



universität
wien

DIPLOMARBEIT

Titel der Diplomarbeit

„Korrelationsanalyse zwischen Sauerstoffradikalen
und dem Stresshormon Cortisol an Probanden“

Verfasserin

Eva Maria Mayr

angestrebter akademischer Grad

Magistra der Pharmazie (Mag.pharm.)

Wien, 2012

Studienkennzahl lt. Studienblatt:

A 449

Studienrichtung lt. Studienblatt:

Diplomstudium Pharmazie

Betreuer:

ao. Univ. Prof. Mag. Dr. Martin Czejka

Danksagung

Allen voran möchte ich ao. Univ. Prof. Mag. Dr. Martin Czejka herzlich danken. Ob nun bei der Auswahl des Themas, bei Fragen zur Erhebung der Daten oder zur statistischen Auswertung, er nahm sich immer ausreichend Zeit für meine Belange und stand mir stets mit Rat und Tat zur Seite.

Ao. Univ. Prof. Mag. Dr. Walter Jäger möchte ich dafür danken, dass ich meine Diplomarbeit am Department für Klinische Pharmazie und Diagnostik anfertigen durfte.

Mein Dank gilt im Besonderen meinen Eltern, die mich stets in meinen Vorhaben unterstützt haben, sei es in moralischer als auch finanzieller Hinsicht. Ohne sie wäre der Abschluss dieses Studiums nicht möglich gewesen.

Besonders möchte ich auch meinen drei Schwestern danken, die sich geduldig meiner Probleme annahmen und mir großen Rückhalt gaben.

Bedanken möchte ich mich auch bei meinen Freunden und Studienkollegen, besonders Ulrike Kaniak, Julian Heiter und Sophie Krepcik. Sie waren mir treue Wegbegleiter, die mich durch die Höhen und Tiefen des Studiums begleitet haben und die ich auch auf meinem weiteren Lebensweg nicht mehr missen möchte.

Inhaltsverzeichnis

Danksagung	III
1. Einleitung	1
2. Theoretische Grundlagen	2
2.1. Stress	2
2.1.1. Definition	2
2.1.2. Stressoren.....	2
2.1.3. Stresshormonachsen	3
2.2. Cortisol.....	4
2.2.1. Biosynthese des Cortisols	4
2.2.2. Circadianer Rhythmus	5
2.2.3. Regulation der Cortisolfreisetzung	6
2.2.4. Transport des Cortisols im Blut	7
2.2.5. Glucocorticoidrezeptor.....	8
2.2.6. Wirkungen des Cortisols.....	10
2.2.7. Metabolismus und Ausscheidung	12
2.2.8. Pathophysiologie	14
2.3. Oxidativer Stress.....	16
2.3.1. Reaktive Sauerstoffspezies	16
2.3.2. Entstehung von ROS	17
2.3.3. Auswahl endogener Quellen für ROS	17
2.3.4. Auswahl exogener Quellen für ROS	18
2.3.5. Antioxidativ wirksame Systeme	19
2.3.6. Oxidativer Stress und seine Folgen	20
3. Aufgabenstellung	21
4. Experimenteller Teil	22
4.1. Material und Methoden	22

4.1.1. Auswahl und Zusammensetzung des Kollektivs	22
4.1.2. Erhebung der Daten	23
4.1.3. Quantitative Bestimmung von Cortisol im Speichel	25
4.1.4. Bestimmung von ROS und antioxidativer Kapazität	28
4.1.5. Statistische Methoden	32
4.2. Ergebnisse	36
4.2.1. Vergleich von Speichelcortisolkonzentrationen	36
4.2.2. Korrelationsanalyse und lineare Regression	57
5. Diskussion	70
5.1. Vergleich von Speichelcortisolkonzentrationen	70
5.2. Korrelationsanalyse und lineare Regression	71
6. Conclusio	73
Abkürzungsverzeichnis	VII
Abbildungsverzeichnis	IX
Tabellenverzeichnis	XI
Literaturverzeichnis	XIII
Anhang	XVII
Zusammenfassung	XVII
Datensätze	XVIII
Übungen Sommersemester 2009	XVIII
Übungen Wintersemester 2009/2010	XIX
Übungen Sommersemester 2010	XX
Übungen Wintersemester 2010/2011	XXI
Curriculum vitae	XXII

1. Einleitung

Stress ist lebensnotwendig. Besäße ein Organismus nicht die Fähigkeit, bestimmte Situationen als gefährlich oder lebensbedrohlich einzustufen und darauf adäquat zu reagieren, würde er zu Grunde gehen. Dauerstress kann aber zur Entstehung vieler Erkrankungen führen bzw. beitragen, weshalb die Stressforschung zunehmend in den Focus des wissenschaftlichen Interesses gerückt ist.

Als einer der Ersten erkannte Hans Selye, dass der Körper bestimmte Reaktionen auf einen Stressstimulus zeigte. Er bezeichnete dies als general-adaptation-syndrome (GAS). Dabei unterschied er drei Phasen:

1. Alarmreaktion: der Körper nimmt den Stressor wahr.
2. Phase des Widerstands: der Organismus passt seine Körperfunktionen an und leitet Gegenregulationsmechanismen ein.
3. Phase der Erschöpfung: durch lang anhaltenden Stress kommt es zu überschießenden Stresswirkungen (Selye & Fortier 1950).

Heute weiß man, dass Stressreaktionen weitaus komplexer ablaufen und über eine Vielzahl von Mediatoren reguliert werden. Zwei Faktoren, die bei der Pathogenese von stressassoziierten Erkrankungen eine wichtige Rolle spielen, sind das Nebennierenrindenhormon Cortisol und Sauerstoffradikale. Im Rahmen dieser Diplomarbeit werden diese beiden Mediatoren der Stressreaktion miteinander in Korrelation gesetzt und etwaige Zusammenhänge aufgezeigt.

2. Theoretische Grundlagen

2.1. Stress

2.1.1. Definition

Unter Stress versteht man jenen Zustand, der sich durch das Einwirken eines Stressstimulus, auch Stressor genannt, auf den Organismus ergibt. Dieser Zustand stellt eine Belastung für den Körper dar. Durch bestimmte Gegenregulationsmechanismen, die als Stressreaktionen oder Stressantwort bezeichnet werden, versucht der Organismus, den ursprünglichen Zustand wiederherzustellen. Die Intensität dieser Reaktionen hängt dabei wesentlich von der Art und der Dauer des Stressstimulus ab.

2.1.2. Stressoren

Grundsätzlich wird zwischen exogenen und endogenen Stressoren unterschieden, die wiederum in physische und psychische Stressstimuli unterteilt werden.

Tabelle 1: Exemplarische Auswahl einiger Stressoren (Rensing u. a. 2006, S.7)

Exogene Stressoren	Endogene Stressoren
physische	
Verletzungen, Blutverlust	Entzündungen
UV-Strahlung, γ -Strahlung	Krebs
Körperliche Belastungen	Autoimmunerkrankungen
Toxische chemische Verbindungen	Oxidativer Stress
Nahrungs-, Wasser-, Sauerstoffmangel	Erschöpfungszustände
Infektionen	
psychische	
Erwartungsdruck	Schmerz
Zeitdruck	Angst/Furcht
Reizüberflutung	Hunger, Durst
Auseinandersetzungen im sozialen Umfeld	Krankheitsgefühl
Isolation	Versagensängste
Bedrohung	Desynchronisation von endogenen Rhythmen
Nahrungs-, Wasser-, Sauerstoffmangel	Schlafstörungen
Lärm	Einsamkeit
	Wut/Scham

Die Stresssignale werden vom Zentralnervensystem (ZNS) registriert, integriert und anschließend an das neuroendokrine System weitergegeben (Rensing u. a. 2006, S.8–10). Als wichtige Schaltzentrale fungiert hierbei der Hypothalamus.

2.1.3. Stresshormonachsen

Der Hypothalamus besitzt spezialisierte Neurone mit endokriner Funktion, die Peptidhormone synthetisieren können. Sie werden nicht kontinuierlich sondern pulsatil freigesetzt. Diese sogenannten releasing hormones gelangen über die Portalgefäße direkt zur Hypophyse, wo sie an entsprechende Rezeptoren binden und somit die Freisetzung von Hypophysenvorderlappenhormonen steuern (Löffler u. a. 2007, S.843–845).

Je nach Art des Stressors werden unterschiedliche Stresshormonachsen aktiviert. Von besonderer Bedeutung für die Stressreaktion sind dabei die Sympathikus-Nebennierenmark-Achse, auch sympathetic adreno-medullary-axis (SAM-axis) genannt, und die Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-Achse, auch hypothalamic-pituitary- adrenocortical axis (HPA-axis) genannt.

Durch Aktivierung der SAM-Achse kommt es zur gesteigerten Synthese von Katecholaminen wie Adrenalin und Noradrenalin im Nebennierenmark. Dies spielt vor allem in der ersten, schnellen Phase der Stressreaktion eine Rolle und dient der raschen Anpassung an akute Stresssituationen (Rensing u. a. 2006, S.124–126).

Etwas zeitverzögert wird die HPA-Achse aktiviert und somit die Bildung von Cortisol stimuliert. Hier spielt wiederum corticotropin releasing hormone (CRH) eine wichtige Rolle, da es die Freisetzung des adrenocorticotropen Hormons (ACTH) aus dem Hypophysenvorderlappen fördert. Es handelt sich dabei um ein Peptidhormon, das aus der hochmolekularen Vorstufe Proopiomelanocortin (POMC) gebildet wird.

Ähnlich wie CRH wird ACTH nicht kontinuierlich sondern pulsatil freigesetzt, wobei die Sekretion einem circadianen Rhythmus unterliegt. Dies bedeutet, dass die Freisetzung tageszeitenabhängig verläuft. Sowohl CRH als auch ACTH weisen in den frühen Morgenstunden die höchsten Sekretionsraten auf. Man unterscheidet dabei die basale und die stressinduzierte Sekretion.

ACTH vermittelt durch die Bindung an seinen membranständigen Rezeptor in der Zona fasciculata der Nebennierenrinde die Synthese und Freisetzung des Steroidhormons Cortisol (Löffler u. a. 2007, S.862–863).

2.2. Cortisol

2.2.1. Biosynthese des Cortisols

Cortisol wird in der Nebennierenrinde gebildet. Es handelt sich dabei um eine endokrine Drüse, die sich histologisch in drei unterschiedliche Zonen gliedert (Thews u. a. 1999, S.502):

- Zona glomerulosa,
- Zona fasciculata
- Zona reticularis.

Die dort produzierten Steroidhormone werden als Corticosteroide bezeichnet. Sie werden nach ihren biologischen Wirkungen in Glucocorticoide, Mineralcorticoide und Androgene eingeteilt (Aktories u. a. 2005, S.661). Cortisol, auch als Hydrocortison bzw. präziser als 11 β , 17 α , 21-Trihydroxy-4-pregnen-3,20-dion (Träger 1977, S.48) bezeichnet, stellt das wichtigste körpereigene Glucocorticoid dar. Es wird vorwiegend in der Zona fasciculata gebildet.

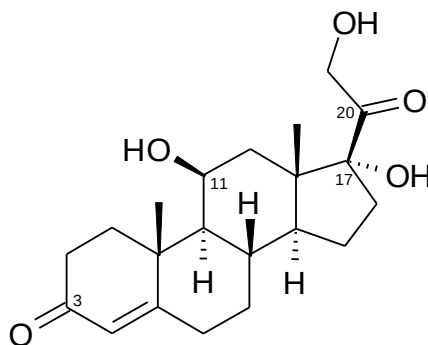


Abbildung 1: Struktur des Cortisols (modifiziert nach Steinhilber 2010, S.326)

Die Cortisolsynthese wird durch ACTH gesteuert. Durch Bindung des ACTHs an seinen membranständigen Rezeptor kommt es zur Aktivierung der im Cytosol vorliegenden cAMP-abhängigen Proteinkinase A, die wiederum die Cholesterinesterhydrolase phosphoryliert und somit aktiviert. Letzteres Enzym spaltet Cholesterinester, die Speicherform des Cholesterins, und macht es somit verfügbar.

Der wesentliche Schritt in der Cortisolbiosynthese ist die Umwandlung von Cholesterin in Pregnenolon. Dies geschieht durch die Cholesterin-Desmolase, die in der inneren mitochondrialen Membran verankert ist. Der Transport des im Cytosol vorliegenden Cholesterins durch die äußere Mitochondrienmembran wird durch das sogenannte StAR-Protein (steroidogenic acute regulatory protein) geregelt. Die Expression dieses Proteins wird wiederum durch ACTH stimuliert.

Durch Abspaltung der Seitenkette zwischen C₂₀ und C₂₂ bzw. durch das Einbringen einer Ketogruppe an C₂₀ wird aus Cholesterin Pregnenolon gebildet. Dieses transloziert aus dem Mitochondrium ins Cytosol und wird dort durch die 3 β -Hydroxysteroid-Dehydrogenase und die $\Delta^{4,5}$ -Ketosteroid-Isomerase in Progesteron umgewandelt. Durch Cytochrom P_{450c17} erfolgt zunächst eine Hydroxylierung in der Position 17 α und danach eine Hydroxylierung in der Position 21 β durch die 21 β -Hydroxylase. Das so entstandene Produkt diffundiert zurück ins Mitochondrium, wo die 11 β -Steroid-Hydroxylase die dritte und letzte Hydroxylierung katalysiert (Löffler u. a. 2007, S.863–865).

Da die in der Nebennierenrinde gebildeten Steroidhormone nicht gespeichert werden, geht eine erhöhte Sekretionsrate immer mit einer Stimulation der Biosynthese einher. Dabei unterscheidet man die basale und die stressinduzierte Cortisolsekretion. Im gesunden, nicht gestressten Menschen werden täglich etwa 12 bis 30 mg (30 bis 80 μ mol) Cortisol sezerniert, wobei diese basale Freisetzung einem circadianen Rhythmus unterliegt (Aktories u. a. 2005, S.661–662).

2.2.2. Circadianer Rhythmus

Die Cortisolsekretion erreicht ihr Maximum in den frühen Morgenstunden (zwischen 6 Uhr und 9 Uhr morgens) und nimmt gegen Nachmittag stetig ab. Gegen Mitternacht erreicht der Plasmacortisolspiegel schließlich sein Minimum (Karlson u. a. 1978, S.203). Diese tageszeitlichen Schwankungen werden als circadianer Rhythmus bezeichnet. Verantwortlich für diesen Rhythmus dürften sogenannte „clock genes“ bzw. deren Genprodukte sein. Dies wird vor allem dadurch bestätigt, dass Mutationen dieser Gene bei Tieren zu abnormen Rhythmen führen (Cermakian & Boivin 2009).

Als zentraler Schrittmacher fungiert der suprachiasmatische Nucleus (SCN) im vorderen Hypothalamus. Er erhält über den Tractus retinohypothalamicus Informationen über die

Lichtverhältnisse, wodurch Signalkaskaden aktiviert werden, die Transkription bestimmter Gene gestartet und die Feuerfrequenz des SCN verändert wird (Dickmeis 2009). Dies erklärt, weshalb der Plasmacortisolspiegel in den frühen Morgenstunden, also zu Beginn der Aktivitätsphase, ansteigt. Allerdings bleiben solche Rhythmen auch unter konstanten Lichtverhältnissen bestehen bzw. sind bei Erblindeten zu finden. Diese Tatsache lässt den Schluss zu, dass der SCN auf weit mehr Stimuli reagiert als nur auf die Änderung der Lichtverhältnisse (Kalsbeek u. a. 2011).

Ausgehend vom SCN ziehen Neuronen zu verschiedensten Gehirnregionen, so auch zum Nucleus paraventricularis (NPV) (Dickmeis 2009). Die parvozellulären Neuronen des NPV sind in der Lage, CRH zu synthetisieren. CRH gelangt schließlich über das Gefäßsystem zu den corticotropen Zellen des Hypophysenvorderlappens und vermittelt durch Bindung an seinen Rezeptor (CRH-Rezeptor-Typ 1) die Synthese und Freisetzung von ACTH (Rensing u. a. 2006, S.151).

Neben dem zentralen Schrittmacher existieren auch periphere Oszillatoren in der Nebennierenrinde, die ebenfalls „clock genes“ enthalten. Sie dürften allerdings über humorale und neuronale Wege vom SCN kontrolliert werden. Dadurch ergibt sich eine tageszeitenabhängige Empfindlichkeit der Drüse gegenüber ACTH (Dickmeis 2009).

2.2.3. Regulation der Cortisolfreisetzung

Wie bereits erwähnt, steht die Cortisolfreisetzung unter dem Einfluss von ACTH. Cortisol seinerseits beeinflusst die Biosynthese und Freisetzung von ACTH aus dem Hypophysenvorderlappen. Außerdem besitzt es eine hemmende Wirkung auf CRH-Neuronen. Cortisol inhibiert somit seine eigene Freisetzung auf mehreren Ebenen, was als negatives feedback bzw. negative Rückkopplung bezeichnet wird (Löffler u. a. 2007, S.846; 863). In Abbildung 2 ist dies durch rote Pfeile gekennzeichnet.

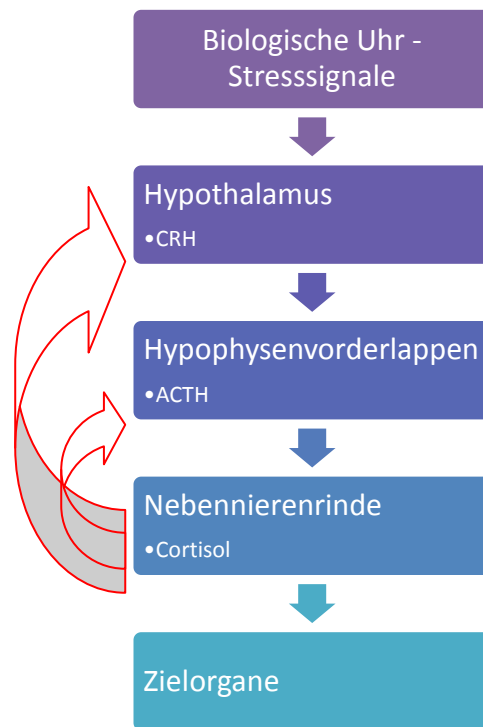


Abbildung 2: Regulation des Cortisolplasmaspiegels (modifiziert nach Löffler u. a. 2007, S.846)

Auch innerhalb der zentralnervösen Zentren, also dem Hypothalamus und dem Hypophysenvorderlappen, gibt es eine negative Rückkopplungsschleife. Das bedeutet, dass ACTH, als einer von mehreren Hemmfaktoren, die Freisetzung von CRH hemmen kann (Rensing u. a. 2006, S.149). Man bezeichnet dies als short loop feedback (Löffler u. a. 2007, S.846).

2.2.4. Transport des Cortisols im Blut

Cortisol ist außerordentlich lipophil und liegt daher, so wie alle Steroidhormone, im Blut hauptsächlich in gebundener Form vor (Karlson u. a. 1978, S.196). Etwa 80-90 % des zirkulierenden Cortisols sind mit dem Corticosteroid-bindenden Globulin (CBG), manchmal auch als Transcortin bezeichnet, assoziiert. Es handelt sich dabei um ein 52 kDa großes Glykoprotein (Lewis u. a. 2005), das vorwiegend in der Leber gebildet wird.

Die CBG-Plasmakonzentration hängt von unterschiedlichen Faktoren ab. Einerseits unterliegt sie tageszeitlichen Schwankungen, wobei diese nicht so stark ausgeprägt sind wie jene des Cortisols. Andererseits scheinen auch Faktoren wie Östrogeneinnahme, Schwangerschaft, Krankheit oder Sepsis eine Rolle zu spielen: Während Östrogeneinnahme und Schwangerschaft zu einer

Erhöhung des CBG-Plasmaspiegels führen, kann es bei Sepsis zu einer bis zu 50-prozentigen **Abnahme der CBG-Konzentration** kommen. Letzteres führt zu einer Zunahme des ungebundenen Cortisols, wodurch die Effekte der durch die Entzündung ohnehin schon überaktivierten HPA-Achse noch mehr verstärkt werden (Gagliardi u. a. 2010).

Neben CBG bindet auch Albumin Cortisol, allerdings mit deutlich geringerer Affinität als CBG. Nur etwa 14 % des Plasmacortisols sind mit Albumin assoziiert. Die verbleibenden 6 % des zirkulierenden Cortisols liegen frei im Plasma vor (Lewis u. a. 2005). Nur in freier Form kann Cortisol die Plasmamembran durchdringen und an seinen Rezeptor binden.

2.2.5. Glucocorticoidrezeptor

Beim Glucocorticoidrezeptor (GR) handelt es sich um einen intrazellulären Rezeptor, welcher der Steroid/Schilddrüsenhormonrezeptor-Großfamilie angehört (Löffler u. a. 2007, S.866). Er fungiert als Liganden-gesteuerter Transkriptionsfaktor und steuert somit die Expression von Glucocorticoid-responsiven Genen.

Im inaktiven Zustand liegt der GR im Komplex mit sogenannten heat shock proteines (HSP) vor. Durch Bindung eines Liganden, beispielsweise Cortisol, kommt es zu einer Konformationsänderung innerhalb des Rezeptors und dadurch zur Dissoziation des Multiproteinkomplexes. Nun kann eine Translokation in den Zellkern stattfinden. Dort bindet der GR als Homodimer über seine DNA-bindende Domäne, die eine typische Zinkfingerarchitektur aufweist, an Glucocorticoid-responsiven Elementen (GRE), wodurch die Transkription bestimmter Gene angekurbelt, aber auch gehemmt werden kann (Nicolaidis u. a. 2010).

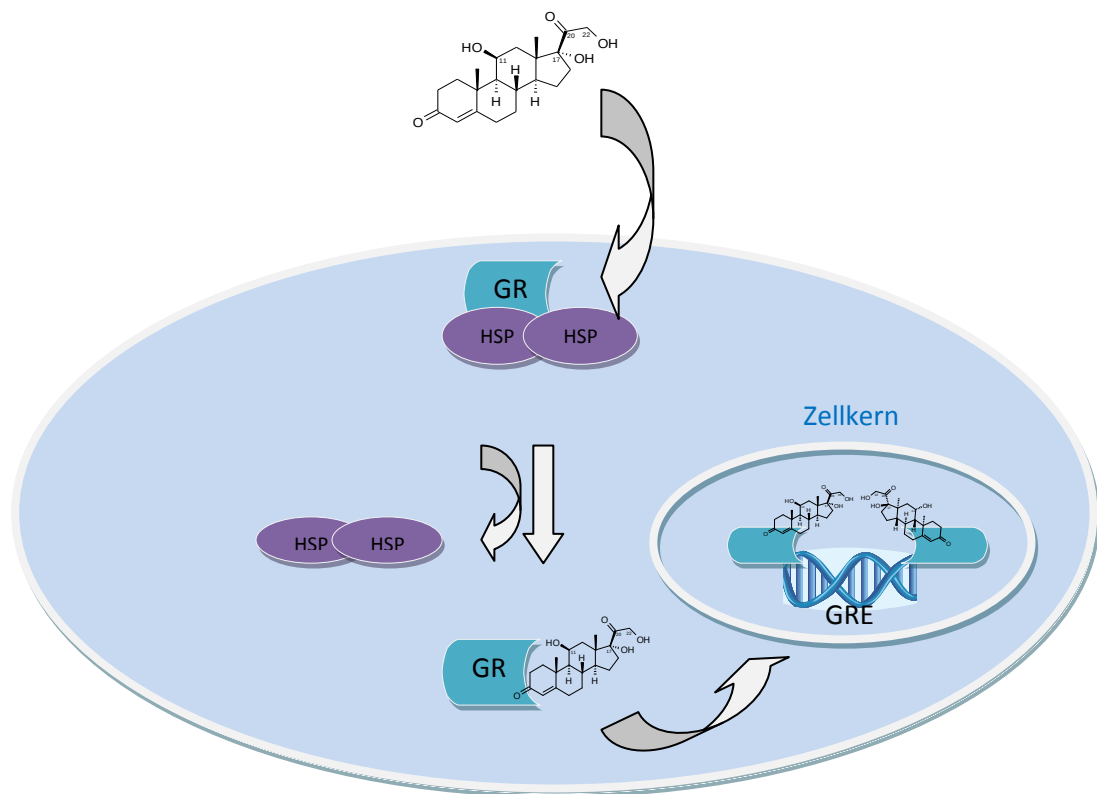


Abbildung 3: Schema der Bindung von Cortisol an den Glucocorticoidrezeptor (modifiziert nach Steinhilber 2010, S.323)

Andererseits kann der Liganden-aktivierte GR auf indirekte Weise in die Gentranskription eingreifen. Durch Interaktion mit Transkriptionsfaktoren wie NFκB (**N**uklear **F**actor **κ** **B**) und AP-1 wird die Transkription proinflammatorischer Gene gehemmt. Somit wird die Bildung von entzündungsfördernden Proteinen wie iNOS (induzierbare NO-Synthase), COX-2 (Cyclooxygenase-2), Interleukinen und Adhäsionsmolekülen vermindert (Steinhilber 2010, S.323). Über diesen Mechanismus lässt sich die entzündungshemmende Wirkung der Glucocorticoide erklären.

Ein weiterer Rezeptor für Cortisol ist der Mineralcorticoidrezeptor (MR), an den auch Aldosteron bindet. Dieser Rezeptor ist eng mit dem GR verwandt und besitzt sogar eine noch höhere Affinität für Corticosteroide als der GR. Dies erklärt, warum Cortisol zum Teil eine mineralcorticoide Wirkung hat. Allerdings wird es in vielen Geweben, wie beispielsweise der Niere, durch die 11β-Hydroxy-Steroid-Dehydrogenase Typ 2 zum Cortison abgebaut und somit inaktiviert. Dadurch ist die Spezifität des MRs für Aldosteron trotz der höheren Affinität zu Cortisol gegeben (Aktories u. a. 2005, S.666–667).

2.2.6. Wirkungen des Cortisols

Die Tatsache, dass Glucocorticoidrezeptoren beinahe in allen Geweben, also ubiquitär, vorkommen, macht deutlich, wie wesentlich Cortisol für die Funktion des Organismus ist (Löffler u. a. 2007, S.866). Dabei unterscheidet man direkte und sogenannte permissive Wirkungen. Unter letzteren werden Wirkungen verstanden, die durch die Verstärkung anderer Komponenten zustande kommen, beispielsweise durch Cortisol-vermittelte Steigerung der Adrenalinsekretion (Rensing u. a. 2006, S.156–157).

Die Wirkungen des Cortisols treten meist zeitverzögert auf, da sie mit einer Transkription von Genen verbunden sind und diese eine gewisse Zeit benötigt. Der Zeitraum zwischen der Cortisol-Rezeptor-Bindung und der beobachteten Wirkung kann dabei einige Stunden bis zu Tagen betragen (Aktories u. a. 2005, S.667).

Als Stresshormon dient Cortisol der raschen Bereitstellung von Energie in Stresssituationen. Die zahlreichen Wirkungen auf den **Kohlenhydrat-, Protein- und Fettstoffwechsel**, machen dies deutlich. Eine exemplarische Auswahl dieser Wirkungen ist in Tabelle 2 zusammengefasst.

