

Einfluss von psychischer Belastung auf Thrombozytenzahl und -aggregation

Inauguraldissertation
zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
des Fachbereichs Medizin
der Justus-Liebig-Universität Giessen

vorgelegt von Armand Daliri
aus Datteln
Giessen 2006

Aus dem Fachbereich Psychologie und Sportwissenschaft

Abteilung Differenzielle Psychologie und Diagnostik

Leiter:

Prof. Dr. rer. nat. Dr. rer. physiol. J. Hennig

&

Prof. Dr. phil. Dr. med. P. Netter i. R.

der Justus – Liebig – Universität Gießen

Gutachter: Prof. Dr. Dr. J. Hennig

Gutachter: Prof. Dr. T. Linn

Tag der Disputation: 21.11.2006

Gewidmet

meinen lieben Eltern

Dr. med. Bahman Daliri & Ashraf Daliri

„Ich erkläre:

Ich habe die vorgelegte Dissertation selbständig, ohne unerlaubte fremde Hilfe und nur mit den Hilfen angefertigt, die ich in der Dissertation angegeben habe. Alle Textstellen, die wörtlich oder sinngemäß aus veröffentlichten oder nicht veröffentlichten Schriften entnommen sind, und alle Angaben, die auf mündlichen Auskünften beruhen, sind als solche kenntlich gemacht. Bei den von mir durchgeführten und in der Dissertation erwähnten Untersuchungen habe ich die Grundsätze guter wissenschaftlicher Praxis, wie sie in der „Satzung der Justus-Liebig-Universität Gießen zur Sicherung guter wissenschaftlicher Praxis“ niedergelegt sind, eingehalten.“

Bergkamen, den 30.01.2006

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung	1
1.1 Stress	2
1.1.1 Koronare Herzkrankheit und Stress	5
1.1.2 Veränderungen der Thrombozytenaktivität unter dem Einfluss von Stress	7
1.2 Public Speaking (Öffentliche Rede) als Laborstressor	10
1.2.1 Aktivierung der Katecholaminfreisetzung und der HHN-Achse unterdem Einfluss von Public Speaking	12
1.2.2 Endokrine Stresseffekte und deren Auswirkungen auf den Organismus	15
1.2.3 Endokrine Stresseffekte und deren Auswirkungen auf Thrombozyten	18
1.3 Thrombozytenmorphologie und –physiologie	25
1.3.1 Aufbau der Thrombozyten	25
1.3.2 Sekretionsfunktion von Thrombozyten	28
1.3.3 Aktivierung von Thrombozyten	29
1.3.4 Membranrezeptoren der Thrombozyten	31
1.3.4.1 Glykoprotein (leucinreich) Rezeptoren	32
1.3.4.2 Immunglobulin Rezeptorentypen	33
1.3.4.3 Integrine	34
1.3.4.4 Selektine	35
1.4 Überleitung zur Fragstellung der vorliegenden Untersuchung ...	36
2 Material und Methoden	37
2.1 Stichprobe	37
2.2 Unabhängige Variable	37
2.3 Abhängige Variablen	38
2.3.1 Physiologische Parameter	38
2.3.2 Psychologische Parameter	40

2.4	Versuchsplan	42
2.5	Versuchsablauf	43
2.5.1	Vortermi.....	43
2.5.2	Haupttermin	44
2.6	Statistische Verfahren	48
3.	Ergebnisse	49
4.	Diskussion	60
5.	Ausblick	69
6.	Zusammenfassung der Arbeit	70
7.	Summary	71
8.	Literaturangaben	72
9.	Anhang	X
10.	Danksagung	XXII

Abbildungsverzeichnis

Abbildung:

1:	Selyes Allgemeines Adaptationssyndrom	3
2:	Mehrachsen-Stressmodell	4
3:	Evt. Abhängigkeit zw. der Entstehung von akuter KHK und akutem Stress	5
4:	Hypothetische zeitliche Abfolge der Stresshormonausschüttung unter dem Paradigma der öffentlichen Rede	14
5:	Ablauf biochemischer Parameter nach Stress mit zeitlicher Versetzung ihrer Konzentrationsmaxima im Blutplasma	16
6:	Elektronenmikroskopische Aufnahme von einem ruhenden, unstimulierten Thrombozyt	25
7:	Aktivierter Thrombozyt	26
8:	Aufbau und strukturelle Einteilung des Thrombozyten	28
9:	Aktivierter Thrombozyt mit Pseudopodienbildung	30
10:	Schematischer Aufbau des Glykoproteinkomplexes Ib/V/IX, dem Rezeptor für den von Willebrand Faktor	33
11:	Versuchsablauf	47

Abbildung:

12:	Mittelwerte und Standardfehler der Cortisolkonzentrationen im Versuchsablauf für Probanden der Stress- und Experimentalgruppe	49
13:	Mittelwerte und Standardfehler für Adrenalin in Abhängigkeit von der Gruppenzuteilung und dem Zeitverlauf	50
14:	Mittelwerte und Standardfehler für Noradrenalin in Abhängigkeit von der Gruppenzuteilung und dem Zeitverlauf	50
15:	Mittelwerte und Standardfehler der Herzrate (Schläge/Minute) bei Probanden der Experimental- und der Kontrollgruppe	51
16:	Mittelwerte und Standardfehler der Thrombozytenanzahl in Abhängigkeit von der experimentelle Bedingung und dem Zeitverlauf der Studie	52
17:	Mittelwerte und Standardfehler für den Retentionsindex (Homburg) bei Probanden aus der Experimentalgruppe (public speaking) und der Kontrollgruppe über den Zeitverlauf	53
18:	Mittelwerte und Standardfehler für die subjektive Einschätzung „Wachheit“ bei Probanden aus der Experimentalgruppe (public speaking) und der Kontrollgruppe über den Zeitverlauf	54

Abbildung:

