diamond 2002, Bowman, Beck et al. 2003, Sandi 2004).

Übermäßiger Stress ist in die Entstehung von vielen Dysbalancen und Krankheiten

involviert. Dabei ist die Form des Stresses differenziert zu sehen, da zum Beispiel ein körperlicher Stressor in Form von körperlicher Betätigung in gewissem Umfang die schädlichen Auswirkungen einer übermäßig aktivierten Stress-Achse insgesamt abmildern kann (Rimmele, Seiler et al. 2009, Klaperski, von Dawans et al. 2014, Belvederi Murri, Ekkekakis et al. 2019). Neben der reaktiven Stressreaktion, die über zirkumventrikuläre und viscerale Afferenzen als Antwort auf homöostatische Herausforderungen ausgelöst wird, existiert auch eine antizipatorische Stressreaktion, die über das limbische System vermittelt wird (Dayas, Buller et al. 2001). Verschiedene Hirnregionen scheinen Stressor-spezifische Reaktionen zu zeigen (Dayas, Buller et al. 2001). Dabei wird sozialer Stress als einer der effektivsten Stress-Stimuli bei Säugetieren angesehen (Kudielka, Schommer et al. 2004). Daher ist es sinnvoll diese Form des Stresses beim Menschen und seine Auswirkungen auf verschiedene Systeme besonders genau zu untersuchen. So hat eine neue Studie aus dem Jahr 2020 herausgefunden, dass akuter psychosozialer Stress einen signifikanten Einfluss auf das Renin-Angiotensin-Aldosteron System (RAAS) hat, welches eine zentrale Rolle bei der Entwicklung von kardiovaskulären Erkrankungen spielt (Gideon, Sauter et al. 2020).

Um den Einfluss einer psychosozialen Stressinduktion auf den BDNF zu untersuchen, wurden männliche Probanden im Alter zwischen 18 und 35 Jahren, die an keinen Vorerkrankungen leiden, rekrutiert. Es erfolgte dann eine Testung, in der eine psychosoziale Stressinduktion stattfand, und eine weitere Testung in einem Zeitraum innerhalb von sieben Tagen für die Kontrollbedingung ohne die psychosoziale Stressinduktion. Die psychosoziale Stressbedingung wurde mithilfe des Trierer Sozial Stress Test (TSST) hergestellt. Der TSST ist ein standardisierter Test, der zuverlässig Stress induziert und daher als Goldstandard in der Forschung gilt (Kirschbaum, Pirke et al. 1993, Kudielka, Schommer et al. 2004). Beim TSST beruht die zuverlässige Induktion von psychosozialem Stress auf der Unkontrollierbarkeit des Stressors, der Unvorhersehbarkeit und der Aussetzung gegenüber sozialer Bewertung.

Da die Fähigkeit des Individuum adaptiv auf Stress zu reagieren maßgeblich von der neuronalen Plastizität abhängt, könnte eine Änderung im System der Neurotrophine diese Fähigkeit signifikant beeinträchtigen und damit den Menschen anfälliger für Stress und Stress bedingte Erkrankungen machen (Dwivedi 2009).

Die vielfältig ausgeprägte Funktionalität des BDNF schlägt sich in einer heterogenen Literatur nieder, die für die multifaktorielle Rolle von BDNF als Regulator aber auch Ziel von Stresshormonen im Gehirn spricht. Dazu haben Notaras et. al 2020 ein Modell der „BDNF stress-sensitivity“ entwickelt um die gegenseitigen Verflechtungen von Stressreaktion, BDNF-Signalwegen und Stress-bedingten Erkrankungen darzustellen (Notaras and van den Buuse 2020).

Es gibt mittlerweile eine umfangreiche Studienlage zu chronischem Stress und den negativen Auswirkungen auf die Homöostase des Körpers, allerdings gibt es bedeutend weniger Studien zu den Auswirkungen von akutem psychosozialen Stress auf einen physiologischen Parameter wie den BDNF-Serumwert. Auch zu den potenziell vorteilhaften physiologischen Reaktionen auf psychosozialen Stress gibt es wenig Beobachtungen.

Daher ist die Auswirkung einer akuten psychosozialen Stresssituation auf den BDNF-Serumwert eine wichtige Erkenntnis für die Stressforschung.

2. Literaturdiskussion

2.1. Stress

Der Begriff „Stress“ wird im Allgemeinen aber auch im wissenschaftlichen Sprachgebrauch vielfältig verwendet. Im Wesentlichen gibt es drei Einteilungen von Formen von Stress: Systemischer Stress, womit in erster Linie eine Störung im Körpergewebe gemeint ist, psychologischer Stress, womit eine kognitive Bewertung von möglicher Gefahr gemeint ist, und sozialer Stress, der durch eine Störung im sozialen Gefüge/Umfeld entsteht (Lazarus and Monat 1991). Im Folgenden werden daher drei Modelle dargestellt, die in der Stressforschung am einflussreichsten und meisten zitiert sind, um dann auf die physiologische, endokrine Stressreaktion einzugehen.

2.1.1. Stressmodelle

Im Folgenden soll auf die drei etabliertesten Stressmodelle in der Stressforschung eingegangen werden. Das allgemeine Adaptationssyndrom nach Selye (Selye 1950) beschreibt hauptsächlich biologische Aspekte und Stress als unspezifische leistungssteigernde Reaktion des Organismus auf eine Störung der Homöostase, also des Gleichgewichts zwischen Individuum und Umwelt. Unabhängig von der Art der

Störung läuft diese Reaktion immer in drei Phasen ab: Die erste Phase ist die Alarmphase, bei der es zur Aktivierung von Energiereserven durch Stimulierung des sympathischen Nervensystems kommt. Das biologische Korrelat ist die Ausschüttung von adrenokortikotropem Hormon (ACTH) in der Hypophyse (Selye 1950, Leidy 1989, Faller and Lang 2019). Die zweite Phase ist die Anpassungs- und Widerstandsphase, in der es zur Kortisol Ausschüttung infolge der ACTH-Ausschüttung kommt. Sie dient der Adaptation an den Stressor, um widerstandsfähig gegenüber einer chronischen oder erneuten Belastung zu sein (Selye 1950, Leidy 1989, Faller and Lang 2019). Die dritte Phase ist die Erschöpfungsphase, die eigentlich der Regeneration dient, bei chronischem Stress kommt es hier allerdings zur Dekompensation der Stressreaktion (Selye 1950, Leidy 1989, Faller and Lang 2019). Nach neuem Kenntnisstand führen unterschiedliche Stressoren allerdings keinesfalls immer zur gleichen Stressantwort. Das Stressmodell von Henry beschreibt dazu zusätzlich verschiedene, spezifische Reaktionen auf spezifische Stressoren (Faller and Lang 2019). So geht zum Beispiel Furcht mit einem Adrenalinanstieg für eine mögliche Flucht einher. Ärger geht mit einem Testosteron- und Noradrenalinanstieg für einen möglichen Kampf einher und Depression mit Unterordnung und Kontrollverlust mit einem Testosteronabfall und Kortisolanstieg, dies wird Stimulus spezifische Reaktion genannt (Faller and Lang 2019).

Ein anderes Stress-Modell ist das kognitiv-transaktionale Stressmodell von Lazarus (Lazarus 1974). Im Zentrum des Stressmodells von Lazarus stehen subjektive Bewertungen (kognitiv) Stress ist das transaktionale Ergebnis der Wechselwirkung einer Person und ihrer Umwelt (Lazarus 1974, Rom and Reznick 2016). Ob eine spezifische Bewältigung (Coping) des Stressors erforderlich wird, ist Ergebnis eines dreistufigen Beurteilungsprozesses (Lazarus 1974). An dessen Anfang steht die primäre Bewertung (primary appraisal), bei der grundsätzlich zuerst beurteilt wird, ob eine Situation angenehm, neutral oder Stress erzeugend ist (Lazarus 1974, Faller and Lang 2019). Ist sie Stress erzeugend und damit relevant für das eigene Wohlbefinden, wird geprüft, ob sie eine Herausforderung, eine Bedrohung oder einen Schaden/Verlust darstellt (Lazarus 1974, Faller and Lang 2019). Wird die Situation in eine der beiden letzten Kategorien sortiert, also als Bedrohung oder Schaden/Verlust bewertet, folgt die sekundäre Bewertung (secondary appraisal) (Lazarus 1974, Faller and Lang 2019). Bei der sekundären Bewertung bewertet die Person, ob sie über genügend Ressourcen verfügt, die Anforderungen der Situation zu bewältigen

(Lazarus 1974, Faller and Lang 2019). Die Ressourcen können dabei endogener Art sein, aber auch materieller oder sozialer Art. Die Bewältigung (Coping) kann entweder problemfokussiert sein und auf eine Lösung oder Veränderung der Situation abzielen oder emotionsfokussiert, wobei darauf abgezielt wird, die mit der Situation verbundenen unangenehmen Gefühle zu beherrschen (Lazarus 1974, Rom and Reznick 2016). Stress ist dann definiert als Zustand, in dem eine relevante Situation Anforderungen an die Person stellt, bei der sie ihre Ressourcen, um die Situation zu bewältigen als nicht ausreichend bewertet (Lazarus 1974, Rom and Reznick 2016). Im dritten und letzten Schritt des Beurteilungsprozesses erfolgt die Neubewertung (reappraisal), bei der die Person prüft, ob ihre unternommenen Bewältigungsversuche erfolgreich waren. Aus dieser Bilanz kann eine Änderung zukünftiger Bewertungstendenzen und ein Lernen für zukünftige ähnliche Situationen folgen (Lazarus 1974, Rom and Reznick 2016, Faller and Lang 2019).

Das neuere Homöostase-Allostase-Modell nach McEwen beruht auf dem Prinzip der Allostase (McEwen and Wingfield 2003, McEwen, Bowles et al. 2015, Faller and Lang 2019). Allostatische Systeme haben die Fähigkeit eine Sollwertverschiebung, also eine Regulation in breiter gefassten Grenzen zu bewirken, um damit eine Umwelanpassung unter unterschiedlichen Anforderungen zu erlauben (McEwen and Wingfield 2003, McEwen, Bowles et al. 2015, Faller and Lang 2019). Kommt es jedoch zu einer chronischen oder überschießenden Reaktion, ist es nicht mehr der Stressor, sondern die gegenregulatorische Reaktion, die eine Störung bewirkt (McEwen and Wingfield 2003, McEwen, Bowles et al. 2015, Faller and Lang 2019). Dies wird dann als allostatische Belastung bezeichnet (McEwen and Wingfield 2003, McEwen, Bowles et al. 2015, Faller and Lang 2019). Akkumulieren diese allostatischen Belastungen kann es zu einem „allostatic overload“ kommen (McEwen and Wingfield 2003, McEwen, Bowles et al. 2015, Faller and Lang 2019). In diesem Zustand kann es dann zu zwei Typen der Stressreaktion kommen: Zum einen die Aktivierung eines Notfallprogramms („emergency life history state“) bei kurzfristigem Energiemangel oder eine Krise bei aversiven, länger bestehenden Umweltbedingungen (McEwen and Wingfield 2003, McEwen, Bowles et al. 2015, Faller and Lang 2019). Zu einer Fehlregulation allostatischer Systeme kommt es, wenn eine Stressreaktion zu häufig oder zu lange auftritt oder aber, wenn für sie keine physiologische Notwendigkeit besteht (besonders bei psychosozialen Stressoren, die nicht mit Flucht oder Kampf bewältigt werden können) (McEwen and

Wingfield 2003, McEwen, Bowles et al. 2015, Faller and Lang 2019). Das biologische Korrelat einer solchen allostatistischen Fehlregulation ist zum Beispiel eine chronische Mehrproduktion von Stresshormonen wie Noradrenalin und Kortisol sowie die Herunterregulation ihrer Rezeptoren (McEwen and Wingfield 2003, McEwen, Bowles et al. 2015, Faller and Lang 2019).

2.1.2. Die physiologische, endokrine Stressreaktion

Der Hypothalamus ist die zentrale Schaltstelle und Ausgangspunkt für die Auslösung der beiden wichtigsten Hormonachsen, die bei Stress aktiviert werden (Brenner 2018, Schmidt, Lang et al. 2019). Der Hypothalamus gehört zum Diencephalon und besteht aus vielen verschiedenen Kerngebieten (Brenner 2018, Schmidt, Lang et al. 2019). Der Hypothalamus ist zuständig für die Kontrolle vitaler Körperfunktionen wie zum Beispiel die Blut-Osmolarität, den Energie- und Wasserhaushalt, das Sexualverhalten und das körperliche Wachstum (Schmidt, Lang et al. 2019, Chu, Marwaha et al. 2024). Außerdem beeinflusst der Hypothalamus höhere Hirnfunktionen wie die Aufmerksamkeit und den Schlaf-Wach-Rhythmus (Nicolaidis, Kyratzi et al. 2015, Brenner 2018). Der Hypothalamus wird nicht nur durch die Feedback-Kontrolle der Hormon-Achsen reguliert, sondern steht auch unter vielfältigen Einflüssen des zentralen Nervensystems (ZNS) (Nicolaidis, Kyratzi et al. 2015, Schmidt, Lang et al. 2019). Die Neuropeptide des Hypothalamus wiederum beeinflussen auch ZNS-Funktionen wie die zentrale Kontrolle des sympathischen Nervensystems und die Temperaturregulation (Brenner 2018, Schmidt, Lang et al. 2019). Es gibt zahlreiche direkte, reziproke Verbindungen zwischen Hypothalamus und limbischem System, welches zentral an der Steuerung von Aufmerksamkeitsreaktionen, Lernprozessen und emotionellen Verhaltensweisen beteiligt ist (Nicolaidis, Kyratzi et al. 2015, Chu, Marwaha et al. 2024). Der Hypothalamus steuert die Abwehrreaktion (engl. Defence Reaction), die den Körper über vegetative und endokrine Aktivierung in einen ergotropen Zustand höchster Leistungsbereitschaft für einen möglichen Kampf oder eine Flucht versetzt (Brenner 2018, Schmidt, Lang et al. 2019). Die Reaktion auf Stress geschieht über zwei verschiedene Hormon-Achsen: Die Sympathikus-Nebennierenmark-Achse (SNMA, engl. SAM axis für sympathetic-adrenal-medullary axis) und die Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-Achse (HHNA, engl. HPA axis für hypothalamic-pituitary-adrenal axis) (Faller and Lang 2019).

2.1.2.1. Die Sympathikus-Nebennierenmark-Achse (SNMA)

Diese Achse löst eine schnelle und starke Reaktion innerhalb von Sekunden aus, die auch als Notfallreaktion bezeichnet wird (Godoy, Rossignoli et al. 2018). Zu einer Aktivierung kommt es beispielsweise bei möglicherweise lebensgefährlichen Zuständen wie Hypoglykämie, Unterkühlung, Blutverlust, Hypoxie oder bei extremer körperlicher Erschöpfung (Brenner 2018, Schmidt, Lang et al. 2019). Der Hypothalamus und das limbische System setzen diese Aktivierung in Gang. In besonders vital gefährdenden Situationen kann diese Achse aber auch direkt vom Hirnstamm oder durch spinale Reflexbögen aktiviert werden (Schmidt, Lang et al. 2019, Chu, Marwaha et al. 2024). Über das sympathische Nervensystem, welches im thorakalen Rückenmark liegt, ziehen präganglionäre sympathische Neurone zu Bauchganglien, dort werden sie auf postganglionäre Neurone umgeschaltet, die dann über das Katecholamin Noradrenalin auf die Zielorgane wirken (Brenner 2018, Godoy, Rossignoli et al. 2018). Das Nebennierenmark hingegen wird direkt von den präganglionären Sympathikusneuronen innerviert (Brenner 2018). Die chromaffinen Zellen des Nebennierenmarks geben Noradrenalin und Adrenalin ins Blut ab, daher kann das Nebennierenmark als ein sympathisches Ganglion angesehen werden (Brenner 2018, Schmidt, Lang et al. 2019). Durch die Aktivierung dieser Achse kann die Ausschüttung von Noradrenalin und Adrenalin im Körper um das zehnfache der Ruheausschüttung gesteigert werden, die Ruheausschüttung dient unter anderem dem Aufrechterhalten eines konstanten Gefäßtonus (Schmidt, Lang et al. 2019, Chu, Marwaha et al. 2024). Diese Katecholamine wirken über α - und β -Adrenozeptoren auf viele Organsysteme, sie sorgen für gesteigerte Leistungsbereitschaft im Körper (Brenner 2018, Godoy, Rossignoli et al. 2018). Sie erhöhen die Glucose Ausschüttung, steigern den Blutdruck über Vasokonstriktion peripherer Blutgefäße (Gefäßtonus) und positiv inotrope, chronotrope und dromotrope Wirkung auf das Herz, dilatieren die Bronchien und erhöhen die Atemfrequenz, erweitern die Pupillen und vermindern die Durchblutung und Peristaltik des Gastrointestinaltrakts (Schmidt, Lang et al. 2019, Chu, Marwaha et al. 2024). Über das aufsteigende retikuläre System (ARAS) bewirken Noradrenalin und Adrenalin eine Aufmerksamkeitssteigerung und psychische Erregung (Brenner 2018, Godoy,

Rossignoli et al. 2018). Die Halbwertszeit der Katecholamine beträgt weniger als zwei Minuten (Brenner 2018, Schmidt, Lang et al. 2019).

2.1.2.2. Die Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-Achse

Diese Achse reagiert nicht so unmittelbar wie die SNMA, dafür sind die Reaktionen längerfristiger (Brenner 2018, Leistner and Menke 2020). Diese Art der Stressreaktion tritt innerhalb von Minuten bis Stunden ein und dient dem Organismus dazu, sich von der SNMA Akutreaktion zu regenerieren und sich für anhaltende aversive Reize zu rüsten (Spencer and Deak 2017, Schmidt, Lang et al. 2019).

2.1.2.2.1. Signalweg der Achse

Auch diese Achse nimmt ihren Beginn im Hypothalamus, dieser schüttet Corticotropin-Releasing Hormone (CRH) und Vasopressin (AVP) aus (Brenner 2018, Schmidt, Lang et al. 2019). Die CRH-Neurone im Hypothalamus erhalten auch Projektionen vom limbischen System (Brenner 2018, Schmidt, Lang et al. 2019). CRH stimuliert in der Adenohypophyse die Freisetzung von adrenokortikotropem Hormon (ACTH), ACTH sorgt an seinem Zielorgan, der Nebennierenrinde (NNR), für die Ausschüttung von Glucocorticoiden (Cortisol), Mineralocorticoiden (Aldosteron) und Androgenen (Brenner 2018, Leistner and Menke 2020). Die Ausschüttung von Cortisol nach akuter Stressexposition führt zu einem Peak der Blutkonzentration nach 15-30 Minuten und erreicht innerhalb von 60-90 Minuten wieder den Ruhewert (Brenner 2018, Schmidt, Lang et al. 2019).

2.1.2.2.2. Zirkadianer Rhythmus

Außerhalb der Stressreaktion unterliegt die Cortisol Sekretion einem stabilen zirkadianen Rhythmus mit sekretorischen Episoden, wobei die Sekretion zwischen etwa 3 Uhr nachts und 10 Uhr morgens eine höhere Frequenz und Amplitude hat und über den Tag hinweg abfällt (Spencer and Deak 2017, Schmidt, Lang et al. 2019). Unter Ruhebedingungen kann beobachtet werden, dass die Cortisol Sekretion hauptsächlich innerhalb von sechs Stunden stattfindet und das System danach für die restlichen 18 Stunden nahezu inaktiv ist (Brenner 2018, Leistner and Menke

2020). Oftmals tritt noch eine zusätzliche Cortisol Sekretion zur Mittagszeit in Abhängigkeit von der Nahrungsaufnahme auf (de Kloet, Joëls et al. 2005, Brenner 2018). Zur stimulierten Sekretion von Cortisol kommt es zum Beispiel bei Krankheiten und bei körperlicher oder psychischer Belastung, wenn diese Reize anhaltend sind, wird auch während der zweiten Tageshälfte Cortisol sezerniert und somit der zirkadiane Rhythmus der Sekretion abgeschwächt oder sogar ganz aufgehoben (Schmidt, Lang et al. 2019, Leistner and Menke 2020).

2.1.2.2.3. Glucocorticoid Hormone

Die Glucocorticoide werden als Steroidhormone in der Zona fasciculata der Nebennierenrinde aus Cholesterin aufgebaut (Vaupel, Schaible et al. 2015). Beim Menschen macht Cortisol 95% und Corticosteron 5% der Glucocorticoidaktivität aus (Brenner 2018). Im Blut werden die Corticoide zu mehr als 90% an spezifische Transportproteine im Plasma (cortisolbindendes Globulin CBG) oder an Albumin gebunden (Nicolaidis, Kyratzi et al. 2015, Vaupel, Schaible et al. 2015). Tritt beispielsweise eine Entzündung auf, kommt es zur Konformationsänderung des Bindungsproteins und das Cortisol wird freigesetzt (Nicolaidis, Kyratzi et al. 2015, Vaupel, Schaible et al. 2015). Die Corticoide können aufgrund ihrer Lipophilie frei durch die Zellmembran diffundieren und dort an spezifische Rezeptoren im Zytosol und im Zellkern binden (Parker, Eugene et al. 1985, Schmidt, Lang et al. 2019). Wie neuere Untersuchungen zeigen, können sie womöglich auch an membranständige Rezeptoren binden (Brenner 2018, Schmidt, Lang et al. 2019). Cortisol hat eine Plasmahalbwertszeit von etwa 90 Minuten und wird überwiegend in der Leber inaktiviert (Vaupel, Schaible et al. 2015). Die Wirkung der Corticoide kann in genomische und nicht-genomische Wirkungen unterschieden werden (Nicolaidis, Kyratzi et al. 2015, Schmidt, Lang et al. 2019). In der Zelle bilden die Corticoide einen Hormon-Rezeptor-Komplex, welcher an spezifische DNA-Abschnitte binden kann und so als Transkriptionsfaktor Einfluss auf die Proteinsynthese nimmt (Vaupel, Schaible et al. 2015). Cortisol hat Einfluss auf die Transkription von etwa 20% des menschlichen Genoms (Vaupel, Schaible et al. 2015, Schmidt, Lang et al. 2019). Die nicht-genomischen Effekte werden über die Aktivierung von Kinasesignalwegen, der Veränderung von Transmembranproteinen und über

vielfältige second messenger Systeme vermittelt (Vaupel, Schaible et al. 2015, Schmidt, Lang et al. 2019).

2.1.2.2.4. Wirkungen der Glucocorticoide

Die Glucocorticoide haben vielfältige Wirkungen, besonders in der Bereitstellung von Energie, so beeinflussen sie den Stoffwechsel von Eiweißen, Fetten und Kohlenhydraten (Rosmond, Dallman et al. 1998, Brenner 2018). Sie haben aber auch weitere Wirkbereiche in anderen Organsystemen und im Gehirn, jede Zelle des Körpers exprimiert Glucocorticoid Rezeptoren (Rosmond, Dallman et al. 1998, Brenner 2018). Generell fördern die Glucocorticoide die Gluconeogenese in der Leber, gleichzeitig wird der Einbau von Glucose in die Fettzellen, der Glucose Transport und die Glucose Verwertung und somit die Lipogenese gehemmt (Rosmond, Dallman et al. 1998, Brenner 2018). Eine katabole Wirkung haben die Glucocorticoide auf die Muskulatur, die Haut, die Knochen und das lymphatische Gewebe (Rosmond, Dallman et al. 1998, Brenner 2018). Die abgebauten Eiweiße aus diesen Geweben werden als Aminosäuren in der Leber zur Gluconeogenese verwendet. Im Fettstoffwechsel setzt Cortisol lipolytisch freie Fettsäuren im Fettgewebe frei (Rosmond, Dallman et al. 1998, Brenner 2018). Glucocorticoide vermindern die Calcium- und Phosphatresorption aus dem Darm und hemmen die Aktivität der Osteoblasten, was zu einem katabolen Effekt am Knochengewebe führt (Vaupel, Schaible et al. 2015). Außerdem hemmen sie die Aktivität der Fibroblasten und deren Kollagenproduktion (Vaupel, Schaible et al. 2015). In hohen Konzentrationen können die Glucocorticoide eine mineralocorticoide Wirkung auf die Niere entfalten und dann dazu führen, dass Natrium retiniert und Kalium ausgeschieden wird (Nicolaidis, Kyratzi et al. 2015, Schmidt, Lang et al. 2019). Glucocorticoide haben starke Wirkungen auf das Immunsystem. Sie verhindern die Freisetzung und Wirkung der meisten Zytokine und reduzieren die zelluläre Immunantwort (Brenner 2018, Schmidt, Lang et al. 2019). Sie führen zu einer Verringerung der Lymphozyten, der basophilen und eosinophilen Granulozyten des Thymusgewebes und der Lymphknoten (Brenner 2018, Schmidt, Lang et al. 2019). Die entzündungshemmende Wirkung der Glucocorticoide wird wahrscheinlich durch die Hemmung von Prostaglandinen und Zytokinen vermittelt (Nicolaidis, Kyratzi et al. 2015, Schmidt, Lang et al. 2019).

2.1.2.2.5. Rezeptoren

Die Glucocorticoide entfalten ihre Wirkungen entweder über den Typ I Mineralcorticoidrezeptor (MR) oder über den Typ II Glucocorticoidrezeptor (GR) (Brenner 2018). Aldosteron ist als Mineralcorticoid der Ligand für den Mineralcorticoidrezeptor, liegt aber in vielfach niedrigerer Konzentration als Cortisol vor (Schmidt, Lang et al. 2019). Die Spezifität der Mineralcorticoidrezeptoren hängt von der Aktivität der 11-Hydroxysteroid-Dehydrogenase (11 β -HSD2) ab (Monder 1991, Brenner 2018). Dieses Enzym spaltet die für die Rezeptorbindung essenzielle OH-Gruppe an den Corticoiden ab, wodurch sie unwirksam werden (Monder 1991, Brenner 2018). Das Aldosteronmolekül kann durch seine Struktur diese Abspaltung verhindern und so seine eigene Bindung am Rezeptor garantieren (Monder 1991, Brenner 2018). Cortisol kann an den peripheren MR nur dann binden, wenn es in sehr hohen Konzentrationen vorkommt und die 11 β -HSD2 gesättigt ist (Monder 1991, Brenner 2018). Dann entfaltet Cortisol eine mineralocorticoide Wirkung und befördert die Natrium- und Wasser-Rückresorption sowie die Kalium-, Magnesium- und Protonen Ausscheidung in Niere und Darm (Brenner 2018, Schmidt, Lang et al. 2019).

2.1.2.2.6. Permissiver Effekt

Glucocorticoide haben die Fähigkeit die Wirkung anderer endogener Moleküle zu potenzieren, dies wird als permissiver Effekt bezeichnet (Brenner 2018). Die Glucocorticoide erhöhen parakrin die Synthese von Katecholaminen auf allen Ebenen der Biosynthese, sie stimulieren die Aktivität der Phenylethanolamin-N-Methyltransferase, die den charakteristischen Schritt der Methylierung von Noradrenalin zu Adrenalin katalysiert und die Aktivität der Katechol-O-Methyltransferase, die Katecholamine abbaut (Hauer, Kaufmann et al. 2014, Schmidt, Lang et al. 2019). So verstärken die Glucocorticoide die Aktivität des adrenergen Systems. Dies wird außerdem über eine Erhöhung der Empfindlichkeit von Adrenorezeptoren gegenüber Katecholaminen und anderen vasokonstriktorsch

wirkenden Substanzen vermittelt (Hauer, Kaufmann et al. 2014, Schmidt, Lang et al. 2019).

2.1.2.2.7. Feedback-Hemmung

Die HHN- Achse wird über Feedback-Hemmung reguliert (Brenner 2018). Aufgrund seiner Lipophilie kann Cortisol die Blut-Hirn-Schranke passieren und dort an Glucocorticoid Rezeptoren im Hippocampus, Hypophyse und Hypothalamus binden (Nicolaidis, Kyratzi et al. 2015, Schmidt, Lang et al. 2019). Dort hemmt Cortisol über negative Rückkopplung die Sekretion von CRH und ACTH (Brenner 2018, Schmidt, Lang et al. 2019). Die Feedback-Hemmung dieser Achse hat eine besondere Dynamik, die zeitlich koordiniert ist, zuerst kommt es zu einer schnellen Rückkopplung, die innerhalb weniger Minuten auf die Steilheit des Cortisol Anstiegs im Plasma reagiert. Die zweite Phase der Feedback-Hemmung wird integrales Feedback genannt und wird später durch den erhöhten Cortisolspiegel in Gang gesetzt (Brenner 2018).

2.1.2.2.8. Wirkung auf das zentrale Nervensystem

In ihrer Wirkung auf das zentrale Nervensystem erhöhen die Glucocorticoide die Wahrnehmung von taktilen, gustativen, olfaktorischen und akustischen Sinnesreizen, wodurch die Krampfschwelle sinkt (Vaupel, Schaible et al. 2015). Sie können Effekte auf die Emotionsbildung haben und sowohl euphorische als auch depressive Stimmungslagen bewirken (Vaupel, Schaible et al. 2015). Glucocorticoide haben Einfluss auf Alterungsvorgänge im Gehirn, in verschiedenen Studien konnte ein Rückgang neuronaler Strukturen bei langfristig erhöhten Cortisolspiegeln demonstriert werden, dies betrifft vor allem den Hippocampus und präfrontalen Kortex (Magariños and McEwen 1995, Datson, van der Perk et al. 2001, Radley, Rocher et al. 2008). Dauerhaft erhöhte Cortisol Spiegel beeinträchtigen die Neurogenese in verschiedenen Hirnregionen, während niedrigere Cortisolspiegel eher eine stimulierende Wirkung auf die Neurogenese haben (Woolley, Gould et al. 1990, Cameron and Gould 1994, Anacker, Cattaneo et al. 2013, Abdanipour, Sagha et al. 2015). Eine Besonderheit bei der Glucocorticoid Wirkung im Gehirn ist die

Tatsache, dass dort sowie an den meisten nicht-epithelialen Geweben keine 11 β -HSD2 vorkommt, die Cortisol inaktivieren könnte und somit die MR im Gehirn vielmehr eine Bedeutung als zusätzliche Rezeptoren für Cortisol als für Aldosteron haben, dafür spricht auch die Tatsache, dass die Blut-Hirn-Schranke wesentlich permeabler für Glucocorticoide als für Mineralocorticoide ist (Pascual-Le Tallec and Lombès 2005, Geerling and Loewy 2009, Fuller 2015, de Kloet and Joëls 2017). Die MR-Rezeptoren im Gehirn kommen im Hippocampus, im Hypothalamus, im Gyrus dentatus, der Amygdala, den Nuclei septales und in einigen Cortexregionen vor, dort werden jeweils MR und GR exprimiert (Patel, Lopez et al. 2000, Holsboer 2001, de Kloet, Joëls et al. 2005, de Kloet and Joëls 2017). Im Gehirn vermittelt Cortisol nicht nur längerfristige genomische Effekte, sondern auch nicht-genomische Effekte, die innerhalb von Sekunden bis Minuten einsetzen (Karst, Berger et al. 2005). Dies soll über membranständige Rezeptoren, die Einfluss auf die Glutamat-Transmission und damit auf exzitatorische Potenziale haben, erreicht werden (Karst, Berger et al. 2005). Dieser schnelle, nicht-genomische Effekt hängt entscheidend vom Mineralocorticoidrezeptor ab (Karst, Berger et al. 2005).