Tabelle 2: Exemplarische Auswahl von Cortisolwirkungen auf verschiedene Stoffwechselsysteme (Aktories u. a. 2005, S.667-671; Löffler u. a. 2007, S.866-868; Rensing u. a. 2006, S.156-157)

Betroffenes System	Effekte
Kohlenhydratstoffwechsel	• Gluconeogenese ↑ • Glycogenolyse ↑ • Hemmung der Glucoseaufnahme und -utilisation in der Peripherie • Hyperglykämie • Glucosetoleranz ↓ • Insulinresistenz ↑
Proteinstoffwechsel	• Proteinabbau ↑ • Proteinbiosynthese ↓ • Ausscheidung von Aminosäuren und Harnstoff ↑ • Freisetzung von Aminosäuren ↑
Fettstoffwechsel	• Lipolyse ↑ • Freisetzung von Fettsäuren ↑ • Cholesterol ↑ • LDL ↑ • Apoprotein B ↑ • Adipositas ↑ • Fettumverteilung (bei hohen Glucocorticoidkonzentrationen)

Die in Tabelle 3 aufgelisteten Effekte auf den **Wasser- und Elektrolythaushalt** bzw. auf das **kardiovaskuläre System** lassen sich durch die hohe Affinität des Mineralcorticoidrezeptors zu Cortisol erklären.

Tabelle 3: Exemplarische Auswahl von Cortisolwirkungen auf den Wasser- und Elektrolythaushalt bzw. das kardiovaskuläre System (Aktories u. a. 2005, S.667-671; Löffler u. a. 2007, S.866-868; Rensing u. a. 2006, S.156-157)

Betroffenes System	Effekte
Wasser- und Elektrolythaushalt	• Reabsorption von Na^+ $\uparrow$ • Ausscheidung von K^+ und H^+ $\uparrow$ • glomeruläre Ausscheidung $\uparrow$ • renale Wasserausscheidung $\uparrow$ • Calciumausscheidung in der Niere $\uparrow$ • Calciumreabsorption im Darm $\downarrow$ • Phosphatausscheidung in der Niere $\uparrow$
Kardiovaskuläres System	• Blutdruck $\uparrow$ • positive Inotropie • Arteriosklerose • Hypertrophie

Der Einfluss auf das kardiovaskuläre System ist zusätzlich auf zahlreiche **endokrine Effekte** des Cortisols, die aus Tabelle 4 ersichtlich werden, zurückzuführen.

Tabelle 4: Exemplarische Auswahl von Cortisolwirkungen auf das endokrine System (Aktories u. a. 2005, S.667-671; Löffler u. a. 2007, S.866-868; Rensing u. a. 2006, S.156-157)

Betroffenes System	Effekte
Endokrines System	• Adrenalin ausschüttung $\uparrow$ • Glucagon ausschüttung $\uparrow$ • Insulin ausschüttung $\uparrow$ • Gonadotropin ausschüttung $\downarrow$ • TSH-Ausschüttung $\downarrow$ • T4-T3-Konversion $\downarrow$ • IGF-1 $\downarrow$ • CRH $\downarrow$ • ACTH $\downarrow$ • Sexualhormone $\downarrow$

Therapeutisch ist vor allem die Wirkung der Glucocorticoide auf das Entzündungsgeschehen bzw. auf das **Immunsystem** von Bedeutung, weshalb sie zu unverzichtbaren Arzneistoffen bei der Therapie von rheumatischen Erkrankungen, Allergie, Lungenerkrankungen, Autoimmunerkrankungen, Hauterkrankungen und vielen mehr zählen (Aktories u. a. 2005, S.679). Cortisol hat jedoch aufgrund seiner kurzen Halbwertszeit ($t_{1/2} = 1 \text{ h}$, biologische

Halbwertszeit = 8-12 h) und seiner vergleichsweise geringen Affinität zum Glucocorticoidrezeptor therapeutisch wenig Bedeutung (Steinhilber 2010, S.326–328).

Tabelle 5: Exemplarische Auswahl von Cortisolwirkungen auf das Immunsystem (Aktories u. a. 2005, S.667-671; Löffler u. a. 2007, S.866-868; Rensing u. a. 2006, S.156-157)

Betroffenes System	Effekte
Immunsystem	• CRP, SAA, Fibrinogen ↑ • Rezeptoren für IL-1, IL-6 ↑ • Migration von Entzündungszellen ↓ • Aktivität von natural killer- und T-Zellen ↓ • Lymphozytenzahl ↓ • Monozytenzahl ↓ • Prostaglandinsynthese ↓ • Leukotriensynthese ↓ • Thromboxansynthese ↓ • Entzündungszytokine ↓ • Histaminfreisetzung ↓ • NFκB, AP-1 Aktivität ↓ • Allergie ↓

2.2.7. Metabolismus und Ausscheidung

Cortisol wird überwiegend in der Leber metabolisiert und nach Glucuronidierung oder seltener auch Sulfatierung zunächst in den Darm sezerniert. Ein Teil der Metabolite wird absorbiert und gelangt über das Pfortadersystem wieder zur Leber. Man bezeichnet dies als enterohepatischen Kreislauf. Die endgültige Ausscheidung erfolgt hauptsächlich über die Niere und den Urin (Löffler u. a. 2007, S.865–866).

Während der Metabolisierung in der Leber erfolgt zuerst eine NADPH/H⁺-abhängige, enzymatische Reduktion der Doppelbindung im Ring A bzw. der Oxogruppe am C-Atom in der Position 3. Man nennt die so entstandenen Verbindungen Tetrahydrocortisole, die nach Glucuronidierung, seltener auch Sulfatierung, eliminiert werden. Cortisol wird zu 40-50 % über diese Metaboliten ausgeschieden.

Bei weiteren 20-30 % erfolgt eine Reduktion der Oxogruppe in Position 20. Diese Verbindungen werden als Cortole bezeichnet. Durch Oxidation der Hydroxygruppe in Position 11 erhält man die Cortolone, die ebenfalls als Glucuronide über den Harn ausgeschieden werden. Bei 5 -10 % des

Cortisol wird die Seitenkette abgespalten, wodurch die 17-Ketosteroide entstehen (Karlson u. a. 1978, S.196–197; 200).

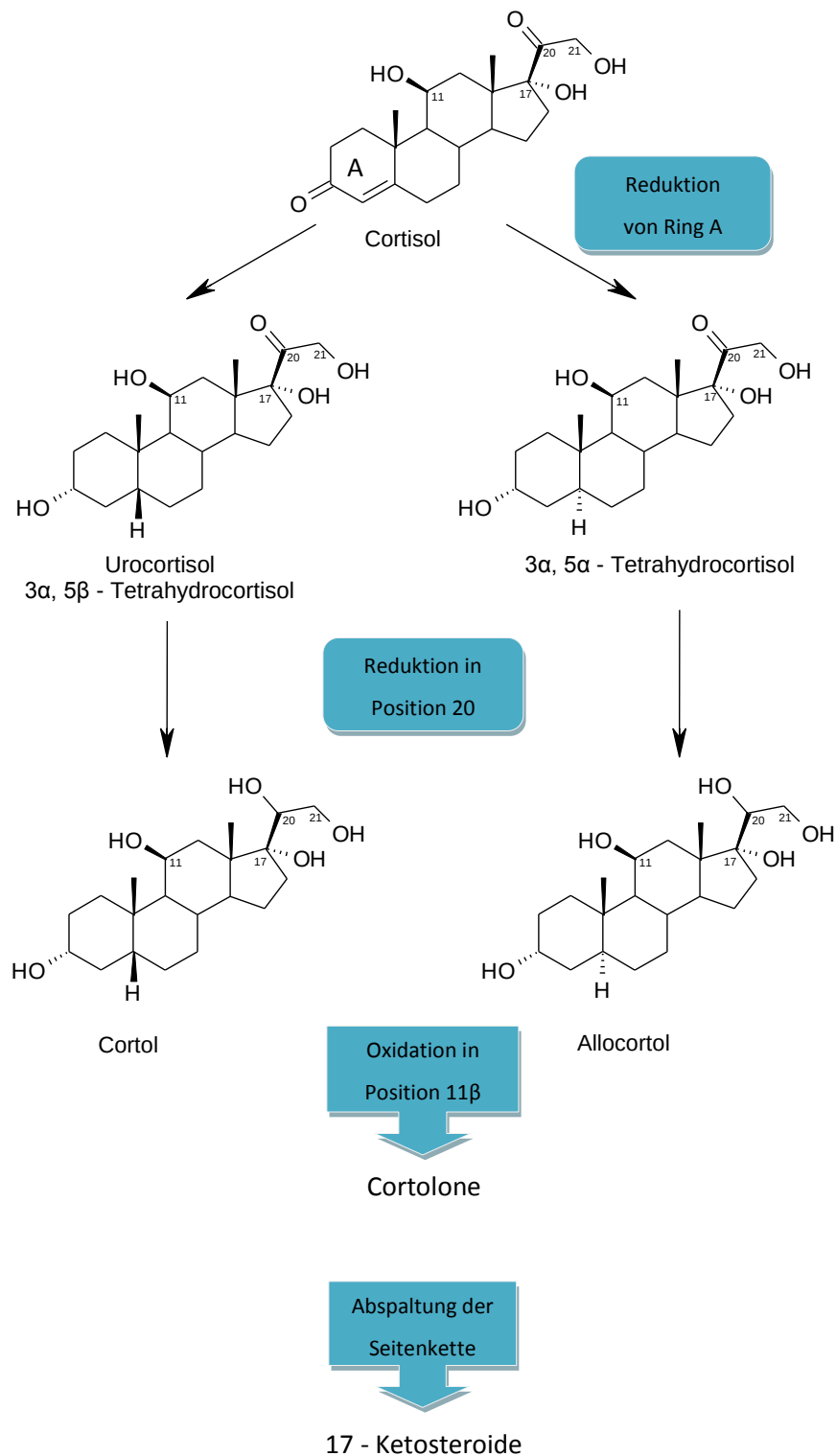


Abbildung 4: Schema der wesentlichen Schritte des Cortisolmetabolismus (modifiziert nach Karlson u. a. 1978, S.200)

2.2.8. Pathophysiologie

2.2.8.1. Hypocortisolismus

Eine verringerte Bildung von Cortisol kann einerseits durch Zerstörung der Zellen in der Zona fasciculata (=primärer Hypocortisolismus, auch Morbus Addison genannt) und andererseits durch Verminderung der ACTH- bzw. CRH-Bildung (=sekundärer und tertiärer Hypocortisolismus) bedingt sein (Thews u. a. 1999, S.506–507).

Defekte von Enzymen, die an der Biosynthese des Cortisols beteiligt sind, können ebenfalls zu verminderten Cortisolspiegel führen. Eine häufige Ursache hierbei ist der 21-Hydroxylasedefekt. Es wird weniger Cortisol gebildet, was zu einer Enthemmung des hypothalamisch-hypophysären Systems führt. Dies bedingt eine erhöhte ACTH-Ausschüttung, wodurch die Nebennierenrinde wiederum stimuliert wird. Da die Nebennierenrindenhormone in ihrer Biosynthese auf ähnliche Vorstufen zurückgreifen, die Cortisolbiosynthese aufgrund des Enzymdefekts jedoch nicht adäquat funktioniert, kommt es zu einer gesteigerten Synthese von Androgenen und Aldosteron. Die dadurch bedingte Plasmaandrogenspiegelerhöhung wird als adrenogenitales Syndrom bezeichnet (Löffler u. a. 2007, S.869).

Chronisch erniedrigte Cortisolspiegel führen zu einer Abnahme der Blutglucosekonzentration. Dadurch bedingt kann es zu Symptomen wie Herzklopfen, Schweißausbrüchen, Muskelschwäche und Gewichtsreduktion kommen. Häufig klagen Betroffene auch über Angst und ZNS-Störungen. Charakteristisch für Hypocortisolismus ist die gesteigerte Pigmentierung der Haut, weshalb Morbus Addison auch als Bronzkrankheit bezeichnet wird (Thews u. a. 1999, S.506–507).

2.2.8.2. Hypercortisolismus

Die Überproduktion von Cortisol kann mehrere Ursachen haben:

- Adenome und Tumore der Nebennierenrinde, die Glucocorticoide freisetzen
- Tumore der Hypophyse bzw. des Hypothalamus, die zur gesteigerten ACTH-Sekretion bzw. CRH-Produktion führen
- Ektopische, ACTH-produzierende Tumore (Karlson u. a. 1978, S.203).

Durch den chronisch erhöhten Plasmacortisolspiegel kommt es zur Ausbildung des sogenannten Cushing-Syndroms.

Tabelle 6: Zusammenfassung der wichtigsten Charakteristika des Cushing-Syndroms (Karlson u. a. 1978, S.203-204; Thews u. a. 1999, S.506-508)

Betroffenes System	Effekte
Kohlenhydratstoffwechsel	• diabetische Stoffwechsellage mit Hyperglykämie • Polyurie, Polydypsie
Proteinstoffwechsel	• katabol • Verlust an Strukturproteinen • Muskelschwund
Fettstoffwechsel	• Hypercholesterinämie • Fettumverteilung • Stammfettsucht • Vollmondgesicht
Herzkreislaufsystem	• Hypertonie • Arteriosklerose
Haut, Knochen, Bindegewebe	• Hautdystrophie • Striae rubae • Osteoporose
Immunsystem	• Verminderung der Abwehrkräfte • Gesteigerte Infektanfälligkeit • verzögerte Wundheilung
ZNS	• psychische Störungen (Euphorie aber auch Depression)

Die systemische Gabe von Glucocorticoiden kann ebenfalls zur Ausbildung eines Cushing-Syndroms führen (Karlson u. a. 1978, S.203).

Inwiefern chronischer Lebensstress und der dadurch bedingte erhöhte Plasmacortisolspiegel eine Rolle bei der Entstehung der in Tabelle 6 genannten Effekte spielt, ist Gegenstand der aktuellen Forschung. So konnte bereits ein Zusammenhang zwischen der Pathogenese von kardiovaskulären Erkrankungen und erhöhten CRH- bzw. Cortisolplasmaspiegel festgestellt werden. Auch depressive Patienten weisen erhöhte Spiegel auf (Rozanski u. a. 1999), wobei man beachten muss, dass bei der Entstehung solcher Erkrankungen viele Faktoren einwirken und Hypercortisolismus nur einen Beitrag liefert, nie jedoch als alleinige Ursache angesehen werden kann.

2.3. Oxidativer Stress

2.3.1. Reaktive Sauerstoffspezies

Stress auf zellulärer Ebene kann sich durch eine vermehrte Bildung von freien Radikalen und reaktiver Sauerstoffspezies (reactive oxygen species - ROS) äußern. Es handelt sich dabei vorwiegend um Sauerstoffradikale, aber auch nicht-radikalische Verbindungen wie Wasserstoffperoxid (H_2O_2) oder der Singulett-Sauerstoff $^1\text{O}_2$ gehören dieser Spezies an (Siems 2005, S.17–18):

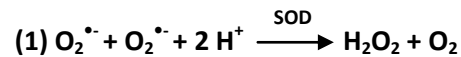


Abbildung 5: Übersicht über die wichtigsten reaktiven Sauerstoffspezies. Die Aktivität nimmt von oben nach unten ab (modifiziert nach Siems 2005, S.18)

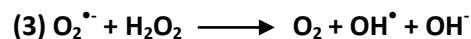
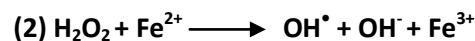
ROS erfüllen eine Vielzahl von physiologischen Aufgaben und sind vor allem für eine adäquate Funktion des Immunsystems von großer Bedeutung (Ferrari u. a. 2011). Sie besitzen jedoch auf Grund ihres reaktiven Charakters ein hohes Potential mit Makromolekülen wie Proteinen, Lipiden oder Nukleinsäuren zu interagieren und diese zu modifizieren. Besonders schwerwiegend wirken sich oxidative Veränderungen von DNA-Basen bzw. des Desoxyribose-Rückgrats aus, da es dadurch zu Schädigung der DNA kommen kann (Valko u. a. 2006). Um sich vor negativen Einflüssen zu schützen, besitzen Zellen komplexe ROS-Abwehrstrategien. Besteht nun ein Ungleichgewicht zwischen diesen Schutzmechanismen und der ROS-Bildung, so spricht man von oxidativem Stress (Rensing u. a. 2006, S.194).

2.3.2. Entstehung von ROS

ROS werden durch schrittweise, monovalente Reduktion von molekularem Sauerstoff gebildet. Zunächst entsteht dabei das Superoxidanion-Radikal ($\text{O}_2^{\bullet-}$), welches in wässriger Lösung spontan oder durch Superoxiddismutasen (SOD) zu Wasserstoffperoxid (H_2O_2) umgewandelt wird:



Wasserstoffperoxid ist kein Radikal im eigentlichen Sinne, da es kein ungepaartes Elektron im äußeren Orbital besitzt und somit weniger reaktiv ist. Weiters zeichnet es sich durch eine höhere Stabilität und eine höhere Diffusionsbereitschaft aus. Dennoch besitzt Wasserstoffperoxid ebenso wie andere ROS das Potential, Makromoleküle wie Proteine, Lipide oder Nukleinsäuren zu schädigen. Insbesondere kann aus H_2O_2 via Fenton- (2) bzw. Haber-Weiss-Reaktion (3) das hochreaktive Hydroxyl-Radikal ($\text{OH}^{\bullet}$) gebildet werden:



Hydroxyl-Radikale gelten als äußerst reaktiv, weshalb sie meist sofort mit biologischen Molekülen in unmittelbarer Nähe zum Entstehungsort reagieren (Siems 2005, S.18–19).

2.3.3. Auswahl endogener Quellen für ROS

- **Die Atmungskette in den Mitochondrien** zählt zu den wichtigsten endogenen Quellen für ROS. Im Rahmen der oxidativen Phosphorylierung werden Elektronen schrittweise auf molekularen Sauerstoff übertragen. Etwa 1-5 % der Elektronen „entkommen“ jedoch der Elektronentransportkette (=Elektronenleckage), wodurch es zur Bildung von Superoxidanion-Radikalen kommt (Gough & Cotter 2011).

Die Konzentration von ROS ist in den Mitochondrien besonders hoch, wodurch es trotz eines entsprechend hohen Angebots von antioxidativen Mechanismen zu Schädigung der mitochondrialen DNA kommen kann. Daher kommt es zu einer gewissen Insuffizienz in der Atmungskette und einem gesteigerten Elektronenleckage, wodurch wiederum die

ROS-Produktion gesteigert wird. Es handelt sich also um eine Art Teufelskreis. Mit steigendem Alter nimmt die Anzahl an mitochondrialen DNA-Schäden zu, was erklärt, warum ältere Personen höhere ROS-Werte aufweisen (Rensing u. a. 2006, S.197).

- **Phagozytierende Zellen** wie Monozyten, Makrophagen bzw. neutrophile und eosinophile Granulozyten nutzen die antimikrobielle Wirkung von Sauerstoffradikalen und H_2O_2 zur Bekämpfung von Bakterien, Pilzen oder Protozoen. Die ROS-Bildung erfolgt über die NADPH-Oxidase. Man nennt diesen Prozess auch oxidative bzw. respiratory burst (Ferrari u. a. 2011).
- **Sauerstoffverarbeitende Enzyme** wie die Xanthinoxidase, Cytochrom-P₄₅₀-Enzyme, Lipoxygenasen oder Cyclooxygenasen tragen zur Bildung von Superoxidanionradikalen und Wasserstoffperoxid bei.
- Bei der **Autooxidation** von Katecholaminen, Oxyhämoglobin und Oxymyoglobin können Radikale entstehen.
- **Peroxisomale Oxidation** von Fett- und Aminosäuren ist insbesondere als endogene Quelle für die Bildung von H_2O_2 zu nennen (Rensing u. a. 2006, S.194).

2.3.4. Auswahl exogener Quellen für ROS

- **Strahlung** (Röntgenstrahlung, UV-Licht, kosmische Strahlung,...) kann via Radikalinduktion DNA-Schäden hervorrufen (Siems 2005, S.24).
- **Schwermetalle** (wie beispielsweise Eisen, Chrom, Kupfer, Cobalt oder Vanadium) können die Hydroxyl-Radikal-Bildung via Fenton-Reaktion katalysieren. Allerdings sind hierfür hohe Konzentrationen freier Metalle notwendig (Valko u. a. 2006).
- Einige **Pharmaka** und Xenobiotika können die Entstehung von ROS begünstigen. Insbesondere östrogenhaltige Kontrazeptiva können zu einer signifikanten Erhöhung der ROS-Belastung führen, da es bei der Metabolisierung zur Bildung von ROS kommt (Czejka u. a. 2011). Zudem kann das cytotoxische Potential der ROS zur Zerstörung von Tumorzellen herangezogen werden. Diesen Wirkmechanismus nutzen Cytostatika wie beispielsweise Anthracycline, Bleomycin oder Cyclophosphamid (Siems 2005, S.23–24).
- **Virale Infektionen** wie Hepatitis führen zu verringerten Konzentrationen von antioxidativ wirksamen Enzymen wie Katalase, Glutathionperoxidase oder Glutathionreduktase (Kryston u. a. 2011).

- Die Inhalation von **Luftschadstoffen, wie Stickoxiden, und Zigarettenrauch** kann zur Aktivierung von alveolären Makrophagen führen, wodurch es zur gesteigerten ROS-Bildung kommt. **Ozon** kann direkt Radikalkettenreaktionen auslösen (Siems 2005, S.24–25).
- **Chronischer Alkoholkonsum** kann zu Verminderung von antioxidativ wirksamen Vitaminen und Mineralstoffen führen (Siems 2005, S.25).

2.3.5. Antioxidativ wirksame Systeme

Um sich vor freien Radikalen und ROS zu schützen, besitzen Zellen ein Arsenal von Abwehr- und Schutzstrategien. Die wichtigsten Prinzipien sind:

- Abfangen von Radikalstrukturen
- Bindung von Übergangsmetallen, die die Radikalbildung katalysieren
- Quenchen von Singulett-Sauerstoff
- Senkung der lokalen Sauerstoffkonzentration (Siems 2005, S.27–28).

Grundsätzlich unterscheidet man zwischen enzymatischen und nichtenzymatischen Mechanismen. In Abbildung 6 ist eine Auswahl dieser Mechanismen gezeigt.

enzymatisch	nichtenzymatisch
• Superoxiddismutase (SOD) • (Mn-, Cu/Zn- oder Ni-abhängig) • Katalase (eisenabhängig) • Glutathionperoxidase • selen- und nichtselenabhängig • Glutathionreduktase • Thioredoxinreduktase	• Vitamine (Vitamin A, C, E, K) • Glutathion • Metallothionein • Thioredoxin • Ubichinol • α-Liponsäure und Dihydroliponsäure • Carotinoide • pflanzliche Phenole (Flavanoide, Cumarine, Anthocyane, Catechine, Tannine,...) • Zink • Harnsäure

Abbildung 6: Zusammenfassung der wichtigsten antioxidativen Mechanismen (modifiziert nach Rensing u. a. 2006, S.201–205; Siems 2005, S.27–35; Valko u. a. 2006)

Zusätzlich verfügt die Zelle auch über Reparaturmechanismen, die bereits entstandene Schäden an DNA, Proteinen oder Lipiden rückgängig machen können.

2.3.6. Oxidativer Stress und seine Folgen

Der schädigende Einfluss von Sauerstoffradikalen und ROS beruht primär auf der oxidativen Veränderung von Biomolekülen wie Membranlipiden, Proteinen und Nucleinsäuren. Besonders gravierend wirkt sich dies in sogenannten postmitotischen Geweben wie etwa Nervenzellen oder Herzmuskelzellen aus. So spielt oxidativer Stress bei der Pathogenese einer Vielzahl von Erkrankungen eine Rolle:

- Neurodegenerative Erkrankungen (Morbus Alzheimer, Morbus Parkinson, Chorea Huntington, Multipler Sklerose u.a.)
- Psychische Erkrankungen
- Herz-Kreislauf-Erkrankungen (Arteriosklerose, Herzinfarkt u.a.)
- Chronische Entzündungen (rheumatoide Arthritis, Asthma, COPD, atopische Ekzeme u.a.)
- Diabetes mellitus
- Krebs (Rensing u. a. 2006, S.209).

3. Aufgabenstellung

Im Rahmen des Praktikums für chemische Diagnostik und klinische Pharmazie ermittelten Pharmaziestudentinnen und –studenten sowohl ihren Radikalstatus durch den FORT (Free Oxygen Radicals Test) als auch ihre Speichelcortisolkonzentration. Zusätzliche Faktoren, die einen Einfluss auf den Radikalstatus oder der Cortisolspiegel haben könnten, wurden mit Hilfe von Fragebögen erfasst und dokumentiert. Die Daten wurden über 4 Semester (im Zeitraum vom Sommersemester 2009 bis zum Wintersemester 2010/2011) gesammelt und werden im Rahmen dieser Diplomarbeit ausgewertet und interpretiert.

Zunächst werden Faktoren untersucht, die einen Einfluss auf die Speichelcortisolkonzentration haben könnten. Von besonderem Interesse ist dabei der Einfluss einer Einnahme von östrogen- oder gestagenhaltigen Präparaten.

Die Korrelationsanalyse von Cortisol zu FORT, die auch schon in einer früheren Arbeit durchgeführt wurde (Peham 2010) zeigte keine Ergebnisse, wobei jedoch ein vergleichsweise kleines Kollektiv untersucht wurde und die Analyse der Daten weitgehend undifferenziert stattfand. Im Rahmen dieser Arbeit wird ein größeres Kollektiv analysiert, das in kleinere Teilkollektive unterteilt wird. Diese werden gesondert untersucht, wodurch etwaige Korrelationen, die sich in den globalen Analysen nicht erkennbar sind, aufgezeigt werden können. Außerdem soll ermittelt werden, ob der zeitliche Abstand zwischen der Speichelprobennahme und der Messung des FORT-Wertes einen Einfluss auf die Güte der Korrelation hat.

4. Experimenteller Teil

4.1. Material und Methoden

4.1.1. Auswahl und Zusammensetzung des Kollektivs

Insgesamt wurden Daten von 177 Pharmaziestudentinnen und –studenten erhoben, die im Rahmen dieser Arbeit retrospektiv ausgewertet werden. Bei der Auswahl der Probandinnen und Probanden wurden keine Einschluss- oder Ausschlusskriterien festgelegt.

Aus der Literatur ist bekannt, dass das Geschlecht bzw. die Einnahme von östrogenhaltigen Präparaten einen Einfluss auf die FORT-Werte haben (Czejka u. a. 2011). Da dieser Umstand bei der Datenanalyse berücksichtigt werden muss, wird das Gesamtkollektiv in vier Kollektive eingeteilt:

- Frauen, die östrogenhaltige Präparate einnehmen,
- Frauen, die gestagenhaltige Präparate einnehmen,
- Frauen, die keine Hormonpräparate einnehmen, und
- Männer.

