

DIPLOMARBEIT

Titel der Diplomarbeit

UNTERSUCHUNGEN ZUR ENTSTEHUNG REAKTIVER
SAUERSTOFFSPECIES BEI DER KONTINUIERLICHEN EINNAHME
AUSGEWÄHLTER HORMONPRÄPARATE

angestrebter akademischer Grad

Magistra der Pharmazie (Mag.pharm.)

Verfasserin / Verfasser:

Luzia Donhauser

Matrikel-Nummer:

0303892

Studienrichtung:

Pharmazie

Betreuerin / Betreuer:

a.o. Univ. Prof. Mag. Dr. Martin
Czejka

Wien, im Juli 2010

DANKSAGUNG

Für die interessante Themenstellung und die hervorragende Betreuung bedanke ich mich herzlichst bei Herrn a.o. Univ. Prof. Mag. Dr. Martin Czejka.

Mein Dank gilt weiteres dem Team der St. Rochus Apotheke für ihre große Hilfsbereitschaft bei der Durchführung der Messungen des Oxidativen Stresses.

ZUSAMMENFASSUNG

Beim oxidativen Abbau von Steroidhormonen durch das Cytochrom-P450-System in der Leber kommt es zur Entstehung von Sauerstoffradikalen und reaktiven Zwischenprodukten. Gleichzeitig führt die Einnahme von Hormonpräparaten zu einer Verschiebung im Antioxidantienstatus. Da Steroidhormonpräparate auf der einen Seite die antioxidativen Schutzmechanismen schwächen und auf der anderen Seite die Radikalbelastung im Körper erhöhen, führt ihre Einnahme zu Oxidativem Stress.

Im Rahmen dieser Diplomarbeit soll der Einfluss ausgewählter Hormonpräparate unterschiedlicher Zusammensetzung, Dosierung und Indikationsstellung auf die Radikalbelastung näher betrachtet werden. Dazu wird eine oxidative Stressmessung in der Apotheke und auf der Universität Wien an Probanden/innen, die Hormonpräparate einnehmen, durchgeführt. Mit Hilfe neuer sofortdiagnostischer Methoden ist es möglich in Routinemessung die Konzentration von Hydroperoxiden, die im Rahmen der Lipidperoxidation gebildet werden, sehr rasch im Blut zu ermitteln.

Lipidperoxidation ist tatsächlich bei Frauen, die mit Estrogen-Gestagen-Kombinationspräparaten verhüten, erhöht. Die Applikation von reinen Gestagenpräparaten erhöht die Radikalwerte nicht und scheint, was den Oxidativen Stress betrifft, die Verhütungsmethode der Wahl zu sein.

Im Laufe der Messungen haben sich erhöhte Hydroperoxid-Spiegel auch bei der kontinuierlichen Einnahme von anderen Hormonpräparaten ergeben. Bei einem Vergleich der einzelnen Präparate wird sichtbar, dass Frauen, die hormonell verhüten, höhere Hydroperoxid-Spiegel aufweisen als Frauen unter Schilddrüsenhormonsubstitution bei Hypothyreose und Hormonersatztherapie in der Menopause. Die Supplementierung von Hormonpräparaten scheint auf die Bildung freier Radikale weniger Einfluss zu haben, als die Einnahme hormoneller Verhütungsmittel.

INHALTSVERZEICHNIS

ZUSAMMENFASSUNG.....	I
INHALTSVERZEICHNIS	II
ABBILDUNGSVERZEICHNIS.....	IV
TABELLENVERZEICHNIS.....	VIII
ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS	IX
1 EINLEITUNG.....	1
2 OXIDATIVER STRESS	3
2.1 Entstehung freier Radikale	3
2.2 Angriff von Biomolekülen durch freie Radikale.....	5
2.3 Antioxidative Abwehrmechanismen	7
2.3.1 Körpereigenes antioxidatives Enzymsystem.....	8
2.3.2 Antioxidantien entschärfen freie Radikale.....	10
2.3.3 Zufuhrempfehlungen für Antioxidantien	14
2.3.4 Vorkommen von Antioxidantien	14
2.4 Auswirkungen von Oxidativem Stress auf den Körper.....	16
2.5 Der Einfluss von Hormonpräparaten auf den Oxidativen Stress	19
2.5.1 Entstehung freier Radikale beim Abbau von Hormonpräparaten	19
2.5.2 Verschiebung im Antioxidantienstatus	21
2.5.3 Natürliche Estrogene und synthetisches Ethinylestradiol im Vergleich.....	26
3 EXPERIMENTELLER TEIL.....	29
3.1 Beschreibung des Testgerätes	29
3.2 Durchführung der Messungen	29
3.2.1 Messung freier Radikale: FORT-Wert (Free Oxygen Radicals Test) ..	30
3.2.2 Messung der Antioxidativen Kapazität: FORD-Wert (Free Oxygen Radicals Defence).....	31
3.3 Diskussion und Bedeutung der Werte.....	33
3.4 Messungen in der Apotheke.....	34

3.5	Auswertung der Datensätze:	35
4	PROBLEMSTELLUNG.....	36
4.1	Ausgangssituation.....	36
4.2	Forschungshypothese	37
5	ERGEBNISSE	38
5.1	Radikalwerte.....	38
5.1.1	Frauen unter Kontrazeption.....	38
5.1.2	Frauen unter Hormonersatztherapie	58
5.1.3	Substitution mit Schilddrüsenhormonen	65
5.1.4	Testosteronsupplementierung.....	69
5.1.5	Vergleich von Hormonpräparaten unterschiedlicher Zusammensetzung	70
5.1.6	Einfluss von Medikamenteneinnahme auf den Oxidativen Stress.....	77
5.1.7	Entzündung und der Einfluss auf den Oxidativen Stress.....	79
5.1.8	Einfluss auf die Radikalbelastung durch Lebensführung.....	82
5.1.9	Einfluss auf die Radikalbildung durch Ernährung.....	94
5.1.10	Supplementierung mit Antioxidantien	100
5.1.11	Antioxidative Kapazität	102
6	DISKUSSION DER WERTE	103
6.1	Einfluss ausgewählter Hormonpräparate auf die Lipidperoxidation 103	
6.1	Der Einfluss von Medikamenten und Entzündung auf die Radikalbelastung	106
6.2	Auswirkungen von Lebensführung auf die Radikalbildung.....	106
6.3	Auswirkungen auf die Radikalbildung durch Ernährung und Supplementierung	von Nährstoffen 107
6.4	Oxidativer Stress bei der Einnahme von Hormonpräparaten	108
7	LITERATURVERZEICHNIS.....	110
	CURRICULUM VITAE	113
	APPENDIX.....	115

ABBILDUNGSVERZEICHNIS

Abbildung 1 Autooxidation ungesättigter Fettsäuren [9]	7
Abbildung 2 Vitamin E als Radikalfänger [9]	11
Abbildung 3 Vitamin B-Gruppe und Folsäure bei der Entgiftung von Homocystein	13
Abbildung 4 Abbau von Xenobiotika durch das CYP450- System und Entstehung von ROS [1]	20
Abbildung 5 Abbildung Zusammenspiel von Antioxidantien bei der Hemmung der durch Eisen initiierten Lipidperoxidation [9].....	22
Abbildung 6 Estrogene.....	27
Abbildung 7 Testgerät [14].....	29
Abbildung 8 Reaktionsschema zur Radikalmessung mit N,N-Diethyl-para- phenylendiamin [15].....	31
Abbildung 9 Hormonelle Verhütung im Vergleich mit keiner Hormoneinnahme, P<0.0001	38
Abbildung 10 Orale Kontrazeption im Vergleich mit keiner Hormoneinnahme, P<0.0001	39
Abbildung 11 Vergleich: Einphasenpräparate/ Stufenpräparate/ Minipille/ Hormonfrei	42
Abbildung 12 Estrogen-Gestagen- Kombinationspräparate im Vergleich mit Gestagen-Monopräparate, P<0.0001	43
Abbildung 13 Pille im Vergleich mit unterschiedlichen Gestagenpräparaten, P < 0.0001	44
Abbildung 14 Gestagenpräparate im Vergleich zu keiner Hormoneinnahme, P = 0,7813.....	45
Abbildung 15 Pille im Vergleich mit Verhütungsring und Verhütungspflaster.....	46
Abbildung 16 Stufenpräparate/ Einphasenpräparate im Vergleich mit Verhütungsring und Verhütungspflaster	47
Abbildung 17 Kontrazeption in verschiedenen Altersstufen, P= 0,2369.....	48
Abbildung 18 Vergleich Kontrazeption mit keiner Hormoneinnahme in den Altersstufen 18 bis 25 und 26 bis 35 Jahre	49

Abbildung 19 Vergleich Kontrazeption mit keiner Hormoneinnahme in den Altersstufen 36 bis 45 und 46 bis 55 Jahre	50
Abbildung 20 Ethinylestradiol Unterschiedliche Dosierungen	52
Abbildung 21 Estrogenkomponenten im Vergleich.....	53
Abbildung 22 Ethinylestradiol in Kombination mit unterschiedlichen Gestagenkomponenten	55
Abbildung 23 Hormonelle Verhütung: Vergleich Verschiedener Gestagenkomponenten	57
Abbildung 24 Hormonelle Verhütung und der Einfluss der Einnahmedauer	58
Abbildung 25 Vergleich Hormonersatztherapie zu keiner Hormoneinnahme, $P=0,0074$	59
Abbildung 26 Hormonersatztherapie Unterschiedliche Altersgruppen	60
Abbildung 27 Hormonersatztherapie: Vergleich systemischer und topischer Applikation.....	62
Abbildung 28 Hormonersatztherapie: Systemische Applikation	63
Abbildung 29 Hormonersatztherapie : Hormonkomponenten im Vergleich	63
Abbildung 30 Hormonersatztherapie und der Einfluss von Estrogenen	64
Abbildung 31 Levothyroxin T4 alleine oder in Kombination mit Liothyronin T3	65
Abbildung 32 Schilddrüsenhormonsubstitution im Vergleich zu keiner Hormoneinnahme.....	66
Abbildung 33 Schilddrüsenhormonsubstitution Unterschiedliche Altersgruppen...	67
Abbildung 34 Unterschiedliche Dosierungen von Levothyroxin T4	68
Abbildung 35	68
Abbildung 36 Schilddrüsenhormonsubstitution: Vergleich Männer und Frauen	69
Abbildung 37 Testosteronsupplementierung	70
Abbildung 38 Vergleich Hormonersatztherapie und Schilddrüsenhormonsubstitution	71
Abbildung 39 Hormonersatztherapie und Schilddrüsenhormonsubstitution/Unterschiedliche Altersgruppen.....	72
Abbildung 40 Vergleich Hormonelle Verhütung und Schilddrüsenhormonsubstitution	73
Abbildung 41 Vergleich Hormonersatztherapie und Hormonelle Verhütung	74

Abbildung 42 Gegenüberstellung Hormonersatztherapie und Hormonelle Verhütung: Systemische Applikation	75
Abbildung 43 Gegenüberstellung Hormonersatztherapie und Hormonelle Verhütung: Hormonkomponenten	76
Abbildung 44 Hormonersatztherapie und zusätzliche Medikamenteneinnahme...	77
Abbildung 45 Schilddrüsen substitutionstherapie und zusätzliche Medikamenteneinnahme.....	78
Abbildung 46 Hormonelle Verhütung und zusätzliche Medikamenteneinnahme ..	79
Abbildung 47 Hormonersatztherapie und der Einfluss einer Entzündung	80
Abbildung 48 Schilddrüsenhormonsubstitution und der Einfluss einer Entzündung	80
Abbildung 49 Hormonelle Verhütung und der Einfluss einer Entzündung	81
Abbildung 50 Hormonelle Verhütung und Antibiotika.....	82
Abbildung 51 Hormonersatztherapie und der Einfluss von Sport.....	83
Abbildung 52 Schilddrüsenhormonsubstitution und der Einfluss von Sport	84
Abbildung 53 Hormonelle Kontrazeption und der Einfluss von Sport.....	85
Abbildung 54 Hormonersatztherapie und der Einfluss von Mobiltelefon, Computer und Röntgenstrahlung	87
Abbildung 55 Schilddrüsenhormonsubstitution und der Einfluss von Mobiltelefon, Computer und Röntgenstrahlung	88
Abbildung 56 Hormonelle Verhütung und der Einfluss von Mobiltelefon, Computer und Röntgenstrahlung	89
Abbildung 57 Hormonersatztherapie und der Einfluss von Rauchen und Alkohol	91
Abbildung 58 Schilddrüsenhormonsubstitution und der Einfluss von Rauchen und Alkohol	92
Abbildung 59 Hormonelle Verhütung und der Einfluss von Alkoholkonsum und Rauchen	93
Abbildung 60 Hormonersatztherapie und der Einfluss von Ernährung	95
Abbildung 61 Schilddrüsenhormonsubstitution und der Einfluss von Ernährung ..	97
Abbildung 62 Hormonelle Verhütung und der Einfluss von Ernährung	99
Abbildung 63 Hormonersatztherapie und der Einfluss von Zink und Selen	100

Abbildung 64 Schilddrüsenhormonersatztherapie und der Einfluss von Zink und Selen.....	101
Abbildung 65 Hormonelle Verhütung und der Einfluss von Zink	101
Abbildung 66 FORD/ FORT	102
Abbildung 67 Fragebogen.....	116
Abbildung 68 Informationsblatt.....	118

TABELLENVERZEICHNIS

Tabelle 1 Zufuhrempfehlung von Antioxidantien [6]	14
Tabelle 2 Antioxidantien aus der Nahrung [6]	15
Tabelle 3 Nährstoffempfehlungen bei hormoneller Verhütung [6]	26
Tabelle 4 Grenzbereiche FORT-Werte [13]	33
Tabelle 5 Pathologien, die hohen Werten freier Radikale entsprechen [13]	33
Tabelle 6 Frauen unter Hormonersatztherapie	120
Tabelle 7 Schilddrüsenhormonsubstitution	122
Tabelle 8 Hormonelle Verhütung	126

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

AOK	Antioxidative Kapazität
Apo B	Apoprotein B
BMI	Body mass index
Ca ²⁺	Calcium
Cu ²⁺	Kupfer
DNA	Desoxyribonukleinsäure
FAD	Flavin-Adenin-Dinukleotid
Fe ²⁺	Zweiwertiges Eisen
Fe ³⁺	Dreiwertiges Eisen
FORD	Free Oxygen Radicals Defence
FORM	Free Oxygen Radicals Monitor
FORT	Free Oxygen Radicals Testing
GSH	Glutathion
GSSG	Glutathiondisulfid
GSHPx	Glutathionperoxidase
HDL	High-density-lipoprotein
H ₂ O	Wasser
H ₂ O ₂	Wasserstoffperoxid
O ₂	Molekularer Sauerstoff
OH [•]	Hydroxyl-Radikal
LDL	Low-density-lipoprotein
MDA	Malondialdehyd

Mn	Mangan
5-MTHF	5-Methyl-tetrahydrofolsäure
MW	Mittelwert
NAD ⁺	Nicotinsäureamid-Adenin-Dinukleotid
NADP ⁺	Nicotinsäureamid-Adenin-Dinukleotid-Phosphat
$^1\text{O}_2^\bullet$	Singulett Sauerstoff
O ₂	Sauerstoff
O ₂ ^{•-}	Superoxid-Anion-Radikal
OH [•]	Hydroxylradikal
ONO ₂ [•]	Peroxynitrit
PLHG-Px	Phospholipid-Hydroxyperoxid-Glutatghion-Peroxidase
R ₁ [•]	Alkyl-Radikal
R-O [•]	Alkoxyradikal (R=Lipid)
R-O ₂ [•]	Peroxyradikal
R-O-O-H	Organische Hydroperoxide
ROS	Reaktiv Oxygen Species
R-S [•]	Thiyl-Radikal
R-SO [•]	Sulfinyl-Radikal
R-SOO [•]	Thiyl:Peroxy-Radikale
SD	Standardabweichung
SDH	Schilddrüsenhormone
Se	Selen
SEM	Standardfehler des Mittelwerts
SOD	Superoxiddismutase
ZNS	Zentralnervensystem

1 EINLEITUNG

Sauerstoff aus der Atmung wird zu einem gewissen Teil in unserem Körper zu sehr aggressiven Sauerstoffradikalen umgewandelt. Freie Radikale entstehen aber auch bei einer Vielzahl von Stoffwechselvorgängen in unserem Körper. Sie erfüllen prinzipiell lebenswichtige Aufgaben. So werden sie von unserem Immunsystem gebildet, um Krankheitskeime abzuwehren. Auch eine Vielzahl anderer Faktoren wie Ernährungsmängel, Umwelteinflüsse, Strahlung, Schwermetallbelastungen, körperlicher oder seelischer Stress, aber auch Medikamente oder Erkrankungen können zu einem Überschuss freier Radikale führen. Eine Vielzahl an protektiven, antioxidativen Mechanismen wie Vitamine, Mineralien, Enzyme und Pflanzenstoffe stehen unserem Körper zur Verfügung, um freie Radikale abzuwehren.

Kommt es aber zu einer überschießenden Bildung dieser schädlichen reaktiven Oxidantien und versagen gleichzeitig die körpereigenen Abwehrmechanismen, dann können Radikale Zellbestandteile wie Zellmembranen, Enzyme oder DNA schädigen. Es kommt zu Oxidativem Stress, der, wenn er chronisch ist, an der Entstehung einer Vielzahl von Krankheitsbildern beteiligt sein soll.

Zu Oxidativem Stress im Körper kommt es auch durch die Einnahme von Steroidhormonpräparaten. Dies geschieht auf zweifache Weise. Steroidhormone werden durch das Cytochrom-P450-System in der Leber metabolisiert, wobei es zu vermehrter Radikalbildung kommt. Auch führt die Einnahme von Steroidhormonen zu einer Verschiebung im Antioxidantienstatus. Ein erhöhter Bedarf an Zink, einem Cosubstrat der Superoxid-Dismutase, ist zu beobachten. Es stehen daher nicht ausreichend Mengen dieses Enzyms zur Verfügung um freie Radikale zu entschärfen. [1] [6] [10] [8]

Oxidativer Stress ist eine biochemische Situation des Körpers und macht sich nicht so schnell bemerkbar wie etwa eine Hypovitaminose. Gerade weil er unbemerkt bleibt, wird „Oxidative Stressmessung“ immer häufiger neben Cholesterin-, Triglyceride- oder Zuckermessung zur Gesundheitsvorsorge angeboten. Bis vor kurzen konnten freie Radikale direkt nur über sehr teure

Verfahren ermittelt werden, wie die Elektronenspinresonanz-Spektrometrie. Seit kurzem gibt es spezielle Geräte, die preiswertere Routinemessung des Oxidativen Stresses zulassen. [15]

Ziel dieser Diplomarbeit ist die Messung von oxidativem Stress speziell ausgesuchter Kunden in der Apotheke, um den Effekt von Hormonpräparaten unterschiedlicher Zusammensetzung, Dosierung und Indikationsstellung auf den oxidativen Stress zu zeigen.

2 OXIDATIVER STRESS

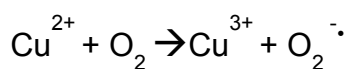
2.1 Entstehung freier Radikale

Freie Radikale sind äußerst reaktiv, da sie ein ungepaartes Elektron in der äußeren Hülle besitzen. Es kommt zur Entstehung von solchen als ROS (Reaktive Sauerstoff Spezies) bezeichneten Atome oder Moleküle durch eine Vielzahl an Prozessen, die in unserem Körper ablaufen. Solche endogenen Faktoren sind: [1] [2]

- Atmung: mitochondrialen Elektronentransportkette
- Phagozytentätigkeit (Oxidative burst): Zellen der Immunabwehr produzieren mit Hilfe einer membranständigen NADH- bzw. NADPH-Oxidase Superoxidradikal-Anionen, die Bakterien töten.
- Biosynthese von Stickstoffradikalen
- Arachidonsäuremetabolismus (Lipoxygenasen und Cyclooxygenasen)
- Biotransformation mit Monooxidasen (CytochromP450-System)
- Autooxidation von Zwischenprodukten des Metabolismus mit freien Sulfhydrylgruppen (-SH)
- Peroxisomen-Reaktionen

Zur Bildung von ROS kann es aber auch durch Einwirken von äußeren Faktoren kommen. Solche exogenen Faktoren nehmen laufend zu und sind folgende:

- Röntgenstrahlen, radioaktive Strahlung, UV-Licht
- Ozonbelastung
- toxische Schwermetalle: Autooxidation von in Komplexen vorliegenden Übergangsmetallen
- Umweltgifte



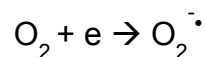
- Abbau von Xenobiotika
- Infektionen

Einige der bedeutendsten ROS sind:

- Singulett-Sauerstoff ($^1\text{O}_2^{\cdot}$)
- Superoxid-Anion-Radikal ($\text{O}_2^{\cdot-}$)
- Wasserstoffperoxid (H_2O_2)
- Hydroxyl-Radikal ($\text{OH}^{\cdot}$)

Diese können dann bei Folgereaktionen zu einer Vielzahl anderer Radikale wie Alkoxy-Radikale ($\text{R-O}^{\cdot}$), Peroxidradikale ($\text{R-O}_2^{\cdot}$), Organische Hydroperoxide (R-O-O-H), Peroxynitrite ($\text{ONO}_2^{\cdot}$) oder Thiyl- ($\text{R-S}^{\cdot}$), Sulfinyl- ($\text{R-SO}^{\cdot}$) und Thiyl-Peroxy-Radikale ($\text{R-SOO}^{\cdot}$) reagieren. [2]

Das Superoxidradikal-Anion wird durch eine Ein-Elektron-Reduktion von Sauerstoff gebildet. Es kommt zur Anlagerung eines Elektrons an molekularen Sauerstoff (O_2), wobei das Superoxid-Anion-Radikal ($\text{O}_2^{\cdot-}$) entsteht.

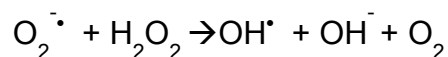


Superoxidradikal-Anionen können sowohl als Reduktions- als auch als Oxidationsmittel wirken und sind besonders gefährlich, gerade deshalb, weil sie zu Singulett-Sauerstoff oder Wasserstoffperoxid reagieren können. Die Reaktion zu Wasserstoffperoxid katalysiert die Superoxid-Dismutase (SOD).

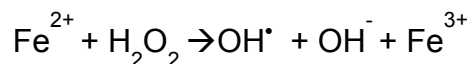
SOD



Wasserstoffperoxid ist sehr reaktiv, vor allem deshalb, weil es auf unterschiedliche Weise zu Hydroxyl-Radikalen weiterreagieren kann. Bei der *Haber-Weiß-Reaktion* reagieren Superoxidradikal-Anionen mit Wasserstoffperoxid, wodurch die sehr reaktiven Hydroxyl-Radikale ($\text{OH}^{\cdot}$) gebildet werden.



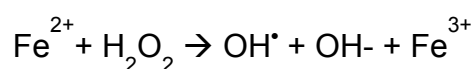
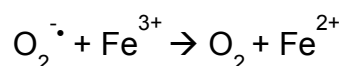
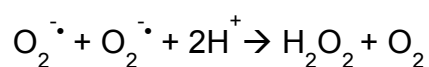
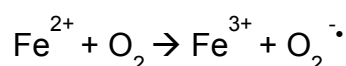
Im Rahmen der *Fenton-Reaktion* reagiert Wasserstoffperoxid mit zweiwertigen Eisen ebenfalls zu Hydroxyl-Radikalen.



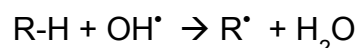
Die auch bei Radiolyse auf direktem Weg gebildeten Hydroxyl-Radikale sind die reaktivste ROS. Kein Biomolekül ist sicher vor Angriff durch diese. [3]

2.2 Angriff von Biomolekülen durch freie Radikale

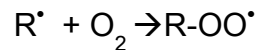
Freie Radikale können eine Vielzahl von Biomolekülen angreifen. Mehrfach ungesättigte Fettsäuren in Zellmembranen unterliegen besonders stark dem Angriff durch Radikale. Übergangsmetalle wie Kupfer und Eisen sind an der Entstehung von Radikalen, die bevorzugt Lipide angreifen, wesentlich beteiligt. Sie haben nämlich die Möglichkeit die Wertigkeit zu wechseln und deshalb ein sehr starkes Potential Radikale zu generieren. Eisen etwa wird durch Autooxidation zum dreiwertigen Eisen. Dabei entsteht ein Superoxidradikal-Anion, das wiederum zu Sauerstoff und Wasserstoffperoxid zerfällt. Bei der Fenton-Reaktion reagiert dieses Wasserstoffperoxid mit Fe^{2+} zum Hydroxyl-Radikal, welches besonders aggressiv ist und Membranen angreift.



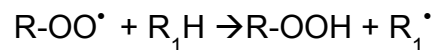
Bei diesem als *Lipidperoxidation* bezeichneten Prozess abstrahiert das Hydroxyl-Radikal aus dem Fettsäuremolekül ein H-Atom wobei ein Alkyl-Radikal ($\text{R}^\bullet$) gebildet wird. Besonders empfindlich sind H-Atome von CH_2 -Gruppen, die sich zwischen 2 Doppelbindungen befinden.



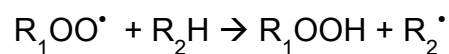
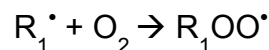
Das Alkyl-Radikal wiederum reagiert mit Sauerstoffmolekülen, wobei Lipid-Peroxidradikale ($R\text{-OO}^\bullet$) entstehen.



Das Peroxidradikal ($R\text{-OO}^\bullet$) wiederum abstrahiert ein Wasserstoffatom von einer CH_2 -Gruppe von einem benachbarten Fettsäuremolekül. Dabei entstehen ein Lipid-Hydroperoxid ($R\text{-OOH}$) und ein weiteres Alkyl-Radikal ($R_1^\bullet$).



Dieses Alkyl-Radikal ($R_1^\bullet$) reagiert mit Sauerstoff zu einem weiteren Peroxidradikal ($R_1\text{OO}^\bullet$). Somit wird durch nur ein einziges Radikal eine Kettenreaktion gestartet, bei welcher eine Reihe von Hydroperoxiden entsteht. Aus ihnen können sich noch weitere radikalische Verbindungen wie etwa das Alkoxy-Radikal ($R\text{-O}^\bullet$) bilden.



Die Funktionalität der Membran wird durch die Lipid-Hydroperoxide weitgehend zerstört und der Zelltod kann die Folge sein. Die Fettsäure-Radikale können sich auch vernetzen oder sich zu Aldehyden, wie das Malondialdehyd zersetzen. Dieses führt zu Quervernetzung und damit Funktionsverlust von Proteinen.

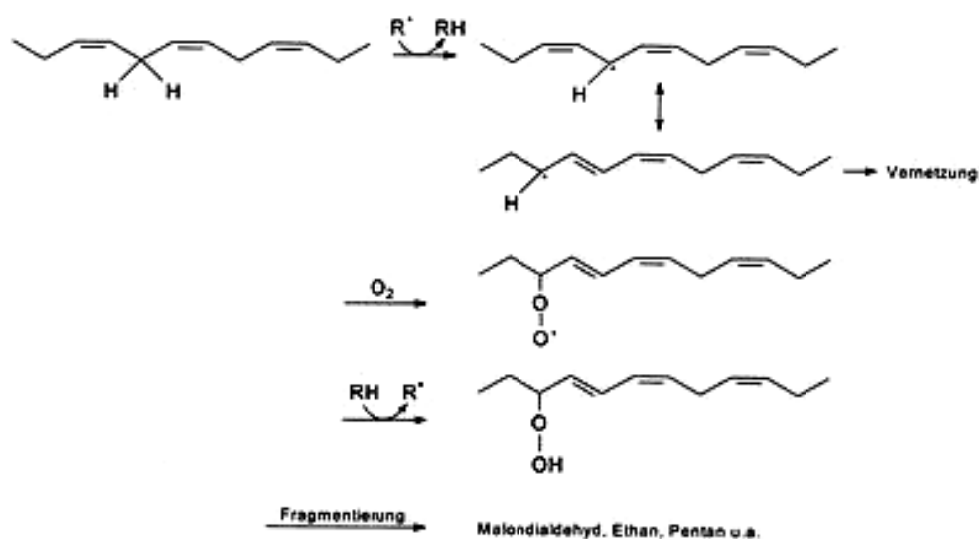


Abbildung 1 Autooxidation ungesättigter Fettsäuren [9]

Oxidativem Angriff unterliegen auch Basen in unserer DNA. Sie werden dabei in ihrer Struktur so verändert, dass es zu Mutationen kommen kann. Auch Strangbrüche können durch Desoxyribose-Variationen entstehen. Struktur- und Enzymproteine können durch reaktive Sauerstoffspezies so stark in ihrer Struktur verändert werden, dass ihre Funktionalität verloren geht. [4][15]

2.3 Antioxidative Abwehrmechanismen

Der Körper verfügt über antioxidative Mechanismen, die es dem Körper ermöglichen bereits gebildete Radikale abzufangen und somit ihre schädliche Wirkung auf Zellbestandteile wie DNA, Proteine und Lipide zu verhindern.

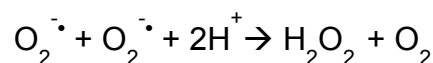
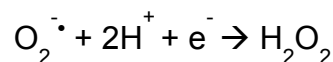
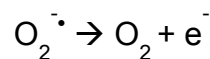
Zu diesem Abwehrmechanismus gehören körpereigene Enzyme, aber auch antioxidativ wirkende niedermolekulare Verbindungen. Die Abwehr von Radikalen kann nur durch ein reibungsloses Zusammenspiel der antioxidativen Enzyme auf der einen Seite und Antioxidantien auf der anderen Seite funktionieren. Beide Wege arbeiten Hand in Hand bei der Abwehr reaktiver Sauerstoffspezies. [5]

2.3.1 Körpereigenes antioxidatives Enzymsystem

Antioxidativ wirkende Enzyme werden bei der Entschärfung von Radikalen nicht selbst zu Radikalen verbraucht. Sie stehen aber nicht unbegrenzt zur Verfügung. Ihre Expression ist vom Erbmateriale abhängig und somit von Person zu Person sehr verschieden. [2]

Superoxid-Dismutase-/Katalase-System:

Das Superoxidradikal-Anion ($O_2^{\cdot-}$) wird durch Superoxid-Dismutase (SOD) zu Wasserstoffperoxid (H_2O_2) entschärft.



Kupfer und Mangan sind neben Zink Co-Faktoren von Superperoxid-Dismutasen. Während sich zink- und kupferhaltige SOD vorwiegend im Plasma befinden, sind in Mitochondrien manganhaltige anzutreffen. [5][2]

Wasserstoffperoxid wird dann über die Eisen-haltige Katalase zu Wasser und Sauerstoff abgebaut.

Katalase



Wasserstoffperoxid kann auch durch Peroxidasen entschärft werden. Dabei kommt es zur Dehydrierung eines Substrats (RH). [9][2]

Peroxidase



Glutathion-System:

Durch dieses System wird Wasserstoffperoxid (H_2O_2) entgiftet und damit die Bildung der sehr aggressiven Hydroxyl-Radikale ($OH^{\cdot}$) unterbunden.

Die Enzyme Glutathionperoxidase und Glutathionreduktase werden dabei durch ein Tripeptid aus Glutaminsäure, Cystein und Glycin mit reaktiver Sulfhydrylgruppe, dem Glutathion unterstützt. [9][2]

Die Glutathionperoxidase katalysiert die Reaktion von Wasserstoffperoxid zu Wasser. Selen ist als Selenocystein ein wichtiger Co-Faktor der Glutathionperoxidase. [5]

Glutathionperoxidase



Glutathion spielt dabei eine Rolle als Lieferant der Reduktionsäquivalente, die von Glutathionperoxidase auf das Wasserstoffperoxid übertragen wird. Dabei wird Glutathion (GSH) zu Glutathiondisulfid (GSSG) oxidiert. FAD-abhängige Glutathionreduktase hat die Aufgabe so verbrauchtes Glutathion (GSH) zu regenerieren, damit es wieder zum Schutz vor Radikalen zur Verfügung steht.

Glutathionreduktase



Auf diese Weise kann nicht nur Wasserstoffperoxid zu Wasser entschärft werden, sondern auch organisches Hydroperoxid zu Alkohol. Von Bedeutung für den Schutz des Körpers vor Lipidperoxidation ist die Phospholipid-Hydroperoxid-Glutathion-Peroxidase (PLHG-Px), die freie Fettsäure-Hydroperoxide (R-O-O-H) zu Fettsäure-Hydroxiden (R-OH) reduzieren kann.

PLHG-Px



Glutathiontransferasen entschärfen ebenfalls Lipid-Hydroperoxide mit Hilfe von Glutathion auf folgende Weise: [9][2]

Glutathiontransferase



Spurenelemente wie Selen, Kupfer, Mangan und Zink sind wichtige Bestandteile von körpereigenen antioxidativen Enzymen. Eine ausreichende Zufuhr dieser Elemente ist Voraussetzung für das Funktionieren von Enzymen, die an der Abwehr von Reaktiven Sauerstoffverbindungen beteiligt sind. [6]

2.3.2 Antioxidantien entschärfen freie Radikale

Antioxidantien sind niedermolekulare Verbindungen, die freie Radikale reduktiv durch Ein-Elektron-Übertragungen neutralisieren, indem sie ein Elektron an diese abgeben und selbst dabei zu einem Radikal werden. Im Kampf gegen ROS werden Antioxidantien also verbraucht. Ihre entleerten Speicher müssen daher durch Zufuhr mit der Nahrung wieder gefüllt werden.

Je nach Löslichkeit haben Antioxidantien auf unterschiedliche Zellstrukturen einen Schutzeffekt. Zu den fettlöslichen Antioxidantien gehören Vitamine E und A, sowie Coenzym Q10. Diese bewahren vor allem die Zellmembranen, Lipoproteine und Myelinscheiden vor Lipidperoxidation. Unterstützt werden sie von wasserlöslichen Antioxidantien wie Vitamin C, Glutathion, Cystein und β -Carotin, die sich in den hydrophilen Kompartimenten des Körpers wie Zytosol und im Blut befinden und dort freie Radikale abwehren.

Exogene Antioxidantien:

Exogene Antioxidantien muss der Körper mit der Nahrung zuführen, damit sie in ausreichenden Mengen zur Verfügung stehen.

Vitamin E

Vitamin E ist eine Gruppe von Verbindungen mit einem Chromanolring-System und einer gesättigten Phytolseitenkette. Die einzelnen Vitamin E-Formen weisen Variationen in der Anzahl der Methylgruppen am Chromanring auf. Die höchste antioxidative Aktivität besitzt das α -Tocopherol. Jedoch konnte gezeigt werden, dass γ -Tocopherol gegenüber α -Tocopherol Peroxynitrite, denen ein Beitrag bei arteriosklerotischen Gefäßveränderungen zugeschrieben wird, besser entschärft und somit für die Prävention von Herz-Kreislauf-erkrankungen eventuell das geeignetere Antioxidans darstellt. [5] [6]

Das fettlösliche Vitamin lagert sich in alle biologischen Membranen ein, wodurch es ihm möglich ist deren Bestandteile vor Lipidperoxidation zu bewahren. Auch schützt es Lipoproteine im Blut. Vitamin E liefert ein Proton an die freien Radikale und wird dabei selbst zu einem mesomeriestabilisierten Tocopherol-Radikal, welches einerseits relativ reaktionsarm ist, aber andererseits auch schnell durch Vitamin C regeneriert wird. Dabei entsteht ein Ascorbat-Radikal, das wiederum durch Glutathionperoxidase in Ascorbat rückgeführt wird. [5]

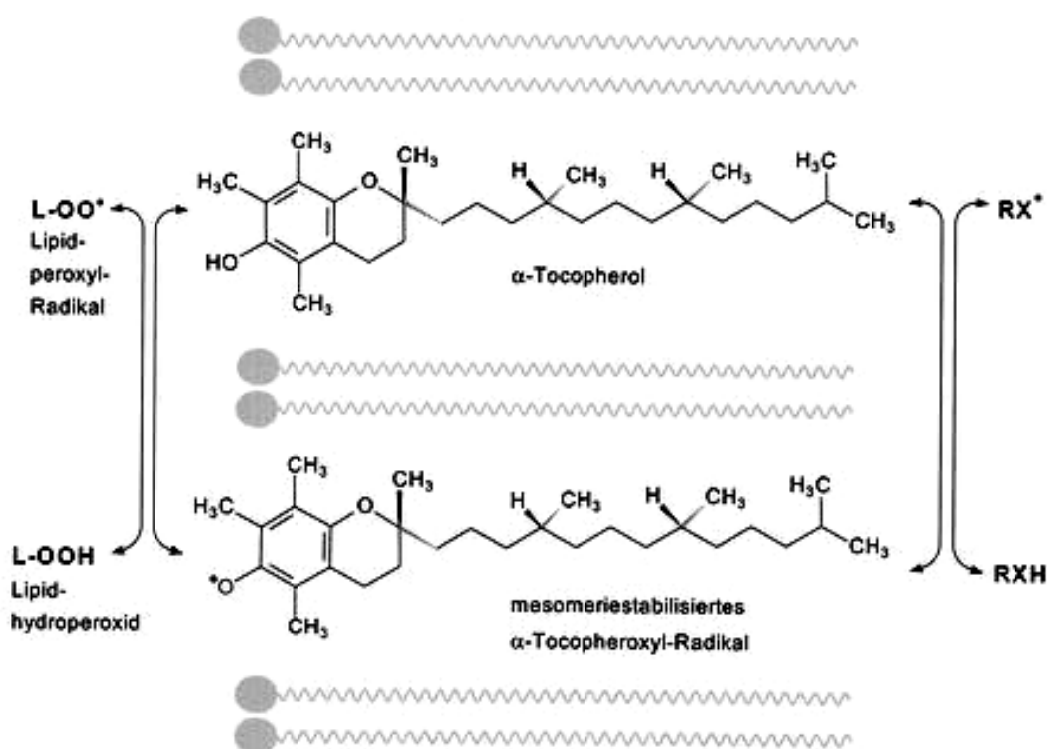


Abbildung 2 Vitamin E als Radikalfänger [9]

Vitamin C

L-Ascorbinsäure ist das γ-Lacton der 2-Oxo-L-Gulonsäure und ist ein sehr wesentliches hydrophiles Antioxidans in unserem Körper. Um Radikale zu entschärfen gibt Ascorbinsäure dabei ein Proton bzw. Elektron ab und wird selber

zum L-Semidehydroascorbinsäure-Radikal oxidiert. Das Radikal zerfällt rasch zu Dehydroascorbinsäure. Dieses Redoxsystem ist wesentlich an der Regenerierung des Tocopherol-Radikals beteiligt und hilft somit im Kampf gegen Lipidperoxidation. Eine Bedeutung hat es auch bei CYP450-abhängigen Hydroxylierungsreaktionen von Steroiden und bei der Verstoffwechselung von Arzneistoffen. [8] [5]

Carotinoide

Carotinoide wie α - und β -Carotin, Lycopin oder Lutein sind aliphatische, mehrfach ungesättigte, lipophile, meist all-trans-konfigurierte Tetraterpene mit einer Vielzahl an Methylgruppen. Sie schützen den Körper vor allem vor Peroxidradikalen, verhindert so den Angriff von Membranbestandteilen und bieten Schutz vor Oxidation des LDL. Carotinoide können auch Singulett-Sauerstoff, der in lichtabhängigen Reaktionen entsteht, unschädlich machen. und haben somit eine wichtige Funktion beim Schutz von lichtempfindlichen Geweben wie etwa die Augen oder die Haut. [5] [12]

Vitamin B-Gruppe

Vitamin B2 (Riboflavin) ist ein wichtiger struktureller Teil des FADs (Flavin-Adenin-Dinukleotid) und hilft somit bei der Regeneration von Glutathion durch FAD-abhängigen Glutathionreduktase. Dabei fungiert es als Elektronenlieferant. Eine ausreichende Zufuhr von Vitamin B2 schützt den Körper vor Lipidperoxidation, aber auch Proteine vor radikalischem Angriff durch Peroxide und Xenobiotika. [5]

Vitamin B3 (Niacin) ist Bestandteil von NADH (Nicotinsäureamid-Adenin-Dinukleotid) und NADPH (Nicotinsäureamid-Adenin-Dinukleotid-Phosphat) und spielt bei einer Reihe von Redoxvorgängen vor allem in der Leber eine wichtige Rolle.