- 19: Mittelwerte und Standardfehler für die subjektive Einschätzung „Ruhe/Entspannung“ bei Probanden aus der Experimentalgruppe (public speaking) und der Kontrollgruppe über den Zeitverlauf **55**
- 20: Mittelwerte und Standardfehler für die subjektive Einschätzung „positive Emotionalität“ bei Probanden aus der Experimentalgruppe (public speaking) und der Kontrollgruppe über den Zeitverlauf **56**
- 21: Punktdiagramm der Veränderungen von Adrenalin (+60 Minuten nach Stressende – Baseline) und der Thrombozytenanzahl (Antizipation – Baseline) innerhalb der Experimentalgruppe **58**
- 22: Punktdiagramm der Veränderungen von Noradrenalin (+60 Minuten nach Stressende – Baseline) und dem Retentionsindex (Antizipation – Baseline) innerhalb der Experimentalgruppe **58**

Tabellenverzeichnis

Table:

1:	Einfluss von Stress auf die Thrombozytenfunktion	7
2:	Zusammenfassung der Katecholaminveränderung unter dem Paradigma des Public speaking	12
3:	Einfluss von Glukokortikoiden auf Thrombozytenparameter	20
4:	Übersicht von Rezeptoren auf der Thrombozytenmembran	32
5:	Einteilung der Selektine nach Vorkommen und Funktion	35
6:	Kritische Items des MDBF	42
7:	Versuchsplan	42
8:	Korrelation zwischen endokriner Parameter und der Thrombozytenanzahl des Retentionsindexes	57

Abkürzungsverzeichnis

Abb.:	Abbildung
Acenocoum.:	vorbehandelt mit Acenocoumarol
ACTH:	Adreno-Cortikotropes Hormon
ADH:	Antidiuretisches Hormon
ADP:	Adenosindiphosphat
Aggr:	Aggregation
AP:	Antizipationsphase
ATP:	Adenosintriphosphat
AT-III-Mangel:	Antithrombin-III-Mangel
bzw.:	beziehungsweise
COX:	Cyclooxygenase
CRH:	Corticotropin Releasing Hormone
Dex:	Dexamethason
DTS:	dichtes tubuläres System
EKG:	Elektrokardiographie
E.-Coli-Endotoxin:	Escherichia-Coli-Endotoxin
Evt:	eventuell/e
GP:	Glykoprotein/e
HC:	Hydrokortison
HHNR-Achse:	Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-Achse
HHN-Achse:	Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-Achse
HHN-System:	Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-System
IP3:	Inositol-1,4,5-Triphosphat
ICAM-1:	intercellular adhesion molecule-1
i.m. / i.v.:	intra muskulär / intra venös
ITP:	idiopathischer thrombozytopenischer Purpura
KHK:	Koronare Herz Krankheit
Konz.:	Konzentration
LIBS:	ligand induced binding site
M.:	Morbus
MAC-1:	CD11b/CD18 Ligand
MDBF:	Mehrdimensionale Befindlichkeitsfragebogen

VIII

µm:	Mikrometer
µl:	Mikroliter
mm/L:	Millimol pro Liter
min.:	minuten
Mpred:	Methylprednisolon
NACL:	Natriumchlorid
NADPH:	reduzierte Form des NADH (Nikotinsäure-Adenin-Dinukleotid-Phosphat)
NNR:	Nebennierenrinde
OCS:	open canalicular system
Pbn:	Probanden
PECAM-1:	platelet-endothelial cell adhesion molecule-1
PDGF:	platelet derived growth factor
pg:	pikogramm
PGH2:	Prostaglandin H2
PF-4:	Plättchenfaktor 4
Pred.:	Prednisolon
PRP:	platelet rich plasma
PS:	Public speaking
PSGL-1:	P-Selektin-Glykoprotein-Ligand-1
RI:	Retentionsindex
RT-H:	Retentionstest Homburg
S.:	Seite
β-TG:	β-Thromboglobulin
TGFP:	transforming growth factor platelet
Tz:	Thrombozyten
u.a.:	und andere
u/min:	Umdrehung pro Minute
vgl.:	vergleiche
Vp:	Versuchsperson
vs.:	gegen
vWF:	von Willebrand Faktor
WPS:	Washed Platelet Suspension
z.B.:	zum Beispiel

z.n.: zitiert nach

zw.: zwischen

1. Einleitung

Der psychischen Belastung wird heutzutage immer mehr Wert beigemessen. Sie stellt auch in Verbindung mit der Thrombozytenzahl und -aggregation die zentrale Rolle der vorliegenden Arbeit dar. Die psychische Belastung soll hier als Synonym zu Stress verstanden werden, man kann quasi in jeder Lebenslage, in jedem Beruf, jeder Art von Prüfung, in Familien, oder z.B. in der Freizeit unter Stress geraten (Hahlweg 1993). Hier ist es wichtig zu wissen, dass Stress interindividuell sehr unterschiedlich ausgelöst werden kann und grundsätzlich großen Schwankungen unterlegen ist. So gibt es auch in der experimentellen Stressforschung viele Methoden, um Stress zu induzieren und die Reaktionen des Körpers auf den Stressor zu messen. Eines dieser Modelle, womit man den Menschen unter Stress setzen kann, ist die „Öffentliche Rede“ (Public Speaking). Man versteht darunter, dass eine Versuchsperson (Vp) die Aufgabe erhält, im Anschluss an eine vorher genau definierte Wartezeit (Antizipationsphase), frei, über ein vorgegebenes Thema, zu referieren. Es wird der Versuchsperson ebenfalls mitgeteilt, dass deren Rede von anderen (für die Vp wichtigen) Personen (z.B. Professoren) beobachtet und beurteilt wird. Hierbei können die Prüfer entweder real vorhanden sein oder z.B. der Versuchsperson nur suggeriert werden, (z.B. dass Sie über ein Videosignal, mit einem anderen Zimmer, mit den Prüfern verbunden sind und ihre Rede aufgezeichnet und so beurteilt wird) (Kirschbaum et al., 1993). Letztere Methode ist auch Grundlage dieser Forschungsarbeit gewesen. Wenngleich auch allgemein anerkannt ist, dass Stress die Vulnerabilität eines Individuums gegenüber Krankheiten erhöhen kann, muss doch festgehalten werden, dass die zugrunde liegenden Mechanismen weitgehend unbekannt sind. Mit Ausnahme der stressinduzierten Veränderungen immunologischer Parameter, die im Bereich der Psychoneuroimmunologie exzessiv untersucht wurden (Hennig, 1998), ist relativ wenig über Stresseinflüsse auf andere hämatologische Parameter bekannt, obgleich ein Einfluss auf z.B. Thrombozyten sehr nahe liegt ist.