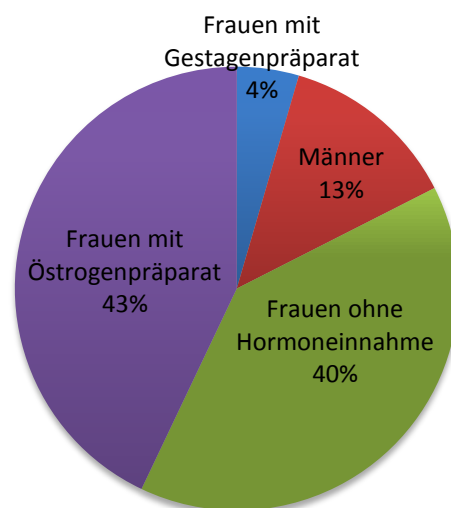


Abbildung 7: Prozentuelle Zusammensetzung des Gesamtkollektivs

Dem Kollektiv „Frauen mit Östrogenpräparaten“ (FmÖ) gehören Frauen an, die mit einem Östrogen/Gestagen-Kombinationspräparat verhüten, aber auch jene, die ein rein östrogenhaltiges Präparat anwenden. Frauen, die zum Kollektiv „Frauen mit

Gestagenpräparaten“ (FmG) gezählt werden, verhüten mit Präparaten, die nur Gestagene enthalten und somit keine Östrogenkomponente haben. Die Bezeichnung „Frauen ohne Hormoneinnahme“ (FoH) bezieht sich auf die Einnahme von sexualhormonhaltigen Präparaten, nicht jedoch auf die Einnahme von Schilddrüsenpräparaten, welche hier nicht berücksichtigt wird.

Bezüglich des Alters handelt es sich um ein sehr einheitliches Kollektiv, dessen Altersverteilung sich in einem Rahmen zwischen 21 Jahren und 42 Jahren bewegt. Wie aus Abbildung 8 ersichtlich handelt es sich um eine linksschiefe Verteilung, wobei das durchschnittliche Alter bei 25 Jahren liegt.

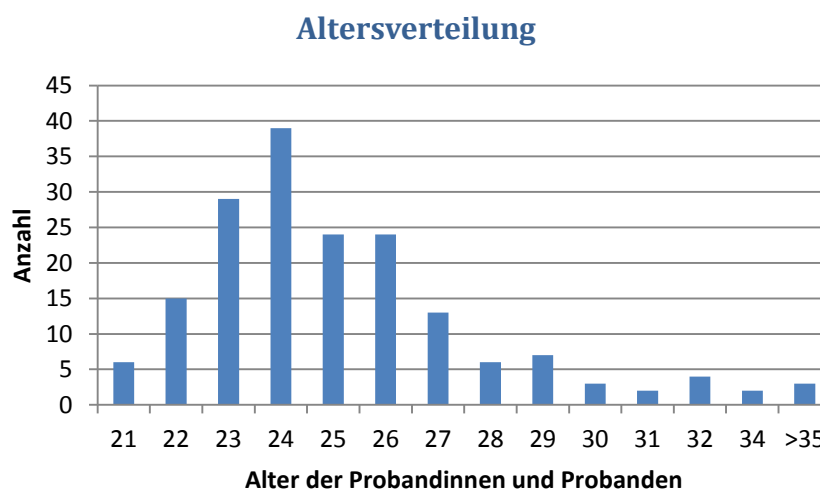


Abbildung 8: Altersverteilung der Probandinnen und Probanden

4.1.2. Erhebung der Daten

Die Erhebung der Daten erfolgte mittels anonymisierter Fragebögen, die von den Studentinnen und Studenten an den jeweiligen Übungstagen ausgefüllt wurden. Neben Geschlecht, Alter, Gewicht und Größe wurden Informationen den Lebensstil (beispielsweise Zigaretten-, Alkoholkonsum, regelmäßiger Solariumbesuch, etc.) bzw. den Gesundheitsstatus (beispielsweise Vorliegen einer akuten oder chronischen Entzündung, Allgemeinbefinden, Vorhandensein von Erkrankungen, Medikamenteneinnahme, etc.) betreffend erfasst.

Code:

Fragebogen „Oxidativer Stress“ und „Antioxidative Kapazität“

Datum:

Allgemein:

Geschlecht	☐ weiblich	☐ männlich
Alter	Jahre	
Gewicht	kg	
Größe	cm	
PLZ Wohnort		

Lebensgewohnheiten:

Sind Sie Raucher bzw. massiv dem Passivrauchen ausgesetzt?	☐ ja	☐ nein
Trinken Sie täglich Alkohol?	☐ ja	☐ nein
Betreiben Sie mind. 2 x pro Woche Ausdauersport?	☐ ja	☐ nein

Umwelteinflüsse:

Sind Sie mind. 4 Std./Tag Strahlung ausgesetzt? (Computer, Mobiltelefon, ...)	☐ ja	☐ nein
Wohnen Sie	☐ innerstädtisch? ☐ am Stadtrand? ☐ im ländlichen Raum?	
Waren Sie in der letzten Woche impfen, im Solarium, röntgen oder sind geflogen?	☐ ja	☐ nein

Medikamenteneinnahme/körperliche Befindlichkeit:

Fühlen Sie sich müde und abgeschlagen?	☐ ja	☐ nein
Leiden Sie an einer akuten/chronischen Entzündung?	☐ ja	☐ nein
Nehmen Sie Medikamente ein? (z.B.: Hormonelle Verhütungsmittel, Blutdrucksenker, Schilddrüsenpräparate, Cholesterinsenker, Antibiotika, ...)	☐ ja	☐ nein
Wenn ja, bitte Präparatname(n) angeben:		

Ernährung:

Essen Sie täglich Obst/Gemüse/Salat?	☐ ja	☐ nein
Trinken Sie mind. jeden 2. Tag grünen Tee?	☐ ja	☐ nein
Trinken Sie 3-5 x pro Woche 1 Glas Rotwein?	☐ ja	☐ nein
Nehmen Sie derzeit Vitaminpräparate ein?	☐ ja	☐ nein
Wenn ja, wie oft?	☐ täglich	☐ wöchentlich
Bitte Präparatname(n) angeben:		
Nehmen Sie mind. jeden 2. Tag Antioxidantien ein? (z.B. ß-Carotin, Selen, Coenzym Q10)	☐ ja	☐ nein

Ergebnis:

Oxidativer Stress		FORT
Antioxidative Kapazität		mmol/l Trolox

Abbildung 9: Beispiel eines Fragebogens, der zur Datenerhebung verwendet wurde (mit freundlicher Genehmigung von Barbara Wurmbauer)

4.1.3. Quantitative Bestimmung von Cortisol im Speichel

Bei der Bestimmung der Cortisolkonzentration im Speichel handelt es sich um eine nichtinvasive Methode, die zuverlässige Rückschlüsse auf die Cortisolkonzentration im Serum zulässt und einige Vorteile gegenüber der Cortisolbestimmung aus dem Blut aufweist:

- stressfreie Probennahme
- medizinisches Personal nicht zwingend erforderlich
- einfache Durchführung.

Aus diesen Gründen gilt die Speichelcortisolbestimmung als Methode der Wahl in der Stressforschung, wo sie als Marker für die Reaktion der HPA-Achse auf einen Stressor herangezogen wird (Hellhammer u. a. 2009).

4.1.3.1. Testprinzip

Es handelt sich um einen kompetitiven colorimetrischen Enzym-Immunoassay, wobei das Cortisol in der Probe mit Meerrettichperoxidase (HRP) markiertem Cortisol um Bindungsstellen an immobilisierten Cortisolantikörpern konkurriert. Durch Zugabe von Tetramethylbenzidin (TMB) entsteht ein blaues Reaktionsprodukt, dessen Menge proportional zur Menge an gebundenen, Meerrettichperoxidase markiertem Cortisol und indirekt proportional zur Cortisolmenge in der Probe ist.

Nach Stoppen der Reaktion mit Schwefelsäure wird die Absorption der Probe bei 450 nm mittels ELISA-Mikrotiterplatten-Lesegerät bestimmt.

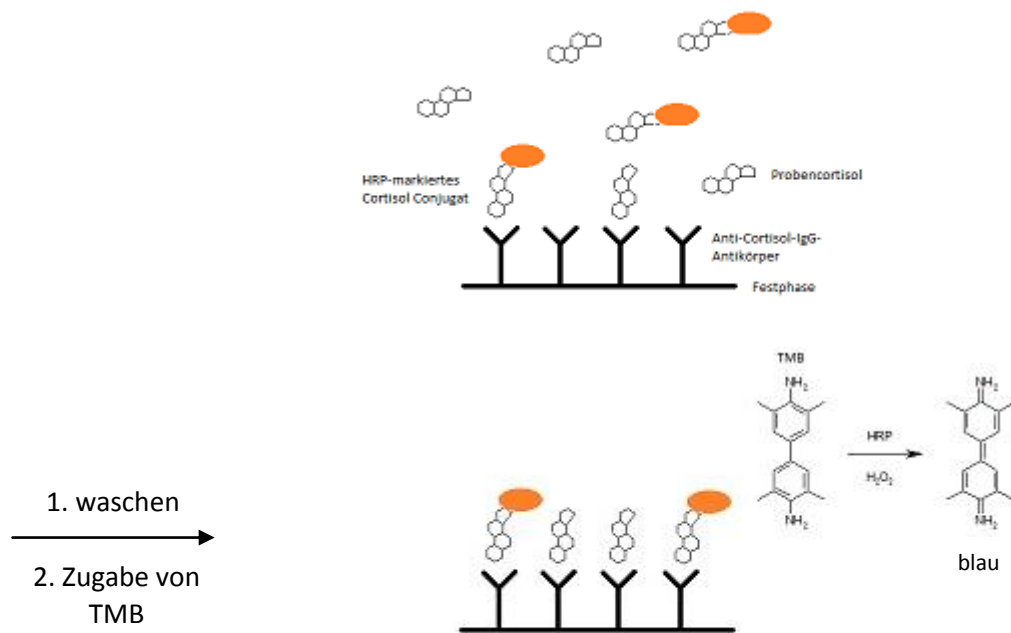


Abbildung 10: Testprinzip des colorimetrischen Enzym-Immunoassays (modifiziert nach Peham 2010, S.78)

4.1.3.2. Reagentien

- Anti-Cortisol-IgG-Antikörper beschichtete Titerplatten
- Stopp-Lösung: Schwefelsäure (0,15 mol/L)
- Cortisol-HRP Konjugat
- Inkubationspuffer: Phosphatpuffer (50 mM, pH 7,4, BSA 1 g/L)
- TBM Substrat Lösung: 3,3',5,5'-Tetramethylbenzidin (H₂O₂-TBM 0,25 g/L)
- Cortisol Standards:

Standard 0: 0 ng/ml

Standard 1: 0,5 ng/ml entsprechen 1,38 nmol/L

Standard 2: 1 ng/ml entsprechen 2,76 nmol/L

Standard 3: 5 ng/ml entsprechen 13,8 nmol/L

Standard 4: 10 ng/ml entsprechen 27,6 nmol/L

Standard 5: 20 ng/ml entsprechen 55,2 nmol/L

Standard 6: 100 ng/ml entsprechen 276 nmol/L

4.1.3.3. Durchführung

Die Speichelsammlung sollte möglichst am frühen Vormittag erfolgen, da die Cortisolsekretion einem circadianen Rhythmus unterliegt und das Sekretionsmaximum in den frühen Morgenstunden erreicht wird.

Zunächst wird der Speichel in einem Glasröhrchen gesammelt und anschließend 5 Minuten bei 3000 rpm zentrifugiert. Danach werden jeweils 25 µl der Standards bzw. der Proben in die entsprechenden Näpfchen der Mikrotiterplatte pipettiert. Es ist zu beachten, dass von jedem Standard und jeder Probe zwei Bestimmungen durchgeführt werden müssen. Nach Zufügen der verdünnten Cortisol-HRP-Konjugat-Lösung wird die Mikrotiterplatte abgedeckt und bei 37°C inkubiert.

Nach einer Stunde wird der Inhalt der Näpfchen abgesaugt und es wird zweimal sorgfältig mit 300 µl destilliertem Wasser gewaschen. Man fügt 100 µl TMB Substrat Lösung hinzu und inkubiert die Titerplatte 15 Minuten bei Raumtemperatur. Die Reaktion wird mittels 100 µl Stopp-Lösung beendet, wobei ein Farbumschlag von blau auf gelb erfolgt. Schließlich misst man die Absorption bei 450 nm mittels ELISA-Mikrotiterplatten-Lesegerät.

Trägt man die Absorption der jeweiligen Standardlösungen gegen deren Konzentrationen auf, erhält man eine Eichgerade, mit deren Hilfe man die Cortisolkonzentration in den Proben ermitteln kann (Fa.Nova Tec Immundiagnostica 2011).

4.1.3.4. Interpretation der Werte - Referenzwerte

Die Bestimmung der Cortisolkonzentration im Speichel lässt zuverlässige Schlüsse auf die Konzentration von freiem, ungebundenem Cortisol im Blutplasma zu. Jedoch sollte man beachten, dass es sich nicht um eine lineare Beziehung handelt. So beträgt das Verhältnis Speichelcortisol zur Gesamtcortisolmenge bei niederen Werten 1-2 % während es bei höheren Werten 8-9 % beträgt.

Außerdem sollte auch berücksichtigt werden, dass es sich bei Stressreaktionen um komplexe Vorgänge handelt, an denen zahlreiche Faktoren beteiligt sind, die interindividuell unterschiedlich ausgeprägt sein können. Man sollte daher die Referenzwerte als Orientierungshilfe ansehen.

Tabelle 7: Referenzwerte für Speichelcortisolkonzentrationen (Fa.Nova Tec Immundiagnostica 2011)

Tageszeit	Referenzwert
Messuntergrenze	0,14 nmol/L
vormittags	8,3 nmol/L bis 27,6 nmol/L
nachmittags	1,7 nmol/L bis 6,9 nmol/L

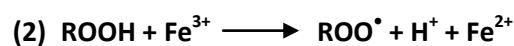
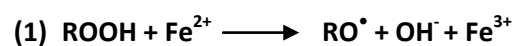
4.1.4. Bestimmung von ROS und antioxidativer Kapazität

Zur Messung von freien Radikalen im Blut kann der **Free Oxygen Radicals Test (FORT)** herangezogen werden. Um jedoch eine vollständige Aussage bezüglich der Radikalbelastung eines Individuums treffen zu können, ist es günstig, auch die antioxidative Kapazität mittels **Free Oxygen Radicals Defence (FORD)** Test zu ermitteln.

4.1.4.1. Testprinzip

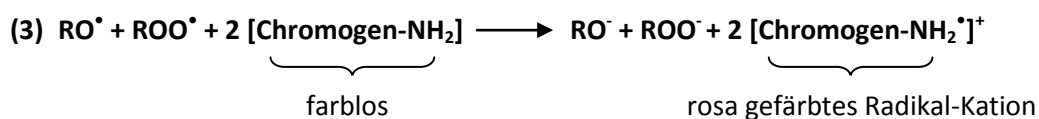
FORT:

Freie Radikale sind sehr reaktiv und besitzen eine äußerst kurze Halbwertszeit. Eine direkte Bestimmung ist daher schwierig. Charakteristisch ist jedoch, dass sie dazu neigen mit Biomolekülen zu interagieren. Bei der Interaktion mit Lipiden, der sogenannten Lipidperoxidation, entstehen Hydroperoxide (ROOH), die nach Aktivierung durch Übergangsmetalle, wie beispielsweise Eisen, selbst Kettenreaktionen auslösen können. Man nennt diese Reaktion **Fenton Reaktion**:



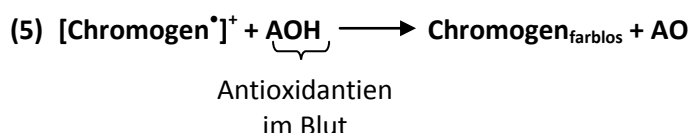
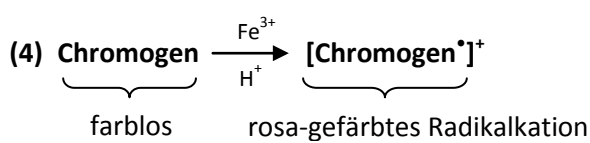
Sowohl Alkoxy-Radikale ($\text{RO}^{\bullet}$) als auch Peroxy-Radikale ($\text{ROO}^{\bullet}$) können mit der beschriebenen Messmethode erfasst werden. Durch Reaktion mit dem Chromogen N, N-Diethyl-para-Phenylendiamin entsteht schließlich ein gefärbter Komplex, der photometrisch mittels Free Oxygen Radicals Monitor (FORM)-Photometer vermessen werden kann **(3)**. Aus der gemessenen Absorption lässt sich durch das Lambert Beersche Gesetz die Konzentration errechnen. Das

Ergebnis wird in FORT Units bzw. mmol/L H₂O₂-Äquivalente angegeben, wobei eine FORT Unit 0,26 mg/L H₂O₂ entspricht.



FORD:

Der FORD-Test dient der Bestimmung der antioxidativen Kapazität im Blut. Dazu wird zunächst ein Chromogen mit Hilfe von dreiwertigem Eisen als Oxidationsmittel im sauren Puffer (pH 5,2) in ein stabiles, gefärbtes Radikalkation übergeführt, das bei 505 nm sein Absorptionsmaximum besitzt und photometrisch vermessen werden kann **(4)**. Wird nun die Probe hinzugefügt, so kommt es durch die sich im Blut befindlichen Antioxidantien zu einer schrittweisen Umwandlung des gefärbten Radikalkations in ein farbloses Produkt **(5)**. Dieser Vorgang wird als Abnahme der Absorption detektiert, wobei diese proportional zu der Menge an Antioxidantien im Blut ist.



Mit Hilfe des Lamber Beerschen Gesetzes kann schließlich auf die Konzentration zurückgeschlossen werden. Dazu wird eine Kalibrationskurve herangezogen, die in jedem Gerät vorab gespeichert ist. Die Angabe des Ergebnisses erfolgt in mmol/L Trolox (6-Hydroxy-2, 5, 7, 8-tetramethylchroman-2-carbonsäure)-Äquivalente. Dies bedeutet, dass die Fähigkeit der plasmatischen Antioxidation, das gefärbte Chromogen-Radikal zu reduzieren und damit zu entfärben, im Vergleich zu Trolox, einem wasserlöslichen Analogon des Vitamin E, angegeben wird (Micro-Medical Instrumente GmbH 2009).

4.1.4.2. Reagentien

FORT:

- Reagenz R1 Küvetten: Chromogen
- Reagenzgläser R2: Puffer pH 5,0
Stabilisator

FORD:

- Reagenz S1 (weißes Reagenzglas): hyperosmolarer Puffer
- Reagenz S2 (blaues Reagenzglas): Acetat-Puffer pH 5,2
- Reagenz S3: Eisenlösung (FeCl_3 -Lösung)
- Reagenz C1: Chromogen (4-Amino-N,N-diethylanilinsulfat)

4.1.4.3. Durchführung

FORT:

Probennahme

Zunächst wird die Stelle an der Fingerbeere, an der man Blut entnehmen will, desinfiziert. Man lässt das Desinfektionsmittel vollständig abdampfen und punktiert die Stelle anschließend mit einer Einweg-Stechhilfe. Der erste Blutstropfen wird verworfen, da er Gewebeteile und Zellflüssigkeit enthalten kann und die Werte somit verfälscht werden könnten. Das Blut wird mit einer 20 µl Kapillare (bzw. 10 µl Kapillare bei Frauen, die östrogenhaltige Präparate einnehmen) luftblasenfrei aufgenommen. Ist die Kapillare vollständig gefüllt, wird diese unverzüglich in die Mikrovette (FORT R2) befördert, das Gefäß wird verschlossen und die Probe wird vorsichtig ausgeschüttelt bis das Innere der Kapillare dieselbe Farbe aufweist wie die umgebende Flüssigkeit. Bei Frauen, die östrogenhaltige Präparate einnehmen, werden noch 10 µl isotoner Puffer zugefügt.

Vorbereitung der Messung

Der Inhalt der Mikrovette wird in die quadratische Küvette überführt, wobei die Kapillare möglichst in der Mikrovette verbleiben sollte. Durch vorsichtiges Schwenken löst man das sich in der Küvette befindliche Chromogenlyophilisat. Ist dies geschehen, wird eine Minute lang zentrifugiert, um Zellbestandteile abzutrennen. Die Lösung in der Küvette zeigt nun eine blasse Rosafärbung auf.

Messung

Nun sollte unverzüglich mit der Messung begonnen werden. Dazu wird die Küvette in den dafür vorgesehenen Schacht des FORMplus Geräts mit dem Barcode-Etikett nach vorne gestellt. Das Gerät beginnt automatisch mit der Messung. Nach 6 Minuten wird das Ergebnis auf dem Display angezeigt (Fa. Callegari 2009b).

FORD:

Erstmessung

Zur Generation des Radikals wird der Inhalt des blauen Reaktionsgefäßes S2 in die quadratische Küvette C1 überführt. Nach Zugabe von 50 µl des Reagenz S3 und kurzem Schwenken wird die Küvette unverzüglich mit dem Barcode-Etikett nach vorne in den Küvettenschacht des FORMplus Geräts gestellt. Die Messung beginnt automatisch und dauert 4 Minuten.

Probennahme

Die Fingerbeere wird desinfiziert und nach Abdampfen des Desinfektionsmittels mit einer Einweg-Stechhilfe punktiert. Der erste Blutstropfen wird verworfen, das Blut wird mit einer 50 µl Kapillare aufgenommen und anschließend unverzüglich im Puffer der weißen Mikrovette S1 ausgeschüttelt.

Zweitmessung

Nach einminütigem Zentrifugieren werden 100 µl des Überstands zur Lösung in der Küvette C1 pipettiert. Nach sorgfältigem Schwenken wird die Küvette in den Küvettenschacht des Geräts eingesetzt. Nach 2 Minuten wird das Ergebnis auf dem Display angezeigt (Fa. Callegari 2009a).

4.1.4.4. Interpretation der Werte – Referenzwerte

FORT

Für Werte unter 160 FORT Units bzw. Werte über 600 FORT Units besitzt das Lambert Beersche Gesetz keine Gültigkeit. Durch Verdünnung der Proben mit blutisotonomem Puffer kann der Messbereich auf 1200 FORT Units erweitert werden.

Tabelle 8: Referenzwerte für den FORT-Test (modifiziert nach dem Infoblatt zur Stressmessung (Czejka & Kafka 2010))

Werte (FORT Units)	Bewertung
<160	untere Messgrenze
160 bis 250	kein oxidativer Stress
250 bis 320	geringer oxidativer Stress
320 bis 350	Grenzbereich
350 bis 500	oxidativer Stress
500 bis 600	starker oxidativer Stress
>600	obere Messgrenze

FORD

Um eine vollständige Aussage bezüglich der Radikalbelastung treffen zu können, sollte neben dem FORT-Wert immer auch die antioxidative Kapazität bestimmt werden.

Tabelle 9: Referenzwerte für den FORD-Test (modifiziert nach der Packungsbeilage FORD (Fa. Callegari 2009a))

Werte (mmol/L Trolox-Äquivalente)	Bewertung
<1,07	verminderte antioxidative Kapazität
1,07 bis 1,53	Normbereich

4.1.5. Statistische Methoden

Die statistische Auswertung und Erstellung der Graphen wurde mit dem Programm GraphPad Prism© Version 5.00 der Firma GraphPad Software, Inc. vorgenommen.

4.1.5.1. Korrelationsanalysen

Korrelationsanalysen dienen dem Feststellen von Zusammenhängen zwischen zwei Variablen. Die Beschreibung dieser Zusammenhänge erfolgt mit Hilfe des Korrelationskoeffizienten r , der Werte zwischen -1 und 1 annehmen kann. Ist r gleich 1, so spricht man von einer sehr hohen positiven Korrelation, was bedeutet, dass mit Zunahme der einen Variablen auch die andere Variable zunimmt. Bei einem r gleich -1 verhalten sich die Werte reziprok.

Tabelle 10: Bewertung des Korrelationskoeffizienten (Zöfel 2002, S.120)

Korrelationskoeffizient	Bewertung
$ r \leq 0,2$	sehr geringe Korrelation
$0,2 < r \leq 0,5$	geringe Korrelation
$0,5 < r \leq 0,7$	mittlere Korrelation
$0,7 < r \leq 0,9$	hohe Korrelation
$0,9 < r \leq 1$	sehr hohe Korrelation

Die Auswahl der Methode, die zur Ermittlung des Korrelationskoeffizienten herangezogen wird, hängt dabei von der Art der Variablen, die man miteinander vergleichen möchte, ab. Sind beide Variablen intervallskaliert und normalverteilt, so wendet man die **Produkt-Moment-Korrelation nach Pearson** an. Liegt keine Normalverteilung vor, so kommt die **Rangkorrelation nach Spearman** zur Anwendung.

4.1.5.2. Lineare Regression

Häufig werden zusätzlich zu Korrelationsanalysen Regressionsrechnungen durchgeführt. Sie dienen dem Zweck, Zusammenhänge zwischen zwei Variablen in Formeln auszudrücken und somit Voraussagen bezüglich Werte treffen zu können, ohne diese tatsächlich zu messen.

Die wohl bekannteste Art der Regressionsrechnung stellt die **lineare Regression** dar. Lineare Zusammenhänge werden dabei durch die Geradengleichung $y = b \cdot x + a$ beschrieben, wobei b als Regressionskoeffizient und a als Ordinatenabschnitt bezeichnet wird. Der Regressionskoeffizient b beschreibt die Steigung der Geraden, während der Ordinatenabschnitt a jenen Punkt darstellt, an dem die Regressionsgerade die y -Achse (=Ordinate) schneidet. Für die einzelnen Punkte der so berechneten Regressionsgeraden gilt, dass die Summe der Quadrate ihrer Abweichungen von der Geraden möglichst gering ist (Zöfel 2002, S.142–146).

Als ein Maß für die Güte des linearen Zusammenhangs kann das Bestimmtheitsmaß r^2 herangezogen werden. r^2 kann Werte zwischen 0 und 1 annehmen, wobei $r^2 = 0$ bedeutet, dass die Kenntnis des x -Wertes keine Prognose des y -Wertes zulässt, was bedeutet, dass kein linearer Zusammenhang zwischen dem x -Wert und dem y -Wert besteht. Ist jedoch r^2 gleich 1, so handelt es sich um einen eindeutigen linearen Zusammenhang. Dies bedeutet, dass sich jeder y -Wert mit Hilfe der Geradengleichung aus dem entsprechenden x -Wert berechnet werden kann.

In graphischen Darstellungen wird zusätzlich zur Regressionsgeraden häufig auch das 95 %-Konfidenzintervall eingezeichnet. Es handelt sich dabei um jenen Bereich, in dem mit 95 prozentiger Wahrscheinlichkeit die wahre Regressionsgerade liegt, was bedeutet, dass mit einer Wahrscheinlichkeit von 5 % die Regressionsgerade außerhalb des 95 %-Konfidenzintervalls liegt (GraphPad Software, Inc. 2007).

4.1.5.3. Vergleich von Stichproben bezüglich signifikanter Unterschiede

Beim Vergleich von Stichproben bezüglich Unterschiede zwischen deren Mittelwerte ergeben sich grundsätzlich zwei Fragen:

- Sind etwaige Unterschiede zwischen den Stichprobenmittelwerten zufällig zustande gekommen? (= Nullhypothese)
- Sind die Unterschiede nicht zufällig entstanden und handelt es sich somit um signifikante Unterschiede? (= Alternativhypothese)

Um diese Fragen zu beantworten, werden statistische Methoden herangezogen, mit deren Hilfe man entscheiden kann, ob man die Nullhypothese beibehalten kann oder verwerfen muss. Eine wichtige Größe dabei stellt die Irrtumswahrscheinlichkeit P dar. Sie bezeichnet jene Wahrscheinlichkeit, mit der man sich irrt, wenn man die Nullhypothese zugunsten der Alternativhypothese verwirft. Daraus ergeben sich die in Tabelle 11 angeführten Signifikanzgrenzen.