Eine hohe Dichte an intrazellulären MR sind im limbischen System, besonders im Hippocampus und der Amygdala zu finden (Kanatsou, Fearey et al. 2015). Cortisol hat über diese schnellen, nicht-genomischen Effekte auch einen Einfluss auf die Expression von NMDA-Rezeptoren und die Erinnerungsbildung (Schilling, Kölsch et al. 2013, Teng, Zhang et al. 2013, Yang, Roselli et al. 2013). Der Effekt auf die Erinnerungsbildung ist dosisabhängig und entspricht einer umgekehrten U-förmigen Kurve (Schilling, Kölsch et al. 2013, Teng, Zhang et al. 2013, Yang, Roselli et al. 2013). Die MR im Gehirn sind wichtig für die Gedächtnisbildung von kontextuellen Stresssituationen (Berger, Wolfer et al. 2006, Schwabe, Schächinger et al. 2010, Zhou, Bakker et al. 2010). MR Überexpression im Frontalhirn führt zu erhöhter Erinnerungsleistung und reduzierter Furcht (Lai, Horsburgh et al. 2007, Mitra, Ferguson et al. 2009) sowie zu einer Verminderung der für chronischen Stress typischen Reduzierung von Neuronen im Hippocampus. Dies lässt den Schluss zu, dass die MR Resilienz gegenüber dem Effekt von chronischem Stress im Gehirn vermitteln können (Kanatsou, Fearey et al. 2015). Neuroprotektion, Neuroplastizität und Lernvermögen sind dann am höchsten, wenn ein großer Teil der MR und nur ein geringer Teil der GR besetzt sind, was bei einer moderaten Cortisol Konzentration der Fall ist (Kanatsou, Fearey et al. 2015). Die wichtige Rolle der Glucocorticoide bei

der Erinnerungsbildung wird außerdem durch die Tatsache untermauert, dass der Hippocampus als eine von wenigen Hirnregionen in hohem Ausmaß GR und MR exprimiert (Lupien, Maheu et al. 2007, de Kloet and Joëls 2017). Besonders das Verhältnis von MR zu GR, also die MR/GR-Ratio scheint im Hippocampus von besonderer Bedeutung zu sein, da man nachgewiesen hat, dass MR Aktivierung die Expression einiger anti-apoptotischer Substanzen erhöhen und die von pro-apoptotischen Substanzen reduzieren kann, während GR Aktivierung die genau gegenteiligen Effekte hat (Herman, Adams et al. 1995, Almeida, Condé et al. 2000). Basale Corticosteroid Level sind mit einer effektiven Induktion der Langzeitpotenzierung (engl. long-term potentiation LTP) assoziiert, die als neuronales Korrelat für die Erinnerungsbildung gilt, dabei haben Corticosteroide eine konzentrationsabhängige biphasische Wirkung auf die Formation von hippocampaler Plastizität (Diamond, Bennett et al. 1992, Martin, Grimwood et al. 2000). Im Gegensatz dazu scheinen hohe Level an Corticosteroiden und Stress eine zuerst initiierte LTP zu beeinträchtigen und das Gegenteil eine Langzeitdepression (engl. long-term depression LTD) zu verursachen (Pavlidis, Ogawa et al. 1996, Xu, Anwyl et al. 1998, Kim and Diamond 2002). Eine entscheidende Rolle scheint dabei das Timing zu spielen. Wenn ein Stresshormonanstieg die limbischen Strukturen erreicht, kann er dort die Verschaltung in dem Ausmaße beeinflussen, dass folgende Reize, die in keiner Beziehung zu dem Stress-auslösenden Ereignis stehen, weniger effektiv darin sind synaptische Verschaltung zu verstärken (Diamond, Park et al. 2004). Wenn aber die Stresshormone im Zusammenhang mit einer Lernsituation ausgeschüttet werden und es zu einem Zusammentreffen von Hormonausschüttung und neuronaler Netzwerkaktivität kommt, könnten die Stresshormone eine synaptische Verschaltung befördern (de Kloet, Joëls et al. 2005). Werden direkt nach einer Lerneinheit GR Antagonisten intracerebroventrikulär verabreicht, führt dies zu einer 24 Stunden später gemessenen beeinträchtigten Erinnerungsbildung (Oitzl and de Kloet 1992). Glucocorticoide haben eine entscheidende Rolle als strukturelle Modulatoren im limbischen System. Im Gyrus dentatus hängt die Aufrechterhaltung und Größe von dendritischen Strukturen von der Besetzung der MR ab, welche in dieser Region sowohl den apoptotischen Zelltod als auch die Proliferation beeinflussen (Woolley, Gould et al. 1991, Hu, Yuri et al. 1997, Wossink, Karst et al. 2001). MR und GR sind auch relevant für die Neurogenese im Gyrus dentatus (Garcia, Steiner et al. 2004).

Ein relevanter Einflussfaktor auf die Verarbeitung von Stress im Körper und den positiven oder negativen physiologischen Folgen ist die Kontrollierbarkeit des Stressors für das Subjekt. Bei diesem Phänomen scheint die Interaktion der Stressachse mit dem Serotonin (5-HT) -System eine wichtige Rolle zu spielen. Glucocorticoide spielen auch über die Kontrolle des Serotonin (5-HT) -Systems eine wichtige Rolle bei der Modulation der Stressreaktion. Die längerfristigen Effekte der Glucocorticoid Hormone auf das 5-HT System sind eine verstärkte Expression der Tryptophan-Hydroxylase und reduzierte Expression sowie Herunterregulation verschiedener 5-HT Rezeptoren (Holmes, French et al. 1995, Laaris, Haj-Dahmane et al. 1995, Abumaria, Ribic et al. 2008). Diese Effekte werden über die klassischen GR Rezeptoren auf genomischen Weg vermittelt. Wang et. al konnten 2012 nachweisen, dass Glucocorticoide über einen schnellen, nicht-genomischen Weg die glutamaterge synaptische Transmission zu serotonergen Neuronen in den Raphe-Kernen inhibieren. Bei der Vermittlung dieses Signalweges scheinen auch retrograde Endocannabinoid-messenger involviert zu sein. Dieser Weg wird vermutlich auch über einen membranständigen Rezeptor vermittelt, da dieser Effekt auch bei nicht-membrangängigen Glucocorticoiden beobachtet werden konnte (Wang, Shen et al. 2012). Dieser schnelle inhibitorische Effekt könnte der molekulare Mechanismus sein, über den Stress die allgemeine Aktivität der 5-HT Neurone und die 5-HT Freisetzung in ihren Projektionsgebieten hemmt (Wang, Shen et al. 2012). Eine sehr wichtige Größe des Effekts von Stress ist die Möglichkeit der verhaltensbezogenen Kontrolle. Wenn eine Kontrollierbarkeit des Stressors vorliegt, verhindert dies die Stress-induzierte Aktivierung der serotonergen Neurone in den Raphe-Kernen (Amat, Baratta et al. 2005). Dies könnte erklären, wie koordinierte MR und GR vermittelte Effekte die Auswirkungen von Stress kontextbezogen modulieren (de Kloet, Joëls et al. 2005).

2.1.2.2.9. Psychosozialer Stress

Neben der reaktiven Cortisol Reaktion, die über zirkumventrikuläre und viscerale Afferenzen und Nozizeptoren als Antwort auf homöostatische Herausforderungen ausgelöst wird, existiert auch eine antizipatorische Stressreaktion, die über das limbische System vermittelt wird (Dayas, Buller et al. 2001). Diese Reaktion kann ausgelöst werden, ohne dass physiologische Herausforderungen für den

Organismus vorliegen (Dayas, Buller et al. 2001). Diese antizipatorische Stressantwort wird dann ausgelöst, wenn mögliche physische Anforderungen vorausgesehen werden, entweder durch intrinsische Programme oder aber durch konditionierte Stimuli (Herman, Figueiredo et al. 2003). Physischer und psychischer Stress scheinen sich auch in ihrem Aktivierungsmuster in der Amygdala zu unterscheiden. Die Amygdala ist als Teil des limbischen Systems an der Furchtkonditionierung und Gefahrenbewertung beteiligt (Vaupel, Schaible et al. 2015). Während physischer Stress eher den zentralen Kern aktiviert, führt psychologischer Stress eher zu einer Aktivierung des medialen Kerns (Dayas, Buller et al. 2001). Die Koordinierung der psychologischen Stressreaktion läuft hauptsächlich über Amygdala, Hippocampus und präfrontalen Kortex, in diese Schaltkreise sind außerdem noch Zwischenneurone integriert, die Informationen über systemische Parameter integrieren (de Kloet, Joëls et al. 2005, Ulrich-Lai and Herman 2009, Vaupel, Schaible et al. 2015). Das Subiculum, ein Teil des Hippocampus scheint einen Stressor-spezifischen hemmenden Einfluss auf die HHN-Achse zu haben (Herman and Mueller 2006). Kommt es zu einer Läsion des ventralen Subiculus folgt eine gesteigerte Glucocorticoid Ausschüttung nach psychologischen, nicht aber nach physischen Stressoren (Herman and Mueller 2006). Sozialer Stress wird als einer der effektivsten Stress-Stimuli bei Säugetieren angesehen. Untersucht man chronischen Stress durch soziale Niederlage bei Mäusen, zeigen sich gesteigertes Furchtverhalten, Gewichtszunahme und veränderte Endocannabinoid Level in verschiedenen Hirnregionen (Bouter, Brzózka et al. 2020). Das Endocannabinoid System wird als wichtiger Mediator der Interaktion zwischen Stressereignissen und der Reaktion der HHN-Achse angesehen, das an der Regulation von emotionalen Prozessen einschließlich Angstreaktionen beteiligt ist (Lutz, Marsicano et al. 2015, Jenniches, Ternes et al. 2016, Micale and Drago 2018). Neueste Erkenntnisse gibt es auch über den Effekt, den akuter psychosozialer Stress auf das Renin-Angiotensin-Aldosteron System (RAAS) hat. Das RAAS ist relevant für die Aufrechterhaltung von Blutdruck, Wasserhaushalt und Elektrolyt-Gleichgewicht und spielt daher eine zentrale Rolle bei der Entwicklung von kardiovaskulären Erkrankungen. Eine akute psychosoziale Stressinduktion mittels des Trier-Sozialstresstest konnte die hormonellen RAAS-Parameter deutlich aktivieren (Gideon, Sauter et al. 2020). Der Stressor soziale Niederlage verursacht ein großes Spektrum an physiologischen, verhaltensbezogenen, hormonellen und

molekularen Veränderungen (Tornatzky and Miczek 1994, Hollis and Kabbaj 2014). In vielen Untersuchungen konnte der Effekt von sozialem Stress auf neurobiologische und neuroendokrine Systeme in verschiedenen Hirnregionen einschließlich der HHN-Achse und des Hippocampus nachgewiesen werden (Magariños, McEwen et al. 1996, Buwalda, Kole et al. 2005, Micale, Kucerova et al. 2013, Micale and Drago 2018). So ist sozialer Stress ein entscheidender Risikofaktor für die Entwicklung von neuropsychiatrischen Erkrankungen wie Angsterkrankungen, Depression und Posttraumatische Belastungsstörung (PTBS) (Dobry, Braquehais et al. 2013, Reader, Jarrett et al. 2015, Musazzi and Marrocco 2016).

Um für Forschungszwecke psychischen Stress zu erzeugen, gibt es verschiedene Ansätze. Im Tiermodell wird häufig Kontakt mit Rivalen, der Geruch von Fressfeinden, das Aussetzen auf einer hohen Plattform, das Morris Wasserlabyrinth oder Immobilisation eingesetzt (Dayas, Buller et al. 2001, Radley, Rocher et al. 2008, Yuen, Liu et al. 2009, Starcevic, Petricevic et al. 2016, Pryce and Fuchs 2017). Da diese Methoden für den Einsatz beim Menschen nicht zielführend oder ethisch nicht geboten sind, wurden andere Verfahren wie die Aussetzung gegenüber lauten Geräuschen (Wagner, Cik et al. 2010), der Stroop Test (Brosschot, Benschop et al. 1992, Scarpina and Tagini 2017), Rätselaufgaben und frustrane interpersonelle Kommunikation (Brosschot, Benschop et al. 1992) verwendet. Viele unterschiedliche Verfahren gehen oft mit einer schwankenden Verlässlichkeit einher (Dickerson and Kemeny 2004). Das standardisierte Verfahren des Trier-Sozialstresstests gilt heute als Goldstandard zur Erzeugung von akutem psychosozialen Stress (Kirschbaum, Pirke et al. 1993, Kudielka, Hellhammer et al. 2007, Allen, Kennedy et al. 2017). Wobei das Ausmaß der Stressreaktion meistens anhand vegetativer Parameter, der Noradrenalin Konzentration im Urin, der Konzentration der α -Amylase im Speichel oder dem Anstieg des Cortisolspiegels nachgewiesen wurde (Dickerson and Kemeny 2004, Bali and Jaggi 2015). Mittels des TSST lässt sich zuverlässig sozialer und psychologischer Stress erzeugen (Birkett 2011). Es konnte belegt werden, dass die Versuchsbedingung des TSST in einem Anstieg typischer Stressmarker wie Herzfrequenz, Blutdruck und Stresshormonen resultiert (Kirschbaum, Pirke et al. 1993). Die Kernelemente soziale Bewertung und Unkontrollierbarkeit sind dabei die entscheidenden Komponenten für die Induktion von Stress bei den Probanden (Gruenewald, Kemeny et al. 2004). Dadurch kann eine robuste und verlässliche Stressreaktion erzeugt werden (Dickerson and Kemeny 2004), die die HHN-Achse

vergleichbar wie eine reale psychische Stresssituation aktiviert (Henze, Zänkert et al. 2017).

2.2. Neurotrophine

Die Familie der Neurotrophine besteht beim Menschen neben dem Brain-derived neurotrophic factor (BDNF), dem nerve growth factor (NGF), neurotrophin-3 (NT-3) und neurotrophin-4 (NT-4) (Elkabes, DiCicco-Bloom et al. 1996, Gibon and Barker 2017). Die Neurotrophine weisen eine hohe strukturelle Ähnlichkeit zu anderen Wachstumsfaktoren auf (Elkabes, DiCicco-Bloom et al. 1996, Reichardt 2006). Die Neurotrophine werden als sogenannte Proneurotrophine synthetisiert (proNGF, proBDNF, proNT-3, proNT-4), dies sind Vorstufenproteine und sie werden proteolytisch im posttranskriptionalen Processing gespalten (Lee, Kermani et al. 2001), um in ihre mature Form zu gelangen (mNGF, mBDNF, mNT-3, mNT-4). Dies geschieht mittels Prohormon-Konvertasen wie Furin (Binder 2007). Bei BDNF wird je nach Entwicklungsstufe ein unterschiedliches Verhältnis von proBDNF zu mBDNF ausgeschüttet, dabei wird in der frühen postnatalen Periode mehr proBDNF ausgeschüttet, während im Erwachsenenalter mBDNF vorherrschend ist (Yang, Harte-Hargrove et al. 2014). Ein reguliertes Gleichgewicht zwischen proBDNF und mBDNF, scheint wichtig für die physiologische Funktion dieses Neurotrophins zu sein (Dieni, Matsumoto et al. 2012, Foltran and Diaz 2016). Die vier Neurotrophine haben zu etwa 50% dieselbe Aminosäuresequenz, ähnliche Molekulargewichte (13,2-15,9 kDa) und isoelektrische Punkte (9-10) (Robinson, Radziejewski et al. 1995, Mowla, Farhadi et al. 2001). Alle besitzen ein Signalpeptid und eine N-terminale Prodomäne, die glykolysiert werden kann (Cardenas-Aguayo Mdel, Kazim et al. 2013). BDNF wurde im Jahr 1982 entdeckt (Barde, Edgar et al. 1982), er kommt als Monomer und Homodimer vor und kann mit anderen Mitgliedern der Neurotrophin-Familie wie NT-3 und NT-4 in vitro Heterodimere bilden (McDonald, Lapatto et al. 1991, Robinson, Radziejewski et al. 1995, Butte, Hwang et al. 1998, Chao and Bothwell 2002).

Die Neurotrophine binden über Tropomyosin-Rezeptorkinasen A, B und C (TrkA/ TrkB/ TrkC) und über den p75 neurotrophin receptor (p75(NTR)) an Neuronen. Dabei

bindet an TrkA nur NGF, an TrkB nur BDNF und NT-4 und an TrkC bindet nur NT-3, NT-3 kann in hohen Konzentrationen allerdings an alle Trk-Rezeptoren binden (Patapoutian and Reichardt 2001). Durch Bindung der Neurotrophine an die Trk-Rezeptoren kommt es zu Dimerisierung und Autophosphorylierung des Rezeptors mit anschließender Signaltransduktion (Goggi, Pullar et al. 2002). In Studien konnte gezeigt werden, dass die Trk-Rezeptoren die Aktivität von intrazellulären Signalkaskaden wie die Ras/ERK und die PI3K/Akt Kinase Kaskaden kontrollieren (Patapoutian and Reichardt 2001). Die Proneurotrophine proNGF, proBDNF und proNT-3 binden an einen Komplex aus entweder Sortilin oder SorCS2, welche zur Familie der VPS10 gehören (Gibon and Barker 2017). An den p75(NTR) können alle Neurotrophine binden, allerdings mit geringerer Affinität. Außerdem können auch die Proneurotrophine an diesen Rezeptor binden (Hempstead 2002). P75(NTR) ist keine Tropomyosin-Rezeptorkinase, sondern ein Tumornekrosefaktor-Rezeptor (Patapoutian and Reichardt 2001).

Die Neurotrophine regulieren im Nervensystem das Neuronenüberleben- und wachstum, die Neuronendifferenzierung und synaptische Plastizität, dies bewirken sie mittels Einflussnahme auf das Dendritenwachstum, Axonwachstum und die Expression von Proteinen wie Ionenkanälen und Neurotransmittern (Reichardt 2006). Über ihre Fähigkeit zellschädigende Einflüsse auf Neuronen abzumildern haben die Neurotrophine einen protektiven Effekt gegen neurodegenerative Erkrankungen wie Amyotrophe Lateralsklerose, periphere Polyneuropathie, Morbus Alzheimer und Morbus Parkinson (Dechant and Neumann 2002, Lykissas, Batistatou et al. 2007).

Die Rolle der Neurotrophine als Wachstumsfaktoren und Regulatoren der synaptischen Plastizität von Nervenzellen ist sehr gut erforscht, außerdem gibt es auch Belege für die wichtige Rolle der Neurotrophine und ihrer Rezeptoren außerhalb des zentralen Nervensystems beispielsweise für epitheliale Zellen, Immunzellen, Muskelzellen und Endothelzellen (Nemoto, Fukamachi et al. 1998, Botchkarev, Metz et al. 1999, Coppola, Barrick et al. 2004).

2.3. Brain-derived neurotrophic factor (BDNF)

2.3.1. Vorkommen und Verarbeitung

Die Zelle produziert BDNF zuerst als Vorstufe das sogenannte pre-pro-BDNF, die pre-Region wird im Golgi-Apparat entfernt und es entsteht das 32kDa schwere pro-BDNF. Im endoplasmatischen Retikulum wird ein geringerer Anteil des pre-pro-BDNF zu einem 28kDa schweren pro-BDNF gespleißt (Mowla, Farhadi et al. 2001).

Intrazelluläres BDNF kann drei verschiedene Wege einschlagen. Die N-terminale Region kann abgespalten werden und es wird als das C-terminale mature mBDNF ausgeschüttet. Der zweite Weg ist die Ausschüttung des pro-BDNF und extrazelluläre Spaltung oder aber als dritte Möglichkeit die Ausschüttung des pro-BDNF ohne weitere Prozessierung (Foltran and Diaz 2016). Die abgespaltene Prodomäne selbst (BDNF pro-peptide) hat ebenfalls biologische Funktionen (Guo, Ji et al. 2016, Kailainathan, Piers et al. 2016). Sowohl pro-BDNF als auch m-BDNF werden in präsynaptischen large dense-core Vesikeln gespeichert. In diesen können sie anterograd zu Axonen transportiert werden (Zhou, Song et al. 2004, Dieni, Matsumoto et al. 2012) oder aber retrograd aktivitätsabhängig zu postsynaptischen Neuronen, es zeigt sich also eine bidirektionale Ausschüttung und Aktivität (Kohara, Kitamura et al. 2001, Tyler, Alonso et al. 2002). Im Tiermodell wurde gezeigt, dass die Konzentration von mBDNF zehnfach höher als die von proBDNF sein kann und proBDNF schnell intrazellular konvertiert wird (Matsumoto, Rauskolb et al. 2008, Dieni, Matsumoto et al. 2012).

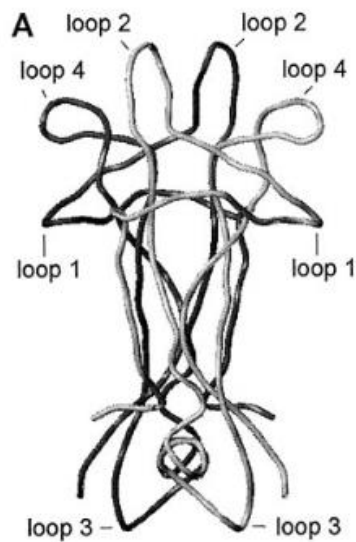


Abbildung 1: Molekularstruktur eines BDNF-Homodimers (O'Leary and Hughes 2003)

Obwohl der Brain-derived neurotrophic factor seinem Namen entsprechend verstärkt im zentralen Nervensystem (ZNS) exprimiert wird, können sehr viele andere Gewebe im Körper ebenfalls BDNF exprimieren. Im ZNS kommt BDNF besonders im Hippocampus, der Großhirnrinde, dem Hypothalamus und dem Kleinhirn vor (Okuno, Tokuyama et al. 1999, Murer, Yan et al. 2001), allerdings ist er in fast allen Hirnregionen präsent (Yan, Rosenfeld et al. 1997). Dabei schätzt man, dass 1 µg in 1,5 kg Gehirnmasse vorhanden ist (Barde, Edgar et al. 1982). BDNF kommt auch außerhalb des ZNS vor, man hat ihn beispielsweise in Thrombozyten, Fibroblasten, im peripheren Nervensystem (PNS), in glatter und quergestreifter Muskulatur und im Fettgewebe nachgewiesen (Yamamoto and Gurney 1990, Cartwright, Mikheev et al. 1994, Donovan, Miranda et al. 1995, Sornelli, Fiore et al. 2009, Gao, Li et al. 2012). Große Vorkommen an BDNF finden sich außerdem in viszeralem Gewebe wie dem Duodenalepithel, Colonepithel, Pankreasdrüsen, Urothel, Nierentubulusepithel und dem respiratorischen Epithel. Es konnte sogar nachgewiesen werden, dass die BDNF- Level in der Harnblase, im Colon und in der Lunge höher sind als im Gehirn. Epitheliale Zellen, die BDNF exprimieren, haben allerdings keine BDNF-Rezeptoren. Studien mit BDNF-knockout Mäusen konnten dabei zeigen, dass sich epitheliale Zellen und glatte Muskelzellen in Abwesenheit von BDNF normal entwickeln können. Dies lässt darauf schließen, dass viscerale Epithelien eine wichtige Quelle, aber nicht Ziel des BDNF sind (Lommatzsch, Braun et al. 1999). In Ratten konnte BDNF

außerdem noch in der Aorta (Scarisbrick, Jones et al. 1993), der Glandula submandibularis, der Niere, dem Dorsalwurzelganglion und den Eierstöcken nachgewiesen werden (Ernfors, Wetmore et al. 1990). BDNF kann die Blut-Hirn-Schranke in beide Richtungen passieren (Pan, Banks et al. 1998), im Blut befindet sich fast die vollständige Menge des BDNF an Thrombozyten gebunden, es wird von ihnen transportiert und freigesetzt, wenn die Gerinnungskaskade im Gefäß aktiviert wird (Fujimura, Altar et al. 2002). Daher ist auch die BDNF Konzentration im Plasma mindestens zehnfach niedriger als die im Serum (Fujimura, Altar et al. 2002). Überdies ist es auch wichtig zu erwähnen, dass Studien herausgefunden haben, dass Alter, Gewicht und Geschlecht ebenfalls einen Einfluss auf gespeicherte und zirkulierende BDNF-Level haben (Lommatzsch, Zingler et al. 2005).

2.3.2. Sekretionsmodi

Die Sekretion von BDNF nimmt eine Sonderrolle in der Gruppe der Wachstumsfaktoren ein. Während die meisten Wachstumsfaktoren per konstitutiver Sekretion ausgeschüttet werden, kann BDNF zusätzlich aktivitätsabhängig per regulierter Sekretion ausgeschüttet werden (Foltran and Diaz 2016). BDNF zeigt zum Beispiel in corticostriatalen Regionen eine aktivitätsabhängige Ausschüttung über den NMDA-Rezeptor (Park, Popescu et al. 2014). ProBDNF kann für die konstitutive Sekretion entweder intrazellulär im Golgiapparat durch Furin gespalten werden oder innerhalb von Granula durch Konvertasen für die regulierte Sekretion (Lu, Pang et al. 2005). BDNF kann auch durch extrazelluläre Proteasen, wie durch tissue plasminogen activator (tPA) aktiviertes Plasmin (Pang, Teng et al. 2004) und durch Matrix-Metalloproteasen (MMP) (Hwang, Park et al. 2005) gespalten werden. Matrix-Metalloproteasen spielen wie auch BDNF eine wichtige Rolle in der synaptischen Plastizität und Langzeitpotenzierung (Ethell and Ethell 2007, Vafadari, Salamian et al. 2016).

2.3.3. Trigger der BDNF Ausschüttung

Die Ausschüttung von BDNF im Körper erfolgt sowohl im Rahmen physiologischer Prozesse als auch auf pathologische Reize. Physiologischerweise wird immer dann BDNF von einem Gewebe ausgeschüttet, wenn es stärker gefordert und benutzt wird. So wird BDNF im Muskel durch Kontraktion induziert und kann die Fettoxidation über die AMP-aktivierte Proteinkinase steigern (Matthews, Aström et al. 2009). Auch Lernprozesse haben eine steigernde Wirkung auf die BDNF Expression (Gall, Hess et al. 1998, Kesslak, So et al. 1998).

Eine der am besten belegten Faktoren für die Erhöhung der Ausschüttung von BDNF ist Sport (Cotman and Berchtold 2002, Gold, Schulz et al. 2003), auch die Genexpression von BDNF im Hippocampus und der Großhirnrinde kann durch Sport hochreguliert werden (Neeper, Gómez-Pinilla et al. 1995, Ieraci, Mallei et al. 2015). Dabei resultiert von einer einzigen Trainingseinheit ein Spitzenanstieg von BDNF, der während der Erholungsphase wieder abfällt. Die Höhe dieses Anstiegs wird durch regelmäßiges Training moduliert und insgesamt gesteigert. Training hat auf den Ruhelevel von BDNF ebenfalls einen steigernden Effekt, dieser fällt jedoch geringer aus (Szuhany, Bugatti et al. 2015). In einem Review von Huang et al fand sich in 14 von 15 Studien eine Steigerung des BDNF nach aerobem Training. Vier von sechs Studien zu regelmäßigem Training in einem Zeitraum über mindestens mehrere Wochen bis zu einem Jahr, zeigten, dass der Ruhewert von BDNF im Serum zu einem gewissen Grad gesteigert wurde. Zwei von diesen Studien bestätigten den Effekt, dass die Höhe des BDNF-Anstiegs bei einer akuten Trainingseinheit durch regelmäßiges Training gesteigert wird (Huang, Larsen et al. 2014). Neben Steigerung des BDNF-Levels konnte ebenfalls gezeigt werden, dass Training eine Steigerung der Expression von TrkB-Rezeptoren bewirkt (Nichol, Deeny et al. 2009). Verschiedene Studien konnten außerdem zeigen, dass Training zur Freisetzung von BDNF aus dem Gehirn führt. Bei Mäusen konnte man nachweisen, dass Training zu einer drei- bis fünffachen Steigerung der BDNF-mRNA Expression im Cortex und Hippocampus führte (Rasmussen, Brassard et al. 2009, Seifert, Brassard et al. 2010).

In Zusammenhang mit dem Einfluss von Training auf BDNF konnte außerdem beobachtet werden, dass das Vorhandensein von Östrogen ein Vermittler der förderlichen Wirkung von Training auf BDNF ist (Berchtold, Kesslak et al. 2001).

Östrogen scheint außerdem die Expression und Phosphorylierung des TrkB-Rezeptors modulieren zu können (Carbone and Handa 2013). Eine der erforschten Wege, wie körperliches Training zu einer Steigerung der BDNF-Expression führt, ist die Wirkung von Betahydroxybutyrat. Betahydroxybutyrat ist ein körpereigener Metabolit in der Gruppe der Ketone, der nach längerer körperlicher Anstrengung ausgeschüttet wird. Es konnte gezeigt werden, dass die BDNF-Expression unter Betahydroxybutyrat Gabe gesteigert wurde, dies geschah sogar auch dann, wenn der Körper sich nicht in einer ketogenen Stoffwechsellage befand, sondern das Betahydroxybutyrat nur isoliert verabreicht wurde (Sleiman, Henry et al. 2016, Hu, Du et al. 2018).

Eine Kalorienrestriktion und intermittierendes Fasten konnte im Tier-Modell die Menge an BDNF im Gehirn steigern und vor kognitivem Abbau schützen (Lee, Duan et al. 2002, Duan, Guo et al. 2003, Mattson, Duan et al. 2004, Kishi, Hirooka et al. 2015). Die Reduktion von BDNF-Leveln im Hippocampus bei chronischer Entzündung konnte durch intermittierendes Fasten verhindert werden (Vasconcelos, Yshii et al. 2014). Beim Menschen konnte in einer randomisierten Cross-over Studie gezeigt werden, dass eine kohlenhydratreduzierte Diät (<50g Kohlenhydrate/Tag) zu 20% (ohne zusätzliches Training) beziehungsweise 38% (mit zusätzlichem Training) gesteigertem BDNF-Serumleveln führte (Gyorkos, Baker et al. 2019).

Auch im Rahmen von pathologischen Vorgängen kommt es zur BDNF-Ausschüttung. Alle Vorgänge, bei denen es zu einer Schädigung von Nervengewebe kommt, sind potenzielle Trigger für die Ausschüttung von BDNF. So hat man bei Versuchen mit Ratten festgestellt, dass eine cerebrale Ischämie und ein hypoglykämisches Koma die Menge an BDNF-mRNA signifikant steigert (Lindvall, Ernfors et al. 1992, Tsukahara, Iihara et al. 1998). Auch wenn es im Körper zu einer Denervierung von beispielsweise Muskelfasern kommt, wird BDNF ausgeschüttet, um eine Reinnervation des Gewebes zu initiieren (Sartini, Bartolini et al. 2013).

Außerdem hat man festgestellt, dass BDNF auch bei vaskulären Läsionen hochreguliert wird und er eine entscheidende Rolle in der Ausbildung des Gefäßsystems während der Entwicklung hat. Er wird nach der Perinatalzeit weiterhin organspezifisch in Endothelzellen der Herzgefäße und Muskelzellen exprimiert. BDNF fördert das Überleben von Endothelzellen und induziert die Angiogenese in ischämischen Geweben. Dabei ist die BDNF-Aktivität relativ auf die Zentralarterien,

Herz-, Haut und Muskelgefäße begrenzt, im Gegensatz zu der von vielen vaskulären Wachstumsfaktoren (Kermani and Hempstead 2007).