Folsäure und die *Vitamine B2, B6, B12* sind wichtig für den Körper, um die Konzentration von Homocystein im Blut niedrig zu halten. Homocystein soll wesentlich an der Entstehung von arteriosklerotischen Gefäßveränderungen beteiligt sein. Folsäure ist als 5-Methyltetrahydrofolsäure (5-MTHF) beteiligt an der Methylierung von Homocystein zu Methionin. Es stellt dabei die Methylgruppe

zur Verfügung. Dieser Schritt wird durch die Vitamin B12-abhängige Methionin-Synthase katalysiert. 5-MTHF entsteht in einem Vitamin B2-abhängigen Schritt aus 5,10-Methylen-Tetrahydrofolsäure. Homocystein kann im Körper aber auch über zwei Vitamin B6-abhängige Reaktionen abgebaut werden. Durch Cystathionin- β -Synthase wird aus Homocystein Cystathionin, das wiederum durch Cystathionase zu Cystein umgewandelt wird. Indem Vitamine der B-Gruppe helfen, den Homocystein-Spiegel zu senken, wird ihnen eine bedeutende Rolle bei der Prävention der Herz-Kreislauf-erkrankungen zugeschrieben. [9]

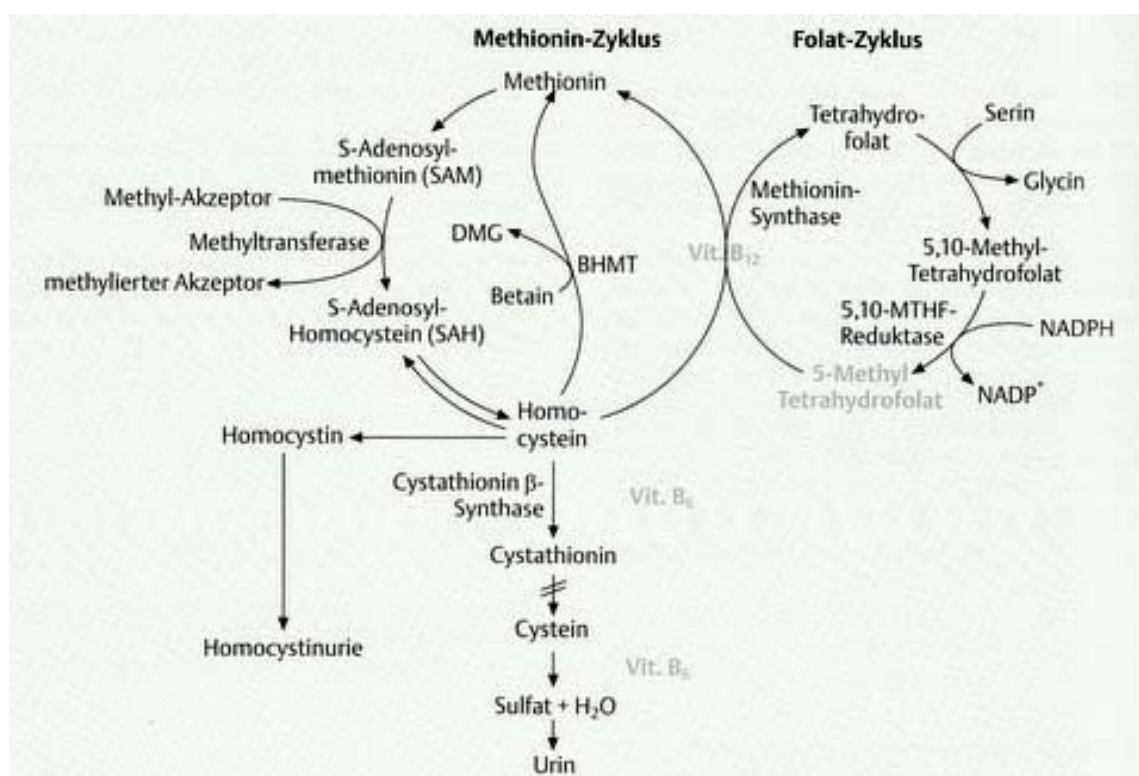


Abbildung 3 Vitamin B-Gruppe und Folsäure bei der Entgiftung von Homocystein

Flavonoide

Flavonoide sind eine Gruppe von Naturstoffen, die vor allem in Wein und grünem Tee vorkommt. Ihnen wird eine protektive Wirkung gegen Herz-Kreislauf-Erkrankungen und gewisse Krebsarten zugeschrieben. Grundgerüst ist das Flavan, das, je mehr Hydroxylgruppen es aufweist, umso stärkeren antioxidativ wirksam ist. Flavonoide können freie Radikale sowohl direkt abfangen, als auch deren Entstehung verhindern, indem sie Metalle wie Kupfer und Eisen komplexieren. Sie sollen auf diese Weise die Kettenreaktion bei der

Lipidperoxidation vor allem im ZNS unterbinden und als Neuroprotektiva wirken. Sie helfen Gefäßwände vor dem Angriff durch freie Radikale zu schützen und verhindern die Oxidation von Lipoproteinen. Dadurch wirken sie antiarteriosklerotisch. [9] [12]

Endogene Antioxidantien:

Bei einigen Antioxidantien, wie der Liponsäure, dem Glutathion und dem Coenzym Q12, ist der Körper nicht allein auf eine Zufuhr mit der Nahrung angewiesen, er kann sie auch selbst synthetisieren.

2.3.3 Zufuhrempfehlungen für Antioxidantien

Die täglich Zufuhr folgender Mengen an Antioxidantien wird empfohlen, damit der Körper ausreichend versorgt ist, um freie Radikale abzufangen: [6]

<i>Antioxidans</i>	<i>Empfohlene Menge pro Tag für einen Erwachsenen</i>
Vitamin C	0,5-2 g
Vitamin E	200 - 400 mg
β-Carotin	15 mg
L-Cystein	500-1500 mg
Coenzym Q12	30-100 mg
Selen	50-100 µg
Zink	15 mg

Tabelle 1 Zufuhrempfehlung von Antioxidantien [6]

2.3.4 Vorkommen von Antioxidantien

Vitamine, Mineralstoffe und Spurenelemente spielen bei allen Verteidigungswegen eine bedeutende Rolle und sind somit unerlässlich im ständigen Kampf gegen freie Radikale. Eine ausreichende Zufuhr durch die Nahrung ist daher sehr wichtig. Dann sind sie in ausreichender Menge vorhanden.

<i>Antioxidantien aus der Nahrung</i>	
<i>Antioxidans</i>	<i>Vorkommen</i>
Vitamin C	Papaya, Brokkoli, Rosenkohl, Orange, Erdbeeren, Paprika, Grapefruit, Kartoffeln
Vitamin E	Pflanzliche Öle wie: Sonnenblumen-, Soja-, Oliven-, Maiskeim-, Weizenkeim- und Palmöl, , Süße Kartoffeln, Garnelen, Lachs, Hühnerei, Butter
Vitamin A	Rindsleber, Lebertran, Eier, Käse, Butter, Vollmilch, Fisch
β-Carotin	Karotten, Honigmelonen, Spinat, Aprikosen, Pfirsiche
Lycopin	Tomaten, Hagebutte, Wassermelone, Papaya, Guave
Lutein	Spinat, Grünkohl, Mais, Johannisbeere, Blaubeere, Avocado, Pflaumen, Eidotter, Erbsen, Paprika, Rote Bete, Orangen, Brokkoli,
L-Cystein	Brokkoli, Rosenkohl, Spinat, grüne Erbsen
Coenzym Q12	Sojabohnen, Walnüsse, Mandeln, Fleisch, Sardinen, Makrelen, Weizenkeime, grüne Bohnen, Spinat, Kohl, Knoblauch
Selen	Hering, Tunfisch, Sardine, Sojabohnen, Weizenvollkornbrot, Leber, Rindfleisch, Schweinefleisch, Dorsch, Lachs,
Zink	Leber, Austern, Linsen, Gelbe Erbsen, Weizenvollkorn, Weiße Bohnen, Fleisch, Weizenkleie, Mais, Haferflocken, Hühnerei
Flavonoide	Oliven, Zwiebeln, Rotwein, Trauben , Grüner Tee, Rosmarin, Salbei und andere Gewürze, Zitrusfrüchte, Sojabohnen
Vit.B2 (Riboflavin)	Kalbsleber, Champignons, Bierhefe, Spinat, Joghurt, Vollmilch, Hühnerei, Käse, Rindfleisch,
Vit.B3(Niacin)	Kalbsleber, Erdnüsse, Thunfisch, Huhn, Heilbutt, Champignons
Vit.B6(Pyridoxin)	Kalbsleber, Kartoffeln, Banane, Linsen, Bierhefe, Forelle, Spinat
Vit.B12	Kalbsleber, Miesmuscheln, Lachs, Rindfleisch, Hühnerei, Emmentaler Käse, Vollmilch
Folsäure	Weizenkleie, Rote Bohnen, Weizenkeime, Spinat, Kalbsleber, Brokkoli, Hühnerei, Sojabohnen, Bierhefe, Rote Bete

Tabelle 2 Antioxidantien aus der Nahrung [6]

2.4 Auswirkungen von Oxidativem Stress auf den Körper

Bei der Entstehung folgender Krankheitsbilder soll Oxidativer Stress im Zusammenspiel mit anderen Risikofaktoren wesentlich an der Entstehung mitwirken. [5]

- *Alterungsprozesse*
- *Krebs*
- *Arteriosklerose*
- *Schädigung durch Ischämie bei Herzinfarkt und Schlaganfall*
- *Rheumatische Erkrankungen*
- *Multiple Sklerose*
- *Entzündliche Darmerkrankungen wie Colitis ulcerosa und Morbus Chron*
- *Störungen des Immunsystems*
- *Neurodegenerative Erkrankungen wie Parkinson, Alzheimer und Demenz*
- *Anomalität der Spermien*
- *Allergie und Überempfindlichkeit*
- *Makuladegeneration und Katarakt*
- *Komplikationen bei Diabetes mellitus*

Unser genetisches Material wird von Sauerstoffradikalen angegriffen. Versagen die körpereigenen Reparaturmechanismen, können *Krebszellen* entstehen. freie Radikale haben eine bedeutende Rolle beim *Prozess des Alterns*. Unsere Abwehrmechanismen versagen stetig und es reichern sich Produkte des radikalischen Geschehens an, die das Funktionieren unserer Zellen schließlich nicht mehr zulassen. [5]

Bedeutend ist vor allem die Beteiligung von Oxidativem Stress bei der Pathogenese von *kardiovaskulären Erkrankungen*. An der Entstehung von arteriosklerotischen Gefäßveränderungen leistet oxidiertes LDL (Low Density

Lipoprotein) einen wesentlichen Beitrag. Dieses Lipoprotein wird durch ROS, das von Endothelzellen, Muskelzellen oder aktivierten Immunzellen abgegeben wird, oxidativ verändert. Makrophagen produzieren Freie Radikale mit Hilfe von NADPH-Oxidase. Dieser Enzymkomplex überträgt von NADPH Elektronen auf Sauerstoff, wobei es zur Bildung von Superoxidanion-Radikalen kommt. In veränderten Endothelzellen und Muskelzellen erfolgt die Radikalbildung auf ähnliche Weise mit Hilfe der NADH-Oxidase.

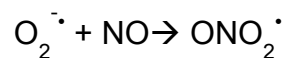
Homocystein bewirkt auf zweifache Weise die Bildung von reaktiven Sauerstoffspezies, die wesentlich beteiligt sind an Veränderungen des Gefäßendothels und der Oxidation von LDL. Es lockt Immunzellen an und fördert deren Anheftung an das Gefäßendothel, wodurch sie aktiviert werden und Radikale freisetzen. Vermutlich reagiert es auch selber über seiner freien Thiolgruppe mit Übergangsmetallen wie Kupfer oder Eisen, wobei es durch einen autooxidativen Prozess zur Entstehung von Superoxidradikalen kommt.[5]

Oxidiertes LDL besteht aus einer Reihe von peroxidierten Produkten. Die in Cholesterinestern, Phospholipiden und Triglyceriden enthaltenen ungesättigten Fettsäuren sind besonders anfällig auf Angriff durch ROS. Aus ihnen entstehen dabei Lipid-Peroxidradikale ($R-O_2^{\bullet}$), Lipid-Hydroperoxide ($R-O-O-H$), Alkoxy-Radikale ($R-O^{\bullet}$) und Bruchstücke wie Malondialdehyd, das wiederum mit andern Lipiden oder ApoproteinB100 Konjugationsreaktionen eingeht. [5] [7]

Oxidisierte Lipoproteine werden durch Makrophagen über Scavenger-Rezeptoren aufgenommen. Diese lagern sich anschließend in die Intima der Arterienwände ein und wandeln sich zu Schaumzellen um. So kommt es zur Entstehung von Plaques, die die Elastizität der Arterien einschränken, das Lumen deutlich einengen und die Anheftung von Thrombozyten erleichtern. Mangelversorgung des betroffenen Gewebes ist die Folge. Blutungen oder Loslösen eines Thrombus treten als Komplikationen auf, wenn es zur Ruptur der Plaques kommt.

Zudem kommt es zu einer geminderten NO-Produktion durch das in der Funktion beeinträchtigte Endothel. Eine Vasokonstriktion der Arterienwände ist die Folge. Der Gefäßwiderstand steigt. Jedoch ist die NO-Konzentration durch einen

zweiten Mechanismus noch gesenkt. Superoxidanion-Radikale ($O_2^{\cdot-}$) reagieren mit NO-Radikalen.



Dabei entsteht Peroxynitrit ($ONO_2^{\cdot}$), an dessen Entgiftung die selenhaltige Glutathionperoxidase beteiligt ist. Homocystein soll dieses Enzym in der Aktivität behindern. Peroxynitrit ist ein sehr reaktives Radikal und bei hohen Homocystein-Spiegeln scheint der Abbau nicht mehr gewährleistet zu sein. [2] [5]

Bei einer Reihe von *neurodegenerativen Erkrankungen* wird der Einfluss von reaktiven Sauerstoffspezies diskutiert.

Bei *Morbus Alzheimer* lagert sich das Amyloid β -Protein ($A\beta$) in Form von sogenannten senilen Plaques im ZNS ab. Diesen Amyloid β -Protein-Aggregaten wird eine neurotoxische Wirkung nachgesagt, indem sie Entzündungszellen anlocken, die ROS freisetzen. Die Entzündung führt zur oxidativen Belastung im ZNS. Die Aminosäure Glutamat ist ebenfalls ein starkes Neurotoxin und spielt vermutlich über eine überschießende Stimulierung der NMDA-Rezeptoren eine bedeutende Rolle bei der Pathogenese von Morbus Alzheimer (Exzitotoxizität). Glutamat vermittelt über diesen Rezeptor nämlich die vermehrte Bildung von Superoxidradikal-Anionen durch NADH-Oxidase. Durch die Einlagerung von $A\beta$, das wiederum Entzündungsreaktionen hervorruft, auf der einen Seite und zum anderen durch die verstärkte Aktivität von NMDA-Rezeptoren kommt es zur vermehrten Bildung von ROS, die sich in den Neuronen im ZNS anreichern. Der so entstandene Oxidative Stress soll letztendlich dann zum Untergang vor allem cholinergischer Neuronen in der Großhirnrinde führen.

Bei *Morbus Parkinson* kommt es zu einem Untergang der von der Substantia nigra zum Corpus striatum verlaufenden dopaminergen Neuronen. Eine mögliche Ursache ist die Autotoxizität des Dopamins. Beim Abbau durch Monoaminoxidase (MAO) entsteht Wasserstoffperoxid, das in das sehr reaktive Hydroxyl-Radikal zerfällt. Dieses Radikal greift Neuronen an und ist somit an der oxidativen Apoptose der Nervenzellen beteiligt. Bei Personen, die an Parkinson erkrankten, ist eine erniedrigte Konzentration von Glutathion festgestellt worden.

Diese fehlt, um die beim Abbau entstehenden Radikale abzufangen. Mit dem Alter aber sammeln sich auch vermehrt Oxidationsabbauprodukte des Dopamins an, wie das Neuromelanin. Es fördert zusätzlich die Bildung der Hydroxyl-Radikale aus Wasserstoffperoxid. So lässt sich die späte Manifestation dieser Krankheit erklären. [8] [1]

2.5 Der Einfluss von Hormonpräparaten auf den Oxidativen Stress

Hormonpräparate werden in der Leber oxidativ metabolisiert, wobei es zur Entstehung von Sauerstoffradikalen und reaktiven Zwischenprodukten kommt. Außerdem führen sie zu vermehrtem Verlust von Nährstoffen. [1] [6] [10] [16]

Da sie nun auf der einen Seite die antioxidativen Schutzmechanismen schwächen und auf der anderen Seite die Radikalbelastung im Körper erhöhen führen sie zu Oxidativem Stress.

2.5.1 Entstehung freier Radikale beim Abbau von Hormonpräparaten

Metabolismus von Steroidhormonen:

Steroidhormone werden in der Leber zu weniger wirksamen Metaboliten abgebaut. Daran ist vor allem das Cytochrom-P450-System beteiligt, welches für die vermehrte Radikalbildung bei der Einnahme einer Vielzahl an Medikamenten, so auch bei der Einnahme von Steroidhormonen, verantwortlich gemacht wird. [1]

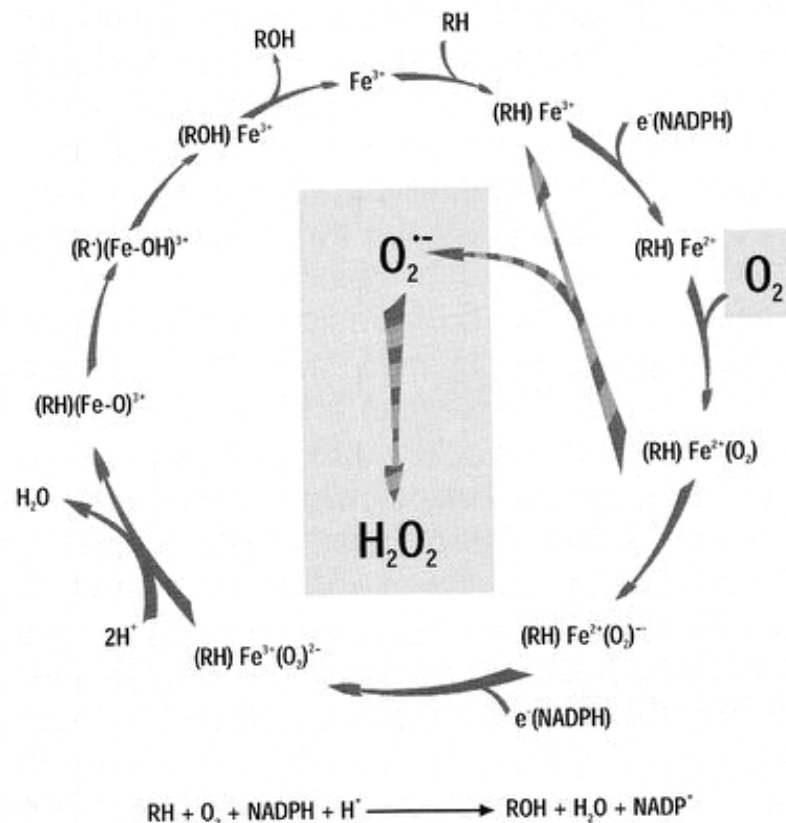


Abbildung 4 Abbau von Xenobiotika durch das CYP450- System und Entstehung von ROS [1]

Zum Großteil erfolgt die Metabolisierung von *Estrogenen* durch eine CYP450-abhängige, aromatische Hydroxylierungsreaktion. Bei der Verstoffwechselung sind mikrosomale Monooxygenasen wesentlich beteiligt, dessen wichtiger Bestandteil das membranständige Eisen-haltige CytochromP450 ist. Beim Abbau lagert sich das Steroidhormon an das oxidierte CytochromP450 mit dreiwertigem Eisen an. Damit nun Sauerstoffübertragung an das gebundene Hormon erfolgen kann, ist neben dem CytochromP450 noch die membranständige NADPH-P450-Reduktase nötig. In einer Elektronen-Transferringkette wird von NADPH ein Elektron an die NADPH-P450-Reduktase übertragen, die es wiederum an das dreiwertige Häm-Eisen im katalytischen Zentrum des CytochromP450 liefert, wodurch dreiwertiges Eisen in zweiwertiges Eisen übergeht. Nun kann sich Sauerstoff anlagern, der dabei in eine Peroxidstufe überführt wird. Es bildet sich hier in einer Zwischenstufe ein aggressives Sauerstoffradikal. Nach Aufnahme eines weiteren Elektrons über die oben erwähnte Transferringkette löst sich der Komplex aus

reaktivem Sauerstoff, dem CytochromP450 und dem Hormon wieder auf. Der reaktive Sauerstoff wird dabei auf das Estrogen übertragen. Es entsteht ein reaktives Epoxid-Zwischenprodukt des Steroidhormons. Es kann auf vielfache Art reagieren, meist aber entschärft es sich durch Bildung einer phenolische Hydroxylgruppe am C16-Atom des Steroidgerüsts. Das CytochromP450 geht dabei wieder in den oxidierten Zustand über. [8] [9] [10] [1]

Gestagene werden zuerst durch das CYP450-System in der Leber an der Doppelbindung reduziert. Anschließend werden sie durch Reduktion der beiden Ketogruppen in Position 3 und 20 zu einem 3 alpha-20alpha-Pregnandiol-Derivat, das nach Konjugation über die Niere ausgeschieden wird. [10]

Der Abbau der *Androgene* erfolgt durch eine Oxidation zu den entsprechenden Ketonen. Ein gewisser Teil wird durch die Aromatase zu Estrogenen umgewandelt.

Diesen Phase I-Reaktionen folgt in einer Phase II- Reaktion eine Konjugation mit Schwefelsäure oder auch Glucuronsäure. Auf diese Weise können die Konjugate mit dem Urin ausgeschieden werden. [10]

Metabolismus von Schilddrüsenhormonen:

Zum Großteil werden Schilddrüsenhormone als Sulfate oder Glucuronate mit der Galle im Stuhl ausgeschieden. Zum Teil aber erfolgt auch eine oxidative Abspaltung der Aminogruppe und anschließend der Carboxylgruppe. [10]

2.5.2 Verschiebung im Antioxidantienstatus

Der Mangel eines der Nährstoffe, die dem Körper im Kampf gegen freie Radikale unterstützen, kann zum Teil durch andere Vitamine und Spurenelemente ausgeglichen werden. Dies bedeutet aber auch, dass eine Unterversorgung mit einem Antioxidans dem Körper die Reserven anderer antioxidativ wirksamer Nährstoffe raubt. [6]

Ein Defizit an Vitamin C, Selen und/oder Glutathion bewirkt, dass sich der Vitamin E-Speicher entleert. Da die selenhaltige Glutathionperoxidase neben Vitamin C und Glutathion an der Regeneration beteiligt ist, ist es dem Körper

nicht mehr möglich schon verbrauchtes Vitamin E zu nützen. Größere Mengen an Tocopherolen sind nötig, um Fettsäure-Hydroperoxide und –Peroxidradikale zu entgiften. Andererseits braucht der Körper bei einer unzureichenden Zufuhr mit Vitamin E mehr Selen, Glutathion und Vitamin C, um sich vor Lipidperoxidation zu schützen. Glutathionperoxidase kann aber auch direkt freie Fettsäurehydroperoxide unschädlich machen. Das erklärt einmal mehr die synergistische Wirkung von Vitamin E und Selen im Schutz der Phospholipide vor Radikalen. [8]

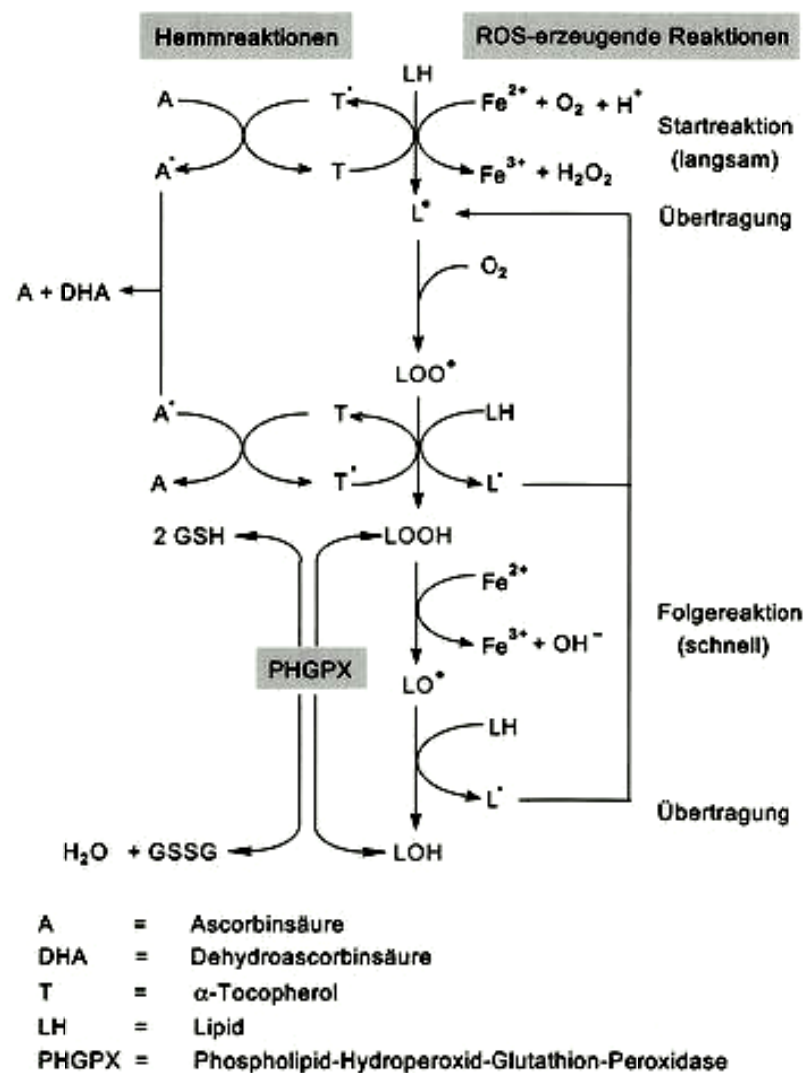


Abbildung 5 Zusammenspiel von Antioxidantien bei der Hemmung der durch Eisen initiierten Lipidperoxidation [9]

In der obenstehenden Abbildung erkennt man deutlich den Zusammenhang der einzelnen Antioxidantien bei der Lipidperoxidation. Gut erkennbar ist wie Glutathion, selenhaltige Glutathionperoxidase, Vitamin E und C zusammenwirken. Es wird sichtbar, dass die Unterversorgung eines der Mineralstoffe automatisch einen Einfluss auf das Zusammenspiel der einzelnen Komponenten haben muss. Zink greift hier unterstützend ein, indem es, die durch Eisen gestartete Kette unterbindet. Zink verdrängt Eisenionen aus Membranphospholipiden und schützt sie so vor Angriff durch Hydroxyl-Radikale. Es ist aber auch, als integraler Bestandteil der SOD, an der Entgiftung von Superoxidradikal-Anionen beteiligt, die ebenfalls zu den sehr reaktiven Hydroxyl-Radikalen zerfallen, welche Lipide angreifen. Es wirkt weiter hemmend auf die Lipidperoxidation, indem es Sulfhydrylgruppen des Glutathions stabilisiert. So hat Zink eine wirklich bedeutende Rolle bei der Aufrechterhaltung von Membranstrukturen. Ein auf Dauer erniedrigte Zink-Zufuhr bewirkt so ebenfalls einen gesenkten Vitamin E-Spiegel. [5]

Da antioxidative Mechanismen so ein komplexes System bilden, ist es schwer zu beurteilen, in wieweit die Unterversorgung einzelner Antioxidantien Auswirkungen für den Körper hat.

Nährstoffmangel unter Kontrazeption:

Durch die Einnahme von Kontrazeptiva, insbesondere bei Estrogen-Gestagen-Kombinationen, kommt es zu einer deutlichen Verschiebung im Antioxidantienstatus. Der Bedarf an folgenden Vitaminen ist gesteigert:

- *Vitamin C*
- *Zink und Mangan*
- *Vitamin B2, B6 und B12*
- *Folsäure*
- *Magnesium*
- *Carotinoide*

Der Blut–Spiegel folgender Nährstoffe ist gleichzeitig erhöht:

- *Vitamin A*
- *Eisen und*
- *Kupfer*

Bei der Einnahme von hormonellen Verhütungsmitteln steigt vor allem der Bedarf an Folsäure und den Vitaminen B2, B6 und B12 stark an. Eine ausreichende Versorgung mit Folsäure und Vitaminen der B-Gruppe ist aber wesentlich, um Endothelzellen vor dem Angriff der durch Homocystein-induzierten freien Radikale zu bewahren und damit unerlässlich für die Prävention von kardiovaskulärer Komplikationen. [6] [5]

Der Vitamin B2-Spiegel ist gesenkt, da es als Bestandteil von Flavin-Enzymen in der Lage ist, Sauerstoff für Abbaureaktionen durch das CYP 450-System zu aktivieren und somit für den Abbau von Steroidhormonen verbraucht wird. Bei Einnahme von Hormonpräparaten ist daher eine vermehrte Zufuhr zu gewährleisten, damit der Abbau auch gut funktionieren kann. Durch den Verlust von Vitamin B2 kommt es auch zu vermehrten Angriff von Lipiden, da es der Regeneration von Glutathion hilft. Glutathion kann mit Hilfe seiner SH-Gruppe direkt Radikale entgiften und hilft so bei der Regeneration von Vitamin C. Es hat aber nicht nur protektive Wirkung vor Lipidperoxidation, sondern hilft die radikalische Wirkung von Xenobiotika, vermutlich auch von Steroidhormonen, zu entschärfen. Durch einen Mangel an Vitamin B2 versagt auf zweifach Weise die Entgiftung von Steroidhormonen. Zuerst direkt durch den Mangel selbst und zum zweiten durch eine mangelnde Regeneration von Glutathion. [6] [5]

Vitamin C wird ebenfalls beim Abbau der Steroidhormone benötigt und so verwundert es nicht, dass bei Einnahme von Estrogen-Gestagen-Kombinationspräparaten ein erhöhter Bedarf an Vitamin C zu beobachten ist. Bei Hydroxylierungsreaktionen von Steroidhormonen ist es von Bedeutung, da es hierbei als Elektronenempfänger und –Spender fungiert. Der unter Kontrazeption häufig auftretende Mangel an Vitamin B6 verstärkt weiter den gesenkten Spiegel von Vitamin C. Vitamin C-Mangel führt zu einer mangelnden Bereitstellung von Vitamin E- und Selen. Zum anderen gehen durch die

erniedrigten Vitamin C-Spiegel die Folsäure-Speicher verloren, denn Vitamin C ist verantwortlich für die Aufrechterhaltung der Folsäure in reduzierter und damit aktiver Form. [8] [6]

Eine erhöhte Zinkausscheidung über die Niere durch die Einnahme von weiblichen Steroidhormonen ist zu beobachten. Durch die unter Kontrazeption erniedrigten Spiegel von Vitamin B2 und B6 ist die Zinkresorption aus dem GIT nicht gewährleistet. Es resultiert ein gesenkter Zinkspiegel im Blut. Wie oben beschrieben greift Zink auf vielfache Weise im Schutz der Zelle vor Radikalen ein. Es kommt zu ungenügendem Radikalfang bei ständiger Zinkunterversorgung. Dadurch werden andere Antioxidantien wie Vitamin E, Vitamin C, Selen und Glutathion verbraucht und ihr Bedarf erhöht.

Zink bindet Übergangsmetalle wie auch Kupfer in einem Komplex. Dadurch lässt sich die Verschiebung im Zink-Kupferhaushalt erklären. Zu beachten ist, dass bei sehr hohen Konzentrationen von Zink die Aufnahme von Kupfer verringert sein kann. Bei einem Zinkmangel dagegen, sind erhöhte Werte von Kupfer zu beobachten. Neben Kupfer ist eine Erhöhung der Serumeisenkonzentrationen bei der Einnahme von Kontrazeptiva beobachtet worden, eventuell verursacht durch die im Vergleich zur Menstruationsblutung geringere Abbruchblutung. Auch soll die Resorption des Eisens erhöht sein. Kupfer und Eisen sind als Übergangselemente an der Entstehung von Radikalen beteiligt, die vor allem Lipide angreifen. [5] [6] [18] [16]

Neben dem Zinkspiegel ist auch der Manganspiegel erniedrigt. Mangan ist integraler Bestandteil der SOD. In einer Studie konnte gezeigt werden, dass die Konzentrationen von SOD bei Frauen, die orale Kontrazeptiva nehmen erniedrigt sind und damit auch die Superoxid-Dismutase in der Entschärfung von Sauerstoffradikalen beeinträchtigt ist. [16]

Konzentrationen von Carotinoiden sind herabgesetzt durch vermehrte Umsetzung zu *Vitamin A*. [5] [18]

Magnesium ist wesentlich für die Synthese von Glutathion und spielt somit auch bei der Abwehr von Radikalen eine Rolle. Bei Pillenanwenderinnen besteht ein Mangel an Magnesium. [18]

Durch diesen schwerwiegenden Eingriff in den Antioxidantienstatus unter oraler Kontrazeption stellt sich die Frage, ob der Körper noch ausreichend versorgt ist, um Membranbestandteile und LDL vor Lipidperoxidation zu schützen.

Folgende Supplementierung ist bei Einnahme von Kontrazeptiva und Hormonen im Rahmen einer Ersatztherapie in der Menopause empfohlen:

Nährstoff	Empfohlene Tagesdosis
Vitamin B1	5 mg
Vitamin B2	5 mg
Folsäure	0,4 mg
Vitamin B12	5 µg
Vitamin B6	25 mg
Vitamin C	250-500 mg
Magnesium	300 mg
Zink	15 mg

Tabelle 3 Nährstoffempfehlungen bei hormoneller Verhütung [6]

2.5.3 Natürliche Estrogene und synthetisches Ethinylestradiol im Vergleich

Die natürlichen Estrogene wie Estradiol und Estriol haben bei oraler Gabe einen sehr hohen First-pass-Effekt. Sie müssen daher in sehr hohen Dosen verabreicht werden, um eine Wirkung zu entfalten. Bei der Hormonersatztherapie kommen bevorzugt die natürlichen Estrogene zur Anwendung. Zur oralen Kontrazeption wird vor allem das synthetische Ethinylestradiol verabreicht. Durch Einführung der 17alpha-Ethinylgruppe wird dieses Derivat langsamer in der Leber abgebaut. Veresterung führt zu dem oral wirksamen Estradiolvalerat. Durch Esterhydrolyse entsteht im Körper das wirksame Estradiol. Mit Estradiolvalerat steht auch ein injizierbares Estrogen zur Verfügung. [3]

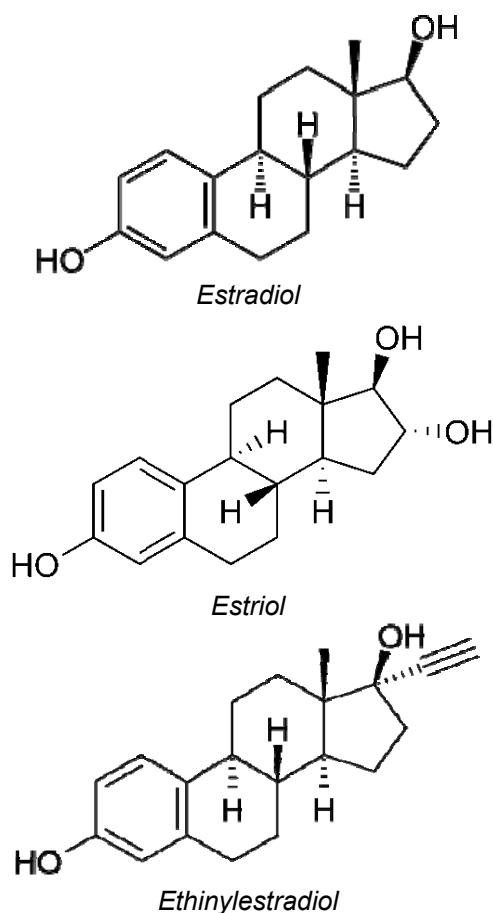


Abbildung 6 Estrogene

Hormonelle Kontrazeptiva haben zahlreiche unerwünschte Wirkungen. Die erhöhte Radikalbelastung auf der einen Seite und der erniedrigte Antioxidantienstatus auf der anderen Seite sollen an einigen der Nebenwirkungen mitbeteiligt sein. So soll der Eingriff in das komplexe System an antioxidativen und oxidativen Mechanismen mitverantwortlich sein für das höhere Risiko an thromboembolischen und kardiovaskulären Komplikationen bei der Einnahme von Kontrazeptiva. Hauptsächlich der Estrogenkomponente, vor allem dem synthetischen Ethinylestradiol, wird der Beitrag an diesen Komplikationen zugeschrieben. Bei Pillenanwenderinnen können höhere Konzentrationen gewisser Gerinnungsfaktoren im Blut nachgewiesen werden. Durch den chronischen Folsäure- und Vitamin B2, B6 und B12-Mangel kann es zu erhöhten Homocystein-Spiegeln im Blut kommen. Durch die Verschiebung im Zink und Kupferhaushalt sind Kupferspiegel erhöht, wodurch Lipid-angreifende Radikale

gebildet werden. Diese werden auch nicht ausreichend entgiftet, da ein Mangel an Vitamin C, Zink und anderer Nährstoffe besteht, so dass die Konzentration der Lipid-Radikale ansteigt. Erhöhte Spiegel von Lipid- Peroxidradikalen konnten in Studien tatsächlich bei Frauen, die die Pille einnehmen, gefunden werden. So soll es bei Einnahme von Kontrazeptiva zu vermehrter Lipidperoxidation, sowie zu höheren Konzentrationen von oxidiertem LDL kommen. [5] [6] [18] [3]

Das natürliche Estradiol unterscheidet sich wesentlich von den synthetischen Estrogenen. Es besitzt antioxidative Wirkung durch seine phenolische Gruppe. Es verhindert die Oxidation von LDL und regeneriert das in LDL enthaltene Vitamin E. Es schützt auch vor Lipidperoxidation. In diesem Zusammenhang wird diskutiert, inwieweit der Abfall der Hormonproduktion mit der Menopause für das erhöhte kardiovaskuläre Risiko bei Frauen in dieser Altersgruppe verantwortlich gemacht werden kann. [6] [22] [20]

Kontrovers diskutiert wird, ob für Frauen, die Kontrazeptiva einnehmen, und für Frauen unter Hormonersatztherapie ein erhöhtes Brustkrebsrisiko besteht. Estrogene sollen über Estrogen-Rezeptoren durch einen noch nicht geklärten Mechanismus zu einer vermehrten Bildung von mitochondrialen ROS führen, die genetisches Material angreifen und zu Mutationen führen. Der erhöhte Oxidative Stress soll an dem Brustkrebs fördernden Effekt von Estrogenen beteiligt sein. [17]

Bei einer Vielzahl anderer Nebenwirkungen oraler Kontrazeptiva soll der massive Eingriff in den Nährstoffhaushalt ebenfalls mitbeteiligt sein. Die erniedrigten Vitamin B-Spiegel etwa soll mitverantwortlich sein für folgende unerwünschte Wirkungen:[6] [5]

- *Depression*
- *Blutzuckerschwankungen,*
- *Krämpfe*
- *Ödeme*

3 EXPERIMENTELLER TEIL

3.1 Beschreibung des Testgerätes

Die Messungen des Oxidativen Stresses in der Apotheke erfolgt mit Hilfe einer sofortdiagnostischen Methode durch das Gerät FORMplus (Free Oxygen Radicals Monitor). Mit diesem Spektrophotometer kann sowohl die Radikalbelastung mittels Free Oxygen Radicals Test (FORT) als auch die antioxidative Kapazität als Free Oxygen Radicals Defence (FORD) gemessen werden.



Abbildung 7 Testgerät [14]

3.2 Durchführung der Messungen

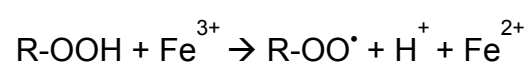
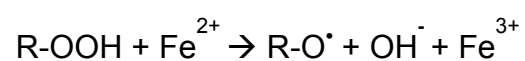
Sowohl die Bestimmung des FORT- als auch die des FORD-Wertes erfolgt mit Kapillarblut aus der Fingerbeere. Nach Desinfektion der Fingerkuppe mit einem

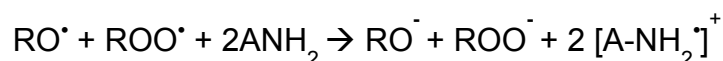
Alkoholtupfer, wird mit einer sterilen Lanzette eine kleine Wunde gesetzt. Zu beachten ist, dass wasserstoffperoxidhaltiges Desinfektionsmittel die Werte verfälschen würde. Der erste Blutstropfen wird mit einem Tupfer entfernt, da zu viel Zellflüssigkeit enthalten ist. Das darauf heraustretende Kapillarblut wird mit Hilfe einer heparinisierten 20 µl bzw. 50 µl Glaskapillare aufgefangen. Die Glaskapillare wird in ein Eppendorf überführt und für die anschließende Messung entsprechend auf bearbeitet. Für beide Messungen stehen fertige Test Kits zur Verfügung.

3.2.1 Messung freier Radikale: FORT-Wert (Free Oxygen Radicals Test)

Für die Messung des FORT-Wertes wird die Kapillare mit den 20 µl Vollblut in ein Eppendorf-Gefäß mit Puffer aufgenommen und vorsichtig geschwenkt. Der Inhalt wird anschließend in eine Einmal-Küvette mit lyophilisierten Chromogen überführt. Es ist wesentlich die Küvette nun gut zu schwenken, damit sich das Chromogen auch vollständig in dem Blut-Puffer-Gemisch löst. Sonst resultieren unter Umständen zu niedrige Werte. Zellbestandteile werden durch das Zentrifugieren der Küvette abgetrennt, denn sie würden den Strahlengang behindern. Danach erfolgt die Messung automatisch nach Einsetzen der Küvette ins Testgerät.

Dieser direkten Messmethode liegt die *Fenton-Reaktion* zu Grunde. Mit Hilfe dieser Reaktion ist es möglich Hydroperoxide (ROOH) zu erfassen, die bei Lipidperoxidation als Zwischenprodukt gebildet werden. Es reagieren die in der Blutprobe enthaltenen Hydroperoxide quantitativ mit Eisen. Das diese Reaktion katalysierende Eisen befindet sich ebenfalls im Probenblut. Durch Reaktion von zweiwertigem Eisen mit Hydroperoxid bilden sich Alkoxy-Radikale (RO[•]) und dreiwertiges Eisen, das wiederum durch Reaktion mit Hydroperoxid zweiwertiges Eisen und Peroxidradikale (R-OO[•]) freisetzt.





Die so gebildeten Radikale setzen dann in einer Reaktion das Chromogen N, N-Diethyl-para-phenylendiamin (ANH_2) in ein kationisches Aminradikal ($[\text{A-NH}_2]^\bullet{}^+$) um, das mit Hilfe des Testgerät FORMplus photometrisch bei einer Wellenlänge von 505 nm bei 37 °C vermessen werden kann.

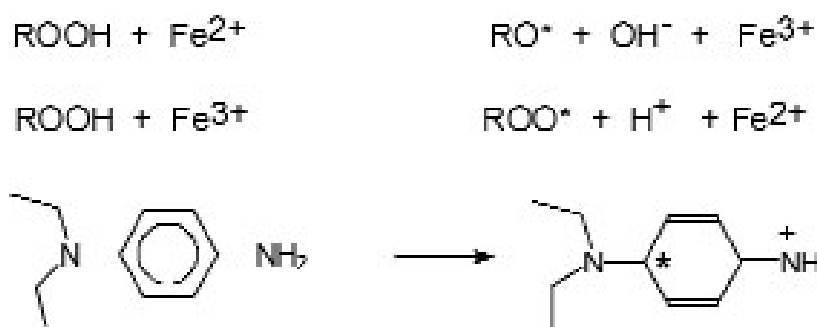


Abbildung 8 Reaktionsschema zur Radikalmessung mit N,N-Diethyl-para-phenylendiamin [15]

Die Menge an gebildetem Aminradikal entspricht der Farbintensität in der Küvette und gemäß dem Lambert-Beerschen Gesetz der Konzentration der Hydroperoxide. Da während der Reaktion das photometrisch bestimmbare Radikal erst gebildet wird, erfolgt die Messung auf Zeit. Es erfolgt die Messung zuerst nach 3 Minuten, dann nach weiteren 3 Minuten.