Tabelle 11: P-Werte und deren Bedeutung (Zöfel, 2002, S. 63)

P-Wert	Bewertung	Symbol
$\leq 0,05$	signifikant	*
$\leq 0,01$	sehr signifikant	**
$\leq 0,001$	höchst signifikant	***

Zur Bewertung, ob die Mittelwerte zweier Stichproben sich signifikant voneinander unterscheiden, kamen im Rahmen dieser Diplomarbeit der **t-Test nach Student** und der **U-Test nach Mann und Whitney** zur Anwendung.

Der t-Test nach Student eignet sich für den Vergleich von voneinander unabhängigen Stichproben, deren Werte intervallskaliert und normalverteilt sind. Unter diesen Bedingungen besitzt dieser Test die höchste Effizienz. Liegt jedoch keine Normalverteilung vor, so empfiehlt es sich, parameterfreie Tests zu verwenden. Zu diesen zählt der U-Test nach Mann und Whitney.

Möchte man mehrere Stichproben miteinander vergleichen, so führt man entweder eine einfaktorielle Varianzanalyse oder einen H-Test nach Kruskal und Wallis durch. Erstere wird bei normalverteilten Daten verwendet, bei letzterem handelt es sich um einen parameterfreien Test (Zöfel 2002, S.85–118).

4.1.5.4. Weitere statistische Methoden

Bei zahlreichen statistischen Methoden ist eine Normalverteilung der Daten Voraussetzung. Zur Überprüfung, ob eine solche vorliegt, wurde der ***D'Agostino-Pearson (Omnibus K2) Test*** verwendet.

Sofern eine Normalverteilung nicht gegeben war, wurde eine Transformation der Daten durch Logarithmieren vorgenommen beziehungsweise ein statistisches Verfahren angewendet, das keine Normalverteilung voraussetzt (GraphPad Software, Inc. 2007).

Zur Ermittlung von Ausreißern wurde der ***Grubbs Ausreißer Test*** angewendet.

4.2. Ergebnisse

4.2.1. Vergleich von Speichelcortisolkonzentrationen

Ziel der folgenden Analysen ist es, Einflüsse verschiedener Faktoren auf die Konzentration des Cortisols im Speichel zu untersuchen. Dazu wird das Gesamtkollektiv in kleinere Teilkollektive unterteilt, die miteinander verglichen werden. Es ist zu betonen, dass mangels der ausreichenden Größe einiger Teilkollektive nur eine Auswahl von Faktoren untersucht werden kann.

4.2.1.1. Einfluss von Geschlecht und Hormoneinnahme

Zunächst soll der Einfluss des Geschlechts bzw. der Einnahme von Präparaten, die Östrogene, Gestagene oder eine Kombination von beiden enthalten, auf die Konzentration des Cortisols im Speichel ermittelt werden. In Abbildung 11 sind die Speichelcortisolkonzentrationen der einzelnen Teilkollektive einander gegenübergestellt.

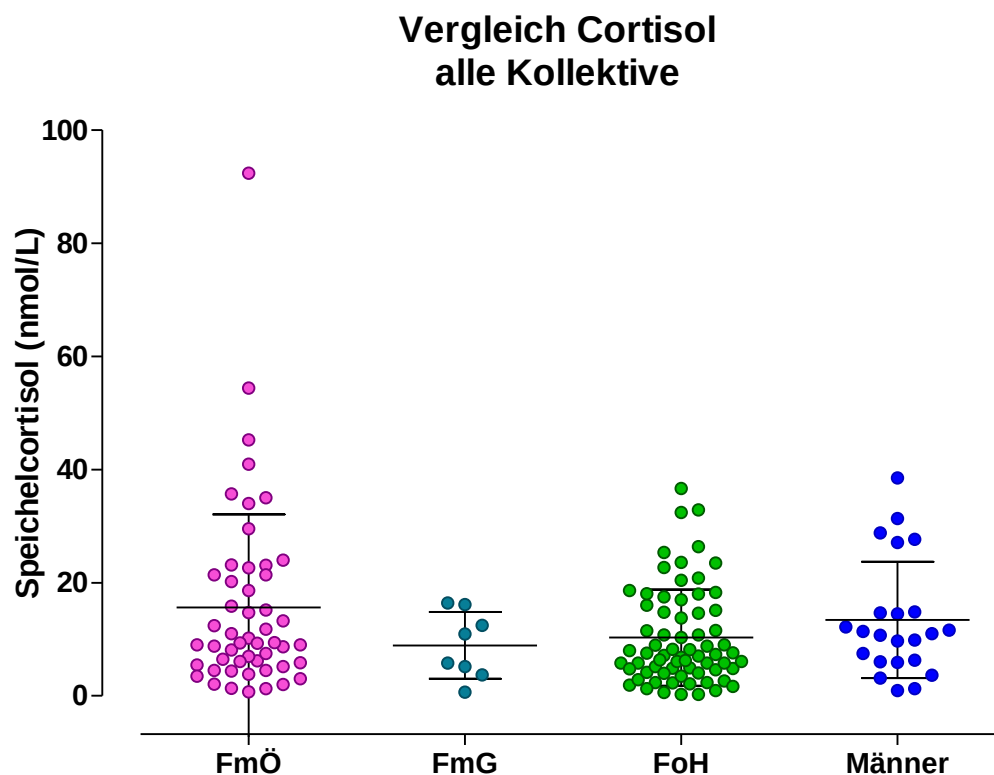


Abbildung 11: Vergleich der Cortisolwerte aller Kollektive

Tabelle 12: Statistische Parameter zu Abbildung 11

Table Analyzed	Cortisol alle
Kruskal-Wallis test	
P value	0,2204
Exact or approximate P value?	Gaussian Approximation
P value summary	ns
Do the medians vary signif. ($P < 0.05$)	No
Number of groups	4
Kruskal-Wallis statistic	4,410

Bei der Gegenüberstellung der Cortisolwerte der einzelnen Kollektive ergibt sich kein signifikanter Unterschied ($p=0,220$). In der Literatur wird jedoch berichtet, dass Frauen, die östrogenhaltige Kontrazeptiva einnehmen, höhere Speichelcortisolkonzentrationen aufweisen als jene, die keine sexualhormonhaltige Präparate verwenden (Perogamvros u. a. 2011; Hellhammer u. a. 2009; Paris u. a. 2010). Daher werden die Kollektive „Frauen mit Östrogenpräparaten“ und „Frauen ohne Hormoneinnahme“ miteinander verglichen.

Vergleich Cortisol Frauen mit Östrogenpräparaten/ohne Hormoneinnahme

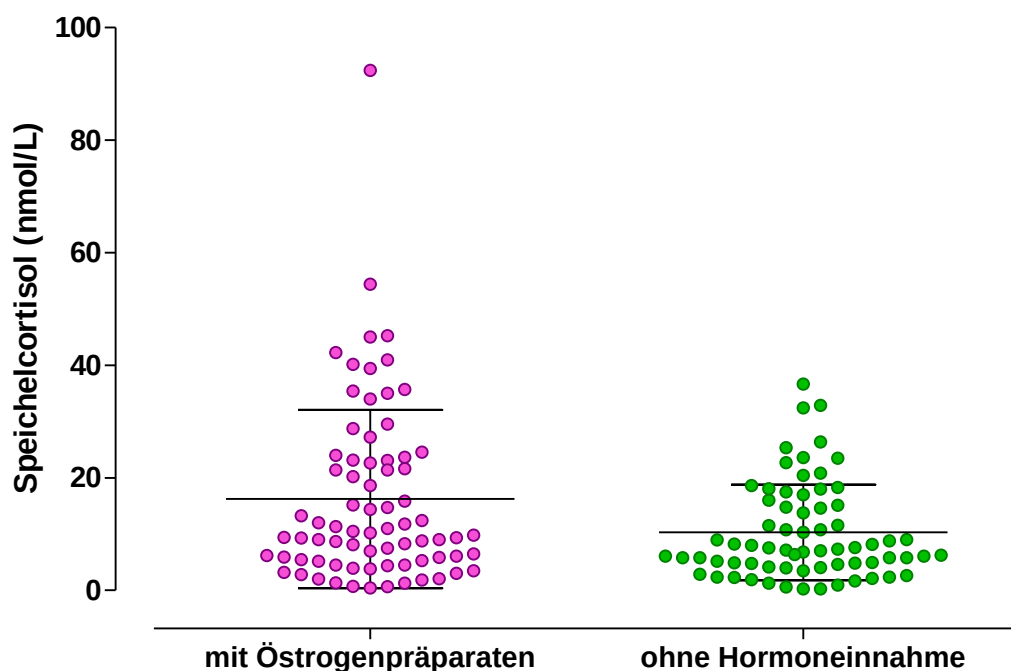


Abbildung 12: Vergleich der Cortisolwerte FmÖ/FoH

Tabelle 13: Statistische Parameter zu Abbildung 12

Table Analyzed	Cortisol FmÖ/FoH
Column A	mit Östrogenpräparat
vs	vs
Column B	ohne Hormoneinnahme
Mann Whitney test	
P value	0,0293
Exact or approximate P value?	Gaussian Approximation
P value summary	*
Are medians signif. different? (P < 0.05)	Yes
One- or two-tailed P value?	Two-tailed
Sum of ranks in column A,B	5983 , 4457
Mann-Whitney U	2042

Wie aus Tabelle 13 ersichtlich, unterscheiden sich die Mittelwerte der beiden Kollektive „Frauen mit Östrogenpräparaten“ und „Frauen ohne Hormoneinnahme“ mit statistischer Signifikanz ($p = 0,029$). Dies bestätigt den oben genannten Umstand, dass die Einnahme von Östrogenen zu höheren Speichelcortisolwerten führt.

Inwieweit die Einnahme von Präparaten, die nur Gestagene enthalten, die Cortisolwerte beeinflussen, soll in der folgenden Analyse veranschaulicht werden.

Vergleich Cortisol Frauen mit Gestagenpräparaten/ohne Hormoneinnahme

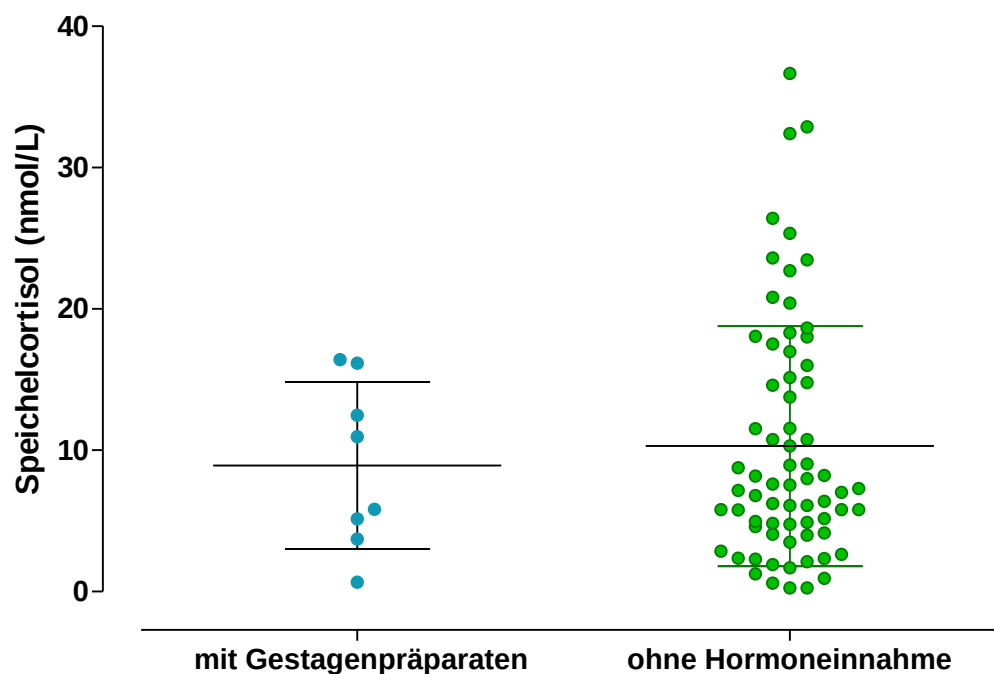


Abbildung 13: Vergleich der Cortisolwerte der Kollektive „FmG“ und „FoH“

Tabelle 14: Statistische Parameter zu Abbildung 13

Table Analyzed	Cortisol FmG/FoH
Column A	mit Gestagenpräparat
vs	vs
Column B	ohne Hormoneinnahme
Mann Whitney test	
P value	0,8740
Exact or approximate P value?	Gaussian Approximation
P value summary	ns
Are medians signif. different? ($P < 0.05$)	No
One- or two-tailed P value?	Two-tailed
Sum of ranks in column A,B	302 , 2701
Mann-Whitney U	266,0

Ein p-Wert von 0,874 weist darauf hin, dass die Einnahme von Gestagenpräparaten keinen Einfluss auf den Cortisolpegel hat.

Um geschlechtsspezifische Unterschiede zu ermitteln, wird die durchschnittliche Speichelcortisolkonzentration des Kollektivs „Frauen ohne Hormoneinnahme“ mit jener des Kollektivs „Männer“ verglichen.

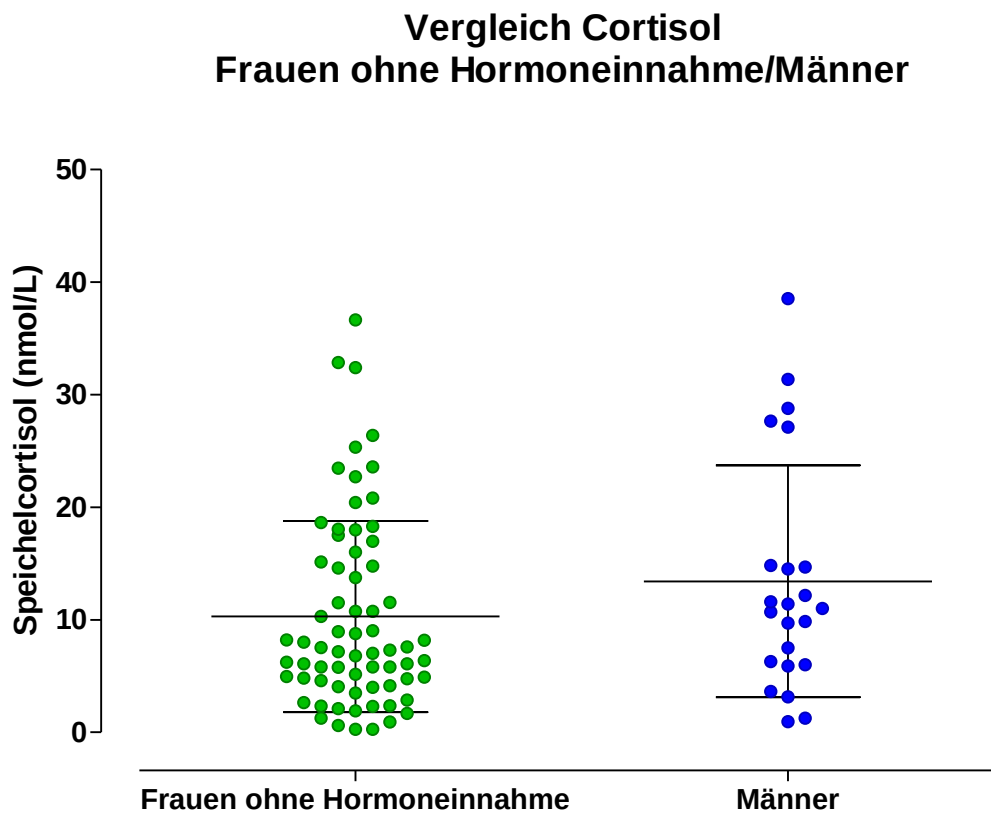


Abbildung 14: Vergleich der Cortisolwerte der Kollektive „FoH“ und „Männer“

Tabelle 15: Statistische Parameter zu Abbildung 14

Table Analyzed	Cortisol FoH/Männer
Column A	Frauen ohne Hormoneinnahme
vs	vs
Column B	Männer
Mann Whitney test	
P value	0,1441
Exact or approximate P value?	Gaussian Approximation
P value summary	ns
Are medians signif. different? (P < 0.05)	No
One- or two-tailed P value?	Two-tailed
Sum of ranks in column A,B	3046 , 1232
Mann-Whitney U	631,0

Obwohl in der Abbildung die Tendenz erkennbar ist, dass Frauen niedrigere Speichelcortisolwerte als Männer aufweisen, kann dieser Umstand statistisch nicht belegt werden ($p = 0,144$).

4.2.1.2. Einfluss von akuten/chronischen Entzündungen

In diesem Abschnitt wird untersucht, inwieweit sich akute bzw. chronische Entzündungen auf die Speichelcortisolkonzentration auswirken. Dazu wird zunächst eine globale Analyse (siehe Abbildung 15) durchgeführt, wobei das Gesamtkollektiv in zwei Gruppen unterteilt wird:

- Personen, die im Fragebogen angaben, an einer akuten oder chronischen Entzündung zu leiden, und
- Personen, die angaben, an keiner Entzündung zu leiden.

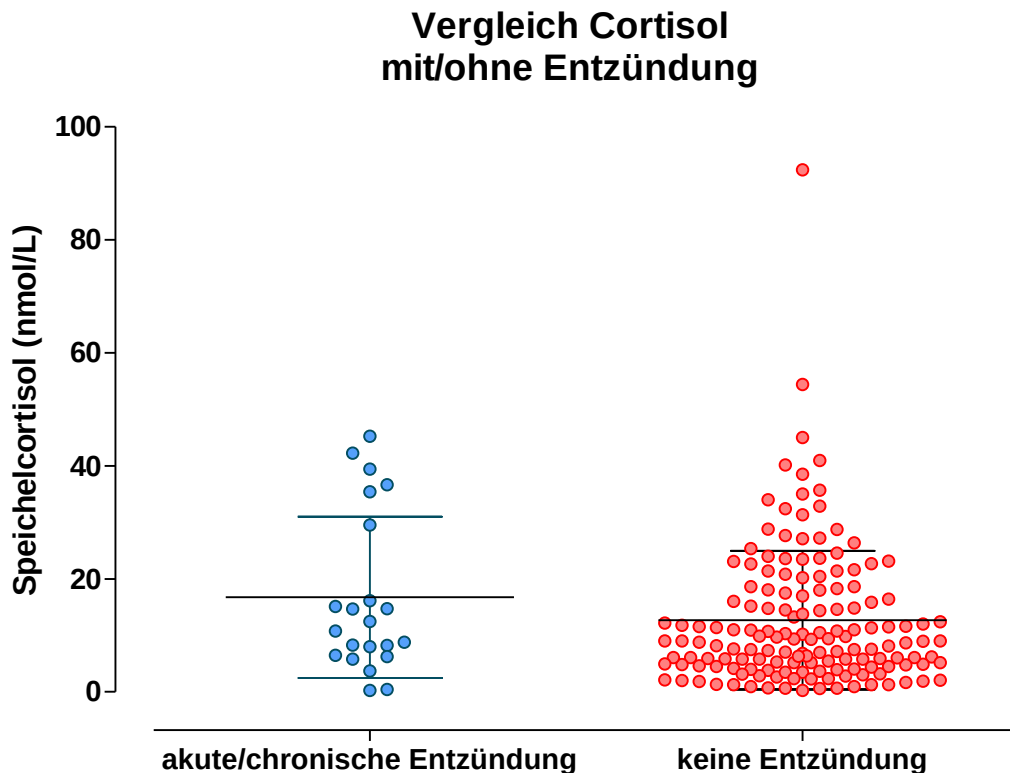


Abbildung 15: Vergleich der Cortisolwerte der Kollektive „mit Entzündung“ und „ohne Entzündung“

Tabelle 16: Statistische Parameter zu Abbildung 15

Table Analyzed	Cortisol mit/ohne Entzündung
Column A	akute/chronische Entzündung
vs	vs
Column B	keine Entzündung
Mann Whitney test	
P value	0,1678
Exact or approximate P value?	Gaussian Approximation
P value summary	ns
Are medians signif. different? (P < 0.05)	No
One- or two-tailed P value?	Two-tailed
Sum of ranks in column A,B	2243 , 13157
Mann-Whitney U	1376

Die globale Analyse zeigt keine statistisch signifikanten Unterschiede in den Speichelcortisolwerten zwischen Personen mit akuter oder chronischer Entzündung und Personen ohne Entzündung ($p=0,168$).

Aus Abschnitt 4.2.1.1. ist bekannt, dass die Einnahme von Östrogenpräparaten die Konzentration des Cortisols im Speichel beeinflusst. Daher werden die Kollektive „Personen mit akuter oder chronischer Entzündung“ und „Personen ohne Entzündung“ hinsichtlich der Einnahme von Hormonpräparaten unterteilt.

Vergleich Cortisol Entzündung Frauen mit Östrogenpräparaten

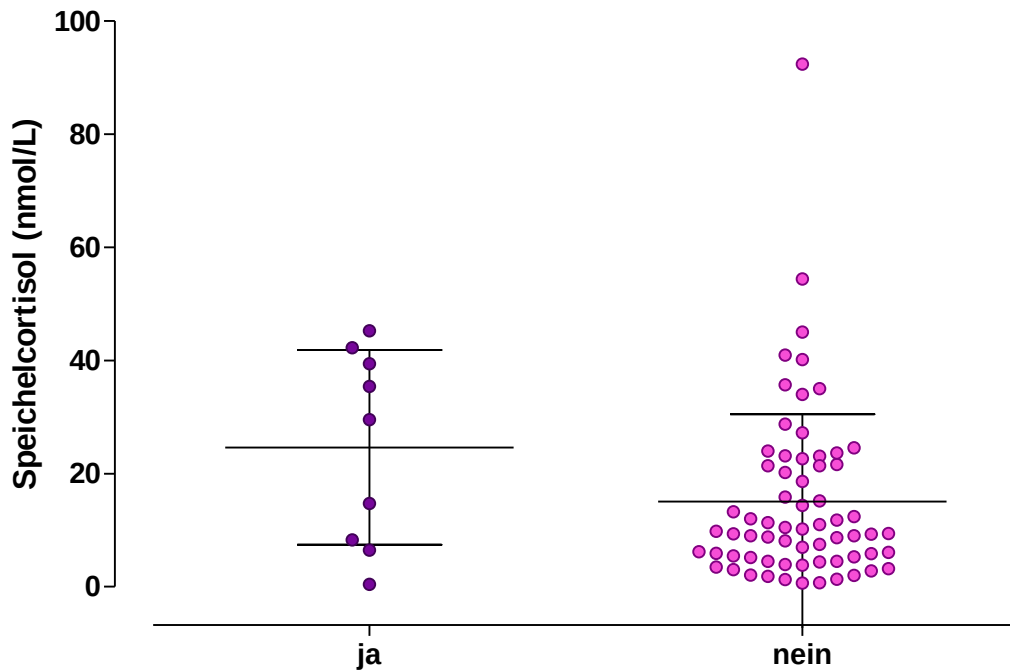


Abbildung 16: Vergleich der Cortisolwerte des Kollektivs „FmÖ“ mit und ohne Entzündung

Tabelle 17: Statistische Parameter zu Abbildung 16

Table Analyzed	Cortisol FmÖ Entzündung
Column A	ja
vs	vs
Column B	nein
Mann Whitney test	
P value	0,1013
Exact or approximate P value?	Gaussian Approximation
P value summary	ns
Are medians signif. different? (P < 0.05)	No
One- or two-tailed P value?	Two-tailed
Sum of ranks in column A,B	443 , 2407
Mann-Whitney U	196,0

Betrachtet man das Kollektiv „Frauen mit Östrogenpräparaten“ hinsichtlich des Faktors akute oder chronische Entzündung, so zeigen sich keine statistisch signifikanten Unterschiede ($p=0,101$).

Vergleich Cortisol Entzündung Frauen mit Gestagenpräparaten

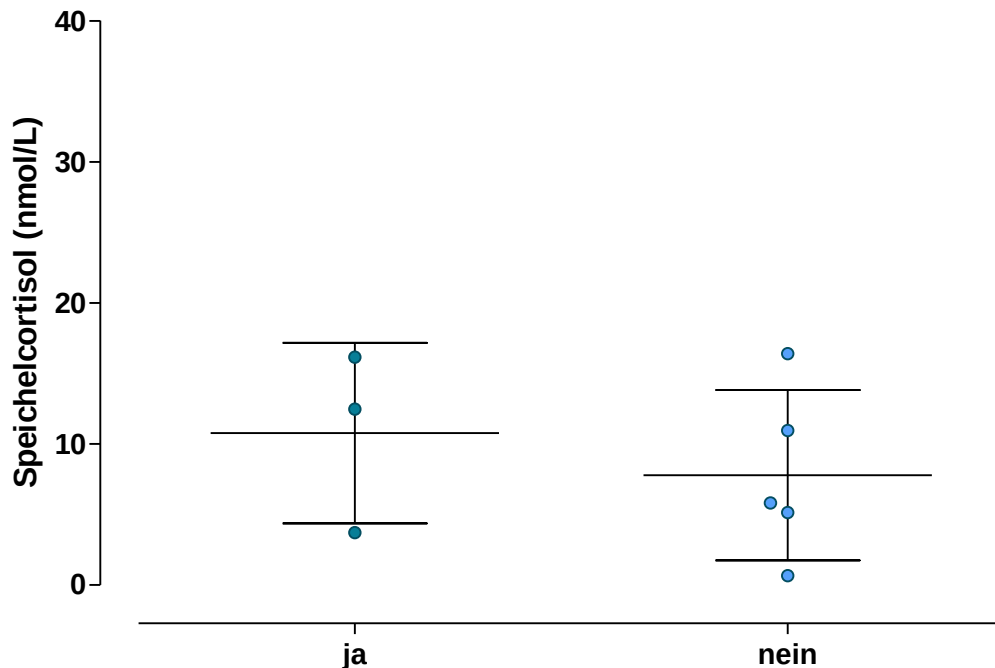


Abbildung 17: Vergleich der Cortisolwerte des Kollektivs „FmG“ mit und ohne Entzündung

Tabelle 18: Statistische Parameter zu Abbildung 17

Table Analyzed	Cortisol FmG Entzündung
Column A	ja
vs	vs
Column B	nein
Mann Whitney test	
P value	0,7857
Exact or approximate P value?	Exact
P value summary	ns
Are medians signif. different? (P < 0.05)	No
One- or two-tailed P value?	Two-tailed
Sum of ranks in column A,B	15 , 21
Mann-Whitney U	6,000

Ein p-Wert von 0,786 besagt, dass kein signifikanter Unterschied zwischen den Cortisolwerten von Frauen, die gestagenhaltige Präparate anwenden und an einer Entzündung leiden, und jenen von Frauen, die gestagenhaltige Präparate anwenden und an keiner Entzündung leiden, besteht.