2.3.4. Wirkorte und Wirkungen

Die Funktion des Brain-derived neurotrophic factors hängt sowohl vom Stadium der Hirnentwicklung als auch von den jeweiligen Bestandteilen des Nervensystems ab. Wenn BDNF an seinen Hochaffinitäts-Rezeptor TrkB bindet, resultiert dies in einer Homodimerisierung und Phosphorylierung des Rezeptors und zur Aktivierung der Phosphatidylinositol-3-kinase (PI3K), Mitogen-activated proteinkinase (MAPK) oder Phospholipase C (PLC) (Huang and Reichardt 2003). Die wichtigsten Funktionen von BDNF sind die Regulation der Neogenese und Differenzierung von Neuronen, Synapsen und Gliazellen, Neuroprotektion und die Kontrolle von kurz- und langwirksamen synaptischen Interaktionsprozessen, die Einfluss auf Kognition und Erinnerung haben (Park and Poo 2013, Zhang, Fan et al. 2013, Foltran and Diaz 2016, Gonzalez, Moya-Alvarado et al. 2016, Sasi, Vignoli et al. 2017). BDNF wirkt außerdem an der Regulation der Aktivität der Glutamat-, Dopamin-, und Serotonin Neurotransmittersysteme mit (Rumajogee, Madeira et al. 2002, Rattiner, Davis et al. 2004, Raison, Capuron et al. 2006, Graham, Krishnan et al. 2009).

BDNF ist entscheidend für die postnatale Entwicklung und Reifung des Gehirns, die Menge an BDNF-mRNA steigt im dorsolateralen präfrontalen Kortex postnatal bis zum jungen Erwachsenenalter kontinuierlich an und befördert die funktionelle und strukturelle Entwicklung des frontalen Kortex (Webster, Weickert et al. 2002). Die Applikation von BDNF in den lateralen Ventrikel von Ratten führte zu einem Wachstum von neuen Neuronen im Thalamus, Hypothalamus, Striatum und Septum. Regionen, in denen bis zu diesem Datum noch nie eine Neogenese von Neuronen im Erwachsenenalter nachgewiesen werden konnte (Pencea, Bingaman et al. 2001) .

BDNF spielt eine herausragende Rolle bei der synaptischen Plastizität und damit bei der Gedächtnisbildung im Hippokampus, dabei ist BDNF in der frühen und späten Phase der Langzeitpotenzierung (LTP) involviert, indem es die synaptische Transmission steigert und die postsynaptische Membran depolarisiert (Poo 2001, Egan, Kojima et al. 2003, Lu 2003, Laske and Eschweiler 2006). Blockierung der BDNF-Wirkung im Hippocampus führt zu einer Blockierung des förderlichen Effekts

von körperlicher Betätigung auf die kognitiven Funktionen (Vaynman, Ying et al. 2004).

Die Effekte von BDNF lassen sich auch an Genvarianten im BDNF-Gen nachvollziehen. Der BDNF-Polymorphismus Val66Met führt so unter anderem zu einer beeinträchtigten Langzeitpotenzierung. Bei diesem Einzelnukleotid-Polymorphismus wird am Codon 66 in der 5'-Promotor-Region des BDNF-Gens Valin (Val) durch Methionin (Met) ersetzt, dies führt zu einem beeinträchtigten intrazellulären Transport und einer gestörten aktivitätsabhängigen Sekretion von BDNF in Hippocampusneuronen (Egan, Kojima et al. 2003). Heterozygote Met/Val oder homozygote Val/Val-Träger zeigen signifikant bessere Leistungen im verbalen episodischen Gedächtnis als homozygote Met/Met Polymorphismus Träger, außerdem zeigte sich bei Trägern des Met-Allels eine Volumenminderung im dorsolateralen präfrontalen Kortex und im Hippocampus (Egan, Kojima et al. 2003, Pezawas, Verchinski et al. 2004).

BDNF hat eine wichtige Rolle im Energiehaushalt. Im Hypothalamus wird BDNF und sein TrkB-Rezeptor erheblich in Regionen exprimiert, die mit Essverhalten und Metabolismus assoziiert sind, sie scheinen dort den Energieverbrauch zu erhöhen und die Nahrungsaufnahme zu inhibieren, was in einer negativen Energiebilanz resultiert (Noble, Billington et al. 2011). Zentrale Applikation von BDNF hat eine Gewichtsreduktion und einen gesteigerten Grundumsatz zur Folge (Pelleymounter, Cullen et al. 1995, Wang, Bomberg et al. 2007, Wang, Bomberg et al. 2010). BDNF-Verabreichung verbessert sogar den Glukose-Stoffwechsel in prädiabetischen Mäusen und wirkt so präventiv gegen die Ausbildung von Diabetes (Yamanaka, Tsuchida et al. 2007, Yamanaka, Itakura et al. 2008). Beim Einzelnukleotid-Polymorphismus Val66Met zeigt sich eine hohe Korrelation zu Essstörungen besonders zu Anorexia nervosa (Ribasés, Gratacòs et al. 2003).

2.4. Wirkungen von Stress auf den BDNF

BDNF ist das Ziel vieler Untersuchungen zur Verbindung zwischen Stress und neuronalen Veränderungen. So wirkt sich beispielsweise eine dauerhafte Aktivierung der HHN-Achse oder die Dysregulation des negativen Feedback-Mechanismus der Glucocorticoide nachteilig auf das zentrale Nervensystem und das Überleben und

Wachsen von Neuronen aus (McEwen 2005). Gleichzeitig zeigt die Stress-related growth theory, dass das Durchleben von bestimmten Stressoren auch positive physiologische Resultate haben kann und Menschen dazu befähigen kann, besser mit künftigen Stressoren umzugehen und resilienter gegenüber Widrigkeiten zu werden (Park, Cohen et al. 1996, Park 2013, Bi, Proulx et al. 2016, Tomich and DiBlasio 2022).

2.4.1. Neuronale Plastizität

Stress hat vor allem auf zwei verschiedenen Wegen einen Einfluss auf das Gehirn. Zum einen über die HHN-Achse und den Hippocampus und zum anderen über das belohnungsassoziierte System, das hauptsächlich über den Signalweg zwischen der Area tegmentalis ventralis (ATV) und dem Nucleus accumbens (NAc) verläuft (Martinowich, Manji et al. 2007). BDNF hat spezielle Auswirkungen auf jedes dieser beiden Systeme (Martinowich, Manji et al. 2007). Die BDNF-Level in der ATV und dem NAc beeinflussen die Anfälligkeit oder Widerstandsfähigkeit gegenüber Stress (Krishnan, Han et al. 2007, Wook Koo, Labonté et al. 2016). Es konnte gezeigt werden, dass Glucocorticoide beziehungsweise Stress die Neurogenese im Gehirn von Erwachsenen inhibiert (Mirescu and Gould 2006) und die förderliche Wirkung auf das Verhalten von Antidepressiva verringert wird, wenn man gleichzeitig die hippocampale Neurogenese blockiert (Santarelli, Saxe et al. 2003, Warner-Schmidt and Duman 2006, Wang, David et al. 2008, David, Samuels et al. 2009). BDNF-haploinsuffiziente Mäuse zeigen eine verminderte Dichte an Dornfortsätzen und dendritischen Verzweigungen in verschiedenen Hirnregionen, die mit der Regulierung der HHN-Achse assoziiert sind (Magariños, Li et al. 2011). Stress mit chronisch erhöhten Cortisol-Leveln führt so zu einem Teufelskreis, indem er die Expression von BDNF im Hippocampus reduziert, die Neurogenese abschwächt und damit deren hemmende Wirkung auf die HHN-Achse (Gartside, Leitch et al. 2003). Die Gesamtwirkung von Stress auf BDNF muss aber differenziert betrachtet werden, so führt zum Beispiel chronischer Immobilisationsstress einerseits dazu, dass es zu einer Atrophie der Dendriten im Hippocampus und präfrontalen Kortex kommt, aber andererseits kommt es auch zu neuem Dendritenwachstum in der Amygdala (McEwen 2007, Liston and Gan 2011). Beobachtet man die Effekte einer transgenen

Überexpression von BDNF zeigt sich eine vermehrte Bildung von Dornfortsätzen in der Amygdala und eine Bahnung von Angstverhalten (Govindarajan, Rao et al. 2006). Auch die Dauer der veränderten BDNF-Expression unterscheidet sich in den verschiedenen Hirnregionen, so erreicht das herabregulierte BDNF im Hippocampus vergleichsweise schnell wieder seinen Ausgangswert, während die BDNF-Erhöhung in der Amygdala drei Wochen lang nach Beendigung des Stresses erhöht blieb (Lakshminarasimhan and Chattarji 2012).

Auch die Dauer der Stresseinwirkung hat entscheidende Auswirkungen auf die Reaktion des BDNF-Levels. Kurz einwirkende Stressoren von 15 Minuten oder einer Stunde können vorübergehend die BDNF-Expression im Hippocampus erhöhen (Marmigère, Givalois et al. 2003), während länger einwirkende Stressoren von 2- 8 Stunden die BDNF-Expression herabregulieren (Ueyama, Kawai et al. 1997). Diese unterschiedliche Auswirkung der Dauer des Stressors auf die BDNF-Expression konnte ebenso im Hypothalamus nachgewiesen werden (Marmigère, Rage et al. 2001, Rage, Givalois et al. 2002). Im Nucleus paraventricularis des Hypothalamus konnte sogar nachgewiesen werden, dass in Folge eines Immobilisationsstresses eine rapide Aktivierung der BDNF-Expression ausgelöst wird, die sogar noch dem Anstieg von Corticotropin-Releasing-Hormone und Arginin-Vasopressin (AVP) vorausgeht (Givalois, Naert et al. 2004). Im Nucleus paraventricularis ist BDNF unter anderem dafür zuständig, die CRH-Bestände wieder aufzufüllen, die nach Aktivierung der HHN-Achse geleert wurden (Givalois, Naert et al. 2004, Naert, Ixart et al. 2006, Jeanneteau, Lambert et al. 2012).

In einem Maus-Modell konnte die hippocampale Plastizität durch BDNF wiederhergestellt werden (Ye, Wang et al. 2011). Eine transgene Überexpression von BDNF kann der Stress-induzierten chronischen Atrophie der CA3-Pyramidenzellen im Hippocampus vorbeugen, die als Ursache für das reduzierte Hippocampusvolumen postuliert wird, welches auch bei einigen Erkrankungen vorliegt (Starkman, Giordani et al. 1999, Sapolsky 2001, Bremner 2002, Nestler, Barrot et al. 2002, Sapolsky 2002, Sheline, Mittler et al. 2002). Die Auswirkung von Stress auf den BDNF spiegelt sich auch in der Neurotrophin-Hypothese wider, bei der man davon ausgeht, dass es durch Stress zu einer Abnahme der endogenen Neurotrophinproduktion kommt, sowie zu einer Verarmung von Hippocampus und Kortex an Neurotrophinen (Haase and Brown 2015).

2.4.2. Bidirektionale Interaktion von BDNF und Glukokortikoid-Signalwegen

Die Verbindung zwischen BDNF und Stressreaktion lässt sich außerdem am Val66Met-Polymorphismus beobachten. Das Vorkommen dieses Allels und die damit einhergehende Minderung der BDNF-Ausschüttung fördert die Reaktivität der HHN-Achse auf Stress (Egan, Kojima et al. 2003, Chen, Jing et al. 2006, Jeanneteau and Chao 2013).

Kumar et al. (2008) konnten an fetalen, hippocampalen Neuronen nachweisen, dass die Behandlung mit dem Glucocorticoid Dexamethason das BDNF vermittelte Dendritenwachstum und die Expression von synaptischen Proteinen wie Glutamatrezeptoren und präsynaptischen Proteinen verhindert. Außerdem reduzierte die Dexamethason Applikation den postsynaptischen Calcium-Einstrom in die Zelle sowie die präsynaptische Freisetzung von Glutamat, die normalerweise durch BDNF gefördert wird (Kumamaru, Numakawa et al. 2008). Isolierte Beobachtung von Stress auf den BDNF-Level zeigte beim Fisch *Dicentrarchus Labrax* eine signifikante Steigerung von proBDNF, dafür aber eine Reduktion in maturem BDNF, was für eine veränderte Regulation der proteolytischen Verarbeitung spricht. In dieser Studie wird auch die proBDNF/totBDNF-Ratio als sensitiver Biomarker für Stress postuliert (Tognoli, Rossi et al. 2010). Das BDNF-Gen ist ein Stress-sensitives Gen, kurzfristige Erhöhungen des Glukokortikoid-Levels haben eine gesteigerte BDNF-Produktion zur Folge, während hingegen eine chronische Erhöhung der Glukokortikoid-Level eine Verminderung der BDNF-Level zur Folge hat (Tapia-Arancibia, Rage et al. 2004, Liston and Gan 2011).

Es gibt überzeugende Daten dafür, dass Glukokortikoide die Aktivität des TrkB-Rezeptors beeinflussen können. Zum einen werden TrkB und Glukokortikoid-Rezeptoren (GR) im Kortex und Hippocampus benachbart exprimiert, zum anderen kann BDNF in vitro den GR phosphorylieren (Lambert, Xu et al. 2013) und Glukokortikoide erhöhen die Phosphorylierung des TrkB-Rezeptor über genomische Effekte des GR (Jeanneteau, Garabedian et al. 2008). Diese Daten sind starke Hinweise dafür, dass die Aktivität von BDNF und Glukokortikoiden kalibriert sind (Jeanneteau and Chao 2013) und es einen „crosstalk“ zwischen Stresshormonen, dem GR und dem TrkB-Rezeptor gibt (Daskalakis, De Kloet et al. 2015).

2.4.3. BDNF stress-sensitivity

Glukokortikoid-Hormone führen über die Aktivierung des MAP-Kinase-Signalweges zu einer Festigung der situationsbezogenen Angstkonditionierung (Revest, Le Roux et al. 2014). Revest et al. konnten feststellen, dass Glukokortikoide die Expression von proBDNF und tPA steigern, was zu einer raschen proteolytischen Konvertierung von proBDNF zu mBDNF führt und dies zu einer Aktivierung des MAP-Kinase-Signalweges. Somit wurde der BDNF-TrkB-Signalweg als verantwortlich für die Verstärkung der situationsbezogenen Furchtkonditionierung durch Stresshormone herausgestellt (Revest, Le Roux et al. 2014). Man hat beobachtet, dass es unter BDNF-Depletion zu einer veränderten Erinnerungsbildung von situationsbezogener Angst kommt (Notaras and van den Buuse 2020). Unterdrückt man bei Mäusen den BDNF-TrkB-Signalweg, resultiert daraus eine gestörte Rekonsolidierung des Extinktionslernens, ebenso führt eine intrahippocampale Infusion von anti-BDNF nach Einheiten von Extinktionslernen zu einer gestörten Rekonsolidierung und erneutem Auftreten der Angstreaktion (Chhatwal, Stanek-Rattiner et al. 2006, Radiske, Rossato et al. 2015). Es gibt allerdings auch Studien, die keinen Effekt von Manipulationen an BDNF auf das Extinktionslernen finden konnten (Chhatwal, Stanek-Rattiner et al. 2006, Kirtley and Thomas 2010). In das Gehirn applizierter BDNF kann im Tiermodell eine gestörte Extinktion der Angstkonditionierung verbessern (Peters, Dieppa-Perea et al. 2010), und ein peripher verabreichter BDNF-Rezeptor-Agonist konnte die Extinktion auch bei gesunden Tieren verbessern (Andero, Heldt et al. 2011). Bei Trägern des Val66Met-Polymorphismus konnte ein gestörtes Extinktionslernen festgestellt werden (Soliman, Glatt et al. 2010). Die Verflechtung zwischen Stressreaktion und BDNF-Signalwegen lässt sich auch daran beobachten, dass der Glukokortikoid-Feedback-Mechanismus auch eine Rolle beim Extinktionslernen spielt (Quirk and Mueller 2008). Diese Verflechtung zwischen Stressreaktion und BDNF-Signalwegen haben Notaras und van den Buuse zu einem Modell der „BDNF stress-sensitivity“ zusammengeführt :

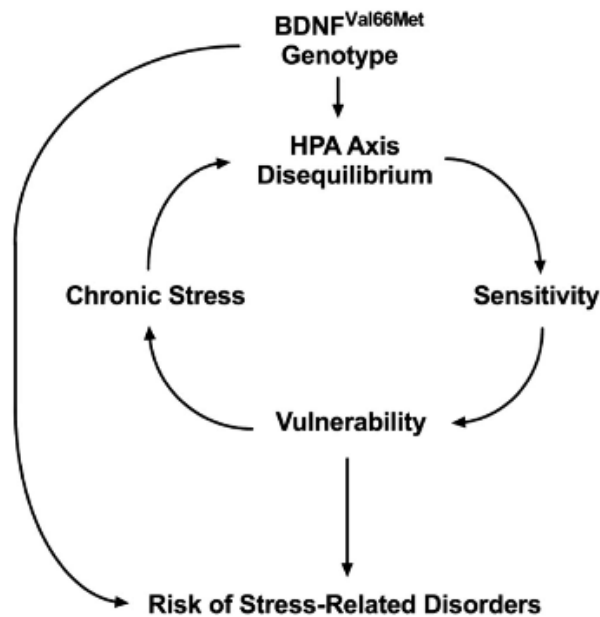


Abbildung 2: „BDNF stress-sensitivity“ Hypothese(Notaras and van den Buuse 2020)

Demnach führt eine Störung der BDNF-Signalwege (wie der Val66Met-Polymorphismus) zu einem basalen Defizit in Gehirnfunktionen sowie zu einer veränderten Reaktivität der HHN-Achse und Sensitivität für Stress. Folgender chronischer Stress verstärkt diese Defizite weiter. Als grundlegend gilt bei diesem Modell die bidirektionale Interaktion von BDNF und Glukokortikoid-Signalwegen (Notaras and van den Buuse 2020).

2.4.4. Psychosozialer Stress

Vergleicht man den Einfluss verschiedener Formen des Stresses auf BDNF, sticht bei Mäusen mütterliche Trennung als Stressor besonders hervor. Diese Form von Stress scheint besonders weitreichende Auswirkungen auf das Gehirn zu haben, was man dem besonders ausgeprägten sozialen Faktor dieses Stressors zuschreibt (Miao, Wang et al. 2020). Bei mütterlicher Trennung lassen sich die Veränderungen der BDNF-Expression nicht nur in den besonders Stress anfälligen Hirnregionen des Hippocampus, der Amygdala und dem präfrontalen Kortex nachweisen (Récamier-Carballo, Estrada-Camarena et al. 2017), sondern darüber hinaus auch im Striatum (Lippmann, Bress et al. 2007), Hypothalamus (Viveros, Díaz et al. 2010), Nucleus accumbens(García-Gutiérrez, Navarrete et al. 2016), der Amygdala (Chung, Bian et

al. 2009), der ATV (Lippmann, Bress et al. 2007) und im Cerebellum (Miki, Yokoyama et al. 2014). Früh lebenszeitlicher Stress und Misshandlung führen zu persistierenden epigenetischen Veränderungen in der Methylierung der BDNF-DNA, die zu veränderter BDNF-Gen-Expression im ausgewachsenen frontalen Kortex führt. Diese Veränderung der Methylierung wird sogar vererbt und lässt sich noch beim Nachwuchs der behandelten Mäuse nachweisen (Roth, Lubin et al. 2009). In einer Studie von Pace et al. wurde die Auswirkung einer psychosozialen Stresssituation mittels des Trier-Sozialstresstests (TSST) auf depressive Patienten untersucht. Bei den Probanden mit einer diagnostizierten Depression zeigte sich dabei eine erhöhte inflammatorische Antwort auf den psychosozialen Stressor (Pace, Mletzko et al. 2006). Haase et al. (2015) postulieren, dass es plausibel ist anzunehmen, dass Entzündung einen negativen Einfluss auf Überleben und Erhalt von Neuronen und Dendriten-Verzweigung im Hippocampus über SERT-abhängige Herabregulation der BDNF-Expression hat. Differenziert betrachtet werden muss dabei aber auch, dass eine kurzfristige Zytokin- oder Stressexposition im Gegensatz zu chronischer Exposition nicht per se pathologische Auswirkungen hat, sondern auch nützlich sein kann (Haase and Brown 2015).

2.4.5. Stress-Related Growth Theory

Der positive Effekt von Stressoren spiegelt sich auch in der Stress-Related Growth Theory wider, die postuliert, dass das Durchleben von Stressoren Menschen dazu befähigt, besser mit künftigen Stressoren umzugehen und resilienter gegenüber Widrigkeiten zu werden (Park, Cohen et al. 1996, Park 2013, Bi, Proulx et al. 2016, Tomich and DiBlasio 2022). Studien zur Stress-Related Growth Theory befassen sich hauptsächlich mit den vorteilhaften Effekten von Stress auf psychologische Parameter wie soziale Beziehungen, Selbstkonzept oder Bewältigungsstrategien (Park 2013, Bi, Proulx et al. 2016).

Weniger untersucht ist die möglicherweise vorteilhafte Auswirkung von psychosozialen Stress auf physiologische Parameter wie den BDNF. Bisherige Studien konnten belegen, dass der BDNF unter physischem Stress wie körperlicher Beanspruchung steigt und dabei die vorteilhaften Effekte mit der Intensität des Stressors zusammenhängen (Vega, Strüder et al. 2006, Szuhany, Bugatti et al. 2015, Zimmer, Oberste et al. 2015). Bei Ratten führte ein Stressor in Form einer sozialen Niederlage (social-defeat stress) zu einer Erhöhung der BDNF mRNA und

Proteinexpression (Fanous, Hammer Jr et al. 2010). Ebenso führt kurzzeitiger Immobilisationsstress (15 Minuten) bei Ratten zu einer raschen Steigerung von BDNF mRNA und Proteinexpression (Rage, Givalois et al. 2002). Eine Studie, die die Auswirkung von akutem sozialen Stress bei Probanden untersucht hat, die als soziale Trinker (social drinkers) identifiziert wurden fand erniedrigte BDNF Level nach dem Kaltwassertest und Matheaufgaben absolviert wurden (Sharma, Graham et al. 2017). Eine weitere Studie, in der ebenfalls eine Kombination von psychosozialen und physiologischem Stress eingesetzt wurde, fand einen Anstieg in Cortisol Spiegel, aber nicht in BDNF (Ney, Felmingham et al. 2020). Eine Studie in der 14 abstinenten Alkoholiker und 10 gesunde Kontrollprobanden untersucht wurden zeigte signifikante Anstiege in BDNF und Neuropeptid-Y (NPY) nach TSST Stressor bei beiden Gruppen (Meng, Wu et al. 2011). Eine größere Studie in der 301 Probanden (männlich und weiblich) dem TSST ausgesetzt wurden konnte darlegen, dass der BDNF Serumspiegel Stresssensitiv ist und signifikant nach der psychosozialen Stresssituation anstieg (Haupteffekt der Steigung zum Spitzenwert $p=0,003$), sowie ein signifikanter Rückgang der BDNF-Werte zurück zum Ausgangswert zu beobachten war (Haupteffekt der Steigung zur Erholung $p<0,001$) (Linz, Puhlmann et al. 2019).

Die aktuellste Studie aus dem Jahr 2021, in der die Auswirkung des TSST auf den BDNF-Serumwert untersucht und mit einer Kontrollbedingung verglichen wurde, kam zu dem Ergebnis, dass die BDNF-Serumwerte in der Stressbedingung im Vergleich zur Kontrollbedingung signifikant höher ausfielen (Hermann, Schaller et al. 2021).

2.5. Ableitung der Fragestellung

Stress hat Auswirkungen auf physiologische und psychologische Parameter. Unterschieden werden muss zwischen akutem und chronischem Stress, sowie zwischen physischen und psychosozialen Stressoren. BDNF ist ein häufig untersuchter Parameter, um die Verbindung zwischen Stress und neuronalen Veränderungen aufzudecken. Die bidirektionale Rolle von BDNF in der Stressregulation des Körpers ist mittlerweile gut erforscht und durch das Modell der

„BDNF stress-sensitivity“ gut untermauert (Notaras and van den Buuse 2020). Eine dauerhafte Aktivierung der HHN-Achse oder eine Dysregulation des negativen Feedback-Mechanismus der Glucocorticoide kann sich nachteilig auf das zentrale Nervensystem sowie das Überleben und Wachsen von Neuronen auswirken (McEwen 2005). Demgegenüber kann das Durchleben von bestimmten Stressoren auch positive physiologische Resultate haben und Menschen dabei helfen, besser mit künftigen Stressoren umzugehen und resilienter gegenüber Widrigkeiten zu werden. Dies wird durch die Stress-related growth theory unterstützt (Park, Cohen et al. 1996, Park 2013, Bi, Proulx et al. 2016, Tomich and DiBlasio 2022).

Auch die Dauer der Stresseinwirkung hat entscheidende Auswirkungen auf die Reaktion des BDNF-Levels. Kurz einwirkende Stressoren von 15 Minuten oder einer Stunde können vorübergehend die BDNF-Expression im Hippocampus erhöhen (Marmigère, Givalois et al. 2003), während länger einwirkende Stressoren von 2- 8 Stunden die BDNF-Expression herabregulieren (Ueyama, Kawai et al. 1997).

Es ist daher wichtig Untersuchungen zur BDNF-Stressreaktivität streng kontrolliert nach Art des Stressors und Dauer der Stresseinwirkung durchzuführen. Während es dabei eine breite Studienlage zu chronischem Stress und den negativen Auswirkungen auf die physiologische Homöostase des Körpers gibt, gibt es wenige Studien zu den Auswirkungen von akutem psychosozialen Stress auf einen physiologischen Parameter wie den BDNF-Serumwert. Auch gibt es wenige Beobachtungen zu potenziell vorteilhaften physiologischen Reaktionen auf psychosozialen Stress. Die bisherigen Humanstudien zum Einfluss von akutem Stress auf den BDNF unterscheiden sich erheblich aufgrund von Unterschieden bei dem verwendeten Stressor, der Zusammensetzung der Stichprobe, dem Vorhandensein einer Kontrollgruppe, sowie der Häufigkeit und den Zeitpunkten der Blutprobenentnahme (Meng, Wu et al. 2011, Sharma, Graham et al. 2017, Linz, Puhlmann et al. 2019, Ney, Felmingham et al. 2020). Bei Meng et al (2011) gab es keine Kontrollgruppe zur kleinen Stichprobe von 10 gesunden Männern. Linz et al. (2019) hat eine große Stichprobe untersucht, die allerdings heterogen im Geschlecht war, dazu wurden die BDNF-Blutproben nur an drei Zeitpunkten innerhalb einer 110 Minuten Spanne abgenommen. Bei zwei Studien wurde entweder kein standardisierter psychosozialer Stressor eingesetzt (Sharma, Graham et al. 2017) oder es wurde eine Kombination von psychosozialen und physiologischem Stress

eingesetzt (Ney, Felmingham et al. 2020). Die aktuellste Studie, die mit einer Kontrollbedingung, dem TSST und ausschließlich männlichen Probanden durchgeführt wurde, konnte einen signifikanten Anstieg der BDNF-Serumwerte nach TSST feststellen (Hermann, Schaller et al. 2021). Dabei zeigte sich ein hochsignifikanter Anstieg von BDNF über die Zeit ($F(1.88, 58.35) = 10.58, p < .001, \eta^2 = 0.25$) während der Stressbedingung. In der Kontrollbedingung zeigte sich kein signifikanter Anstieg ($F(1.88, 58.35) = 10.58, p < .001, \eta^2 = 0.25$), was jeweils beides durch Post-hoc-Test bestätigt wurde.

Zusammenfassend zeigen Untersuchungen, die eine Kombination aus physischen und psychosozialen Stressoren verwendeten, keine BDNF-Stressreaktivität (Sharma, Graham et al. 2017, Ney, Felmingham et al. 2020). Im Gegensatz dazu zeigen Studien, die den standardisierten TSST als Stressor verwenden - wie die vorliegende Studie - eine signifikante Stressreaktivität in Bezug auf BDNF (Meng, Wu et al. 2011, Linz, Puhmann et al. 2019, Hermann, Schaller et al. 2021).

In Anbetracht der dargelegten Heterogenität und limitierenden Faktoren dieser Studien wurde für unsere Studie eine Stichprobe mit ausschließlich gesunden männlichen Probanden in einer Stressbedingung und einer Kontrollbedingung untersucht. Als Stressor wurde der Trier-Social Stress Test (TSST) verwendet, um eine möglichst hohe Standardisierung zu erreichen. Ebenso wurde eine engmaschige Blutprobengewinnung mit Abnahmezeitpunkten kurz vor dem Stressor/der Kontrollbedingung implementiert. In der Studie von Hermann et al. (2021) wurden drei Messzeitpunkte verwendet, in der vorliegenden Studie wurde entschieden, mit fünf Messzeitpunkten den Verlauf der BDNF-Serumkurve noch besser zu untersuchen.

Es lässt sich aus diesen Bedingungen die Forschungsfrage ableiten, welche Auswirkung hat eine akute psychosoziale Stresssituation bei gesunden männlichen Probanden auf den BDNF-Serumwert und den Verlauf der BDNF-Serumkurve.

3. Material und Methoden

3.1. Stichprobenbeschreibung

Die Probanden wurden über Aushänge auf dem Campus der Universität Mainz sowie der Universitätsmedizin Mainz rekrutiert. Bei allen potenziellen Teilnehmern wurde zunächst ein Telefonscreening durchgeführt, um die Ein- und Ausschlusskriterien zur Studie zu überprüfen.

Als Einschlusskriterien galten ein Alter zwischen 18 und 35 Jahren, männliches Geschlecht und ein Body-Mass Index $< 25 \text{ kg/m}^2$. Der BMI wird berechnet über $\text{BMI} = \text{kg/m}^2$, als normal wird ein BMI zwischen 18,5-24,9 angesehen, während ein BMI ab 25 als ein Hinweis für Übergewicht gilt (Cole, Freeman et al. 1995). Frauen wurden nicht für diese Studie als Probanden rekrutiert, da der Menstruationszyklus sowie eine potentielle Einnahme von oralen Kontrazeptiva einen signifikanten Einfluss auf die Stressreaktion und den TSST haben können (Kirschbaum, Kudielka et al. 1999, Lommatzsch, Zingler et al. 2005, Kudielka, Hellhammer et al. 2007, Allen, Kennedy et al. 2014). Als Ausschlusskriterien galten ein Body-Mass Index $> 25 \text{ kg/m}^2$, Impfungen innerhalb der letzten zwei Wochen, Allergien/Überempfindlichkeitsreaktionen, jegliche körperlichen oder psychischen Vorerkrankungen sowie Tropenaufenthalt in den letzten 6 Monaten, Drogen oder Alkoholkonsum, aktuelle außergewöhnliche Belastungen wie Tod eines Angehörigen oder wichtige Prüfungen und regelmäßige Medikamenteneinnahme sowie ein Nikotinkonsum > 10 Zigaretten pro Tag (Rohleder and Kirschbaum 2006). Außerdem wurde ausgeschlossen, dass die Probanden bereits an einer Untersuchung zu Stress teilgenommen haben und somit unter Umständen der TSST bekannt sein könnte. Zuletzt wurden sie noch darauf hingewiesen, dass sie 24 Stunden vor der Testung keine intensive körperliche Betätigung betreiben sollten.

Als Probanden dienten 32 Männer deren Alter zwischen 19 und 34 Jahren lag, wobei die Probanden im Mittel $M = 24,19$ Jahre alt waren ($SD = 4,03$). Die BMI Werte der Probanden lagen zwischen 19,94 und 26,32 mit einem Mittelwert von $M = 22,83$ (SD

= 1,67). Von den Probanden waren 18,8 % Raucher mit einer Menge an täglichen Zigaretten zwischen 1 und 5 und durchschnittlich $M = 2,83$ ($SD = 1,472$). Bezüglich der sportlichen Aktivität gaben 71,9 % an, regelmäßig Sport zu betreiben. Die wöchentliche Stundenzahl, die Sport betrieben wurde, lag zwischen 1 und 12,5 Stunden und im Mittel bei $M = 5,36$ ($SD = 3,26$). Die Werte aus den Fragebögen werden in Kapitel 3.3.4 erläutert.