Das Ergebnis wird in FORT Units angegeben, wobei eine FORT-Unit 7,6 $\mu\text{mol/l}$ Wasserstoffperoxid gleichzusetzen ist. [13][14][15]

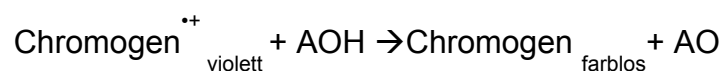
3.2.2 Messung der Antioxidativen Kapazität: FORD-Wert (Free Oxygen Radicals Defence)

Bei Probanden, deren Radikalwert über 310 FORT-Units liegt, wird empfohlen auch die Antioxidative Kapazität zu messen, um Oxidativen Stress auszuschließen. Von Oxidativem Stress wird dann gesprochen, wenn bei erhöhtem Stresswert gleichzeitig auch die antioxidative Kapazität erniedrigt ist.

Bei der Messung der AOK ist eine Blindwertbestimmung nötig. Dafür wird in einer Küvette das Chromogen 4-Amino-N, N-Diethylanilinsulfat in Anwesenheit eines sauren Puffers (pH 5.2) durch Zugabe des Oxidationsmittels Eisen(III)chlorid-Lösung in ein gefärbtes kationisches Radikal umgewandelt.



Nach 3 – 4 Minuten hat sich eine beständige Lösung des gefärbten Chromogenradikals gebildet, die zu diesem Zeitpunkt eine maximale Absorption bei 505 nm erreicht. Die Absorption des Chromogenradikals wird nun fotometrisch vermessen. Das für die Bestimmung des FORD-Werts schon vorbereitete Eppendorf-Gefäß mit den 50 µl Vollblut wird anschließend direkt zentrifugiert. 100 µl des Überstandes werden mit einer Pipette aufgenommen und in die Küvette überführt. Das Chromogenradikal wird nun durch die in der Blutprobe enthaltenen Antioxidantien reduziert. Je mehr Antioxidantien (AOH) vorhanden sind, umso mehr der entstandenen farbigen Radikale werden rückgebildet. Die Farbintensität nimmt dementsprechend ab, was spektrophotometrisch ermittelt werden kann.



Das Gerät misst nun in welchem Ausmaß das Chromogenradikal durch die im Überstand enthaltenen Antioxidantien reduziert wird. Das Photometer bezieht sich dabei auf die vorab vermessene farbige Chromogenradikal-Lösung und registriert die Abnahme der Farbintensität. Diese Absorptionsabnahme ist direkt proportional zur Antioxidativen Kapazität der Probe.

Das hydrophile Vitamin E-Derivat Trolox wird bei dieser Bestimmung als Referenz verwendet. Der FORD-Wert entspricht der Fähigkeit der im Plasma befindlichen Antioxidantien das Chromogen-Radikal zu reduzieren im Vergleich zu Trolox. Dies ist auch der Grund, warum das Ergebnis in Trolox-Äquivalenten angegeben wird. Der FORD-Wert befindet sich durchschnittlich zwischen 0,9 bis 1,3 mmol/l Trolox. [13][14][15]

Bei dieser Messung werden folgende Antioxidantien aus dem Plasma erfasst.

- Albumin
- reduziertes Glutathion
- Vitamin C
- das wasserlösliches Vitamin E-Derivat Trolox

3.3 Diskussion und Bedeutung der Werte

Folgende Grenzwerte sind von der Firma festgelegt worden.

bis 230 FORT U.	Gut
230 bis 310 FORT U.	Normalwerte / Grenzbereich
310 bis 400 FORT U.	Oxidativer Stress
über 400 FORT U.	Starker Oxidativer Stress

Tabelle 4 Grenzbereiche FORT-Werte [13]

Es gibt eine Menge von exogenen und endogenen Faktoren, die den FORT-Wert erhöhen können. Dies muss bei der Interpretation der Datensätze beachtet werden. Die Firma gibt für einige Lebensumstände Erhöhungen des Messwerts wie folgt an: [13]

<i>Pathologie</i>	<i>FORT Units</i>
Keine Erkrankung	bis 300 FORT Units
Asthma-Bronchitis	350 FORT Units
Rauchen	350 FORT Units
Kontrazeption	580 FORT Units
Krebs	500 FORT Units

Tabelle 5 Pathologien, die hohen Werten freier Radikale entsprechen [13]

Es hat sich im Rahmen von anderen Diplomarbeiten gezeigt, dass ein Wert unter 300 doch eine zu starke Grenze darstellt. Gerade weil exogene Einflussfaktoren wie Strahlenexposition, Schwermetallbelastung und andere Umweltgifte immer mehr zunehmen, wurden auch bei Personen ohne Grunderkrankung und Hormoneinnahme weitaus höhere Werte gefunden. Ein Grenzwert, der höher

angesetzt wird (bei 350 FORT-Units) scheint realistischer. Im Rahmen dieser Diplomarbeit soll insbesondere gezeigt werden, wie sehr hormonelle Verhütungsmethoden und Hormonerstatz die FORT-Werte beeinflussen. Aber auch der Einfluss anderer Faktoren auf den FORT-Wert soll näher betrachtet werden. Zu beachten ist, dass FORT-Werte größer 600 von dem FORM-Testgerät nicht erfasst werden können. Gerade bei einigen Probanden, die hormonell verhüten, werden immer wieder Stresswerte über 600 FORT Units gemessen. Diese Werte über 600 FORT Units werden gleich 600 gesetzt und somit dennoch in die Statistik miteinbezogen.

3.4 Messungen in der Apotheke

Gemessen wurden Probanden/innen, die zum Zeitpunkt der Messung Hormonpräparate unterschiedlicher Zusammensetzung einnehmen. Der Großteil der Probanden/innen wurde in der St. Rochus-Apotheke in 1030 Wien angesprochen und vermessen. Die Teilnahme erfolgte anonym und kostenlos. Im Rahmen der Übungen im Department für Klinische Pharmazie und Diagnostik auf der Althanstraße war es möglich, Messungen an Studenten/innen durchzuführen. Die Daten stammen von Übungen aus dem Wintersemester 2009/10.

Die Probanden/innen hatten einen anonymen Fragebogen auszufüllen, um später eine bessere Aussage über den gemessenen Stresswert treffen zu können. So ist es auch möglich, Auswirkungen durch Lebensführung, Ernährung und auch Arzneimittel auf die FORT-Werte zu betrachten. Zur Beurteilung des Einflusses von Vitaminen, Mineralstoffen und Spurenelementen auf den Stresswert wird der Fragebogen ebenfalls herangezogen. (Siehe Abbildung 67 Fragebogen, Appendix)

Bei Probanden/innen mit sehr hohen Stresswerten wurde zusätzlich die Messung der antioxidativen Kapazität (AOK) angeboten, um so Oxidativen Stress auszuschließen. Lag sowohl der Radikalwert, als auch die Antioxidative Kapazität außerhalb der Normwerte, so wurde den Probanden/innen nahe gelegt, einen Arzt aufzusuchen. Weiteres wird ihnen angeboten, unter Berücksichtigung der Risikofaktoren, sich in 3 Monaten noch einmal vermessen zu lassen. Bei keinem Probanden/keiner Probandin, der/die in der Apotheke vermessen wurde, war es

der Fall, dass die AOK erniedrigt war bei gleichzeitig erhöhtem Stresswert. Zu sagen ist, dass jedoch nicht bei allen Probanden/innen die AOK gemessen wurde. Dazu ist anzumerken, dass bei der Messung der Antioxidativen Kapazität etwas mehr Kapillarblut von 50 µl entnommen werden muss, wozu nicht alle Probanden eingewilligt haben.

Um die Probanden/innen nicht zu verunsichern, um sie aufzuklären und ihnen zusätzlich auch Information über Oxidativen Stress und den Einfluss durch Ernährung, Lebensführung und im speziellen von Hormonpräparaten zu geben, wurde ein Informationsblatt ausgeteilt. (Siehe Abbildung 68 Informationsblatt, Appendix)

Zusätzlich werden noch Daten aus der Diplomarbeit von Katherina Kafka, entstanden 2008 im Department für Klinische Pharmazie, miteinbezogen.

Einige Probanden/innen ohne Hormoneinnahme wurden im Rahmen der Praktika aus Diagnostik und Klinischer Pharmazie im Wintersemester 2009/10 und Sommersemester 2010 vermessen und dienen als Referenz. Der Großteil der Referenzwerte wurde der Diplomarbeit von Maria Luf, entstanden 2009/10 im Department für klinische Pharmazie, entnommen.

3.5 Auswertung der Datensätze:

Zur Veranschaulichung und zum Strukturieren der Daten wird Excel® verwendet. Die Auswertung der Daten erfolgt mit dem für Statistik geeigneten Programm GraphPad Prism® mittels ungepaartem *t*-Test: Es werden jeweils zwei Kollektive miteinander verglichen, die vollkommen unabhängig voneinander sind.

4 PROBLEMSTELLUNG

4.1 Ausgangssituation

In Studien konnte gezeigt werden, dass Lipidperoxidation bei Frauen, die hormonell verhüteten erhöht ist. [18] [16] [21]

Viele Frauen nehmen zur sicheren Empfängnisverhütung hormonale Kontrazeptiva über Jahre ein. Nicht zu unterschätzen ist, dass Kontrazeptiva aber ein breites Nebenwirkungsspektrum haben. In diesem Zusammenhang werden hier die Auswirkungen langzeitiger Pilleneinnahme auf die Radikalbelastung des Körpers untersucht.

In der Menopause werden weibliche Hormone substituiert um psychische und vasomotorische Symptome zu lindern, aber auch um Osteoporose oder Koronare Herzkrankheit vorzubeugen. Dies wird gerade wegen der vielen unerwünschten Wirkungen und dem erhöhten Krebsrisiko kontrovers diskutiert. Ein Grund mehr, um den Einfluss von Hormonersatztherapie auf die Auswirkungen der Radikalbildung zu betrachten. [11]

Der Einfluss von hormonellen Verhütungsmitteln auf die Lipidperoxidation ist von einer Vielzahl von Faktoren abhängig.

Es stellt sich die Frage, ob Einnahmedauer, unterschiedlicher Dosierung, Zusammensetzung und Applikationsart der Kontrazeptiva sich im Einfluss auf die Radikalwerte unterscheiden. Ist die Radikalbelastung alleine auf die Estrogene zurückzuführen, oder besteht hier ein Zusammenhang mit der Gestagenkomponente. Spielt es eine Rolle, ob synthetische oder natürliche Estrogene appliziert werden.

Inwieweit macht es einen Unterschied, ob Hormone bei einer Hormonersatztherapie in der Menopause oder bei Schilddrüsenunterfunktion substituiert werden oder dem Körper zur Verhütung zusätzlich zugeführt werden. Mit dem Alter erhöhen sich die Radikalwerte im Blut. Interessant ist daher auch die

Frage, inwieweit bei Probanden, die Hormonpräparate einnehmen, die Radikalmesswerte altersspezifische Unterschiede aufweisen.

Sehr wesentlich ist, ob die Bildung freie Radikale im Blut durch Lebensführung und Ernährung beeinflussbar ist. Ist es ausreichend; durch Zufuhr von Antioxidantien aus der Nahrung der erhöhten Radikalbelastung des Körpers entgegenzuwirken, oder ist eine Substitution mit Antioxidantien bei Frauen, die Hormonpräparate zuführen, nötig.

4.2 Forschungshypothese

Zwischen den einzelnen Hormonpräparaten verschiedener Indikationsstellung besteht ein Unterschied im Einfluss auf den Oxidativen Stress. Werden Hormone im Rahmen von Hormonersatztherapie in der Menopause oder bei Schilddrüsenunterfunktionen substituiert, hat dies für die Radikalbelastung einen anderen Einfluss als die Einnahme oraler Kontrazeptiva, da hier Hormone zusätzlich eingenommen werden.

5 ERGEBNISSE

5.1 Radikalwerte

Im Rahmen der Messungen des Oxidativen Stresses in der Apotheke und auf der Universität haben sich drei Kollektive abgezeichnet. Zum ersten Probandinnen, die hormonell verhüten, weiteres Frauen, die sich unter Hormonersatztherapie befinden und als dritte Gruppe Probandinnen, die Schilddrüsenhormone substituieren. Diese drei Gruppen sollen nun zunächst getrennt dargestellt werden. (Siehe Tabellen 6, 7 und 8, Appendix)

5.1.1 Frauen unter Kontrazeption

Bekannt aus anderen Diplomarbeiten ist, dass bei Frauen, die hormonelle Verhütungsmittel anwenden, die FORT-Werte deutlich höher sind, als bei gesunden Frauen im gleichen Alter ohne Hormoneinnahme. [23] [24]

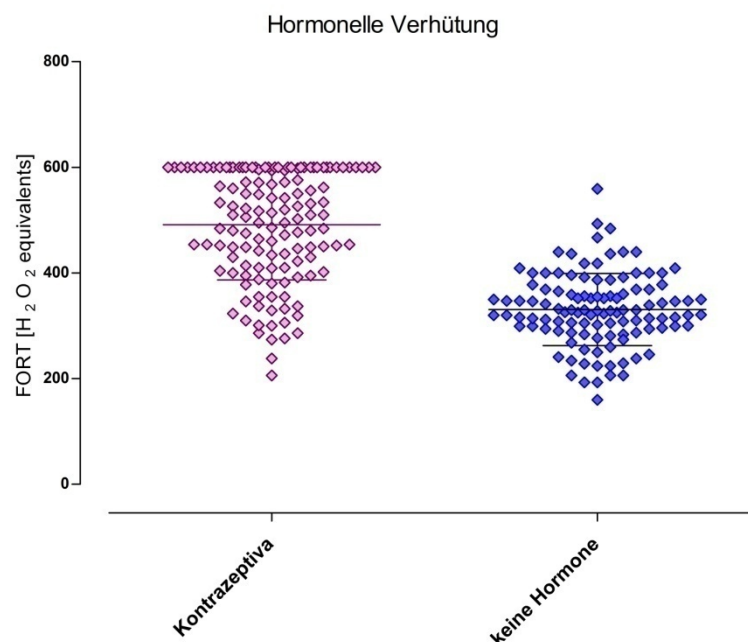


Abbildung 9 Hormonelle Verhütung im Vergleich mit keiner Hormoneinnahme,
P<0.0001

In dieser Gegenüberstellung besteht ein hochsignifikanter Unterschied ($P < 0.0001$, $t = 13.85$ $df = 241$, $R^2 = 0,4433$) zwischen Frauen ohne hormonelle Verhütung ($MW \pm SEM = 330.9 \pm 6.496$, $N = 111$) und solchen unter Kontrazeption ($MW \pm SEM = 491.4 \pm 9.111$, $N = 132$).

Werte von Frauen unter Kontrazeption zeigen jedoch eine deutliche Streuung. Maximale Werte lagen bei über 600 FORT-Units und minimale Werte bei 206,0 FORT-Units. Es soll nun in den anschließenden Analysen Verhütungsmethoden, die sich in Inhaltsstoffen, Dosierungsschema und Applikationsart unterscheiden, miteinander verglichen werden.

Vergleich oraler Kontrazeptiva unterschiedlicher Zusammensetzung:

Zunächst soll hier ein Vergleich aller Frauen, die ein orales Kontrazeptivum einnehmen, mit Frauen ohne Hormoneinnahme aufgestellt werden. In der Gruppe mit oralen Kontrazeptiva werden alle Frauen aus der Statistik ausgenommen, die durch intrauterine, topische oder intramuskuläre Applikation weiblicher Sexualhormone verhüten.

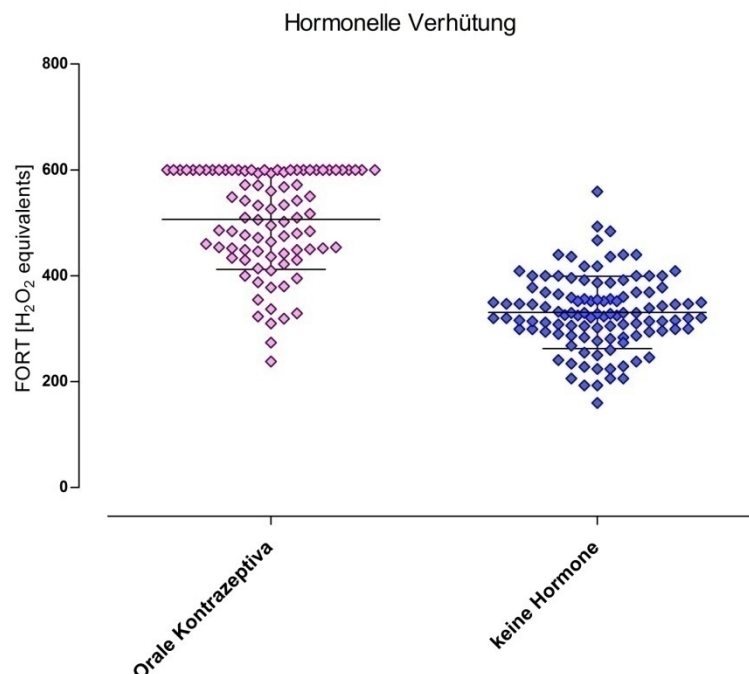


Abbildung 10 Orale Kontrazeption im Vergleich mit keiner Hormoneinnahme,
 $P < 0.0001$

Frauen, die peroral Verhütungsmittel einnehmen ($MW \pm SEM = 506.5 \pm 10.07$, $N = 88$), weisen signifikant höhere FORT-Werte auf, als Frauen ($MW \pm SEM = 330.9 \pm 6.496$, $N = 111$) die nicht hormonell verhüten ($P < 0.0001$, $t = 15.20$, $df = 197$, $R^2 = 0,5397$).

Bei oralen Kontrazeptiva ist heute generell zwischen Gestagen-Estrogen-Kombinations-Präparaten und reinen Gestagenpräparaten zu unterscheiden.

Die *Minipille* enthält nur eine Gestagenkomponente und wird kontinuierlich eingenommen. Eine Hemmung der Ovulation konnte nicht nachgewiesen werden. Der kontrazeptive Schutz erfolgt wohl durch Verdickung des Cervicalsekrets. Dementsprechend ist auch der Perl-Index schlechter als bei Kombinationspräparaten. In die Statistik werden 5 Probandinnen mit der Minipille *Cerazette®* (0,075 mg *Desogestrel*) einbezogen.

Zu den Gestagen-Estrogen-Kombinations-Präparaten gehören *Einphasen-Präparate*, so genannte „klassische Kombinationspräparate“. Bei diesen wird eine konstante Estrogen -Gestagen -Kombination für 24 bzw. 21 Tage eingenommen. Für 4 bzw. 7 Tage erfolgt eine Einnahmepause, in der es zu einer Hormonersatzblutung kommt. Folgende Einphasenpräparate werden in die Auswertung miteinbezogen:

- *Yris mite®* (0,075 mg *Gestoden*, 0,02 mg *EE*)
- *Yaz®* (3,0 mg *Drospirenon*, 0,02 mg *EE*)
- *Yasminelle®* (3,0 mg *Drospirenon*, 0,02 mg *EE*)
- *Yasmin®* (3,0 mg *Drospirenon*, 0,03 mg *EE*)
- *Valette®* (2,0 mg *Dienogest*, 0,03 mg *EE*)
- *Ovysmen®* 0,5 mg *Norethisteron*, 0,035 mg *EE*)
- *Midiane®* (2,0 mg *Cyproteronacetat*, 0,035 mg *EE*)
- *Minesse®* (0,060 mg *Gestoden*, 0,015 mg *EE*)
- *Mirelle®* (0,060 mg *Gestoden*, 0,015 mg *EE*)
- *Mercilon®* (0,15 mg *Desogestrel*, 0,02 *EE*)

- *Meliane® (0,075 mg Gestoden, 0,02 mg EE)*
- *Madonelle® 0,15 mg Levonorgestrel, 0,02 mg EE)*
- *Loette® (0,1 Levonorgestrel, 0,02 mg EE)*
- *Liberel mite® (0,15 mg Desogestrel, 0,02 mg EE)*
- *Harmonette® (0,075 Gestoden, 0,02 mg EE)*
- *Gynovin® (0,075 mg Gestoden, 0,03 mg EE)*
- *Diane mite® (2 mg Cyproteronacetat, 0,035 mg EE)*
- *Cileste® 0,25 mg Norgestimat, 0,035 mg EE)*
- *Belara® (2,0 mg Chlormadinonacetat, 0,03 mg EE)*

Es gibt auch die Möglichkeit Kombinationspräparate noch stärker an den normalen Zyklus der Frau anzugleichen. Dafür werden die Konzentrationen von Estrogene und Gestagenkomponente entsprechend den 3 Stadien des Zyklus-Proliferations-, Ovulations- und Sekretionsphasen- variiert. Folgende *Abgestufte Einphasenpräparate (Zwei- bzw. Dreistufenpräparate)* werden berücksichtigt:

- *Vivelle® (0,18 mg/ 0,215 mg/ 0,25 mg Norgestimat, 0,035 mg EE)*
- *Triodena® (0,05 mg/ 0,07 mg/ 0,1 mg Gestoden, 0,03 mg/ 0,4 mg/ 0,3 mg EE)*
- *TriCilest® (0,18 mg/ 0,215 mg/ 0,25 mg Norgestimat, 0,035 mg EE)*
- *Trigynon® (0,05 mg/ 0,075 mg/ 0,135 mg Levonorgestrel, 0,03 mg/ 0,4 mg/ 0,3 mg mg EE)*
- *Qlaira® (3 mg Estradiolvalerat/ 2 mg Estradiolvalerat, 2 mg Dienogest/ 2 mg Estradiolvalerat, 3 mg Dienogest/1 mg Estradiolvalerat)*

Daneben gibt es Kombinationspräparate, die eine reine Estrogenkomponente in der ersten Hälfte und Estrogen/Gestagen-Kombinationen in der zweiten Hälfte des Zyklus haben. Solche *Zweiphasenpräparate* werden nicht in die Statistik aufgenommen, da sie kaum mehr am Markt sind.

Es sollen nun orale Kontrazeptiva verschiedener Zusammensetzung und Dosierung untereinander verglichen werden.

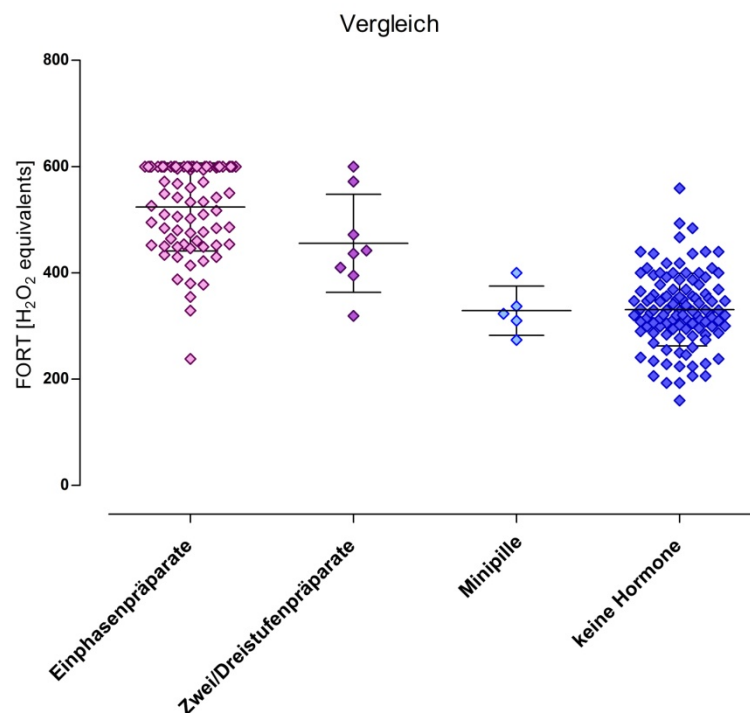


Abbildung 11 Vergleich: Einphasenpräparate/ Stufenpräparate/ Minipille/ Hormonfrei

Bei der Gegenüberstellung sind deutliche höhere Radikalwerte erkennbar bei Frauen, die Einphasenpräparate ($MW \pm SEM = 523.8 \pm 9.562$, $N = 75$) ($P < 0.0001$, $t=17.31$ $df=184$, $R^2 = 0,6196$) und abgestufte Einphasenpräparate ($MW \pm SEM = 523.8 \pm 9.562$, $N = 8$) ($P < 0.0001$, $t=4.867$ $df=117$, $R^2 = 0,1684$) nehmen, als bei Frauen ohne Hormoneinnahme ($MW \pm SEM = 330.9 \pm 6.496$, $N = 111$). Probandinnen, die sich für ein Zwei/Dreistufenpräparat entschieden, zeigen einen etwas niedrigeren Mittelwert als Frauen mit Einphasenpräparaten ($P = 0,0317$, $t=2.186$ $df=81$, $R^2 = 0,05570$). Im Vergleich zu Einphasen- und Mehrstufenpräparaten zeigt die Minipille ($MW \pm SEM = 328.8 \pm 20.65$, $N = 5$) eindeutig niedrigere FORT-Werte ($P < 0.0001$, $t=5.190$ $df=78$, $R^2 = 0,2567$) ($P = 0,0164$, $t=2.829$ $df=11$, $R^2 = 0,4211$). Lediglich bei Frauen, die mit einem reinen Gestagenpräparat verhüten, gibt es keinen signifikanten Unterschied zu Frauen ohne hormonelle Verhütung ($P = 0,9470$, $t=0.06664$ $df=114$, $R^2 = 0,00003895$).

Verhütung mit Gestagenpräparaten:

Es ist ein deutlicher Unterschied ($P < 0.0001$) zwischen gestagen- und estrogenhaltigen Pillen und oralen Gestagenpräparaten erkennbar. Neben der *Minipille* ist eine Verhütung durch eine alleinige Gestagen-Gabe auch in anderer Applikationsform möglich. Es werden nun auch folgende Depot-Präparate, die kontinuierlich kleine Gestagen-Dosen abgeben, in den Vergleich miteinbezogen:

- Dreimonatsspritze: Im Drei-Monats-Abstand wird ein Gestagen intramuskulär appliziert. *DepoCon®* (150 mg Medroxyprogesteronacetat)
- subkutanes Implantat: *Implanon®* (68 mg Etonogestrel/ 0,025-0,045 mg/ Tag)
- Gestagen-haltige Intrauterinspiralen: *Mirena®* (52 mg Levonorgestrel/ 0,02 mg/ Tag für 5Jahre)

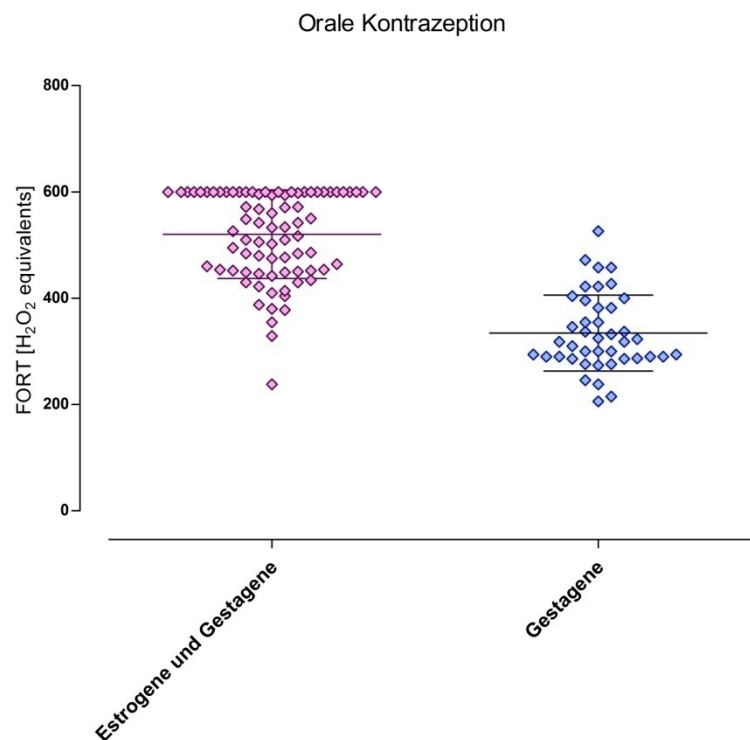


Abbildung 12 Estrogen-Gestagen- Kombinationspräparate im Vergleich mit Gestagen-Monopräparate, $P < 0.0001$

Bei diesem Vergleich zeigt sich, dass die Verabreichung einer Gestagenkomponente auch in unterschiedlicher Applikationsform ($MW \pm SEM = 334.4 \pm 11.04$, $N = 42$) eine niedrigere Radikalbelastung für den Körper darstellt, als die Gabe in Kombination mit Estrogenen ($MW \pm SEM = 520.4 \pm 9.386$, $N = 79$) ($P < 0.0001$, $t = 12.25$ $df = 119$, $R^2 = 0,5577$). Deshalb sollen nun die einzelnen Applikationsarten getrennt voneinander analysiert werden.

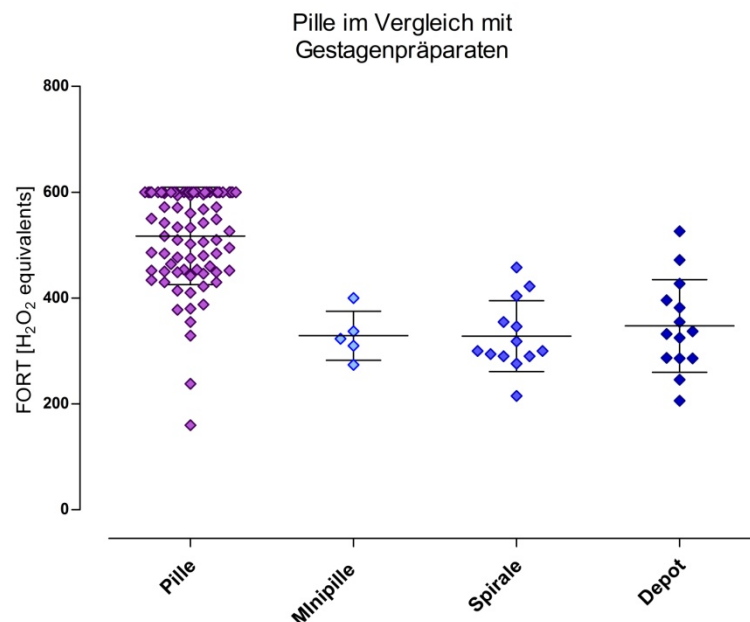


Abbildung 13 Pille im Vergleich mit unterschiedlichen Gestagenpräparaten, $P < 0.0001$

In der ersten Gruppe, die eine Minipille ($N = 5$) einnehmen, betragen die Stress-Werte durchschnittlich 328.8 ± 20.65 FORT Units. Bei der zweiten Gruppe, die eine Spirale anwenden, liegt der Mittelwerte bei 328.3 ± 18.56 ($N = 13$). Frauen der dritten Gruppe, die mit einer Depotform verhüteten, die also entweder durch ein Implantat oder eine Spritze Gestagene erhalten, liegen die FORT-Werte im Durchschnitt bei 347.4 ± 23.40 ($N = 14$). Bei allen drei Gruppen zeigt sich ein deutlicher Unterschied zu Frauen, die ein Kombinationspräparat peroral einnehmen ($MW \pm SEM = 517.3 \pm 10.34$, $N = 79$) ($P < 0.0001$). (Minipille/ Pille: $P < 0.0001$, $R^2 = 0,2003$, $t = 4.532$ $df = 82$) (Spirale/ Pille: $P < 0.0001$, $R^2 = 0,3589$, $t = 7.099$ $df = 90$) (Depot/ Pille: $P < 0.0001$, $R^2 = 0,3118$, $t = 6.421$ $df = 91$)

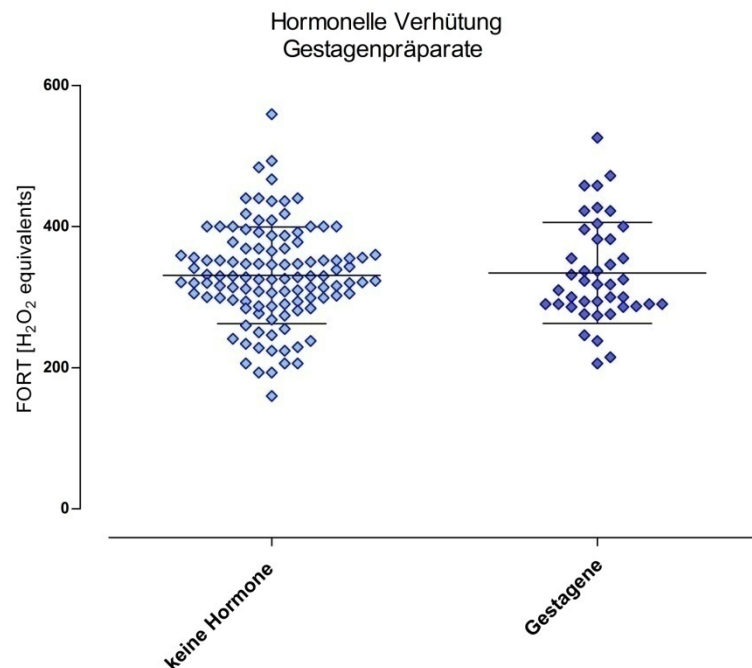


Abbildung 14 Gestagenpräparate im Vergleich zu keiner Hormoneinnahme, $P = 0,7813$

Im Vergleich von Probandinnen, die ein Gestagenpräparat ($MW \pm SEM = 334.4 \pm 11.04$, $N = 111$) einnehmen, mit Probandinnen, die nicht hormonell verhüten ($MW \pm SEM = 330.9 \pm 6.496$, $N = 42$) kann sogar gezeigt werden, dass Gestagene alleine keine signifikante Erhöhung der FORT-Werte bewirken ($P = 0,7813$, $t=0.2782$ $df=151$, $R^2 = 0,0005122$).

Transdermales System und vaginale Applikation:

Es gibt zwei alternative Möglichkeiten zur peroralen Kontrazeption- die transdermale Applikation eines hormonhaltigen Pflasters sowie ein Hormon-beladener Vaginalring. Das *Evra-Pflaster*® setzt am Tag $0,15 \text{ mg Norelgestromin}$ und $20 \mu\text{g Ethinylestradiol}$ frei. Durch den *Nuvaring*® werden täglich $15 \mu\text{g Ethinylestradiol}$ und $0,12 \text{ mg Etonogestrel}$ in den Kreislauf abgegeben. Es soll gezeigt werden, ob ein Unterschied dieser beiden Applikationsformen gegenüber oralen Kombinationspräparaten liegt.

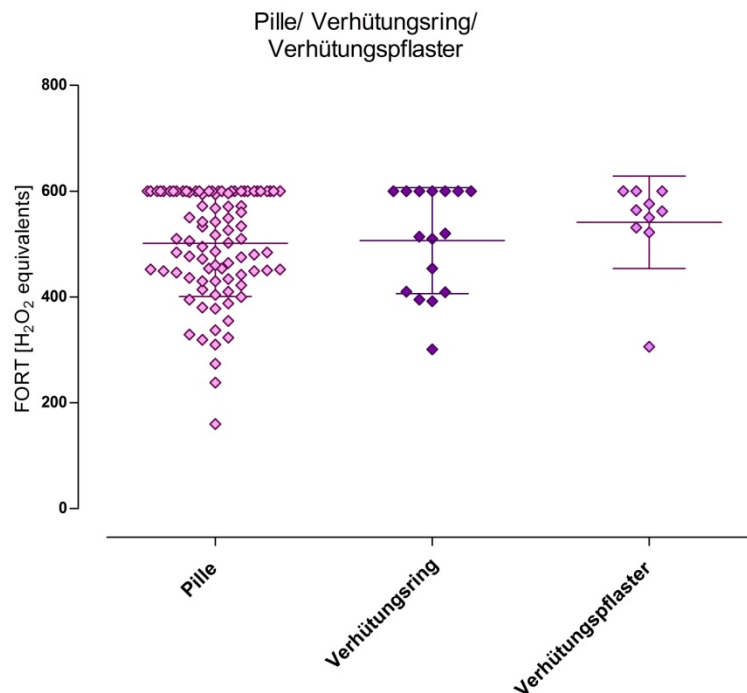


Abbildung 15 Pille im Vergleich mit Verhütungsring und Verhütungspflaster

Sowohl Verhütungsring (MW $\pm$ SEM = 506.6 $\pm$ 25.07, N = 16) (P= 0,8541, t=0.1844 df=104, R² = 0,0003268), als auch Verhütungspflaster (MW $\pm$ SEM = 541.1 $\pm$ 27.57, N = 10) (P= 0,2364, t=1.191 df=98, R² = 0,01428) zeigen gegenüber oralen Kontrazeptiva (MW $\pm$ SEM = 501.5 $\pm$ 10.63, N = 90) keinen signifikanten Unterschied.

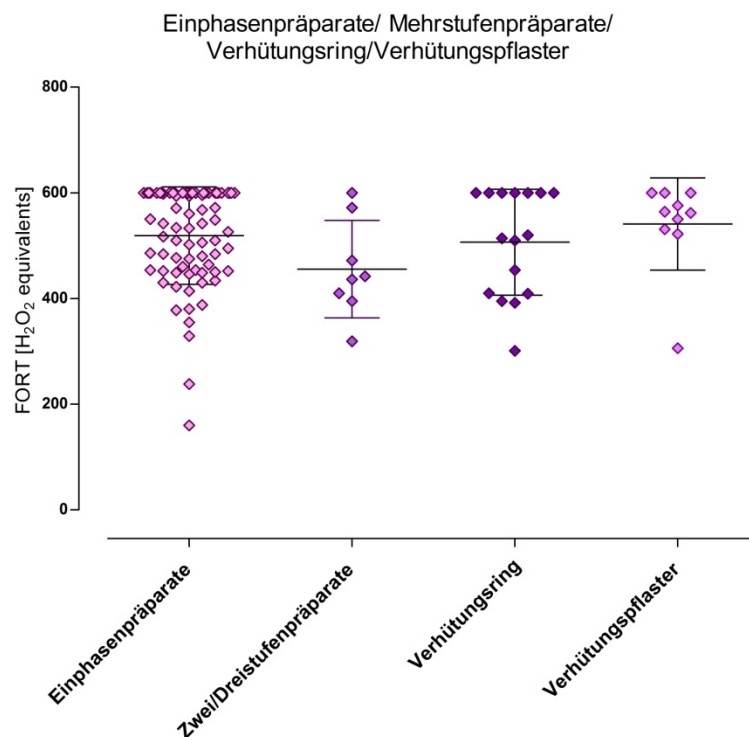


Abbildung 16 Stufenpräparate/ Einphasenpräparate im Vergleich mit Verhütungsring und Verhütungspflaster

Es besteht kein signifikanter Unterschied bei Frauen, die mit einem Vaginalring oder einem transdermalem Pflaster verhüten, zur den beiden Gruppen, die Kombinationspräparate in herkömmlicher bzw. in abgestufter Form peroral einnehmen ("One-way analysis of variance" $P = 0,2369$, $R^2 = 0,03902$).

Einfluss des Alters auf die FORT-Werte bei Frauen unter hormoneller Kontrazeption:

Mit dem Alter steigen die Radikalwerte. Es gilt nun herauszufinden, inwieweit bei Frauen, die hormonell verhüten, das Alter einen Einfluss auf die gemessenen FORT-Werte hat. Die vermessenen Probandinnen werden dafür in 4 Altersstufen eingeteilt. Die Werte zeigen zwar eine Tendenz mit dem Alter anzusteigen, jedoch besteht zwischen den einzelnen Altersgruppen kein signifikanter Unterschied ("One-way analysis of variance" $P = 0,8252$, $R^2 = 0,007576$).

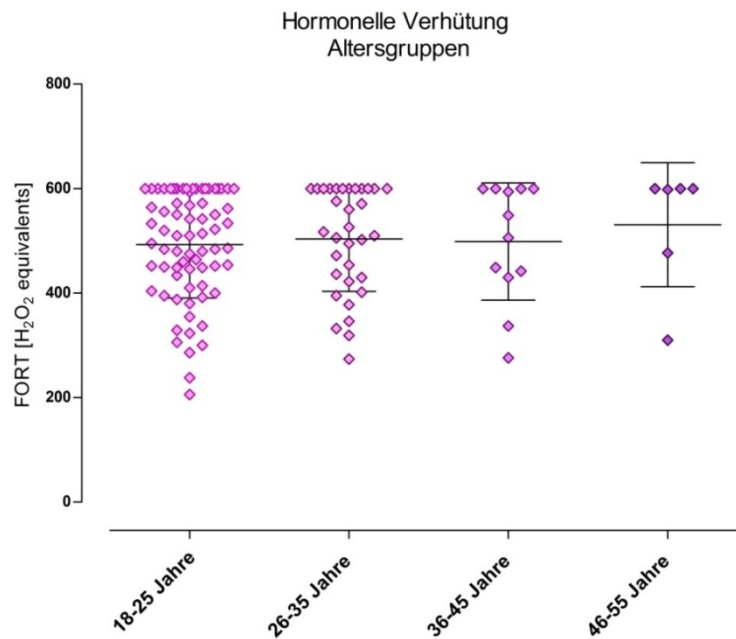


Abbildung 17 Kontrazeption in verschiedenen Altersstufen, P= 0,2369

Bei einem Vergleich mit Frauen gleichen Alters, die auf eine hormonelle Verhütung verzichten, kann in allen Altersgruppen gezeigt werden, dass die FORT-Werte unter Kontrazeption signifikant erhöht sind.