Thrombozyten werden durch verschiedene Mediatoren aktiviert und zur Aggregation angeregt. Bei diesem Prozess spielt eine Reihe von verschiedenen Stoffen eine entscheidende Rolle. Bekannt sind unter anderem Adenosindiphosphat (ADP) und Adenosintriphosphat (ATP), Kalziumionen, Adrenalin, Kollagen, Thrombin,

Thromboxan, von Willebrand Faktor (vWF), um nur einige zu nennen. Durch die Aktivierung der Thrombozyten (Blutplättchen) kommt es zur Pseudopodienbildung, welche die Aggregation der Thrombozyten untereinander und an geschädigtes Endothel ermöglicht.

Zur Beantwortung der Frage, ob und inwieweit sich psychischer Stress mit einer Veränderung der Thrombozytenaktivierung verbindet, soll diese Arbeit einen kleinen Teil beitragen.

1.1 Stress

Der Begriff *Stress* wurde von Cannon (1914) eingeführt und durch die umfangreichen und richtungweisenden Arbeiten von dem Mediziner Hans Selye (1936) geprägt und bekannt.

Stress bezog sich zunächst ausschließlich auf allgemeine Reaktionsweisen, die in biologischer Tradition standen, wobei die Personen und die physiologischen Reaktionen der Person unter Belastung das Hauptaugenmerk auf sich zogen.

Selye (1936, 1946) verstand und definierte Stress als ein „allgemeines Adaptationssyndrom“, wobei der Organismus auf unterschiedliche Belastungen mit unspezifischen Reaktionen reagiert (vgl. Wilker 1994; Tewes 1996; Hennig 1998; Birbaumer & Schmidt 1999; Esch 2002). Überträgt man die Überlegungen von Selye, der ausschließlich Tierforschung betrieb auf den Menschen, so sind mit Stress auch die Ärgernisse, Anstrengungen und Belastungen gemeint, denen ein Individuum, täglich ausgesetzt ist. Stress als Reaktion auf Stressoren meint demnach Anpassungen aber auch Anpassungsstörungen und Anpassungszwänge, die ein Individuum aus seinem Gleichgewicht bringen können. Psychische wie auch physische Belastungsreaktionen sind die Folge (Selye, 1950). Besonders beachtlich ist, dass Selye schon damals (1936) sehr grundlegende Untersuchungen zu möglichen Mechanismen dieser Anpassungsreaktionen durchführte. Demnach schrieb er in seinem **Einachsenmodell** dem Hypothalamus und den Nebennieren eine entscheidende Rolle zu, wobei er auch noch auf andere periphere und zentrale Strukturen einging. Im Zuge dieser Arbeiten entwickelte er sein Stressmodell,

welches aus Alarmreaktion, Widerstand und dem anschließend folgenden Erschöpfungsstadium besteht (siehe Abb. 1).

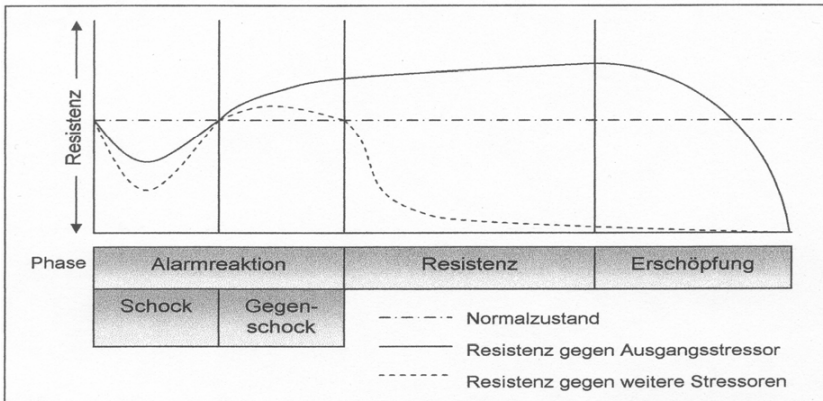


Abb.1: Selyes Allgemeines Adaptationssyndrom (Quelle: In Anlehnung an Hennig 1998, S. 73)

Hierbei kommt es nach dem Einwirken von Stress zunächst zu einer Alarmreaktion des Körpers auf den Stressor, mit einer Schockphase, bei der die Stressresistenz sinkt. Dieser Phase folgt die Gegenschockphase, wobei der Organismus den Normalzustand wieder erreicht und ihn sogar überschreitet. Die durchgezogene Linie stellt die Resistenz gegen Ausgangsstressoren dar. Hierbei wird klar, dass der Körper in der Lage ist, den Ausgangsstressor bis zu einem bestimmten Zeitpunkt Widerstand zu leisten, welche in der Abbildung als Resistenzphase bezeichnet wird. Kommt es nun zu weiter anhaltendem Stress, kann der Körper den Widerstand nicht mehr aufrechterhalten und es können körperliche Schäden auftreten. Der gestrichelte Kurvenverlauf zeigt nun die Resistenz gegenüber weiteren Stressoren, welche nur in der Gegenschockphase kurzfristig über den Normwert gehoben werden kann. Diese sinkt jedoch schon in der Resistenzphase auf ein Minimum wieder ab (Hennig, 1998).

Im Gegensatz zu Selye entwickelte Pinel (1993) auf der Grundlage von Sachar (1980) und Dunn (1989) das Zweikomponentenmodell, wo er mehr als Selye auch

die Bedeutung des sympathischen Nervensystems mit einbezieht, welches in der folgenden Abb. 2. veranschaulicht wird.