Vergleich Cortisol Entzündung Frauen ohne Hormoneinnahme

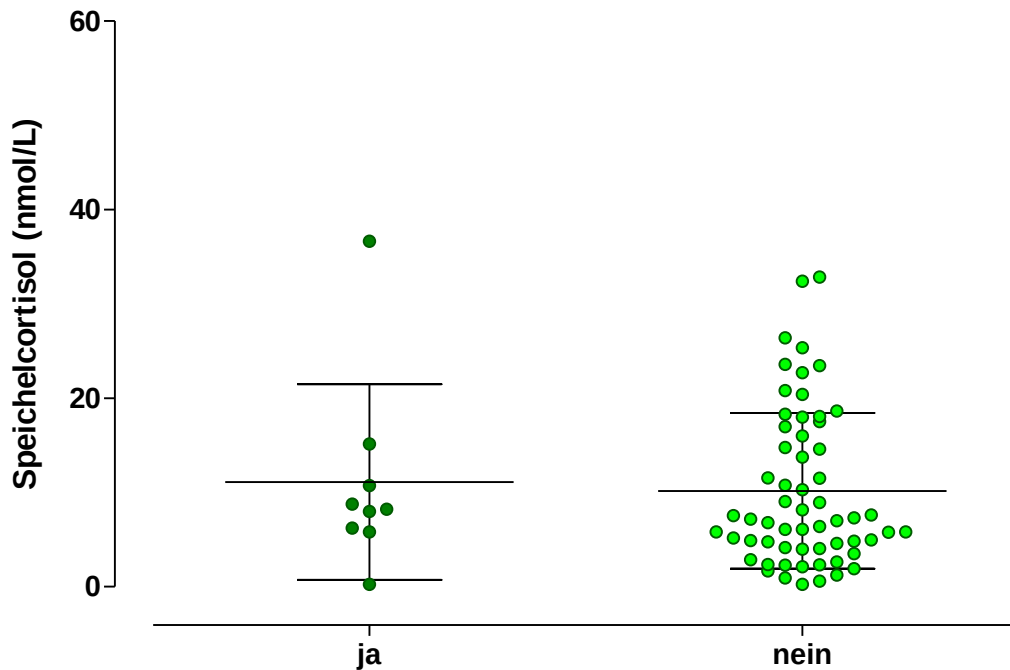


Abbildung 18: Vergleich der Cortisolwerte des Kollektivs „FoH“ mit und ohne Entzündung

Tabelle 19: Statistische Parameter zu Abbildung 18

Table Analyzed	Cortisol FoH Entzündung
Column A	ja
vs	vs
Column B	nein
Mann Whitney test	
P value	0,6241
Exact or approximate P value?	Gaussian Approximation
P value summary	ns
Are medians signif. different? (P < 0.05)	No
One- or two-tailed P value?	Two-tailed
Sum of ranks in column A,B	343 , 2072
Mann-Whitney U	242,0

Im Kollektiv „Frauen ohne Hormoneinnahme“ kann kein statistisch signifikanter Unterschied bezüglich des Vorliegens einer Entzündung festgestellt werden ($p=0,624$).

4.2.1.3. Einfluss des Befindens

Die zur Datenerhebung herangezogenen Fragebögen beinhalteten den Punkt, ob sich die Probanden müde oder abgeschlagen fühlen. Jene Studentinnen und Studenten, die diese Frage mit ja beantworteten, gehören dem Kollektiv „müde und abgeschlagen“ an. Alle anderen werden dem Kollektiv „normal“ zugeteilt.

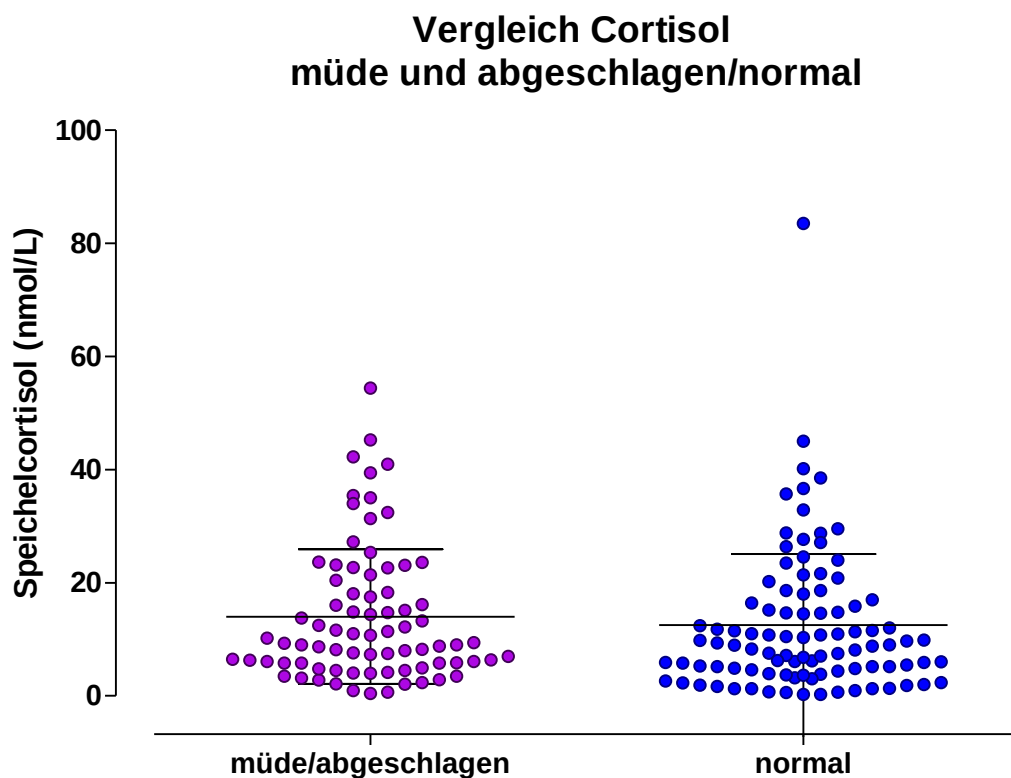


Abbildung 19: Vergleich der Cortisolwerte nach dem Befinden

Tabelle 20: Statistische Parameter zu Abbildung 19

Table Analyzed	Cortisol müde/abgeschlagen
Column A	müde/abgeschlagen
vs	vs
Column B	normal
Mann Whitney test	
P value	0,2409
Exact or approximate P value?	Gaussian Approximation
P value summary	ns
Are medians signif. different? (P < 0.05)	No
One- or two-tailed P value?	Two-tailed
Sum of ranks in column A,B	7213 , 8012
Mann-Whitney U	3356

Ein p-Wert von 0,241 zeigt, dass sich die Kollektive „müde und abgeschlagen“ und „normal“ nicht signifikant unterscheiden.

In den nachfolgenden Analysen werden die beiden Kollektive nach Geschlecht bzw. Einnahme von sexualhormonhaltigen Präparaten unterteilt.

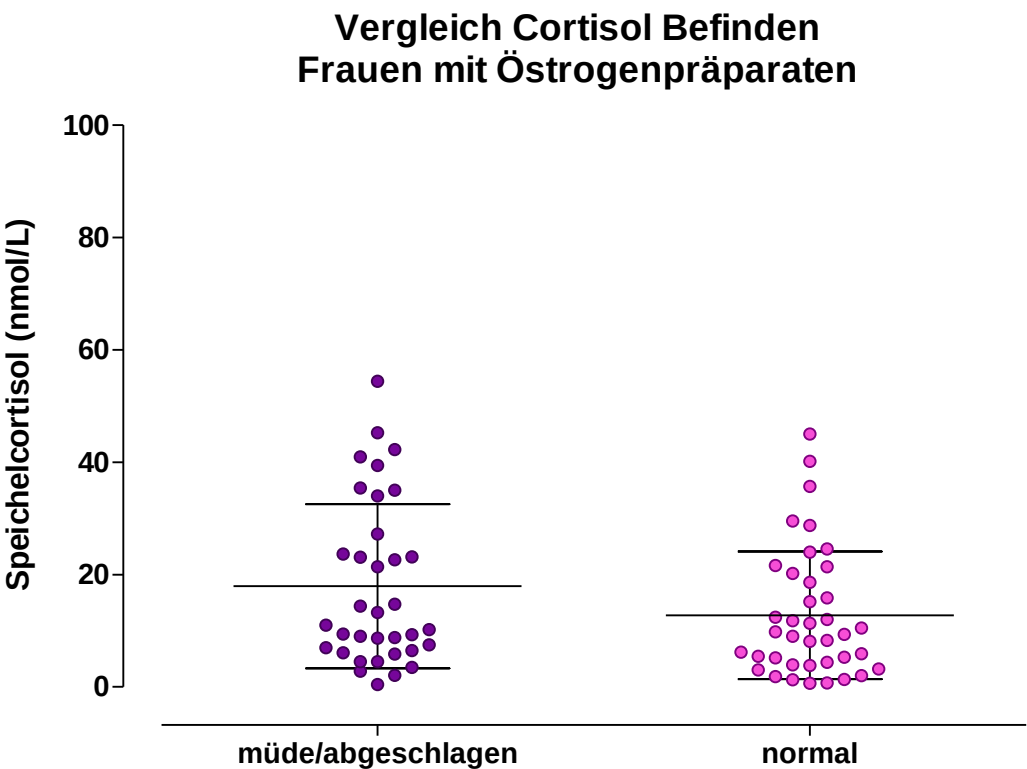


Abbildung 20: Vergleich der Cortisolwerte des Kollektivs „FmÖ“ nach dem Befinden

Tabelle 21: Statistische Parameter zu Abbildung 20

Table Analyzed	Cortisol FmÖ müde/abgeschlagen
Column A	müde/abgeschlagen
vs	vs
Column B	normal
Mann Whitney test	
P value	0,1242
Exact or approximate P value?	Gaussian Approximation
P value summary	ns
Are medians signif. different? (P < 0.05)	No
One- or two-tailed P value?	Two-tailed
Sum of ranks in column A,B	1455 , 1320
Mann-Whitney U	540,0

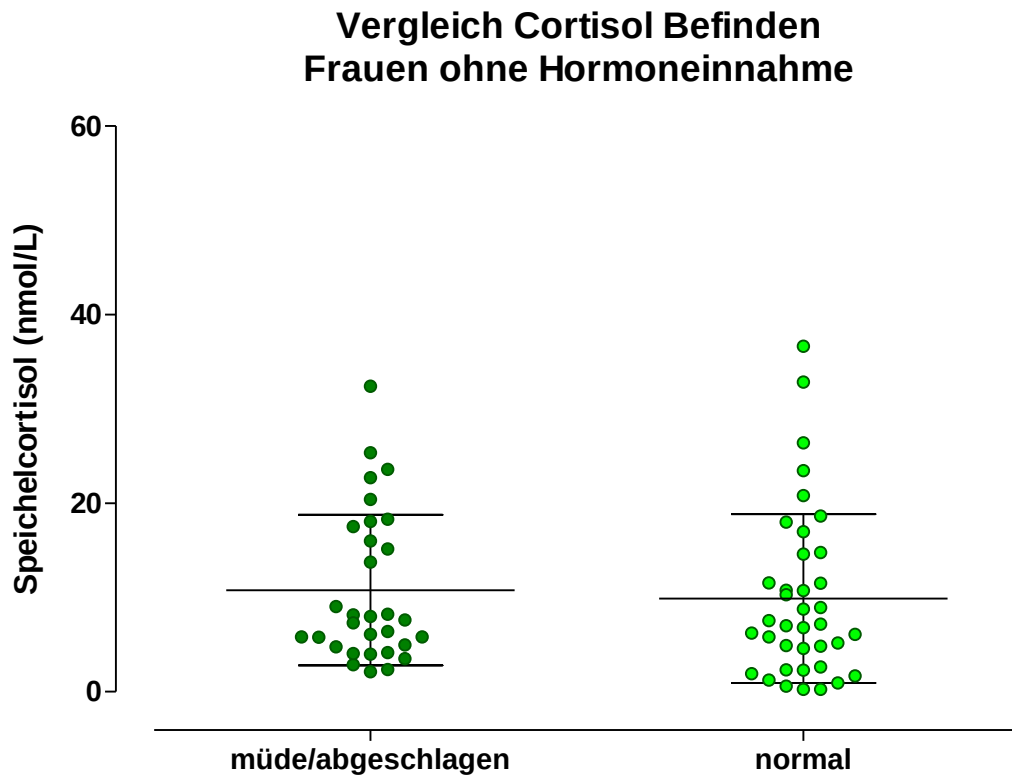


Abbildung 21: Vergleich der Cortisolwerte des Kollektivs „FoH“ nach Befinden

Tabelle 22: Statistische Parameter zu Abbildung 21

Table Analyzed	Cortisol FoH müde/abgeschlagen
Column A	müde/abgeschlagen
vs	vs
Column B	normal
Mann Whitney test	
P value	0,4766
Exact or approximate P value?	Gaussian Approximation
P value summary	ns
Are medians signif. different? (P < 0.05)	No
One- or two-tailed P value?	Two-tailed
Sum of ranks in column A,B	1145 , 1271
Mann-Whitney U	529,5

Vergleich Cortisol Befinden Frauen mit Gestagenpräparaten

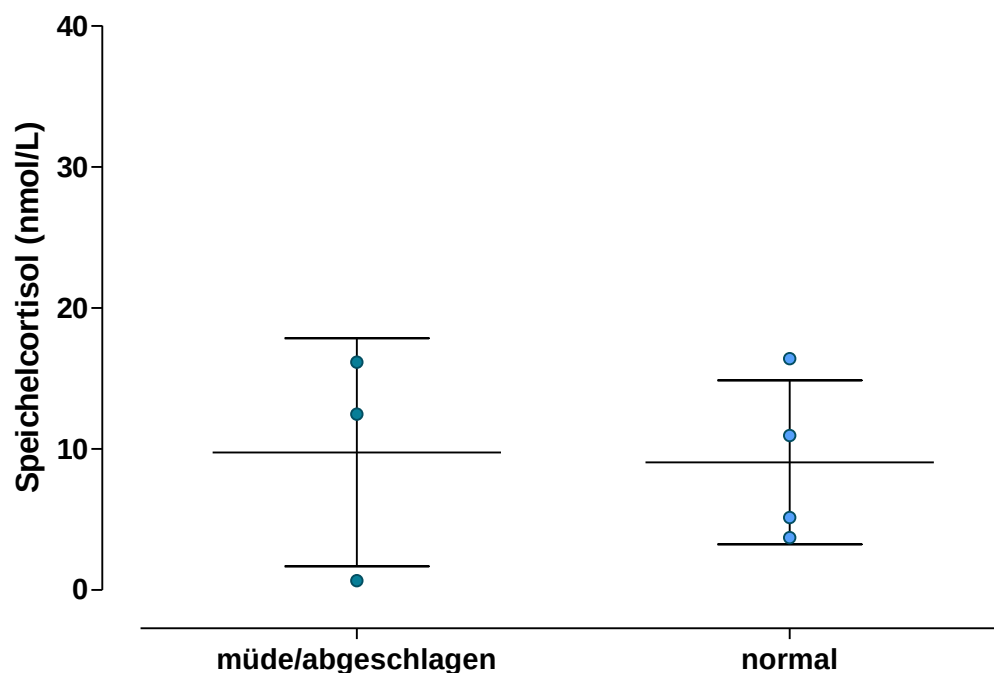


Abbildung 22: Vergleich der Cortisolwerte des Kollektivs „FmG“ nach Befinden

Tabelle 23: Statistische Parameter zu Abbildung 22

Table Analyzed	Cortisol FmG müde/abgeschlagen
Column A	müde/abgeschlagen
vs	vs
Column B	normal
Mann Whitney test	
P value	1,0000
Exact or approximate P value?	Exact
P value summary	ns
Are medians signif. different? (P < 0.05)	No
One- or two-tailed P value?	Two-tailed
Sum of ranks in column A,B	12 , 16
Mann-Whitney U	6,000

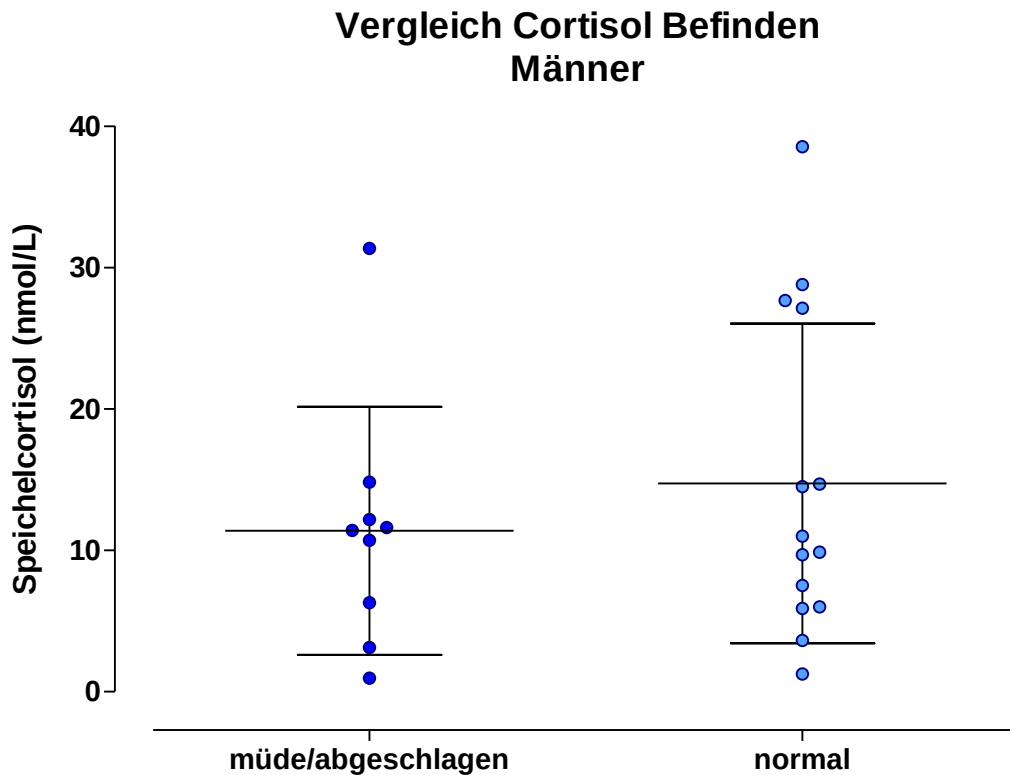


Abbildung 23: Vergleich der Cortisolwerte des Kollektivs „Männer“ nach Befinden

Tabelle 24: Statistische Parameter zu Abbildung 23

Table Analyzed	Cortisol Männer müde/abgeschlagen
Column A	müde/abgeschlagen
vs	vs
Column B	normal
Mann Whitney test	
P value	0,8255
Exact or approximate P value?	Gaussian Approximation
P value summary	ns
Are medians signif. different? (P < 0.05)	No
One- or two-tailed P value?	Two-tailed
Sum of ranks in column A,B	104 , 172
Mann-Whitney U	59,00

In Abhängigkeit vom Geschlecht bzw. von der Einnahme von Hormonpräparaten können keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen Probanden, die angaben, sich müde und abgeschlagen zu fühlen und jenen, die diesen Punkt verneinten, festgestellt werden.

4.2.1.4. Einfluss des Wohnortes

Um den Einfluss des Wohnortes auf den Speichelcortisolpegel zu ermitteln, wird das Gesamtkollektiv in drei Gruppen eingeteilt:

- Personen, die innerstädtisch wohnen
- Personen, die am Stadtrand wohnen, und
- Personen, die im ländlichen Raum wohnen.

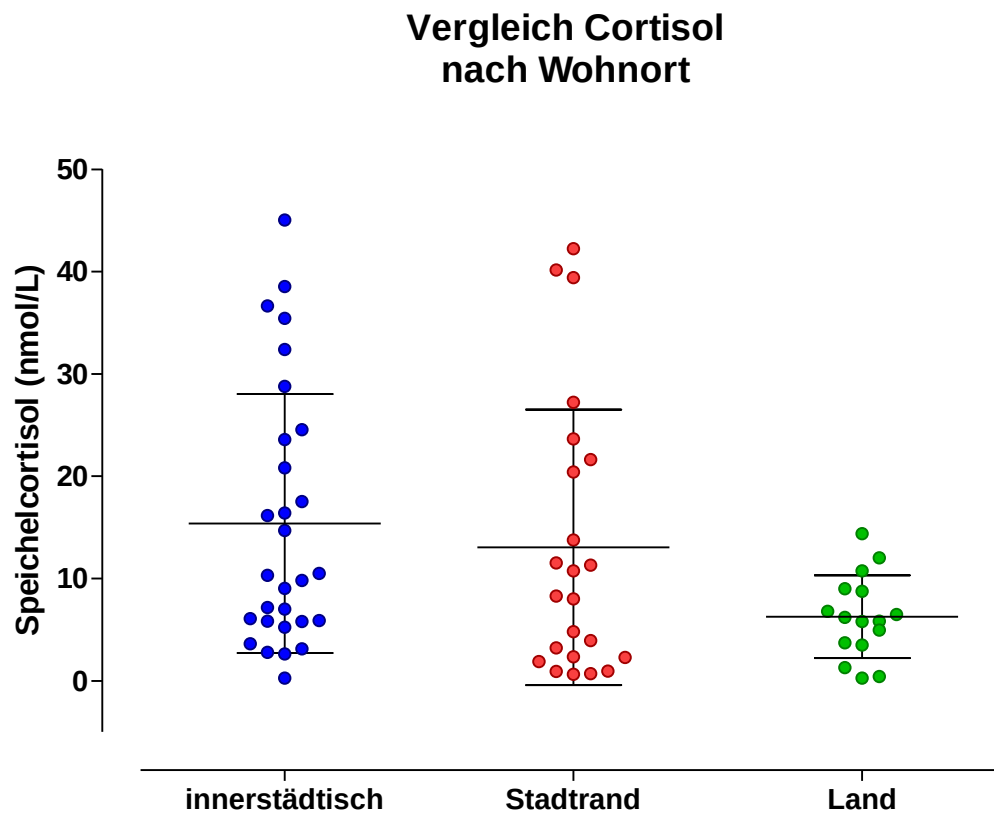


Abbildung 24: Vergleich der Cortisolwerte nach Wohnort

Tabelle 25: Statistische Parameter zu Abbildung 24

Table Analyzed	Cortisol nach Wohnort		
One-way analysis of variance			
P value	0,0458		
P value summary	*		
Are means signif. different? (P < 0.05)	Yes		
Number of groups	3		
F	3,233		
R squared	0,09049		
Bartlett's test for equal variances			
Bartlett's statistic (corrected)	19,57		
P value	P<0.0001		
P value summary	***		
Do the variances differ signif. (P < 0.05)	Yes		
ANOVA Table	SS	df	MS
Treatment (between columns)	867,0	2	433,5
Residual (within columns)	8714	65	134,1
Total	9581	67	

Die einfaktorielle Varianzanalyse der drei Kollektive „innerstädtisch“, „Stadtrand“ und „Land“ hat ergeben, dass sich die durchschnittlichen Speichelcortisolkonzentrationen dieser Gruppen signifikant ($p=0,056$) voneinander unterscheiden. Es besteht somit ein Einfluss des Wohnortes auf die Konzentration von Cortisol im Speichel.

Um auszuschließen, dass sich die Unterschiede durch eine inhomogene Zusammensetzung der Kollektive ergeben, wird eine Unterteilung nach Geschlecht bzw. Einnahme von sexualhormonhaltigen Präparaten vorgenommen.

Vergleich Cortisol nach Wohnort Frauen mit Östrogenpräparaten

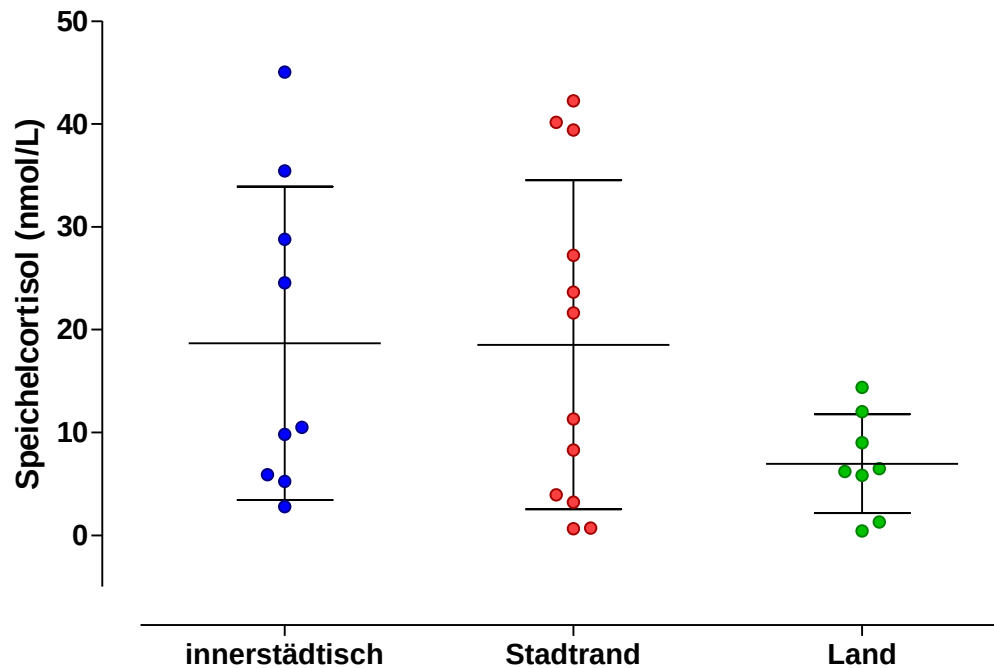


Abbildung 25: Vergleich der Cortisolwerte des Kollektivs „FmÖ“ nach Wohnort

Tabelle 26: Statistische Parameter zu Abbildung 25

Table Analyzed	Cortisol FmÖ Wohnort		
One-way analysis of variance			
P value	0,1420		
P value summary	ns		
Are means signif. different? (P < 0.05)	No		
Number of groups	3		
F	2,106		
R squared	0,1394		
Bartlett's test for equal variances			
Bartlett's statistic (corrected)	8,835		
P value	0,0121		
P value summary	*		
Do the variances differ signif. (P < 0.05)	Yes		
ANOVA Table	SS	df	MS
Treatment (between columns)	783,3	2	391,7
Residual (within columns)	4835	26	186,0
Total	5619	28	

Tabelle 27: Statistische Parameter zu Abbildung 25

Table Analyzed	Cortisol FmÖ Wohnort
Column A	innerstädtisch
vs	vs
Column C	Land
Unpaired t test	
P value	0,0553
P value summary	ns
Are means signif. different? (P < 0.05)	No
One- or two-tailed P value?	Two-tailed
t, df	t=2.078 df=15
How big is the difference?	
Mean ± SEM of column A	18.67 ± 5.075 N=9
Mean ± SEM of column C	6.965 ± 1.700 N=8
Difference between means	11.71 ± 5.634
95% confidence interval	-0.2989 to 23.71
R squared	0,2235
F test to compare variances	
F,DFn, Dfd	10.03, 8, 7
P value	0,0065
P value summary	**
Are variances significantly different?	Yes

Tabelle 28: Statistische Parameter zu Abbildung 25

Table Analyzed	Cortisol FmÖ Wohnort
Column B	Stadttrand
vs	vs
Column C	Land
Unpaired t test	
P value	0,0645
P value summary	ns
Are means signif. different? (P < 0.05)	No
One- or two-tailed P value?	Two-tailed
t, df	t=1.969 df=18
How big is the difference?	
Mean ± SEM of column B	18.53 ± 4.621 N=12
Mean ± SEM of column C	6.965 ± 1.700 N=8
Difference between means	11.57 ± 5.874
95% confidence interval	-0.7725 to 23.91
R squared	0,1773
F test to compare variances	
F,DFn, Dfd	11.09, 11, 7
P value	0,0041
P value summary	**
Are variances significantly different?	Yes

Im Kollektiv „Frauen mit Östrogenpräparaten“ ist kein Unterschied zwischen Frauen, die innerstädtisch wohnen, und jenen, die am Stadtrand wohnhaft sind, zu erkennen. Abbildung 25 zeigt zwar, dass Frauen, die im ländlichen Raum wohnen, deutlich niedrigere Cortisolwerte als Frauen, die innerstädtisch oder am Stadtrand wohnhaft sind, aufweisen, dieser Umstand kann jedoch statistisch nicht bestätigt werden ($p=0,065$).