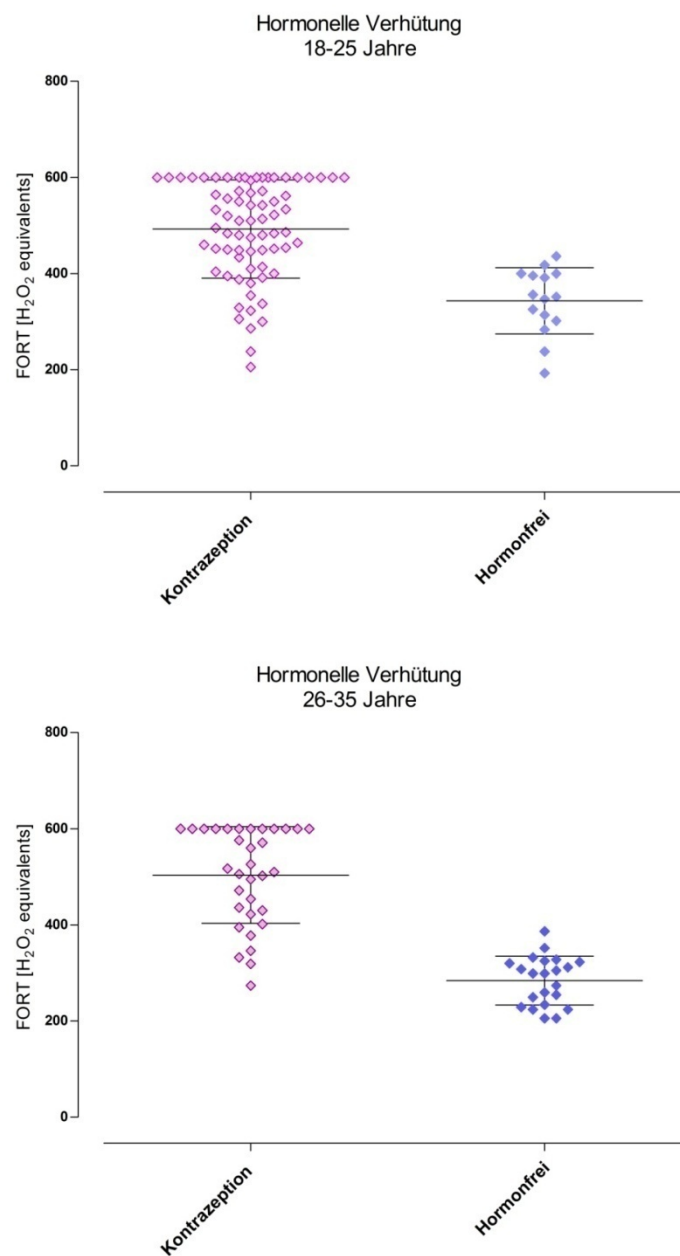


Abbildung 18 Vergleich Kontrazeption mit keiner Hormoneinnahme in den Altersstufen 18 bis 25 und 26 bis 35 Jahre

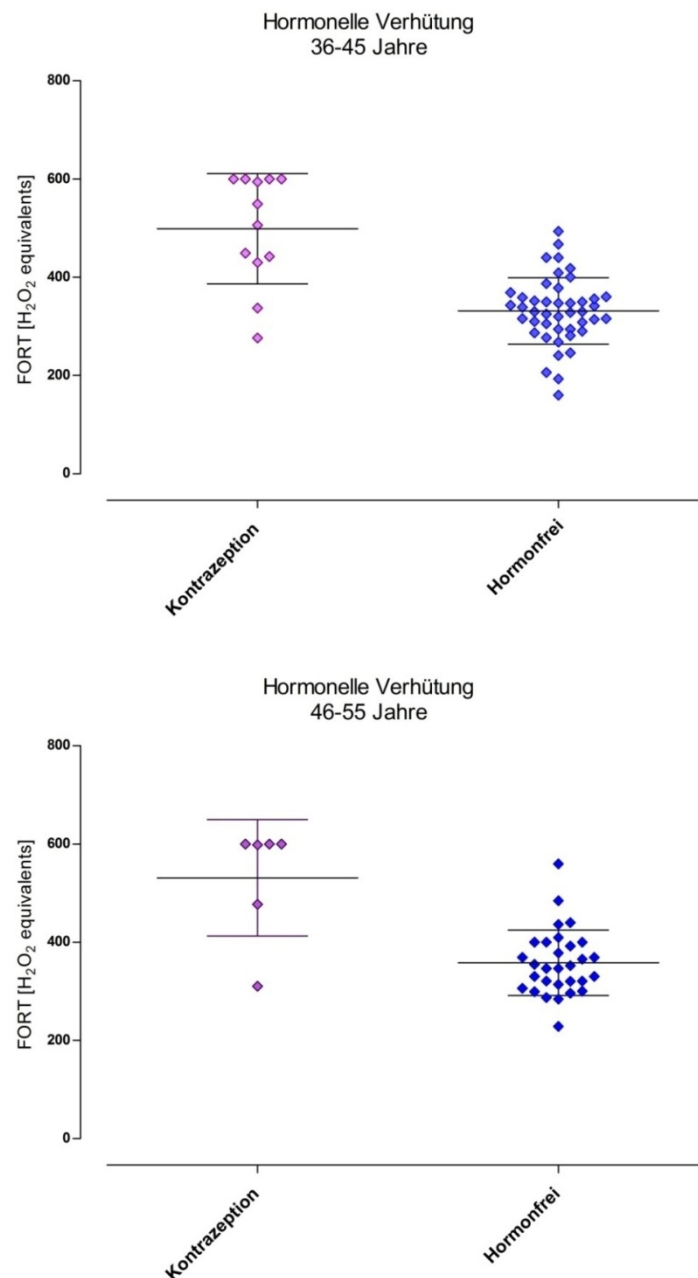


Abbildung 19 Vergleich Kontrazeption mit keiner Hormoneinnahme in den Altersstufen 36 bis 45 und 46 bis 55 Jahre

- Alter 18-25: Referenzgruppe ohne Hormone (MW $\pm$ SEM = 343.6 ± 17.74 , N = 15) gegen Gruppe unter Kontrazeption (MW $\pm$ SEM = 492.6 ± 12.13 , N = 71) ($P < 0.0001$, $t = 5.382$ df=84, $R^2 = 0,2564$)

- Alter 26-35: Referenzgruppe ohne Hormone ($MW \pm SEM = 343.6 \pm 17.74$, $N = 22$) gegen Gruppe unter Kontrazeption ($MW \pm SEM = 503.7 \pm 17.53$, $N = 33$) ($P < 0.0001$, $t = 9.443$ $df = 53$, $R^2 = 0,6272$)
- Alter 36-45: Referenzgruppe ohne Hormone ($MW \pm SEM = 343.6 \pm 17.74$, $N = 12$) gegen Gruppe unter Kontrazeption ($MW \pm SEM = 498.6 \pm 32.43$, $N = 44$) ($P < 0.0001$, $t = 6.522$ $df = 54$, $R^2 = 0,4406$)
- Alter 46-55: Referenzgruppe ohne Hormone ($MW \pm SEM = 343.6 \pm 17.74$, $N = 30$) gegen Gruppe unter Kontrazeption ($MW \pm SEM = 530.8 \pm 48.49$, $N = 6$) ($P < 0.0001$, $t = 5.066$ $df = 34$, $R^2 = 0,4301$)

5.1.1.1 Einfluss der Dosierung von Hormonpräparaten auf den Radikalwert

Bei den einzelnen am Markt erhältlichen Verhütungsmitteln ist das enthaltene Ethinylestradiol unterschiedlich hoch dosiert. Bei einem Vergleich der verschiedenen Dosierungsstufen (0,015 mg, 0,02 mg, 0,03 mg, 0,035 mg und 0,04 mg Ethinylestradiol) untereinander ergibt sich aber kein signifikanter Unterschied im Einfluss auf die Radikalwerte ("One-way analysis of variance" $P = 0,2236$, $R^2 = 0,05275$).

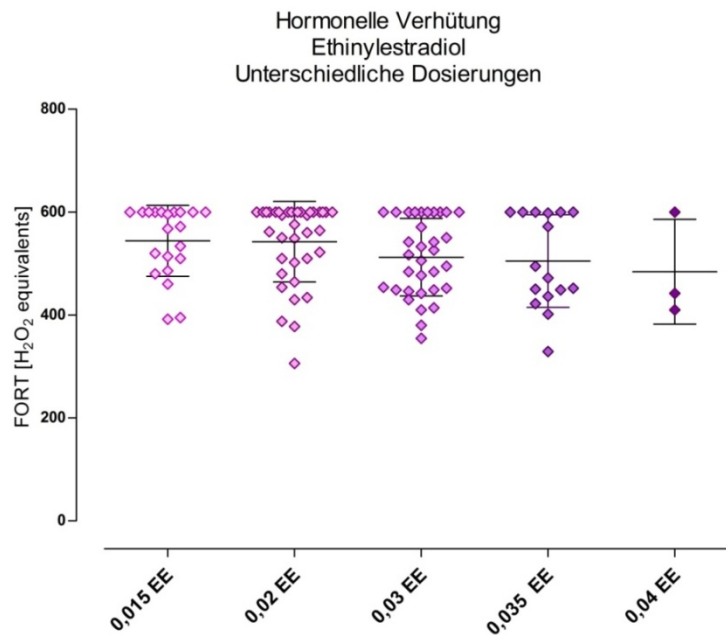


Abbildung 20 Ethinylestradiol Unterschiedliche Dosierungen

Seit kurzen gibt es auch ein orales Kontrazeptivum, in welchem sich anstelle von Ethinylestradiol das Estradiolvalerat findet. Im Vergleich der beiden Estrogenkomponenten ist ein signifikanter Unterschied in den FORT- Werten erkennbar ($P < 0.0001$, $t = 4.589$ $df = 97$, $R^2 = 0,1784$). Frauen, die mit herkömmlichen Kombinationspräparaten verhüten haben durchschnittlich 528.9 ± 8.025 FORT-Units ($N = 96$). Das sind deutlich höhere Werte als bei Frauen, die ein orales Kontrazeptivum mit Estradiolvalerat verwenden ($MW \pm SEM = 317.3 \pm 45.33$, $N = 3$).

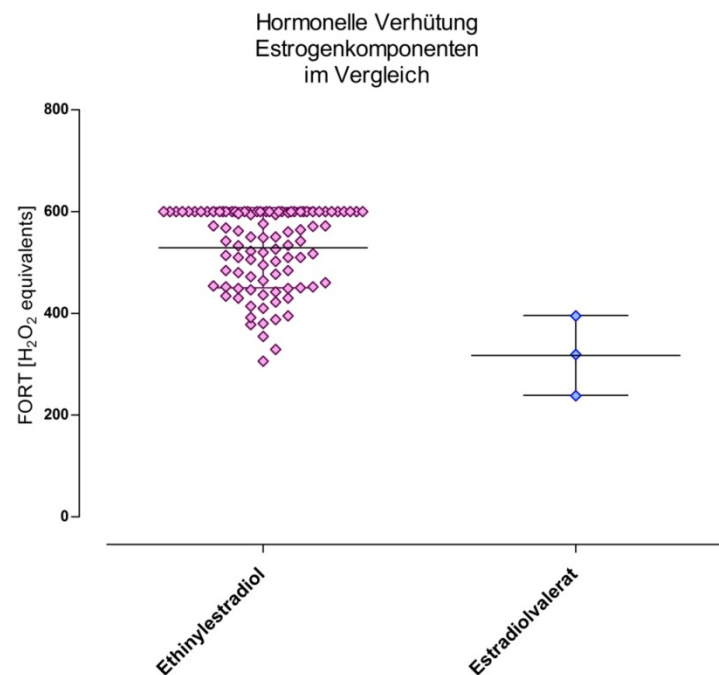
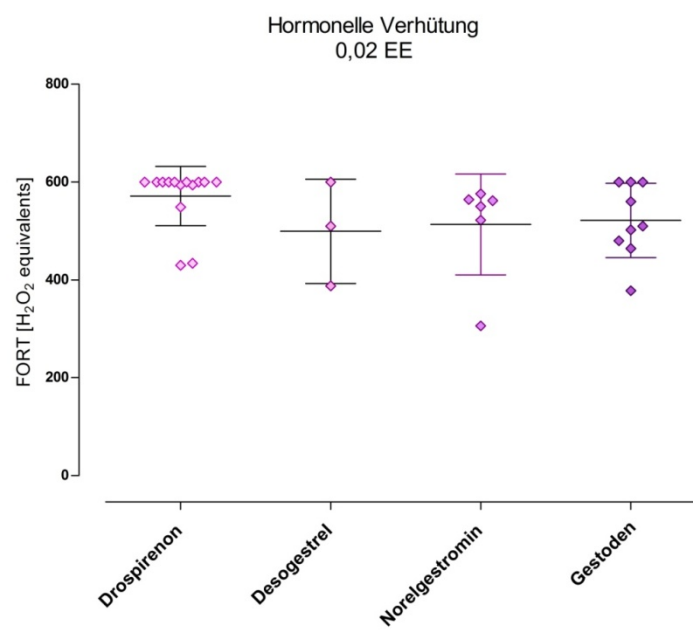
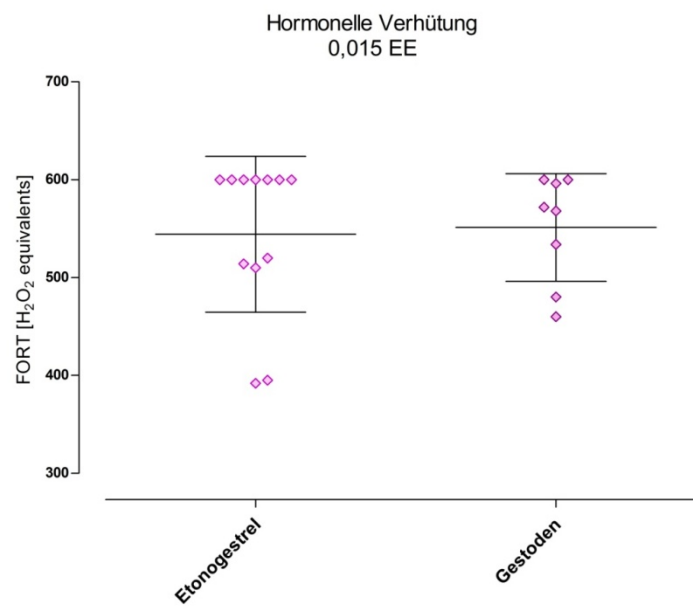


Abbildung 21 Estrogenkomponenten im Vergleich

Gestagenkomponenten in hormonellen Verhütungsmitteln variieren sehr stark. Es soll nun der Einfluss auf die Radikalbildung der verschiedenen Gestagene untersucht werden. Es kann gezeigt werden, dass Gestagene alleine die FORT-Werte nicht signifikant erhöhen. Es stellt sich hier die Frage, ob in Kombination mit Estrogenen unterschiedliche Progesteron-Derivate die FORT-Werte verschieden stark beeinflussen. Dazu werden die Probandinnen innerhalb der Ethinylestradiol-Dosierungsgruppen nach den entsprechenden Gestagenkomponenten aufgeteilt.



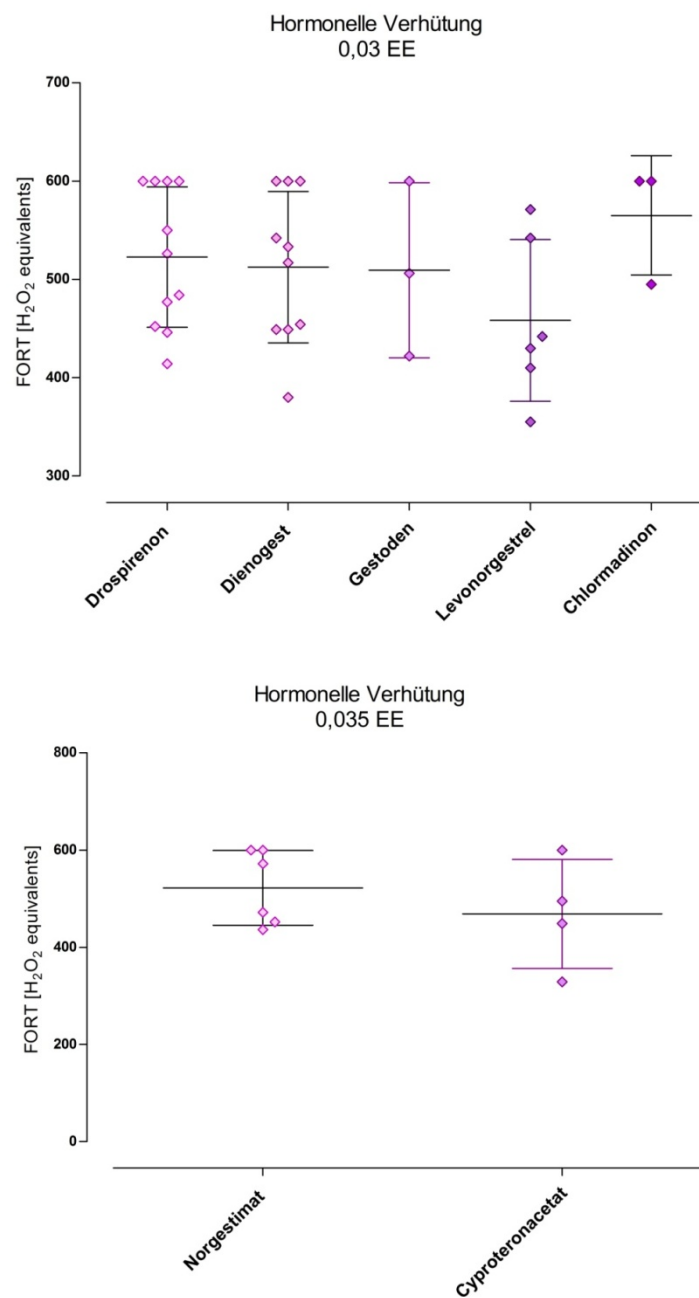


Abbildung 22 Ethinylestradiol in Kombination mit unterschiedlichen Gestagenkomponenten

In allen vier EE-Dosierungsgruppen ergibt sich kein Unterschied im Einfluss auf die FORT-Werte durch Variation der Gestagenkomponente.

- 0,15 mg EE: *Etonogestrel* (MW $\pm$ SEM = 544.3 $\pm$ 23.01, N = 12) - *Gestoden* (MW $\pm$ SEM = 551.3 $\pm$ 19.44, N = 8) (P = 0,8317 t=0.2156 df=18, R² = 0,002576)
- 0,20 mg EE: *Drospirenon* (MW $\pm$ SEM = 571.5 $\pm$ 16.20, N = 14) - *Norelgestromin* (MW $\pm$ SEM = 513.3 $\pm$ 42.14, N = 6) *Gestoden* (MW $\pm$ SEM = 521.6 $\pm$ 25.30, N = 3) *Desogestrel* (MW $\pm$ SEM = 499.3 $\pm$ 61.43, N = 8) ("One-way analysis of variance" P = 0,2524, R² = 0,1336)
- 0,030 mg EE: *Chlormadinonacetat* (MW $\pm$ SEM = 565.0 $\pm$ 35.00, N=3) *Drospirenon* (MW $\pm$ SEM = 522.6 $\pm$ 21.52, N = 11) *Dienogest* (MW $\pm$ SEM = 512.4 $\pm$ 24.34, N = 10) *Gestoden* (MW $\pm$ SEM = 509.3 $\pm$ 51.41, N = 10) *Levonorgestrel* (MW $\pm$ SEM = 458.3 $\pm$ 33.55, N = 6) ("One-way analysis of variance" P = 0,3462, R² = 0,1430)
- 0,035 mg EE: *Norgestimat* (MW $\pm$ SEM = 522.0 $\pm$ 31.34, N = 6) und *Cyproteronacetat* (MW $\pm$ SEM = 468.3 $\pm$ 56.15, N = 4) (P = 0,3905, t=0.9079 df=8, R² = 0,09341)

Bei einem allgemeinen Vergleich der einzelnen Gestagen-Derivate untereinander zeigt sich generell kein signifikanter Unterschied im Einfluss auf die FORT-Werte. ("One-way analysis of variance" P = 0,1074, R² = 0,1292). In dieser Gegenüberstellung wurden nur Frauen berücksichtigt, die mit einem Kombinationspräparat verhüten.

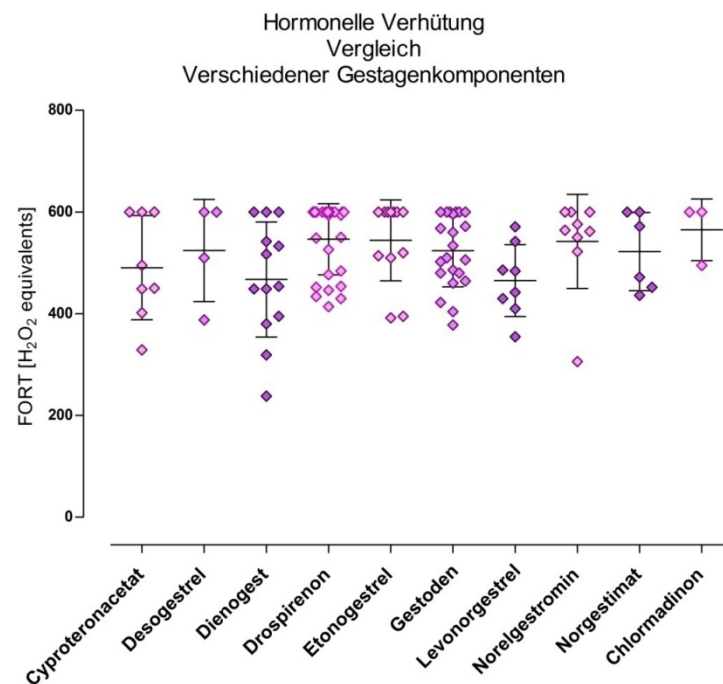


Abbildung 23 Hormonelle Verhütung: Vergleich Verschiedener Gestagenkomponenten

5.1.1.2 Einnahmezeitraum

Frauen, die hormonell verhüten wurden nach der Einnahmedauer in unterschiedliche Gruppen (bis zu 1 Jahr: N = 8/ 2- 5 Jahre: N = 10/ 6-10 Jahre: N = 16/ länger als 10 Jahre, N = 9) eingeteilt. Innerhalb der vier Gruppen sind aber keine signifikant unterschiedlichen Stresswerte erkennbar ("One-way analysis of variance" $P = 0,7527$, $R^2 = 0,02996$).

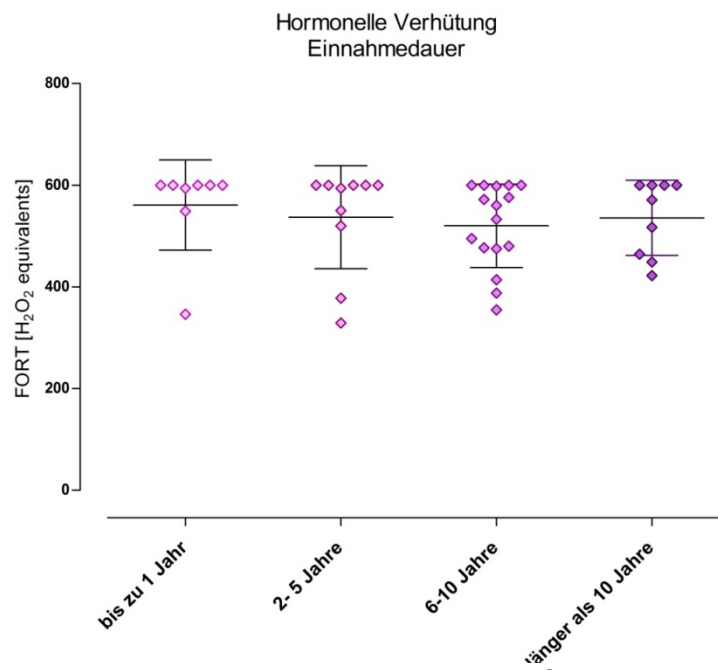


Abbildung 24 Hormonelle Verhütung und der Einfluss der Einnahmedauer

5.1.2 Frauen unter Hormonersatztherapie

In den Wechseljahren stellen die Keimdrüsen die Produktion der weiblichen Steroidhormone ein. Durch die erniedrigten Blutspiegel von Estrogen und Progesteron auf der einen Seite, aber auch durch die dadurch erhöhten Gonadotropinspiegel kommt es bei einer Vielzahl von Frauen in dieser Zeit zu folgenden klimakterischen Beschwerden:

- Hitzewallungen, Schwindel, Palpitationen,
- Angst, Depressionen, Antriebslosigkeit
- Reizbarkeit, Aggressivität, Nervosität,
- trockene Schleimhäute und Haut, urogenitale Atrophisierung
- Osteoporose
- Hyperlipoproteinämie u.a.

Viele Frauen in der Menopause erhalten weibliche Steroidhormone im Rahmen einer Hormonersatztherapie um diese Symptome zu mildern. [8] [11]

Es sollen nun Frauen, die weibliche Hormone substituieren, Frauen gegenübergestellt werden, die keine Hormone einnehmen.

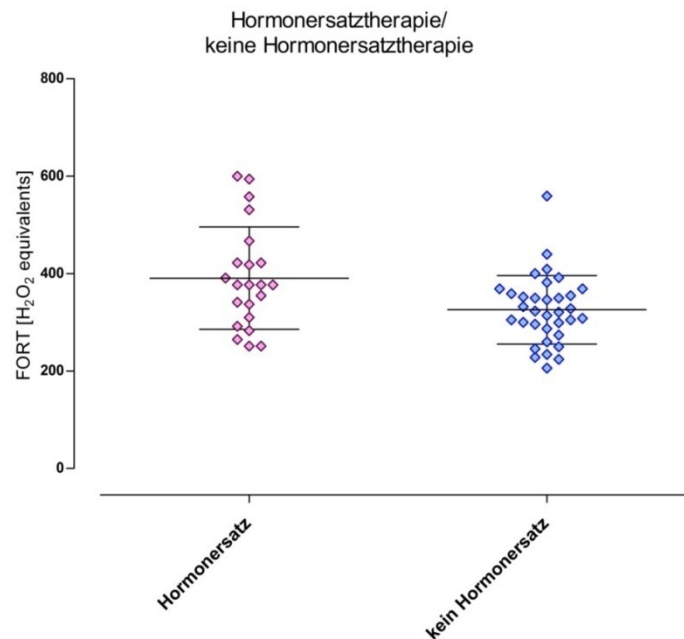


Abbildung 25 Vergleich Hormonersatztherapie zu keiner Hormoneinnahme,
P= 0,0074

Bei Frauen, die auf eine Hormonsubstitution verzichten liegen die FORT-Werte ($M \pm SEM = 325.6 \pm 12.03$, $N = 34$) tiefer als bei Frauen, die sich für Hormonsubstitution entschieden haben ($M \pm SEM = 390.7 \pm 22.38$, $N = 22$) ($P = 0,0074$ $t=2.785$ $df=54$, $R^2 = 0,1256$).

Da die FORT-Werte eine Altersabhängigkeit zeigen, werden Probandinnen unter Hormonersatztherapie einzelnen Altersgruppen zugeteilt.

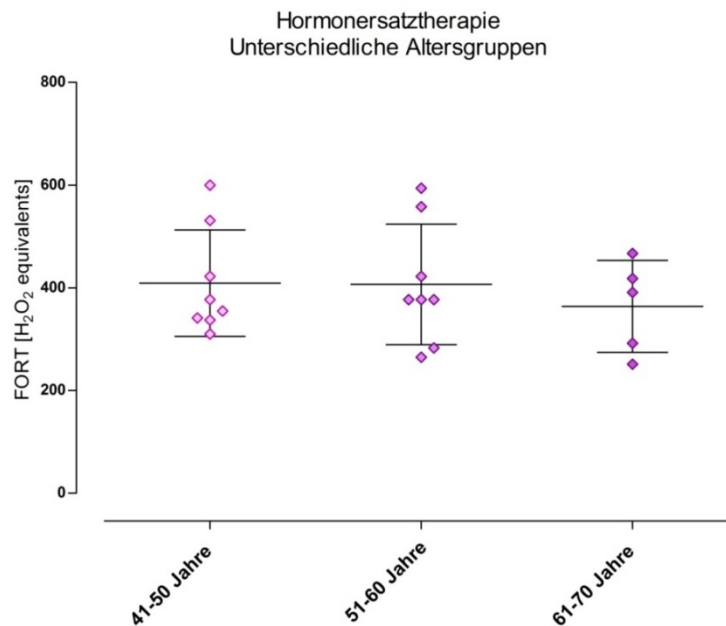


Abbildung 26 Hormonersatztherapie Unterschiedliche Altersgruppen

Im Vergleich der einzelnen Altersstufen können jedoch keine signifikanten Unterschiede im Einfluss auf die FORT-Werte gezeigt werden. ("One-way analysis of variance", $p = 0,7243$, $R^2 = 0,03520$). (41- 50 Jahre: 409.1 ± 36.62 N=8) (51- 60 Jahre: 406.6 ± 41.45 N=8) (61- 70 Jahre: 363.8 ± 40.13 N=5)

Zur symptomatischen Linderung werden Steroidhormone im Rahmen einer Substitutionstherapie in der Menopause sowohl in topischer als auch in systemischer Form verabreicht. Zur systemischen Applikation stehen Tabletten, Tropfen, transdermale Pflaster und Depotspritzen zur Verfügung. Sie werden verabreicht, um starke psychische und vasomotorische Symptome zu lindern oder um vor Folgeerkrankungen des Bewegungsapparates und des Herzkreislaufsystems vorzubeugen. In der Statistik werden Werte folgender Frauen einbezogen:

- *Klimapur®Filmtabletten (1 mg Estradiol: (N=1)*
- *Duphaston®Tabletten (10 mg Dydrogesteron) (N= 3)*
- *Activelle®Tabletten (0,5 mg Estradiol /0,1 mg Norethisteron) (N= 3)*

- DHEA-Kapseln (N= 1)
- *Estramon®Depotpflaster* (*Estradiol: Abgaberate* 25 µg/24 h bzw. 50 µg/24 h) (N= 3)
- *GynodianDepot®Ampullen* (*Estradiol/ Progesteronacetat*) (N= 1)
- Progesteron Tropfen und Progesteroncreme (Magistrale Zubereitungen) (N = 1)
- Estradioltropfen und Progesteroncreme (Magistrale Zubereitungen) (N = 1)

Topische Darreichungsformen sind estrogenhaltige bzw. progesteronhaltige Cremes, Gele oder Ovula. Sie dienen zur lokalen Behandlung ausschließlich urogenitaler Beschwerden. [8][11]. In die Statistik miteinbezogen werden:

- *Ortho Gynest Ovula®* (3,5 mg *Estriol*) (N= 2)
- *Ovestincreme®* (1 mg *Estriol*) (N= 5)
- *Progesteroncreme* (Magistrale Zubereitung) (N= 1)

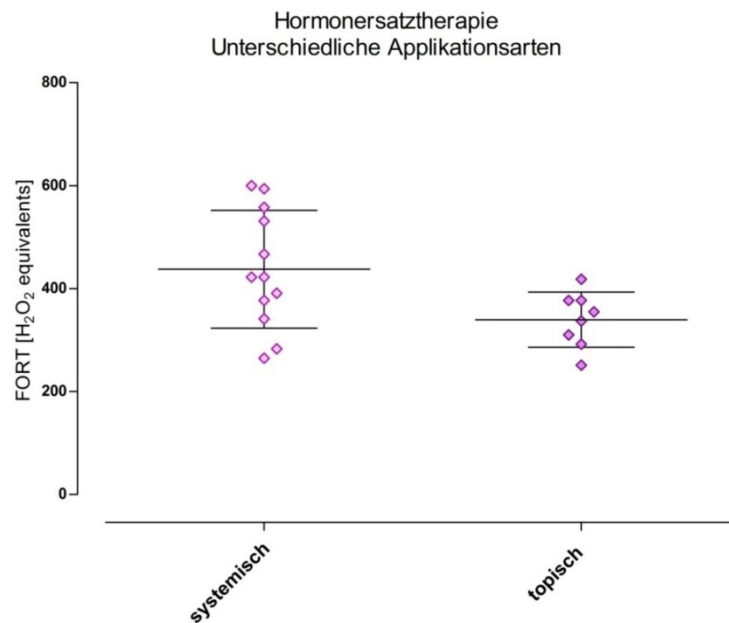


Abbildung 27 Hormonersatztherapie: Vergleich systemischer und topischer Applikation

Bei diesem Vergleich kann gezeigt werden, dass perorale Applikation und die Verabreichung eines Depotpräparates ($M \pm SEM = 437.6 \pm 33.06$, $N = 12$) die FORT-Werte etwas mehr erhöhen als Applikationsformen wie Ovula oder Cremen ($M \pm SEM = 339.6 \pm 18.98$, $N = 8$) ($P = 0,0375$, $t=2.245$ $df=18$, $R^2 = 0,2188$).

Bei einer Gegenüberstellung von Probandinnen, die Hormonpräparate peroral einnehmen ($M \pm SEM = 433.4 \pm 40.76$, $N = 10$), mit Frauen, die mit einem Depotpflaster oder einer Depotspritze Hormone substituieren ($M \pm SEM = 386.3 \pm 43.32$, $N = 4$), kann kein signifikanter Unterschied festgestellt werden ($P= 0,5182$, $t=0.6656$ $df=12$, $R^2 = 0,03561$).

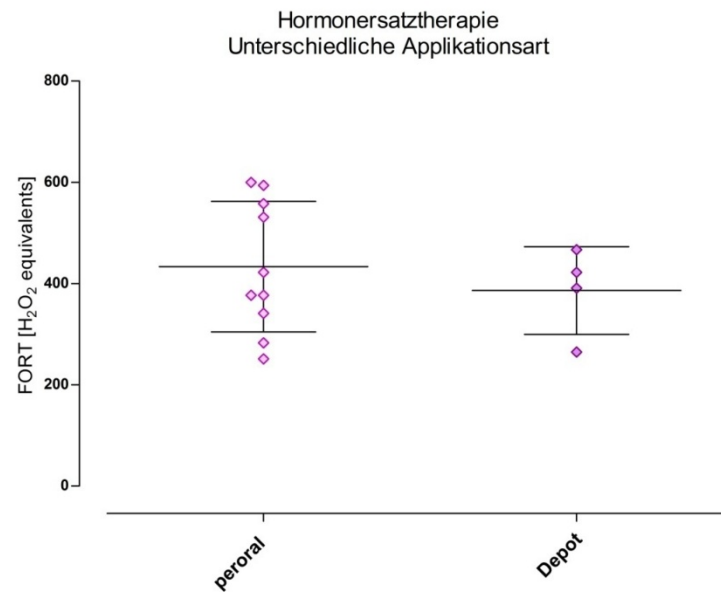


Abbildung 28 Hormonersatztherapie: Systemische Applikation

Grundsätzlich gibt es die Möglichkeit einer Monotherapie mit Estrogenen oder eine Kombinationstherapie mit Estrogenen und Gestagen. [8] [11]

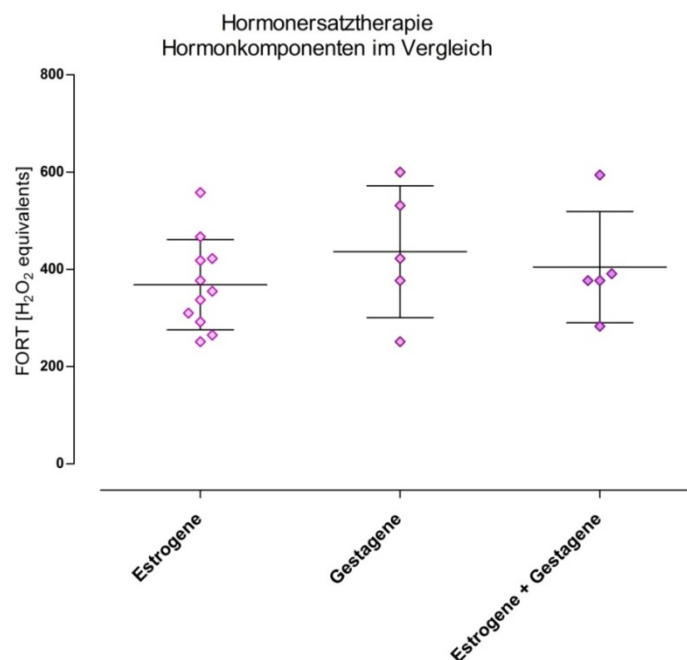


Abbildung 29 Hormonersatztherapie : Hormonkomponenten im Vergleich

Im Vergleich der beiden Gruppen von Frauen unter Monotherapie, (Gestagengabe: $M \pm SEM = 436.2 \pm 60.75$, $N = 5$ / Estrogen-Applikation: $M = 368.4 \pm 27.96$, $N = 11$) mit der Gruppe von Frauen unter Kombinationstherapie ($M \pm SEM = 404.4 \pm 51.17$, $N = 5$) sind keine signifikanten Unterschiede bei den FORT-Werten erkennbar. ("One-way analysis of variance" $P = 0,5065$, $R^2 = 0,07280$)

Dem natürlichen Estradiol wird aufgrund seiner phenolischen OH-Gruppe eine antioxidative Wirkung zugesprochen.

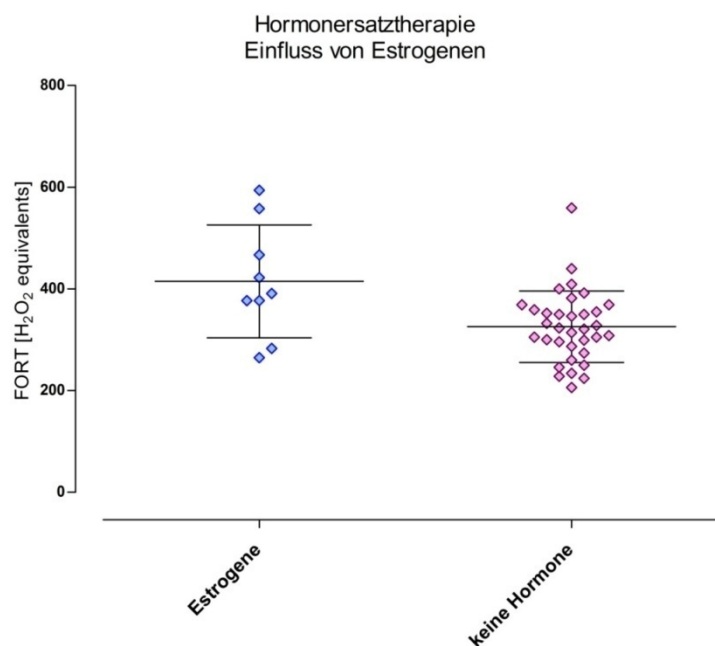


Abbildung 30 Hormonersatztherapie und der Einfluss von Estrogenen

Im Vergleich zu Frauen ohne Hormoneinnahme kann bei Probandinnen, die eine systemische Estrogen-Monotherapie oder Estrogenen-Gestagenen-Kombinationstherapie erhalten, keine Erniedrigung der FORT-Werte gefunden werden. Die durchschnittlichen Werte der Hormongruppe liegen mit 414.9 ± 37.01 FORT- Units ($N = 9$) sogar höher als die Werte der hormonfreien Gruppe ($MW \pm SEM = 325.6 \pm 12.03$, $N = 34$) ($P = 0,0048$, $t=2.984$ $df=41$, $R^2 = 0,1784$).

5.1.3 Substitution mit Schilddrüsenhormonen

Zur Therapie der Hyperthyreose gibt es Präparate mit Levothyroxin T4 alleine (*Euthyrox®*, *L-Thyroxin®* oder *Thyrex®*) oder Präparate in Kombination mit Liothyronin T3 (*Combithyrex®*). Das inaktive T4 kann in der Peripherie zum aktiven T3 umgewandelt werden. Da durch Kombinationspräparate unerwünscht hohe Plasmaspiegelspitzen entstehen, wird heute bevorzugt eine Monotherapie mit Levothyroxin verschrieben.

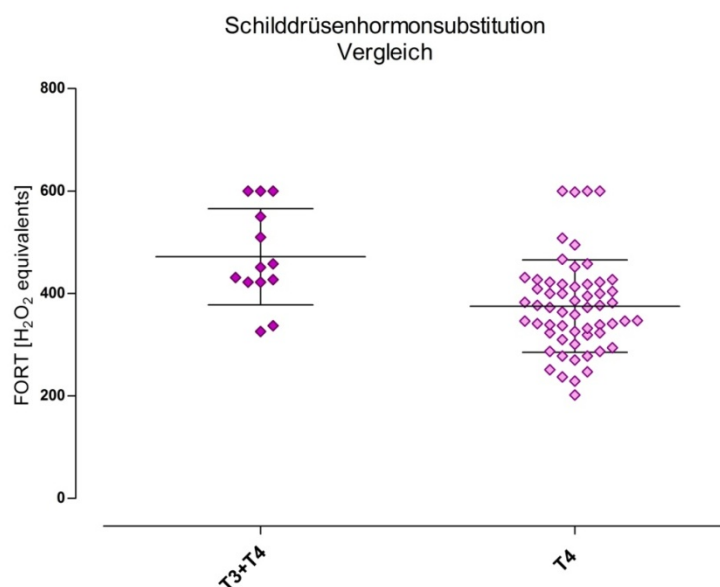


Abbildung 31 Levothyroxin T4 alleine oder in Kombination mit Liothyronin T3

Im Vergleich von Kombinationspräparaten ($MW \pm SEM = 471.8 \pm 26.01$, $N = 13$) mit T4-Monotherapie ($MW \pm SEM = 375.3 \pm 11.84$, $N = 58$) zeigt sich ein signifikanter Unterschied im Einfluss auf die FORT-Werte ($P = 0,0009$, $t = 3.465$ $df = 69$, $R^2 = 0,1482$).