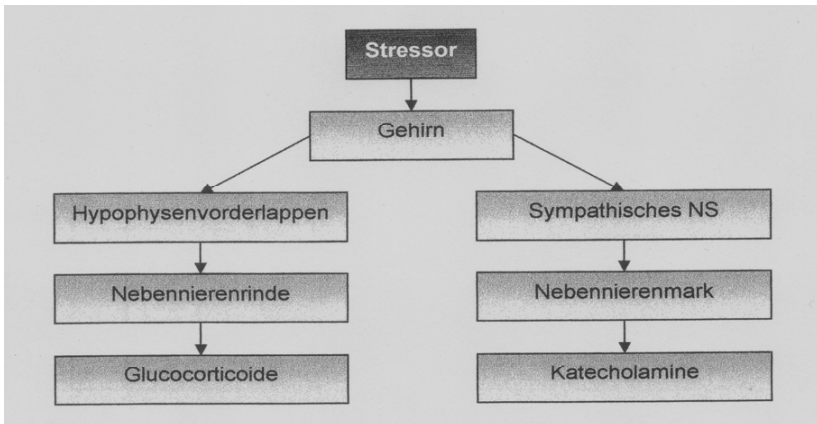


Abb. 2: Mehrachsen-Stressmodell von Sachar, modifiziert nach Pinel (Quelle: in Anlehnung an Tewes 1996, S. 122)

Aus der Abbildung ist zu entnehmen, dass Stress die Ausschüttung von ACTH (adrenocorticotropes Hormon) aus dem Hypophysenvorderlappen bewirkt, welches wiederum eine Ausschüttung von Glucocorticoiden (Cortisol) aus den Nebennierenrinden veranlasst. Die Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-Achse agiert parallel zum sympathischen Nervensystem. Diese Funktion setzt zeitgleich ein und wird über das limbische System und den Hypothalamus angeregt, was zu einer Ausschüttung von Katecholaminen führt. Während aus den Nervenendigungen des Sympathikus Noradrenalin freigesetzt wird, wird aus dem Nebennierenmark vermehrt Adrenalin produziert und freigegeben. Bei beiden Modellen fungiert CRH (Corticotropin Releasing Hormone) als ein wichtiger Mediator (Tewes, 1996; Hennig, 1998).

Hierbei ist es wichtig zu erläutern, dass beide Achsen den Organismus auf die Stressverarbeitung einstellen.

1.1.1 Koronare Herzkrankheit und Stress

Zahlreiche wissenschaftliche Arbeiten zeigen, dass Stress einen erheblichen Einfluss auf die Entstehung koronarer Herzkrankheiten hat (Esch, Stefano et al. 2002; Greenwood, Muir et al. 1996; Myrtek 1999; Rozanski, Blumenthal et al. 1999; Müller- Nordhorn und Willich 2000; Servoss, Januzzi et al. 2002; Strike und Steptoe 2004; Esch 2003; Stansfeld, Fuhrer et al. 2002). Als Auslöser für Koronarereignisse wird neben dauerhaften, vor allem psychosozialen Einflüssen und körperlicher Anstrengung, auch akuter psychologischer Stress als erheblich und wesentlicher Faktor betrachtet (Strike und Steptoe 2003; Ramachandrani, Handberg et al. 2004; Krantz, Sheps et al. 2000). Nachfolgendes Schema zeigt die möglichen Einflussmechanismen von akutem Stress auf die Entstehung koronarer Herzkrankheiten.

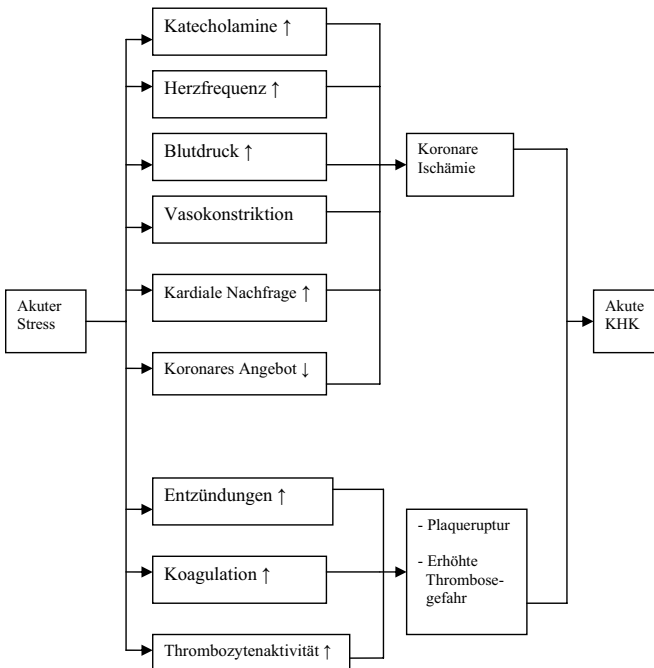


Abb. 3: Evt. Abhängigkeit zw. der Entstehung von akuter KHK und akutem Stress
(Quelle: In Anlehnung an Rozanski, Blumenthal et al. 1999 und Kop 1999.)

Der Organismus reagiert auf akuten Stress mit Prozessen, die durchaus klinische Konsequenzen nach sich ziehen und bei der Entstehung von Koronarkrankheiten begünstigend wirken können. Durch die Ausschüttung von Katecholaminen, erhöhen sich beispielsweise die Herzschlagfrequenz und der Blutdruck. Dadurch kommt es zu einem vermehrten Sauerstoffbedarf. Ebenso reagieren die Koronararterien mit einer Vasokonstriktion. Dieser verminderte Gefäßdurchmesser steht aber im Widerspruch zum erforderlichen Sauerstoffbedarf durch die Verringerung der Transportkapazität. Dies kann zu koronaren Ischämien führen. Strike und Steptoe (2003) führten eine Meta-Analyse durch, die zu dem Ergebnis kommt, dass vorübergehende Myokardischämien bei Patienten mit Koronarer Herzkrankheit (KHK) in bis zu 50 % der Fälle von psychischem Stress verursacht werden (Kop 1999 und 2003; Rozanski, Blumenthal et al. 1999; Strike und Steptoe 2003; Kop, Krantz et al. 2001).

Der Einfluss akuten Stresses fördert vermutlich ebenso die Entstehung und Progression von Entzündungen, die in Kombination mit einer ebenfalls dadurch erhöhten Koagulationsneigung des Blutes und einer gesteigerten Aktivierung der Thrombozyten, die Gefahr von Plaquerupturen bzw. Bildung von Thromben bergen kann (Kop 2003; Känel, Mills et al. 2001).