In der folgenden Abbildung wird das Kollektiv „Frauen ohne Hormoneinnahme“ untersucht.

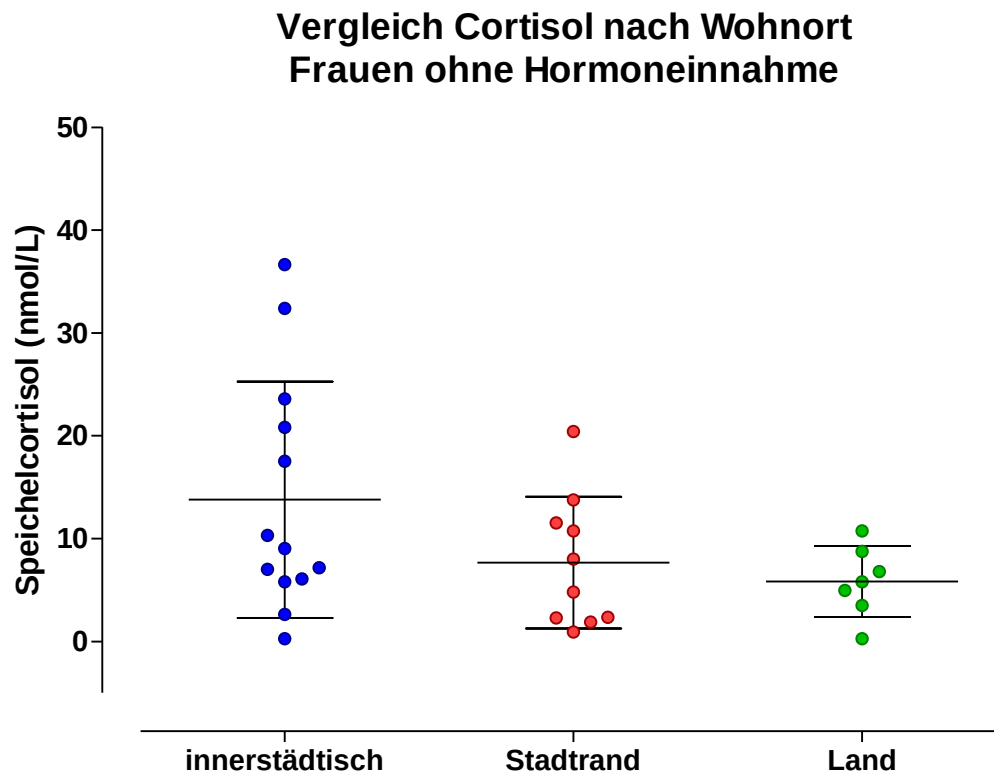


Abbildung 26: Vergleich der Cortisolwerte des Kollektivs „FoH“ nach Wohnort

Tabelle 29: Statistische Parameter zu Abbildung 26

Table Analyzed	Cortisol FoH Wohnort		
One-way analysis of variance			
P value	0,1082		
P value summary	ns		
Are means signif. different? (P < 0.05)	No		
Number of groups	3		
F	2,418		
R squared	0,1519		
Bartlett's test for equal variances			
Bartlett's statistic (corrected)	9,221		
P value	0,0099		
P value summary	**		
Do the variances differ signif. (P < 0.05)	Yes		
ANOVA Table	SS	df	MS
Treatment (between columns)	362,1	2	181,1
Residual (within columns)	2022	27	74,90
Total	2384	29	

Tabelle 30: Statistische Parameter zu Abbildung 26

Table Analyzed	Cortisol FoH innerstädtisch vs Land		
Column A vs Column C			
Unpaired t test			
P value	0,0936		
P value summary	ns		
Are means signif. different? (P < 0.05)	No		
One- or two-tailed P value?	Two-tailed		
t, df	t=1.770 df=18		
How big is the difference?			
Mean ± SEM of column A	13.79 ± 3.186	N=13	
Mean ± SEM of column C	5.836 ± 1.301	N=7	
Difference between means	7.956 ± 4.494		
95% confidence interval	-1.487 to 17.40		
R squared	0,1483		
F test to compare variances			
F,DFn, Dfd	11.13, 12, 6		
P value	0,0076		
P value summary	**		
Are variances significantly different?	Yes		

Tabelle 31: Statistische Parameter zu Abbildung 26

Table Analyzed	Cortisol FoH
Column B	Stadtrand
vs	vs
Column C	Land
Unpaired t test	
P value	0,5014
P value summary	ns
Are means signif. different? (P < 0.05)	No
One- or two-tailed P value?	Two-tailed
t, df	t=0.6888 df=15
How big is the difference?	
Mean ± SEM of column B	7.672 ± 2.022 N=10
Mean ± SEM of column C	5.836 ± 1.301 N=7
Difference between means	1.836 ± 2.666
95% confidence interval	-3.845 to 7.517
R squared	0,03066
F test to compare variances	
F,DFn, Dfd	3.449, 9, 6
P value	0,1457
P value summary	ns
Are variances significantly different?	No

Wie aus Abbildung 26 ersichtlich zeichnet sich auch bei Frauen ohne Hormoneinnahme der Trend ab, dass bei Frauen, die im ländlichen Raum wohnen, niedrigere Cortisolwerte gemessen wurden. Allerdings kann dieser Umstand statistisch nicht belegt werden.

Die Kollektive „Frauen mit Gestagenpräparaten“ und „Männer“ können bezüglich des Einflusses des Wohnorts auf die Speichelcortisolwerte nicht gesondert ausgewertet werden, da die Individuenzahl der Untergruppen zu gering ist.

4.2.2. Korrelationsanalyse und lineare Regression

4.2.2.1. Korrelation und lineare Regression von Cortisol gegen FORT

Zunächst werden eine Korrelationsanalyse und eine Regressionsrechnung des Gesamtkollektivs durchgeführt, wobei der Speichelcortisolwert als die unabhängige Variable und der FORT-Wert als die abhängige Variable angesehen wird. Da keine Normalverteilung vorliegt, wird zur Berechnung des Korrelationskoeffizienten die Rangkorrelation nach Spearman angewandt.

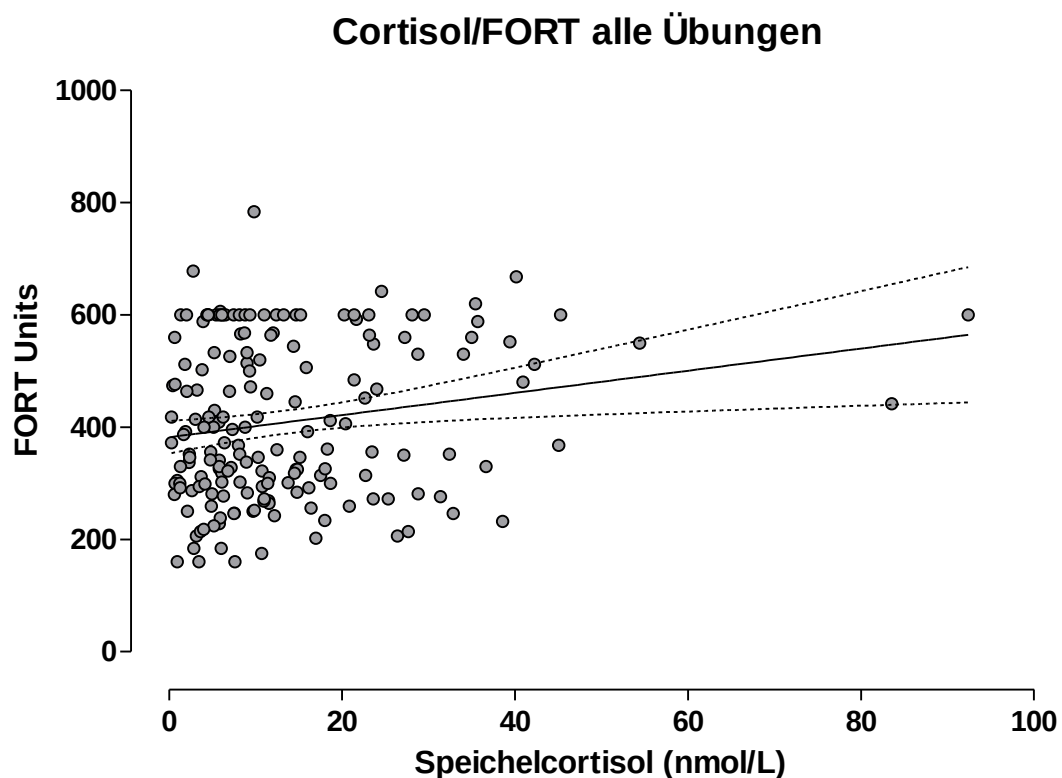


Abbildung 27: Regressionsanalyse des Gesamtkollektivs

Tabelle 32: Statistische Parameter der Korrelationsanalyse des Gesamtkollektivs

Number of XY Pairs	177
Spearman r	0,1336
95% confidence interval	-0.01858 to 0.2798
P value (two-tailed)	0,0762
P value summary	ns
Exact or approximate P value?	Gaussian Approximation
Is the correlation significant? (alpha=0.05)	No

Tabelle 33: Statistische Parameter der Regressionsanalyse des Gesamtkollektivs

Best-fit values	
Slope	1.974 ± 0.7691
Y-intercept when X=0.0	382.1 ± 14.81
X-intercept when Y=0.0	-193,5
1/slope	0,5065
95% Confidence Intervals	
Slope	0.4669 to 3.482
Y-intercept when X=0.0	353.0 to 411.1
X-intercept when Y=0.0	-862.8 to -103.5
Goodness of Fit	
r ²	0,03629
Sy.x	138,9
Is slope significantly non-zero?	
F	6,590
DFn, DFd	1.000, 175.0
P value	0,0111
Deviation from zero?	Significant
Data	
Number of X values	177
Maximum number of Y replicates	1
Total number of values	177
Number of missing values	0

Ein Korrelationskoeffizient von 0,134 deutet darauf hin, dass keine signifikante Korrelation zwischen den beiden Variablen Speichelcortisol und FORT vorliegt. Die lineare Regressionsanalyse bestätigt, dass kein linearer Zusammenhang besteht.

Diese Aussagen betreffen das Gesamtkollektiv. Aus früheren Arbeiten ist bekannt, dass sich die FORT-Werte von Frauen, die östrogenhaltige Präparate einnehmen, signifikant von den FORT-Werten von Frauen, die keine sexualhormonhaltigen Präparate einnehmen, unterscheiden (Czejka u. a. 2011). Aus diesem Zusammenhang heraus wird bei den beiden nachfolgenden Analysen zwischen Frauen, die östrogenhaltige Präparate einnehmen, und Frauen ohne Hormoneinnahme unterschieden.

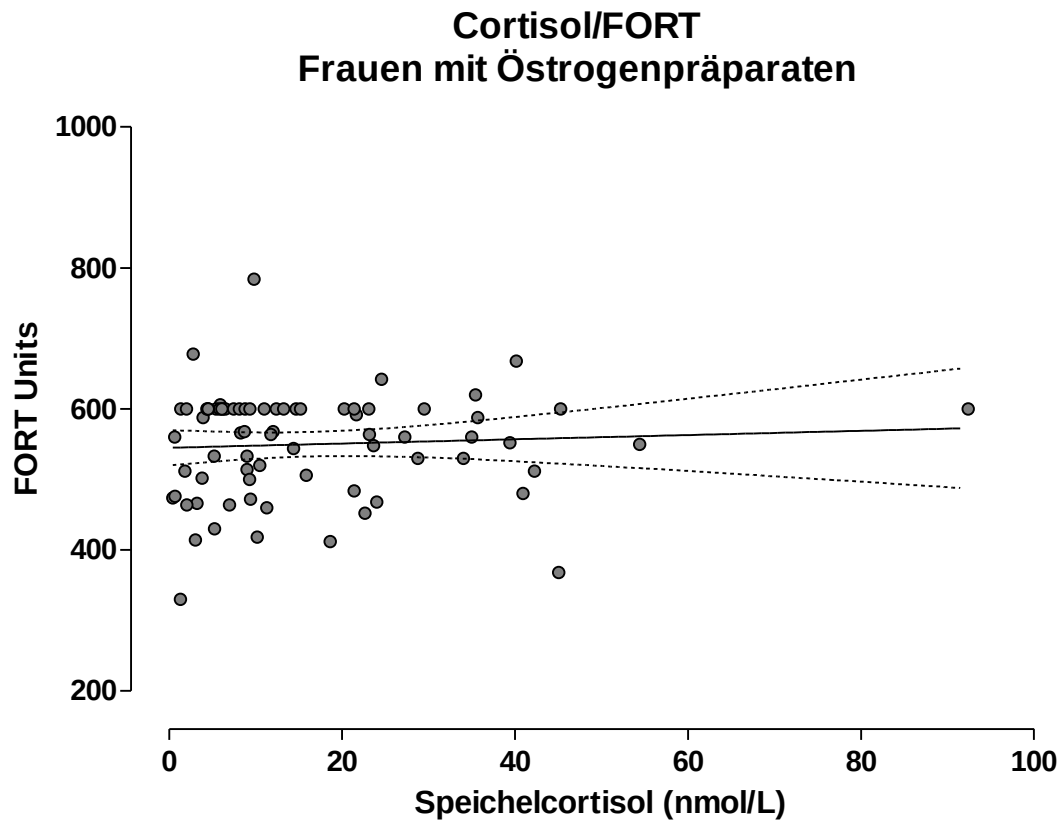


Abbildung 28: Regressionsanalyse des Kollektivs „FmÖ“

Tabelle 34: Statistische Parameter der Korrelationsanalyse des Kollektivs „FmÖ“

Number of XY Pairs	74
Spearman r	0,05979
95% confidence interval	-0.1778 to 0.2908
P value (two-tailed)	0,6128
P value summary	ns
Exact or approximate P value?	Gaussian Approximation
Is the correlation significant? (alpha=0.05)	No

Tabelle 35: Statistische Parameter der Regressionsanalyse des Kollektivs „FmÖ“

Best-fit values	
Slope	0.3006 ± 0.5533
Y-intercept when $X=0.0$	545.0 ± 12.59
X-intercept when $Y=0.0$	-1813
1/slope	3,327
95% Confidence Intervals	
Slope	-0.8037 to 1.405
Y-intercept when $X=0.0$	519.9 to 570.1
X-intercept when $Y=0.0$	-infinity to -374.8
Goodness of Fit	
r^2	0,004083
Sy.x	75,06
Is slope significantly non-zero?	
F	0,2951
DFn, DFd	1.000, 72.00
P value	0,5886
Deviation from zero?	Not Significant
Data	
Number of X values	74
Maximum number of Y replicates	1
Total number of values	74
Number of missing values	0

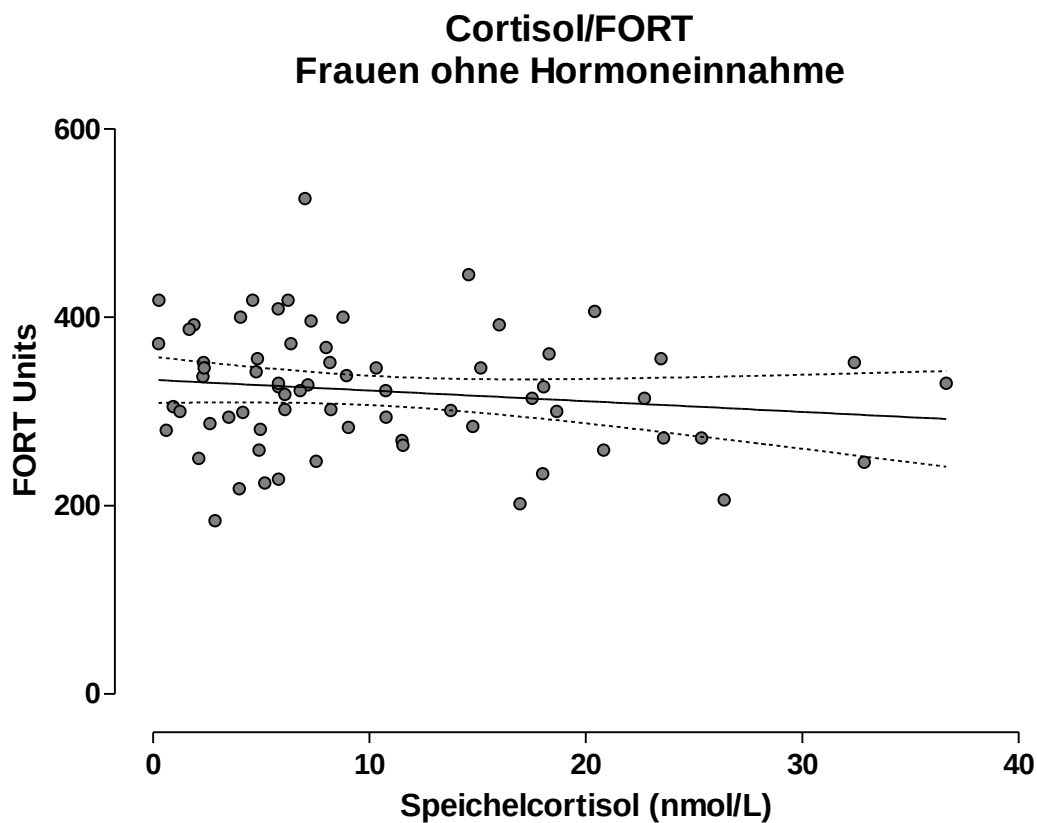


Abbildung 29: Regressionsanalyse des Kollektivs „FoH“

Tabelle 36: Statistische Parameter der Korrelationsanalyse des Kollektivs „FoH“

Number of XY Pairs	68
Spearman r	-0,1301
95% confidence interval	-0.3637 to 0.1190
P value (two-tailed)	0,2904
P value summary	ns
Exact or approximate P value?	Gaussian Approximation
Is the correlation significant? (alpha=0.05)	No

Tabelle 37: Statistische Parameter der Regressionsanalyse des Kollektivs „Frauen ohne Hormoneinnahme“

Best-fit values	
Slope	-1.132 ± 0.9192
Y-intercept when X=0.0	333.4 ± 12.29
X-intercept when Y=0.0	294,6
1/slope	-0,8834
95% Confidence Intervals	
Slope	-2.969 to 0.7047
Y-intercept when X=0.0	308.9 to 358.0
X-intercept when Y=0.0	118.5 to +infinity
Goodness of Fit	
r ²	0,02246
Sy.x	64,30
Is slope significantly non-zero?	
F	1,516
DFn, DFd	1.000, 66.00
P value	0,2225
Deviation from zero?	Not Significant
Data	
Number of X values	68
Maximum number of Y replicates	1
Total number of values	68
Number of missing values	0

In den Kollektiven „Frauen mit Östrogenpräparaten“ und „Frauen ohne Hormoneinnahme“ zeigt sich weder eine signifikante Korrelation ($r_{FmÖ}=0,060$ bzw. $r_{FoH}=-0,130$) noch ein linearer Zusammenhang ($r^2_{FmÖ}=0,004$ bzw. $r^2_{FoH}=0,022$) zwischen den Speichelcortisolwerten und den FORT-Werten.

Ob sich der FORT-Wert durch die Kenntnis des Cortisolwertes im Kollektiv „Frauen mit Gestagenpräparaten“ voraussagen lässt, soll in der folgenden Untersuchung geklärt werden.

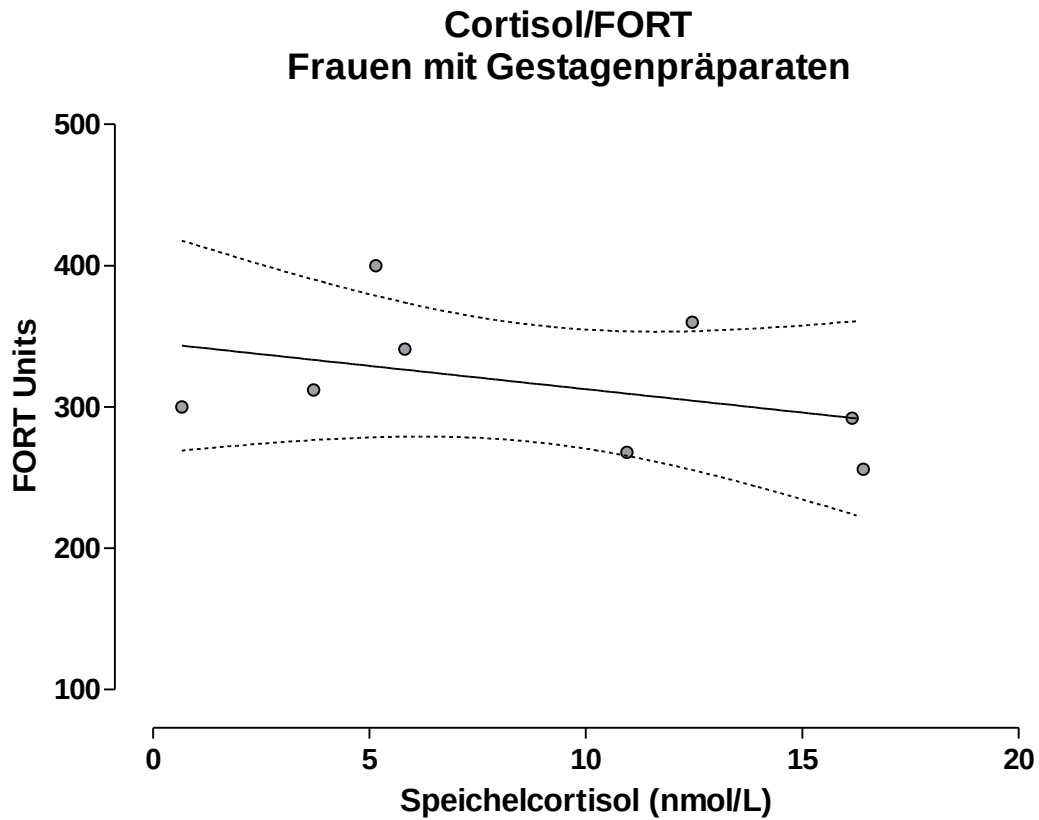


Abbildung 30: Regressionsanalyse des Kollektivs „FmG“

Tabelle 38: Statistische Parameter der Korrelationsanalyse des Kollektivs „FmG“

Number of XY Pairs	8
Pearson r	-0,4032
95% confidence interval	-0.8628 to 0.4213
P value (two-tailed)	0,3219
P value summary	ns
Is the correlation significant? (alpha=0.05)	No
R squared	0,1626

Tabelle 39: Statistische Parameter der Regressionsanalyse des Kollektivs „FmG“

Best-fit values	
Slope	-1.132 ± 0.9192
Y-intercept when X=0.0	333.4 ± 12.29
X-intercept when Y=0.0	294,6
1/slope	-0,8834
95% Confidence Intervals	
Slope	-2.969 to 0.7047
Y-intercept when X=0.0	308.9 to 358.0
X-intercept when Y=0.0	118.5 to +infinity
Goodness of Fit	
r ²	0,02246
Sy.x	64,30
Is slope significantly non-zero?	
F	1,516
DFn, DFd	1.000, 66.00
P value	0,2225
Deviation from zero?	Not Significant
Data	
Number of X values	68
Maximum number of Y replicates	1
Total number of values	68
Number of missing values	0

Im Kollektiv „Frauen mit Gestagenpräparaten“ zeigt sich die schwache Tendenz zu einer negativen Korrelation ($r=-0,403$). Die Regressionsanalyse ergibt jedoch, dass es keinen linearen Zusammenhang zwischen den Variablen gibt ($r^2=0,022$).

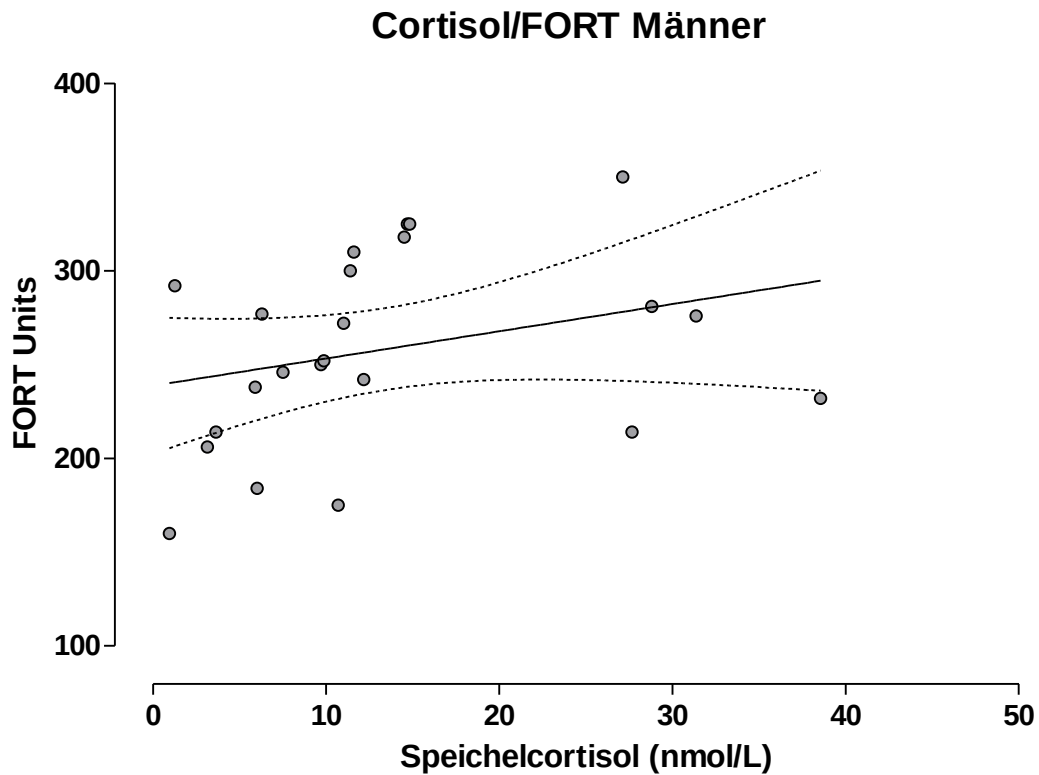


Abbildung 31: Regressionsanalyse des Kollektivs „Männer“

Tabelle 40: Statistische Parameter der Korrelationsanalyse des Kollektivs „Männer“

Number of XY Pairs	23
Pearson r	0,2910
95% confidence interval	-0.1378 to 0.6280
P value (two-tailed)	0,1779
P value summary	ns
Is the correlation significant? (alpha=0.05)	No
R squared	0,08471

Tabelle 41: Statistische Parameter der Regressionsanalyse des Kollektivs „Männer“

Best-fit values	
Slope	1.453 ± 1.042
Y-intercept when X=0.0	238.7 ± 17.49
X-intercept when Y=0.0	-164,3
1/slope	0,6884
95% Confidence Intervals	
Slope	-0.7147 to 3.620
Y-intercept when X=0.0	202.4 to 275.1
X-intercept when Y=0.0	-infinity to -57.48
Goodness of Fit	
r ²	0,08471
Sy.x	50,36
Is slope significantly non-zero?	
F	1,944
DFn, DFd	1.000, 21.00
P value	0,1779
Deviation from zero?	Not Significant
Data	
Number of X values	23
Maximum number of Y replicates	1
Total number of values	23
Number of missing values	0

Mit einem Korrelationskoeffizienten von 0,291 ergibt sich beim Kollektiv „Männer“ eine deutlich bessere Korrelation zwischen den beiden Variablen Speichelcortisolspiegel und FORT-Werte als bei den Frauen. Allerdings handelt es sich um eine geringe Korrelation. Bei der Regressionsanalyse ergibt sich ein r^2 von 0,085, was bedeutet, dass sich der FORT-Wert eines Individuums, das dem untersuchten Kollektiv angehört, durch die Kenntnis der Speichelcortisolkonzentration nicht voraussagen lässt.