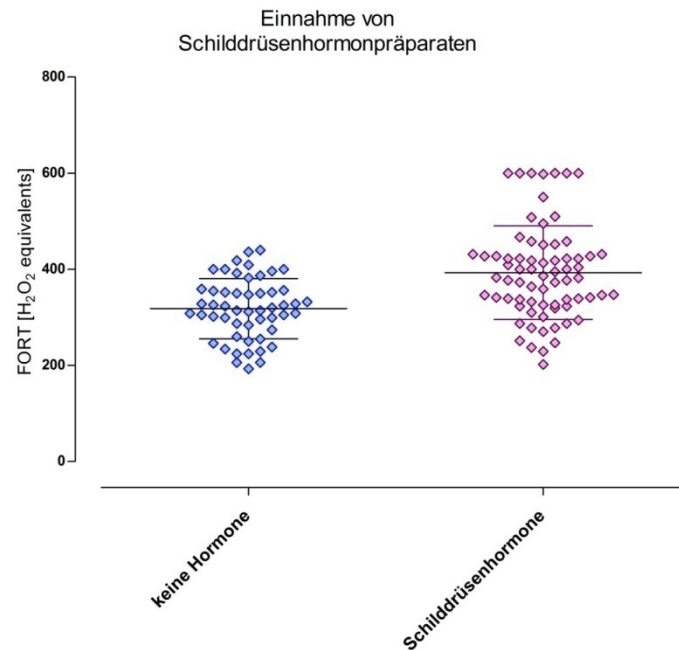


Abbildung 32 Schilddrüsenhormonsubstitution im Vergleich zu keiner Hormoneinnahme

Frauen, die Schilddrüsenpräparate einnehmen, weisen einen Mittelwert von 393.0 ± 11.59 FORT Units auf ($N = 71$). Der durchschnittliche Wert in der Referenzgruppe ohne Hormoneinnahme liegt bei 318.0 ± 8.704 FORT Units ($N = 52$). FORT-Werte der ersten Gruppe sind deutlich höher ($P < 0.0001$, $t = 4.850$ $df = 121$, $R^2 = 0,1628$).

FORT-Werte steigen mit dem Alter. Deshalb werden Probandinnen, die Schilddrüsenhormone einnehmen, in 3 Altersgruppen eingeteilt.

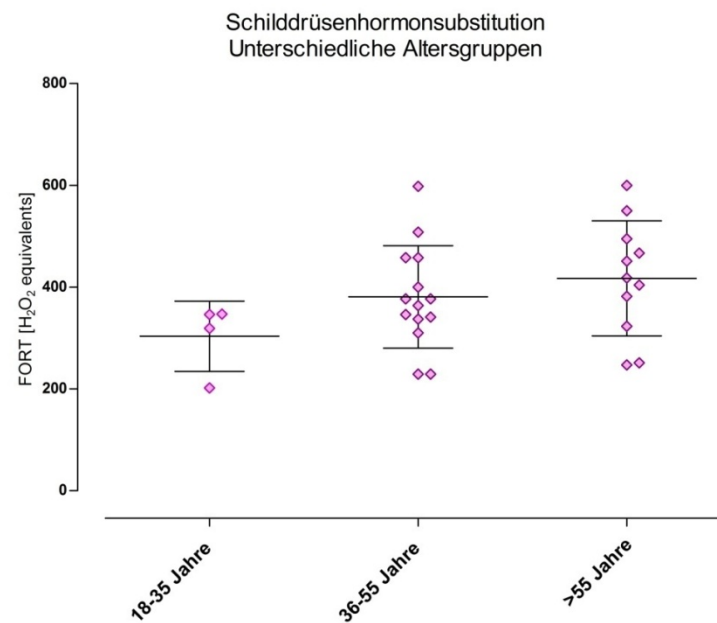


Abbildung 33 Schilddrüsenhormonsubstitution Unterschiedliche Altersgruppen

Zwar zeigen die FORT-Werte die Tendenz mit dem Alter anzusteigen, jedoch besteht kein signifikanter Unterschied zwischen den einzelnen Altersgruppen ("One-way analysis of variance" $P = 0,1836$, $R^2 = 0,1222$). (18-35 Jahre: 303.5 ± 34.45 , $N=4$ / 36-55 Jahre; 380.9 ± 26.91 , $N=14$ / >55 Jahre: 417.1 ± 34.06 , $N=11$)

Präparate mit Levothyroxin T4 stehen in unterschiedlichen Dosierungen zur Verfügung.

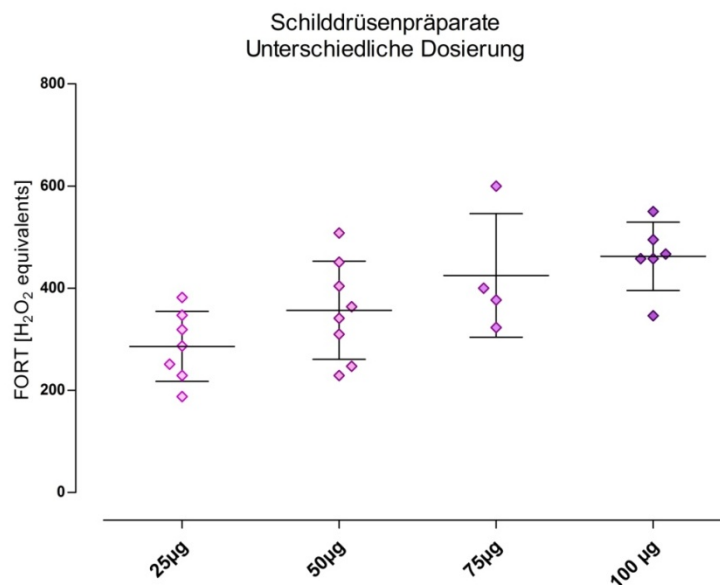


Abbildung 34 Unterschiedliche Dosierungen von Levothyroxin T4

Abbildung 35

Mit Steigerung der T4-Dosis steigen auch die Stresswerte im Blut an. Frauen, die 25 µg T4 erhalten ($MW \pm SEM = 286.1 \pm 25.87$, $N = 7$), zeigen niedrigere FORT-Werte als Frauen, die 75 µg T4 einnehmen ($MW \pm SEM = 425.0 \pm 60.52$, $N = 4$) ($P = 0,0352$, $t=2.476$ $df=9$, $R^2 = 0,4051$), und noch viel niedrigere Werte als Frauen, die 100 µg T4 erhalten ($MW \pm SEM = 450.0 \pm 25.87$, $N = 6$) ($P = 0,0007$, $t=4.676$ $df=11$, $R^2 = 0,6653$). Es zeigt sich jedoch gegenüber Probandinnen, die 50 µg T4 einnehmen ($MW \pm SEM = 356.8 \pm 34$, $N = 8$), kein eindeutiger Unterschied ($P = 0,1307$, $t=1.613$ $df=13$, $R^2 = 0,1668$). Die Einnahme einer Dosis von 75 µg T4 anstelle von 50 µg ($P = 0,3104$, $t=1.068$ $df=10$, $R^2 = 0,1025$), wie auch einer Dosis von 75 µg anstelle von 100 µg ($P = 0,5430$, $t=0.6353$ $df=8$, $R^2 = 0,04803$), zeigt keine signifikante Erhöhung der FORT-Werte. Probandinnen, die 50 µg T4 verabreicht bekommen, haben jedoch niedrigere Werte als Frauen, die 100 µg zu sich nehmen ($P = 0,0407$, $t=2.294$ $df=12$, $R^2 = 0,3048$).

Männer weisen deutlich niedrigere FORT-Werte auf als Frauen. Auch bei Männern unter Schilddrüsenhormonsubstitution ($MW \pm SEM = 273.1 \pm 13.52$, $N = 17$) zeigt sich eine deutlich niedrigere Stressbelastung als für Frauen ($MW \pm SEM = 393.0 \pm$

11.59, N = 71), die Schilddrüsenhormone einnehmen ($P < 0.0001$, $t = 4.860$ $df = 86$, $R^2 = 0,2155$).

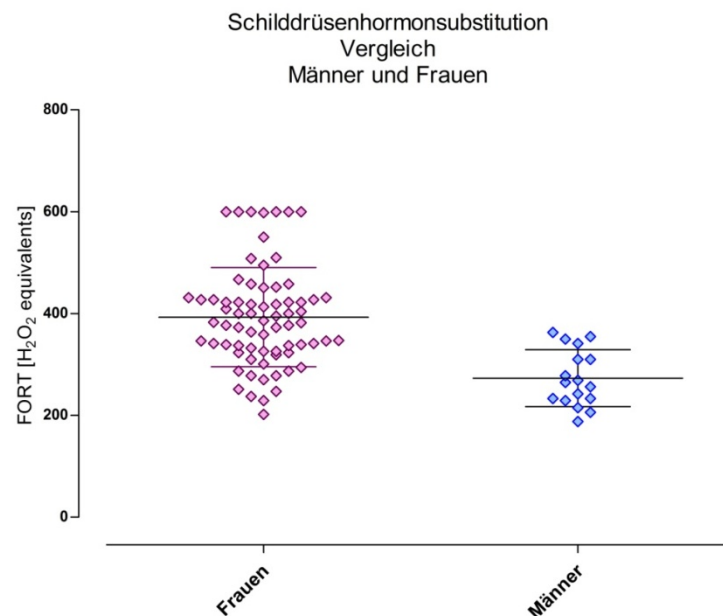


Abbildung 36 Schilddrüsenhormonsubstitution: Vergleich Männer und Frauen

5.1.4 Testosteronsupplementierung

Männer erhalten eine Testosteronsupplementierung, wenn neben einem erniedrigten Blutspiegel auch folgende Beschwerden auftreten:

- Hitzewallungen
- Leistungsabfall
- Stimmungsschwankungen
- Libidoverlust
- Verlust von Muskel- oder Knochenmasse
- verstärktem Fettansatz am Bauch

Um einen Mangel an Testosteron auszugleichen gibt es die Möglichkeit ein testosteronhaltiges Gel auf die Haut (Oberarme, Bauch oder Oberschenkel) aufzutragen.

Männer, die *Testogel*® (25 bzw. 50 mg Testosteron) anwenden (MW $\pm$ SEM= 247.7 $\pm$ 21.07 N=3), zeigen nicht signifikant höhere Werte als Männer, die keine Hormone einnehmen (MW $\pm$ SEM= 262.2 $\pm$ 4.944 N=159) (P = 0,6878, t=0.4026 df=160 R² = 0,001012).

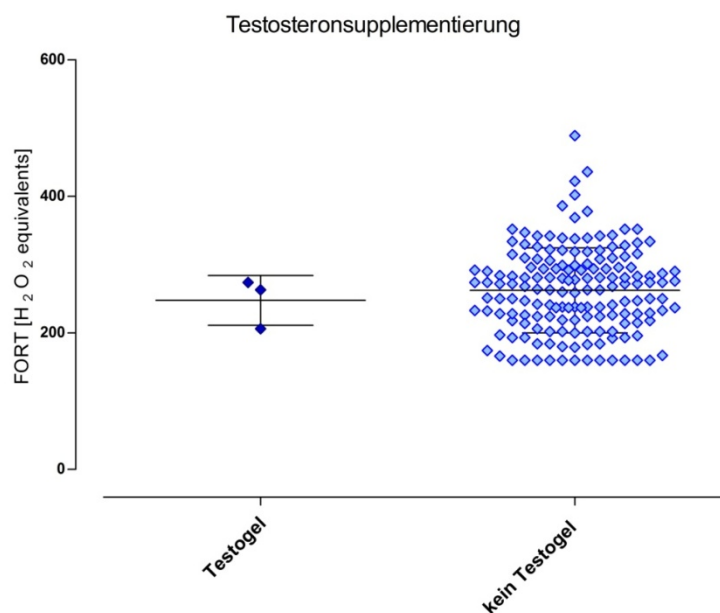


Abbildung 37 Testosteronsupplementierung

5.1.5 Vergleich von Hormonpräparaten unterschiedlicher Zusammensetzung

Bei einer Gegenüberstellung von Frauen, die Schilddrüsenhormonpräparate einnehmen (MW $\pm$ SEM= 373.5 $\pm$ 24.04, N = 22), und Frauen, die weibliche Steroidhormone substituieren (MW $\pm$ SEM= 390.7 $\pm$ 22.38, N = 22), kann gezeigt werden, dass kein signifikanter Unterschied in der Radikalbelastung besteht (P = 0,6036, t=0.5231 df=42, R² = 0,006473). Mittelwerte von Frauen, die sowohl

Schilddrüsenhormone, als auch weibliche Steroidhormone substituieren, liegen bei 364.6 ± 38.33 FORT Units ($N = 5$) und damit nicht signifikant anders als bei Frauen, die nur Schilddrüsenpräparate einnehmen ($P = 0,8696$, $t=0.1658$ $df=25$, $R^2 = 0,001099$) bzw. sich nur unter Hormonersatztherapie in der Menopause befinden ($P = 0,6101$, $t=0.5163$ $df=25$, $R^2 = 0,01055$).

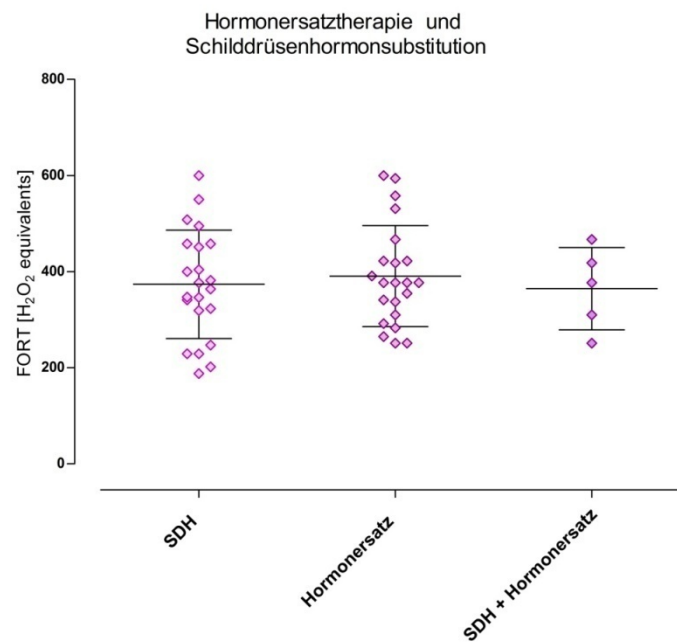


Abbildung 38 Vergleich Hormonersatztherapie und Schilddrüsenhormonsubstitution

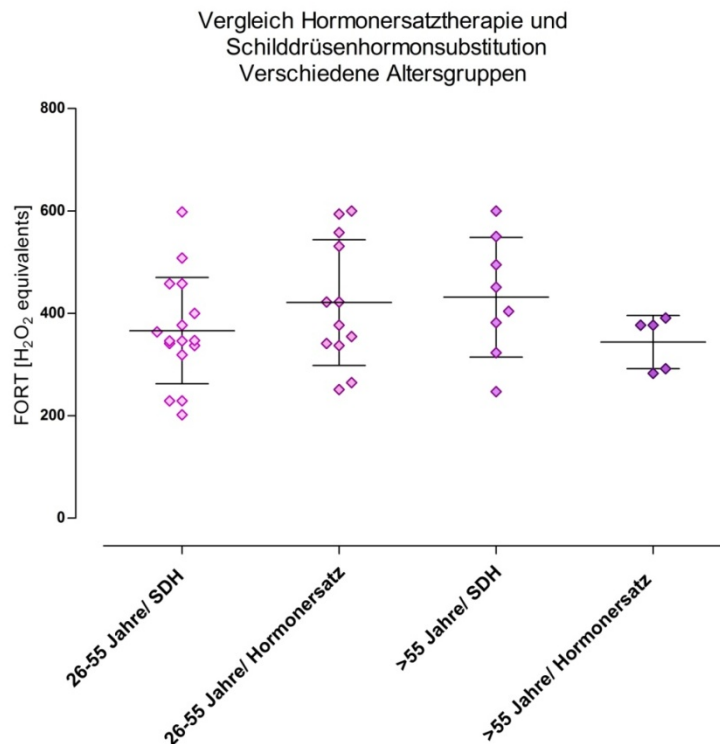


Abbildung 39 Hormonersatztherapie und
Schilddrüsenhormonsubstitution/Unterschiedliche Altersgruppen

Bei einem Vergleich der von Schilddrüsenhormonsubstitution zu Hormonersatz ergab sich in den Altersgruppen folgendes:

- 26 bis 55 Jahre: Schilddrüsenhormonsubstitution ($MW \pm SEM = 366.2 \pm 25.94$ $N=16$) gegen Hormonersatztherapie ($MW \pm SEM = 421.1 \pm 35.44$ $N=12$) ($P = 0,2114$, $t=1.281$ $df=26$, $R^2 = 0,05939$)
- Älter als 55 Jahre: Schilddrüsenhormonsubstitution ($MW \pm SEM = 431.5 \pm 41.38$ $N=8$) gegen Hormonersatztherapie ($MW \pm SEM = 344.0 \pm 23.25$ $N=5$) ($P = 0,1474$, $t=1.559$ $df=11$, $R^2 = 0,1809$)

Frauen, die Schilddrüsenhormone substituieren ($MW \pm SEM = 373.5 \pm 24.04$, $N=22$), haben signifikant niedrigere FORT-Werte als Frauen, die hormonell verhüten ($MW \pm SEM = 499.6 \pm 9.600$, $N=119$) ($P < 0.0001$, $t=5.125$ $df=139$, $R^2 = 0,1589$). Bei Frauen, die Schilddrüsenhormone einnehmen und hormonell verhüten ($MW \pm SEM = 513.5 \pm 54.40$, $N=6$), liegen die FORT-Werte höher, als bei

Frauen unter Schilddrüsen substitution, die keine Kontrazeptiva einnehmen ($P = 0,0153$, $t=2.598$ $df=26$, $R^2 = 0,2060$). Es hat keinen Einfluss auf Frauen unter Kontrazeption, wenn zusätzlich ein Schilddrüsenhormon substituiert wird ($P = 0,7542$, $t=0.3138$ $df=123$, $R^2 = 0,0007998$).

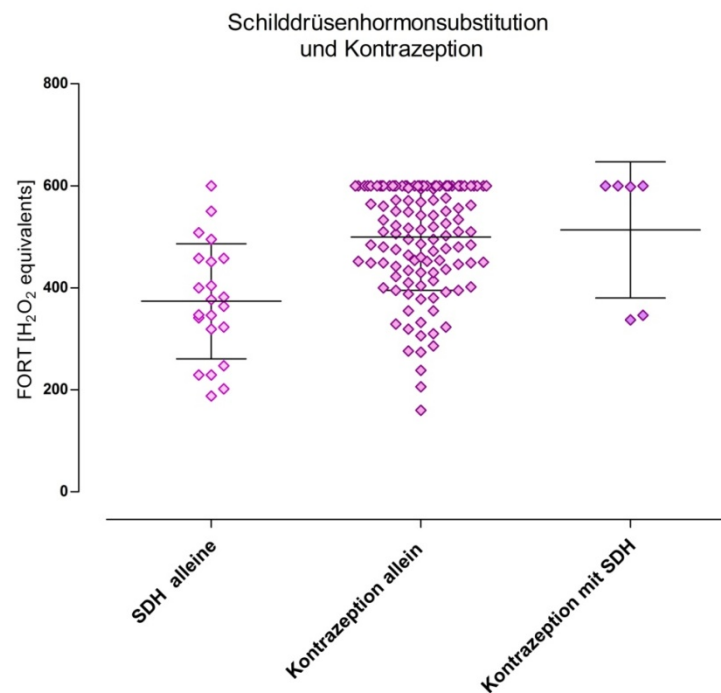


Abbildung 40 Vergleich Hormonelle Verhütung und Schilddrüsenhormonsubstitution

Bei einem Vergleich von Probandinnen unter Hormonersatztherapie ($MW \pm SEM = 390.7 \pm 22.38$, $N = 22$) mit Frauen, die mit Hormonen verhüten ($MW \pm SEM = 514.4 \pm 18.98$, $N = 33$), zeigen sich deutlich höhere Werte für die zweite Gruppe ($P < 0,0001$, $t=4.181$ $df=53$, $R^2 = 0,2480$).

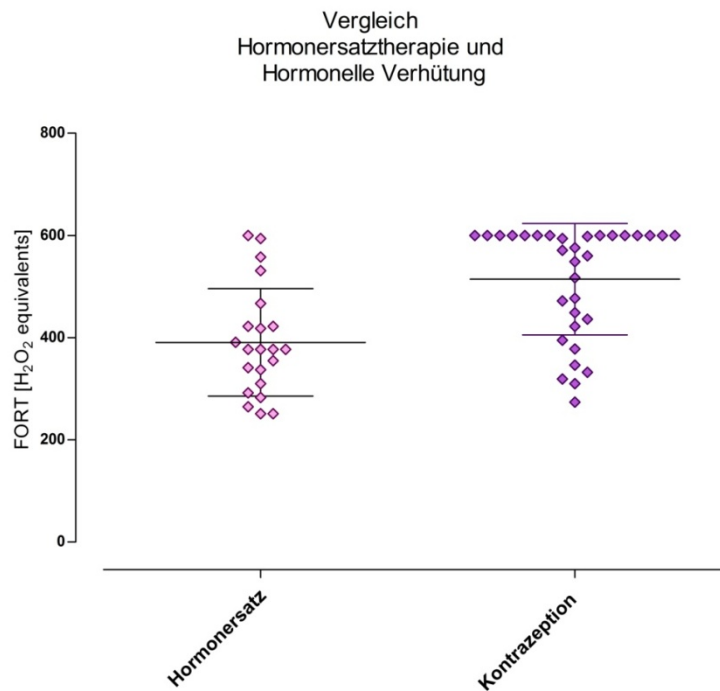


Abbildung 41 Vergleich Hormonersatztherapie und Hormonelle Verhütung

Betrachtet man nur die systemische Applikation, so ergeben sich keine signifikanten Unterschiede bei den beiden Gruppen:

- Depotformen: Hormonersatz ($MW \pm SEM = 386.3 \pm 43.32$, $N = 4$) im Vergleich zu Kontrazeption ($MW \pm SEM = 443.8 \pm 30.54$, $N = 18$): kein signifikanter Unterschied ($P = 0,4116$, $t = 0.8386$ $df = 20$, $R^2 = 0,03397$)
- Perorale Applikation: Hormonersatz ($MW \pm SEM = 463.3 \pm 43.49$, $N = 8$) im Vergleich zu Kontrazeption ($MW \pm SEM = 502.6 \pm 10.69$, $N = 89$): kein signifikanter Unterschied ($P = 0,3014$, $t = 1.039$ $df = 95$, $R^2 = 0,01124$)

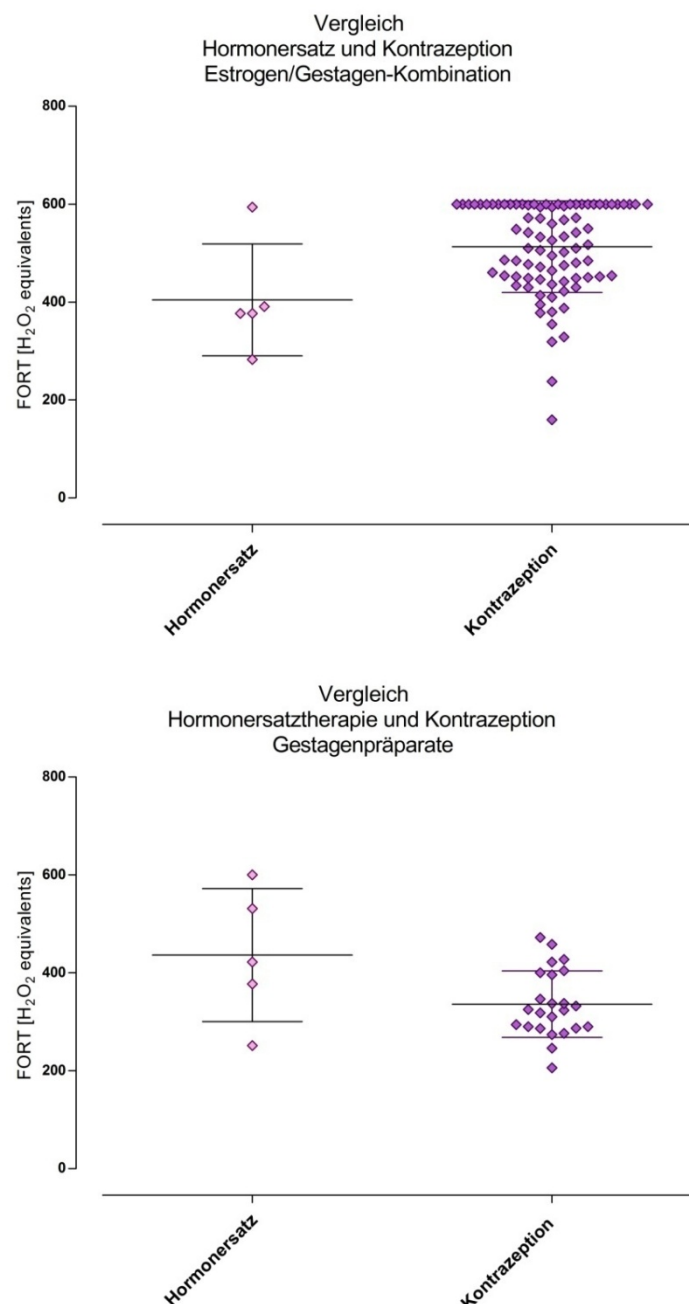


Abbildung 42 Gegenüberstellung Hormonersatztherapie und Hormonelle
Verhütung: Systemische Applikation

Die systemisch Verabreichung von Gestagen-Estrogen-Kombinationen bewirkt bei der Gruppe unter Hormonersatztherapie ($MW \pm SEM = 404.4 \pm 51.17$, $N = 5$) niedrigere Werte als bei der Kontrazeptions-Gruppe ($MW \pm SEM = 513.0 \pm 10.21$, $N = 84$) ($P = 0,0146$, $t = 2.492$ $df = 87$, $R^2 = 0,06664$). Wird jedoch ein reines Gestagenpräparat verabreicht, liegen die Werte bei Frauen unter

Hormonersatztherapie ($MW \pm SEM = 436.2 \pm 60.75$, $N = 5$) höher ($P = 0,0186$, $t = 2.505$ $df = 27$, $R^2 = 0,1886$) als bei Frauen, die hormonell verhüten ($MW \pm SEM = 335.7 \pm 13.87$ $N = 24$).

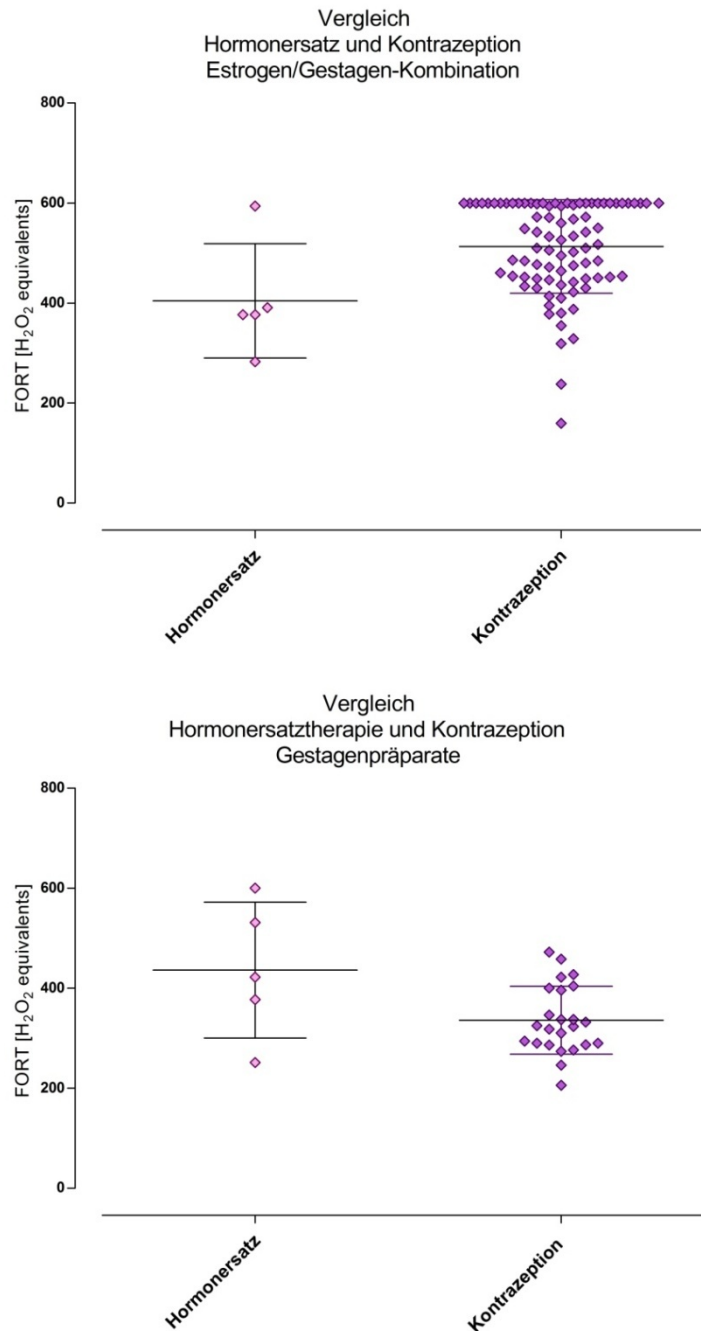


Abbildung 43 Gegenüberstellung Hormonersatztherapie und Hormonelle Verhütung: Hormonkomponenten

5.1.6 Einfluss von Medikamenteneinnahme auf den Oxidativen Stress

Viele Probandinnen nehmen zusätzlich zu einem Hormonpräparat ein anderes Arzneimittel ein.

Bei Probandinnen, die zusätzlich zu einer Hormonsubstitution ein anderes Medikament ($MW \pm SEM = 433.4 \pm 28.46$, $N = 14$) einnehmen, sind die Radikalwerte etwas höher als bei Frauen mit alleiniger Hormoneinnahme ($MW \pm SEM = 312.4 \pm 17.61$, $N = 7$) ($P = 0,0104$, $t=2.844$ $df=19$, $R^2 = 0,2986$).

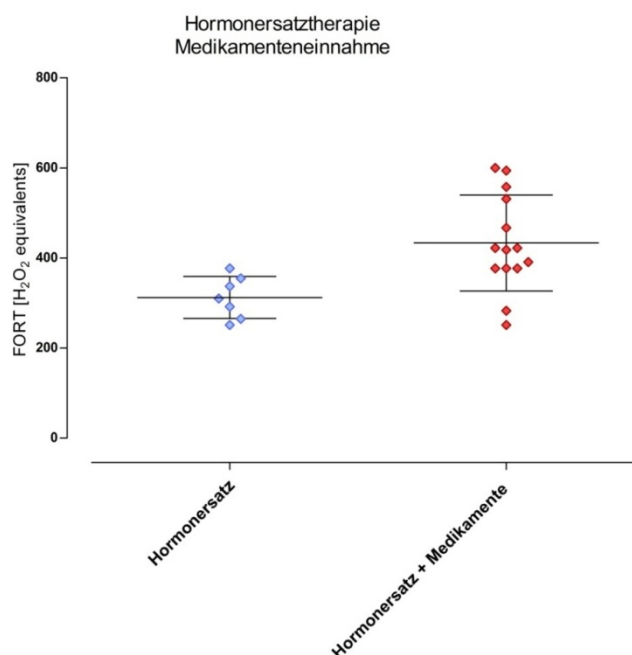


Abbildung 44 Hormonersatztherapie und zusätzliche Medikamenteneinnahme

Es ergibt sich kein signifikanter Unterschied ($P = 0,4223$, $t=0.8171$ $df=23$, $R^2 = 0,02821$) in den FORT-Werten bei einem Vergleich der Referenzgruppe, die nur eine Schilddrüsenhormonsubstitution erhält ($MW \pm SEM = 360.3 \pm 40.42$, $N = 6$), mit der Gruppe, die zusätzlich andere Medikamente einnimmt ($MW \pm SEM = 401.5 \pm 25.22$, $N = 19$).

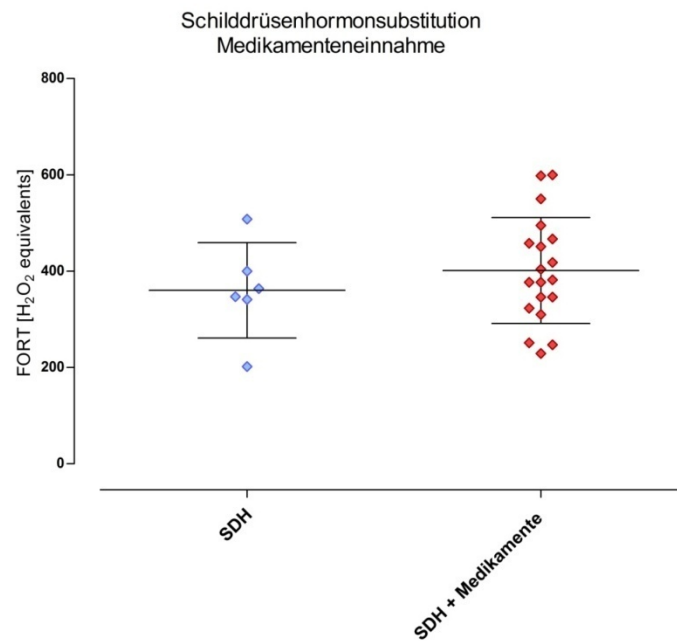


Abbildung 45 Schilddrüsen substitutionstherapie und zusätzliche
Medikamenteneinnahme

Es besteht ein Unterschied ($P = 0,0223$, $t=2.318$ $df=108$, $R^2 = 0,04740$) in den FORT-Werten zwischen der Referenzgruppe, die nur hormonell verhütet ($MW \pm SEM = 511.5 \pm 9.091$, $N = 89$) zur Gruppe, die zusätzlich andere Medikamente einnimmt ($MW \pm SEM = 558.5 \pm 15.91$, $N = 21$).

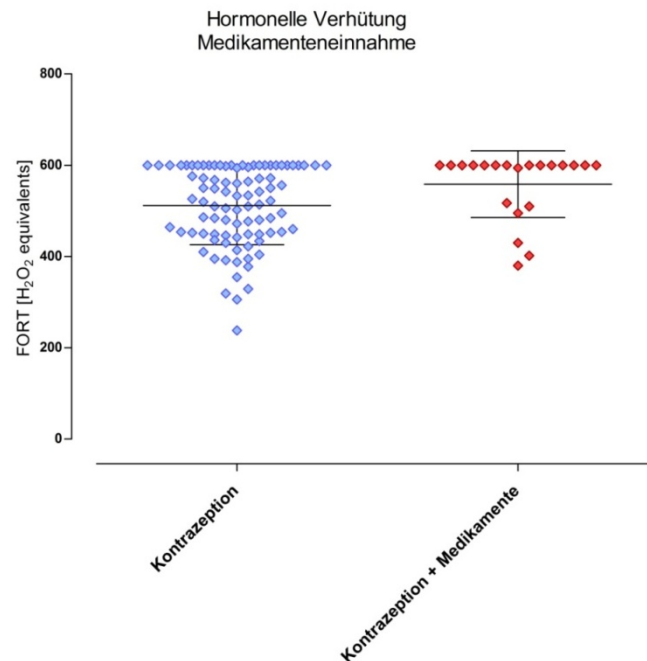


Abbildung 46 Hormonelle Verhütung und zusätzliche Medikamenteneinnahme

5.1.7 Entzündung und der Einfluss auf den Oxidativen Stress

Frauen unter Hormonersatztherapie, die an einer Entzündung leiden ($MW \pm SEM = 390.4 \pm 43.81$, $N=8$), zeigen nicht signifikant höhere Werte als Frauen, die nur weibliche Steroidhormone einnehmen ($MW \pm SEM = 367.2 \pm 22.64$, $N=12$). ($P = 0,6125$, $t=0.5155$ $df=18$, $R^2 = 0,01455$).

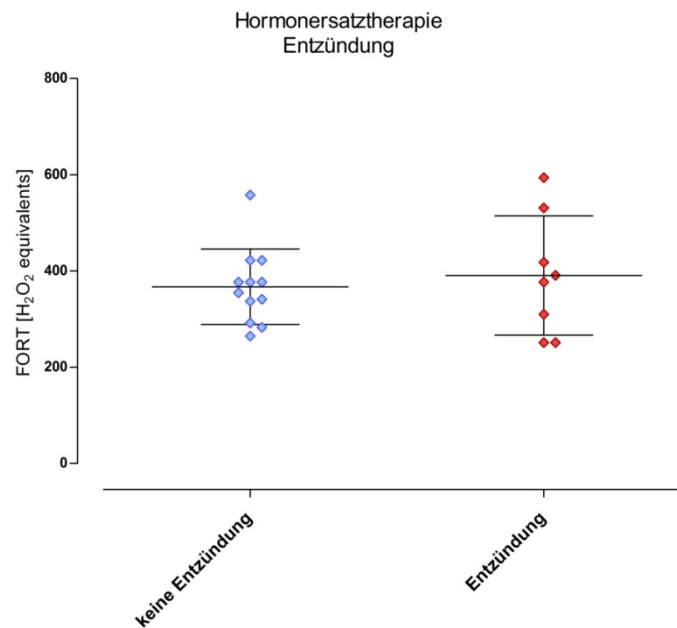


Abbildung 47 Hormonersatztherapie und der Einfluss einer Entzündung

Frauen, die Schilddrüsenhormone einnehmen und gleichzeitig an einer Entzündung leiden (MW± SEM =421.7 ± 34.56 N=10), haben höhere FORT-Werte als Frauen unter Schilddrüsenhormonsubstitution, die gesund sind (MW± SEM =338.5 ± 19.17, N=15) (P = 0,0326, t=2.274 df=23, R² = 0,1835).

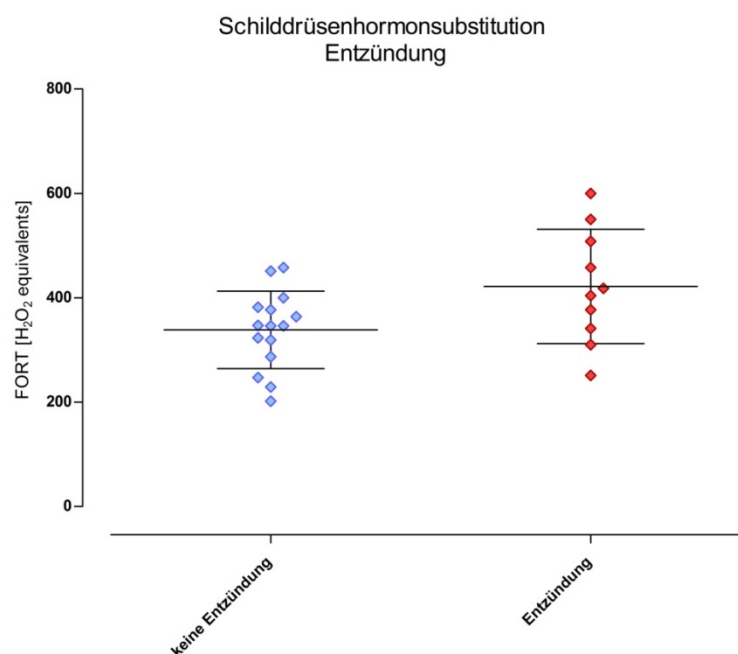


Abbildung 48 Schilddrüsenhormonsubstitution und der Einfluss einer Entzündung

Probandinnen, die hormonell verhüten und gleichzeitig an einer Entzündung leiden ($MW \pm SEM = 558.9 \pm 14.82$), haben durchschnittlich höhere FORT-Werte als Frauen, die hormonelle Verhütungsmittel einnehmen und entzündungsfrei sind ($MW \pm SEM = 519.1 \pm 8.486$) ($P = 0,0440$).

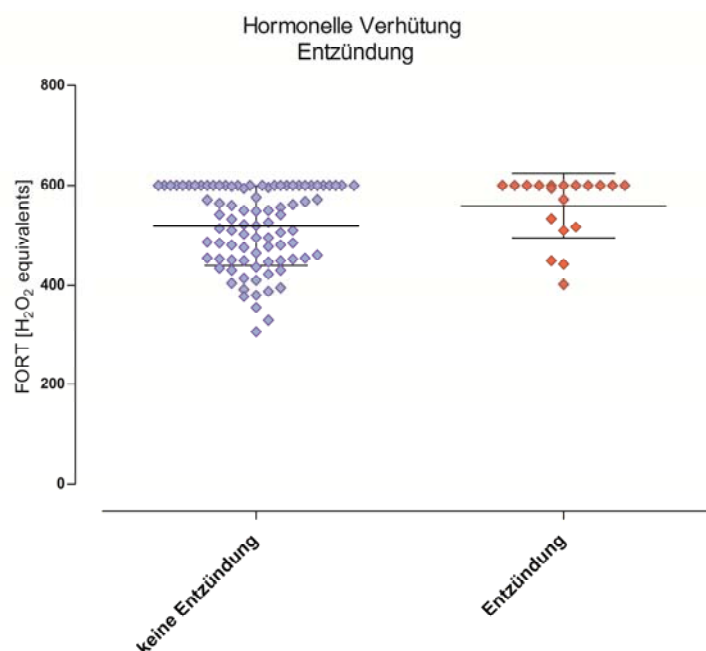


Abbildung 49 Hormonelle Verhütung und der Einfluss einer Entzündung

Es besteht ein Unterschied ($P = 0,0313$, $t=2.224$ $df=44$, $R^2 = 0,1011$) in den FORT-Werten zwischen der Gruppe an Frauen, die nur hormonell verhütet ($MW \pm SEM=507.6 \pm 16.49$ $N=38$), zur Gruppe, die zusätzlich ein Antibiotikum einnimmt ($MW \pm SEM=588.9 \pm 10.29$ $N=8$).

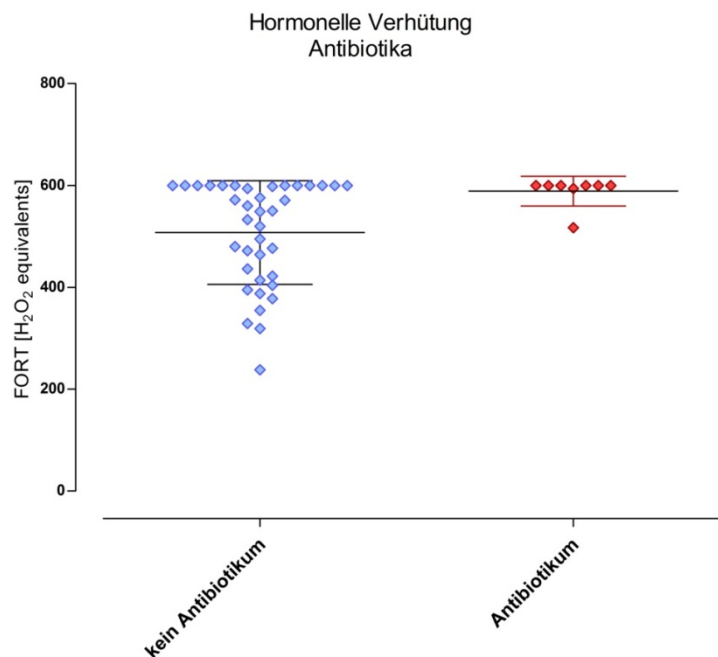


Abbildung 50 Hormonelle Verhütung und Antibiotika

5.1.8 Einfluss auf die Radikalbelastung durch Lebensführung

Sport:

Bei Frauen unter Hormonersatztherapie in der Menopause, die mehr als 3mal pro Woche Sport betreiben ($MW \pm SEM = 337.6 \pm 38.43$ $N=5$), kann gezeigt werden, dass die FORT-Werte gegenüber Frauen, die auf Sport verzichten ($MW \pm SEM = 452.6 \pm 32.95$ $N=7$) erniedrigt sind ($P = 0,0470$, $t=2.265$ $df=10$, $R^2 = 0,3391$). Im Vergleich zu Frauen ohne regelmäßigen Sport ($MW \pm SEM = 452.6 \pm 32.95$ $N=7$) hat 1 - 2malige Sportausübung pro Woche dafür keinen signifikanten Einfluss auf die Stresswerte ($P = 0,1414$, $t=1.553$ $df=15$, $R^2 = 0,1385$).