Die Stichprobe setzte sich wie folgt zusammen:

	<u>Anzahl, n</u>	<u>Prozent %</u>
Raucher	6	18,8
Regelmäßiger Sport	23	71,9
<u>N = 32</u>	<u>M</u>	<u>SD</u>
BMI	22,83	1,67
Alter	24,19	4,03
Stunden Sport pro Woche (N =21)	5,36	3,26
Zigaretten/Tag (N = 6)	2,83	1,47
Freiburger Fragebogen zur körperlichen Aktivität:		
Basisaktivität Stunden	14,35	10,01
Freizeitaktivität Stunden	4,19	6,43
Sportaktivität Stunden	7,38	9,43
Gesamtaktivität Stunden	25,91	17,52
Symptom-Checklist-90		
PSDI	0,01	0,00
PST	21,47	15,69
GSI	0,34	0,29
Beck-Depressions-Inventar		
Summe	5,00	4,84
Trierer Inventar zu chronischem Stress		
SSTS Summe	11,03	5,86
STAI-T Summe	43,13	5,00

N Anzahl, *M* Mittelwert, *SD* Standardabweichung *BMI* Body Mass Index, *PSDI* Positive Symptom Distress Index, *PST* Positive Symptom Total, *GSI* Global Severity Index, *SSTS* Screening-Skala Chronischer Stress, *STAI-T* State Trait Anxiety Inventory-Trait

Tabelle 1 Stichprobenszusammensetzung

3.2. Studiendesign

Im Zeitraum von Mai 2019 bis Juli 2020 wurden insgesamt N = 32 Probanden am Institut für Medizinische Psychologie und Soziologie der Universitätsmedizin Mainz untersucht.

Die Teilnehmer erhielten nach Absolvierung der beiden Termine ein Probandengeld in Höhe von 50 Euro.

Die Probanden wurden per randomisierten Cross-over Design entweder zuerst zur Stresstestung mit TSST einbestellt oder zur Ruhebedingung ohne TSST. Aufgrund der zirkadianen Rhythmik der Cortisol-Ausschüttung im Körper wurden die beiden Testungen immer am Nachmittag zwischen 13:00 und 19:00 Uhr sowie innerhalb eines Zeitraumes von sieben Tagen durchgeführt, um somit Einflüsse von äußeren Stressoren am besten beobachten zu können (Dickerson and Kemeny 2004, Paschke 2019). Alle Probanden haben vor dem Start der Untersuchung ein Informationsblatt über die Durchführung der Studie, die Datenverarbeitung und die potenziellen Risiken von venösen Blutentnahmen erhalten und im Anschluss eine Einverständniserklärung unterschrieben.

Nachdem die Probanden auf der Liege Platz genommen hatten, wurde eine periphere Venenverweilkanüle in den Arm gelegt. Dann wurde den Probanden der Brustgurt und die Pulsuhr (*Polar V800, Polar Electro GmbH, Büttelborn, Deutschland*) angelegt. Dies diente zur Erhebung der Herzfrequenz und zur Setzung von digitalen Markern. Es erfolgte eine erste Ruhephase von 60 Minuten vor der Stressinduktion, dies sollte Einflüsse von der eventuell durch den Stich ausgelösten Stressreaktion auf die Blutparameter ausschließen. Während dieser Zeit füllten die Probanden sowohl bei der Kontrollbedingung als auch bei der Stressbedingung einen Fragebogen zur Gesundheitsanamnese aus, mit dem abgefragt wurde, ob die Probanden Alkohol zu sich genommen, oder geraucht hatten, ob sie Sport getrieben und wie lange sie in der Nacht zuvor geschlafen hatten. Außerdem ob sie Schichtarbeiter sind oder an Schlafproblemen leiden sowie wann sie zuletzt etwas gegessen hatten, sowie den Fragebogen State Trait Anxiety Inventory S1 (STAI S1). Nur beim ersten Termin füllten die Probanden dann außerdem einmalig den

Soziodemographischen Fragebogen, den Symptom Checklist 90 (Scl – 90 - R) Fragebogen, den State Trait Anxiety Inventory T (STAI - T), den Freiburger Fragebogen zur körperlichen Aktivität, den Beck Depressions Inventar (BDI), den Trierer Inventar zum chronischen Stress (TICS) und den Angstsensitivitätsindex (ASI) aus. 15 Minuten vor Durchführung der akuten Stressinduktion erfolgte die erste Blutentnahme (-15). Im Anschluss daran wurde eine Messung der respiratorischen Sinusarrhythmie mit der Pulsuhr durchgeführt dazu wurden die Probanden angeleitet, über drei Minuten eine Taktatmung durchzuführen. Dabei wird für insgesamt drei Minuten immer genau fünf Sekunden ein- und ebenfalls fünf Sekunden ausgeatmet (Aubert, Seps et al. 2003).

Eine Minute vor Beginn der akuten Stressinduktion oder Kontrollbedingung wurde die Blutprobe (-1) zur Baseline-Parameter Bestimmung abgenommen. Dann erfolgte jeweils entweder die akute Stressinduktion oder die Kontrollbedingung.

Im Anschluss daran durfte der Proband wieder auf der Liege Platz nehmen und es folgte eine Ruhephase, in der jeweils in Minute 1, 5, 10, 20, 35, 45, 60, 75 und 105 die Blutentnahmen erfolgten. Zwischen der Blutprobe zur Minute +1 und +5 füllten die Probanden bei beiden Versuchsbedingungen den STAI S2- Fragebogen und den Visuelle Analogskala (VAS) Bogen aus.

Die Anzahl an nötigen Probanden wurde durch eine Power-Analyse festgelegt. Dafür sind die folgenden Fallzahlen erforderlich: Bei Varianzanalysen mit zwei Bedingungen (Stress / Ruhe) und jeweils fünf Messwiederholungen mit $\alpha = 0.05$, mittlerer Effektstärke ($f = 0.25$) und Power ($1 - \beta = 0.95$) ist eine Stichprobengröße von $N = 32$ erforderlich (Döring and Bortz 2006).

Die Durchführung der Studie wurde von der Ethikkommission der Landesärztekammer Rheinland-Pfalz genehmigt (Ethikantrag Nummer: 2019-14188).

3.3. Instrumente

3.3.1. Blutproben

Das Legen der peripheren Venenverweilkanüle und das Abnehmen des Blutes aus dieser erfolgte nach aktuellen, üblichen ärztlichen Standards (Neurath and Akat 2018, Hengesbach, Hinkelbein et al. 2019). Nachdem die Probanden auf der Liege Platz genommen hatten, wurde das Hautareal desinfiziert (*Softasept N Hautdesinfektion, B. Braun Melsungen AG, Melsungen, Deutschland*) und eine periphere Venenverweilkanüle (*Vasofix Safety, B. Braun Melsungen AG, Melsungen, Deutschland*) in den Arm gelegt, die mit einem Pflaster (*Curafix i.v Kanülenfixierpflaster, Lohmann & Rauscher, Neuwied Deutschland*) fixiert und mit 5ml Natriumchlorid-Lösung (*Isotonische Kochsalzlösung Fresenius free flex, Fresenius Kabi, Bad Homburg, Deutschland*) gespült wurde (*BD Discard II, 5ml, Becton Dickinson GmbH, Heidelberg, Deutschland*). Die Kanüle wurde jeweils mit Mandrins verschlossen (*Vasofix Mandrin, B. Braun Melsungen AG, Melsungen, Deutschland*). Vor jeder Blutentnahme wurden die ersten 5ml Blut verworfen und mit Hilfe des Adapters (*Sarstedt Multi-Adapter für S-Monovette, Sarstedt AG & Co. KG, Nümbrecht, Deutschland*) die Serum-Monovetten (*S-Monovette 7,5 ml Z-Gel, Serum, Sarstedt AG & Co. KG, Nümbrecht, Deutschland*) mit Blut befüllt. Nach dem Legen der Kanüle sowie nach jeder erfolgten Blutentnahme wurde der Zugang mit 5ml Natriumchlorid-Lösung (*Isotonische Kochsalzlösung Fresenius free flex, Fresenius Kabi, Bad Homburg, Deutschland*) gespült und im Anschluss mit einem Mandrin verschlossen. Die Serum-Monovetten wurden mit der Entnahmezeit beschriftet, in eine Halterung gestellt und bei Zimmertemperatur 20 Minuten zur Deaktivierung der Gerinnungsfaktoren gelagert, bevor sie auf 20 Grad Celsius und 2500 rcf Umdrehungen zentrifugiert wurden (*Centrifuge 5702 R, Eppendorf AG, Hamburg, Deutschland*). Dann wurde das Serum mit einer Pipette (*Gilson, Pipetman P1000N, (Starlab TipOne 1000 µl XL Graduated Filter Tip, STARLAB INTERNATIONAL GmbH, Hamburg, Deutschland)*) in Tubes (*Safe-Lock Tubes 2.0 ml, Eppendorf AG, Hamburg, Deutschland*) pipettiert. Für jeden Entnahmezeitpunkt wurde das erste, zweite und dritte Tube mit 500 µl, und das vierte mit 1000 µl befüllt.

Die Tubes waren jeweils beschriftet mit laufender ID-Kennnummer, Datum der Testung, Serum, Farbe (schwarz für das erste Tube, grün für das zweite Tube, blau

für das dritte, grün für das vierte Tube). Die Tubes wurden dann in einem Gefrierschrank bei -80 Grad Celsius eingefroren.

3.3.2. Blutanalytik

Die Analyse der BDNF-Werte wurde mittels Enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) im Institut für Kreislaufforschung und Sportmedizin der Deutschen Sporthochschule Köln durchgeführt. Das verwendete ELISA Kit (Human Free BDNF Quantikine ELISA Kit, DBD00, R&D Systems Europe, Ltd. Abingdon, United Kingdom) ist ein quantitatives Sandwich-ELISA Kit, bei dem ein monoklonaler Antikörper, der spezifisch für freies BDNF ist, auf eine Mikrotiterplatte gegeben wird, bevor die BDNF-Proben ebenfalls darauf pipettiert werden. Dadurch wird das freie BDNF von dem immobilisierten Antikörper gebunden. Ein für BDNF spezifischer Enzym-gekoppelter monoklonaler Antikörper wird hinzugefügt. Nach einem Waschvorgang wird eine Substratlösung zugefügt und es entsteht eine Farbreaktion, die proportional zur Menge an freiem BDNF ist, und gemessen werden kann.

Dazu werden die bei -80°C gelagerten Serumproben zur Analytik auf Zimmertemperatur erwärmt und mindestens 20-fach mit Calibrator Diluent RD6P verdünnt. Eine Standardlösung für freies humanes BDNF wird ebenfalls mit Calibrator Diluent RD6P hergestellt und 15 Minuten ruhen gelassen. In Polypropylene Tubes wird eine Verdünnungsreihe mit Calibrator Diluent RD6P erstellt. In jede Vertiefung der Mikrotiterplatte werden 100 µl Assay Diluent RD1S gegeben, anschließend werden jeweils 50 µl von BDNF-Probe oder Standard pipettiert. Dies wird mit Klebeband aus dem Testkit verschlossen und zwei Stunden bei Raumtemperatur inkubiert. Als nächstes werden 100 µl Human Free BDNF Conjugate in jede Vertiefung gegeben, erneut mit Klebeband verschlossen und eine Stunde bei Raumtemperatur inkubiert. Danach werden die Vertiefungen aspiriert und dreimal gewaschen, indem jeweils 400 µl Waschpuffer verwendet werden. Nach dem letzten Waschvorgang wird der Waschpuffer durch Aspiration entfernt und anschließend 200 µl Substratlösung in jede Vertiefung gegeben und 30 Minuten lichtgeschützt bei Raumtemperatur inkubiert. Der letzte Schritt ist die Hinzugabe von

50 µl Stopp-Lösung, wonach die Farbe von blau zu gelb wechselt. Die optische Dichte wird innerhalb von 30 Minuten in einem Photometer bei 450nm gemessen.

Da die vom Hersteller bereitgestellten Standards zu BDNF-Konzentrationen in acht Verdünnungen mitgemessen werden, kann mithilfe einer Software der BDNF Gehalt der Proben in pg/ml errechnet werden. Der Hersteller gibt die minimal detektierbare Dosis (MDD) von freiem, humanem BDNF mit <20 pg/ml an. Das Immunoassay ist mit einem hochreinen, gereinigten Sf 21-expressed rekombinanten humanen BDNF kalibriert. Das Assay kann natürliches und rekombinantes humanes, freies BDNF messen. Es zeigt keine signifikante Kreuzreaktivitäten mit der Ausnahme von rekombinantem humanem pro-BDNF.

3.3.3. Akute Stressinduktion mittels TSST

Die akute psychosoziale Stressinduktion wurde mittels des Trier-Sozialstresstests (TSST) durchgeführt, dabei handelt es sich um ein Bewerbungsgespräch vor einem, dem Probanden unbekanntem Gremium und einen arithmetischen Test (Kirschbaum, Pirke et al. 1993, Allen, Kennedy et al. 2017).

Der Stresstest beginnt 60 Minuten nach dem Legen des peripheren Venenverweilzugangs. Der Standardablauf beinhaltet einen Versuchsleiter, der dem Probanden mithilfe eines standardisierten Protokolls den Ablauf erklärt. Der Proband soll dann das Gremium, das immer aus einer weiblichen und einer männlichen Person besteht, nach einer dreiminütigen Vorbereitungszeit und dem Ausfüllen des Primary Appraisal Secondary Appraisal (PASA) Bogens freisprechend davon überzeugen, dass er der geeignetste Kandidat für den Job ist. Für diese Präsentation hat der Kandidat fünf Minuten Zeit, im Anschluss daran wird dem Probanden noch für weitere fünf Minuten eine Rechenaufgabe gestellt. Das Gremium ist darin geschult, dem Probanden während der Testsituation keinerlei positives verbales oder non-verbales Feedback, wie zum Beispiel durch Nicken zu geben. Außerdem erhält der Proband die Info, dass das Gremium in Verhaltensbeobachtung und in der Analyse von nicht-sprachlichen Signalen ausgebildet sei und das Interview von einer Videokamera und einem Mikrofon für eine spätere Analyse aufgezeichnet werde.

Der TSST ist darauf standardisiert, ein hohes Level an psychosozialem Stress in einer Versuchsbedingung zu erzeugen (Kudielka, Hellhammer et al. 2007). Sowohl

die subjektive Stressantwort als auch die Cortisol Reaktion korrelieren beim TSST signifikant mit der akuten Stressreaktion in natürlichen Situationen (Henze, Zänkert et al. 2017).

3.3.4. Fragebögen

Am ersten Versuchstag füllten die Probanden den Symptom Checklist 90 (Scl-90-R) Fragebogen, den Beck-Depressions-Inventar (BDI), den Freiburger Fragebogen zur körperlichen Aktivität, den Trierer Inventar zum chronischen Stress (TICS) und den Angstsensitivitätsindex (ASI) aus. Am ersten sowie am zweiten Versuchstag füllten die Probanden jeweils den State Trait Anxiety Inventory S1 und S2 (STAI- S1/S2), den Primary Appraisal Secondary Appraisal (PASA) und die Visuelle Analog Skala (VAS), sowie die Gesundheitsanamnese aus.

3.3.4.1. State Trait Anxiety Inventory (STAI)

Es gibt zwei State Trait Anxiety Inventory Fragebögen (STAI, Spielberger, Gorsuch et al. 2001). Der STAI - T misst die „Trait-Angst“ als zeitstabile Persönlichkeitseigenschaft, der STAI - S hingegen misst die „State-Angst“ eine akute Erregung, als Zustand akuter bewusst wahrgenommener Unsicherheit (Spielberger, Gorsuch et al. 2001, Wirtz 2014). Durch die Erhebung des STAI-S1 vor der akuten Stressinduktion und des STAI - S2 nach der akuten Stressinduktion kann die subjektiv empfundene Differenz bestimmt werden (Spielberger, Gorsuch et al. 1983, Spielberger and Vagg 1984). Der STAI - Bogen misst dies anhand von 20 Fragen, mit einer vierfach gestuften Likertskala (0 = „fast nie“ bis 3 = „fast immer“). Die interne Konsistenz (Cronbachs α) beträgt für die State-Skala zwischen $r = .90$ und $r = .94$. Die Test- Retest Reliabilität für den STAI – T beträgt $r = .88$ in verschiedenen Zeitintervallen (Grös, Antony et al. 2007). Eine Normierungstabelle mit $n = 2385$ liegt vor (Wirtz 2014). Die Probanden der Stichprobe erreichten im STAI – T einen Mittelwert von $M = 43,13$ ($SD = 5,00$). Die erreichbaren Werte des STAI – T liegen zwischen 20 und 80, je höher der Wert ist, desto höher ist die Ängstlichkeit ausgeprägt (Spielberger, Gorsuch et al. 2001).

3.3.4.2. Symptom-Checklist-90 (Scl-90-R)

Der Symptom-Checklist-90 (Scl-90-R, Franke 2002) Fragebogen misst anhand von 90 Fragen in 9 Kategorien (Unsicherheit bei Sozialkontakten, phobische Angst, Feindseligkeit/Aggressivität, Zwanghaftigkeit, Ängstlichkeit, Depressivität, Somatisierung, Psychotizismus, paranoides Denken), inwieweit die Probanden innerhalb der Woche vor Beantwortung des Fragebogens psychische oder körperliche Symptome aufgewiesen haben (Franke 2002). Die Antwortmöglichkeiten sind in Form einer 5-stufigen Likertskala von 0 = „überhaupt nicht“ bis 4 = „sehr stark“ möglich. Es können jeweils drei verschiedene Werte aus den Antworten ermittelt werden: die Gesamtanzahl der Symptome/Beeinträchtigungen, die angegeben wurden: Positive Symptom Distress Index (PSD), die Intensität der angegebenen Beeinträchtigung: Positive Symptom Total (PST) und das allgemeine Ausmaß der Beeinträchtigung: Global Severity Index (GSI). Für die Kategorien sind jeweils interne Konsistenzen von $r = .64$ bis $r = .89$ angegeben, es wurden zur Auswertung jeweils altersspezifische Normwerte für Erwachsene verwendet (Wirtz 2014). Als besonders guter Indikator für die psychische Belastung eignet sich der GSI, da er die grundsätzliche Intensität der Symptome wiedergibt (Franke 2002, Preti, Carta et al. 2019). Dabei gelten Werte von 60 – 64 als leicht erhöht, von 65 – 69 als deutlich erhöht, von 70 – 74 als stark erhöht und von 75 – 80 als sehr stark erhöht (Franke 2002, Preti, Carta et al. 2019). Zur Auswertung wurden altersspezifische T- Normen einer Eichstichprobe des Alters 18 – 29 Jahre herangezogen. Bei den Probanden konnte ein Mittelwert von $M = 0,32$ ($SD = 0,28$) errechnet werden entsprechend T- Werten zwischen 41 und 60. Insgesamt erreichten sieben Probanden (23,3%) Werte, die als erhöht angesehen werden. Dabei lagen sechs Probanden im Bereich von 0,58 und 0,81, entsprechend einem T-Wert von 60 bis 63 (leicht erhöht). Ein Proband (3,1%) lag im Bereich von 1,17 und erreichte somit einen T-Wert von 67, was als deutlich erhöht gilt.

3.3.4.3. Beck-Depressions-Inventar (BDI)

Der Beck-Depressions-Inventar (BDI, Wintjen and Petermann 2010) misst anhand von 21 Fragen die Schwere depressiver Symptome innerhalb der letzten sieben Tage (Wintjen and Petermann 2010). Die Abstufung erfolgt von 0-3, die Antworten werden addiert und mit Grenzwerten verglichen. Normierungstabellen sind

vorhanden und die interne Konsistenz (Cronbachs α) beträgt $r = .88$, die Retest-Reliabilität nach einer Woche wird mit $rtt = .60$ bis $rtt = .86$ angegeben (Wirtz 2014). In der Stichprobe lag der Mittelwert der Probanden bei $M = 5,00$ ($SD = 4,84$) Punkten. Die Interpretation der Summenwerte erfolgt anhand von Kategorien: 0 bis 8 Punkte – keine Depression, 9 bis 13 Punkte – minimale Depression, 14 bis 19 Punkte – leichte Depression, 20 bis 28 Punkte – mittelschwere Depression, 29 bis 63 Punkte – schwere Depression (Kühner, Bürger et al. 2007, Wintjen and Petermann 2010). Somit lagen 23 (76,7%) der Probanden in der Kategorie „keine Depression“, drei Probanden (10%) erreichten Punktwerte, die Sie in die Kategorie „minimale Depression“ fallen lassen und vier Probanden (13,3%) erreichten einen Summenwert für „leichte Depression“.

3.3.4.4. Freiburger Fragebogen zur körperlichen Aktivität

Der Freiburger Fragebogen zur körperlichen Aktivität (Frey 1999) erfasst die Fitness und das Aktivitätsniveau der Probanden, dazu werden über Fragen zur Basis- bzw. Alltagsaktivität, Freizeitaktivität und sportlichen Aktivität die monatliche und wöchentliche Stundenzahl körperlicher Bewegung ermittelt (Frey 1999). Die Retest-Reliabilität nach zwei Wochen wird mit $r = .998$ beziffert (Frey 1999). In der Stichprobe lag die Basisaktivität in Stunden bei $M = 14,35$ ($SD = 10,01$), die Freizeitaktivität bei $M = 4,19$ ($SD = 6,43$), die Sportaktivität bei $M = 7,38$ ($SD = 9,43$) und die Gesamtaktivität bei $M = 25,91$ ($SD = 17,52$).

3.3.4.5. Trierer Inventar zum chronischen Stress (TICS)

Der Trierer Inventar zum chronischen Stress (TICS, Schulz and Schlotz 1999) erfasst anhand von 57 Fragen chronischen Stress in den vorhergehenden drei Monaten in den neun Kategorien: Soziale Überlastung, Erfolgsdruck, Arbeitsüberlastung, Überforderung bei der Arbeit, Mangel an sozialer Anerkennung, Arbeitsunzufriedenheit, soziale Isolation, soziale Spannungen und chronische Besorgnis (Schulz and Schlotz 1999). Je nach Skala wird die interne Konsistenz zwischen $r = .84$ bis $r = .91$ angegeben (Wirtz 2014). Aus verschiedenen Items des TICS wird eine Screening-Skala zu chronischem Stress (SCSS) ermittelt. Die Auswertung des TICS erfolgt anhand von T-Werten, die nach verschiedenen

Referenzgruppen altersspezifisch normiert sind. Für die Stichprobe wurde die Referenzgruppe im Alter von 16 bis 30 Jahren verwendet (Schulz and Schlotz 1999). Die Probanden lagen im Mittel bei einem SSCS – Wert von $M = 11,03$ ($SD = 5,86$) entsprechend einem T – Wert von 47. Ab einem Wert von 56,6 wird der chronische Stress als erhöht angesehen, in diesen Bereich fielen zwei der Probanden (6,7%) (Schulz and Schlotz 1999).

3.3.5. Herzfrequenz Messung

Nachdem den Probanden die periphere Venenverweilkanüle gelegt wurde, wurde der Brustgurt und die Polar V800 Uhr (*Polar V800, Polar Electro GmbH, Büttelborn, Deutschland*) angelegt. 15 Minuten vor der akuten Stressinduktion wurde die Messung der Herzfrequenz gestartet. In diesem Zeitraum wurde der Proband dazu angehalten, die Taktatmung durchzuführen, wobei die Probanden für insgesamt drei Minuten immer genau fünf Sekunden ein- und ebenfalls fünf Sekunden ausatmen. Es wurde stets die Uhrzeit der Interventionen (Taktatmung, akute Stressinduktion mittels TSST) und die gemessene Zeit nach Start der Polar Uhr parallel dokumentiert. Die mit Hilfe der Polar V800 Uhr ermittelten Daten wurden mit dem Programm Kubios HRV Standard ausgewertet. Dabei wurden über einen Zeitraum von 83 Minuten jeweils 16 Sequenzen mit 5-minütigen Intervallen und eine Sequenz mit einem 3-minütigen Intervall (Taktatmung) analysiert. Im Programm wurde dabei die Einstellung Artifact-correction „very low“ gewählt und die Einstellung „remove trend components“ auf method: smoothn priors, Lambda 500 verwendet.

3.4. Statistische Analyse

Die erforderliche Stichprobengröße wurde durch eine Power-Analyse ermittelt. Dafür sind die folgenden Fallzahlen erforderlich: Bei Varianzanalysen mit zwei Bedingungen (Stress / Ruhe) und jeweils fünf Messwiederholungen mit $\alpha = 0.05$, mittlerer Effektstärke ($f = 0.25$) und Power ($1 - \beta = 0.95$) ist eine Stichprobengröße von $N = 32$ erforderlich (Döring and Bortz 2006).

Die statistische Analyse der Daten wurde mit dem Programm SPSS Version 27 (IBM SPSS 27, IBM, Armonk, USA) durchgeführt.

Die Unterschiede in den Fragebögen zu den subjektiven Stressindikatoren (PASA, VAS) wurde mittels abhängigem t-Test überprüft.

Ebenfalls mit abhängigem t-Test wurde überprüft, ob die BDNF- Ausgangswerte in den beiden verschiedenen Bedingungen bei den Probanden vergleichbar waren, sowie die BDNF Peak- und Δ Peak-Base Werte. Um das Maß der Effektstärke zu berechnen, wurde Cohen's d verwendet.

Um zu überprüfen, ob sich die BDNF-Mittelwerte in den beiden Bedingungen und fünf Messzeitpunkten unterscheiden, wurde eine ANOVA mit Messwiederholung (Ruhe vs. TSST) durchgeführt. Zur Überprüfung der Homoskedastizität der Stufen wurde ein Mauchly-Test durchgeführt. Wenn der Mauchly-Test signifikant ausfiel, wurde die Greenhouse-Geisser-Korrektur angewendet.

4. Ergebnisse

Im folgenden Kapitel werden die Ergebnisse der Untersuchung zu den subjektiven Stressindikatoren mittels Fragebögen und Skalen, sowie die Ergebnisse der Messung zur akuten BDNF-Stressreaktivität dargestellt. Dazu werden zur deskriptiven Auswertung in Kapitel 4.1 die statistischen Kennwerte Mittelwert (M), Standardabweichung (SD) und t-Test für die Analyse der subjektiven Stressindikatoren verwendet. Um anschließend den Effekt der akuten psychosozialen Stresssituation auf den BDNF-Serumwert zu überprüfen, werden in Kapitel 4.2 zunächst die Mittelwerte (M) und Standardabweichungen (SD) sowie Peak und Δ Peak-Base Werte in den beiden Bedingungen verglichen und anschließend t-Test und die zweifaktorielle Varianzanalyse mit Messwiederholung dargelegt. Für die fünf Messzeitpunkte wurde zudem ein Post-hoc Test mit Bonferroni-Holm Korrektur, sowie wie eine Kovarianzanalyse durchgeführt.

4.1. Subjektive Stressindikatoren

Zur Bewertung der subjektiven Stressindikatoren der Probanden wurden die in Kapitel 3.3.4 vorgestellten Fragebögen verwendet. Die Tabelle zeigt für den PASA und die VAS jeweils die Mittelwerte (M), Standardabweichung (SD) und die Ergebnisse des t-Tests.

Fragebogen	Ruhebedingung M (SD)	TSST M (SD)	t (31)	p
PASA				
Bedrohung (1-6)	1,48 (0,80)	3,06 (1,06)	-8,35	≤0,001
Herausforderung (1-6)	2,26 (0,95)	4,07 (0,79)	-8,88	≤0,001
Selbstkonzept (1-6)	4,53 (0,88)	3,88 (1,03)	2,77	0,009
Kontrollüberzeugung (1-6)	4,60 (0,70)	4,21(0,97)	2,34	0,026
Erstbewertung (1-6)	1,87 (0,77)	3,56 (0,81)	-10,36	≤0,001
Zweitbewertung (1-6)	4,57 (0,62)	4,04 (0,87)	3,23	0,003
Stressindex (-5 - +5)	-2,70 (1,24)	-0,48 (1,39)	-8,05	≤0,001
VAS	42,07 (11,05)	57,77 (9,53)	-7,81	≤0,001

M - Mittelwert; SD - Standardabweichung; t () - abhängiger t-Test; p – Irrtumswahrscheinlichkeit; PASA - Primary Appraisal Secondary Appraisal; VAS – Visuelle Analog Skala; n - Teilstichprobe

Tabelle 2 Subjektive Stressindikatoren in der Ruhe und der TSST-Bedingung n=27

Die Probanden gaben in der Ruhesituation in der VAS M = 42,07 (SD = 11,05) an, in der TSST- Bedingung steigerte sich dieser Wert auf M = 57,77 (SD = 9,53). Die Probanden zeigten signifikant höhere Werte im VAS in der TSST-Bedingung ($t(31) = -7,81, p \leq 0,001$). Im PASA zeigten alle acht Indikatoren signifikante Veränderungen im Erleben der Stresssituation. Der Indikator Stressindex als Indikator der individuellen Gesamtbelastung zeigte sich signifikant höher in der Stresssituation im Vergleich zur Ruhebedingung ($t(31) = -8,05, p \leq 0,001$).

4.2. Akute BDNF-Stressreaktivität

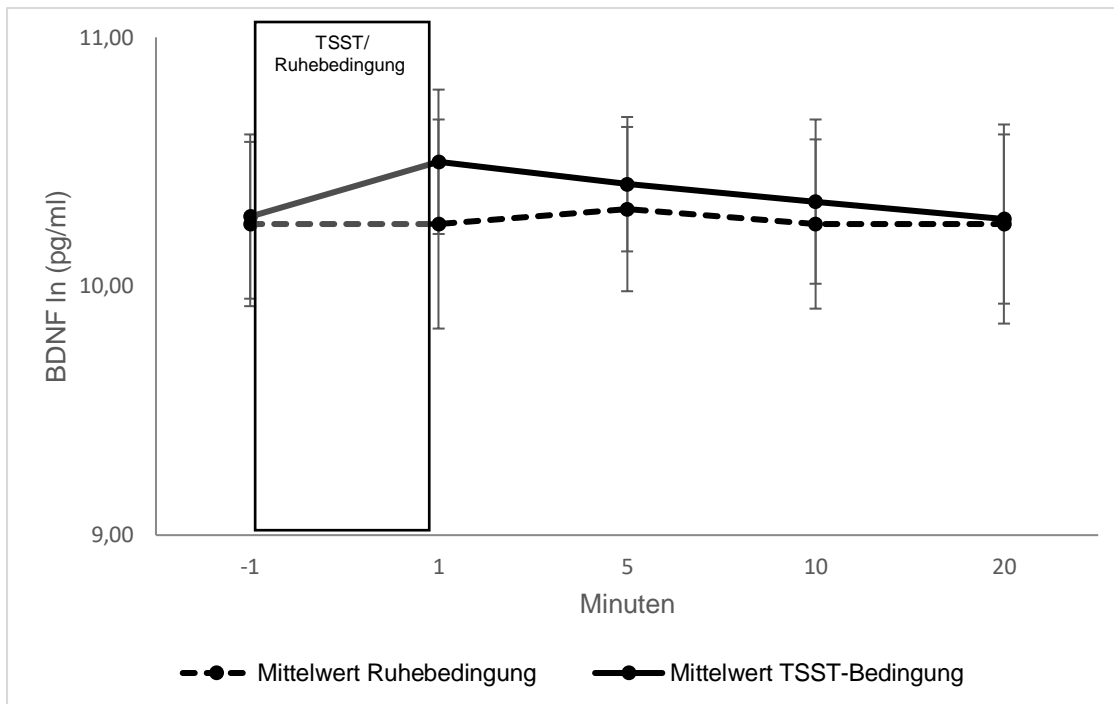
In diesem Abschnitt sind in Tabelle drei und Abbildung drei die logarithmierten Serum-Blutwerte von BDNF zu allen fünf Messzeitpunkten jeweils in der Ruhebedingung und der TSST- Bedingung gegenübergestellt.