Die vorangegangenen Analysen haben gezeigt, dass in keinem der Kollektive eine nennenswerte Korrelation zu finden ist. Eine mögliche Ursache könnte sein, dass die Messungen der Speichelcortisolkonzentration und jene des FORT-Wertes häufig nicht am selben Tag durchgeführt wurden, da dies aus organisatorischen Gründen nicht möglich war. Deshalb wurde in den Übungen im Wintersemester 2010/2011 darauf geachtet, dass zwischen der Abgabe der Speichelprobe und der Messung des FORT-Wertes maximal 60 Minuten vergingen. Ob der zeitliche Abstand zwischen den Probennahmen einen Einfluss auf die Güte der Korrelation hat, wird in der folgenden Analyse untersucht.

Cortisol/FORT Übungen WS 2010/2011

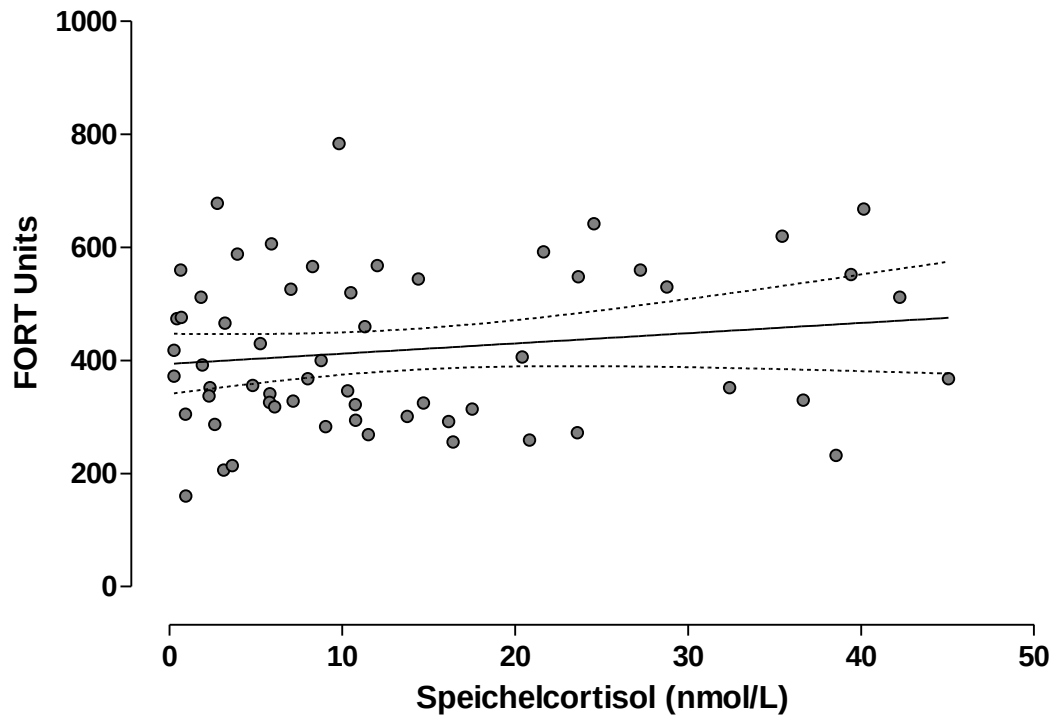


Abbildung 32: Regressionsanalyse der Werte aus den Übungen im Wintersemester 2010/2011

Tabelle 42: Statistische Parameter der Korrelationsanalyse der Werte aus den Übungen im Wintersemester 2010/2011

Number of XY Pairs	59
Spearman r	0,09346
95% confidence interval	-0.1742 to 0.3483
P value (two-tailed)	0,4814
P value summary	ns
Exact or approximate P value?	Gaussian Approximation
Is the correlation significant? (alpha=0.05)	No

Tabelle 43: Statistische Parameter der Regressionsanalyse der Werte aus den Übungen im Wintersemester 2010/2011

Best-fit values	
Slope	1.811 ± 1.454
Y-intercept when X=0.0	394.0 ± 26.63
X-intercept when Y=0.0	-217,6
1/slope	0,5522
95% Confidence Intervals	
Slope	-1.102 to 4.724
Y-intercept when X=0.0	340.6 to 447.3
X-intercept when Y=0.0	-infinity to -74.57
Goodness of Fit	
r ²	0,02649
Sy.x	138,6
Is slope significantly non-zero?	
F	1,551
DFn, DFd	1.000, 57.00
P value	0,2181
Deviation from zero?	Not Significant
Data	
Number of X values	59
Maximum number of Y replicates	1
Total number of values	59
Number of missing values	0

Die Korrelationsanalyse der Werte, die im Rahmen der Übungen im Wintersemester 2010/2011 erhoben wurden, ergibt einen Korrelationskoeffizienten von 0,0935. Verglichen mit der Korrelationsanalyse des Gesamtkollektivs ($p=0,134$) zeigt sich somit keine bessere Korrelation zwischen den beiden Variablen Speichelcortisolkonzentration und FORT-Werte. Es kann somit trotz Verringerung des zeitlichen Abstandes zwischen der Abgabe der Speichelprobe und der Messung des FORT-Wertes keine Korrelation festgestellt werden. Daher kann man annehmen, dass kein Zusammenhang zwischen dem Stresshormon Cortisol und der reaktiven Sauerstoffspezies besteht.

4.2.2.1. Korrelation und lineare Regression von FORT gegen Cortisol

In den bisherigen Analysen ist Cortisol immer als unabhängige und der FORT-Wert als abhängige Variable angesehen worden. Ob erhöhte FORT-Werte eine Steigung des Speichelcortisolspiegels bedingt, soll in der folgenden Analyse geklärt werden.

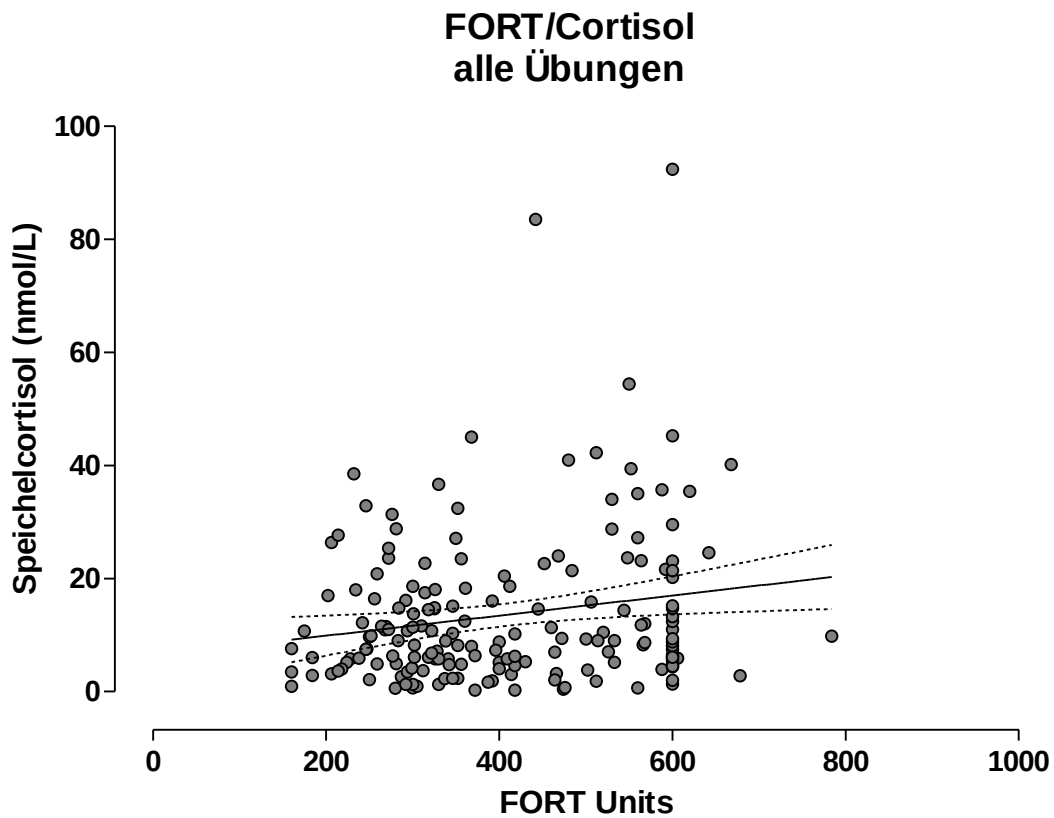


Abbildung 33: Regressionsanalyse von FORT gegen Cortisol

Tabelle 44: Statistische Parameter zur Korrelationsanalyse FORT gegen Cortisol

Number of XY Pairs	176
Spearman r	0,1242
95% confidence interval	-0.02856 to 0.2714
P value (two-tailed)	0,1004
P value summary	ns
Exact or approximate P value?	Gaussian Approximation
Is the correlation significant? (alpha=0.05)	No

Tabelle 45: Statistische Parameter zur Regressionsanalyse von FORT gegen Cortisol

Best-fit values		
Slope		0.01778 ± 0.007205
Y-intercept when X=0.0		6.332 ± 3.108
X-intercept when Y=0.0		-356,2
1/slope		56,26
95% Confidence Intervals		
Slope		0.003654 to 0.03190
Y-intercept when X=0.0		0.2392 to 12.42
X-intercept when Y=0.0		-3320 to -7.680
Goodness of Fit		
r ²		0,03380
Sy.x		13,41
Is slope significantly non-zero?		
F		6,087
DFn, DFd		1.000, 174.0
P value		0,0146
Deviation from zero?		Significant
Data		
Number of X values		176
Maximum number of Y replicates		1
Total number of values		176
Number of missing values		0

Ein Bestimmtheitsmaß von 0,0338 spricht dafür, dass kein linearer Zusammenhang zwischen FORT- und Cortisolwerten besteht, wenn man den FORT-Wert als unabhängige Variable annimmt.

5. Diskussion

5.1. Vergleich von Speichelcortisolkonzentrationen

Im Rahmen dieser Diplomarbeit wurden zunächst einige Faktoren untersucht, von denen vermutet wurde, dass sie einen Einfluss auf die Ausprägung der Speichelcortisolwerte haben könnten. Dazu zählen das Geschlecht, die Einnahme von östrogen- oder gestagenhaltigen Präparaten bzw. Präparaten, die eine Kombination dieser Komponenten enthalten, das Vorliegen einer akuten oder chronischen Entzündung, das allgemeine Befinden und der Wohnort.

Bezüglich der **Einnahme von sexualhormonhaltigen Präparaten** kann gezeigt werden, dass Frauen, die östrogenhaltige Präparate anwenden, signifikant höhere Speichelcortisolwerte als Frauen, die keine Sexualhormone einnehmen, aufweisen. Dies bestätigt Ergebnisse aus der Literatur und kann dadurch erklärt werden, dass Östrogene die Bildung des Corticoidbindenden Globulins (CBG) fördern und somit die Konzentration des freien Cortisolanteils verringern. Dadurch interagieren weniger Cortisolmoleküle mit ihren Rezeptoren im Hypothalamus bzw. der Hypophyse und die feedback-Hemmung der CRH bzw. ACTH-Freisetzung wird verringert (Hellhammer u. a. 2009). Wie in einer anderen Quelle beschrieben, könnte auch eine Beeinflussung des Cortisolmetabolismus Ursache für die erhöhten Konzentrationen des freien Cortisolanteils sein: durch die östrogenbedingte Hemmung der hepatischen 5 α -Reduktase kommt es zu einer verminderten Reduktion des Ring A des Cortisols. Dadurch ergibt sich eine erhöhte Clearance und eine verlängerte Halbwertszeit (Perogamvros u. a. 2011).

Die in früheren Arbeiten publizierten **geschlechtsspezifischen Unterschiede** in den Cortisolwerten (Paris u. a. 2010) können durch die im Rahmen dieser Diplomarbeit durchgeführten Analysen jedoch nicht bestätigt werden.

Die Einnahme von **gestagenhaltigen Präparaten** scheint ebenfalls keinen Einfluss auf die Speichelcortisolkonzentration zu haben. Da das Kollektiv „Frauen mit Gestagenpräparaten“ jedoch nur 8 Personen umfasst und somit verhältnismäßig klein ist, wären weitere Analysen mit größeren Fallzahlen empfehlenswert.

Ein weiterer Faktor, der untersucht wurde, ist das Vorhandensein einer **akuten oder chronischen Entzündung**. Obwohl bekannt ist, dass dieser Faktor zu einer Aktivierung Stresshormonachsen führen (Rensing u. a. 2006, S.7) bzw. zu Veränderungen in der CBG-Konzentration führt und

somit die Cortisol-Pharmakokinetik beeinflusst (Perogamvros u. a. 2011), kann kein Unterschied zwischen den Cortisolwerten von Probandinnen und Probanden, die angaben, an einer akuten oder chronischen Entzündung zu leiden, und jenen von Personen, die zum Zeitpunkt der Messung an keiner Entzündung litten, festgestellt werden. Da das Vorliegen einer Inflammation lediglich durch Ankreuzen des entsprechenden Punktes im Fragebogen, nicht jedoch durch Messung von Entzündungsfaktoren wie etwa dem C-reaktiven Protein oder dergleichen festgestellt wurde, kann keine Aussage bezüglich des Schweregrades des entzündlichen Prozesses getroffen werden. Es besteht daher die Möglichkeit, dass sich die Überaktivierung der HPA-Achse durch eine Entzündung erst ab einem gewissen Ausmaß in den Speichelcortisolspiegeln widerspiegelt und deshalb kein Unterschied zwischen Personen mit und jenen ohne Entzündung festgestellt werden kann.

Da sich chronischer Stress häufig im **subjektiven Befinden** eines Individuums äußert, wurden die Cortisolwerte von Probandinnen und Probanden, die im Fragebogen angaben, sich müde und abgeschlagen zu fühlen, mit jenen von Probandinnen und Probanden, die diese Frage verneinten, verglichen. Es zeigt sich jedoch kein signifikanter Unterschied zwischen diesen Gruppen, da das subjektive Befinden ein zu unspezifischer Faktor zu sein scheint.

Von besonderem Interesse ist der Einfluss des **Wohnortes** auf den Cortisolspiegel im Speichel. Es kann mit statistischer Signifikanz nachgewiesen werden, dass Personen, die in der Stadt wohnen, höhere Cortisolwerte als jene, die im ländlichen Raum wohnhaft sind, aufweisen.

5.2. Korrelationsanalyse und lineare Regression

Ein besonderes Augenmerk wurde darauf gelegt, inwiefern das Stresshormon Cortisol und die reaktive Sauerstoffspezies miteinander in Beziehung stehen. Dazu wurden Korrelations- und Regressionsanalysen der gesammelten Daten durchgeführt. Die Speichelcortisolkonzentrationen wurden dabei zunächst als unabhängige, die FORT-Werte als abhängige Variable angenommen.

Bei der Analyse des Gesamtkollektivs zeigt sich, dass die beiden Variablen nicht miteinander in Korrelation stehen und dass die Werte sehr stark um die Regressionsgerade streuen. Dies deutet

darauf hin, dass kein linearer Zusammenhang zwischen den Cortisolwerten und den FORT-Werten besteht.

Auch durch eine Unterteilung des Gesamtkollektivs in die Teilkollektive „Frauen mit Östrogeneinnahme“, „Frauen ohne Hormoneinnahme“, „Frauen mit Gestagenpräparaten“ und „Männer“ können keine nennenswerten Zusammenhänge festgestellt werden.

Die Daten wurden im Rahmen des Praktikums für klinische Pharmazie erhoben, wobei die Messung der Speichelcortisolkonzentration und jene des FORT-Wertes oft an unterschiedlichen Tagen durchgeführt wurden. Um auszuschließen, dass dieser Umstand einen Einfluss auf die Güte der Korrelationsanalysen hat, wurden im Wintersemester 2010/2011 die beiden Messungen am selben Tag durchgeführt. Die Analyse der Daten ergibt jedoch keinen besseren Korrelationskoeffizient als bei jenen Analysen, bei welchen mehrere Tage zwischen der Messung des Speichelcortisol- und des FORT-Wertes lagen.

Abschließend wurde eine Analyse durchgeführt, bei der FORT als unabhängige und Cortisol als abhängige Variable angesehen wurde. Es ergibt sich mit einem Bestimmtheitsmaß von 0,0338 keine bessere Güte der Regressionsanalyse als bei jenen Untersuchungen, bei welchen der Cortisolwert als unabhängige Variable angesehen wurde.

6. Conclusio

Stressreaktionen sind komplexe Vorgänge, in die eine Vielzahl von Faktoren einfließt. Gleich einem Puzzle fügen sich die einzelnen Komponenten ineinander. Der Cortisolpegel und der FORT-Wert sind zwei solcher Komponenten, die im Rahmen dieser Arbeit untersucht wurden.

Zunächst wurden einige Faktoren analysiert, von denen vermutet wurde, dass sie einen Einfluss auf die Speichelcortisolkonzentration haben. Es zeigt sich, dass die Einnahme von östrogenhaltigen Präparaten zum Anstieg der basalen Cortisolsekretion führt, was Ergebnisse aus früheren Arbeiten bestätigt. Geschlechtsspezifische Unterschiede in den Cortisolkonzentrationen können jedoch nicht festgestellt werden.

Wider Erwarten ergibt der Vergleich der Cortisolkonzentrationen von Personen, die angaben, an einer akuten oder chronischen Entzündung zu leiden, und Personen ohne Entzündung keine nennenswerten Resultate, was vermutlich jedoch an der Versuchsanordnung liegen dürfte. Auch das subjektive Befinden scheint als Faktor, der die Speichelcortisolkonzentration beeinflusst, nicht in Frage zu kommen.

Ein weiterer Aspekt, der untersucht wurde, ist der Wohnort. Hier zeigen sich statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Cortisolwerten von Personen, die innerstädtisch, am Stadtrand und im ländlichen Raum wohnen.

Die durchgeführten Korrelations- und Regressionsanalysen zeigen, dass trotz Analyse eines größeren Kollektivs kein Zusammenhang zwischen der basalen Cortisolsekretion und der reaktiven Sauerstoffspezies besteht. Die spezifische Untersuchung von den Teilkollektiven „Frauen mit Östrogenpräparaten“, „Frauen ohne Hormoneinnahme“, „Frauen mit Gestagenpräparaten“ und „Männer“ ergibt ebenfalls keinen Zusammenhang.

Im Rahmen dieser Arbeit wurden lediglich die basalen Speichelcortisolkonzentrationen mit der reaktiven Sauerstoffspezies verglichen. Gegenstand zukünftiger Untersuchungen könnte jedoch sein, die Cortisolwerte gestresster Personen mit den FORT-Werten zu korrelieren.

Abkürzungsverzeichnis

ACTH	adrenocorticotropes Hormon
AP-1	activator protein 1
cAMP	cyclisches Adenosin 3', 5'-Monophosphat
CBG	Corticosteroid-bindendes Globulin
COX-2	Cyclooxygenase-2
CRH	corticotropin releasing hormone
CRP	C-reaktives Protein
Cu	Kupfer
DNA	desoxyribonucleic acid
ELISA	Enzyme-linked immunosorbent assay
Fe ²⁺	zweiwertiges Eisen
Fe ³⁺	dreiwertiges Eisen
FmG	Frauen mit Gestagenpräparaten
FmÖ	Frauen mit Östrogenpräparaten
FoH	Frauen ohne Hormoneinnahme
FORD	Free Oxygen Radicals Defence
FORM	Free Oxygen Radicals Monitor
FORT	Free Oxygen Radicals Test
GAS	general-adaptation-syndrome
GR	Glucocorticoidrezeptor
GRE	Glucocorticoid-responsives Element
H ⁺	Protonen
H ₂ O ₂	Wasserstoffperoxid
HO ₂ [•]	Hydroperoxyl-Radikal
HPA-axis	hypothalamic-pituitary- adrenocortical axis
HRP	Meerrettichperoxidase
HSP	heat shock protein
Ig G	Immunglobulin G
IL-1	Interleukin 1
IL-6	Interleukin 6

iNOS	induzierbare NO-Synthase
K ⁺	Kaliumkationen
LDL	low density lipoprotein
Mn	Mangan
MR	Mineralcorticoidrezeptor
Na ⁺	Natriumkationen
NADPH	Nicotinsäureamid-Adenin-Dinucleotid- Phosphat
NFκB	nuklear factor κ B
Ni	Nickel
NPV	Nucleus paraventricularis
¹ O ₂	Singulett-Sauerstoff
O ₂ ^{•-}	Superoxid-Radikal
O ₂ ^{•-}	Superoxidanion-Radikal
OH ⁻	Hydroxylionen
OH [•]	Hydroxyl-Radikal
POMC	Proopiomelanocortin
RO [•]	Alkoxy-Radikal
ROO [•]	Peroxy-Radikal
ROOH	Hydroperoxide
ROS	reaktive Sauerstoffspezies
SAA	Serum-Amyloid A
SAM-axis	sympathetic adreno-medullary-axis
SCN	suprachiasmatischer Nucleus
SOD	Superoxiddismutasen
StAR-Protein	steroidogenic acute regulatory protein
t _{1/2}	Halbwertszeit
TMB	Tetramethylbenzidin
Zn	Zink
ZNS	Zentralnervensystem

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Struktur des Cortisols	Seite 4
Abbildung 2: Regulation des Cortisolplasmaspiegels	Seite 7
Abbildung 3: Schema der Bindung von Cortisol an den Glucocorticoidrezeptor	Seite 9
Abbildung 4: Schema der wesentlichen Schritte des Cortisolmetabolismus	Seite 13
Abbildung 5: Übersicht über die wichtigsten reaktiven Sauerstoffspezies	Seite 16
Abbildung 6: Zusammenfassung der wichtigsten antioxidativen Mechanismen	Seite 19
Abbildung 7: Prozentuelle Zusammensetzung des Gesamtkollektivs	Seite 22
Abbildung 8: Altersverteilung der Probandinnen und Probanden	Seite 23
Abbildung 9: Beispiel eines Fragebogens, der zur Datenerhebung verwendet wurde	Seite 24
Abbildung 10: Testprinzip des colorimetrischen Enzym-Immunoassays	Seite 26
Abbildung 11: Vergleich der Cortisolwerte aller Kollektive	Seite 36
Abbildung 12: Vergleich der Cortisolwerte der Kollektive „FmÖ“ und „FoH“	Seite 37
Abbildung 13: Vergleich der Cortisolwerte der Kollektive „FmG“ und „FoH“	Seite 38
Abbildung 14: Vergleich der Cortisolwerte der Kollektive „FoH“ und „Männer“	Seite 39
Abbildung 15: Vergleich der Cortisolwerte der Kollektive „mit Entzündung“ und „ohne Entzündung“	Seite 41
Abbildung 16: Vergleich der Cortisolwerte des Kollektivs „FmÖ“ mit und ohne Entzündung	Seite 42
Abbildung 17: Vergleich der Cortisolwerte des Kollektivs „FmG“ mit und ohne Entzündung	Seite 43
Abbildung 18: Vergleich der Cortisolwerte des Kollektivs „FoH“ mit und ohne Entzündung	Seite 44
Abbildung 19: Vergleich der Cortisolwerte nach dem Befinden	Seite 45
Abbildung 20: Vergleich der Cortisolwerte des Kollektivs „FmÖ“ nach dem Befinden	Seite 46
Abbildung 21: Vergleich der Cortisolwerte des Kollektivs „FoH“ nach Befinden	Seite 47

Abbildung 22: Vergleich der Cortisolwerte des Kollektivs „FmG“ nach Befinden	Seite 48
Abbildung 23: Vergleich der Cortisolwerte des Kollektivs „Männer“ nach Befinden	Seite 49
Abbildung 24: Vergleich der Cortisolwerte nach Wohnort	Seite 50
Abbildung 25: Vergleich der Cortisolwerte des Kollektivs „FmÖ“ nach Wohnort	Seite 52
Abbildung 26: Vergleich der Cortisolwerte des Kollektivs „FoH“ nach Wohnort	Seite 54
Abbildung 27: Regressionsanalyse des Gesamtkollektivs	Seite 57
Abbildung 28: Regressionsanalyse des Kollektivs „FmÖ“	Seite 59
Abbildung 29: Regressionsanalyse des Kollektivs „FoH“	Seite 60
Abbildung 30: Regressionsanalyse des Kollektivs „FmG“	Seite 62
Abbildung 31: Regressionsanalyse des Kollektivs „Männer“	Seite 64
Abbildung 32: Regressionsanalyse der Werte aus den Übungen im Wintersemester 2010/2011	Seite 66
Abbildung 33: Regressionsanalyse von FORT gegen Cortisol	Seite 68

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Exemplarische Auswahl einiger Stressoren	Seite 2
Tabelle 2: Exemplarische Auswahl von Cortisolwirkungen auf verschiedene Stoffwechselsysteme	Seite 10
Tabelle 3: Exemplarische Auswahl von Cortisolwirkungen auf den Wasser- und Elektrolythaushalt bzw. das kardiovaskuläre System	Seite 11
Tabelle 4: Exemplarische Auswahl von Cortisolwirkungen auf das endokrine System	Seite 11
Tabelle 5: Exemplarische Auswahl von Cortisolwirkungen auf das Immunsystem	Seite 12
Tabelle 6: Zusammenfassung der wichtigsten Charakteristika des Cushing-Syndroms	Seite 15
Tabelle 7: Referenzwerte für Speichelcortisolkonzentrationen	Seite 28
Tabelle 8: Referenzwerte für den FORT-Test	Seite 32
Tabelle 9: Referenzwerte für den FORD-Test	Seite 32
Tabelle 10: Bewertung des Korrelationskoeffizienten r	Seite 33
Tabelle 11: P-Werte und deren Bedeutung	Seite 34
Tabelle 12: Statistische Parameter zu Abbildung 11	Seite 37
Tabelle 13: Statistische Parameter zu Abbildung 12	Seite 38
Tabelle 14: Statistische Parameter zu Abbildung 13	Seite 39
Tabelle 15: Statistische Parameter zu Abbildung 14	Seite 40
Tabelle 16: Statistische Parameter zu Abbildung 15	Seite 41
Tabelle 17: Statistische Parameter zu Abbildung 16	Seite 42
Tabelle 18: Statistische Parameter zu Abbildung 17	Seite 43
Tabelle 19: Statistische Parameter zu Abbildung 18	Seite 44
Tabelle 20: Statistische Parameter zu Abbildung 19	Seite 45
Tabelle 21: Statistische Parameter zu Abbildung 20	Seite 46
Tabelle 22: Statistische Parameter zu Abbildung 21	Seite 47
Tabelle 23: Statistische Parameter zu Abbildung 22	Seite 48
Tabelle 24: Statistische Parameter zu Abbildung 23	Seite 49
Tabelle 25: Statistische Parameter zu Abbildung 24	Seite 51
Tabelle 26: Statistische Parameter zu Abbildung 25	Seite 52