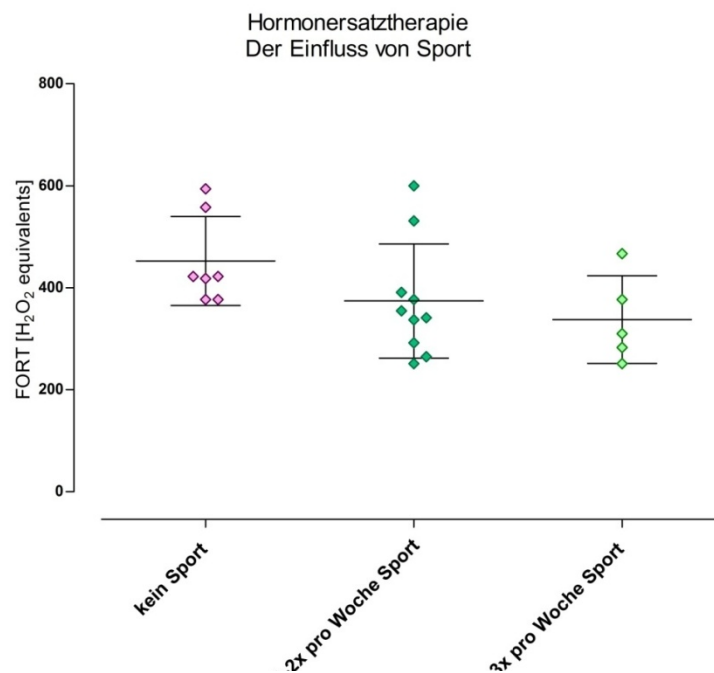


Abbildung 51 Hormonersatztherapie und der Einfluss von Sport

Frauen unter Schilddrüsen substitutionstherapie, die auf Sport verzichten (MW± SEM = 382.2 ± 25.87 N=18), zeigen nicht signifikant höhere FORT-Werte gegenüber Frauen, die mehr als 3mal (MW± SEM = 369.3 ± 35.67 N=4) ($P=0,8260$, $t=0.2228$ $df=20$, $R^2 = 0,002475$) bzw. 1 - 2mal in der Woche Sport betreiben (MW± SEM = 380.2 ± 37.44 N=5) ($P = 0,9709$, $t=0.03695$ $df=21$, $R^2 = 0,00006500$). Zwischen den 3 Vergleichsgruppen besteht kein signifikanter Unterschied im Einfluss auf den Stresswert ("One-way analysis of variance" $P = 0,9739$ $R^2 = 0,002198$).

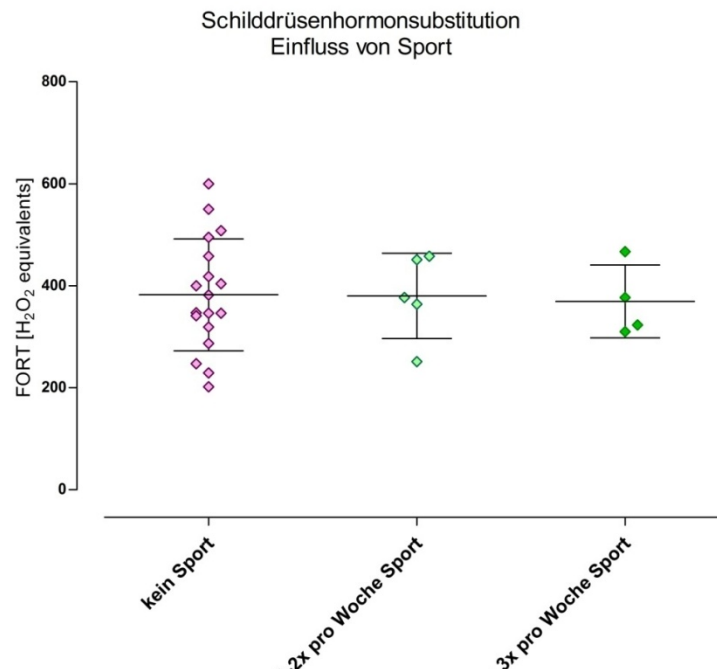


Abbildung 52 Schilddrüsenhormonsubstitution und der Einfluss von Sport

Bei Frauen, die hormonell verhüten, sind die FORT-Werte, unabhängig ob sie regelmäßig Sport treiben oder nicht, gleich stark erhöht.

- Vergleich kein Sport (MW $\pm$ SEM = 526.7 $\pm$ 11.80, N = 54) gegen 1 - 2mal/ Woche Sport (MW $\pm$ SEM = 503.8 $\pm$ 26.42, N = 20) (P = 0,3647, t=0.9122 df=72, R² = 0,01142)
- Vergleich kein Sport gegen mehr als 2mal/ Woche Sport betreibt (MW $\pm$ SEM = 532.3 $\pm$ 25.03, N = 12) (P = 0,8423, t=0.1998 df=64, R² = 0,0006235)
- Vergleich mehr als 2mal/ Woche gegen 1 – 2mal/ Woche Sport (P = 0,4750, t=0.7234 df=30, R² = 0,01714)

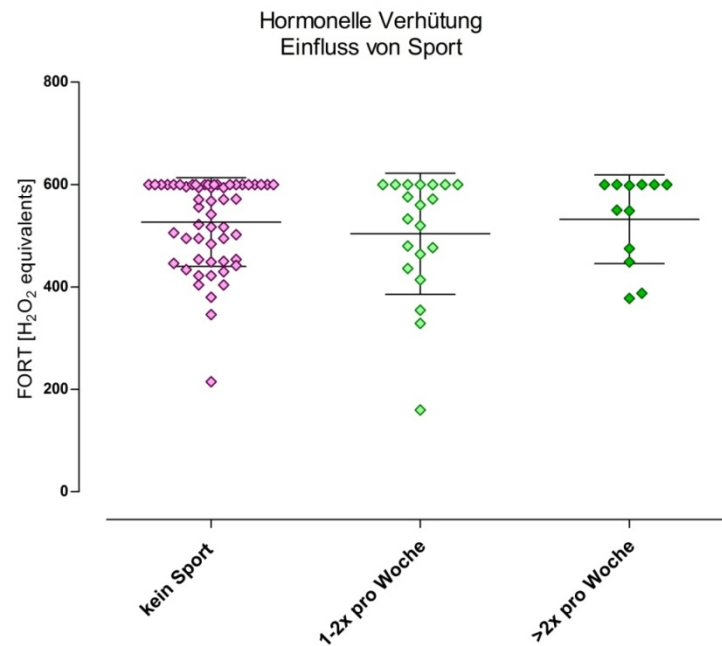


Abbildung 53 Hormonelle Kontrazeption und der Einfluss von Sport

Röntgenstrahlung, Mobiltelefon und Computer:

Bei der Gegenüberstellung von Probandinnen, die mehr als 1 Stunde pro Tag telefonieren, mit Probandinnen, die ihr Mobiltelefon weniger als 1 Stunde pro Tag nützen, zeigen sich keine signifikant unterschiedlichen Stresswerte. Dies gilt für alle drei Kollektive. [Hormonersatztherapie: >1 h/ Tag (385.3 ± 26.78 , N=15) gegen < 1h/ Tag (402.3 ± 43.50 , N=7), $P = 0,7335$, $t=0.3453$ df=20, $R^2 = 0,005927$] [Schilddrüsenhormonsubstitution: >1 h/ Tag (365.8 ± 18.56 , N=16) gegen < 1h/ Tag (416.9 ± 38.32 , N=12), $P = 0,2053$, $t=1.299$ df=26, $R^2 = 0,06096$] [Kontrazeption >1 h/ Tag (532.8 ± 8.648 , N=84) gegen < 1h/ Tag (502.0 ± 14.93 , N=23), $P = 0,0956$, $t=1.682$ df=105, $R^2 = 0,02622$]

Das Arbeiten am Computer für mehr als 4 Stunden am Tag hat bei Frauen unter Hormonersatztherapie in der Menopause und bei Hypothyreose keine Erhöhung der FORT-Werte gezeigt. [Hormonersatztherapie: >4 h/ Tag (356.8 ± 26.83 , N=9) gegen < 4h/ Tag (414.2 ± 32.23 , N=13), $P = 0,2147$, $t=1.281$ df=20, $R^2 = 0,07586$] [Schilddrüsenhormonsubstitution: >4 h/ Tag (368.8 ± 29.70 , N=9) gegen < 4h/ Tag (396.6 ± 25.72 , N=19), $P = 0,5201$, $t=0.6520$ df=26, $R^2 = 0,01609$]. Bei Frauen, die Verhütungsmittel einnehmen, hat das Arbeiten am Computer einen Einfluss auf die

FORT-Werte [>4 h/ Tag (539.5 ± 9.308 , $N=58$) gegen < 4 h/ Tag (509.6 ± 11.85 , $N=50$), $P = 0,0472$, $t=2.008$ $df=106$, $R^2 = 0,03664$].

Frauen, die vor kurzen eine Röntgenuntersuchung hatten, zeigen gegenüber der Referenzgruppe keine höheren FORT Units. Dies gilt für alle drei Kollektive.
[Hormonersatztherapie: kein Röntgen (383.0 ± 31.74 , $N=8$) gegen Röntgen (395.1 ± 30.94 , $N=14$), $P = 0,8012$, $t=0.2551$ $df=20$, $R^2 = 0,003244$]
[Schilddrüsenhormonsubstitution: kein Röntgen (364.1 ± 25.54 , $N=15$) gegen Röntgen (414.9 ± 29.90 , $N=13$) $P = 0,2045$, $t=1.301$ $df=26$, $R^2 = 0,06116$]
[Kontrazeption kein Röntgen (525.1 ± 10.37 , $N=60$) gegen Röntgen (542.2 ± 11.26 , $N=35$) $P = 0,2902$, $t=1.064$ $df=93$, $R^2 = 0,01202$]

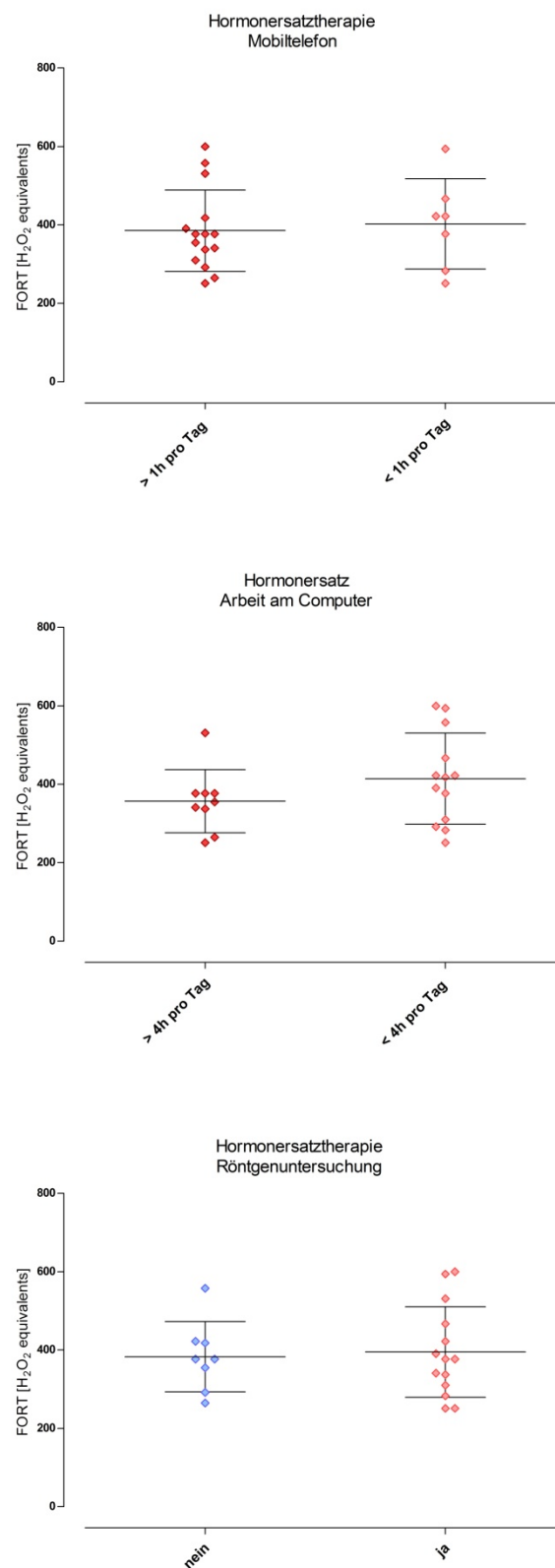


Abbildung 54 Hormonesatztherapie und der Einfluss von Mobiltelefon, Computer und Röntgenstrahlung

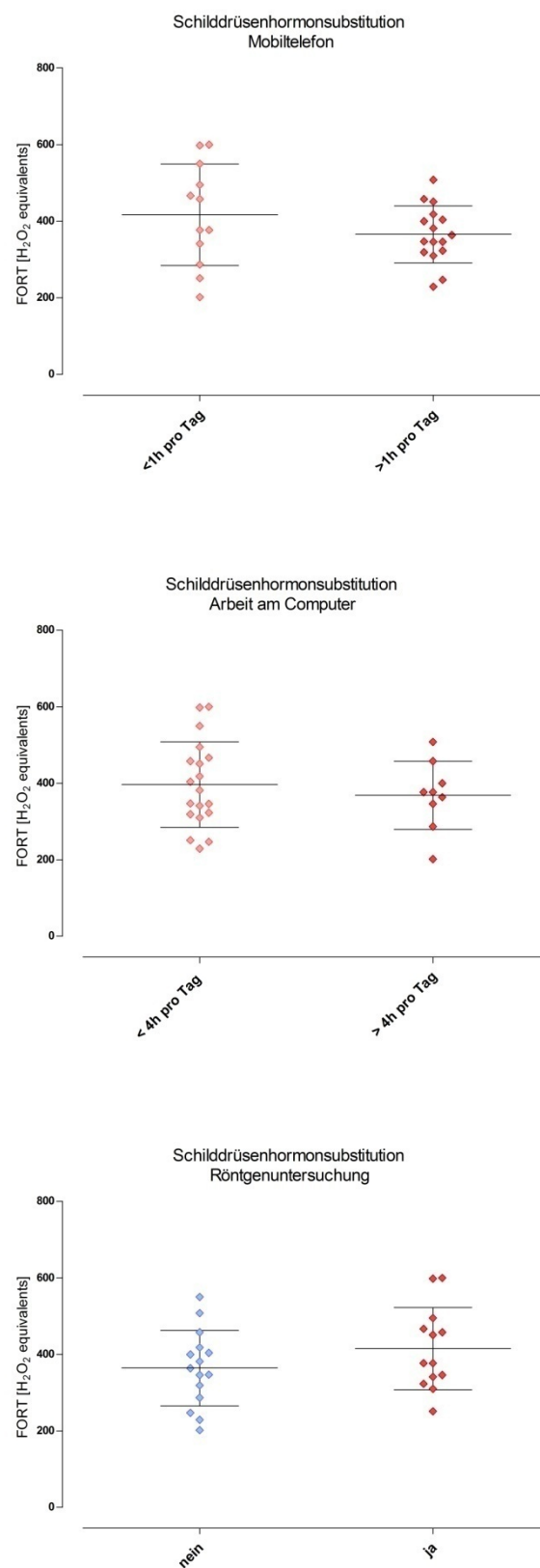


Abbildung 55 Schilddrüsenhormonsubstitution und der Einfluss von Mobiltelefon, Computer und Röntgenstrahlung

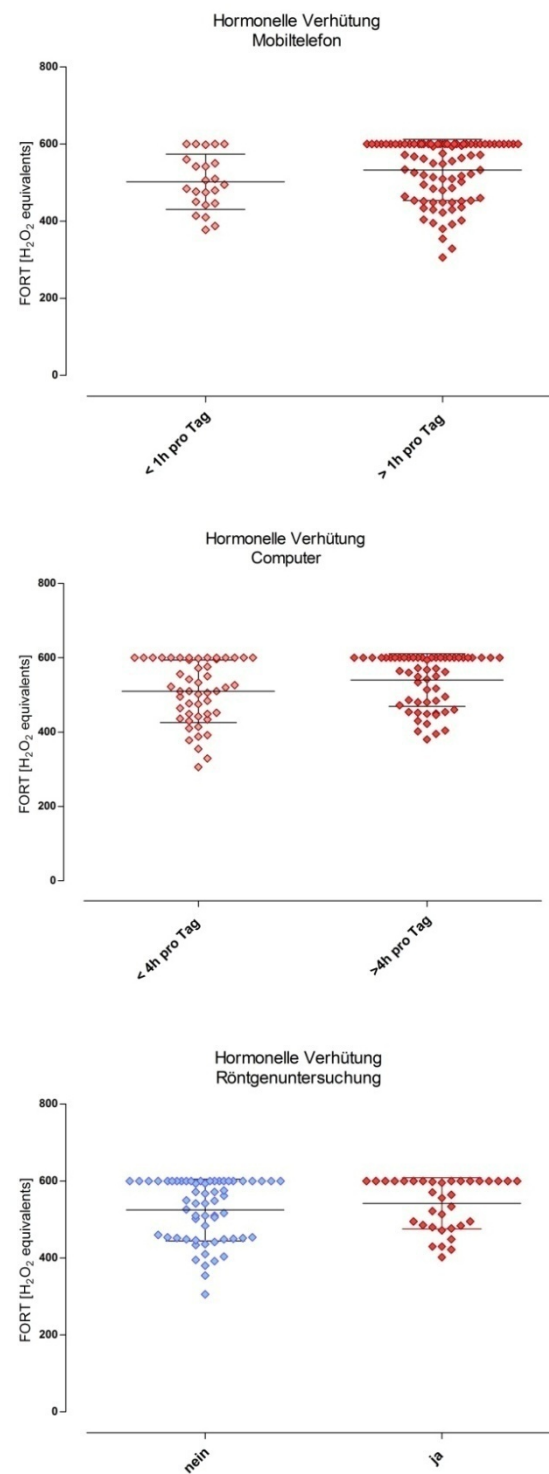


Abbildung 56 Hormonelle Verhütung und der Einfluss von Mobiltelefon, Computer und Röntgenstrahlung

Rauchen und Alkohol:

In den beiden Gruppen von Frauen, die Hormone substituieren, zeigt sowohl das Rauchen als auch regelmäßiger Alkoholkonsum () keine signifikant erhöhten FORT-Werte. [Hormonersatztherapie: kein Rauchen (387.9 ± 30.53 , $N=15$, $P = 0,7510$, $t=0.3225$ $df=17$ $R^2 = 0,006080$) gegen Rauchen (368.3 ± 18.87 , $N=4$)] [Schilddrüsenhormonsubstitution: kein Rauchen (383.6 ± 24.96 , $N=21$) gegen Rauchen (399.9 ± 27.38 , $N=7$), $P = 0,7289$, $t=0.3504$ $df=26$, $R^2 = 0,004700$] [Hormonersatztherapie: kein Alkohol (405.2 ± 33.86 , $N=13$) gegen Alkohol (369.9 ± 25.25 , $N=9$), $P = 0,4520$, $t=0.7671$ $df=20$, $R^2 = 0,02858$] [Schilddrüsenhormonsubstitution: kein Alkohol (393.4 ± 23.84 , $N=22$) gegen Alkohol (366.8 ± 30.88 , $N=6$), $P = 0,5909$, $t=0.5443$ $df=26$, $R^2 = 0,01127$]

Gleiches gilt auch für Frauen, die hormonell verhüten. Sowohl das Rauchen [Kein Rauchen (524.9 ± 10.34 , $N=58$) gegen Rauchen (520.1 ± 15.85 $N=28$), ($P = 0,7936$, $t=0.2625$ $df=84$, $R^2 = 0,0008195$), als auch der Alkoholkonsum [kein Alkohol (530.0 ± 10.26 , $N=57$) gegen Alkohol (531.2 ± 13.75 , $N=31$), $P = 0,9465$, $t=0.06729$ $df=8$, $R^2 = 0,00005264$] haben keinen Einfluss auf die FORT-Werte. Frauen unter Kontrazeption, die täglich Rotwein trinken ($M \pm SEM= 499.7 \pm 18.88$, $N = 19$), haben keine signifikant niedrigeren Werte als Frauen, die keinen regelmäßigen Rotweinkonsum angeben ($M \pm SEM= 530.0 \pm 10.26$, $N = 57$) ($P = 0,1502$, $t=1.454$ $df=74$, $R^2 = 0,02777$).

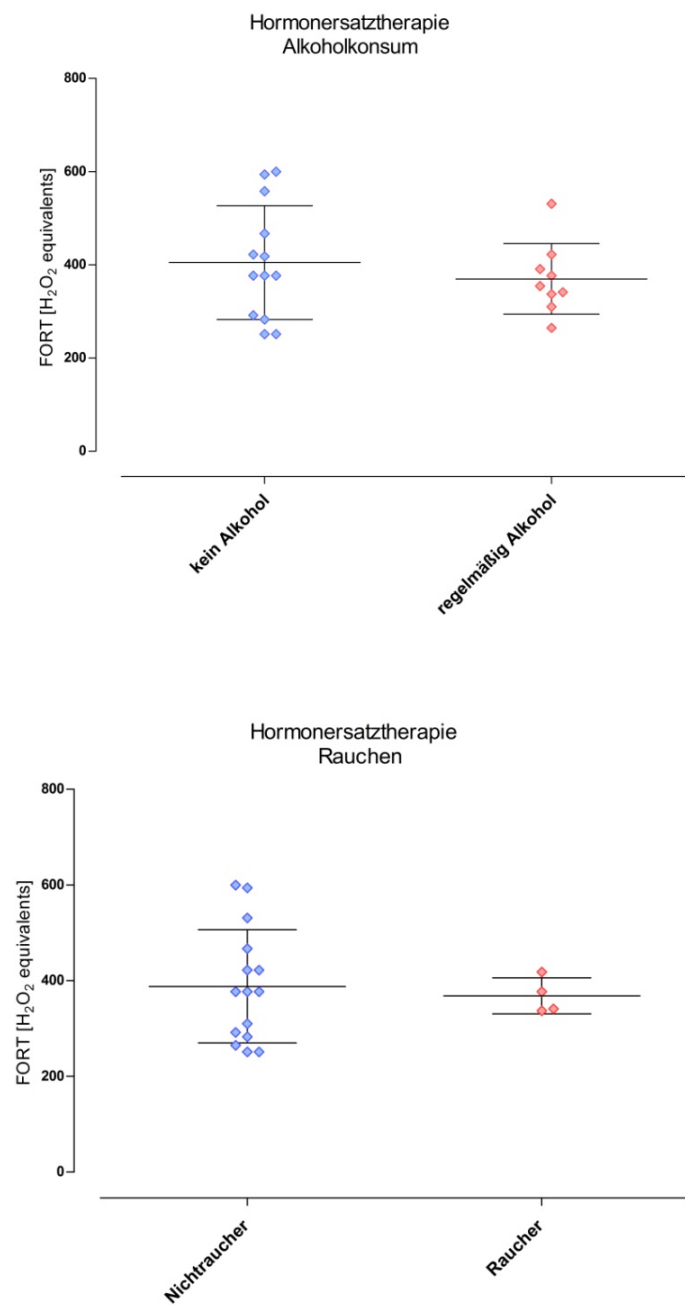


Abbildung 57 Hormonersatztherapie und der Einfluss von Rauchen und Alkohol

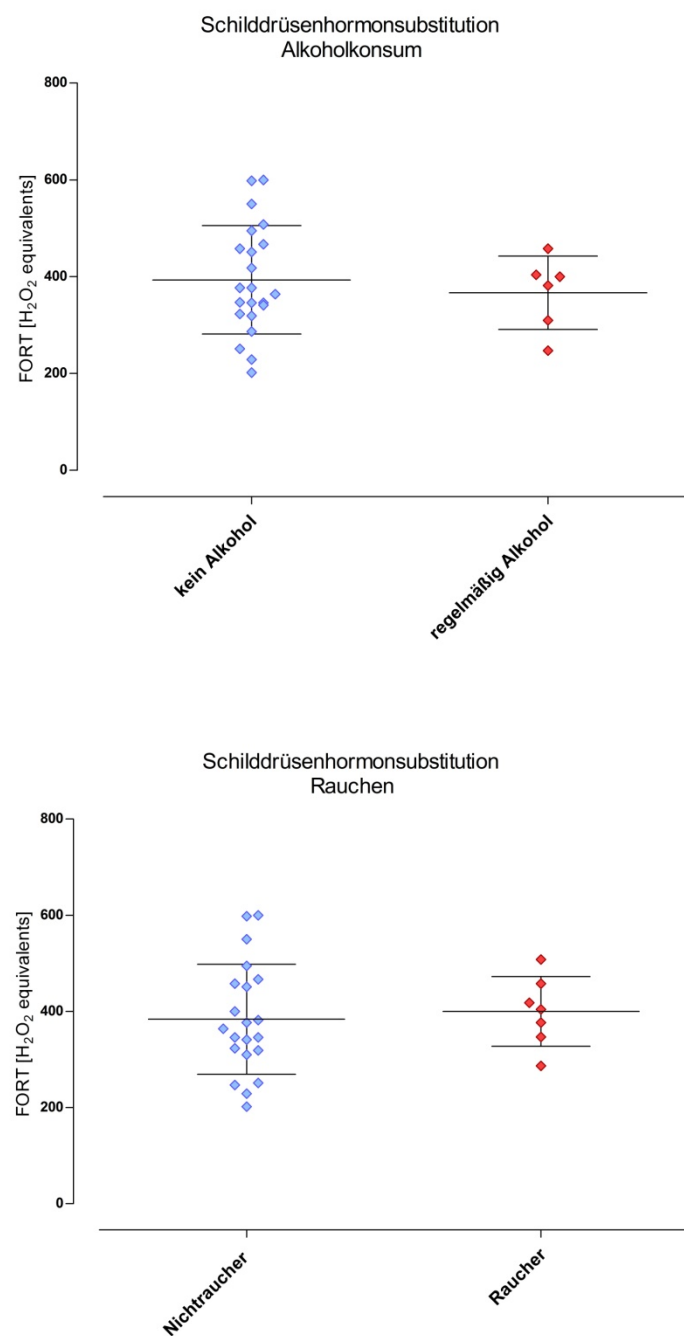


Abbildung 58 Schilddrüsenhormonsubstitution und der Einfluss von Rauchen und Alkohol

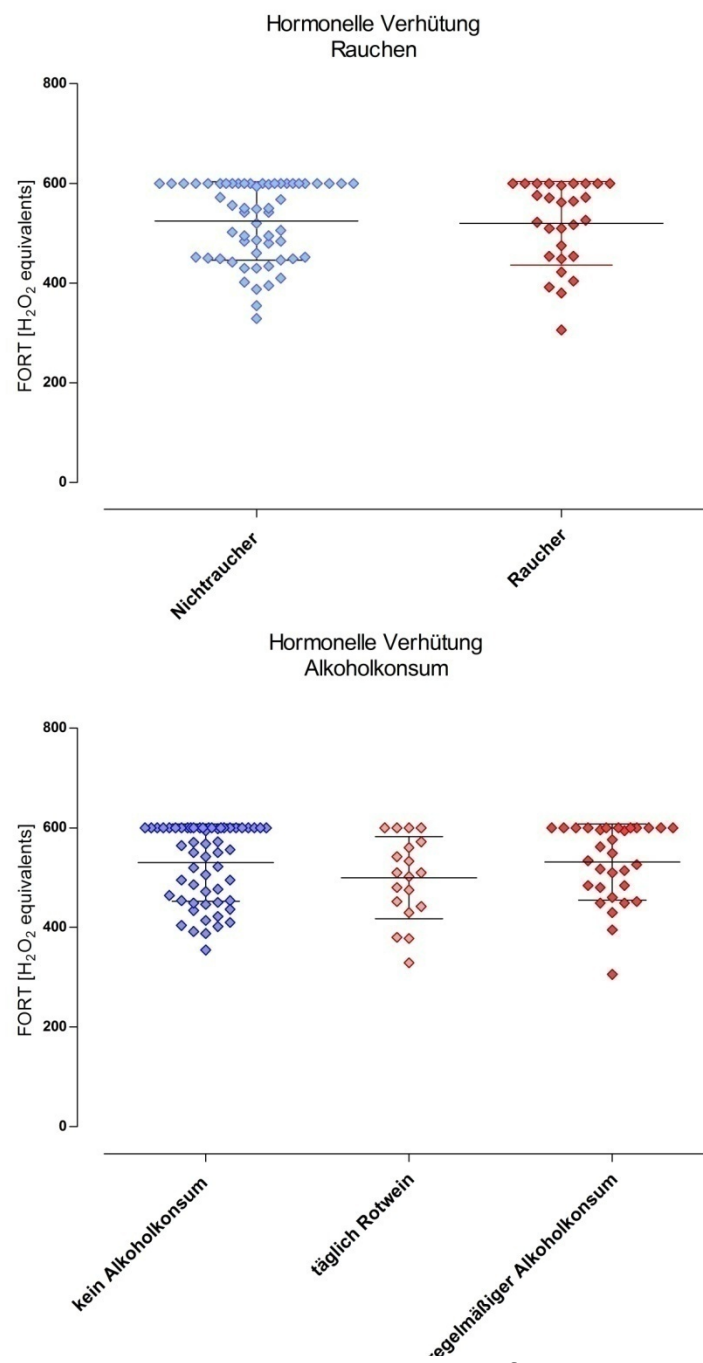


Abbildung 59 Hormonelle Verhütung und der Einfluss von Alkoholkonsum und Rauchen

5.1.9 Einfluss auf die Radikalbildung durch Ernährung

Hormonersatztherapie:

Bei Frauen unter Hormonersatztherapie, die 3mal am Tag Obst oder Gemüse essen bzw. täglich Obstsäfte trinken ($MW \pm SEM = 369.1 \pm 22.16$, $N = 18$), sind etwas niedrigere FORT-Werte zu beobachten ($P = 0,0364$, $t=2.243$ $df=20$, $R^2 = 0,2009$) als bei Frauen, die auf Obst und Gemüse verzichten ($MW \pm SEM = 488.3 \pm 53.75$, $N = 4$).

Rotwein und grüner Tee, sowie die Einnahme von Flavonoidextrakten ($MW \pm SEM = 418.1 \pm 32.33$, $N = 13$) bringt keine signifikanten Erniedrigungen der FORT-Werte bei Frauen unter Hormonersatztherapie ($MW \pm SEM = 363.8 \pm 24.38$, $N = 8$) ($P = 0,2490$, $t=1.189$ $df=19$, $R^2 = 0,06929$).

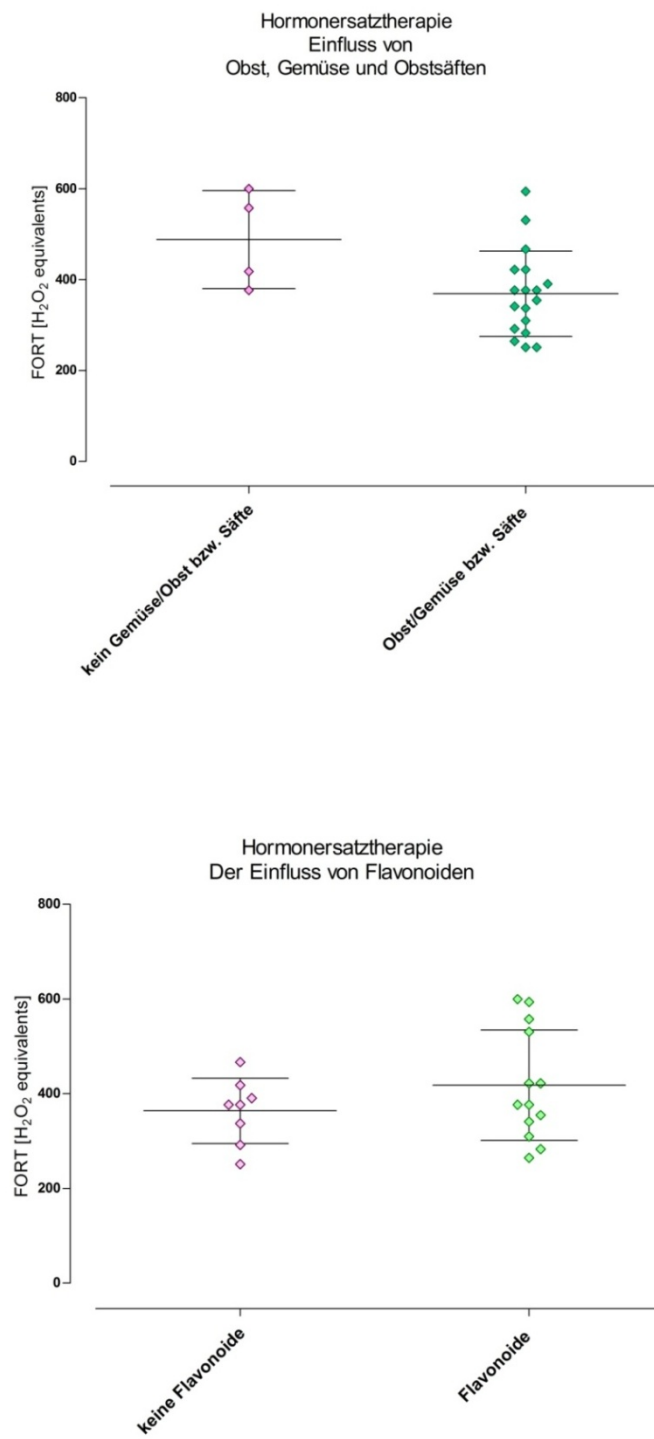


Abbildung 60 Hormonersatztherapie und der Einfluss von Ernährung

Schilddrüsenhormonsubstitution:

Frauen unter Schilddrüsenhormonsubstitutionstherapie, die nicht täglich Obst und Gemüse essen bzw. Obstsäfte trinken ($MW \pm SEM = 442.3 \pm 34.18$, $N = 8$), sind die FORT-Werte höher ($P = 0,0285$, $t=2.325$ $df=25$ $R^2 = 0,1778$), als bei Frauen, die 3mal am Tag Obst oder Gemüse bzw. Obstsäfte konsumieren ($MW \pm SEM = 353.6 \pm 20.16$, $N = 19$).

Auch bei Probandinnen, die Schilddrüsenhormone substituieren, ist kein signifikanter Unterschied zwischen der Gruppe, die täglich Rotwein und grünen Tee trinkt ($MW \pm SEM = 371.3 \pm 30.37$, $N = 6$) und der Referenzgruppe ($MW \pm SEM = 383.0 \pm 23.02$, $N = 24$) ($P = 0,8122$, $t=0.2399$ $df=28$, $R^2 = 0,002051$) festzustellen.

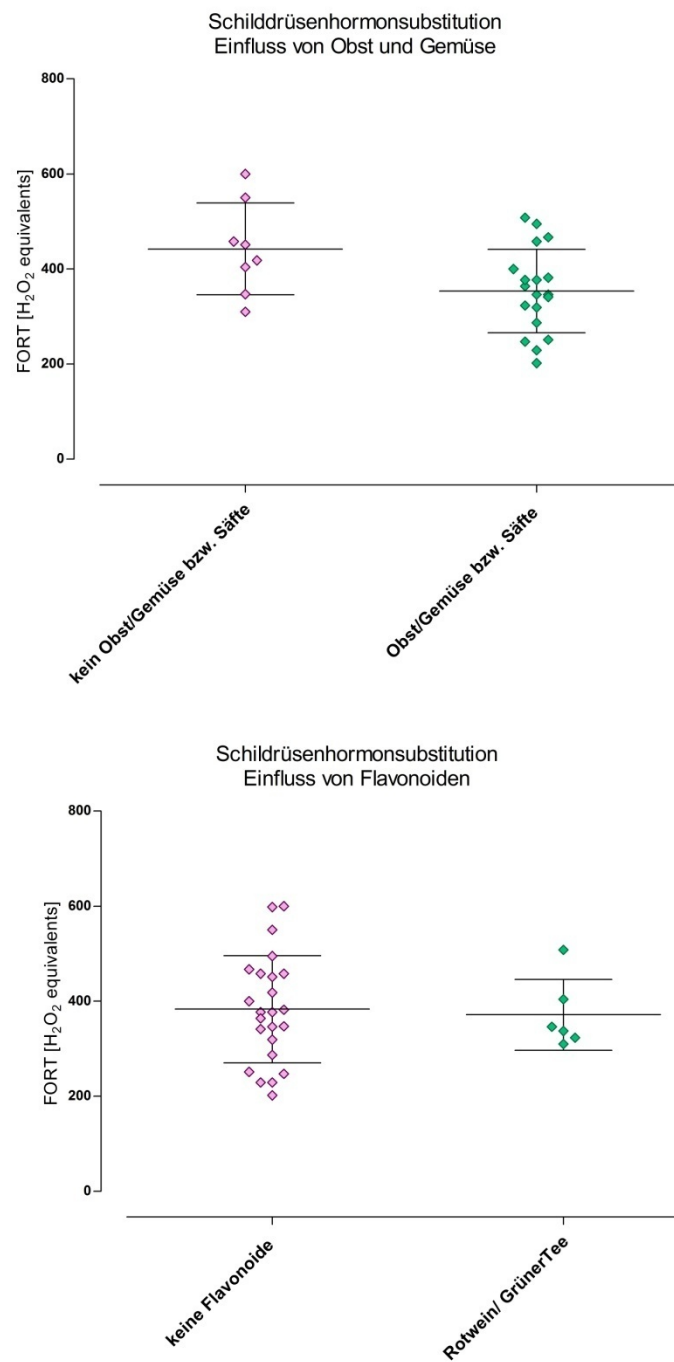


Abbildung 61 Schilddrüsenhormonsubstitution und der Einfluss von Ernährung

Frauen, die hormonell verhüten:

Bei Frauen, die verhüten macht es keinen Unterschied, ob sie täglich Obst und Gemüse essen bzw. Obstsäfte trinken ($MW \pm SEM = 526.1 \pm 8.465$, $N = 90$), oder ob sie auf Obst, Gemüse und Obstsäfte verzichten ($MW \pm SEM = 516.5 \pm 18.84$, $N = 20$) ($P = 0,0285$, $t=0.4796$ $df=108$, $R^2 = 0,002125$).

Grüner Tee und Rotwein hat keinen Einfluss auf die FORT-Werte ($P = 0,9588$, $t=0.05174$ $df=111$, $R^2 = 0,00002412$). Frauen, die grünen Tee und Rotwein trinken, haben durchschnittlich 524.3 ± 11.94 Fort Units ($N = 47$) und somit nicht niedrigere Werte als Frauen aus der Referenzgruppe ($MW \pm SEM = 525.1 \pm 10.01$, $N = 66$).

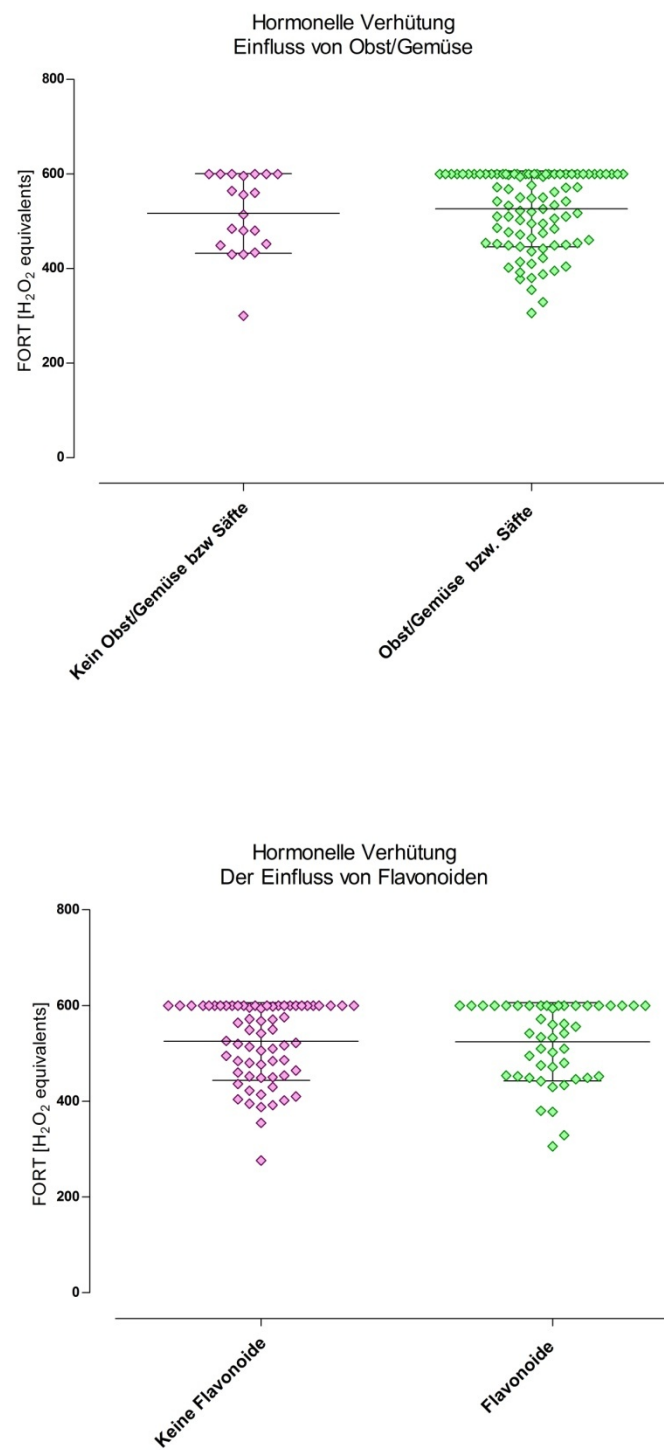


Abbildung 62 Hormonelle Verhütung und der Einfluss von Ernährung

5.1.10 Supplementierung mit Antioxidantien

5.1.10.1 Selen und Zink:

In der Gruppe der Frauen unter Hormonersatztherapie hat eine Substitution von Zink oder Selen ($MW \pm SEM = 402.3 \pm 38.62$, $N = 8$) gegenüber alleiniger Hormongabe ($MW \pm SEM = 364.2 \pm 53.01$, $N = 6$) keine signifikanten Auswirkungen auf die FORT-Werte ($P = 0,5620$, $t=0.5963$ $df=12$, $R^2 = 0,02878$).