Tabelle vier zeigt die unterschiedlichen Peak und Δ Peak-Base Mittelwerte jeweils in den zwei Bedingungen.

Zeitpunkt Minute	BDNF ln(pg/ml)	
	Ruhebedingung	TSST
	M (SD)	M (SD)
-1	10,25 (0,33)	10,28 (0,33)
+1	10,25 (0,42)	10,50 (0,29)
+5	10,31 (0,33)	10,41 (0,27)
+10	10,25 (0,34)	10,34 (0,33)
+20	10,25 (0,40)	10,27 (0,34)

BDNF - Brain-derived neurotropic factor; ln - Logarithmus; pg/ml - Pikogramm/Milliliter;
M - Mittelwert; SD - Standardabweichung

Tabelle 3 Serum-Blutwerte BDNF in der Ruhe und der TSST-Bedingung n=27



BDNF - Brain-derived neurotropic factor; ln - Logarithmus; pg/ml - Pikogramm/Milliliter;

Abbildung 3 Serum-Blutwerte BDNF (M+SD) in Ruhe- und TSST-Bedingung n=27

Die Mittelwerte der BDNF-Werte starten bei Minute -1 in beiden Bedingungen auf einem ähnlichen Niveau. In der Ruhebedingung bei 10,25 (SD = 0,33) und der Stressbedingung bei 10,28 (SD = 0,33). In der TSST-Bedingung zeigt sich dann nach dem TSST ein Anstieg, der in Minute +1 nach TSST mit 10,50 (SD = 0,29) am höchsten ist, während dieser Wert in der Ruhebedingung auf dem Ausgangsniveau von 10,25 (SD = 0,42) bleibt. In der TSST-Bedingung fällt dann der BDNF-Wert nach dem Höchstpunkt allmählich über die Messzeitpunkte kontinuierlich ab und ist dann bei Minute +20 wieder auf einem ähnlichen Niveau wie bei Minute +20 in der Ruhebedingung.

	BDNF ln(pg/ml) Ruhebedingung M(SD)	BDNF ln(pg/ml) TSST M(SD)
Peak	10,39(0,34)	10,52 (0,28)
Δ Peak-Base	0,14(0,18)	0,24(0,19)

BDNF – Brain-derived neurotropic factor; Peak – Maximalwert BDNF; Base – Ausgangswert; BDNF; Δ Peak-Base – Delta zwischen Peak und Base; ln – Logarithmus; pg/ml – Pikogramm/ Milliliter; TSST – Trier Social Stress Test

Tabelle 4 Peak/ Δ Peak-Base Mittelwerte und Standardabweichung BDNF n=27

Die logarithmierten Peak Mittelwerte von BDNF lagen in der Ruhebedingung bei 10,39 (SD = 0,34) während sie in der TSST-Bedingung bei 10,52 (SD = 0,28) lagen.

Δ Peak-Base war in der Ruhebedingung M = 0,14 (SD = 0,18) und in der TSST-Bedingung M = 0,24 (SD = 0,19).

Nach der deskriptiven Auswertung der Stressindices sowie der BDNF-Serumwerte folgt die Überprüfung des Effekts einer akuten psychosozialen Stressinduktion auf den Brain-derived neurotrophic factor (BDNF)-Serumspiegel von gesunden männlichen Probanden mittels interferenzstatistischer Methoden.

Um die Vergleichbarkeit der Base Werte von BDNF bei den Probanden an den unterschiedlichen Tagen zu bewerten wurde ein abhängiger t-Test für den Zeitpunkt -1 jeweils in der Ruhe- und der TSST-Bedingung durchgeführt. Dabei zeigte sich kein signifikanter Unterschied der BDNF-Werte ln(pg/ml) in der Ausgangslage Minute -1 in der Ruhe und der Stressbedingung ($t(26) = -0,56, p = 0,58$). Damit sind die Werte vergleichbar.

Für die fünf Messzeitpunkte wurde ein Post-hoc Test mit Bonferroni-Holm Korrektur durchgeführt. Dabei zeigten sich die Messunterschiede der BDNF-Werte (ln(pg/ml)) zwischen Ruhe- und Stressbedingung bei Messzeitpunkt Minute +1 hoch signifikant ($t(26) = -4,40, p \leq 0,001, d = -0,85$) und bei Messzeitpunkt Minute +5 signifikant ($t(26) = -3,10, p = 0,021, d = -0,59$).

Es zeigten sich signifikante Unterschiede in den Peak BDNF-Werten an den beiden Untersuchungstagen ($t(26) = -4,50, p \leq 0,001, d = -0,87$), mit höheren Maximalwerten in der Stressbedingung.

Ebenfalls signifikant fiel Δ Peak-Base als Delta zwischen BDNF-Ausgangswert und Maximalwert aus ($t(26) = -2,10, p \leq 0,05, d = -0,40$), ebenso mit höheren Werten in der Stressbedingung.

	ANOVA Bedingung	ANOVA Messzeitpunkt	ANOVA Bedingung*Messzeitpunkt
BDNF ln (pg/ml)	F = 2 df = 1,64 p = 0,21	F = 2,5 df = 7,5 p = $\leq 0,001$ $\eta^2 = 0,20$	F = 2,6 df = 6,12 p = $\leq 0,001$ $\eta^2 = 0,17$

BDNF – Brain-derived neurotrophic factor; ln - Logarithmus; pg/ml – Pikogramm/ Milliliter;
ANOVA Analysis of Variance

Tabelle 5 Zweifaktorielle Varianzanalyse mit Messwiederholung

n=27

Bei der zweifaktoriellen Varianzanalyse mit Messwiederholung wurden die Faktoren Bedingung (Ruhe/TSST) und Messzeitpunkte (Minute -1, +1, +5, +10, +20) eingesetzt und die logarithmierten BDNF-Werte verglichen. Dabei zeigte sich der Faktor Bedingung nicht signifikant ($F(2) = 1,64, p = 0,21$). Der Faktor Messzeitpunkt zeigte einen signifikanten Unterschied ($F(2,5) = 7,50, p \leq 0,001, \text{partielles } \eta^2 = 0,20$). Ebenfalls signifikant fiel der Faktor Bedingung*Messzeitpunkt aus ($F(2,6) = 6,12, p \leq 0,001$). Bei den Faktoren Messzeitpunkt und Bedingung*Messzeitpunkt wurde nach signifikantem Mauchly-Test die Greenhouse-Geisser-Korrektur angewendet.

Es wurde eine ANCOVA mit der Kovariate chronischer Stress nach erreichtem Wert im TICS-SCSS durchgeführt, die nicht signifikant ausfiel ($F(4) = 0,31, p = 0,87$).

5. Diskussion

In Kapitel 2.4 und 2.5 wurden bereits die bisherigen Erkenntnisse zur Auswirkung von psychosozialen Stress auf den BDNF-Spiegel dargelegt. Diese Arbeit hat die Auswirkung einer akuten psychosozialen Stresssituation auf den BDNF-Serumwert von gesunden, männlichen Probanden untersucht. Die Interpretation der Ergebnisse anhand der bisherigen Studienlage erfolgt in Kapitel 5.1, in Kapitel 5.2 werden die Ergebnisse in den physiologischen Kontext der Literatur zum BDNF eingeordnet. Die klinischen Implikationen der Ergebnisse werden in Kapitel 5.3 dargelegt, abschließend werden in Kapitel 5.4 Limitationen der Studie sowie Empfehlungen für weiterführende Forschung beschrieben.

5.1. Interpretation der Ergebnisse

Unter der Beachtung wichtiger Ausschlusskriterien um möglichst viele stichprobenbedingte Störgrößen auszuschließen, erfolgte die vorliegende Studie mit einem standardisierten psychosozialen Stressor und einer Kontrollbedingung. Sodass weitere Erkenntnisse über physiologische Adaptionsprozesse auf Stress gewonnen werden können.

Die BDNF-Serumwerte der Baseline (Minute -1) in unserer Untersuchung zeigten keinen signifikanten Unterschied zwischen der Stress- und der Kontrollbedingung, womit die Ausgangswerte miteinander vergleichbar sind. Es konnte gezeigt werden, dass die Post-Stressor erhöhten BDNF-Werte sich allmählich wieder senken und beim letzten Messzeitpunkt (Minute 20) wieder auf dem Niveau wie vor dem Stressereignis sind. Eine ähnliche Dynamik konnte auch für physiologischen Stress durch körperliche Betätigung beobachtet werden (Rojas Vega, Strüder et al. 2006). Es zeigten sich Unterschiede in den Peak-BDNF-Werten zwischen den beiden Untersuchungstagen, wobei höhere Maximalwerte in der Stressbedingung festgestellt wurden. Ebenfalls war der Unterschied im Δ Peak-Base, also dem Unterschied zwischen dem BDNF-Ausgangswert und dem Maximalwert, wobei auch hier höhere Werte in der Stressbedingung beobachtet wurden. Auch im Post-hoc

Test zeigten sich höhere post-Stress BDNF-Konzentrationen bei Messzeitpunkt Minute +1 und bei Minute +5. Mittels dieser Studie konnte gemessen werden, dass eine akute psychosoziale Stresssituation zu einem signifikanten Anstieg des BDNF-Serumwertes bei gesunden männlichen Probanden führt.

In bisherigen Studien konnte gezeigt werden, dass akuter psychosozialer Stress, wie akuter körperlicher Stress auch, durch einen Anstieg des BDNF positive physiologische Effekte hervorrufen kann (Rojas Vega, Strüder et al. 2006).

Vorhergehende Untersuchungen konnten zwar bereits einen stressinduzierten Anstieg von BDNF zeigen (Meng, Wu et al. 2011, Linz, Puhmann et al. 2019, Hermann, Schaller et al. 2021), allerdings gibt es auch Studien, die keine BDNF-Stressreaktivität feststellen konnten (Sharma, Graham et al. 2017, Ney, Felmingham et al. 2020). Die Studienlage zur BDNF-Stressreaktivität lässt sich anhand zweier Hauptunterschiede einordnen. Zum einen Studien, in denen als Stressor der standardisierte TSST verwendet wurde (Meng, Wu et al. 2011, Linz, Puhmann et al. 2019, Hermann, Schaller et al. 2021) und Studien, in denen eine Kombination eines physischen und psychosozialen Stressor eingesetzt wurde (Sharma, Graham et al. 2017, Ney, Felmingham et al. 2020).

Im Folgenden sollen die methodischen Unterschiede und Limitationen in den Studien, die den TSST als Stressor eingesetzt haben herausgearbeitet werden. Linz et al (2019) haben zwar eine große Stichprobe untersucht, diese war allerdings heterogen im Geschlecht, außerdem wurden die BDNF-Werte mit großen Abständen und nur an drei Zeitpunkten entnommen: 50 Minuten vor dem Stressor, und einmal 15 Minuten sowie 60 Minuten nach dem Stressor. Es konnte ein signifikanter Anstieg der BDNF-Werte festgestellt werden, sowie ein signifikanter Rückgang der BDNF-Werte zurück zum Ausgangswert. Der Zeitpunkt der ersten Probenentnahme in dieser Studie könnten einen Störfaktor dargestellt haben. Die erste Blutprobenentnahme lag näher an der Ankunft der Probanden im Untersuchungsraum als an dem untersuchten Stressor. Hierdurch könnten sich Störfaktoren wie körperliche Aktivität, die mit der Anreise zu tun haben, oder emotionaler Stress, durch das Suchen des Untersuchungsraumes bei Verspätung, Auswirkung auf die Blutproben gehabt haben. In der vorliegenden Studie wurde daher eine Blutprobenentnahme unmittelbar vor dem Stressor und 60 Minuten nach

Ankunft und dem Legen der Venenverweilkanüle gewählt. Zudem wurde bei Linz et al. (2019) keine Kontrollbedingung mit einer Ruhebedingung anstatt TSST-Stressor untersucht. Ebenfalls wurde nicht in Bezug auf Geschlecht der Probanden unterschieden oder kontrolliert, wobei der Menstruationszyklus sowie eine potentielle Einnahme von oralen Kontrazeptiva einen signifikanten Einfluss auf die Stressreaktion und den TSST haben können (Kirschbaum, Kudielka et al. 1999, Lommatzsch, Zingler et al. 2005, Kudielka, Hellhammer et al. 2007, Allen, Kennedy et al. 2014). Ebenfalls gibt es Studien, die auf einen Unterschied in der Höhe der BDNF-Serumwerten zwischen Frauen und Männern hindeuten, wobei höhere BDNF-Serumwerte bei Männern gefunden wurden (Ozan, Okur et al. 2010, Kreinin, Lisson et al. 2015).

Bei Meng et al. (2011) sind die Ergebnisse dadurch limitiert, dass nur eine kleine Stichprobe von zehn gesunden und 14 Alkohol-abstinenten Probanden untersucht wurde und es ebenfalls keine Kontrollbedingung gab. In dieser Studie wurde ebenfalls, wie in der vorliegenden Studie kein Unterschied in den Base BDNF-Werten festgestellt, was auf eine gewisse Ruhe-Stabilität des BDNF-Wertes hinweist. Nach einer Untersuchung an vier Probanden, wurde in dieser Studie festgelegt, dass BDNF-Peakkonzentrationen in Minute 20 und Minute 30 nach TSST-Beginn zu erwarten sind, weshalb insgesamt nur vier Blutprobenabnahmen erfolgten (15 Minuten prä-Stressor, 5 Minuten prä-Stressor, 20 Minuten und 30 Minuten nach TSST-Beginn). Die BDNF-Werten zeigten einen signifikanten Zeit-Effekt Prä/Post-Stressor. Allerdings wurde kein BDNF-Wert unmittelbar post-Stressor abgenommen, sondern die erste Messung erfolgte 20 Minuten nach TSST-Beginn. In der vorliegenden Studie konnte demgegenüber der BDNF-Verlauf abgebildet werden und gezeigt werden, dass der BDNF-Wert unmittelbar nach dem Stressor (Minute +1 post-TSST) am höchsten ist und dann allmählich absinkt und bei Minute +20 post-Stressor wieder auf dem prä-Stressor Niveau angelangt.

In Anbetracht der methodischen Limitationen, der gerade beschriebenen Studien, wurde in der vorliegenden Studie eine Kontrollbedingung in Ruhe an einem anderen Untersuchungstag durchgeführt und in Bezug auf das Geschlecht der Probanden kontrolliert, indem ausschließlich männliche Probanden getestet wurden. Es wurde eine engmaschige Blutprobenentnahme über fünf Messzeitpunkte durchgeführt mit

der ersten Probenentnahme unmittelbar vor dem Stressor nach einer erfolgten Ruhepause, sowie einer der Probenentnahmen direkt post-Stressor.

Die Untersuchung von Hermann et al. (2021) ist die Einzige bisher, die ausschließlich männliche Probanden mit einem standardisierten psychosozialen Stressor und einer Kontrollbedingung untersucht hat, sowie eine engmaschige Blutprobengewinnung mit Abnahmezeitpunkten kurz vor dem Stressor/der Kontrollbedingung durchgeführt hat. In dieser Studie haben die Probanden ebenso wie bei unserer Untersuchung eine 60-minütige Ruhepause nach Ankunft im Untersuchungsraum absolviert, bevor die Stress/Kontrollbedingung und eine Baselinemessung (1 Minute vor Stressor) durchgeführt wurde. Während der Stressbedingung kam es zu einem hochsignifikanten Anstieg von BDNF über die Zeit. In der Kontrollbedingung zeigte sich kein signifikanter Anstieg.

Die Ergebnisse der vorliegenden Studie können daher die Ergebnisse der Studie von Herman et al. (2021) weiter untermauern. Zusätzlich konnte die Dynamik und der Verlauf des BDNF-Anstiegs noch genauer durch unsere Untersuchung abgebildet werden, da der BDNF-Serumwert engmaschig über fünf Messzeitpunkte gemessen wurde, während Hermann et al. (2021) nur drei Messzeitpunkte verwendet haben (1 Minute vor Stressor, 1 Minute sowie 5 Minuten nach Stressor). Wie bei Herman et al. konnte auch in dieser Studie ein Peak-BDNF bei Minute +1 und ein Abfall zu Minute +5 gemessen werden. Unsere beiden zusätzlichen Messzeitpunkte in Minute 10 und Minute 20 konnten darüber hinaus zeigen, dass der BDNF-Spiegel sich erst in Minute 20 post-Stressor wieder auf dem Ausgangsniveau befindet.

Zusammenfassend lässt sich in den Studien, die eine Kombination eines physischen und psychosozialen Stressors verwendet haben, keine BDNF-Stressreaktivität messen (Sharma, Graham et al. 2017, Ney, Felmingham et al. 2020), während die Studien, die, wie die vorliegende, als Stressor den standardisierten TSST eingesetzt haben, eine signifikante Stressreaktivität feststellen können (Meng, Wu et al. 2011, Linz, Puhmann et al. 2019, Hermann, Schaller et al. 2021).

5.2. Einordnung der Ergebnisse in den physiologischen Kontext

Der von uns gemessene Anstieg des BDNF-Serumwertes nach Einwirken eines akuten Stressors fügt sich in die Studienlage ein, die zeigt, dass BDNF und Stresshormone miteinander in engem Zusammenhang stehen. In der Studie von Liston und Gan (2011) ist dargelegt wurde, dass BDNF eine wichtige Rolle bei der Regulation der synaptischen Plastizität spielt, indem BDNF die Neubildung von Synapsen fördern und die Stabilität bestehender Synapsen erhöhen kann, wird auch diskutiert, dass Glukokortikoide die Expression von BDNF erhöhen können, was zu einer verstärkten synaptischen Plastizität führen kann. Es wird diskutiert, dass Glukokortikoide die Expression von BDNF durch eine direkte Wirkung auf die BDNF-Promotorregion oder durch eine indirekte Wirkung über andere Signalmoleküle wie cAMP oder CREB erhöhen können (Liston and Gan 2011). In der Studie von Tapiarancibia et al. (2004) wird diskutiert, dass das BDNF-Gen ein potenziell stresssensitives Gen ist, da BDNF im Hypothalamus eine wichtige Rolle bei der Regulation von Appetit, Körpergewicht und Energiehaushalt spielt, die allesamt durch Stress beeinflusst werden können. Es wird auch diskutiert, dass Stress die Expression von BDNF verändern kann, sowohl in positiver als auch in negativer Hinsicht. Die Ergebnisse unserer Arbeit, dass in einer kurz einwirkenden Stresssituation die BDNF-Serumwerte ansteigen, könnten diese Annahme untermauern. Die von uns festgestellte kurzfristige Erhöhung des BDNF-Serumwertes nach einem kurz einwirkenden Stressor konnte in früheren Studien auch für die BDNF-Expression im Hippocampus gezeigt werden, während länger einwirkende Stressoren von 2- 8 Stunden die BDNF-Expression herabregulieren (Ueyama, Kawai et al. 1997, Marmigère, Givalois et al. 2003).

Glukokortikoide, die bei akutem Stress ausgeschüttet werden, können negative Effekte auf das Nervensystem haben. Jeanneteau et al. (2013) haben daher postuliert, dass BDNF und Glukokortikoid-Aktivität im Körper kalibriert sein könnten und eine kurzfristige BDNF-Erhöhung eine Gegenregulation des Körpers in Antwort auf die Glukokortikoid Steigerung ist (Jeanneteau and Chao 2013). In dem Modell von Jeanneteau et al. (2013) werden BDNF-Level und Glukokortikoid-Oszillationen gegenübergestellt. Kurzfristige Steigerungen innerhalb der täglichen Glukokortikoid-Oszillationen gehen mit einem Anstieg des BDNF-Levels einher, während chronisch

erhöhte Glukokortikoid-Level mit einer reduzierten BDNF-Produktion einhergehen. Hier fügt sich neben unseren Ergebnissen auch die Studie von Hermann et al (2021) ein, in der neben einer Erhöhung der BDNF-Werte auch eine Erhöhung der Serum-Kortisol Werte durch den TSST gemessen werden konnte. Linz et al (2019), die ebenfalls einen Anstieg der BDNF-Serumwerte nach TSST messen konnten, stellten fest, dass bei den Probanden höhere BDNF-Spitzenwerte mit einer steileren Kortisol-Erholungskurve assoziiert waren, während eine steilere Kurve in der BDNF-Abnahme mit einem höheren Kortisol-Anstieg post-Stress assoziiert war (Linz, Puhmann et al. 2019). Sie vermuten daher, dass Menschen, die eine rasche Normalisierung des Kortisolspiegels nach einer akuten Stresserfahrung aufweisen, generell weniger anfällig für die negativen Auswirkungen einer langfristigen übermäßigen Kortisol Ausschüttung sind. Dazu gehört auch die potenzielle Hemmung des Brain-Derived Neurotrophic Factor. Die Fähigkeit, eine adäquate Beendigung einer akuten Stressreaktion zu erleben und den Kortisolspiegel rasch auf das Grundniveau zurückzuführen, ist von entscheidender Bedeutung, um eine anhaltende Aktivierung des Stresssystems zu verhindern und die Anfälligkeit für stressbedingte Krankheiten zu reduzieren (Linz, Puhmann et al. 2019). Auch bisherige Studien über den cross-talk zwischen Glukokortikoiden und dem TrkB-Rezeptor über den der BDNF Wirkungen vermittelt, zeigen die Verflechtung der Glukokortikoid und BDNF-Reaktion (Daskalakis, De Kloet et al. 2015).

Ein weiterer Faktor, der für die Kalibrierung von BDNF und Glukokortikoid-Aktivität im Körper spricht, ist die Beobachtung, dass BDNF im Nucleus paraventricularis unter anderem dafür zuständig ist, die CRH-Bestände wieder aufzufüllen, die nach einer Aktivierung der HHN-Achse geleert wurden (Givalois, Naert et al. 2004, Naert, Ixart et al. 2006, Jeanneteau, Lambert et al. 2012). Unsere vorliegenden Ergebnisse könnten diese Kalibrierung weiter untermauern.

Die positiven physiologischen Effekte von BDNF sind der Grund, weshalb BDNF in der Stress-Related Growth Theory diskutiert wird. Es bleibt aber die Frage offen, ob eine so kurze BDNF Erhöhung wie sie hier beobachtet werden konnte, für positive Effekte ausreicht (Numakawa, Odaka et al. 2017).

Diese Stress-Related Growth Theorie betont, dass Stress nicht zwangsläufig zu langfristigen negativen Auswirkungen führt, sondern dass Menschen auch positive Anpassungen durchlaufen und Entwicklungen erfahren können, die sie im Endeffekt

resilienter machen. Dabei spielen verschiedene Faktoren eine Rolle, darunter individuelle Bewältigungsmechanismen, soziale Unterstützung und neurobiologische Prozesse (Park, Cohen et al. 1996, Park 2013, Bi, Proulx et al. 2016, Tomich and DiBlasio 2022). Die Ausschüttung von BDNF in Reaktion auf eine Stressexposition wie sie in der vorliegenden Studie untersucht wurde, könnte ein Faktor der neurobiologischen Stressadaptation sein. Grundlage für eine positive adaptive Antwort auf Stress, die Resilienz fördert, könnte eine verbesserte Regulation von BDNF sein.

BDNF ist an Prozessen der Neuroplastizität beteiligt, die das Lernen und die Anpassung an neue Situationen unterstützen. BDNF-vermittelte Mechanismen könnten Menschen in die Lage versetzen, aus Stress erzeugenden Situationen zu lernen, und positive Anpassungen vorzunehmen. In Bezug auf die Stress-Related Growth Theory hat BDNF eine wichtige Rolle bei der neuronalen Plastizität und Überlebensfunktion von Neuronen und spielt somit auch bei der Entwicklung von Anpassungsmechanismen nach Stressbelastungen eine wichtige Rolle.

Revest et al. (2014) stellten den BDNF-TrkB-Signalweg als verantwortlich für die Verstärkung der situationsbezogenen Furchtkonditionierung heraus. Die kurzfristige Erhöhung des BDNF-Serumwertes wie sie bei unseren Probanden gemessen werden konnten, könnte einer der Mechanismen für eine überlebenswichtige adaptive Furchtkonditionierung sein. Notaras et al. (2020) konnten zeigen, dass es unter BDNF-Depletion zu einer veränderten Erinnerungsbildung von situationsbezogener Angst kommt. Dass die Gesamtwirkung von Stress auf den BDNF differenziert betrachtet werden muss, zeigt auch die Beobachtung, dass chronischer Immobilisationsstress einerseits dazu führt, dass es zu einer Atrophie der Dendriten im Hippocampus und präfrontalen Kortex kommt, es aber andererseits auch zu neuem Dendritenwachstum in der Amygdala kommt (McEwen 2007, Liston and Gan 2011).

Um sich gut an seine Umwelt anzupassen ist es für den Organismus ebenfalls notwendig, dass es im System auch zu einem Extinktionslernen kommt. Durch eine Unterdrückung des BDNF-TrkB-Signalwegs bei Mäusen, kommt es zu einer gestörten Rekonsolidierung des Extinktionslernen, und eine intrahippocampale Infusion von anti-BDNF führt zu einer gestörten Rekonsolidierung nach Einheiten von Extinktionslernen und erneutem Auftreten der Angstreaktion (Chhatwal, Stanek-Rattiner et al. 2006, Radiske, Rossato et al. 2015). Eine angemessene BDNF-

Reaktion wie sie physiologisch nach einer Stresssituation auftreten sollte, und wie sie bei unseren gesunden Probanden aufgetreten ist, könnte also wichtig sein, für adaptive Lernprozesse, die mit angstbezogenen Situationen einhergehen, da BDNF eine wichtige Rolle bei der neuronalen Plastizität im Zusammenhang mit Angstkonditionierung und Extinktionslernen spielt.

5.3. Klinische Implikationen

Es wird eine breite Diskussion über den Einsatz des BDNF-Werts als Biomarker für psychiatrische und neurodegenerative Erkrankungen geführt. Eine Reihe von Studien hat sich mit der Rolle von BDNF als Biomarker bei Depressionen befasst. Die Metaanalyse von Brunoni et al. (2014) untersuchte den Zusammenhang zwischen den BDNF-Spiegeln und Depressionen. Die Ergebnisse zeigten, dass depressive Patienten niedrigere BDNF-Spiegel als gesunde Kontrollprobanden aufweisen, was ein Indikator für die depressive Symptomatik sein könnte. Die Autoren kamen zu dem Schluss, dass BDNF ein vielversprechender Biomarker für Depressionen sein könnte (Brunoni, Lopes et al. 2008). Sie untersuchten den peripheren BDNF-Spiegel bei Patienten mit Major Depression und kamen zu dem Schluss, dass ein höherer BDNF-Spiegel mit einem besseren Ansprechen auf die antidepressive Therapie assoziiert ist. Womit BDNF auch als Biomarker für das Therapieansprechen bei Depressionen infrage käme.

Insbesondere hat die bestehende Forschung nahegelegt, dass die Beobachtung des Anstiegs von BDNF im Serum innerhalb von 14 Tagen nach Beginn einer pharmakologischen Depressionstherapie ein hilfreiches diagnostisches Tool sein kann. Das Ausbleiben dieses Anstiegs wurde mit hoher Wahrscheinlichkeit mit einem klinischen Nicht-Ansprechen und dem Ausbleiben einer Remission des depressiven Zustands in Verbindung gebracht (Dreimüller, Schlicht et al. 2012). Somit könnte eine schnelle Umstellung auf eine alternative Pharmakotherapie bereits innerhalb von zwei Wochen in Erwägung gezogen werden, ohne das klinische Outcome zu kompromittieren. Auf diese Weise könnte die Effektivität der Depressionsbehandlung verbessert werden. Da auch eine kurzzeitige psychosoziale Stresssituation zu einer

Erhöhung des BDNF-Serumwertes führt, wie es hiermit gezeigt werden konnte, wäre es für die Verwendung des BDNF-Wertes in diesem Kontext wichtig, die Blutprobenabnahme beim Patienten nach einer mindestens 20 Minütigen Ruhephase durchzuführen. Dadurch könnte ausgeschlossen werden, dass der Patient beispielsweise durch das Suchen des Untersuchungsraumes oder Verspätungen sowie durch Telefonanrufe oder ähnliches eine psychosoziale Stresssituation durchlebt hat, die den BDNF-Wert erhöhen könnten. Die Ergebnisse der Laboruntersuchung, dass der BDNF-Wert gestiegen ist, könnten dann als ein fälschliches Therapieansprechen fehlinterpretiert werden. Da unsere Untersuchung gezeigt hat, dass nach 20 Minuten der BDNF-Wert wieder auf dem prä-Stressor Niveau ist, sollte eine Ruhephase vor der BDNF-Bestimmung im klinischen Kontext von mindestens 20 Minuten eingehalten werden.

Die Erkenntnis, dass der BDNF-Serumwert nach einer psychosozialen Stresssituation signifikant ansteigt, hat klinische Implikationen für das Messen von BDNF als Biomarker. Die physiologische Reaktion des Körpers auf eine psychosoziale Stresssituation, die zu einer Erhöhung des BDNF-Werts führt, könnte insbesondere als Indikator für die BDNF-Reaktivität dienen. Eine ausbleibende Reaktivität in diesem Zusammenhang, kontrolliert mit der Cortisol-Antwort und dem subjektivem Stressempfinden, könnte auf eine Störung der Stressantwort hinweisen. Eine gestörte Stressantwort als pathologischer Prozess kann psychiatrische und neurodegenerative Störungen begünstigen. Die Chronifizierung von Stress ist auch für die Pathogenese zahlreicher weiterer Erkrankungen von Bedeutung. Unter bestimmten physiologischen Bedingungen kann Stress jedoch adaptive Prozesse anstoßen und so zur Resilienzbildung beitragen. In diesem Zusammenhang könnte die BDNF-Stressreaktivität als ein Indikator für die Schwere der Chronifizierung von Stress verwendet werden. In der Stressforschung könnte der BDNF-Serumwert post-Stressor auch als Marker dafür dienen, ob ein Stressor zuverlässig Stress bei gesunden Probanden ausgelöst hat.

In der klinischen Praxis könnte der BDNF-Wert als Indikator für den Erfolg von Stressbewältigungsstrategien oder anderen therapeutischen Interventionen verwendet werden, die darauf abzielen, den Stresslevel zu reduzieren. Verschiedene Interventionen wie körperliche Betätigung, Therapien oder Pharmazeutika könnten auch auf ihren Einfluss auf die physiologische BDNF-Stressreaktivität hin untersucht

werden. Es gibt signifikante Hinweise darauf, dass eine erhöhte Expression und Ausschüttung von BDNF für die Wirkung von Antidepressiva entscheidend ist, da BDNF ein entscheidender Vermittler von synaptischer Plastizität ist (Andero and Ressler 2012). Es wäre klinisch also relevant, die Auswirkungen von Antidepressiva nicht nur auf den absoluten BDNF-Wert, sondern auch auf die physiologische BDNF-Stressreaktivität hin zu untersuchen.