Der nun folgende Teil soll den für diese Arbeit wesentlichen Inhalt, der stressinduzierten Verhaltensweisen von Thrombozyten, maßgeblich darstellen.

1.1.2 Veränderungen der Thrombozytenaktivität unter dem Einfluss von Stress

Dass der Einfluss von psychischem Stress auf das Individuum mit einer gesteigerten Aktivität der Thrombozyten und der Zunahme der Koagulationsfreudigkeit einhergeht, zeigen diverse Studien, die aus Gründen der Übersichtlichkeit tabellarisch dargestellt werden sollen:

Tabelle 1: Einfluss von Stress auf die Thrombozytenfunktion

Autoren	Stichprobe	Stressoren	Befunde
Frimerman et al. (1997)	30 Angestellte (4 Frauen)	Berufliche Beanspruchung	Thrombozytenzahl ↑ (p<0.05) Thrombozytenaggregation ↑ (Thrombin induziert p<0.003 und ADP induziert p<0.001) Fibrinogen ↑ (p=0.02) Faktor VII ↑ (p=0.003) Faktor VIII (in Verbund mit vWF) ↑ (p<0.001)
Jern et al. (1988)	29 gesunde männliche Nichtraucher	Kopfrechnen	Thrombozytenzahl ↑ (p<0.001)
Jern et al. (1989)	10 gesunde männliche Nichtraucher	Stroop-Test, Kopfrechnen	vWF ↑ (p<0.05) Faktor VII ↑ (p<0.05) Faktor VIII ↑ (p<0.05) Fibrinogen ↑ (p<0.05)
Kairo et al. (1997)	23 mäßig und 19 stark Gestresste Bluthochdruck-Patienten	Starkes Erdbeben	Fibrinogen ↑ (p<0.05) vWF ↑ (p<0.05)
Kawano et al. (2000)	12 gesunde männliche Nichtraucher	Kopfrechnen	Thrombin ↑ (p<0.01)
Kjeldsen et al. (1995)	40 gesunde männliche Nichtraucher	Sukzessive Adrenalininjektionen	Thrombozytenzahl ↑ (p<0.001) Thrombozytengewicht ↑ (p<0.001)
Lederbogen et al. (2004)	9 depressive Patienten, 10 Gesunde (80% Frauen)	Computeraufgaben, Ergometer (Treadmill-Test)	Thrombozytenzahl ↓, (Signifikanter Anstieg bei beiden Gruppen; Mentaler Stressor erzielt hierbei ähnliche Effekte wie die sehr anstrengenden psy. Stressoren)
Levine et al. (1985)	61 vorwiegend männliche Mediziner	Public Speaking	PF-4 ↑ (p<0.01) β-TG ↑ (p<0.01)
Malkoff et al. (1993)	40 gesunde männliche Studenten	Stroop-Test	Thrombozytäre ATP-Ausschüttung ↑ (p<0.05)
Markovitz et al. (1996)	14 männliche Infarktpatienten, 15 gesunde Nichtraucher	Typ A-Interview, kurze Redeaufgabe	β-TG ↑ (p<0.05)
Musumeci et al. (1987)	21 Bluthochdruck-Patienten, 17 Gesunde	Stroop-Test	Faktor VIII (in Verbund mit vWF) ↑ β-TG ↑ (in jeweils beiden Gruppen)
Patterson et al. (1994)	55 gesunde männliche Nichtraucher	Aktive (Stroop-Test, Kopfrechnen) und passive (Filme) Stressoren	PF-4 ↑ (p<0.001) bei allen Stressoren
Patterson et al. (1995)	22 gesunde Männer	Kopfrechnen, Cold-Pressor-Test	PF-4 ↑ (p<0.001) β-TG ↑ (p<0.001) (mentaler Stressor geringfügig potenter)

Autoren	Stichprobe	Stressoren	Befunde
Steptoe et al. (2003)	37 gesunde männliche Nichtraucher mit unterschiedlichem sozialem Status	Stroop-Test, Mirror Tracing	Thrombozytenaggregation ↑ ($p < 0.05$) (Stressreaktion unabhängig vom sozialem Status)
Strike et al. (2004)	17 männliche KHK Patienten, 22 gesunde Männer	Stroop-Test, Mirror Tracing	Thrombozyten-Leukozyten-Aggregation ↑ bei beiden Gruppen (bei Patienten aber länger hoch)
Tomoda et al. (1999)	11 Patienten mit leichtem und 13 mit schweren Bluthochdruck, 14 Gesunde	Kopfrechnen	Thrombozytenaggregation ↑ β-TG ↑ (abhängig von der Schwere der Blutdruckerkrankung)
Wallen et al. (1997)	113 männliche Angina Pectoris Patienten, 50 Gesunde	Stroop-Test, Ergometer	Thrombozytenaggregation ↑ (nur Patienten) PF-4 ↑ β-TG ↑
Wallen et al. (1999)	11 gesunde männliche Nichtraucher	Ergometer, Adrenalinzufuhr, Stroop-Test	Thrombozytenzahl ↑ Thrombin ↑ Thrombozytenaggregation ↑ (beim Stroop-Test nicht signifikante Ergebnisse)

vWF = von Willebrand-Faktor, β-TG = β-Thromboglobulin, PF-4 = Plättchenfaktor 4

Einige Arbeiten beziehen sich auf Veränderungen der Thrombozytenfunktion indem sie als Maß die Thrombozytenzahl, den Grad der Aggregation, ein gesteigertes Vorkommen von Thrombin oder die Exkretion diverser Botenstoffe wie PF-4, β-TG, vWF und Fibrinogen behandeln. Die Erhöhung von Fibrinogen und vWF impliziert darüber hinaus ebenso wie etliche prothrombotische Faktoren (VII, VIII) eine stärkere Neigung der Verklumpung (Känel, Mills et al. 2001, Camacho und Dimsdale 2000).