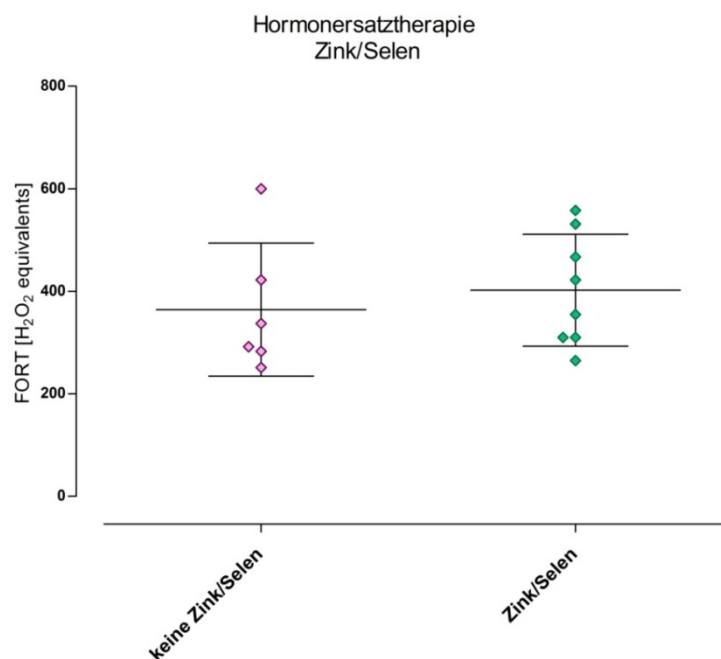


Abbildung 63 Hormonersatztherapie und der Einfluss von Zink und Selen

Bei Frauen, die nur Schilddrüsenhormone einnehmen ($MW \pm SEM = 415.1 \pm 27.24$, $N = 17$), sind die FORT-Werte höher als bei Frauen, die zusätzlich Selen oder Zink substituierten ($MW \pm SEM = 325.3 \pm 23.74$, $N = 9$) ($P = 0,0405$, $t=2.166$ $df=24$, $R^2 = 0,1635$).

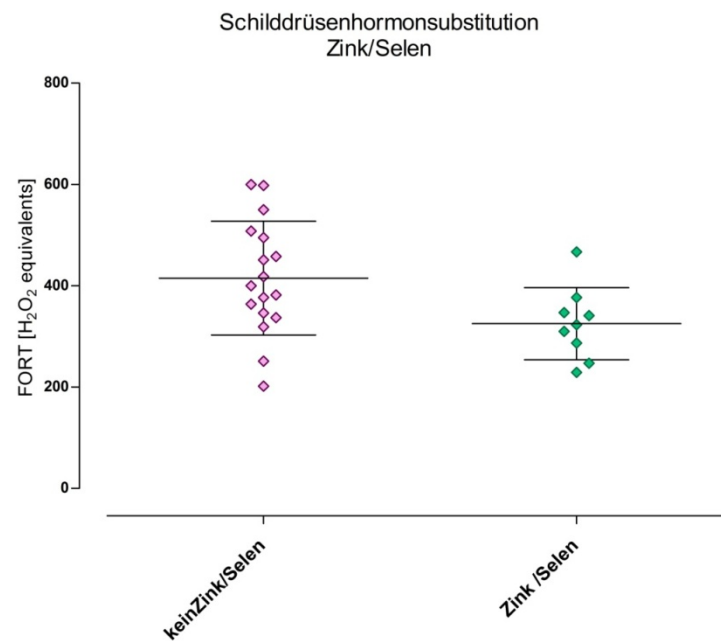


Abbildung 64 Schilddrüsenhormonersatztherapie und der Einfluss von Zink und Selen

Probandinnen, die nur hormonell verhüten (MW ± SEM = 539.5 ± 16.36, N = 27), haben signifikant höhere FORT-Werte als Frauen, die zusätzlich zum Kontrazeptivum ein Zink-Präparat einnehmen (MW ± SEM = 450.2 ± 42.08, N = 13) (P = 0,0217, t=2.394 df=38, R² = 0,1311).

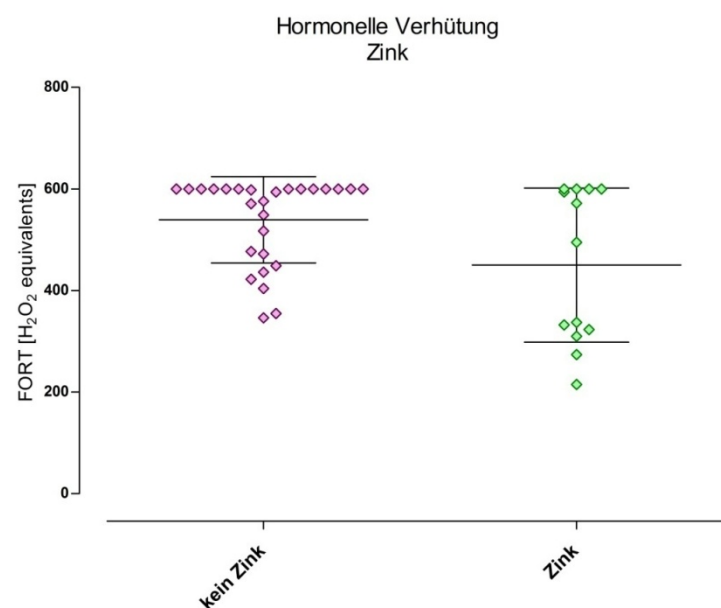


Abbildung 65 Hormonelle Verhütung und der Einfluss von Zink

5.1.11 Antioxidative Kapazität

Zwischen FORD- und FORT-Werten kann keine Korrelation gezeigt werden.

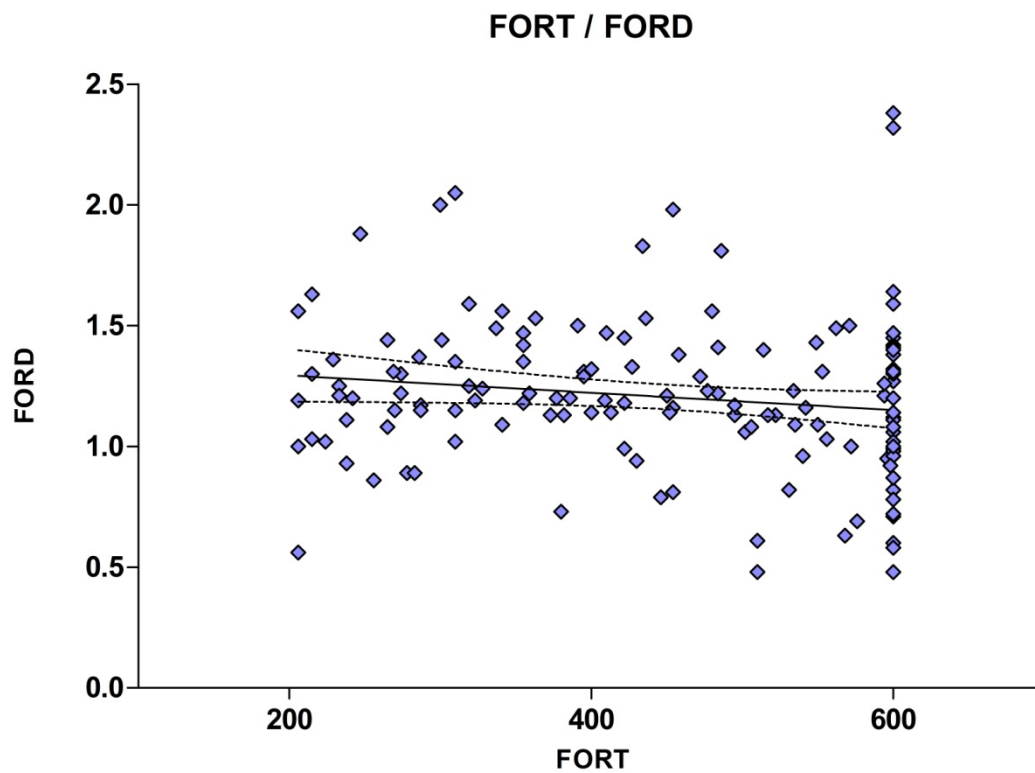


Abbildung 66 FORD/ FORT

6 DISKUSSION DER WERTE

6.1 Einfluss ausgewählter Hormonpräparate auf die Lipidperoxidation

Durch die Messung des FORT-Wertes kann die Konzentration von Hydroperoxiden, die bei in Rahmen der Lipidperoxidation gebildet werden, auf eine sehr rasche Weise ermittelt werden.

Lipidperoxidation scheint bei Frauen, die hormonell verhüten, höher zu sein. Sie haben deutlich höhere Hydroperoxid-Konzentrationen im Blut als Frauen, die auf eine hormonelle Verhütung verzichten. Es stellt sich hier die Frage, ob die Lipidperoxidation von Faktoren wie Zusammensetzung, Applikationsart, Dosierung und Einnahmedauer der einzelnen Kontrazeptiva abhängig ist.

Bei einem Vergleich von Einphasenpräparaten mit abgestuften Einphasenpräparaten zeigen sich deutlich niedrigere Werte für die zweite Gruppe. Ein möglicher Grund für die niedrigeren Messwerte könnte darauf zurückzuführen sein, dass Zwei/Dreistufenpräparate in dem Dosierungsschema mehr an den weiblichen Zyklus angepasst sind. Bei den „klassischen Kombinationspräparaten“ hingegen wird eine Estrogen-Gestagen-Dosierung über den gesamten Einnahmezyklus beibehalten. Da das thromboembolische Risiko stark mit der Steigerung der Estrogendosis zunimmt, erfolgt bei Mehrstufenpräparaten eine Dosisreduzierung der Estrogene in der dritten Zyklushälfte. Drei Pillenanwenderinnen verhüten mit einem Dreistufen-Präparat, das als Estrogenkomponente anstelle eines Ethinylestradiols ein Estradiolvalerat enthält. Estradiolvalerat ist der Ester des natürlich vorkommenden Estradiol. Diese „natürlichere“ Estrogenkomponente als Ersatz für das synthetische EE ist eventuell der Grund für die doch deutlich niedrigeren Werte dieser drei Pillen-Anwenderinnen. Es muss aber beachtet werden, dass hier nur acht Frauen mit Mehrphasenpräparaten vermessen wurden und weitere Messungen nötig sind, um eindeutige Aussagen treffen zu können.

Bei den Kombinationspräparaten haben sich Verhütungsring und Verhütungspflaster gegenüber oralen Kombinationspräparaten nicht als vorteilhafter in der Auswirkung auf die FORT-Werte erwiesen. Topische Applikation scheint die Radikalbelastung ähnlich zu beeinflussen wie orale Applikation von Kombinationspräparaten.

Die Applikation von reinen Gestagenpräparaten erhöht die Radikalwerte nicht. Dies kann in einem Vergleich von Frauen mit Gestagenpräparaten gegenüber Frauen ohne Verhütung gezeigt werden. Sowohl Minipille, Spirale, Depotpflaster als auch Depotspritze zeigen im Vergleich zu oralen Kombinationspräparaten signifikant niedrigere Radikalbelastung. Sie dürften, was den Oxidativen Stress betrifft, die Verhütungsmethode der Wahl sein. Auch ist das Thromboserisiko unter reiner Gestagengabe gegenüber der herkömmlichen Pille erniedrigt. Ob ein Zusammenhang zwischen dem erniedrigten Thromboserisiko und den weit geringeren Radikalbelastung besteht, lässt sich hier nur vermuten. Es wird die Aufgabe zukünftiger Arbeitsgruppen sein, dies herauszufinden. [10]

Orale Kontrazeptiva sollen unabhängig von der verwendeten Gestagenkomponente das Risiko kardiovaskulärer und thromboembolischer Komplikationen erhöhen. Der unter hormoneller Verhütung vermehrten Radikalbildung wird ein Beitrag an vielen Nebenwirkungen zugeschrieben. Vor allem die Estrogenkomponente wird dafür verantwortlich gemacht. Dies führte dazu, dass heute kein Präparat mehr am Markt ist, dessen Ethinylestradiolkonzentration über 50 µg ist. [8]

Unterschiedliche Dosierungsstufen des Ethinylestradiols (0,015 mg, 0,02 mg, 0,03 mg, 0,035 mg und 0,04 mg EE) zeigten jedoch keinen Unterschied in der Auswirkung auf die Radikalbildung. Eine Reduktion der EE-Dosis scheint die Hydroperoxid-Bildung nicht weniger stark zu beeinflussen. Radikalbildung scheint auch unbeeinflusst von der verwendeten Gestagenkomponente zu sein. In einem Vergleich der einzelnen Derivate, konnte gezeigt werden, dass FORT-Werte bei Frauen, die hormonell verhüten, unabhängig von dem Gestagen-Derivat, gleich stark erhöht waren.

Frauen nehmen hormonelle Verhütungsmittel meist über Jahre ein. Bei einem Vergleich von Frauen, die für einen unterschiedlich langen Zeitraum Kontrazeptiva anwenden, kann gezeigt werden, dass die FORT-Werte unabhängig von der Dauer der Einnahme gleich erhöht sind.

Im Unterschied zu den synthetischen Ethinylestradiol soll das natürliche 17 β -Estradiol eine wesentliche Aufgabe als Antioxidans erfüllen, indem es Vitamin E regeneriert und so Membranbestandteile und LDL vor Oxidation schützt. Der Estrogenmangel in der Menopause soll somit durch eine Erhöhung der Lipoproteine im Blut für das Risiko kardiovaskulärer Erkrankungen mitbeteiligt sein. [20] [5] [16]

Bei einer Gegenüberstellung von Frauen, die Estradiol bzw. Estriol in der Menopause substituieren, mit Frauen, die keine Hormone einnehmen, zeigt die erste Gruppe sogar eine geringfügig höhere Hydroperoxid-Belastung. Zu beachten ist, dass nur ein sehr kleines Kollektiv von Frauen unter Hormonersatz zur Verfügung stand. Weitere Daten sind an dieser Stelle nötig.

Unter Schilddrüsenhormonsubstitution ist die Hydroperoxid-Konzentration höher. Bei der Einnahme von Kombinationspräparaten im Vergleich zur Einnahme von Monopräparaten mit Thyroxin zeigt sich ein höherer Hydroperoxid-Spiegel für die erste Gruppe. Auch hat sich gezeigt, dass mit einer Steigerung der Thyroxin-Dosis die Stresswerte zunehmen.

Männer haben generell niedrigere Stresswerte als Frauen. So haben Männer, die Schilddrüsenhormone substituieren, deutlich niedrigere Radikalbelastung als Frauen unter Schilddrüsenhormonsubstitution. [24]

Applikation eines testosteronhaltigen Gels hat keinen Einfluss auf die Radikalbildung im Blut. Männer, die Testosteron supplementieren, weisen nicht signifikant höhere Hydroperoxid-Werte auf.

Stresswerte steigen mit dem Alter. [24] Bei Frauen die Hormone substituieren, kann diese Altersabhängigkeit nicht gezeigt werden. Dies gilt für alle drei untersuchten Kollektive.

Bei einem Vergleich der einzelnen Hormonpräparate mit unterschiedlicher Zusammensetzung zeigen sich deutliche Unterschiede im Einfluss auf die Stresswerte. Frauen, die hormonell verhüten, haben signifikant höhere Hydroperoxid-Spiegel, als Frauen, die Schilddrüsenhormonpräparate bei Hypothyreose und Hormonersatzpräparate in der Menopause einnehmen. Im Einfluss auf die Radikalwerte unterscheidet sich die Einnahme von Schilddrüsenhormonen nicht von der Substitution mit weiblichen Steroidhormonen. Es bestätigt sich die Annahme, dass Supplementierung von Hormonpräparaten die

Bildung freier Radikale weniger induzieren, als die zusätzliche Einnahme von Hormonen in Form von Verhütungsmitteln.

6.1 Der Einfluss von Medikamenten und Entzündung auf die Radikalbelastung

Das Cytochrom-P450-System in der Leber ist nicht nur für die Verstoffwechselung von Hormonpräparaten verantwortlich, sondern auch für den Abbau einer Vielzahl von Arzneimitteln. Auch durch den Metabolismus anderer Medikamente wie Antibiotika, Analgetika oder Blutdruckmittel entstehen reaktive Zwischenprodukte und Sauerstoffradikale. [1]

Bei Frauen, die hormonell verhüten bzw. weibliche Steroidhormone substituieren, ist der Stresswert tatsächlich höher, wenn zusätzlich zu dem Hormonpräparat andere Medikamente, wie Schmerzmittel, Blutdruckmittel, Antidiabetikum, Asthmamedikamente, Protonenpumpenhemmer, Psychopharmaka oder Lipidsenker, eingenommen werden. Bei Frauen unter Schilddrüsenhormonsubstitutionstherapie ist dies nicht der Fall.

Im Rahmen von Entzündungsreaktionen entstehen durch Immunzellen im Körper Hydroperoxid-Radikale. Diese sind wesentlich an den entzündlichen Prozessen beteiligt. [1]

Es sind bei Frauen, die Schilddrüsenhormone bzw. hormonelle Verhütungsmittel einnehmen und zusätzlich an einer Entzündung leiden, höhere Stresswerte gemessen worden. Für Frauen unter Hormonersatztherapie ergeben sich keine höheren Messwerte, wenn die Probandinnen zusätzlich an einer Entzündung leiden.

6.2 Auswirkungen von Lebensführung auf die Radikalbildung

Sport hilft dem Körper mit freien Radikalen fertig zu werden. Aber er führt auch zu einem Verlust an Nährstoffen, wie Vitamin E und A, sowie Selen und Zink. Er entzieht dem Körper antioxidative Mikronährstoffe. Gerade exzessiver Sport führt daher zur oxidativen Belastung. Regelmäßiger Sport hat keinen Einfluss auf die FORT-Werte ergeben. Lediglich Frauen unter Hormonersatztherapie in der

Menopause, die mehr als dreimal in der Woche Sport betreiben, haben niedrigere Messwerte. [1] [5] [6]

Rauchen führt zwar zur vermehrten Radikalbildung, doch kommt es nicht zu einer erhöhten Hydroperoxid-Bildung. Tatsächlich zeigt sich in allen drei Gruppen keine Erhöhung der FORT-Werte für Raucherinnen. [24]

Regelmäßiger Alkoholkonsum beeinträchtigt die Leberfunktion und damit die Entgiftung von Schwermetallen, Medikamenten und Chemikalien. Ethanol ist ein starkes Oxidans und führt zu massiven Zellschädigungen. Es kommt auch zu einem Verlust von Nährstoffen, wie Vitamin E und A. Unter regelmäßigen Alkoholkonsum steigt die Lipidperoxidation an. Bei den Messungen ergaben sich aber keine höheren Werte für Frauen, die regelmäßigen Alkoholkonsum angegeben haben. [1] [5] [6]

6.3 Auswirkungen auf die Radikalbildung durch Ernährung und Supplementierung von Nährstoffen

Es ist sehr interessant, ob sich der Hydroperoxid-Spiegel bei Frauen, die Hormonpräparate zuführen, durch eine ausreichend Zufuhr von Antioxidantien aus der Nahrung senken lässt oder ob eine Substitution mit Antioxidantien nötig ist.

Rotwein und grüner Tee enthalten reichlich Flavonoide. Flavonoide sind lipophile Antioxidantien, die dem Körper im Kampf gegen Lipidperoxidation helfen. In allen drei Gruppen bringt regelmäßiger Konsum von grünem Tee und Rotwein keine Erniedrigung der Stresswerte. Auch die Einnahme von Flavonoidextrakten hat bei der Gruppe unter Hormonersatztherapie keinen Einfluss auf die Hydroperoxid-Konzentrationen im Blut.

Regelmäßiger Obst- und Gemüsekonsum sowie das Trinken von Obstsäften hat einen positiven Einfluss auf die Radikalwerte bei Frauen unter Hormonersatztherapie in der Menopause oder bei Hypothyreose. Bei Frauen, die verhüten, zeigt Antioxidantienzufuhr durch die Nahrung keinen Einfluss.

Unter Zink- und Selenmangel ist die Lipidperoxidation verstärkt. Selen ist als Bestandteil der PLHG-Px von großer Bedeutung für den Schutz des Körpers vor Lipidperoxidation. Zink verhindert durch Komplexbildung von Eisen und Kupfer die Entstehung von Hydroperoxiden, die Lipide angreifen. Es verhindert als Bestandteil der SOD die Lipidperoxidation, indem es freie Radikale entgiftet, die sich zu Hydroperoxiden umsetzen können. Es hilft einmal mehr, indem es die SH-Gruppen von Glutathion stabilisiert. Da beide Spurenelemente wesentlich zur Entgiftung von Hydroperoxiden und Peroxidradikalen beitragen, wurde ihr Einfluss auf die FORT-Werte untersucht. Für Frauen, die Schilddrüsenhormone nehmen, zeigt sich etwas niedrigere Radikalbelastung, wenn Selen oder Zink zusätzlich eingenommen wird. Dies ist bei Frauen unter Hormonersatz nicht der Fall. Frauen, die hormonell verhüten und ein Zink-Präparat substituieren, haben niedrigere Stresswerte.

Zu beachten ist, dass die Selen- und Zinkdosierungen nicht einheitlich gewählt sind. Es ist nichts über die Dauer der Spurenelementsubstitution bekannt.

6.4 Oxidativer Stress bei der Einnahme von Hormonpräparaten

Mit Hilfe neuer sofortdiagnostischer Methoden ist es möglich sehr schnell die Radikalbelastung für Risikogruppen zu ermitteln. Im Rahmen der Messungen haben sich deutlich höhere Stresswerte für Frauen, die Hormone zuführen, ergeben. Eine erniedrigte antioxidative Kapazität wurde bei keinem der gemessenen Probandinnen festgestellt. Auch zeigt sich kein Zusammenhang der beiden Messwerte. Ein erhöhter Stresswert geht nicht automatisch mit einer erniedrigten antioxidativen Kapazität einher. Mit der Messung der antioxidativen Kapazität können aber nur Antioxidantien, wie Vitamin E, Glutathion, Vitamin C und Albumin ermittelt werden. Somit kann keine Aussage über die antioxidativen Abwehrmechanismen in ihrer Gesamtheit getroffen werden.

Hormoneinnahme soll nicht nur einen Einfluss auf die Radikalbildung haben, sondern soll auch zu Verschiebungen im Nährstoffhaushalt führen und damit Oxidativen Stress erzeugen. Es ist daher Aufgabe zukünftiger Arbeitsgruppen herauszufinden, inwieweit die Zufuhr von Antioxidantien in Form von Nahrung

oder einer Substitution durch Vitaminpräparate die Bildung und Abwehr freier Radikale positiv beeinflusst. Die Vermeidung von Oxidativem Stress ist gerade deshalb von Bedeutung, weil Oxidativer Stress lange unbemerkt bleibt, aber an der Entstehung einer Vielzahl von Erkrankungen beteiligt ist.

7 LITERATURVERZEICHNIS

- [1] Siems, Werner, Oxidativer Stress und Pharmaka, Eschborn: Govi -Verlag 2005
- [2] Ohlenschläger, Gerhard: Freie Radikale, Oxidativer Stress und Antioxidantien, Krankheitsverursachende, präventive und reparative Prinzipien in lebenden Systemen, 2, erweiterte Auflage, Köln: Ralf Reglin Verlag 2000
- [3] Goldzieher, Joseph W.; Fotherby, Kenneth : Pharmacology oft he Contrazeptive Steroids 1994
- [4] Löffler, Georg; Schölmerich, Jürgen: Biochemie und Pathobiochemie, 8 Auflage, Springer Medizin Verlag, 2008
- [5] Biesalski, Hans Konrad; Köhrle, Josef; Schümann, Klaus: Vitamine, Spurenelemente und Mineralstoffe, Thieme-Verlag, Stuttgart 2002
- [6] Burgerstein, Lothar: Burgersteins Handbuch Nährstoffe, Vorbeugen und heilen durch ausgewogene Ernährung, Alles über Spurenelemente, Vitamine und Mineralstoffe, Haug-Verlag, 11 Auflage,
- [7] Stefan Silbernagl; Florian Lang: Taschenatlas der Pathophysiologie, Ausgabe 2. korr. Auflage, Thieme Verlag, Stuttgart 2005
- [8] Aktories, Klaus, Forth, Wolfgang: Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie, 10. Ausgabe, Urban & Fischer Verlag, München 2009
- [9] Steinhilber, Diete, Schubert-Zsilavec, Manfred, Roth, Hermann J: Medizinische Chemie Targets und Arzneistoffe, 2. Ausgabe, vollst. neu bearb. u. erw. Auflage, Deutscher Apotheker Verlag, Stuttgart 2010
- [10] Knabe, Joachim; Höltje, Hans-Dieter; Auterhoff, Harry: Lehrbuch der pharmazeutischen Chemie , Wiss. Verl.-Ges., 1999
- [11] Mutschler, Ernst: Mutschler Arzneimittelwirkungen, Lehrbuch der Pharmakologie und Toxikologie, Wiss. Verl.-Ges. Stuttgart 2008,

- [12] Teuscher, Eberhard, Melzig, Matthias F., Lindequist, Ulrike: Biogene Arzneimittel Ein Lehrbuch der Pharmazeutischen Biologie, 6.Auflage, Wiss. Verl.-Ges., Stuttgart 2004
- [13] Micro-Medical Instrumente GmbH: Bedienungsanleitung, Technische Beschreibung des FORMplus Gerät, 2004
- [14] Micro-Medical Instrumente GmbH: Informationsmappe FORMplus, 2006
- [15] Czejka, M.; Farkouh, A.: Theorie und Relevanz der oxidativen Stressmessung, Österreichische Apothekerzeitung. 60 Jahrgang, Nr.20, September 2006, 976-977
- [16] Bremicker Stephanie Jeanette, Langzeitwirkung synthetischer Sexualsteroider oraler Kontrazeptiva auf das oxidative Gleichgewicht des menschlichen Organismus, Dissertation Medizinischen Fakultät der Friedrich-Schiller-Universität Jena, 2003
- [17] Estrogen down-regulates uncoupling proteins and increases oxidative stress in breast cancer. Sastre-Serra J, Valle A, Company MM, Garau I, Oliver J, Roca P.
- [18] Effects of oral contraception with ethinylestradiol and drospirenone on oxidative stress in women 18-35 years old. De Groote D, Perrier d'Hauterive S, Pintiaux A, Balteau B, Gerday C, Claesen J, Foidart JM.
- [19] Carcinogenesis. 2004 Jan;25(1):3-9. Epub 2003 Sep 26. Estrogen receptor-mediated regulation of oxidative stress and DNA damage in breast cancer. Mobley JA, Brueggemeier RW.
- [20] Med Klin (Munich). 1997 Sep 15;92 Suppl 3:36-8.[Sex hormones and antioxidant status] Klinger G, Winnefeld K, Schubert K, Streck S, Klinger G. Abteilung Frauenheilkunde, Friedrich-Schiller-Universität, Jena.
- [21] Pincemail J, Vanbelle S, Gaspard U, Collette G, Haleng J, Cheramy-Bien JP, Charlier C, Chapelle JP, Giet D, Albert A, Limet R, Defraigne JO: Effect of different contraceptive methods on the oxidative stress status in women aged 40-48 years from the ELAN study in the province of Liege,

Belgium. Department of Cardiovascular Surgery, University of Liège, CHU Sart Tilman, 4000 Liège, 2007 Aug; 22(8):2335-43

- [22] Kuhl, H., Kardiovaskuläre Effekte und Östrogen/Gestagen-Substitutionstherapie. Therapeutische Umschau 51(11): 748-53. (1994).
- [23] Kafka Kathrin, Vermessung oxidativer Stress und antioxidative Kapazität unter Berücksichtigung der Einnahme von Hormonpräparaten, Diplomarbeit Universität Wien, Fakultät für Lebenswissenschaften 2008
- [24] Maschajekhi Roja, Einfluss endogener und exogener Faktoren auf den oxidativen Stress und die antioxidative Kapazität, Diplomarbeit, Universität Wien, Fakultät für Lebenswissenschaften 2008

CURRICULUM VITAE

Name:	Luzia Donhauser
Geburtsdatum:	20. Juli 1985
Geburtsort:	Wien
Nationalität:	Fürstentum Liechtenstein
Eltern:	Mag. Christian Donhauser Mag. Gabriele Donhauser (geb. Amon)
Geschwister:	Lisa Donhauser (1989)
Ausbildung:	
1991 -1995:	Volksschule Grünentorgasse , 1090 Wien
1995 – 2003:	Bundesgymnasium und Bundesrealgymnasium Wasagasse, 1090 Wien
Juni 2003:	Matura
Oktober 2003:	Beginn des Studiums der Pharmazie an der Universität Wien
Oktober 2008:	Beginn des Studiums der Medizin an der Medizinischen Universität in Wien
März 2010 – Juni 2010:	Tutoriumsauftrag am Department für Klinische Pharmazie und Diagnostik
Praktika:	
August 2004:	1 Monat Feriapraktikum in der Vindobona- Apotheke, 1090 Wien
Juli 2005:	1 Monat Feriapraktikum Ivoclar Vivadent, Schaan/ Liechtenstein

Dezember 2007– Juni 2010:	St. Rochus-Apotheke, 1030 Wien (2 Zehntel in der Woche)
August 2008:	1 Monat Ferialpraktikum St. Rochus-Apotheke, 1030 Wien
November 2008:	2 Wochen Berufsfelderkundung am Kaiser Franz Joseph Spital, Allgemeinchirurgie, 1100 Wien
Oktober 2008:	2 Wochen Berufsfelderkundung in der Praxis für Allgemeinmedizin und Akupunktur, Joseph Stockenreiter, 1090 Wien

APPENDIX



Department für Klinische Pharmazie & Diagnostik.
Fakultät für Lebenswissenschaften.
Universität Wien.

Ansprechpartner:

Luzia Donhauser
0676 660 84 30

A.o. Univ. Prof. Mag. Dr. Martin Czejka
01 / 4277 55577, 0650 80 600 88

Fragebogen "Oxidativer Stress"

Datum: _____

Geschlecht	☐ weiblich	☐ männlich
Alter	_____ Jahre	
Gewicht	_____ kg	
Körpergröße	_____ cm	

Körperliches Befinden:

Fühlen Sie sich im Moment müde oder abgeschlagen?	☐ ja	☐ nein
Sind Sie gerade erkältet bzw. erkrankt und nehmen Sie gerade Antibiotika?	☐ ja	☐ nein
Leiden Sie an einer akuten und/oder chronischen Entzündung?	☐ ja	☐ nein
Waren Sie in den letzten halben Jahr öfter als 2x erkältet?	☐ ja	☐ nein

Lebensgewohnheiten:

Treiben Sie regelmäßig Sport?	☐ ja	☐ nein
Wenn Ja, wie oft in der Woche?	_____ mal	
Trinken Sie mehrmals pro Woche Alkohol? Wenn ja, wie oft?	☐ ja	☐ nein
	_____ mal	
Rauchen Sie?	☐ ja	☐ nein
Wenn ja, wie viele Zigaretten pro Tag?	_____	
Sind Sie regelmäßig dem Passivrauchen ausgesetzt?	☐ ja	☐ nein
Verwenden Sie täglich ein Mobiltelefon?(>als 1h/Tag)	☐ ja	☐ nein
Besuchen Sie regelmäßig ein Solarium?	☐ ja	☐ nein

Umwelt:

Liegt ihr Wohnort am	☐ Land	☐ Stadt
Liegt ihre Wohnung in der Nähe einer Mobilfunkanlage?	☐ ja	☐ nein

Hatten Sie eine Röntgenuntersuchung im letzten halben Jahr?	☐ ja	☐ nein
Fliegen Sie regelmäßig (> als 1mal pro Monat)	☐ ja	☐ nein
Sind Sie vor kurzem geflogen?	☐ ja	☐ nein
Liegt Ihr Arbeitsplatz in einer schadstoffreichen Umgebung (Autoabgase, Industrieabgase)?	☐ ja	☐ nein
Arbeiten Sie täglich mehrere Stunden am Computer?(>4h/Tag)	☐ ja	☐ nein
Arbeiten Sie mit Röntgengeräten?	☐ ja	☐ nein
Arbeiten Sie mit Chemikalien oder Lösungsmitteln?	☐ ja	☐ nein

Medikamenteneinnahme:

Wurden Sie in den letzten Wochen geimpft?	☐ ja	☐ nein
Nehmen Sie Medikament?	☐ ja	☐ nein

Wenn ja, welche: _____

Nehmen Sie Hormonpräparate?	☐ ja	☐ nein
-----------------------------	-----------------------------	-------------------------------

Wenn ja, welche: _____

Seit wann nehmen sie Hormonpräparate? _____

Haben Sie bis Ende 2009 ein anderes Hormonpräparat eingenommen?	☐ ja	☐ nein
Wenn ja, welches: _____		

Ernährung:

Essen Sie täglich min 2-3mal Obst/Gemüse/Salat?	☐ ja	☐ nein
Trinken Sie täglich Obst-/Gemüsesäfte?	☐ ja	☐ nein
Trinken Sie täglich grünen Tee?	☐ ja	☐ nein
Trinken Sie täglich roten Wein?	☐ ja	☐ nein
Nehmen Sie regelmäßig Nahrungsergänzungsmittel, Vitaminpräparate oder Spurenelemente?	☐ ja	☐ nein
Wenn ja, welche: _____		

Freie Radikale: _____ **FORT Units**

Antioxidative Kapazität: _____ **mmol/l Trolox**

Abbildung 67 Fragebogen



Informationsblatt zur Stressmessung

Oxidativer Stress – Was ist das?

Oxidativer Stress ist ein Zustand, bei dem die im Körper anfallenden freien Radikale nicht mehr durch körpereigene antioxidative Verteidigungsmechanismen abgefangen werden können.

Freie Radikale entstehen im Rahmen von Stoffwechselvorgängen als Nebenprodukt. Ein gesunder Körper besitzt ein gutes Abwehrsystem und kann der Belastung mit freien Radikalen entgegenwirken.

Erst wenn das Ausmaß der Radikalbildung die Kapazität des körpereigenen Verteidigungssystems übersteigt, spricht man von einer oxidativen Belastung für den Körper. Oxidativer Stress bezeichnet also eine Stoffwechsellage in unserem Körper und ist nicht etwa mit einem emotionalen oder beruflichen Stress gleichzusetzen.

Die in unserem Körper anfallenden freien Radikale verursachen Veränderungen in unserem Körper durch Oxidation von Zellmembranen, DNA, Lipiden und Proteinen. Werden sie also nicht von Antioxidantien in unserem Körper erfolgreich abgefangen, können sie Funktionseinschränkungen und Schäden hervorrufen, die eine Rolle bei der Entstehung verschiedener Erkrankungen spielen und als Schlüsselprozesse des Alterns angesehen werden.

Messung freier Radikale im Blut und Antioxidative Kapazität (AOK)

Bei der oxidativen Stressmessung wird das Ausmaß der freien Radikale im Blut bestimmt. Lediglich ein paar Tropfen Blut durch einen kleinen Stich in die Fingerbeere sind dazu erforderlich.

Referenzwerte freie Radikale: Einheit FORT Units

Normal: bis 350

Erhöht: 350 bis 400

Stark erhöht: ab 400

Es ist zu beachten, dass bei Frauen im Durchschnitt höhere Werte messbar sind und auch mit zunehmendem Alter die Radikalwerte im Blut meist ansteigen.

Hohe Radikalwerte im Blut allein sagen noch nichts über die oxidative Belastung des Körpers aus. Vor allem bei sehr hohen Werten ist es daher sinnvoll die antioxidative Kapazität zu messen. Dazu werden in einem zweiten Messverfahren die körpereigenen antioxidativen Abwehrmechanismen bestimmt. Eine hohe antioxidative Kapazität ist optimal. Dann ist der Körper auch in der Lage möglich viele freie Radikale im Körper abzufangen.

Referenzwerte AOK:

0,9 bis 1,4 mmol/l Trolox

Optimal wäre eine hohe AOK und niedriger Radikalwert im Blut.

Unbedingt zu beachten ist, dass von oxidativem Stress erst dann die Rede sein darf, wenn:

der Radikalwert erhöht ist (über 400 Fort Units)

und gleichzeitig

der AOK nieder ist (unter 0,7 Trolox)

Ist dies der Fall, ist es dem Körper nicht möglich mit der Radikalbelastung umzugehen. Dann sollte eingegriffen werden. Wenn nun ohne ersichtlichen Grund (siehe Risikofaktoren) die antioxidative Kapazität erniedrigt **und** die freien Radikale im Körper erhöht sind, bedarf es einer Abklärung mit dem Arzt.

Was fördert die Entstehung von freien Radikalen?

Es gibt eine Reihe von Faktoren, die zu einer erhöhten Produktion von freien Radikalen führen:

- ' *Einseitige Ernährung: Wenig Obst und Gemüse, vitaminarme Kost*
- ' *Hochleistungssport auf der einen Seite, wenig Bewegung auf der anderen Seite*
- ' *Wenig Schlaf*
- ' *Länger andauernder psychischer Stress*
- ' *Umwelteinflüsse: Ozon, UV-Strahlung, Solarium, radioaktive Strahlung, kosmische Strahlung*
- ' *(Vieflieger) Elektrosmog, Röntgenstrahlung*
- ' *Chemikalien: Lösungsmittel, Schwermetalle, Abgase*
- ' *Konservierungsmittel, Farbstoffe oder Pestizide in Lebensmitteln*
- ' *Regelmäßiger Alkoholkonsum und Rauchen*
- ' *Medikamente*
- 0 *Akute oder chronische Entzündungsprozesse*

Effekt von Hormonpräparaten auf den Oxidativen Stress:

Bei der Verstoffwechselung von einigen Medikamenten, wie auch bei Hormonpräparaten, werden vermehrt Radikale gebildet. Daher ist zu beachten, dass bei längerer Einnahme von Hormonpräparate, insbesondere der Anti Baby Pille, der oxidative Stress erhöht sein kann. Es gilt nun im Rahmen meiner Diplomarbeit herauszufinden, wie sich Hormonpräparate verschiedener Zusammensetzung unterschiedlich auf den oxidativen Stress auswirken.

Was Kann ich tun, wenn meine Radikalbelastung zu hoch ist und meine AOK zu niedrig?

Die Radikalbildung kann durch verschiedene Lebensumstände begünstigt werden. Es empfiehlt sich daher, um die Radikalbildung zu verringern, eine ausgeglichene Lebensführung mit ausgewogener Ernährung und regelmäßig Sport. Auch die Vermeidung der oben erwähnten Risikofaktoren wirkt sich positiv aus.

Es ist möglich das körpereigene Verteidigungssystem zu aktivieren. Dazu benötigen wir Antioxidantien. Da sie mit freien Radikalen eine Verbindung eingehen und sie so „neutralisieren“, werden sie aber „aufgebraucht“. Es ist also nötig unsere Körperspeicher immer wieder aufzufüllen, also Antioxidantien ständig zuführen in Form von Obst, Gemüse eventuell auch in Form von Vitaminpräparaten oder Nahrungsergänzungsmitteln.