Besonders klinisch relevant ist BDNF bei der Erforschung und Behandlung von posttraumatischen Belastungsstörungen (PTSD). Früh lebenszeitlicher Stress und Misshandlung führen zu persistierenden epigenetischen Veränderungen in der Methylierung der BDNF-DNA, die zu veränderter BDNF-Gen-Expression im ausgewachsenen frontalen Kortex führt. Diese Veränderung der Methylierung wird sogar vererbt und lässt sich noch beim Nachwuchs der behandelten Mäuse nachweisen (Roth, Lubin et al. 2009). Die Posttraumatische Belastungsstörung (PTBS) ist eine verbreitete psychiatrische Erkrankung, die einen erheblichen Teil der Bevölkerung betrifft, die traumatischen Ereignissen ausgesetzt war. Obwohl pharmakologische und Verhaltenstherapien für einige Patienten wirksam sind, bleiben viele Menschen therapieresistent. Die Löschung von Angst ist eine Form des Lernens, die Tieren und Menschen ermöglicht, sich an veränderte Umgebungen anzupassen und pathologische Ängste zu überwinden. Das Extinktionslernen ist ein Modell für die Expositionstherapie, die eine Verhaltenstherapie für Angststörungen einschließlich PTBS darstellt. Der Brain-derived neurotrophic factor ist ein Neurotrophin, welches eine entscheidende Rolle bei der Bildung und Konsolidierung des Gedächtnisses und bei der Löschung von Angst spielt. Viele therapeutische Ansätze in der Psychiatrie konzentrieren sich auf das Extinktionslernen, was zum Beispiel bei der Expositionstherapie zur Anwendung kommt. Es könnte untersucht werden, ob eine gestörte oder fehlende BDNF-Stressreaktivität eine pathologische Rolle bei therapieresistenten Patienten spielen könnte. Dieser Aspekt könnte als potenzieller Faktor untersucht werden, um ein besseres Verständnis für die physiologischen Mechanismen hinter Therapieresistenz in der Psychiatrie zu erlangen. Die Erkenntnisse über die BDNF-Stressreaktivität könnten zum weiteren Verständnis der Entstehung von pathologischen Stressreaktionen wie der PTBS dienen.

Existierende Forschungsergebnisse zum Val66-Met Polymorphismus, lassen die Vermutung zu, dass eine Erhöhung des BDNF-Serumwertes nach einer psychosozialen Stresssituation, wie sie in der vorliegenden Studie gemessen werden konnte, eine wichtige Stellschraube für eine adäquate und nicht überschießende Stressreaktion sein könnte. Das Vorkommen dieses Allels und die damit einhergehende Minderung der BDNF-Ausschüttung fördert die Reaktivität der HHN-Achse auf Stress (Egan, Kojima et al. 2003, Chen, Jing et al. 2006, Jeanneteau and Chao 2013). Dies führt dazu, dass bei Trägern dieses Polymorphismus die Kontext-Konditionierung beeinflusst wird und es zu einer verstärkten Angstgeneralisierung kommt (Mühlberger, Andreatta et al. 2014). In der Studie von Mühlberger et al. (2014) konnte gezeigt werden, dass Teilnehmer mit dem Met-Allel des BDNF-Gens im Vergleich zu Val-Trägern eine stärkere Generalisierung von Angstreaktionen auf einen neuen Kontext aufwiesen. Das Vorliegen, des Val66Met-Polymorphismus im BDNF-Gen wurde mit einer geringeren Fähigkeit in Verbindung gebracht, die Kontextabhängigkeit von Angstreaktionen zu erkennen und zu unterscheiden. Die Studie ergab somit Hinweise darauf, dass eine verminderte Produktion von BDNF teilweise die individuelle Empfänglichkeit für Angststörungen beeinflussen könnte. Klinisch könnte es für Betroffene Träger dieses Polymorphismus wichtig sein zu wissen, dass auch kurz einwirkende Stressoren und psychosoziale Stressoren physiologisch zu einer BDNF-Reaktion führen, die bei den Betroffenen reduziert ausfällt. Damit könnte es bei diesen Personen möglicherweise zu einer stärkeren Stressreaktion kommen.

5.4. Limitationen der Studie und weiterführende Forschung

Eine Limitation der Studie ist, dass ausschließlich männliche Probanden untersucht wurden, es ist bekannt, dass es geschlechtsspezifische Unterschiede in der Stressreaktion gibt. Da der Menstruationszyklus sowie eine potentielle Einnahme von oralen Kontrazeptiva einen signifikanten Einfluss auf die Stressreaktion und den TSST haben können wurden Frauen nicht für diese Studie als Probanden rekrutiert (Kirschbaum, Kudielka et al. 1999, Lommatzsch, Zingler et al. 2005, Kudielka, Hellhammer et al. 2007, Allen, Kennedy et al. 2014). Daher ist unklar, ob die Ergebnisse auf weibliche Probanden übertragbar wären. Zukünftige Studien sollten

die Geschlechterdiversität berücksichtigen, um die Relevanz der Ergebnisse für beide Geschlechter zu bestimmen.

Eine wesentliche Limitation bei Studien zu BDNF und der Diskussion um dessen Auswirkungen ist, dass es nicht abschließend geklärt ist, inwieweit periphere BDNF-Serumwerte Einflüsse auf zentrale Prozesse oder die zentralen BDNF-Konzentrationen haben (Sen, Duman et al. 2008).

Die Thrombozytenzahl im Blut, die bei unserer Untersuchung nicht mitbestimmt wurden, kann ein gewisser Störfaktor für den BDNF-Serumwert sein, da BDNF im Serum zum großen Teil aus den Thrombozytenspeichern stammt. Die Thrombozyten synthetisieren zwar kein BDNF, aber nehmen es aus dem Blut auf (Fujimura, Altar et al. 2002, Nettiksimmons, Simonsick et al. 2014). Es liegen Untersuchungen vor, die den Zusammenhang von Thrombozytenzahl und BDNF-Serumwerten zeigen (Lommatzsch, Zingler et al. 2005, Ninan, Shelton et al. 2014). Faktoren, wie die Funktionalität der Thrombozyten, sowie eine eventuell vorliegende Thrombozytopenie oder Thrombozytose hätten somit eine Auswirkung auf den BDNF-Serumwert haben können.

Es gibt Forschungsergebnisse, die darauf hinweisen, dass das Vorläuferprotein proBDNF biologische Aktivität aufweist (Pang, Teng et al. 2004). Obwohl die Wirkung des reifen Proteins bei einer messbaren Steigerung von BDNF zu überwiegen scheint, ist das genaue Zusammenspiel zwischen proBDNF und reifem BDNF noch nicht vollständig geklärt. Daher sollte bei der Auswertung von Studienergebnissen die Existenz dieses Vorläuferproteins und seine potenzielle Wirkung berücksichtigt werden. Denn es ist möglich, dass unter bestimmten Variablen proBDNF einen spürbaren Effekt hat und somit auch zu heterogenen Studieneffekten führt. Zukünftige Forschung könnte simultane Messungen von proBDNF und BDNF durchführen, um die gegenseitige Wirkung und unterschiedliche Outcomes mit dem proBDNF-Wert als möglich Confounder festzustellen.

In der vorliegenden Studie wurden unsere Probanden nicht auf das Vorliegen des Val66Met-Polymorphismus untersucht. Das Vorliegen dieses Polymorphismus hat aber gravierende Auswirkungen auf die Produktionsfähigkeit von BDNF. Besonders eine kurzzeitige und akute BDNF-Ausschüttung, wie sie in unserem Studiendesign provoziert wurde, könnte durch den Val66Met-Polymorphismus beeinträchtigt sein und so auch die Ergebnisse beeinflusst haben. Für weiterführende Studien wäre es

sinnvoll speziell zwischen Val66Met-Träger und Nicht-Trägern zu unterscheiden. Damit einerseits Einflussfaktoren auf den BDNF-Wert ausgeschlossen werden können und andererseits, um die BDNF-Stressreaktivität in Val66Met-Trägern untersuchen zu können.

Für die weiterführende Forschung stellt sich die Frage, welche Dauer und Charakteristiken von Stressoren positive physiologische Effekte erzielen, und welche pathologische Effekte erzeugen und damit den Weg für Störungen ebnen. Andere Stressstimuli, die in vorangegangenen Studien eine Kortisol Erhöhung verursachen konnten, wie der Dexamethason-Corticotrophin-Releasing-Hormone Test oder der Kaltwassertest kämen für eine weitere Untersuchung ihrer Auswirkungen auf den BDNF in Frage (Kirschbaum, Wüst et al. 1992, Schwabe, Haddad et al. 2008, Petrowski, Wintermann et al. 2012). Es wäre ein Studiendesign denkbar, bei dem ein Vergleich von psychosozialen Stress, physikalischem Stress und einer Kontrollbedingung stattfindet. Auch eine Aneinanderreihung von mehreren unterschiedlichen Stressoren mit einer unterschiedlichen Länge, könnte angewendet werden, um festzustellen, ob und durch welche Einflussfaktoren, die BDNF-Erhöhung ausbleiben könnte, oder ob sie weiter steigerbar ist. Pace et al. (2006) konnten zeigen, dass Probanden mit einer diagnostizierten Depression eine erhöhte inflammatorische Antwort auf den TSST zeigten. Es könnte für weiterführende Forschung interessant sein, ob auch die BDNF-Stressreaktivität zwischen gesunden, und Menschen mit verschiedenen Vorerkrankungen unterschiedlich ausfällt, um mehr über die Pathomechanismen auf der Ebene der Neurotrophine zu verstehen.

Für weitere Untersuchung zur Stress-Related Growth Theory könnten bei einer Untersuchung zur BDNF-Stressreaktivität auch andere Wachstumsfaktoren, wie der insulin-like growth factor 1 (IGF-1) oder der vascular endothelial growth factor (VEGF) in derselben Stichprobengruppe untersucht werden, um einen Vergleich zu weiteren physiologischen Parametern zu haben.

6. Zusammenfassung

Die Studienlage zu den negativen physiologischen Auswirkungen von chronischem Stress ist breit, demgegenüber gibt es bisher eine deutlich geringere Menge an Studien, die potenziell vorteilhafte physiologische Reaktionen auf verschiedene Stressoren untersuchen. BDNF steht im Fokus vieler Untersuchungen zur Verbindung zwischen Stress und neuronalen Veränderungen. Eine Störung des negativen Feedback-Mechanismus der Glukokortikoide oder eine anhaltende Aktivierung der HPA-Achse kann sich negativ auf das Überleben und das Wachstum von Neuronen auswirken (McEwen 2005). Es besteht eine bidirektionale Interaktion zwischen BDNF und den Glukokortikoid-Signalwegen (Tapia-Arancibia, Rage et al. 2004, Liston and Gan 2011). Der Val66Met-Polymorphismus, der die Freisetzung von BDNF reduziert, erhöht die Reaktivität der HPA-Achse auf Stress (Egan, Kojima et al. 2003, Chen, Jing et al. 2006, Jeanneteau and Chao 2013). Glukokortikoide können die Aktivität des TrkB-Rezeptors beeinflussen, und BDNF kann den GR in vitro phosphorylieren. Es gibt daher starke Hinweise darauf, dass die Aktivität von BDNF und Glukokortikoiden kalibriert ist und es einen "crosstalk" zwischen Stresshormonen, dem GR und dem TrkB-Rezeptor gibt (Jeanneteau, Garabedian et al. 2008, Daskalakis, De Kloet et al. 2015). BDNF-vermittelte Mechanismen könnten Menschen befähigen, aus stressigen Situationen zu lernen und positive Anpassungen vorzunehmen, da BDNF an neuroplastischen Prozessen beteiligt ist, die Lernen und Anpassung an neue Situationen unterstützen (Poo 2001, Egan, Kojima et al. 2003, Lu 2003, Laske and Eschweiler 2006). Die bidirektionale Rolle von BDNF in der Stressregulation des Körpers wird mittlerweile durch das Modell der „BDNF-stress-sensitivity“ gut unterstützt (Notaras and van den Buuse 2020). Im Rahmen der Stress-Related Growth Theory spielt BDNF eine wichtige Rolle bei der neuronalen Plastizität und Überlebensfähigkeit von Neuronen und ist somit auch bei der Entwicklung von Anpassungsmechanismen nach Stressbelastungen von Bedeutung (Park, Cohen et al. 1996, Park 2013, Bi, Proulx et al. 2016, Tomich and DiBlasio 2022).

Um die Auswirkungen einer psychosozialen Stresssituation auf den BDNF-Serumwert und den Verlauf der BDNF-Serumkurve bei gesunden männlichen

Probanden zu untersuchen, wurden in dieser Studie 32 Probanden in einer Stressbedingung und einer Kontrollbedingung untersucht. Als Stressor wurde der Trier-Social Stress Test (TSST) verwendet, um eine hohe Standardisierung zu gewährleisten. Es wurde eine enge Blutprobenentnahme kurz vor dem Stressor/der Kontrollbedingung durchgeführt. Die Probanden wurden nach einem randomisierten Cross-over-Design entweder zuerst zur Stresstestung mit dem TSST einberufen oder zur Ruhebedingung ohne TSST. Aufgrund des zirkadianen Rhythmus der Cortisol-Ausschüttung im Körper wurden die beiden Testungen immer am Nachmittag zwischen 13:00 und 19:00 Uhr und innerhalb eines Zeitraums von sieben Tagen durchgeführt.

Um die Vergleichbarkeit der Baseline-Werte von BDNF bei den Probanden an den verschiedenen Tagen zu bewerten, wurde ein abhängiger t-Test für den Zeitpunkt -1 jeweils in der Ruhe- und der TSST-Bedingung durchgeführt. Es zeigte sich kein signifikanter Unterschied der BDNF-Werte $\ln(\text{pg/ml})$ in der Ausgangssituation Minute -1 in Ruhe- und Stressbedingung ($t(26) = -0,56, p = 0,58$). Somit sind die Werte vergleichbar. Für die fünf Messzeitpunkte wurde ein Post-hoc-Test mit Bonferroni-Holm-Korrektur durchgeführt. Es zeigten sich signifikante Unterschiede der BDNF-Werte ($\ln(\text{pg/ml})$) zwischen Ruhe- und Stressbedingung zum Messzeitpunkt Minute +1 hoch signifikant ($t(26) = -4,40, p \leq 0,001, d = -0,85$) und zum Messzeitpunkt Minute +5 signifikant ($t(26) = -3,10, p = 0,021, d = -0,59$). Es zeigten sich signifikante Unterschiede in den Peak-BDNF-Werten an den beiden Untersuchungstagen ($t(26) = -4,50, p \leq 0,001, d = -0,87$), mit höheren Maximalwerten in der Stressbedingung. Ebenfalls signifikant fiel Δ Peak-Base als Unterschied zwischen BDNF-Ausgangswert und Maximalwert aus ($t(26) = -2,10, p \leq 0,05, d = -0,40$), ebenfalls mit höheren Werten in der Stressbedingung.

Mithilfe dieser Studie konnte nachgewiesen werden, dass eine akute psychosoziale Stresssituation zu einem signifikanten Anstieg des BDNF-Serumwertes bei gesunden männlichen Probanden führt. Zusätzlich konnte die Dynamik und der Verlauf des BDNF-Anstiegs noch genauer durch unsere Untersuchung abgebildet werden, da der BDNF-Serumwert engmaschig über fünf Messzeitpunkte gemessen wurde. Es konnte ein Peak-BDNF bei Minute +1 und ein Abfall bis Minute +5 gemessen werden. Unsere beiden zusätzlichen Messzeitpunkte in Minute 10 und Minute 20 konnten darüber hinaus zeigen, dass der BDNF-Spiegel sich erst in Minute 20 nach

dem Stressor wieder auf dem Ausgangsniveau befand. Der von uns gemessene Anstieg des BDNF-Serumwertes nach Einwirkung eines akuten Stressors fügt sich in die Studienlage ein, die zeigt, dass BDNF und Stresshormone miteinander in engem Zusammenhang stehen. Die Stress-Related Growth Theorie betont, dass Stress nicht zwangsläufig zu langfristig negativen Auswirkungen führt, sondern dass Menschen auch positive Anpassungen durchlaufen und Entwicklungen erfahren können, die sie letztendlich widerstandsfähiger machen. Dabei spielen verschiedene Faktoren eine Rolle, darunter individuelle Bewältigungsmechanismen, soziale Unterstützung und neurobiologische Prozesse. Die Freisetzung von BDNF als Reaktion auf eine Stressexposition, wie sie in der vorliegenden Studie untersucht wurde, könnte ein Faktor der neurobiologischen Stressadaptation sein. Eine verbesserte Regulation von BDNF könnte die Grundlage für eine positive adaptive Reaktion auf Stress bilden, die Resilienz fördert.

7. Literaturverzeichnis

- Abdanipour, A., M. Sagha, A. Noori-Zadeh, I. Pakzad and T. Tiraihi (2015). "In vitro study of the long-term cortisol treatment effects on the growth rate and proliferation of the neural stem/precursor cells." Neurol Res **37**(2): 117-124.
- Abumaria, N., A. Ribic, C. Anacker, E. Fuchs and G. Flügge (2008). "Stress upregulates TPH1 but not TPH2 mRNA in the rat dorsal raphe nucleus: identification of two TPH2 mRNA splice variants." Cell Mol Neurobiol **28**(3): 331-342.
- Allen, A. P., P. J. Kennedy, J. F. Cryan, T. G. Dinan and G. Clarke (2014). "Biological and psychological markers of stress in humans: focus on the Trier Social Stress Test." Neurosci Biobehav Rev **38**: 94-124.
- Allen, A. P., P. J. Kennedy, S. Dockray, J. F. Cryan, T. G. Dinan and G. Clarke (2017). "The Trier Social Stress Test: Principles and practice." Neurobiol Stress **6**: 113-126.
- Almeida, O. F., G. L. Condé, C. Crochemore, B. A. Demeneix, D. Fischer, A. H. Hassan, M. Meyer, F. Holsboer and T. M. Michaelidis (2000). "Subtle shifts in the ratio between pro- and antiapoptotic molecules after activation of corticosteroid receptors decide neuronal fate." Faseb j **14**(5): 779-790.
- Amat, J., M. V. Baratta, E. Paul, S. T. Bland, L. R. Watkins and S. F. Maier (2005). "Medial prefrontal cortex determines how stressor controllability affects behavior and dorsal raphe nucleus." Nat Neurosci **8**(3): 365-371.
- Anacker, C., A. Cattaneo, A. Luoni, K. Musaelyan, P. A. Zunszain, E. Milanese, J. Rybka, A. Berry, F. Cirulli, S. Thuret, J. Price, M. A. Riva, M. Gennarelli and C. M. Pariante (2013). "Glucocorticoid-related molecular signaling pathways regulating hippocampal neurogenesis." Neuropsychopharmacology **38**(5): 872-883.
- Andero, R., S. A. Heldt, K. Ye, X. Liu, A. Armario and K. J. Ressler (2011). "Effect of 7,8-dihydroxyflavone, a small-molecule TrkB agonist, on emotional learning." Am J Psychiatry **168**(2): 163-172.
- Andero, R. and K. J. Ressler (2012). "Fear extinction and BDNF: translating animal models of PTSD to the clinic." Genes Brain Behav **11**(5): 503-512.
- Aubert, A. E., B. Seps and F. Beckers (2003). "Heart rate variability in athletes." Sports Med **33**(12): 889-919.
- Bali, A. and A. S. Jaggi (2015). "Clinical experimental stress studies: methods and assessment." Rev Neurosci **26**(5): 555-579.
- Barde, Y. A., D. Edgar and H. Thoenen (1982). "Purification of a new neurotrophic factor from mammalian brain." Embo j **1**(5): 549-553.
- Belvederi Murri, M., P. Ekkekakis, M. Magagnoli, D. Zampogna, S. Cattedra, L. Capobianco, G. Serafini, P. Calcagno, S. Zanetidou and M. Amore (2019). "Physical Exercise in Major Depression: Reducing the Mortality Gap While Improving Clinical Outcomes." Frontiers in Psychiatry **9**(762).
- Berchtold, N. C., J. P. Kesslak, C. J. Pike, P. A. Adlard and C. W. Cotman (2001). "Estrogen and exercise interact to regulate brain-derived neurotrophic factor mRNA and protein expression in the hippocampus." Eur J Neurosci **14**(12): 1992-2002.
- Berger, S., D. P. Wolfner, O. Selbach, H. Alter, G. Erdmann, H. M. Reichardt, A. N. Chepkova, H. Welzl, H. L. Haas, H. P. Lipp and G. Schütz (2006). "Loss of the limbic mineralocorticoid receptor impairs behavioral plasticity." Proc Natl Acad Sci U S A **103**(1): 195-200.
- Bi, X., J. Proulx and C. M. Aldwin (2016). "Stress-related growth." Encyclopedia Ment. Health: 244-248.
- Binder, D. K. (2007). "Neurotrophins in the dentate gyrus." Prog Brain Res **163**: 371-397.
- Birkett, M. A. (2011). "The Trier Social Stress Test protocol for inducing psychological stress." J Vis Exp(56).

Botchkarev, V. A., M. Metz, N. V. Botchkareva, P. Welker, M. Lommatzsch, H. Renz and R. Paus (1999). "Brain-derived neurotrophic factor, neurotrophin-3, and neurotrophin-4 act as "epitheliotrophins" in murine skin." Lab Invest **79**(5): 557-572.

Bouter, Y., M. M. Brzózka, R. Rygula, F. Pahlisch, F. M. Leweke, U. Havemann-Reinecke and C. Rohleder (2020). "Chronic Psychosocial Stress Causes Increased Anxiety-Like Behavior and Alters Endocannabinoid Levels in the Brain of C57Bl/6J Mice." Cannabis Cannabinoid Res **5**(1): 51-61.

Bowman, R. E., K. D. Beck and V. N. Luine (2003). "Chronic stress effects on memory: sex differences in performance and monoaminergic activity." Horm Behav **43**(1): 48-59.

Bremner, J. D. (2002). "Neuroimaging studies in post-traumatic stress disorder." Curr Psychiatry Rep **4**(4): 254-263.

Brenner, B. (2018). Physiologie. H.-C. Pape, S. Silbernagl and A. Kurtz. Stuttgart.

Brosschot, J. F., R. J. Benschop, G. L. Godaert, M. B. de Smet, M. Olf, C. J. Heijnen and R. E. Ballieux (1992). "Effects of experimental psychological stress on distribution and function of peripheral blood cells." Psychosom Med **54**(4): 394-406.

Brunoni, A. R., M. Lopes and F. Fregni (2008). "A systematic review and meta-analysis of clinical studies on major depression and BDNF levels: implications for the role of neuroplasticity in depression." Int J Neuropsychopharmacol **11**(8): 1169-1180.

Butte, M. J., P. K. Hwang, W. C. Mobley and R. J. Fletterick (1998). "Crystal structure of neurotrophin-3 homodimer shows distinct regions are used to bind its receptors." Biochemistry **37**(48): 16846-16852.

Buwalda, B., M. H. Kole, A. H. Veenema, M. Huininga, S. F. de Boer, S. M. Korte and J. M. Koolhaas (2005). "Long-term effects of social stress on brain and behavior: a focus on hippocampal functioning." Neurosci Biobehav Rev **29**(1): 83-97.

Cabib, S. and S. Puglisi-Allegra (1994). "Opposite responses of mesolimbic dopamine system to controllable and uncontrollable aversive experiences." J Neurosci **14**(5 Pt 2): 3333-3340.

Cameron, H. A. and E. Gould (1994). "Adult neurogenesis is regulated by adrenal steroids in the dentate gyrus." Neuroscience **61**(2): 203-209.

Carbone, D. L. and R. J. Handa (2013). "Sex and stress hormone influences on the expression and activity of brain-derived neurotrophic factor." Neuroscience **239**: 295-303.

Cardenas-Aguayo Mdel, C., S. F. Kazim, I. Grundke-Iqbal and K. Iqbal (2013). "Neurogenic and neurotrophic effects of BDNF peptides in mouse hippocampal primary neuronal cell cultures." PLoS One **8**(1): e53596.

Cartwright, M., A. M. Mikheev and G. Heinrich (1994). "Expression of neurotrophin genes in human fibroblasts: differential regulation of the brain-derived neurotrophic factor gene." Int J Dev Neurosci **12**(8): 685-693.

Causing, C. G., A. Gloster, R. Aloyz, S. X. Bamji, E. Chang, J. Fawcett, G. Kuchel and F. D. Miller (1997). "Synaptic innervation density is regulated by neuron-derived BDNF." Neuron **18**(2): 257-267.

Chao, M. V. and M. Bothwell (2002). "Neurotrophins: to cleave or not to cleave." Neuron **33**(1): 9-12.

Chen, Z. Y., D. Jing, K. G. Bath, A. Ieraci, T. Khan, C. J. Siao, D. G. Herrera, M. Toth, C. Yang, B. S. McEwen, B. L. Hempstead and F. S. Lee (2006). "Genetic variant BDNF (Val66Met) polymorphism alters anxiety-related behavior." Science **314**(5796): 140-143.

Chhatwal, J. P., L. Stanek-Rattiner, M. Davis and K. J. Ressler (2006). "Amygdala BDNF signaling is required for consolidation but not encoding of extinction." Nat Neurosci **9**(7): 870-872.

Chu, B., K. Marwaha, T. Sanvictores and D. Ayers (2024). Physiology, Stress Reaction. StatPearls. Treasure Island (FL) ineligible companies. Disclosure: Komal Marwaha declares no relevant financial relationships with ineligible companies. Disclosure: Terrence Sanvictores declares no relevant financial relationships with ineligible companies. Disclosure: Derek Ayers declares no relevant financial relationships with ineligible companies., StatPearls Publishing

Copyright © 2024, StatPearls Publishing LLC.

Chung, E. K., Z. X. Bian, H. X. Xu and J. J. Sung (2009). "Neonatal maternal separation increases brain-derived neurotrophic factor and tyrosine kinase receptor B expression in the descending pain modulatory system." Neurosignals **17**(3): 213-221.

Cole, T. J., J. V. Freeman and M. A. Preece (1995). "Body mass index reference curves for the UK, 1990." Archives of Disease in Childhood **73**(1): 25-29.

Coppola, V., C. A. Barrick, E. A. Southon, A. Celeste, K. Wang, B. Chen, E.-B. Haddad, J. Yin, A. Nussenzweig, A. Subramaniam and L. Tessarollo (2004). "Ablation of TrkA function in the immune system causes B cell abnormalities." Development **131**(20): 5185-5195.

Cotman, C. W. and N. C. Berchtold (2002). "Exercise: a behavioral intervention to enhance brain health and plasticity." Trends Neurosci **25**(6): 295-301.

Daskalakis, N. P., E. R. De Kloet, R. Yehuda, D. Malaspina and T. M. Kranz (2015). "Early Life Stress Effects on Glucocorticoid-BDNF Interplay in the Hippocampus." Front Mol Neurosci **8**: 68.

Datson, N. A., J. van der Perk, E. R. de Kloet and E. Vreugdenhil (2001). "Identification of corticosteroid-responsive genes in rat hippocampus using serial analysis of gene expression." Eur J Neurosci **14**(4): 675-689.

David, D. J., B. A. Samuels, Q. Rainer, J. W. Wang, D. Marsteller, I. Mendez, M. Drew, D. A. Craig, B. P. Guiard, J. P. Guilloux, R. P. Artymyshyn, A. M. Gardier, C. Gerald, I. A. Antonijevic, E. D. Leonardo and R. Hen (2009). "Neurogenesis-dependent and -independent effects of fluoxetine in an animal model of anxiety/depression." Neuron **62**(4): 479-493.

Dayas, C. V., K. M. Buller, J. W. Crane, Y. Xu and T. A. Day (2001). "Stressor categorization: acute physical and psychological stressors elicit distinctive recruitment patterns in the amygdala and in medullary noradrenergic cell groups." Eur J Neurosci **14**(7): 1143-1152.

de Kloet, E. R. and M. Joëls (2017). "Brain mineralocorticoid receptor function in control of salt balance and stress-adaptation." Physiol Behav **178**: 13-20.

de Kloet, E. R., M. Joëls and F. Holsboer (2005). "Stress and the brain: from adaptation to disease." Nat Rev Neurosci **6**(6): 463-475.

Dechant, G. and H. Neumann (2002). "Neurotrophins." Adv Exp Med Biol **513**: 303-334.

Diamond, D. M., M. C. Bennett, M. Fleshner and G. M. Rose (1992). "Inverted-U relationship between the level of peripheral corticosterone and the magnitude of hippocampal primed burst potentiation." Hippocampus **2**(4): 421-430.

Diamond, D. M., C. R. Park and J. C. Woodson (2004). "Stress generates emotional memories and retrograde amnesia by inducing an endogenous form of hippocampal LTP." Hippocampus **14**(3): 281-291.

Dickerson, S. S. and M. E. Kemeny (2004). "Acute stressors and cortisol responses: a theoretical integration and synthesis of laboratory research." Psychol Bull **130**(3): 355-391.

Dieni, S., T. Matsumoto, M. Dekkers, S. Rauskolb, M. S. Ionescu, R. Deogracias, E. D. Gundelfinger, M. Kojima, S. Nestel, M. Frotscher and Y. A. Barde (2012). "BDNF and its pro-peptide are stored in presynaptic dense core vesicles in brain neurons." J Cell Biol **196**(6): 775-788.

Dobry, Y., M. D. Braquehais and L. Sher (2013). "Bullying, psychiatric pathology and suicidal behavior." Int J Adolesc Med Health **25**(3): 295-299.

Donovan, M. J., R. C. Miranda, R. Kraemer, T. A. McCaffrey, L. Tessarollo, D. Mahadeo, S. Sharif, D. R. Kaplan, P. Tsoulfas, L. Parada and et al. (1995). "Neurotrophin and neurotrophin receptors in vascular smooth muscle cells. Regulation of expression in response to injury." Am J Pathol **147**(2): 309-324.

Döring, N. and J. Bortz (2006). Forschungsmethoden und Evaluation. Heidelberg.

Dreimüller, N., K. F. Schlicht, S. Wagner, D. Peetz, L. Borysenko, C. Hiemke, K. Lieb and A. Tadić (2012). "Early reactions of brain-derived neurotrophic factor in plasma (pBDNF) and outcome to acute antidepressant treatment in patients with Major Depression." Neuropharmacology **62**(1): 264-269.

Duan, W., Z. Guo, H. Jiang, M. Ware, X. J. Li and M. P. Mattson (2003). "Dietary restriction normalizes glucose metabolism and BDNF levels, slows disease progression, and increases survival in huntingtin mutant mice." Proc Natl Acad Sci U S A **100**(5): 2911-2916.

Dwivedi, Y. (2009). "Brain-derived neurotrophic factor: role in depression and suicide." Neuropsychiatr Dis Treat **5**: 433-449.

Egan, M. F., M. Kojima, J. H. Callicott, T. E. Goldberg, B. S. Kolachana, A. Bertolino, E. Zaitsev, B. Gold, D. Goldman, M. Dean, B. Lu and D. R. Weinberger (2003). "The BDNF val66met polymorphism affects

activity-dependent secretion of BDNF and human memory and hippocampal function." *Cell* **112**(2): 257-269.

Elkabes, S., E. M. DiCicco-Bloom and I. B. Black (1996). "Brain microglia/macrophages express neurotrophins that selectively regulate microglial proliferation and function." *J Neurosci* **16**(8): 2508-2521.

Erickson, K. I., R. S. Prakash, M. W. Voss, L. Chaddock, S. Heo, M. McLaren, B. D. Pence, S. A. Martin, V. J. Vieira, J. A. Woods, E. McAuley and A. F. Kramer (2010). "Brain-derived neurotrophic factor is associated with age-related decline in hippocampal volume." *J Neurosci* **30**(15): 5368-5375.

Ernfors, P., C. Wetmore, L. Olson and H. Persson (1990). "Identification of cells in rat brain and peripheral tissues expressing mRNA for members of the nerve growth factor family." *Neuron* **5**(4): 511-526.