Die Stressoren, derer sich in den Arbeiten am häufigsten bedient wurde, sind der Stroop-Test und das Kopfrechnen. Beim Stroop-Test handelt es sich um eine computergestützte Umsetzung des Farb-Wort-Interferenz-Paradigmas nach Stroop (1935). Unter Zeitdruck soll die Versuchsperson dabei, in der Wortbedingung, Farbwörter benennen, die in gleicher oder in einer anderen Farbe geschrieben sind. Bei der Farbbedingung soll der Proband die Farbe benennen (die entsprechende Computertaste betätigen), in der die Wörter angeboten werden (Hennig 1998). Die jeweilige Inkongruenzbedingung (Interferenz) verbindet sich mit längeren Reaktionszeiten und erhöhter Fehleranfälligkeit. Beim Kopfrechnen wird sich gern der Aufgabe bedient, in einem vorgegebenen Zeitfenster, möglichst zügig, kleinere von größeren Zahlen zu subtrahieren (Tewes 1996). Public Speaking (also das Halten einer öffentlichen Rede), auf das ich in Kapitel 1.2 noch näher eingehen werde, ist genauso ein beliebter Stressor wie die darbietung ekelinduzierender Filme, berufliche Beanspruchung oder das spiegelverkehrte Nachzeichnen einer

Figur (Mirror Tracing). Es wurde sogar die psychische Belastung nach einem schweren Erdbebenerlebnis (Kario, Matsuo et al. 1997) als Stressor zu Hilfe genommen. Eine Adrenalinzufuhr in direkter Form, zur Simulation von Stress, bietet ebenfalls eine Möglichkeit in einigen Studien oder es werden körperliche und geistige Stressoren in Crossover-Studien kombiniert eingesetzt (Ergometer, Cold-Pressor-Test) um Gemeinsamkeiten bzw. Unterschiede in der Reaktion auf verschiedene Stressoren *innerhalb* einer Person zu erfassen.

Die Versuchspersonen setzen sich in erster Linie aus gesunden, männlichen Nichtraucher zusammen, wobei es sich in einigen Fällen auch um weibliche Kandidaten handelt. Nicht zu vergessen sind aber auch die Autoren, die KHK- und Hypertoniepatienten unter Stress untersuchen, oder wie Steptoe, Magid et al. (2003), die zwischen Versuchspersonen mit unterschiedlichem gesellschaftlichem Status unterscheiden. Lederbogen et al. (2004) betrachten ebenso die Auswirkungen von Stress auf depressive Patienten.

Eine **forcierte Thrombozytenaggregation** unter Stress stellten Wallen, Held et al. (1997), Wallen, Goodall et al. (1999), Frimerman, Miller et al. (1997), Steptoe, Magid et al. (2003) sowie Tomoda, Takata et al. (1999) fest. Ein signifikantes Ergebnis, bei dem unter Stressoren ein **Anstieg der Thrombozyten** festgestellt wurde, lieferte Frimerman, Miller et al. (1997), Wadenvik et al. (1987), Wallen, Goodall et al. (1999), Kjeldsen, Weder et al. (1995) und Lederbogen, Baranyai et al. (2004). Eine **Erhöhung des Thrombozytengewichts** unter der Zufuhr von Adrenalin fiel Kjeldsen, Weder et al. (1995) auf.

Die Zunahme der **Thrombozytenaktivität**, gemessen anhand der gesteigerten Ausschüttung diverser Mediatoren, wie z.B. β -TG, konnte von Tomoda, Takata et al. (1999) berichtet werden. Eine Erhöhung von PF-4 wiesen Patterson, Zakowski et al. (1994) nach. Die gemeinsame Erhöhung dieser Mediatoren unter Stress, erarbeiteten Patterson, Krantz et al. (1995), Wallen, Held et al. (1997) und auch Levine, Towell et al. (1985). Eine Zunahme von vWF (von Willebrand-Faktor), der in den Thrombozyten wie auch endothelial zu finden ist, konnten Kario, Matsuo et al. (1997), Jern, Eriksson et al. (1989), Musumeci, Baroni et al. (1987) und Frimerman, Miller et al. (1997) nachweisen. Ein Anstieg an ATP, ebenso ausgeschüttet von Thrombozyten, konnte in Arbeiten von Malkoff, Mulddon et al. (1993) erforscht werden. Fibrinogenerhöhungen konnten Frimerman, Miller et al. (1997), Jern,

Eriksson et al. (1989) sowie Kario, Matsuo et al. (1997) feststellen. Musumeci, Baroni et al. maßen vWF in Zusammenhang mit dem Faktor VIII.

Ein Anstieg von Thrombin, das einen wesentlichen Faktor der Gerinnungskaskade darstellt (Sakurai, Shima et al. 2004; Riess 1996), konnte in Studien von Kawano, Akoi et al. (2000) und Wallen, Goodall et al. (1999) nachgewiesen werden. Zusammengefasst liegen somit einige Befunde vor, die einen Einfluss von Stress auf die Thrombozytenfunktion zum Gegenstand hatten.

1.2 Public Speaking (Öffentliche Rede) als Laborstressor

Aufgrund der gut induzierbaren Stresswirkung ist „Public Speaking“ für eine Untersuchung im Bereich der Stressbewältigung ausgezeichnet geeignet. So wurde es als „Stress-Modell“ bezeichnet, da es sich durch eine Vielzahl an Untersuchungen als geeignet erwies. Es ist sowohl zur Auslösung von peripher-physiologischer Aktivierung als auch zur Auslösung von erhöhter Erregbarkeit, und Ängstlichkeit geeignet (Erdmann, Janke und Bispig, 1984). Wie bereits oben schon erwähnt, kommt dieses Modell auch in dieser Forschungsarbeit zum Einsatz.

Die Versuchspersonen (Vp) müssen nach einer vorgegebenen Zeit, (hier nach 5. min.) eine Rede, frei, zu einem vorgegebenem Thema halten. Inhaltlich ging es in dieser Rede häufig über das Studium bzw. die Bewerbung um einen Arbeitsplatz aus dem Bereich ihres Studiums und/oder deren berufliche Absichten (Erdmann, 1983; Erdmann et al., 1984; Kirschbaum, Pirke und Hellhammer, 1993).