Einige Antioxidantien:

- '1 *Vitamin C: Zitrusfrüchte, Kiwi, Johannisbeere, Hagebutten, Paprika, Tomaten, Kohl,*
- '2 *Vitamin E: Getreide, Nüsse, Pflanzenöle, Schwarzwurzeln*
- '3 *Vitamin A und β -Carotin: Orangen, Karotten, Broccoli, Tomaten, Spinat*
- '4 *Flavonoide: Zwiebeln, Äpfel, grüner Tee*
- '5 *Spurenelemente wie Zink und Selen: Eier, Seefisch, Fleisch, Getreideprodukte und Nüsse*

Für Terminvereinbarungen:

Luzia Donhauser: Tel.: 0676/660 84 30 oder e-mail.: luzia.donhauser@aon.at

Sankt Rochus-Apotheke. Adresse: Landstraßer Hauptstraße 50 1030 Wien

Tel.: (01) 712 57 02

Weiterer Ansprechpartner:

A.o. Univ. Prof. Mag. Dr. Martin Czejka Tel.: 01 / 4277 55577 , 0650 80 600 58

Department für Klinische Pharmazie & Diagnostik. Fakultät für Lebenswissenschaften.
Universität Wien, Althanstrasse 14

Abbildung 68 Informationsblatt

Hormonsatztherapie	Datum	Geschlecht	Alter	Gewicht	Größe	Müdigkeit	Erkrankt/Antibiotika	Entzündung	>2mal Erkältung	Sport	Alkohol	Rauchen	Zigaretten pro Tag	Passivrauchen	Mobiletelefon	Solarium	Wohnort	Mobilfunkanlage	Röntgenuntersuchung	Vielflieger	Flug	Arbeitsplatz Schadstoffreich	Computer	Röntgengeräte	Chemikalien	Impfung	Medikamenteneinnahme	Lipidsenker	Herzkreislauf	Lunge	Diabetes	Protonenpumpenhemmer	Psychopharmaka	Schlafmittel	Schmerzmittel	Dafon
65	12.03.2010	w	70	53,5	160	ja	nein	ja	nein	2x	nein	nein		nein	nein	nein	Stadt	ja	ja	nein	nein	nein	nein	nein	nein	ja	nein	nein	nein	nein	nein	nein	ja	nein	nein	
78		w	28	48	158	nein	nein	nein	nein	6x	nein	nein		nein	ja	nein	Stadt	nein	nein	nein	ja	nein	ja	nein	ja	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	
5	19.02.2010	w	53	86	173	nein	nein	Hashimoto	nein	1-2x	nein	nein		nein	nein	nein	Stadt	nein	ja	nein	nein	nein	ja	nein	nein	ja	nein	nein	nein	nein	nein	nein	ja	nein	nein	
44	24.02.2010	w	49	55	169	ja	nein	ja	ja	7x	4x	nein		nein	ja	nein	Stadt	nein	ja	nein	ja	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	
8	17.02.2010	w	70	54	166	ja	nein	ja	nein	nein	nein	ja	30	nein	ja	nein	Stadt	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	ja	nein	ja	ja	nein	ja	nein	ja	nein	nein	
16	22.02.2010	w	50	55	165	nein	nein	nein	nein	ja	5x	nein		ja	ja	nein	Stadt	ja	nein	nein	nein	ja	ja	nein	ja	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	
79	19.03.2010	w	58	70	170	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein		nein	ja	nein	Stadt	ja	ja	nein	nein	nein	nein	nein	nein	ja	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	ja	
48	25.02.2010	w	50	68	178	ja	nein	nein	nein	1x	3x	ja	4	nein	ja	nein	Stadt		ja	nein	ja	nein	ja	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	
47		w	47	89	170	nein	nein	ja	nein	3-4x	nein	nein		nein	ja	nein	Land	nein	ja	ja	ja	nein	ja	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	
84	30.03.2010	w	66	47	158	nein	nein	nein	nein	ja	nein	nein		nein	ja	nein	Stadt	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	ja	ja	nein	ja	nein	nein	nein	nein	nein	nein	
3	16.02.2010	w	52	59	164	nein	ja	nein	nein	nein	nein	nein	Nicorette®	nein	ja	nein	Stadt	ja	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	ja	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	
40	23.02.2010	w	64	55	163	ja	nein	ja	nein	2x	3x	nein	Nicorette®	nein	ja	nein	Stadt/Land	nein	ja	nein	ja	nein	nein	nein	nein	ja	nein	ja	nein	nein	nein	ja	nein	nein	nein	
70	15.03.2010	w	69	64	170	nein	nein		nein	3x	nein	nein		nein	nein	nein	Stadt	ja	ja	nein	nein	nein	nein	nein	nein	ja	nein	nein	nein	nein	nein	nein	ja	nein	nein	
72		w	55	70	160	ja	nein	nein	nein	nein	4x	nein		nein	nein	nein	Land	ja	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	ja	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	ja	
1	16.02.2010	w	52	60	165	nein	nein	nein	nein	1x	2x	nein		nein	ja	nein	Stadt		nein	nein	nein	ja	ja	nein	nein	ja	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	
4	17.02.2010	w	46	65	169	nein	nein	ja	nein	1x	7x	nein		nein	ja	nein	Stadt	nein	ja	nein	nein	ja	ja	nein	nein	ja	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	
50	25.02.2010	w	42	68	163	ja	nein	nein	nein	1-2x	nein	nein		nein	ja	nein	Stadt	ja	ja	nein	ja	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	
66	12.03.2010	w	50	60	155	ja	nein	nein	nein	nein	nein	nein		nein	nein	nein	Land		ja	nein	nein	nein	nein	nein	nein	ja	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	ja	
75	15.03.2010	w	50	57	156		nein	nein	nein	1x	5x	ja	5	ja	ja	nein	Stadt	nein	ja	nein	nein	nein	ja	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	
64	12.03.2010	w	60	92	180	ja	nein	nein	nein	nein	2-3x	ja	5	nein	ja	nein	Stadt		nein	nein	nein	nein	ja	nein	nein	ja	ja	nein	ja	nein	nein	nein	nein	nein	ja	
2	22.02.2010	w	51	77	165	nein	nein	ja	nein	nein	nein	nein		nein	nein	nein	Stadt		ja	nein	nein	ja	nein	nein	nein	ja	nein	ja	nein	nein	nein	nein	nein	nein	ja	
58	26.02.2010	w	60	63	161	nein	nein	nein	ja	4x	nein	nein		nein	nein	nein	Stadt	nein	ja	nein	nein		nein	nein	nein	ja	nein	ja	nein	nein	ja	nein	nein	nein	nein	

Hormonersatztherapie	Datum	sonstige	Hormoneinnahme	Hormonpräparate	Hormoneinnahme seit	Hormonpräparat bis Ende 2009	Obst/Gemüse/Salat	Obst/Gemüsesäfte	grüner Tee	Rotwein	Supplementierung	Präparate	Sonstiges	FORT	mmol/ Trolox
65	12.03.2010		ja	Progesteroncreme, Progesteron-Tropfen, L-Thyroxin® 25µg	20 Jahre	nein	ja	nein	nein	nein	nein			251	
78			ja	Progesteroncreme, Estradiol-Tropfen	2 Jahre	nein	ja	nein	nein	nein	ja	Vitamine, Calcium, Magnesium		377	
5	19.02.2010	Tebfortan®	ja	Progesteroncreme, L-Thyroxin®	10-12 Jahre	nein	ja	nein	nein	nein	ja	Magnesium		377	
44	24.02.2010		ja	Ovestinsalbe®, Euthyrox 175µg	16 Jahre	nein	ja	nein	nein	ja	ja	Selen, VitC, Zink, Sport Vital von Burgerstein®	Hashimoto	310	
8	17.02.2010		ja	Ovestinsalbe®, Euthyrox 175µg		nein	nein	nein	nein	nein	ja	Laxölkapseln, Calciumtabletten		418	
16	22.02.2010		ja	Ovestinsalbe®		nein	ja	ja	ja	ja	ja	Zink, Selen, VitB		355	1,42
79	19.03.2010		ja	Ovestinsalbe®		nein	nein	nein	nein	nein	ja	Calcium		377	
48	25.02.2010		ja	Ovestinsalbe®	1 Jahr	unvar	ja	ja	nein	nein	nein			337	
47			ja	Ortho Gynest Ovula®		nein	ja	nein	ja	nein	nein			251	
84	30.03.2010		ja	Ortho Gynest Ovula®		nein	ja	nein	nein	nein	nein			292	
3	16.02.2010		ja	Klimapur®	6 Monate	nein	nein	nein	nein	nein	ja	Supradyn 50plus®, Maxi Kalz®, Pronerv®, Magnosolv®		558	
40	23.02.2010		ja	Gynodian Depot®, Hormonkristalle	20 Jahre	nein	ja	nein	nein	nein	ja	Magnesium		391	1,5
70	15.03.2010		ja	Estramon®, Thyrex®100 µg	19 Jahre	nein	nein	ja	nein	nein	ja	Zink, Omega 3 Fettsäuren, Magnesium		467	
72			ja	Estramon®		nein	ja	nein	ja	nein	nein			422	
1	16.02.2010	Remifemin®	ja	Estramon®	1 Monat	nein	ja	nein	nein	nein	ja	Fischöl, Selen, Calcium, VitC		265	
4	17.02.2010		ja	Duphaston®	9 Monate		ja	nein	nein	ja	ja	VitB, C, A, Q10, Selen		531	
50	25.02.2010		ja	Duphaston®		Ciles	nein	nein	nein	ja	nein			>600	1,14
66	12.03.2010		ja	Duphaston®		ja	ja	nein	nein	ja	Zink	Selen, Zink		422	
75	15.03.2010		ja	DHEA Kapseln	5 Monate	ja	nein	ja	ja	nein				341	
64	12.03.2010		ja	Activelle®	3 Jahren	nein	ja	ja	ja	ja	ja	Magnesium		377	
2	22.02.2010	Antihistaminikum	ja	Activelle®		nein	ja	nein	nein	ja	ja	Omega 3 Fettsäuren	Zahn eitrig	594	
58	26.02.2010		ja	Activelle®	24 Jahre	nein	ja	nein	ja	nein	nein			283	0,89

Tabelle 6 Frauen unter Hormonersatztherapie

Schilddrüsenhormonsubstitution	Datum	Geschlecht	Alter	Gewicht	Größe	Müdigkeit	Erkrankt/Antibiotika	Entzündung	>2mal Erkältung	Sport	Alkohol	Rauchen	Zigaretten pro Tag	Passivrauchen	Mobiletelefon	Solarium	Wohnort	Mobilefunkanlage	Röntgenuntersuchung	Vieflieger	Flug	Arbeitsplatz Schadstoffreich	Computer	Röntgengeräte	Chemikalien	Impfung	Medikamenteneinnahme	Lipidsenker	Herzkreislauf	Lunge	Diabetes	Protonenpumpenhemmer
88	30.03.2010	w	55	75	158	ja	ja	ja	nein	nein	nein	ja		nein	ja	nein	Stadt		ja	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	ja	nein	ja	ja	ja	ja
91		w	57	80	170	nein	nein	ja	nein	nein	nein	nein		nein	nein	nein	Land	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	ja	nein	ja	nein	nein	nein	nein
49	25.02.2010	w	71	64	164	ja	ja	nein	nein	1x	nein	nein		nein	ja	nein	Stadt		ja	nein	ja	nein	nein	nein	nein	ja	ja	ja	nein	nein	nein	nein
17	18.02.2010	m	48	76	165	ja	nein	ja	nein	nein	nein	nein		nein	ja	nein	Stadt	ja	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein
44	24.02.2010	w	49	55	169	ja	nein	ja	ja	7x	4x	nein		nein	ja	nein	Stadt	nein	ja	nein	ja	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein
8	17.02.2010	w	70	54	166	ja	nein	ja	nein	nein	nein	ja	30	nein	ja	nein	Stadt	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	ja	nein	ja	ja	nein	ja	
42	24.02.2010	w	53	63	154	nein	ja	nein	nein	ja	2x	nein		nein	nein	nein	Land	ja	nein	nein	nein	nein	ja	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein
45	25.02.2010	w	37	60	153	ja	nein	nein	nein	nein	nein	nein		nein	ja	nein	Stadt		nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	ja	nein	nein	nein	nein	nein	nein
87	30.03.2010	w	30	65	178	ja	nein	nein	nein	nein	nein	nein		nein	ja	nein	Stadt	nein	ja	nein	nein	nein	ja	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein
9	17.02.2010	w	34	75	169	ja	ja	nein	nein	nein	nein	nein		nein	ja	nein	Stadt	ja	nein	nein	nein	ja	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein
11	12.02.2010	w	25	66	163	ja	nein	nein	nein	nein	nein	nein		ja	ja	nein	Stadt	nein	nein	nein	nein	ja	nein	nein	ja	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein
18	12.02.2010	w	26	52	164	nein	ja	nein	ja	nein	nein	ja	12 bis 14	nein	nein	nein	Stadt/Land		nein	nein	nein	Ja	ja	nein	ja	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein
73	15.03.2010	w	62	65	163	nein	nein	nein	nein	nein	ja	nein		nein	ja	nein	Land	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	ja	nein	ja	nein	nein	nein	nein
82	19.03.2010	m	23	66	174	nein	nein	nein	ja	nein	nein	nein		ja	nein	nein	Stadt	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	ja	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein
6		w	40	67	180	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein		nein	ja	nein	Stadt	ja	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	ja	nein	nein	nein	nein	nein	nein
7	17.02.2010	w	70	76	172	nein	nein	nein	nein	nein	1x	nein		nein	ja	nein	Stadt	nein	nein	nein	nein	ja	nein	nein	nein	ja	nein	ja	nein	nein	nein	nein
13	19.02.2010	w	36	68	164	nein	nein	nein	nein	ja	nein	nein		nein	ja	nein	Stadt	ja	nein	nein	ja	ja	ja	nein	nein	ja	nein	nein	nein	nein	nein	nein
43	24.02.2010	w	47	55	168	nein	nein	ja	nein	nein	nein	nein		nein	nein	nein	Stadt		ja	nein	nein	ja	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein
10	16.02.2010	w	79	70	160	ja	nein	ja	nein	nein	nein	nein		nein	nein	nein	Stadt	ja	ja	nein	nein	nein	nein	nein	nein	ja	nein	ja	ja	ja	ja	nein
14		w	51	40	160	ja	nein	nein	nein	>2x	nein	ja	6 bis 7	nein	n	nein	Stadt		ja	nein	ja	nein	ja	nein	nein	ja	nein	nein	nein	nein	nein	nein
15		w	65	64	158	ja	nein	nein	nein	3x	nein	nein		nein	ja	nein	Stadt	ja	ja	nein	nein	nein	nein	nein	nein	ja	ja	ja	nein	nein	nein	nein
5	19.02.2010	w	53	86	173	nein	nein		nein	1-2x	nein	nein		nein	nein	nein	Stadt	nein	ja	nein	nein	nein	ja	nein	nein	ja	nein	nein	nein	nein	nein	nein
56	25.02.2010	w	34	66	164	ja	ja	nein	ja	nein	nein	nein		nein	nein	nein	Stadt	ja	nein	nein	nein	nein	ja	ja	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein
65	12.03.2010	w	70	53,5	160	ja	nein	ja	nein	2x	nein	nein		nein	nein	nein	Stadt	ja	ja	nein	nein	nein	nein	nein	nein	ja	nein	nein	nein	nein	nein	nein
41	24.02.2010	m	44	130	192	nein	nein	nein	nein	nein	2x	nein		nein	ja	nein	Stadt	ja	ja	ja	ja	nein	nein	nein	nein	ja	nein	ja	nein	nein	nein	nein
12	19.02.2010	w	54	55	169	nein	nein	ja	ja	nein	nein	nein		ja	ja	nein	Stadt	ja	nein	nein	nein	ja	ja	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein
51	26.02.2010	w	49	47	160	ja	nein	nein	nein	nein	1x	nein		nein	ja	nein	Stadt	ja	nein	nein	nein	nein	ja	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein
59	26.02.2010	w	49	68	163	nein	nein	nein	nein	3x	nein	nein		nein	nein	nein	Stadt	nein	ja	nein	nein	nein	nein	nein	ja	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein
77	15.03.2010	w	57	87	176		ja		ja	nein	nein	nein		nein	nein	nein	Stadt		ja	nein	nein	nein	nein	nein	nein	ja	nein	nein	nein	nein	nein	nein
70	15.03.2010	w	69	64	170	nein	nein		nein	3x	nein	nein		nein	nein	nein	Stadt	ja	ja	nein	nein	nein	nein	nein	nein	ja	nein	nein	nein	nein	nein	nein
83	29.03.2010	w	63	55	163	nein	nein	ja	nein	nein	2x	ja		nein	ja	nein	Stadt	ja	nein	nein	nein	ja	nein	nein	ja	ja	ja	nein	nein	nein	nein	nein

Schilddrüsenhormonsubstitution	Datum	Psychopharmaka	Schlafmittel	Schmerzmittel	Dafion	sonstige	Hormoneinnahme	Hormonpräparate	Hormoneinnahme seit	Hormonpräparat bis Ende 2009	Obst/Gemüse/Salat	Obst/Gemüse/säfte	grüner Tee	Rotwein	Supplementierung	Präparate	Sonstiges	FORT	mmol/l Trolox
88	30.03.2010	ja	ja	ja	nein	Sucralan® 1g, Tebofortan® Fbi 40mg		Combithyrex forte®		nein	nein	nein	nein	nein				458	
91		nein	ja	ja	nein	Progesteroncreme	ja	Combithyrex forte®		nein	nein	nein	nein	nein				550	
49	25.02.2010	nein	nein	ja	nein			Combithyrex mite®	25.Jahre	nein	nein	nein	nein	nein				451	
17	18.02.2010	nein	nein	nein	nein		ja	Euthyrox® 25 µg,		nein	ja	nein	nein	nein				229	
44	24.02.2010	nein	nein	nein	nein	Ovestinsalbe®	ja	Euthyrox® 175µg	16Jahre	nein	ja	nein	nein	ja	ja	Selen, VitC, Zink, Sport vital von Burgerstein®	Hashimoto	310	
8	17.02.2010	nein	ja	nein	nein	Ovestinsalbe®		Euthyrox®		nein	nein	nein	nein	ja		Laxölkapseln, Calciumtabletten		418	
42	24.02.2010	nein	nein	nein	nein		ja	Euthyrox® 100µg	4Jahre	nein	ja	ja	nein	nein	nein			458	1,38
45	25.02.2010	nein	nein	ja	nein		ja	Euthyrox® 100µg	2Jahre	nein	nein	ja	nein	nein	ja			346	
87	30.03.2010	nein	nein	nein	nein	Hormonspirale	ja	Euthyrox® 150mg	2009	nein	ja	nein	ja	nein	nein			346	
9	17.02.2010	nein	nein	nein	nein		ja	Euthyrox® 25µg	92.007		ja	nein	nein	nein	nein			319	
11	12.02.2010	nein	nein	nein	nein		ja	Euthyrox® 25µg	2008	Duphaston	nein	nein	nein	nein	ja	Zink und Multivitamin Cela von Burgerstein®		347	
18	12.02.2010	nein	nein	nein	nein		ja	Euthyrox® 25µg		Nuvaring bis Feb 2009	ja	nein	nein	nein	ja	Zink von Burgerstein®		287	
73	15.03.2010	nein	nein	nein	nein		ja	Euthyrox® 25µg		nein	ja	nein	nein	nein	nein			382	1,13
82	19.03.2010	nein	nein	nein	nein		ja	Euthyrox® 25µg,		nein	nein	nein	nein	nein	nein			188	
6		ja	nein	nein	nein		ja	Euthyrox® 50µg	9Jahre	nein	nein	ja	nein	nein	ja	Juice Plus® , Krill Öl® , Magnesium Sport®		229	1,36
7	17.02.2010	nein	nein	nein	nein		ja	Euthyrox® 50µg		nein	ja	ja	nein	nein	ja	Vital 24plus®		247	1,88
13	19.02.2010	nein	nein	nein	nein			Euthyrox® 50µg	Feb.07	nein	ja	nein	nein	nein	nein			364	
43	24.02.2010	nein	nein	nein	nein		ja	Euthyrox® 50µg	1Jahr	nein	ja	ja	nein	nein	nein	Selen, Mariendistel,		341	1,56
10	16.02.2010	nein	nein	nein	nein			Euthyrox® 75µg			nein	nein	nein	nein	nein			600	
14		nein	nein	nein	nein	Tebofortan®	ja	Euthyrox® 75µg	7Jahre	Hormonspirale	ja	nein	nein	nein	ja	Soja (Menofemin®) und Vitamine		377	1,2
15		nein	nein	nein	nein	Arimidex®	ja	Euthyrox® 75µg		nein	nein	ja	nein	ja	ja	Supradyn® , Zink, Schüsslersalze		323	
5	19.02.2010	ja	nein	nein	nein	Tebofortan®	ja	L-Thyroxin®	10-12Jahre	nein	ja	nein	nein	nein	ja	Magnesium	Hashimoto	377	
56	25.02.2010	nein	nein	nein	nein		ja	L-Thyroxin® 125/150µg	ca.15Jahre	nein	ja	ja	nein	nein	nein			202	
65	12.03.2010	nein	ja	nein	nein	Progesteroncreme, Progesteron-Tropfen,	ja	L-Thyroxin® 25µg	20 Jahre	nein	ja	nein	nein	nein	nein			251	
41	24.02.2010	nein	nein	nein	nein		ja	L-Thyroxin® 50µg	6Jahre	nein	nein	nein	nein	nein	nein			310	2,05
12	19.02.2010	nein	nein	nein	nein		ja	L-Thyroxin® 50µg	2003	nein	ja	nein	ja	nein	nein			508	1
51	26.02.2010	nein	nein	nein	nein		ja	L-Thyroxin® 75µg	5Jahre	nein	ja	ja	nein	nein	nein			400	
59	26.02.2010	nein	nein	nein	nein	Ovysmen®,	ja	Thyrex® 0,16µg	2000	nein	ja	nein	nein	nein	nein			598	0,92
77	15.03.2010	ja	nein	nein	nein		ja	Thyrex® 100 µg	10Jahre	nein	ja	nein	nein	nein	nein			495	
70	15.03.2010	nein	ja	nein	nein	Estramon®,	ja	Thyrex® 100 µg	1990	nein	nein	ja	nein	nein	ja	Zink, Omega 3 Fettsäuren, Magnesium		467	
83	29.03.2010	nein	nein	nein	nein		ja	Thyrex® 50 µg	10Jahre	nein	nein	nein	nein	ja	nein	Schüsslersalze		404	

Tabelle 7 Schilddrüsenhormonsubstitution

Hormonelle Verhütung	Datum	Geschlecht	Alter	Gewicht	Größe	Müdigkeit	Erkrankt/Antibiotika	Entzündung	>2mal Erkältung	Sport	Alkohol	Rauchen	Zigaretten pro Tag	Passivrauchen	Mobiltelefon	Solarium	Wohnort	Mobilfunkanlage	Röntgenuntersuchung	Vielflieger	Flug	Arbeitsplatz Schadstoffreich	Computer	Röntgengeräte	Chemikalien	Impfung	Medikamenteneinnahme	Lipidsenker	Herzkreislauf	Lunge	Diabetes	Protonenpumpenhemmer
13	20.01.2010	w	25	65	170	ja	nein	nein	2-3x	<2mal	nein	nein		ja	ja	nein	Stadt			nein		ja	nein			nein	nein	nein	nein	nein	nein	
22	20.01.2010	w	27	54	161	nein	nein	nein	2-3x	> 2mal	ja	nein		ja	nein	nein	Stadt			nein		nein	nein			nein	nein	nein	nein	nein	nein	
36	22.02.2010	w	44	45	164	ja	ja	nein	ja	1x	nein	ja	5	nein	ja	nein	Stadt	nein	nein	nein	nein	ja	ja	nein	nein	nein	nein	ja	nein	ja	nein	nein
31	19.02.2010	w	25	49	158	nein	nein	nein	ja	2x	2x	ja	10	nein	ja	nein	Stadt	nein	nein	nein	ja	nein	ja	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein
55	26.02.2010	w	27	55	170	ja	nein	nein	nein	2x	nein	nein		ja	ja	nein	Stadt		nein	nein	ja	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein
80	19.03.2010	w	42	61	162	ja	ja	nein	nein	nein	3x	nein		nein	ja	nein	Stadt	ja	nein	nein	ja	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein
62	10.03.2010	w	24	59	159	ja	nein	nein	ja	nein	nein	nein		ja	ja	nein	Stadt	nein	nein	ja	ja	ja	ja	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein
28	18.02.2010	w	46	53	152	ja	ja	nein	ja	>2x	3x	ja	20	ja	ja	nein	Stadt	ja	ja	nein	nein	ja	ja	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein
23	16.02.2010	w	31	60	162	ja	nein	nein	nein	nein	nein	nein		nein	ja	nein	Stadt	nein	nein	nein	nein	nein	ja	nein	nein	nein	ja	nein	nein	nein	nein	nein
86	30.03.2010	w	39	70	165	ja	nein	nein	nein	6x	4x	nein		nein	ja	nein	Stadt	ja	nein	nein	nein	ja	ja	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein
61	03.03.2010	w	44	62	175	ja	nein	nein	nein	nein	2x	nein		nein	nein	nein	Stadt		ja	nein	ja	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein
14	20.01.2010	w	23	62	170	nein	nein	ja	2-3x	> 2mal	nein	nein		nein	nein	nein	Stadt			nein		ja	ja			nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein
24	20.01.2010	w	22	63	175	nein	ja	nein	2-3x	<2mal	nein	nein		nein	ja	nein	Stadt			nein		nein	nein			nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein
32	19.02.2010	w	42	54	159	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein		nein	ja	nein	Stadt	ja	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein
60	26.02.2010	w	47	77	173	ja	nein	nein	nein	1x	nein	nein		ja	nein	nein	Stadt	nein	ja	nein	nein	nein	ja	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein
10	20.01.2010	w	23	57	173	nein	nein	nein	2-3x	<2mal	nein	nein		ja	nein	nein	Stadt			nein		nein	nein			nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein
46		w	46	88	175	nein	nein	ja	nein	3-4x	nein			nein	ja	nein	Stadt	nein	ja	ja	ja	nein	ja	nein	nein	ja	nein	nein	nein	nein	nein	nein
39		w	39	65	160	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein		ja	ja	nein	Land	nein	nein	nein	nein	nein	ja	nein	nein	nein	ja	nein	ja	nein	nein	nein
90	30.03.2010	w	30	64	178	ja	nein	nein	ja	nein	nein	ja	15	nein	ja	nein	Stadt	ja	ja	nein	nein	ja	ja	nein	nein	nein	ja	nein	nein	nein	nein	nein
17	20.01.2010	w	25	60	175	nein	nein	nein	2-3x	<2mal	ja	nein		ja	ja	nein	Stadt			nein		nein	nein			nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein
37	22.02.2010	w	29	56	175	nein	ja	nein	nein	nein	2x	ja	5	ja	ja	nein	Stadt	nein	nein	nein	ja	nein	ja	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein
33	19.02.2010	w	18	68	162	nein	nein	nein	nein	2x	nein	nein		ja	ja	nein	Stadt	ja	ja	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein
35	22.02.2010	w	32	60	170	ja	ja	ja	nein	nein	nein	nein		nein	ja	nein	Land	ja	ja	nein	nein	ja	ja	nein	nein	nein	ja	nein	nein	nein	nein	nein
29	19.02.2010	w	26	60	170	ja	nein	nein	nein	1x	nein	nein		ja	ja	nein	Stadt	nein	nein	nein	nein	ja	ja	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein
71	15.03.2010	w	16	50	168	nein	nein	nein	ja	3x	nein	nein		ja	ja	nein	Stadt	nein	nein	nein	nein	ja	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein
68	12.03.2010	w	27	57	170	ja	nein	nein	ja	nein	nein	ja	15	nein	ja	nein	Stadt	nein	ja	nein	nein	ja	ja	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein
53	26.02.2010	w	35	62	175	nein	nein	nein	ja	nein	2x	ja	4		ja	nein	Stadt	nein	ja	nein	ja	nein	ja	nein	ja	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein
4	20.01.2010	w	24	62	166	nein	nein	nein	2-3x	> 2mal	ja	ja		ja	nein	nein	Land			nein		nein	nein			nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein
59	26.02.2010	w	49	68	163	nein	nein	nein	nein	3x	nein	nein		nein	nein	nein	Stadt	nein	ja	nein	nein	nein	nein	nein	ja	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein

Hormonelle Verhütung	Datum	Psychopharmaka	Schlafmittel	Schmerzmittel	Dafon	sonstige	Hormoneinnahme	Hormonpräparate	Hormoneinnahme seit	Hormonpräparat bis Ende 2009	Obst/Gemüse/Salat	Obst/Gemüsesäfte	grüner Tee	Rotwein	Supplementierung	Präparate	FORT	mmol/l Trolox
13	20.01.2010						ja	Yris mite®	11Jahre		nein	ja	nein	nein	ja		464	7
22	20.01.2010						ja	Yris mite®	4Jahre		ja	nein	nein	ja	ja		378	7
36	22.02.2010	ja	nein	nein	nein		ja	Yaz®	1 Jahr	nein	ja	ja	nein	nein	ja	Cetebe®	>600	2,32
31	19.02.2010	nein	nein	nein	nein		ja	Yaz®	10 Jahre	nein	ja	ja	nein	nein	ja	Vit C, Zink	>600	0,96
55	26.02.2010	nein	nein	nein	nein		ja	Yaz®	9Jahre	nein	ja	nein	nein	nein	ja	Magnesium	>600	0,87
80	19.03.2010	nein	nein	nein	nein		ja	Yasminelle®	10Monate	Hormonspirale,Abort	ja	ja	nein	nein	nein		594	1,21
62	10.03.2010	nein	nein	nein	nein		ja	Yasminelle®	3Jahre	nein	ja	ja	ja	nein	ja	Centrum®	594	1,26
28	18.02.2010	nein	nein	nein	nein		ja	Yasminelle®	16 Jahre	nein	nein	ja	nein	nein	ja	Orthomol plus® und Orthomol Cardio®	>600	1,11
23	16.02.2010	nein	nein	nein	nein	Lamictal®	ja	Yasminelle®	9 Jahre	Evra®	ja	nein	ja	nein	nein		>600	1,08
86	30.03.2010	nein	nein	nein	nein		ja	Yasminelle®	1 Jahr	nein	ja	nein	nein	nein	nein		549	1,43
61	03.03.2010	nein	nein	nein	nein		ja	Yasminelle®	6 Monate	nein	ja	nein	ja	nein	ja	Haut, Haare und Nägel von Dr.Böhm®	>600	1,64
14	20.01.2010					Vividrin Augentropfen®	ja	Yasminelle			ja	ja	nein	nein	nein		>600	6
24	20.01.2010						ja	Yasminelle	4Jahre		nein	nj	nein	nein	nein		>600	4
32	19.02.2010	nein	nein	nein	nein		ja	Yasmin®	6 Monate	nein	ja	ja	ja	nein	nein		>600	1,14
60	26.02.2010	nein	nein	nein	nein		ja	Yasmin®	9 Jahre	nein	ja	ja	nein	nein	nein		477	1,23
10	20.01.2010						ja	Yasmin®	8Jahre		ja	ja	nein	nein	ja		414	4
46		ja	nein	nein	nein		ja	Yasmielle®		nein	ja	nein	ja	nein	nein		>600	
39		nein	nein	nein	nein		ja	Yasmin®	20Jahre	nein	nein	nein	nein	nein	nein		>600	1,3
90	30.03.2010	nein	nein	nein	nein	Zyrtec®	ja	Vivelle®	14Jahre	nein	nein	ja	ja	nein	nein		472	1,29
17	20.01.2010						ja	Valette®	9Jahre		ja	nein	nein	ja	ja		533	7
37	22.02.2010	nein	nein	nein	nein		ja	Valette®	13 Jahre	nein	ja	nein	nein	nein	nein		517	1,13
33	19.02.2010	nein	nein	nein	nein		ja	Valette®	2,5Jahre	nein	nein	nein	nein	nein	nein		>600	1,47
35	22.02.2010	nein	nein	ja	nein	Cortison	ja	Triodena®	12 Jahre	nein	ja		nein	nein	ja	Biomont®	>600	1
29	19.02.2010	nein	nein	nein	nein		ja	TriCilest®	11 Jahre	nein	nein	ja	nein	nein	nein		436	1,53
71	15.03.2010	nein	nein	nein	nein		ja	Qlaira®		Balanca®	ja	nein	nein	nein	nein		238	
68	12.03.2010	nein	nein	nein	nein		ja	Qlaira®	11Jahre	Meliane®	ja	ja	nein	nein	ja	Magnesium	319	1,59
53	26.02.2010	nein	nein	nein	nein		ja	Qlaira®		Kupferspirale	ja	nein	nein	nein	nein		395	
4	20.01.2010						ja	Pille	9Jahre		ja	nein	nein	ja	ja		475	8
59	26.02.2010	nein	nein	nein	nein		ja	Ovysmen®,Thyrex® 0,16µg	9 Jahre	nein	ja	nein	nein	nein	nein		598	0,92

Hormonelle Verhütung	Datum	Geschlecht	Alter	Gewicht	Größe	Müdigkeit	Erkrankt/Antibiotika	Entzündung	>2mal Erkältung	Sport	Alkohol	Rauchen	Zigaretten pro Tag	Passivrauchen	Mobiletelefon	Solarium	Wohnort	Mobifunkanlage	Röntgenuntersuchung	Vielflieger	Flug	Arbeitsplatz Schadstoffreich	Computer	Röntgeneräte	Chemikalien	Impfung	Medikamenteneinnahme	Lipidsenker	Herzkreislauf	Lunge	Diabetes	Protonenpumpenhemmer
34	22.02.2010	w	28	53	162	nein	nein	nein	ja	2x	2x	nein		nein	ja	nein	Stadt	nein	nein	nein	nein	nein	ja	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein
69	12.03.2010	w	33	60	170	ja	nein	nein	ja	3x	3x	ja		nein	ja	nein	Stadt	nein	nein	nein	nein	nein	ja	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein
89	30.03.2010	w	40	60	170	nein	nein	nein	nein	1-2x	nein	nein		nein	ja	nein	Stadt	ja	nein	nein	nein		ja	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein
74	12.03.2010	w	23	45,5	155	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein		nein	ja	nein	Stadt		nein	nein	ja	nein	ja	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein
27	20.01.2010	w	23	60	162	nein	nein	nein	2-3x	<2mal	nein	nein		nein	ja	nein	Stadt		nein	nein		nein	nein		nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein
63	16.03.2010	w	22	57	170	nein	nein	nein	nein	ja	6x	ja	20	ja	ja	nein	Stadt	nein	nein	nein	nein	nein	ja	nein	ja	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein
18	20.01.2010	w	25	63	174	ja	nein	nein	2-3x	<2mal	nein	nein		nein	ja	nein	Stadt			nein		nein	nein			nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein
12	20.01.2010	w	25	52	162	nein	nein	nein	2-3x	> 2mal	nein	nein		nein	nein	nein	Stadt			nein		ja	nein			nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein
20	20.01.2010	w	27	59	170	ja	nein	nein	öfter	<2mal	nein	nein		ja	nein	nein	Stadt			nein		ja	ja			nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein
21	20.01.2010	w	24	50	160	ja	nein	nein	2-3x	<2mal	ja	nein		ja	nein	nein	Stadt			nein		ja	ja			nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein
57	25.02.2010	w	25	73	170	nein	nein	nein	nein	2x	nein	nein		nein	ja	nein	Stadt	ja	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein
76	15.03.2010	w	32	55	164	ja	nein	nein	ja	nein	nein	ja	8	ja	ja	nein	Stadt	ja	ja	nein	nein	nein	ja	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein
81	19.03.2010	w	26	56	169	nein	nein	nein	nein	3x	nein	ja	4	nein	ja	nein			nein	nein	nein	nein	ja	nein	nein	ja	nein	nein	nein	nein	nein	nein
25	17.02.2010	w	24	56	175	nein	nein	nein	ja	2x	2x	nein		ja	ja	nein	Stadt		nein	nein	nein	nein	ja	nein	ja	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein
27	23.02.2010	w	29	59	169	nein	nein	nein	nein	nein	4x	nein		nein	nein	nein	Stadt	nein	nein	nein	nein	nein	ja	nein	ja	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein
87	30.03.2010	w	30	65	178	ja	nein	nein	nein	nein	nein	nein		nein	ja	nein	Stadt	nein	ja	nein	nein	nein	ja	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein
52	25.02.2010	w	23	50	162	ja	nein	nein	nein	nein	nein	ja	15 bis 20	ja	ja	nein	Stadt	ja	nein	nein	ja	nein	ja	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein
85	30.03.2010	w	31	47	165	nein	nein	nein	nein	nein	nein	ja	10 bis 20	ja	ja	nein	Stadt	nein	ja	nein	nein	nein	ja	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein
29	20.01.2010	w	24	63	186	nein	nein	nein	2-3x	> 2mal	nein	nein		nein	nein	nein	Stadt			nein		nein	nein			nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein
67	12.03.2010	w	28	60	175	ja	nein	nein	ja	1x	2x	ja	3	ja	ja	nein	Stadt	nein	nein	nein	nein	nein	ja	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein
26	17.02.2010	w	33	52	165	nein	ja	ja	nein	nein	4x	nein		nein	ja	nein	Stadt	nein	ja	nein	nein	nein	ja	nein	nein	nein	ja	nein	nein	nein	nein	nein
24	17.02.2010	w	40	67	169	ja	nein	ja	ja	>2x	nein	ja	15	nein	ja	nein	Stadt	nein	ja	nein	nein	ja	ja	nein	nein	nein	ja	nein	nein	nein	nein	nein
22	12.02.2010	w	23	56	173	ja	nein	nein	ja	nein	nein	nein		nein	nein	nein	Stadt		ja	nein	nein	ja	ja	nein	ja	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein
11	20.01.2010	w	25	68	175	ja	nein	nein	2-3x	<2mal	nein	nein		nein	nein	nein	Land			nein		nein	nein			nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein
19	12.02.2010	w	28	71	160	nein	nein	nein	ja	nein	nein	nein		ja	ja	nein	Land	nein	nein	nein	nein	nein	ja	nein	ja	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein
54	26.02.2010	w	33	55	160	ja	ja	ja	ja	nein	nein	nein		ja	ja	ja	Stadt	ja	ja	nein	nein	ja	ja	nein	nein	nein	ja	nein	nein	nein	nein	nein
30	19.02.2010	w	26	62	163	ja	nein	nein	nein	nein	nein	ja	15	ja	ja	nein	Stadt	nein	nein	nein	nein	ja	ja	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein
38	23.02.2010	w	51	58	165	ja	ja	ja	ja	2-3x	3x	ja	4	nein	ja	nein	Stadt	ja	ja	nein	nein	ja	ja	nein	nein	nein	ja	nein	nein	nein	nein	nein
20	13.02.2010	w	21	47	168	nein	nein	nein	nein	nein	5x	nein		nein	ja	nein	Stadt	ja	ja	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein
21	18.02.2010	w	23	76	164	ja	nein	nein	nein	nein	nein	ja	4 bis 5	nein	ja	nein	Stadt	nein	nein	nein	nein	nein	nein	ja	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein
23	20.01.2010	w	24	58	170	nein	nein	nein	2-3x	> 2mal	ja	nein		ja	nein	nein	Stadt			nein		ja	ja			nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein

Hormonelle Verhütung	Datum	Psychopharmaka	Schlafmittel	Schmerzmittel	Daflon	sonstige	Hormoneinnahme	Hormonpräparate	Hormoneinnahme seit	Hormonpräparat bis Ende 2009	Obst/Gemüse/Salat	Obst/Gemüsesäfte	grüner Tee	Rotwein	Supplementierung	Präparate	FORT	mmol/l Trolox
34	22.02.2010	nein	nein	nein	nein		ja	Nuvaring®	12 Jahre	nein	ja	nein	nein	nein	nein		>600	1,32
69	12.03.2010	nein	nein	nein	nein		ja	Nuvaring®	11 Jahre	nein	ja	nein	nein	nein	nein		>600	1,2
89	30.03.2010	nein	nein	nein	nein		ja	Nuvaring®	2 Jahre	nein	ja	ja	nein	nein	nein		>600	
74	12.03.2010	nein	nein	nein	nein		ja	Nuvaring®	9 Jahre	nein	ja	nein	nein	nein	nein		>600	1,31
27	20.01.2010						ja	Nuvaring®	2 Jahre		ja	nein	nein	nein	nein		520	3
63	16.03.2010	nein	nein	nein	nein		ja	Mirelle®	6 Jahre	nein	ja	j	nein	ja	ja	Zink	572	1
18	20.01.2010						ja	Midane®	3 Jahre		ja	ja	nein	ja	nein		329	6
12	20.01.2010						ja	Mercilon®	10 Jahre		ja	nein	nein	nein	nein		388	4
20	20.01.2010						ja	Meliane®	9 Jahre		nein	nein	nein	ja	nein		560	6
21	20.01.2010						ja	Meliane®	8 Jahre		nein	nein	nein	ja	nein		480	7
57	25.02.2010	nein	nein	nein	nein		ja	Madonelle®	9 Jahre	nein	ja	nein	nein	nein	nein		355	1,35
76	15.03.2010	nein	nein	nein	nein		ja	Madonella®	13 Jahre	nein	ja	nein	nein	nein	nein		571	1,5
81	19.03.2010	nein	nein	nein	nein		ja	Liberel mite®	4 Jahre	nein	nein	nein	nein	nein	nein		>600	1,41
25	17.02.2010	nein	nein	nein	nein	Doxycyclin®	nein	Mirena®		Yasmin®	nein	nein	nein	nein	nein		355	
27	23.02.2010	nein	nein	nein	nein		nein	Mirena®		nein	ja	ja	nein	nein	ja	Zink von Burgerstein®	215	1,63
87	30.03.2010	nein	nein	nein	nein		ja	Mirena®, Euthyrox® 150mg	1 Jahr	nein	ja	nein	ja	nein	nein		346	
52	25.02.2010	nein	nein	nein	nein		ja	Harmonette®		nein	nein	nein	nein	nein	nein		404	
85	30.03.2010	nein	nein	nein	nein		ja	Gynovin®	14 Jahre	nein	nein	nein	nein	nein	nein		422	
29	20.01.2010						ja	Evra®	3 Jahre		ja	nein	nein	nein	ja		550	4
67	12.03.2010	nein	nein	nein	nein		ja	Evra®	10 Jahre	nein	ja	nein	nein	nein	ja	Vitamin C	576	0,69
26	17.02.2010	nein	nein	nein	nein		ja	Diane mite®	2 Jahre	nein	nein	ja	nein	nein	ja	Zink gelegentlich	>600	
24	17.02.2010	nein	nein	nein	nein	Agnucaston®	ja	Diane mite®	25 Jahre	nein	nein	nein	nein	nein	nein		449	
22	12.02.2010	nein	nein	nein	nein		ja	Diane mite®	7 Jahre	nein	nein	nein	nein	nein	ja	Ferretab®, Zink, Vitamin C, Berocca®	495	1,17
11	20.01.2010						ja	Diane mite®	8 Jahre		ja	ja	nein	ja	nein		<160	4
19	12.02.2010	nein	nein	nein	nein		ja	Depocon®		nein	nein	nein	nein	nein	ja	Zink, Vitamin C	332	
54	26.02.2010	nein	nein	ja	nein	Antibiotika	ja	Cileste®	6 Monate	nein	ja	nein	nein	nein	nein		>600	1,4
30	19.02.2010	nein	nein	nein	nein		ja	Cerazette®	2 Jahre	nein	nein	nein	nein	nein	nein		274	1,22
38	23.02.2010	nein	nein	ja	nein		ja	Cerazette®	2 Jahre	nein	ja	ja	nein	nein	ja	Multibionta®	310	
20	13.02.2010	nein	nein	nein	nein		ja	Cerazette®		Mirelle	ja	nein	ja	nein	ja	Selen, Zink, Multivitamine	323	
21	18.02.2010	nein	nein	nein	nein		ja	Cerazette®		Yasminelle®	ja	ja	nein	nein	ja	Zink	337	
23	20.01.2010						ja	Cerazette®			ja	ja	nein	nein	nein		400	8

Tabelle 8 Hormonelle Verhütung