Ethell, I. M. and D. W. Ethell (2007). "Matrix metalloproteinases in brain development and remodeling: synaptic functions and targets." *J Neurosci Res* **85**(13): 2813-2823.

Faller, H. and H. Lang (2019). *Medizinische Psychologie und Soziologie. Springer-Lehrbuch*. Berlin, Heidelberg.

Fanou, S., R. P. Hammer Jr and E. M. Nikulina (2010). "Short-and long-term effects of intermittent social defeat stress on brain-derived neurotrophic factor expression in mesocorticolimbic brain regions." *Neuroscience* **167**(3): 598-607.

Foltran, R. B. and S. L. Diaz (2016). "BDNF isoforms: a round trip ticket between neurogenesis and serotonin?" *J Neurochem* **138**(2): 204-221.

Franke, G. (2002). *Die Symptom-Checkliste von Derogatis (SCL-90-R) - Deutsche Version - Manual*.

Frey, B., Grathwohl, Keul (1999). "Frey I, Berg A, Grathwohl D, Keul J (1999). *Freiburger Fragebogen zur körperlichen*

Aktivität - Entwicklung, Prüfung und Anwendung. Sozial- und Präventivmedizin. **44**(2): 55-64."

Fujimura, H., C. A. Altar, R. Chen, T. Nakamura, T. Nakahashi, J. Kambayashi, B. Sun and N. N. Tandon (2002). "Brain-derived neurotrophic factor is stored in human platelets and released by agonist stimulation." *Thromb Haemost* **87**(4): 728-734.

Fuller, P. J. (2015). "Novel interactions of the mineralocorticoid receptor." *Mol Cell Endocrinol* **408**: 33-37.

Gall, C. M., U. S. Hess and G. Lynch (1998). "Mapping brain networks engaged by, and changed by, learning." *Neurobiol Learn Mem* **70**(1-2): 14-36.

Gao, L., L. H. Li, R. X. Xing, S. Ou, G. D. Liu, Y. P. Wang, H. Zhang, G. D. Gao and T. H. Wang (2012). "Gastrocnemius-derived BDNF promotes motor function recovery in spinal cord transected rats." *Growth Factors* **30**(3): 167-175.

García-Gutiérrez, M. S., F. Navarrete, A. Aracil, A. Bartoll, I. Martínez-Gras, J. L. Lanciego, G. Rubio and J. Manzanares (2016). "Increased vulnerability to ethanol consumption in adolescent maternal separated mice." *Addict Biol* **21**(4): 847-858.

Garcia, A., B. Steiner, G. Kronenberg, A. Bick-Sander and G. Kempermann (2004). "Age-dependent expression of glucocorticoid- and mineralocorticoid receptors on neural precursor cell populations in the adult murine hippocampus." *Aging Cell* **3**(6): 363-371.

Gartside, S. E., M. M. Leitch and A. H. Young (2003). "Altered glucocorticoid rhythm attenuates the ability of a chronic SSRI to elevate forebrain 5-HT: implications for the treatment of depression." *Neuropsychopharmacology* **28**(9): 1572-1578.

Geerling, J. C. and A. D. Loewy (2009). "Aldosterone in the brain." *Am J Physiol Renal Physiol* **297**(3): F559-576.

Gibon, J. and P. A. Barker (2017). "Neurotrophins and Proneurotrophins: Focus on Synaptic Activity and Plasticity in the Brain." *Neuroscientist* **23**(6): 587-604.

Gideon, A., C. Sauter, J. Fieres, T. Berger, B. Renner and P. H. Wirtz (2020). "Kinetics and Interrelations of the Renin Aldosterone Response to Acute Psychosocial Stress: A Neglected Stress System." *J Clin Endocrinol Metab* **105**(3): e762-773.

Givalois, L., G. Naert, F. Rage, G. Ixart, S. Arancibia and L. Tapia-Arancibia (2004). "A single brain-derived neurotrophic factor injection modifies hypothalamo-pituitary-adrenocortical axis activity in adult male rats." *Mol Cell Neurosci* **27**(3): 280-295.

Godoy, L. D., M. T. Rossignoli, P. Delfino-Pereira, N. Garcia-Cairasco and E. H. de Lima Umeoka (2018). "A Comprehensive Overview on Stress Neurobiology: Basic Concepts and Clinical Implications." *Front Behav Neurosci* **12**: 127.

Goggi, J., I. A. Pullar, S. L. Carney and H. F. Bradford (2002). "Modulation of neurotransmitter release induced by brain-derived neurotrophic factor in rat brain striatal slices in vitro." *Brain Res* **941**(1-2): 34-42.

Gold, S. M., K. H. Schulz, S. Hartmann, M. Mladek, U. E. Lang, R. Hellweg, R. Reer, K. M. Braumann and C. Heesen (2003). "Basal serum levels and reactivity of nerve growth factor and brain-derived neurotrophic factor to standardized acute exercise in multiple sclerosis and controls." *J Neuroimmunol* **138**(1-2): 99-105.

Gonul, A. S., F. Akdeniz, F. Taneli, O. Donat, C. Eker and S. Vahip (2005). "Effect of treatment on serum brain-derived neurotrophic factor levels in depressed patients." *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* **255**(6): 381-386.

Gonzalez, A., G. Moya-Alvarado, C. Gonzalez-Billaut and F. C. Bronfman (2016). "Cellular and molecular mechanisms regulating neuronal growth by brain-derived neurotrophic factor." *Cytoskeleton (Hoboken)* **73**(10): 612-628.

Govindarajan, A., B. S. Rao, D. Nair, M. Trinh, N. Mawjee, S. Tonegawa and S. Chattarji (2006). "Transgenic brain-derived neurotrophic factor expression causes both anxiogenic and antidepressant effects." *Proc Natl Acad Sci U S A* **103**(35): 13208-13213.

Graham, D. L., V. Krishnan, E. B. Larson, A. Graham, S. Edwards, R. K. Bachtell, D. Simmons, L. M. Gent, O. Berton, C. A. Bolanos, R. J. DiLeone, L. F. Parada, E. J. Nestler and D. W. Self (2009). "Tropomyosin-related kinase B in the mesolimbic dopamine system: region-specific effects on cocaine reward." *Biol Psychiatry* **65**(8): 696-701.

Grös, D. F., M. M. Antony, L. J. Simms and R. E. McCabe (2007). "Psychometric properties of the State-Trait Inventory for Cognitive and Somatic Anxiety (STICSA): comparison to the State-Trait Anxiety Inventory (STAI)." *Psychol Assess* **19**(4): 369-381.

Gruenewald, T. L., M. E. Kemeny, N. Aziz and J. L. Fahey (2004). "Acute threat to the social self: shame, social self-esteem, and cortisol activity." *Psychosom Med* **66**(6): 915-924.

Guo, J., Y. Ji, Y. Ding, W. Jiang, Y. Sun, B. Lu and G. Nagappan (2016). "BDNF pro-peptide regulates dendritic spines via caspase-3." *Cell Death Dis* **7**(6): e2264.

Gyorkos, A., M. H. Baker, L. N. Miutz, D. A. Lown, M. A. Jones and L. D. Houghton-Rahrig (2019). "Carbohydrate-restricted Diet and Exercise Increase Brain-derived Neurotrophic Factor and Cognitive Function: A Randomized Crossover Trial." *Cureus* **11**(9): e5604.

Haase, J. and E. Brown (2015). "Integrating the monoamine, neurotrophin and cytokine hypotheses of depression--a central role for the serotonin transporter?" *Pharmacol Ther* **147**: 1-11.

Hauer, D., I. Kaufmann, C. Strewé, I. Briegel, P. Campolongo and G. Schelling (2014). "The role of glucocorticoids, catecholamines and endocannabinoids in the development of traumatic memories and posttraumatic stress symptoms in survivors of critical illness." *Neurobiol Learn Mem* **112**: 68-74.

Hempstead, B. L. (2002). "The many faces of p75NTR." *Curr Opin Neurobiol* **12**(3): 260-267.

Hengesbach, S., J. Hinkelbein, H. Genzwürker, C. Neuhaus, Y. Kollrack and A. Knauß (2019). Venöse Blutentnahme. *Checkliste Medical Skills*. S. Hengesbach, J. Hinkelbein, H. Genzwürker et al., Thieme.

Henze, G. I., S. Zänkert, D. F. Urschler, T. J. Hiltl, B. M. Kudielka, J. C. Pruessner and S. Wüst (2017). "Testing the ecological validity of the Trier Social Stress Test: Association with real-life exam stress." *Psychoneuroendocrinology* **75**: 52-55.

Herman, J. P., D. Adams and C. Prewitt (1995). "Regulatory changes in neuroendocrine stress-integrative circuitry produced by a variable stress paradigm." *Neuroendocrinology* **61**(2): 180-190.

Herman, J. P., H. Figueiredo, N. K. Mueller, Y. Ulrich-Lai, M. M. Ostrander, D. C. Choi and W. E. Cullinan (2003). "Central mechanisms of stress integration: hierarchical circuitry controlling hypothalamo-pituitary-adrenocortical responsiveness." *Front Neuroendocrinol* **24**(3): 151-180.

Herman, J. P. and N. K. Mueller (2006). "Role of the ventral subiculum in stress integration." Behav Brain Res **174**(2): 215-224.

Hermann, R., A. Schaller, D. Lay, W. Bloch, C. Albus and K. Petrowski (2021). "Effect of acute psychosocial stress on the brain-derived neurotrophic factor in humans - a randomized cross within trial." Stress **24**(4): 442-449.

Hollis, F. and M. Kabbaj (2014). "Social defeat as an animal model for depression." Ilar j **55**(2): 221-232.

Holmes, M. C., K. L. French and J. R. Seckl (1995). "Modulation of serotonin and corticosteroid receptor gene expression in the rat hippocampus with circadian rhythm and stress." Brain Res Mol Brain Res **28**(2): 186-192.

Holsboer, F. (2001). "Stress, hypercortisolism and corticosteroid receptors in depression: implications for therapy." J Affect Disord **62**(1-2): 77-91.

Hu, E., H. Du, X. Zhu, L. Wang, S. Shang, X. Wu, H. Lu and X. Lu (2018). "Beta-hydroxybutyrate Promotes the Expression of BDNF in Hippocampal Neurons under Adequate Glucose Supply." Neuroscience **386**: 315-325.

Hu, Z., K. Yuri, H. Ozawa, H. Lu and M. Kawata (1997). "The in vivo time course for elimination of adrenalectomy-induced apoptotic profiles from the granule cell layer of the rat hippocampus." J Neurosci **17**(11): 3981-3989.

Huang, E. J. and L. F. Reichardt (2003). "Trk receptors: roles in neuronal signal transduction." Annu Rev Biochem **72**: 609-642.

Huang, T., K. T. Larsen, M. Ried-Larsen, N. C. Møller and L. B. Andersen (2014). "The effects of physical activity and exercise on brain-derived neurotrophic factor in healthy humans: A review." Scand J Med Sci Sports **24**(1): 1-10.

Hwang, J. J., M. H. Park, S. Y. Choi and J. Y. Koh (2005). "Activation of the Trk signaling pathway by extracellular zinc. Role of metalloproteinases." J Biol Chem **280**(12): 11995-12001.

Ieraci, A., A. Mallei, L. Musazzi and M. Popoli (2015). "Physical exercise and acute restraint stress differentially modulate hippocampal brain-derived neurotrophic factor transcripts and epigenetic mechanisms in mice." Hippocampus **25**(11): 1380-1392.

Jeanneteau, F. and M. V. Chao (2013). "Are BDNF and glucocorticoid activities calibrated?" Neuroscience **239**: 173-195.

Jeanneteau, F., M. J. Garabedian and M. V. Chao (2008). "Activation of Trk neurotrophin receptors by glucocorticoids provides a neuroprotective effect." Proc Natl Acad Sci U S A **105**(12): 4862-4867.

Jeanneteau, F. D., W. M. Lambert, N. Ismaili, K. G. Bath, F. S. Lee, M. J. Garabedian and M. V. Chao (2012). "BDNF and glucocorticoids regulate corticotrophin-releasing hormone (CRH) homeostasis in the hypothalamus." Proc Natl Acad Sci U S A **109**(4): 1305-1310.

Jenniches, I., S. Ternes, O. Albayram, D. M. Otte, K. Bach, L. Bindila, K. Michel, B. Lutz, A. Bilkei-Gorzo and A. Zimmer (2016). "Anxiety, Stress, and Fear Response in Mice With Reduced Endocannabinoid Levels." Biol Psychiatry **79**(10): 858-868.

Kailainathan, S., T. M. Piers, J. H. Yi, S. Choi, M. S. Fahey, E. Borger, F. J. Gunn-Moore, L. O'Neill, M. Lever, D. J. Whitcomb, K. Cho and S. J. Allen (2016). "Activation of a synapse weakening pathway by human Val66 but not Met66 pro-brain-derived neurotrophic factor (proBDNF)." Pharmacol Res **104**: 97-107.

Kanatsou, S., B. C. Fearey, L. E. Kuil, P. J. Lucassen, A. P. Harris, J. R. Seckl, H. Krugers and M. Joels (2015). "Overexpression of Mineralocorticoid Receptors Partially Prevents Chronic Stress-Induced Reductions in Hippocampal Memory and Structural Plasticity." PLoS One **10**(11): e0142012.

Karst, H., S. Berger, M. Turiault, F. Tronche, G. Schütz and M. Joëls (2005). "Mineralocorticoid receptors are indispensable for nongenomic modulation of hippocampal glutamate transmission by corticosterone." Proc Natl Acad Sci U S A **102**(52): 19204-19207.

Kermani, P. and B. Hempstead (2007). "Brain-Derived Neurotrophic Factor: A Newly Described Mediator of Angiogenesis." Trends in Cardiovascular Medicine **17**(4): 140-143.

Kessler, J. P., V. So, J. Choi, C. W. Cotman and F. Gomez-Pinilla (1998). "Learning upregulates brain-derived neurotrophic factor messenger ribonucleic acid: a mechanism to facilitate encoding and circuit maintenance?" *Behav Neurosci* **112**(4): 1012-1019.

Kim, J. J. and D. M. Diamond (2002). "The stressed hippocampus, synaptic plasticity and lost memories." *Nat Rev Neurosci* **3**(6): 453-462.

Kirschbaum, C., B. M. Kudielka, J. Gaab, N. C. Schommer and D. H. Hellhammer (1999). "Impact of gender, menstrual cycle phase, and oral contraceptives on the activity of the hypothalamus-pituitary-adrenal axis." *Psychosom Med* **61**(2): 154-162.

Kirschbaum, C., K. M. Pirke and D. H. Hellhammer (1993). "The 'Trier Social Stress Test'--a tool for investigating psychobiological stress responses in a laboratory setting." *Neuropsychobiology* **28**(1-2): 76-81.

Kirschbaum, C., S. Wüst, H. G. Faig and D. H. Hellhammer (1992). "Heritability of cortisol responses to human corticotropin-releasing hormone, ergometry, and psychological stress in humans." *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* **75**(6): 1526-1530.

Kirtley, A. and K. L. Thomas (2010). "The exclusive induction of extinction is gated by BDNF." *Learn Mem* **17**(12): 612-619.

Kishi, T., Y. Hirooka, T. Nagayama, K. Isegawa, M. Katsuki, K. Takesue and K. Sunagawa (2015). "Calorie restriction improves cognitive decline via up-regulation of brain-derived neurotrophic factor: tropomyosin-related kinase B in hippocampus of obesity-induced hypertensive rats." *Int Heart J* **56**(1): 110-115.

Klaperski, S., B. von Dawans, M. Heinrichs and R. Fuchs (2014). "Effects of a 12-week endurance training program on the physiological response to psychosocial stress in men: a randomized controlled trial." *J Behav Med* **37**(6): 1118-1133.

Kohara, K., A. Kitamura, M. Morishima and T. Tsumoto (2001). "Activity-dependent transfer of brain-derived neurotrophic factor to postsynaptic neurons." *Science* **291**(5512): 2419-2423.

Kreinin, A., S. Lisson, E. Nesher, J. Schneider, J. Bergman, K. Farhat, J. Farah, F. Lejbkowitz, G. Yadid, L. Raskin, I. Koman and A. Pinhasov (2015). "Blood BDNF level is gender specific in severe depression." *PLoS One* **10**(5): e0127643.

Krishnan, V., M. H. Han, D. L. Graham, O. Berton, W. Renthal, S. J. Russo, Q. Laplant, A. Graham, M. Lutter, D. C. Lagace, S. Ghose, R. Reister, P. Tannous, T. A. Green, R. L. Neve, S. Chakravarty, A. Kumar, A. J. Eisch, D. W. Self, F. S. Lee, C. A. Tamminga, D. C. Cooper, H. K. Gershenfeld and E. J. Nestler (2007). "Molecular adaptations underlying susceptibility and resistance to social defeat in brain reward regions." *Cell* **131**(2): 391-404.

Kudielka, B. M., D. H. Hellhammer and C. Kirschbaum (2007). Ten Years of Research with the Trier Social Stress Test--Revisited. *Social neuroscience: Integrating biological and psychological explanations of social behavior*. New York, NY, US, The Guilford Press: 56-83.

Kudielka, B. M., N. C. Schommer, D. H. Hellhammer and C. Kirschbaum (2004). "Acute HPA axis responses, heart rate, and mood changes to psychosocial stress (TSST) in humans at different times of day." *Psychoneuroendocrinology* **29**(8): 983-992.

Kühner, C., C. Bürger, F. Keller and M. Hautzinger (2007). "Reliabilität und Validität des revidierten Beck-Depressionsinventars (BDI-II)." *Der Nervenarzt* **78**(6): 651-656.

Kumamaru, E., T. Numakawa, N. Adachi, Y. Yagasaki, A. Izumi, M. Niyaz, M. Kudo and H. Kunugi (2008). "Glucocorticoid prevents brain-derived neurotrophic factor-mediated maturation of synaptic function in developing hippocampal neurons through reduction in the activity of mitogen-activated protein kinase." *Mol Endocrinol* **22**(3): 546-558.

Laaris, N., S. Haj-Dahmane, M. Hamon and L. Lanfumey (1995). "Glucocorticoid receptor-mediated inhibition by corticosterone of 5-HT_{1A} autoreceptor functioning in the rat dorsal raphe nucleus." *Neuropharmacology* **34**(9): 1201-1210.

Lai, M., K. Horsburgh, S. E. Bae, R. N. Carter, D. J. Stenvers, J. H. Fowler, J. L. Yau, C. E. Gomez-Sanchez, M. C. Holmes, C. J. Kenyon, J. R. Seckl and M. R. Macleod (2007). "Forebrain mineralocorticoid receptor overexpression enhances memory, reduces anxiety and attenuates neuronal loss in cerebral ischaemia." *Eur J Neurosci* **25**(6): 1832-1842.

Lakshminarasimhan, H. and S. Chattarji (2012). "Stress leads to contrasting effects on the levels of brain derived neurotrophic factor in the hippocampus and amygdala." *PLoS One* **7**(1): e30481.

Lambert, W. M., C. F. Xu, T. A. Neubert, M. V. Chao, M. J. Garabedian and F. D. Jeanneteau (2013). "Brain-derived neurotrophic factor signaling rewrites the glucocorticoid transcriptome via glucocorticoid receptor phosphorylation." *Mol Cell Biol* **33**(18): 3700-3714.

Lang, U. E., R. Hellweg and J. Gallinat (2004). "BDNF serum concentrations in healthy volunteers are associated with depression-related personality traits." *Neuropsychopharmacology* **29**(4): 795-798.

Laske, C. and G. W. Eschweiler (2006). "[Brain-derived neurotrophic factor: from nerve growth factor to modulator of brain plasticity in cognitive processes and psychiatric diseases]." *Nervenarzt* **77**(5): 523-537.

Lazarus, R. S. (1974). "Psychological stress and coping in adaptation and illness." *Int J Psychiatry Med* **5**(4): 321-333.

Lazarus, R. S. and A. Monat (1991). *Stress and Coping: an Anthology*. New York, NY.

Lee, J., W. Duan and M. P. Mattson (2002). "Evidence that brain-derived neurotrophic factor is required for basal neurogenesis and mediates, in part, the enhancement of neurogenesis by dietary restriction in the hippocampus of adult mice." *J Neurochem* **82**(6): 1367-1375.

Lee, R., P. Kermani, K. K. Teng and B. L. Hempstead (2001). "Regulation of cell survival by secreted proneurotrophins." *Science* **294**(5548): 1945-1948.

Leidy, N. K. (1989). "A physiological analysis of stress and chronic illness." *J Adv Nurs* **14**(10): 868-876.

Leistner, C. and A. Menke (2020). "Hypothalamic-pituitary-adrenal axis and stress." *Handb Clin Neurol* **175**: 55-64.

Lindvall, O., P. Ernfors, J. Bengzon, Z. Kokaia, M. L. Smith, B. K. Siesjö and H. Persson (1992). "Differential regulation of mRNAs for nerve growth factor, brain-derived neurotrophic factor, and neurotrophin 3 in the adult rat brain following cerebral ischemia and hypoglycemic coma." *Proc Natl Acad Sci U S A* **89**(2): 648-652.

Linz, R., L. Puhmann, F. Apostolakou, E. Mantzou, I. Papassotiriou, G. Chrousos, V. Engert and T. Singer (2019). "Acute psychosocial stress increases serum BDNF levels: an antagonistic relation to cortisol but no group differences after mental training." *Neuropsychopharmacology* **44**(10): 1797-1804.

Linz, R., L. M. C. Puhmann, F. Apostolakou, E. Mantzou, I. Papassotiriou, G. P. Chrousos, V. Engert and T. Singer (2019). "Acute psychosocial stress increases serum BDNF levels: an antagonistic relation to cortisol but no group differences after mental training." *Neuropsychopharmacology* **44**(10): 1797-1804.

Lippmann, M., A. Bress, C. B. Nemeroff, P. M. Plotsky and L. M. Monteggia (2007). "Long-term behavioural and molecular alterations associated with maternal separation in rats." *Eur J Neurosci* **25**(10): 3091-3098.

Liston, C. and W. B. Gan (2011). "Glucocorticoids are critical regulators of dendritic spine development and plasticity in vivo." *Proc Natl Acad Sci U S A* **108**(38): 16074-16079.

Lommatzsch, M., A. Braun, A. Mannsfeldt, V. A. Botchkarev, N. V. Botchkareva, R. Paus, A. Fischer, G. R. Lewin and H. Renz (1999). "Abundant production of brain-derived neurotrophic factor by adult visceral epithelia. Implications for paracrine and target-derived Neurotrophic functions." *Am J Pathol* **155**(4): 1183-1193.

Lommatzsch, M., D. Zingler, K. Schuhbaeck, K. Schloetcke, C. Zingler, P. Schuff-Werner and J. C. Virchow (2005). "The impact of age, weight and gender on BDNF levels in human platelets and plasma." *Neurobiol Aging* **26**(1): 115-123.

Lommatzsch, M., D. Zingler, K. Schuhbaeck, K. Schloetcke, C. Zingler, P. Schuff-Werner and J. C. Virchow (2005). "The impact of age, weight and gender on BDNF levels in human platelets and plasma." *Neurobiology of Aging* **26**(1): 115-123.

Lu, B. (2003). "BDNF and activity-dependent synaptic modulation." *Learn Mem* **10**(2): 86-98.

Lu, B., P. T. Pang and N. H. Woo (2005). "The yin and yang of neurotrophin action." *Nat Rev Neurosci* **6**(8): 603-614.

Lupien, S. J., F. Maheu, M. Tu, A. Fiocco and T. E. Schramek (2007). "The effects of stress and stress hormones on human cognition: Implications for the field of brain and cognition." Brain Cogn **65**(3): 209-237.

Lutz, B., G. Marsicano, R. Maldonado and C. J. Hillard (2015). "The endocannabinoid system in guarding against fear, anxiety and stress." Nat Rev Neurosci **16**(12): 705-718.

Lykissas, M. G., A. K. Batistatou, K. A. Charalabopoulos and A. E. Beris (2007). "The role of neurotrophins in axonal growth, guidance, and regeneration." Curr Neurovasc Res **4**(2): 143-151.

Magariños, A. M., C. J. Li, J. Gal Toth, K. G. Bath, D. Jing, F. S. Lee and B. S. McEwen (2011). "Effect of brain-derived neurotrophic factor haploinsufficiency on stress-induced remodeling of hippocampal neurons." Hippocampus **21**(3): 253-264.

Magariños, A. M. and B. S. McEwen (1995). "Stress-induced atrophy of apical dendrites of hippocampal CA3c neurons: involvement of glucocorticoid secretion and excitatory amino acid receptors." Neuroscience **69**(1): 89-98.

Magariños, A. M., B. S. McEwen, G. Flügge and E. Fuchs (1996). "Chronic psychosocial stress causes apical dendritic atrophy of hippocampal CA3 pyramidal neurons in subordinate tree shrews." J Neurosci **16**(10): 3534-3540.

Marmigère, F., L. Givalois, F. Rage, S. Arancibia and L. Tapia-Arancibia (2003). "Rapid induction of BDNF expression in the hippocampus during immobilization stress challenge in adult rats." Hippocampus **13**(5): 646-655.

Marmigère, F., F. Rage and L. Tapia-Arancibia (2001). "Regulation of brain-derived neurotrophic factor transcripts by neuronal activation in rat hypothalamic neurons." J Neurosci Res **66**(3): 377-389.

Martin, S. J., P. D. Grimwood and R. G. Morris (2000). "Synaptic plasticity and memory: an evaluation of the hypothesis." Annu Rev Neurosci **23**: 649-711.

Martinowich, K., H. Manji and B. Lu (2007). "New insights into BDNF function in depression and anxiety." Nat Neurosci **10**(9): 1089-1093.

Matsumoto, T., S. Rauskolb, M. Polack, J. Klose, R. Kolbeck, M. Korte and Y. A. Barde (2008). "Biosynthesis and processing of endogenous BDNF: CNS neurons store and secrete BDNF, not pro-BDNF." Nat Neurosci **11**(2): 131-133.

Matthews, V. B., M. B. Aström, M. H. Chan, C. R. Bruce, K. S. Krabbe, O. Prelovsek, T. Akerström, C. Yfanti, C. Broholm, O. H. Mortensen, M. Penkowa, P. Hojman, A. Zankari, M. J. Watt, H. Bruunsgaard, B. K. Pedersen and M. A. Febbraio (2009). "Brain-derived neurotrophic factor is produced by skeletal muscle cells in response to contraction and enhances fat oxidation via activation of AMP-activated protein kinase." Diabetologia **52**(7): 1409-1418.

Mattson, M. P., W. Duan, R. Wan and Z. Guo (2004). "Prophylactic activation of neuroprotective stress response pathways by dietary and behavioral manipulations." NeuroRx **1**(1): 111-116.

McAllister, A. K., L. C. Katz and D. C. Lo (1999). "Neurotrophins and synaptic plasticity." Annu Rev Neurosci **22**: 295-318.

McDonald, N. Q., R. Lapatto, J. Murray-Rust, J. Gunning, A. Wlodawer and T. L. Blundell (1991). "New protein fold revealed by a 2.3-Å resolution crystal structure of nerve growth factor." Nature **354**(6352): 411-414.

McEwen, B. S. (2005). "Glucocorticoids, depression, and mood disorders: structural remodeling in the brain." Metabolism **54**(5 Suppl 1): 20-23.

McEwen, B. S. (2007). "Physiology and neurobiology of stress and adaptation: central role of the brain." Physiol Rev **87**(3): 873-904.

McEwen, B. S., N. P. Bowles, J. D. Gray, M. N. Hill, R. G. Hunter, I. N. Karatsoreos and C. Nasca (2015). "Mechanisms of stress in the brain." Nat Neurosci **18**(10): 1353-1363.

McEwen, B. S. and J. C. Wingfield (2003). "The concept of allostasis in biology and biomedicine." Horm Behav **43**(1): 2-15.

Meng, D., T. Wu, U. Rao, C. S. North, H. Xiao, M. A. Javors and B. Adinoff (2011). "Serum NPY and BDNF response to a behavioral stressor in alcohol-dependent and healthy control participants." Psychopharmacology **218**: 59-67.

Meng, D., T. Wu, U. Rao, C. S. North, H. Xiao, M. A. Javors and B. Adinoff (2011). "Serum NPY and BDNF response to a behavioral stressor in alcohol-dependent and healthy control participants." Psychopharmacology (Berl) **218**(1): 59-67.

Micale, V. and F. Drago (2018). "Endocannabinoid system, stress and HPA axis." Eur J Pharmacol **834**: 230-239.

Micale, V., J. Kucerova and A. Sulcova (2013). "Leading compounds for the validation of animal models of psychopathology." Cell Tissue Res **354**(1): 309-330.

Miki, T., T. Yokoyama, T. Kusaka, S. Suzuki, K. Ohta, K. Warita, Z. Y. Wang, M. Ueki, K. Sumitani, F. P. Bellinger, M. Tamai, J. Q. Liu, T. Yakura and Y. Takeuchi (2014). "Early postnatal repeated maternal deprivation causes a transient increase in OMPg and BDNF in rat cerebellum suggesting precocious myelination." J Neurol Sci **336**(1-2): 62-67.

Mirescu, C. and E. Gould (2006). "Stress and adult neurogenesis." Hippocampus **16**(3): 233-238.

Mitra, R., D. Ferguson and R. M. Sapolsky (2009). "Mineralocorticoid receptor overexpression in basolateral amygdala reduces corticosterone secretion and anxiety." Biol Psychiatry **66**(7): 686-690.

Monder, C. (1991). "Corticosteroids, receptors, and the organ-specific functions of 11 beta-hydroxysteroid dehydrogenase." Faseb j **5**(15): 3047-3054.

Mowla, S. J., H. F. Farhadi, S. Pareek, J. K. Atwal, S. J. Morris, N. G. Seidah and R. A. Murphy (2001). "Biosynthesis and post-translational processing of the precursor to brain-derived neurotrophic factor." J Biol Chem **276**(16): 12660-12666.

Mühlberger, A., M. Andreatta, H. Ewald, E. Glotzbach-Schoon, C. Tröger, C. Baumann, A. Reif, J. Deckert and P. Pauli (2014). "The BDNF Val66Met polymorphism modulates the generalization of cued fear responses to a novel context." Neuropsychopharmacology **39**(5): 1187-1195.

Murer, M. G., Q. Yan and R. Raisman-Vozari (2001). "Brain-derived neurotrophic factor in the control human brain, and in Alzheimer's disease and Parkinson's disease." Prog Neurobiol **63**(1): 71-124.

Musazzi, L. and J. Marrocco (2016). "The Many Faces of Stress: Implications for Neuropsychiatric Disorders." Neural Plast **2016**: 8389737.

Naert, G., G. Ixart, L. Tapia-Arancibia and L. Givalois (2006). "Continuous i.c.v. infusion of brain-derived neurotrophic factor modifies hypothalamic-pituitary-adrenal axis activity, locomotor activity and body temperature rhythms in adult male rats." Neuroscience **139**(2): 779-789.

Neeper, S. A., F. Gómez-Pinilla, J. Choi and C. Cotman (1995). "Exercise and brain neurotrophins." Nature **373**(6510): 109.

Nemoto, K., K. Fukamachi, F. Nemoto, S. Miyata, M. Hamada, Y. Nakamura, E. Senba and T. Ueyama (1998). "Gene expression of neurotrophins and their receptors in cultured rat vascular smooth muscle cells." Biochem Biophys Res Commun **245**(1): 284-288.

Nestler, E. J., M. Barrot, R. J. DiLeone, A. J. Eisch, S. J. Gold and L. M. Monteggia (2002). "Neurobiology of depression." Neuron **34**(1): 13-25.