Es wird der Versuchsperson mitgeteilt, dass ihre Rede von anderen Personen beobachtet und beurteilt wird. Diese Personen (Prüfer) können nun entweder real (Kirschbaum, et al., 1993) oder über eine Videoeinspielung (Erdmann, et al., 1984) anwesend sein. Daneben gibt es noch eine dritte Möglichkeit: Der Versuchsperson wird mitgeteilt, dass die Rede aufgezeichnet wird und anschließend erst den Prüfern vorgespielt wird, welches jedoch nicht so deutliche Ergebnis lieferte (Erdmann et al., 1984).

Bei der „Öffentlichen Rede“ wird davon ausgegangen, dass eine Situation so geschaffen wird, dass sie als eine psychische Bedrohung von der Versuchsperson (Vp) gewertet wird. Dies soll zur Folge haben, dass sich der Proband überfordert fühlt. Dabei kommt es zu emotionalen, endokrinen und vegetativen Veränderungen (Erdmann und Voigt, 1995). Der Aufbau dieser Belastungssituation ist gut standardisiert. Den Probanden wird zunächst gesagt, dass sie in 5 Minuten eine Rede vor Publikum halten sollen. Wird das Thema bereits zu diesem Zeitpunkt bekannt gegeben, sind die folgenden 5 Minuten (Antizipationsphase) durch eine erhöhte *kognitive* Belastung gekennzeichnet. Die Probanden überlegen sich Argumente, strukturieren ihre Rede etc. Enthält die Instruktion aber den Hinweis, dass das Thema erst unmittelbar vor Redebeginn bekannt gegeben wird, empfindet der Proband Unsicherheit bis hin zur Angst (*emotionale* Belastung). In der Tat zeigen sich bei dieser Durchführungsvariante bereits schon vor der eigentlichen Rede deutliche psychophysiologische Stressreaktionen (Baumann, 1992; Börgens, 1986). Hiermit gelingt es, eine Kombination von Angst und Leistungsbeanspruchung zu erzeugen, welche nun zeitgleich greifen und damit bessere Ergebnisse liefern (Boucsein und Wendt-Suhl, 1980; Hennig, 2000). Bedeutend ist hierbei, dass in der Situation in der eine geistige Vorbereitung möglich war (Leistungsbeanspruchung), in erster Linie eine Erhöhung der Herzfrequenz und die Aktivierung des sympathoadrenalen Systems zu beobachten war (Baumann, 1992; Börgens, 1986). Die reine Angstkomponente (Bekanntgabe des Themas unmittelbar vor Redebeginn) und damit der Ausschluss zusätzlicher Leistungsbeanspruchung in der Antizipationsphase, sind vornehmlich mit einer Änderung der subjektiven Befindlichkeit und einer Aktivierung der Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-Achse (HHNR-Achse) assoziiert (Erdmann und Voigt, 1995; Hennig 2000).

Public speaking stellt sich als eine sehr intensive Belastung dar. Erdmann et al. (1984) konnten in einer Studie demonstrieren, dass die „Öffentliche Rede“ im Vergleich zur Antizipation eines Schmerzreizes oder eines Lärmreizes zu deutlich stärkeren physiologischen Veränderungen, wie z.B. dem Ansteigen des systolischen, diastolischen Blutdruckes und der Herzfrequenz, führte.

1.2.1 Aktivierung der Katecholaminfreisetzung und der Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-Achse unter dem Einfluss von Public Speaking

Wie man der folgenden Tabelle entnehmen kann soll es sich in diesem Kapitel hauptaugenmerklich um die Konzentrationsänderung von Adrenalin und insbesondere Noradrenalin unter dem Einfluss von Stress handeln.

Tabelle 2: Zusammenfassung der Katecholaminveränderung unter dem Paradigma des Public speaking

<i>Messzeitpunkt</i>	<i>Adrenalin</i>	<i>Noradrenalin</i>	<i>Quelle</i>
nach PS	↔	↑	Taggart et al., 1973
unmittelbar vor PS	↑	↑	Levine et al., 1985
3 Minuten nach Beginn der Rede ;	↑	↑	Dimsdale & Moss, 1980
15 Minuten nach Beginn der Rede	↔	↑	
vor der Rede;	↑	↑	Bolm-Audorff et al., 1986
nach Abschluss der Rede	↑	↑	
vor Beginn der Rede	↑	↑	Voigt, 1994, z.n.
während Rede nach Rede	↓	↑	Hennig, 2000
vor PS		↔	Bassett et al., 1987
nach PS	↑**	↔	
nach PS	↑	↑	Hennig, 2000

PS: Public speaking, AP: Antizipationsphase, **: Urin, ↑: Zunahme, ↓: Abnahme, ↔: keine Veränderung

Zusammenfassend kommt man zu dem Ergebnis, dass es unter dem Einfluss der „Öffentlichen Rede“ das sympatho-adrenale System aktiviert wird. Wie bereits erwähnt kommt es vorerst unmittelbar vor der „Öffentlichen Rede“ zu einem starken Anstieg des Adrenalins (Voigt, 1994, z.n. Hennig, 2000, Bassett et al., 1987, Levine et al., 1985) und des Noradrenalins (Dimsdale & Moss, 1980b). Dieser Adrenalinspiegel fällt jedoch während der Rede wieder ab (Voigt, 1994, z.n. Hennig,

2000, Dimsdale & Moss, 1980b, Taggart et al., 1973). Anschließend ist nur noch ein erhöhter Noradrenalin Spiegel zu erkennen (Taggart et al. 1973). Hinsichtlich der Schwankungen bei emotionalen Erregungen während der „Öffentlichen Rede“ scheint Noradrenalin nicht so sensitiv zu sein wie Adrenalin (Dimsdale & Moss, 1980a, b, Bolm-Audorff, et al., 1986). Ein Anstieg der Herzrate wird während der Aktivierung des sympatho-adrenalen Systems in der Minute vor bis in der ersten Minute der Rede ebenfalls verzeichnet (Moss & Wynar, 1970).

Bassett et al. (1978) fanden hingegen nur eine deutlich erhöhte Adrenalin Konzentration, welche auch nach der Rede zusätzlich (Bolm-Audorff et al., 1986) noch wesentlich erhöht war. Ebenfalls bei Studenten konnte Hennig (2000) deutliche Anstiege der Konzentrationen von Noradrenalin und Adrenalin nachweisen, welche aber innerhalb von 20 Minuten ihre Ausgangswerte wieder erlangten. Hennig (2000) konnte außerdem im Vergleich zu den vorher genannten Studien sogar eine stärkere Noradrenalinausschüttung im Verhältnis zur Adrenalinausschüttung feststellen.