Tabelle 27: Statistische Parameter zu Abbildung 25	Seite 53
Tabelle 28: Statistische Parameter zu Abbildung 25	Seite 53
Tabelle 29: Statistische Parameter zu Abbildung 26	Seite 55
Tabelle 30: Statistische Parameter zu Abbildung 26	Seite 55
Tabelle 31: Statistische Parameter zu Abbildung 26	Seite 56
Tabelle 32: Statistische Parameter der Korrelationsanalyse des Gesamtkollektivs	Seite 57
Tabelle 33: Statistische Parameter der Regressionsanalyse des Gesamtkollektivs	Seite 58
Tabelle 34: Statistische Parameter der Korrelationsanalyse des Kollektivs „FmÖ“	Seite 59
Tabelle 35: Statistische Parameter der Regressionsanalyse des Kollektivs „FmÖ“	Seite 60
Tabelle 36: Statistische Parameter der Korrelationsanalyse des Kollektivs „FoH“	Seite 61
Tabelle 37: Statistische Parameter der Regressionsanalyse des Kollektivs „FoH“	Seite 61
Tabelle 38: Statistische Parameter der Korrelationsanalyse des Kollektivs „FmG“	Seite 62
Tabelle 39: Statistische Parameter der Regressionsanalyse des Kollektivs „FmG“	Seite 63
Tabelle 40: Statistische Parameter der Korrelationsanalyse des Kollektivs „Männer“	Seite 64
Tabelle 41: Statistische Parameter der Regressionsanalyse des Kollektivs „Männer“	Seite 65
Tabelle 42: Statistische Parameter der Korrelationsanalyse der Werte aus den Übungen im Wintersemester 2010/2011	Seite 66
Tabelle 43: Statistische Parameter der Regressionsanalyse der Werte aus den Übungen im Wintersemester 2010/2011	Seite 67
Tabelle 44: Statistische Parameter der Korrelationsanalyse FORT gegen Cortisol	Seite 68
Tabelle 45: Statistische Parameter zur Regressionsanalyse von FORT gegen Cortisol	Seite 69

Literaturverzeichnis

- Aktories, K., Forth, W. & Förstermann, U., 2005. *Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie: für Studenten der Medizin, Veterinärmedizin, Pharmazie, Chemie und Biologie sowie für Ärzte, Tierärzte und Apotheker ; mit 303 Tabellen ; 9. Aufl., München: Elsevier, Urban & Fischer.*
- Cermakian, N. & Boivin, D.B., 2009. *The regulation of central and peripheral circadian clocks in humans. Obesity Reviews: An Official Journal of the International Association for the Study of Obesity, 10 Suppl 2, S.25-36.*
- Czejka, M. & Kafka, K., 2010. *Infoblatt zur Stressmessung.*
- Czejka, M. u. a., 2011. *Die kontinuierliche Einnahme von Präparaten zur hormonellen Verhütung. ÖAZ: Österreichische Apotheker Zeitung, 65(17), S.24-27.*
- Dickmeis, T., 2009. *Glucocorticoids and the circadian clock. The Journal of Endocrinology, 200(1), S.3-22.*
- Fa.Callegari, 2009a. *Packungsbeilage FORD. Available at: <http://micromedical.de/userProductsData/formplus/downloads/PackungsbeilageFORD.pdf> [Zugegriffen November 15, 2011].*
- Fa.Callegari, 2009b. *Packungsbeilage FORT. Available at: <http://micromedical.de/userProductsData/formplus/downloads/PackungsbeilageFORT.pdf> [Zugegriffen November 15, 2011].*
- Fa.Nova Tec Immundiagnostica, 2011. *Produktbeilage Cortisol Saliva. Available at: <http://www.novatec-id.com/products/hormone-markers/steroid/cortisol/> [Zugegriffen November 15, 2011].*
- Ferrari, C.K.B. u. a., 2011. *Oxidative and Nitrosative Stress on Phagocytes' Function: from Effective Defense to Immunity Evasion Mechanisms. Archivum Immunologiae Et Therapiae Experimentalis. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21972015> [Zugegriffen Oktober 25, 2011].*
- Gagliardi, L., Ho, J.T. & Torpy, D.J., 2010. *Corticosteroid-binding globulin: the clinical significance of altered levels and heritable mutations. Molecular and Cellular Endocrinology, 316(1), S.24-34.*
- Gough, D.R. & Cotter, T.G., 2011. *Hydrogen peroxide: a Jekyll and Hyde signalling molecule. Cell Death & Disease, 2, S.e213.*
- Hellhammer, D.H., Wüst, S. & Kudielka, B.M., 2009. *Salivary cortisol as a biomarker in stress research. Psychoneuroendocrinology, 34(2), S.163-171.*
- Kalsbeek, A. u. a., 2011. *Circadian rhythms in the hypothalamo-pituitary-adrenal (HPA) axis. Molecular and Cellular Endocrinology. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21782883> [Zugegriffen Oktober 4, 2011].*
- Karlson, P., Gerok, W. & Groß, W., 1978. *Pathobiochemie, Stuttgart: Gerorg Thieme Verlag.*

- Kryston, T.B. u. a., 2011. Role of oxidative stress and DNA damage in human carcinogenesis. *Mutation Research*, 711(1-2), S.193-201.
- Lewis, J.G. u. a., 2005. Plasma free cortisol fraction reflects levels of functioning corticosteroid-binding globulin. *Clinica Chimica Acta; International Journal of Clinical Chemistry*, 359(1-2), S.189-194.
- Löffler, G., Petrides, P. & Heinrich, P., 2007. *Biochemie und Pathobiochemie : mit 192 Tabellen : [online specials]* 8. Aufl., Heidelberg: Springer.
- Micro-Medical Instrumente GmbH, 2009. Informationsmappe FORM Free Oxygen Radicals Monitors Produktreihe. Available at: <http://micromedical.de/userProductsData/formplus/downloads/InformationsmappeFORMProduktreihe.pdf> [Zugegriffen November 15, 2011].
- Muzyka, A. u. a., 2007. Prism 5 for Windows, GraphPad Software, Inc.
- Nicolaides, N.C. u. a., 2010. The human glucocorticoid receptor: molecular basis of biologic function. *Steroids*, 75(1), S.1-12.
- Paris, J.J. u. a., 2010. Sex differences in salivary cortisol in response to acute stressors among healthy participants, in recreational or pathological gamblers, and in those with posttraumatic stress disorder. *Hormones and Behavior*, 57(1), S.35-45.
- Peham, M., 2010. Messung des oxidativen Stress bei der Chemotherapie des Pankreaskarzinoms. Diplomarbeit. Universität Wien.
- Perogamvros, I. u. a., 2011. Corticosteroid-binding globulin regulates cortisol pharmacokinetics. *Clinical Endocrinology*, 74(1), S.30-36.
- Rensing, L. u. a., 2006. *Mensch im Stress : Psyche, Körper, Moleküle* 1. Aufl., Heidelberg: Elsevier Spektrum Akademischer Verlag.
- Rozanski, A., Blumenthal, J.A. & Kaplan, J., 1999. Impact of psychological factors on the pathogenesis of cardiovascular disease and implications for therapy. *Circulation*, 99(16), S.2192-2217.
- Selye, H. & Fortier, C., 1950. Adaptive reaction to stress. *Psychosomatic Medicine*, 12(3), S.149-157.
- Siems, W., 2005. *Oxidativer Stress und Pharmaka*, Eschborn: Govi-Verl.
- Steinhilber, D., 2010. *Medizinische Chemie* 2. Aufl., Stuttgart: Dt. Apotheker-Verl.
- Thews, G., Mutschler, E. & Vaupel, P., 1999. *Anatomie, Physiologie, Pathophysiologie des Menschen : 135 Tabellen* 5. Aufl., Stuttgart: Wiss. Verl.-Ges.
- Träger, L., 1977. *Steroidhormone: Biosynthese, Stoffwechsel, Wirkung*, Berlin Heidelberg New York: Springer-Verlag.
- Valko, M. u. a., 2006. Free radicals, metals and antioxidants in oxidative stress-induced cancer. *Chemico-Biological Interactions*, 160(1), S.1-40.

Zöfel, P., 2002. Statistik verstehen : ein Begleitbuch zur computergestützten Anwendung [ein Leitfaden zu statistischen Lösungen] [Nachdr.], München [u.a.]: Addison-Wesley.

„Ich habe mich bemüht, sämtliche Inhaber der Bildrechte ausfindig zu machen und ihre Zustimmung zur Verwendung der Bilder in dieser Arbeit eingeholt. Sollte dennoch eine Urheberrechtsverletzung bekannt werden, ersuche ich um Meldung bei mir.“

Anhang

Zusammenfassung

Stressreaktionen sind komplexe Vorgänge, an denen eine Vielzahl von Faktoren beteiligt ist. Zwei dieser Faktoren, namentlich Cortisol und die reaktive Sauerstoffspezies, wurden im Rahmen dieser Diplomarbeit miteinander in Korrelation gesetzt. Außerdem wurde untersucht, welche Parameter einen Einfluss auf die Speichelcortisolkonzentration haben könnten.

Das untersuchte Kollektiv umfasst insgesamt 177 Pharmaziestudentinnen und -studenten, die im Rahmen des Praktikums für chemische Diagnostik und klinische Pharmazie sowohl ihren Speichelcortisolwert als auch ihren Radikalstatus mit Hilfe des Free Oxygen Radicals Test, kurz FORT, ermittelten. Zusätzliche Informationen beispielsweise zu den Lebensgewohnheiten oder zum Gesundheitszustand wurden mittels anonymisiertem Fragebogen erhoben.

Als Parameter, welche die Speichelcortisolwerte beeinflussen, konnte die Einnahme von östrogenhaltigen Präparaten bzw. der Wohnort identifiziert werden. So weisen Probandinnen, die mit östrogenhaltigen Kontrazeptiva verhüten, signifikant höhere Cortisolwerte als Frauen, die keine Östrogene zu sich nehmen, auf. Bezüglich des Wohnortes hat sich ergeben, dass bei Personen, die innerstädtisch wohnhaft sind, signifikant höhere Speichelcortisolkonzentrationen als bei Personen, die am Stadtrand oder im ländlichen Raum leben, gemessen wurden. Das Geschlecht, die Einnahme von gestagenhaltigen Präparaten, das Vorliegen einer Entzündung und das subjektive Empfinden, sich müde und abgeschlagen zu fühlen, konnten hingegen nicht als Einflussfaktoren identifiziert werden.

Die durchgeführten Korrelations- und Regressionsanalysen ergaben, dass kein Zusammenhang zwischen den Variablen Cortisolspiegel und dem FORT-Wert besteht.

Übungen Sommersemester 2009

XVIII

Übungen Wintersemester 2009/2010

Laufnummer	FOR	FOR	Cortisol im Speichel (nmol/l)	Geschlecht	Alter	Gewicht in kg	Körpergröße in m	BMI	Wunde/abgeschlagen	erkrankt	akute/chronische Entzündung	Öfter als 2-3 pro Woche	regelmäßig Sport (>2x/Woche)	Alkoholkonsum regelmäßig	Rauchen	Passivrauchen	Mobiletelefon >1h/Tag	Solarium	Wohnort	regelmäßiges Fliegen	Wohnung in schadstoffreicher Umgebung	Computer >4h/Tag	Impfung (innerhalb letzten 12 Wochen)	Medikamente	Hormone	seit wann Hormoneinnahme	täglich Obst od. Gemüse	Vitamin-säfte	täglich grüner Tee	Rotwein	Vitamine	
109	464	1,10	2,04	w	25	65	1,70	22,49	ja	nein	nein	nein	nein	nein	nein	ja	ja	nein	Stadt	nein	ja	nein	nein	nein	nein	Yris mite	~ 10 Jahre	nein	ja	nein	nein	ja
110	414	1,00	3,04	w	23	57	1,73	19,05	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	ja	nein	nein	Stadt	nein	nein	nein	nein	nein	Yasmin	~ 8 Jahre	ja	ja	nein	nein	ja	
111	<160	1,88	3,46	w	25	68	1,73	22,72	ja	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	Stadt	nein	nein	nein	nein	nein	Diane mite	~ 8 Jahre	ja	ja	nein	nein	ja	
112	560	1,05	35,00	w	27	59	1,70	20,42	ja	nein	nein	ja	nein	nein	nein	ja	nein	nein	Stadt	nein	ja	ja	nein	nein	Meliane	~ 9 Jahre	nein	nein	nein	nein	ja	
113	533	2,00	5,20	w	25	60	1,75	19,59	nein	nein	nein	nein	nein	ja	nein	ja	ja	nein	Stadt	nein	nein	nein	nein	nein	Valette	~ 9 Jahre	ja	nein	nein	nein	ja	
114	480	1,34	40,93	w	24	50	1,60	19,53	ja	nein	nein	nein	nein	ja	nein	ja	nein	nein	Stadt	nein	ja	ja	nein	nein	Meliane	~ 7 Jahre	nein	nein	nein	nein	ja	
115	475	1,02	98,02	w	24	62	1,66	22,50	nein	nein	nein	nein	ja	ja	ja	ja	nein	nein	Neunkirchen/NÖ	nein	nein	nein	nein	nein	Antibabypille	~ 9 Jahre	ja	nein	nein	nein	ja	
116	400	1,02	5,15	w	24	58	1,70	20,07	nein	nein	nein	nein	ja	ja	nein	ja	nein	nein	Stadt	nein	ja	ja	nein	nein	Cerazette		ja	ja	nein	nein	ja	
117	250	1,12	2,11	w	28	60	1,72	20,28	ja	nein	nein	nein	ja	ja	nein	nein	ja	nein	Stadt	nein	ja	nein	nein	nein	nein	nein	ja	ja	ja	nein	ja	
118	400	1,14	4,05	w	23	65	1,63	24,46	ja	nein	nein	nein	ja	nein	nein	ja	ja	nein	Stadt	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	ja	nein	nein	nein	nein	
119	224	1,12	5,17	w	26	64	1,69	22,41	nein	nein	nein	nein	ja	nein	nein	nein	nein	nein	Maria Enzersdorf	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	ja	nein	nein	nein	nein	
120	302	1,17	6,09	w	24	60	1,72	20,28	ja	nein	nein	nein	nein	nein	nein	ja	ja	nein	Stadt	nein	nein	ja	nein	nein	nein	nein	ja	nein	ja	nein	ja	
121	418	0,81	6,24	w	24	58	1,72	19,61	nein	nein	ja	nein	ja	nein	nein	nein	ja	nein	Stadt	nein	ja	ja	nein	nein	nein	nein	ja	nein	ja	nein	ja	
122	396	1,59	7,30	w	24	55	1,70	19,03	ja	nein	nein	nein	nein	ja	nein	nein	nein	nein	Stadt	ja	nein	ja	nein	nein	nein	nein	ja	nein	nein	nein	nein	
123	284	0,76	14,78	w	24	55	1,66	19,96	nein	nein	nein	nein	ja	nein	nein	nein	ja	nein	Stadt	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	ja	nein	nein	nein	nein	
124	326	1,29	18,05	w	25	58	1,72	19,61	ja	nein	nein	nein	nein	ja	nein	ja	ja	nein	Stadt	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	ja	nein	nein	nein	nein	
125	314	1,47	22,70	w	23	54	1,66	19,60	ja	nein	nein	nein	nein	ja	nein	ja	nein	nein	Stadt	nein	ja	nein	nein	nein	nein	nein	ja	ja	nein	ja	nein	
126	184	0,48	6,01	m	25	87	1,88	25,15	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	ja	ja	nein	Stadt	nein	nein	ja	nein	nein	nein	nein		nein	nein	nein	ja	

Übungen Sommersemester 2010

[illegible]

Übungen Wintersemester 2010/2011

Laufnummer	FOR	Cortisol im Speichel (nmol/l)	Alter	Gewicht in kg	Größe in m	BMI	PLZ Wohnort	Duchter+Sportverbrauch	Täglicher Alkoholkonsum	2x/Woche Computer/Notebook	Wohnort	Impfung, Solarium, röntgen, fliegen	Räude/abgeschlagene Entzündung	Medikamente	Hormone	täglich Obst-/Gemüse	grüner Tee	Rotwein	Vitamine, Spurenelemente, Mineralstoffe	wie oft?	Antioxidantien
1	606	1,03	5,90	25	62	1,73	20,72	1150	ja	nein	nein	ja	nein	nein	nein	nein	ja	nein	nein	nein	nein
2	512	1,02	42,24	w	27	64	1,66	23,23	1100	ja	nein	nein	ja	ja	Jasminelle	ja	nein	nein	nein	nein	nein
3	430	1,70	5,26	22	60	1,73	20,05	1030	nein	nein	nein	ja	nein	nein	Harmonette	ja	nein	nein	nein	nein	nein
4	620	1,07	35,44	22	48	1,63	18,07	1060	nein	nein	nein	ja	ja	nein	Yasmin	ja	nein	nein	Zink (Burgerstein)	gelegentlich	nein
5	592	1,10	21,63	w	25	60	1,64	22,31	2380	nein	nein	ja	nein	nein	Yasmin	ja	nein	nein	nein	nein	nein
6	566	0,91	8,29	23	60	1,68	21,26	1220	nein	nein	nein	ja	nein	nein	Madonella	nein	nein	nein	nein	nein	nein
7	642	1,08	24,54	w	26	61	1,65	22,41	1060	nein	nein	nein	nein	nein	Belign ratopharm	ja	nein	nein	nein	nein	nein
8	568	1,07	12,03	w	24	48	1,60	18,75	3390	nein	nein	ja	ja	nein	Mirelle	ja	nein	nein	nein	nein	nein
9	560	1,23	27,23	w	23	62	1,72	20,96	2353	nein	nein	nein	nein	nein	Loette	ja	nein	nein	nein	nein	nein
10	520	1,50	10,49	w	24	63	1,72	21,30	1120	nein	nein	nein	nein	nein	Mirelle	ja	nein	nein	nein	nein	nein
11	368	1,15	45,05	w	25	53	1,65	19,47	1020	nein	nein	nein	nein	nein	Loette	ja	nein	nein	Multibionta	täglich	nein
12	530	1,05	28,77	w	23	46,5	1,53	19,86	1120	nein	nein	nein	nein	nein	Mirelle	ja	nein	nein	nein	nein	nein
13	560	1,14	0,65	w	27	57	1,63	21,65	2700	nein	nein	nein	nein	nein	Nuva Ring	ja	nein	nein	nein	nein	nein
14	548	1,35	23,64	w	27	63	1,70	21,80	2340	ja	nein	nein	ja	nein	Harmonette	nein	nein	nein	nein	nein	nein
15	552	1,17	99,41	w	23	50	1,65	18,37	1210	nein	nein	nein	nein	Euthyrox	Loette	ja	nein	nein	nein	nein	nein
16	678	1,00	2,78	w	23	60	1,68	21,26	1100	nein	nein	nein	nein	nein	Yasminelle	ja	nein	nein	nein	nein	nein
17	466	1,02	3,21	w	26	53	1,60	20,70	1160	nein	nein	nein	nein	nein	Mirelle	ja	nein	nein	ja	gelegentlich	nein
18	668	0,87	40,15	w	25	75	1,63	28,23	1130	nein	nein	nein	nein	nein	Yasmin	ja	nein	nein	Supradyn active	nein	nein
19	544	1,09	14,40	w	24	55	1,64	20,45	7021	nein	nein	nein	nein	nein	Loette	nein	nein	nein	nein	nein	nein
20	784	1,08	9,81	w	27	1,71	0,00	1090	ja	nein	nein	nein	nein	nein	Diane mite	nein	nein	nein	nein	nein	nein
21	474	1,43	0,44	w	24	56	1,69	19,61	2326	nein	nein	nein	nein	Thyrex 100 µg	Melliane	ja	nein	nein	Burgerstein Topital plus, Burgerstein EPA	täglich	nein
22	460	1,21	11,31	w	25	58	1,64	21,56	2344	nein	nein	nein	nein	nein	Mirelle	ja	nein	nein	nein	nein	nein
23	512	0,95	1,84	w	26	59	1,69	20,66	1050/3134	nein	nein	nein	nein	nein	Mirelle	ja	nein	nein	nein	nein	nein
24	588	0,81	3,94	w	24	55	1,67	19,72	1130	nein	nein	nein	nein	nein	Mirelle	ja	nein	nein	nein	nein	nein
25	476	0,92	0,70	w	25	52	1,70	17,99	1220	nein	nein	nein	nein	nein	Valette	ja	nein	nein	Cetebe plus Zink	täglich	nein
26	292	1,15	16,15	w	24	58	1,77	18,51	5600/1170	nein	nein	nein	nein	nein	Cerazette	ja	nein	nein	CalD Vita	nein	nein
27	341	1,29	5,82	w	26	52	1,59	20,57	4470	ja	nein	nein	nein	nein	Cerazette	ja	nein	nein	nein	nein	nein
28	256	1,36	16,41	w	23	63	1,73	21,05	4863	nein	nein	nein	nein	Thyrex	Cerazette	ja	nein	nein	nein	nein	nein
29	267	1,35	2,63	w	23	49	1,64	18,22	1160	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein
30	356	1,23	4,82	w	26	57	1,65	20,94	1220	ja	nein	nein	nein	nein	nein	ja	nein	nein	nein	nein	nein
31	322	1,36	10,75	w	22	65	1,70	22,49	1220	nein	nein	ja/geflügelt	nein	nein	nein	nein	nein	nein	Multibionta	3-4x/Woche	nein
32	326	1,63	5,80	w	22	60	1,68	21,26	Wien	nein	nein	nein	nein	nein	nein	ja	nein	nein	nein	nein	nein
33	294	1,39	10,76	w	22,5	68	1,79	21,22	3830	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	Vitamin C	nein	nein
34	352	1,52	2,24	w	24	55	1,73	18,38	1130	ja	nein	nein	nein	nein	nein	ja	nein	nein	nein	nein	nein
35	418	1,21	0,27	w	24	100	1,75	32,65	2452	nein	nein	nein	nein	nein	nein	n	ja	nein	nein	nein	nein
36	392	1,41	1,90	w	30	79	1,70	27,34	1220	nein	nein	nein	nein	nein	nein	ja	nein	nein	nein	nein	nein
37	318	1,32	6,09	w	28	57	1,63	21,45	1090	nein	nein	nein	nein	nein	nein	ja	nein	nein	Berocca	täglich	nein
38	272	1,40	23,59	w	24	60	1,80	18,52	1090	nein	nein	nein	nein	nein	nein	ja	nein	nein	Supradyn active	täglich	nein
39	526	1,21	7,02	w	28	58	1,68	20,53	1170	ja	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein
40	346	1,24	10,31	w	32	55	1,62	20,96	1200	ja	nein	nein	nein	nein	nein	ja	nein	nein	nein	nein	nein
41	406	1,37	20,41	w	31	85	1,65	31,22	1100	nein	nein	ja/geflügelt	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein
42	305	1,30	0,93	w	28	61	1,62	23,24	1210	nein	nein	nein	nein	nein	nein	ja	nein	nein	nein	nein	nein
43	400	1,13	8,77	w	24	66	1,78	20,83	1020	nein	nein	nein	nein	nein	nein	ja	nein	nein	nein	nein	nein
44	259	1,21	20,82	w	25	60	1,75	19,59	1090	nein	nein	nein	nein	nein	nein	ja	nein	nein	nein	nein	nein
45	300	1,39	36,65	w	26	58	1,68	20,55	1070	nein	nein	nein	nein	nein	nein	ja	nein	nein	Vitamac	gelegentlich	nein
46	301	0,96	13,76	w	24	65	1,69	22,76	1200	nein	nein	nein	nein	nein	nein	ja	nein	nein	nein	nein	nein
47	352	1,10	32,40	w	26	66	1,73	22,05	1020	ja	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein
48	269	1,24	11,51	w	27	63	1,73	21,05	1100	nein	nein	nein	nein	nein	nein	ja	nein	nein	nein	nein	nein
49	283	1,06	9,03	w	30	62	1,80	19,14	1050	ja	nein	nein	nein	nein	nein	ja	nein	nein	nein	nein	nein
50	368	1,60	8,00	w	29	54	1,60	21,09	1110	nein	nein	nein	nein	Aeromuc, Paracodin	nein	ja	nein	nein	nein	nein	nein
51	314	1,44	17,52	w	24	63	1,73	21,05	1100	nein	nein	nein	nein	nein	nein	ja	nein	nein	nein	nein	nein
52	337	1,37	2,30	w	32	51	1,70	17,65	1180	nein	nein	nein	nein	nein	nein	ja	nein	nein	nein	nein	nein
53	328	1,38	7,16	w	22	50	1,63	18,82	1090	nein	nein	nein	nein	nein	nein	ja	nein	nein	nein	nein	nein
54	372	1,60	0,26	w	22	72	1,80	22,22	3222	nein	nein	nein	nein	nein	nein	ja	nein	nein	nein	nein	nein
55	325	1,17	14,69	m	42	63	1,76	20,34	1180	nein	nein	nein	nein	nein	nein	ja	nein	nein	OleovirD3	täglich	nein
56	232	1,13	38,55	m	29	73	1,71	24,96	1120	ja	nein	nein	nein	nein	nein	ja	nein	nein	nein	nein	nein
57	206	1,24	3,14	m	25	77	1,85	22,50	1040	nein	nein	nein	nein	nein	nein	ja	nein	nein	nein	nein	nein
58	214	1,05	3,63	m	24	68	1,81	20,76	1170	nein	nein	nein	nein	nein	nein	ja	nein	nein	nein	nein	nein
59	<160	1,10	0,95	m	26	70	1,75	22,86	3400	nein	nein	nein	nein	Zyval, buprofen	nein	ja	nein	nein	nein	nein	nein
Kontrazeptiva mit Östrogenen																					
Kontrazeptiva rein mit Gestagenen																					

Curriculum vitae

Persönliche Daten:

Name	Eva Maria Mayr
Geburtsdatum	24.4.1986
Geburtsort	Krems an der Donau
Staatsangehörigkeit	Österreich

Ausbildung:

1992-1996	Besuch der Volksschule Grafenwörth
1996-2000	Besuch der Hauptschule Fels am Wagram
2000-2004	Besuch des Bundesoberstufenrealgymnasiums (BORG) in Krems an der Donau
Juni 2004	Matura (mit ausgezeichnetem Erfolg)
seit Oktober 2004	Studium der Pharmazie an der Universität Wien

Berufliche Tätigkeiten:

Geringfüge Beschäftigung in der:

Adler Apotheke Langenlois
Schutzengelapotheke, 1180 Wien

Tutoriumsdienst im Rahmen der Übungen für
chemische Diagnostik und klinische Pharmazie
an der Universität Wien

Wintersemester 2010/2011

Sommersemester 2011