Nettiksimmons, J., E. M. Simonsick, T. Harris, S. Satterfield, C. Rosano and K. Yaffe (2014). "The associations between serum brain-derived neurotrophic factor, potential confounders, and cognitive decline: a longitudinal study." PLoS One **9**(3): e91339.

Neurath, M. F. and K. Akat (2018). Legen peripherer Verweilkanülen. Checkliste Anamnese und klinische Untersuchung. F. Neurath and A. W. Lohse, Georg Thieme Verlag.

Ney, L., K. Felmingham, D. S. Nichols and A. Matthews (2020). "Brain-derived neurotrophic factor and cortisol levels negatively predict working memory performance in healthy males." Neurobiol Learn Mem **175**: 107308.

Nichol, K., S. P. Deeny, J. Seif, K. Camaclang and C. W. Cotman (2009). "Exercise improves cognition and hippocampal plasticity in APOE epsilon4 mice." Alzheimers Dement **5**(4): 287-294.

Nicolaides, N. C., E. Kyratzi, A. Lamprokostopoulou, G. P. Chrousos and E. Charmandari (2015). "Stress, the stress system and the role of glucocorticoids." Neuroimmunomodulation **22**(1-2): 6-19.

Ninan, P. T., R. C. Shelton, W. Bao and C. J. Guico-Pabia (2014). "BDNF, interleukin-6, and salivary cortisol levels in depressed patients treated with desvenlafaxine." Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry **48**: 86-91.

Noble, E. E., C. J. Billington, C. M. Kotz and C. Wang (2011). "The lighter side of BDNF." Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol **300**(5): R1053-1069.

Notaras, M. and M. van den Buuse (2020). "Neurobiology of BDNF in fear memory, sensitivity to stress, and stress-related disorders." Mol Psychiatry.

Numakawa, T., H. Odaka and N. Adachi (2017). "Actions of Brain-Derived Neurotrophic Factor and Glucocorticoid Stress in Neurogenesis." International Journal of Molecular Sciences **18**(11): 2312.

O'Leary, P. D. and R. A. Hughes (2003). "Design of potent peptide mimetics of brain-derived neurotrophic factor." J Biol Chem **278**(28): 25738-25744.

Oitzl, M. S. and E. R. de Kloet (1992). "Selective corticosteroid antagonists modulate specific aspects of spatial orientation learning." Behav Neurosci **106**(1): 62-71.

Okuno, H., W. Tokuyama, Y. X. Li, T. Hashimoto and Y. Miyashita (1999). "Quantitative evaluation of neurotrophin and trk mRNA expression in visual and limbic areas along the occipito-temporo-hippocampal pathway in adult macaque monkeys." J Comp Neurol **408**(3): 378-398.

Ozan, E., H. Okur, C. Eker, O. D. Eker, A. S. Gönül and N. Akarsu (2010). "The effect of depression, BDNF gene val66met polymorphism and gender on serum BDNF levels." Brain Res Bull **81**(1): 61-65.

Pace, T. W., T. C. Mletzko, O. Alagbe, D. L. Musselman, C. B. Nemeroff, A. H. Miller and C. M. Heim (2006). "Increased stress-induced inflammatory responses in male patients with major depression and increased early life stress." Am J Psychiatry **163**(9): 1630-1633.

Pan, W., W. A. Banks, M. B. Fasold, J. Bluth and A. J. Kastin (1998). "Transport of brain-derived neurotrophic factor across the blood-brain barrier." Neuropharmacology **37**(12): 1553-1561.

Pang, P., H. Teng, E. Zaitsev, N. Woo, K. Sakata, S. Zhen, K. Teng, W.-H. Yung, B. Hempstead and B. Lu (2004). "Cleavage of proBDNF by tPA/Plasmin Is Essential for Long-Term Hippocampal Plasticity." Science (New York, N.Y.) **306**: 487-491.

Pang, P. T., H. K. Teng, E. Zaitsev, N. T. Woo, K. Sakata, S. Zhen, K. K. Teng, W. H. Yung, B. L. Hempstead and B. Lu (2004). "Cleavage of proBDNF by tPA/plasmin is essential for long-term hippocampal plasticity." Science **306**(5695): 487-491.

Park, C. L. (2013). "The meaning making model: A framework for understanding meaning, spirituality, and stress-related growth in health psychology." European Health Psychologist **15**(2): 40-47.

Park, C. L., L. H. Cohen and R. L. Murch (1996). "Assessment and prediction of stress-related growth." Journal of personality **64**(1): 71-105.

Park, H. and M. M. Poo (2013). "Neurotrophin regulation of neural circuit development and function." Nat Rev Neurosci **14**(1): 7-23.

Park, H., A. Popescu and M. M. Poo (2014). "Essential role of presynaptic NMDA receptors in activity-dependent BDNF secretion and corticostriatal LTP." Neuron **84**(5): 1009-1022.

Parker, L., J. Eugene, D. Farber, E. Lifrak, M. Lai and G. Juler (1985). "Dissociation of adrenal androgen and cortisol levels in acute stress." Horm Metab Res **17**(4): 209-212.

Paschke, R. (2019). Die Sekretion vieler Hormone erfolgt rhythmisch. Physiologie. H.-C. Pape, A. Kurtz and S. Silbernagl, Georg Thieme Verlag.

Pascual-Le Tallec, L. and M. Lombès (2005). "The mineralocorticoid receptor: a journey exploring its diversity and specificity of action." Mol Endocrinol **19**(9): 2211-2221.

Patapoutian, A. and L. F. Reichardt (2001). "Trk receptors: mediators of neurotrophin action." Current Opinion in Neurobiology **11**(3): 272-280.

Patel, P. D., J. F. Lopez, D. M. Lyons, S. Burke, M. Wallace and A. F. Schatzberg (2000). "Glucocorticoid and mineralocorticoid receptor mRNA expression in squirrel monkey brain." J Psychiatr Res **34**(6): 383-392.

Pavlidis, C., S. Ogawa, A. Kimura and B. S. McEwen (1996). "Role of adrenal steroid mineralocorticoid and glucocorticoid receptors in long-term potentiation in the CA1 field of hippocampal slices." Brain Res **738**(2): 229-235.

Pelleymounter, M. A., M. J. Cullen and C. L. Wellman (1995). "Characteristics of BDNF-induced weight loss." Exp Neurol **131**(2): 229-238.

Pencea, V., K. D. Bingaman, S. J. Wiegand and M. B. Luskin (2001). "Infusion of brain-derived neurotrophic factor into the lateral ventricle of the adult rat leads to new neurons in the parenchyma of the striatum, septum, thalamus, and hypothalamus." J Neurosci **21**(17): 6706-6717.

Peters, J., L. M. Dieppa-Perea, L. M. Melendez and G. J. Quirk (2010). "Induction of fear extinction with hippocampal-infralimbic BDNF." Science **328**(5983): 1288-1290.

Petrowski, K., G. B. Wintermann, C. Kirschbaum and S. R. Bornstein (2012). "Dissociation between ACTH and cortisol response in DEX-CRH test in patients with panic disorder." Psychoneuroendocrinology **37**(8): 1199-1208.

Pezawas, L., B. A. Verchinski, V. S. Mattay, J. H. Callicott, B. S. Kolachana, R. E. Straub, M. F. Egan, A. Meyer-Lindenberg and D. R. Weinberger (2004). "The brain-derived neurotrophic factor val66met polymorphism and variation in human cortical morphology." J Neurosci **24**(45): 10099-10102.

Pezet, S., M. Malcangio and S. B. McMahon (2002). "BDNF: a neuromodulator in nociceptive pathways?" Brain Res Brain Res Rev **40**(1-3): 240-249.

Poo, M. M. (2001). "Neurotrophins as synaptic modulators." Nat Rev Neurosci **2**(1): 24-32.

Preti, A., M. G. Carta and D. R. Petretto (2019). "Factor structure models of the SCL-90-R: Replicability across community samples of adolescents." Psychiatry Res **272**: 491-498.

Pryce, C. R. and E. Fuchs (2017). "Chronic psychosocial stressors in adulthood: Studies in mice, rats and tree shrews." Neurobiol Stress **6**: 94-103.

Quirk, G. J. and D. Mueller (2008). "Neural mechanisms of extinction learning and retrieval." Neuropsychopharmacology **33**(1): 56-72.

Radiske, A., J. I. Rossato, C. A. Köhler, M. C. Gonzalez, J. H. Medina and M. Cammarota (2015). "Requirement for BDNF in the reconsolidation of fear extinction." J Neurosci **35**(16): 6570-6574.

Radley, J. J., A. B. Rocher, A. Rodriguez, D. B. Ehlenberger, M. Dammann, B. S. McEwen, J. H. Morrison, S. L. Wearne and P. R. Hof (2008). "Repeated stress alters dendritic spine morphology in the rat medial prefrontal cortex." J Comp Neurol **507**(1): 1141-1150.

Rage, F., L. Givalois, F. Marmigère, L. Tapia-Arancibia and S. Arancibia (2002). "Immobilization stress rapidly modulates BDNF mRNA expression in the hypothalamus of adult male rats." Neuroscience **112**(2): 309-318.

Rage, F., L. Givalois, F. Marmigère, L. Tapia-Arancibia and S. Arancibia (2002). "Immobilization stress rapidly modulates BDNF mRNA expression in the hypothalamus of adult male rats." Neuroscience **112**(2): 309-318.

Raison, C. L., L. Capuron and A. H. Miller (2006). "Cytokines sing the blues: inflammation and the pathogenesis of depression." Trends Immunol **27**(1): 24-31.

Rasmussen, P., P. Brassard, H. Adser, M. V. Pedersen, L. Leick, E. Hart, N. H. Secher, B. K. Pedersen and H. Pilegaard (2009). "Evidence for a release of brain-derived neurotrophic factor from the brain during exercise." Exp Physiol **94**(10): 1062-1069.

Rattiner, L. M., M. Davis and K. J. Ressler (2004). "Differential regulation of brain-derived neurotrophic factor transcripts during the consolidation of fear learning." Learn Mem **11**(6): 727-731.

Reader, B. F., B. L. Jarrett, D. B. McKim, E. S. Wohleb, J. P. Godbout and J. F. Sheridan (2015). "Peripheral and central effects of repeated social defeat stress: monocyte trafficking, microglial activation, and anxiety." Neuroscience **289**: 429-442.

Récamiar-Carballo, S., E. Estrada-Camarena and C. López-Rubalcava (2017). "Maternal separation induces long-term effects on monoamines and brain-derived neurotrophic factor levels on the frontal cortex, amygdala, and hippocampus: differential effects after a stress challenge." Behav Pharmacol **28**(7): 545-557.

Reichardt, L. F. (2006). "Neurotrophin-regulated signalling pathways." Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci **361**(1473): 1545-1564.

Revest, J. M., A. Le Roux, V. Roullot-Lacarrière, N. Kaouane, M. Vallée, F. Kasanetz, F. Rougé-Pont, F. Tronche, A. Desmedt and P. V. Piazza (2014). "BDNF-TrkB signaling through Erk1/2 MAPK phosphorylation mediates the enhancement of fear memory induced by glucocorticoids." Mol Psychiatry **19**(9): 1001-1009.

Ribasés, M., M. Gratacòs, L. Armengol, R. de Cid, A. Badía, L. Jiménez, R. Solano, J. Vallejo, F. Fernández and X. Estivill (2003). "Met66 in the brain-derived neurotrophic factor (BDNF) precursor is associated with anorexia nervosa restrictive type." *Mol Psychiatry* **8**(8): 745-751.

Rimmele, U., R. Seiler, B. Marti, P. H. Wirtz, U. Ehler and M. Heinrichs (2009). "The level of physical activity affects adrenal and cardiovascular reactivity to psychosocial stress." *Psychoneuroendocrinology* **34**(2): 190-198.

Robinson, R. C., C. Radziejewski, D. I. Stuart and E. Y. Jones (1995). "Structure of the brain-derived neurotrophic factor/neurotrophin 3 heterodimer." *Biochemistry* **34**(13): 4139-4146.

Rohleder, N. and C. Kirschbaum (2006). "The hypothalamic-pituitary-adrenal (HPA) axis in habitual smokers." *Int J Psychophysiol* **59**(3): 236-243.

Rojas Vega, S., H. K. Strüder, B. Vera Wahrmann, A. Schmidt, W. Bloch and W. Hollmann (2006). "Acute BDNF and cortisol response to low intensity exercise and following ramp incremental exercise to exhaustion in humans." *Brain Res* **1121**(1): 59-65.

Rom, O. and A. Z. Reznick (2016). "The Stress Reaction: A Historical Perspective." *Adv Exp Med Biol* **905**: 1-4.

Rosmond, R., M. F. Dallman and P. Björntorp (1998). "Stress-related cortisol secretion in men: relationships with abdominal obesity and endocrine, metabolic and hemodynamic abnormalities." *J Clin Endocrinol Metab* **83**(6): 1853-1859.

Roth, T. L., F. D. Lubin, A. J. Funk and J. D. Sweatt (2009). "Lasting epigenetic influence of early-life adversity on the BDNF gene." *Biol Psychiatry* **65**(9): 760-769.

Rumajogee, P., A. Madeira, D. Vergé, M. Hamon and M. C. Miquel (2002). "Up-regulation of the neuronal serotonergic phenotype in vitro: BDNF and cAMP share Trk B-dependent mechanisms." *J Neurochem* **83**(6): 1525-1528.

Sandi, C. (2004). "Stress, cognitive impairment and cell adhesion molecules." *Nat Rev Neurosci* **5**(12): 917-930.

Santarelli, L., M. Saxe, C. Gross, A. Surget, F. Battaglia, S. Dulawa, N. Weisstaub, J. Lee, R. Duman, O. Arancio, C. Belzung and R. Hen (2003). "Requirement of hippocampal neurogenesis for the behavioral effects of antidepressants." *Science* **301**(5634): 805-809.

Sapolsky, R. M. (2001). "Depression, antidepressants, and the shrinking hippocampus." *Proc Natl Acad Sci U S A* **98**(22): 12320-12322.

Sapolsky, R. M. (2002). "Chickens, eggs and hippocampal atrophy." *Nat Neurosci* **5**(11): 1111-1113.

Sartini, S., F. Bartolini, P. Ambrogini, M. Betti, S. Ciuffoli, D. Lattanzi, M. Di Palma and R. Cuppini (2013). "Motor activity affects adult skeletal muscle re-innervation acting via tyrosine kinase receptors." *Eur J Neurosci* **37**(9): 1394-1403.

Sasi, M., B. Vignoli, M. Canossa and R. Blum (2017). "Neurobiology of local and intercellular BDNF signaling." *Pflugers Arch* **469**(5-6): 593-610.

Scarlsbrick, I. A., E. G. Jones and P. J. Isackson (1993). "Coexpression of mRNAs for NGF, BDNF, and NT-3 in the cardiovascular system of the pre- and postnatal rat." *J Neurosci* **13**(3): 875-893.

Scarpina, F. and S. Tagini (2017). "The Stroop Color and Word Test." *Front Psychol* **8**: 557.

Schilling, T. M., M. Kölsch, M. F. Larra, C. M. Zech, T. D. Blumenthal, C. Frings and H. Schächinger (2013). "For whom the bell (curve) tolls: cortisol rapidly affects memory retrieval by an inverted U-shaped dose-response relationship." *Psychoneuroendocrinology* **38**(9): 1565-1572.

Schmidt, R. F., F. Lang and R. Brandes (2019). *Physiologie des Menschen : mit Pathophysiologie. Springer-Lehrbuch*. Berlin.

Schulz, P. and W. Schlotz (1999). "The Trier Inventory for the Assessment of Chronic Stress (TICS): Scale construction, statistical testing, and validation of the scale work overload." *Diagnostica* **45**: 8-19.

Schwabe, L., L. Haddad and H. Schächinger (2008). "HPA axis activation by a socially evaluated cold-pressor test." *Psychoneuroendocrinology* **33**(6): 890-895.

Schwabe, L., H. Schächinger, E. R. de Kloet and M. S. Oitzl (2010). "Corticosteroids operate as a switch between memory systems." *J Cogn Neurosci* **22**(7): 1362-1372.

Seifert, T., P. Brassard, M. Wissenberg, P. Rasmussen, P. Nordby, B. Stallknecht, H. Adser, A. H. Jakobsen, H. Pilegaard, H. B. Nielsen and N. H. Secher (2010). "Endurance training enhances BDNF release from the human brain." Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol **298**(2): R372-377.

Selye, H. (1950). "Stress and the general adaptation syndrome." Br Med J **1**(4667): 1383-1392.

Sen, S., R. Duman and G. Sanacora (2008). "Serum brain-derived neurotrophic factor, depression, and antidepressant medications: meta-analyses and implications." Biol Psychiatry **64**(6): 527-532.

Sendtner, M., B. Holtmann and R. A. Hughes (1996). "The response of motoneurons to neurotrophins." Neurochem Res **21**(7): 831-841.

Shalev, I., E. Lerer, S. Israel, F. Uzevovsky, I. Gritsenko, D. Mankuta, R. P. Ebstein and M. Kaitz (2009). "BDNF Val66Met polymorphism is associated with HPA axis reactivity to psychological stress characterized by genotype and gender interactions." Psychoneuroendocrinology **34**(3): 382-388.

Sharma, S., R. Graham, R. Rohde and N. A. Ceballos (2017). "Stress-induced change in serum BDNF is related to quantitative family history of alcohol use disorder and age at first alcohol use." Pharmacol Biochem Behav **153**: 12-17.

Sharma, S., R. Graham, R. Rohde and N. A. Ceballos (2017). "Stress-induced change in serum BDNF is related to quantitative family history of alcohol use disorder and age at first alcohol use." Pharmacology Biochemistry and Behavior **153**: 12-17.

Sheline, Y. I., B. L. Mittler and M. A. Mintun (2002). "The hippocampus and depression." Eur Psychiatry **17 Suppl 3**: 300-305.

Sleiman, S. F., J. Henry, R. Al-Haddad, L. El Hayek, E. Abou Haidar, T. Stringer, D. Ulja, S. S. Karuppagounder, E. B. Holson, R. R. Ratan, I. Ninan and M. V. Chao (2016). "Exercise promotes the expression of brain derived neurotrophic factor (BDNF) through the action of the ketone body β -hydroxybutyrate." Elife **5**.

Smith, M. A., S. Makino, R. Kvetnansky and R. M. Post (1995). "Stress and glucocorticoids affect the expression of brain-derived neurotrophic factor and neurotrophin-3 mRNAs in the hippocampus." J Neurosci **15**(3 Pt 1): 1768-1777.

Soliman, F., C. E. Glatt, K. G. Bath, L. Levita, R. M. Jones, S. S. Pattwell, D. Jing, N. Tottenham, D. Amso, L. H. Somerville, H. U. Voss, G. Glover, D. J. Ballon, C. Liston, T. Teslovich, T. Van Kempen, F. S. Lee and B. J. Casey (2010). "A genetic variant BDNF polymorphism alters extinction learning in both mouse and human." Science **327**(5967): 863-866.

Sornelli, F., M. Fiore, G. N. Chaldakov and L. Aloe (2009). "Adipose tissue-derived nerve growth factor and brain-derived neurotrophic factor: results from experimental stress and diabetes." Gen Physiol Biophys **28 Spec No**: 179-183.

Spencer, R. L. and T. Deak (2017). "A users guide to HPA axis research." Physiol Behav **178**: 43-65.

Spielberger, C., R. Gorsuch, R. Lushene, P. R. Vagg and G. Jacobs (1983). Manual for the State-Trait Anxiety Inventory (Form Y1 – Y2).

Spielberger, C. D., L. Gorsuch, L. Laux, P. Glanzmann and P. Schaffner (2001). Das State-Trait-Angstinventar: STAI, Beltz Test Göttingen, Germany.

Spielberger, C. D. and P. R. Vagg (1984). "Psychometric Properties of the STAI: A Reply to Ramanaiah, Franzen, and Schill." Journal of Personality Assessment **48**(1): 95-97.

Starcevic, A., S. Petricevic, Z. Radojicic, V. Djulejic, A. Ilankovic, B. Starcevic and B. Filipovic (2016). "Glucocorticoid levels after exposure to predator odor and chronic psychosocial stress with dexamethasone application in rats." Kaohsiung J Med Sci **32**(5): 235-240.

Starkman, M. N., B. Giordani, S. S. Gebarski, S. Berent, M. A. Schork and D. E. Scheingart (1999). "Decrease in cortisol reverses human hippocampal atrophy following treatment of Cushing's disease." Biol Psychiatry **46**(12): 1595-1602.

Szuhany, K. L., M. Bugatti and M. W. Otto (2015). "A meta-analytic review of the effects of exercise on brain-derived neurotrophic factor." Journal of psychiatric research **60**: 56-64.

Szuhany, K. L., M. Bugatti and M. W. Otto (2015). "A meta-analytic review of the effects of exercise on brain-derived neurotrophic factor." J Psychiatr Res **60**: 56-64.

Tapia-Arancibia, L., F. Rage, L. Givalois and S. Arancibia (2004). "Physiology of BDNF: focus on hypothalamic function." Front Neuroendocrinol **25**(2): 77-107.

Teng, Z., M. Zhang, M. Zhao and W. Zhang (2013). "Glucocorticoid exerts its non-genomic effect on IPSC by activation of a phospholipase C-dependent pathway in prefrontal cortex of rats." J Physiol **591**(13): 3341-3353.

Thoenen, H. (2000). "Neurotrophins and activity-dependent plasticity." Prog Brain Res **128**: 183-191.

Tognoli, C., F. Rossi, F. Di Cola, G. Baj, E. Tongiorgi, G. Terova, M. Saroglia, G. Bernardini and R. Gornati (2010). "Acute stress alters transcript expression pattern and reduces processing of proBDNF to mature BDNF in *Dicentrarchus labrax*." BMC Neurosci **11**: 4.

Tomich, P. L. and A. M. DiBlasio (2022). "Stress-related growth: An experimental approach to examine whether stressful events cause perceived growth." Current Psychology **41**(4): 1976-1983.

Tornatzky, W. and K. A. Miczek (1994). "Behavioral and autonomic responses to intermittent social stress: differential protection by clonidine and metoprolol." Psychopharmacology (Berl) **116**(3): 346-356.

Tsukahara, T., K. Iihara, N. Hashimoto, T. Nishijima and T. Taniguchi (1998). "Increases in levels of brain-derived neurotrophic factor mRNA and its promoters after transient forebrain ischemia in the rat brain." Neurochem Int **33**(2): 201-207.

Tyler, W. J., M. Alonso, C. R. Bramham and L. D. Pozzo-Miller (2002). "From acquisition to consolidation: on the role of brain-derived neurotrophic factor signaling in hippocampal-dependent learning." Learn Mem **9**(5): 224-237.

Ueyama, T., Y. Kawai, K. Nemoto, M. Sekimoto, S. Toné and E. Senba (1997). "Immobilization stress reduced the expression of neurotrophins and their receptors in the rat brain." Neurosci Res **28**(2): 103-110.

Ulrich-Lai, Y. M. and J. P. Herman (2009). "Neural regulation of endocrine and autonomic stress responses." Nat Rev Neurosci **10**(6): 397-409.

Vafadari, B., A. Salamian and L. Kaczmarek (2016). "MMP-9 in translation: from molecule to brain physiology, pathology, and therapy." J Neurochem **139 Suppl 2**: 91-114.

Vasconcelos, A. R., L. M. Yshii, T. A. Viel, H. S. Buck, M. P. Mattson, C. Scavone and E. M. Kawamoto (2014). "Intermittent fasting attenuates lipopolysaccharide-induced neuroinflammation and memory impairment." J Neuroinflammation **11**: 85.

Vaupel, P., H.-G. Schaible and E. Mutschler (2015). *Anatomie, Physiologie, Pathophysiologie des Menschen : mit 158 Tabellen*. Stuttgart.

Vaynman, S., Z. Ying and F. Gomez-Pinilla (2004). "Hippocampal BDNF mediates the efficacy of exercise on synaptic plasticity and cognition." Eur J Neurosci **20**(10): 2580-2590.

Vega, S. R., H. K. Strüder, B. V. Wahrmann, A. Schmidt, W. Bloch and W. Hollmann (2006). "Acute BDNF and cortisol response to low intensity exercise and following ramp incremental exercise to exhaustion in humans." Brain research **1121**(1): 59-65.

Viveros, M. P., F. Díaz, B. Mateos, N. Rodríguez and J. A. Chowen (2010). "Maternal deprivation induces a rapid decline in circulating leptin levels and sexually dimorphic modifications in hypothalamic trophic factors and cell turnover." Horm Behav **57**(4-5): 405-414.

Wagner, J., M. Cik, E. Marth, B. I. Santner, E. Gallasch, A. Lackner and R. B. Raggam (2010). "Feasibility of testing three salivary stress biomarkers in relation to naturalistic traffic noise exposure." Int J Hyg Environ Health **213**(2): 153-155.

Wang, C., E. Bomberg, C. Billington, A. Levine and C. M. Kotz (2007). "Brain-derived neurotrophic factor in the hypothalamic paraventricular nucleus reduces energy intake." Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol **293**(3): R1003-1012.

Wang, C., E. Bomberg, C. J. Billington, A. S. Levine and C. M. Kotz (2010). "Brain-derived neurotrophic factor (BDNF) in the hypothalamic ventromedial nucleus increases energy expenditure." Brain Res **1336**: 66-77.

Wang, J., R. Y. Shen and S. Haj-Dahmane (2012). "Endocannabinoids mediate the glucocorticoid-induced inhibition of excitatory synaptic transmission to dorsal raphe serotonin neurons." J Physiol **590**(22): 5795-5808.

Wang, J. W., D. J. David, J. E. Monckton, F. Battaglia and R. Hen (2008). "Chronic fluoxetine stimulates maturation and synaptic plasticity of adult-born hippocampal granule cells." *J Neurosci* **28**(6): 1374-1384.

Warner-Schmidt, J. L. and R. S. Duman (2006). "Hippocampal neurogenesis: opposing effects of stress and antidepressant treatment." *Hippocampus* **16**(3): 239-249.

Webster, M. J., C. S. Weickert, M. M. Herman and J. E. Kleinman (2002). "BDNF mRNA expression during postnatal development, maturation and aging of the human prefrontal cortex." *Brain Res Dev Brain Res* **139**(2): 139-150.

Wintjen, L. and F. Petermann (2010). "Beck-Depressions-Inventar Revision (BDI-II)." *Zeitschrift Fur Psychiatrie Psychologie Und Psychotherapie - Z PSYCHIATR PSYCHOL PSYCHOTHE* **58**: 243-245.

Wirtz, M. A. (2014). *Dorsch – Lexikon der Psychologie*, 17. Aufl. Bern, Hogrefe AG.

Wook Koo, J., B. Labonté, O. Engmann, E. S. Calipari, B. Juarez, Z. Lorsch, J. J. Walsh, A. K. Friedman, J. T. Yorgason, M. H. Han and E. J. Nestler (2016). "Essential Role of Mesolimbic Brain-Derived Neurotrophic Factor in Chronic Social Stress-Induced Depressive Behaviors." *Biol Psychiatry* **80**(6): 469-478.

Woolley, C. S., E. Gould and B. S. McEwen (1990). "Exposure to excess glucocorticoids alters dendritic morphology of adult hippocampal pyramidal neurons." *Brain Res* **531**(1-2): 225-231.

Woolley, C. S., E. Gould, R. R. Sakai, R. L. Spencer and B. S. McEwen (1991). "Effects of aldosterone or RU28362 treatment on adrenalectomy-induced cell death in the dentate gyrus of the adult rat." *Brain Res* **554**(1-2): 312-315.

Wossink, J., H. Karst, O. Mayboroda and M. Joëls (2001). "Morphological and functional properties of rat dentate granule cells after adrenalectomy." *Neuroscience* **108**(2): 263-272.

Xu, L., R. Anwyl and M. J. Rowan (1998). "Spatial exploration induces a persistent reversal of long-term potentiation in rat hippocampus." *Nature* **394**(6696): 891-894.

Yamamoto, H. and M. E. Gurney (1990). "Human platelets contain brain-derived neurotrophic factor." *J Neurosci* **10**(11): 3469-3478.

Yamanaka, M., Y. Itakura, A. Tsuchida, T. Nakagawa and M. Taiji (2008). "Brain-derived neurotrophic factor (BDNF) prevents the development of diabetes in prediabetic mice." *Biomed Res* **29**(3): 147-153.

Yamanaka, M., A. Tsuchida, T. Nakagawa, T. Nonomura, M. Ono-Kishino, E. Sugaru, H. Noguchi and M. Taiji (2007). "Brain-derived neurotrophic factor enhances glucose utilization in peripheral tissues of diabetic mice." *Diabetes Obes Metab* **9**(1): 59-64.

Yan, Q., R. D. Rosenfeld, C. R. Matheson, N. Hawkins, O. T. Lopez, L. Bennett and A. A. Welcher (1997). "Expression of brain-derived neurotrophic factor protein in the adult rat central nervous system." *Neuroscience* **78**(2): 431-448.

Yang, J., L. C. Harte-Hargrove, C. J. Siao, T. Marinic, R. Clarke, Q. Ma, D. Jing, J. J. Lafrancois, K. G. Bath, W. Mark, D. Ballon, F. S. Lee, H. E. Scharfman and B. L. Hempstead (2014). "proBDNF negatively regulates neuronal remodeling, synaptic transmission, and synaptic plasticity in hippocampus." *Cell Rep* **7**(3): 796-806.

Yang, S., F. Roselli, A. V. Patchev, S. Yu and O. F. Almeida (2013). "Non-receptor-tyrosine kinases integrate fast glucocorticoid signaling in hippocampal neurons." *J Biol Chem* **288**(33): 23725-23739.

Ye, Y., G. Wang, H. Wang and X. Wang (2011). "Brain-derived neurotrophic factor (BDNF) infusion restored astrocytic plasticity in the hippocampus of a rat model of depression." *Neurosci Lett* **503**(1): 15-19.

Yuen, E. Y., W. Liu, I. N. Karatsoreos, J. Feng, B. S. McEwen and Z. Yan (2009). "Acute stress enhances glutamatergic transmission in prefrontal cortex and facilitates working memory." *Proc Natl Acad Sci U S A* **106**(33): 14075-14079.

Zhang, Z., J. Fan, Y. Ren, W. Zhou and G. Yin (2013). "The release of glutamate from cortical neurons regulated by BDNF via the TrkB/Src/PLC- γ 1 pathway." *J Cell Biochem* **114**(1): 144-151.

Zhou, M., E. H. Bakker, E. H. Velzing, S. Berger, M. Oitzl, M. Joëls and H. J. Krugers (2010). "Both mineralocorticoid and glucocorticoid receptors regulate emotional memory in mice." *Neurobiol Learn Mem* **94**(4): 530-537.

Zhou, X. F., X. Y. Song, J. H. Zhong, S. Barati, F. H. Zhou and S. M. Johnson (2004). "Distribution and localization of pro-brain-derived neurotrophic factor-like immunoreactivity in the peripheral and central nervous system of the adult rat." J Neurochem **91**(3): 704-715.

Zimmer, P., M. Oberste and W. Bloch (2015). "Einfluss von Sport auf das zentrale Nervensystem-Molekulare und zelluläre Wirkmechanismen." German Journal of Sports Medicine/Deutsche Zeitschrift für Sportmedizin **66**(2).

8. Danksagung

Jeden Tag erinnere ich mich hundertmal daran, dass mein inneres und äußeres Leben auf der Arbeit anderer lebender und bereits verstorbener Menschen beruht und dass ich mich bemühen muss, in dem Maße zu geben, wie ich empfangen habe und immer noch empfangen. ~Albert Einstein

9. Tabellarischer Lebenslauf