Erhöhte Cortisol Spiegel zeigten sich bei Bassett et al. (1987) und Gerritsen et al. (1996) schon während der Baselinemessung. Des Weiteren konnten Bassett et al. (1987) einen erniedrigten Noradrenalin/Adrenalinquotienten während der Antizipationsphase vernehmen. Fasst man die Ergebnisse von Bassett et al. (1987) zusammen so muss davon ausgegangen werden, dass das Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-System und das sympatho-adrenerge System zu diesem Zeitpunkt aktiviert sind. Hinweise auf die biologische Signifikanz von Stress während der Antizipationsphase finden sich auch in den Studien von Spielberger et al. (1973, z.n. nach Fleischmann et al., 1976), Davis et al. (1962, z.n. Fleischmann et al., 1976) und Bernstein & Small (1951, z.n. Fleischmann et al., 1976). In Bezug auf das Adreno-Cortikotrope Hormon (ACTH) gibt es Ergebnisse, dass es bereits schon vor dem eigentlichen Anfang der „Rede“ (Voigt, 1994, z.n. Hennig, 2000) oder auch kurz nach der Antizipationsphase zu einer erhöhten Ausschüttung kommt.

May (1989, z.n. Hennig, 2000) beschrieb eine Abnahme des ACTH's schon während der „Öffentlichen Rede“. Bei genauerem Betrachten des Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-Systems, kommt es kurz nach der Stimulierung des Sympathikus durch die Ausschüttung von Noradrenalin und/oder Adrenalin zu einer Aktivierung der Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-Achse. Eine erhöhte Baseline des Cortisols im Serum (Gerritsen et al., 1996) bzw. einen Anstieg des

Cortisols im Speichel wiesen Bassett et al. (1987) in der Antizipationsphase nach. Eine Erhöhung am Ende der „Rede“ fanden May, (1989) z.n. Gerritsen et al. (1996), Unali (1996), Hennig (2000), Voigt (1994) z.n. Bolm-Audorff et al. (1986), Kirschbaum et al. (1993a), Al'Absi et al. (1997). Des Weiteren konnten Hennig (2000) und Laskowski (1997) 20 Minuten nach der „Öffentlichen Rede“ noch eine Erhöhung des Cortisolspiegels feststellen.

Die folgende Grafik gibt eine Auskunft über die mögliche zeitliche Abfolge der Ausschüttungen von Hormonen unter Stress.

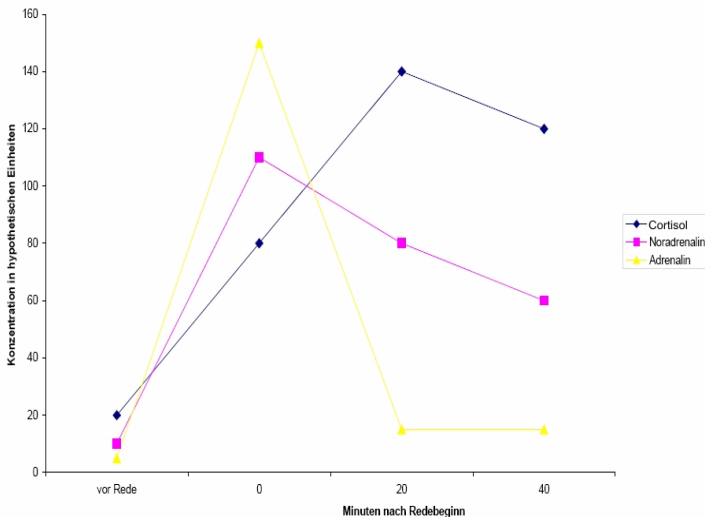


Abb. 4: Hypothetische zeitliche Abfolge der Stresshormonausschüttung unter dem Paradigma der öffentlichen Rede (modifiziert nach Hennig, 2000)

Selbst bei mehrmaliger Stressexposition konnte Voigt 1994 aufschlussreiche Beobachtungen bei der „Öffentlichen Rede“ machen (Hennig, 2000). Ein Anstieg von Adrenalin, Noradrenalin und Cortisol konnte nach erstmaliger „Öffentlicher Rede“ verzeichnet werden, während bei wiederholter Rede es nur noch zu einer erhöhten Katecholaminantwort kam. Ähnliche Ergebnisse erlangten auch Bassett & Cairncross (1977, z.n. Bassett et al., 1987). Die durch wiederholte Darbietung sich rückläufig verhaltenden Emotionen wie Angst oder Situationsunsicherheit bringen Erdmann & Voigt (1995) zu der Annahme, dass sich die HHN-Achse dieser

Rückläufigkeit mit anpasst (Rubin et al., 1969, Rahe et al., 1972, Miller et al., 1970 und Holmes et al., 1967, z.n. Rahe et al., 1974). Zur Aktivierung des HHN-Systems und des sympatho-adrenalen Systems wird das Wissen um die Reaktion auf neuartige Geschehnisse bereits in vielen Forschungsarbeiten beschrieben (Mason et al., 1968, z.n. Mason et al., 1973). Der Grund für diese Aktivierung der Systeme kann in der Bereitstellung von Energiereserven gesehen werden, die zur Bewältigung von Aufgaben, die eine besondere Belastung darstellen, von Nöten sind. Für die Bewältigung psychischer Anstrengungen scheint Adrenalin ein wesentlicher Mediator zu sein, die physischen Anstrengungen sind dagegen eher mit Noradrenalin vergesellschaftet (Fibiger et al., 1984, z.n. Bassett et al., 1987). Eine Erklärung dafür lässt sich in einer Konzentrationserhöhung von Adrenalin in der Antizipationsphase finden (mit Maximum vor Beginn der Rede) und Konzentrationsabfall während der „Öffentlichen Rede“. Die Konzentrationserhöhung von Noradrenalin lässt sich jedoch während der Rede feststellen (Fleischmann et al., 1976). Diese Ergebnisse bestätigt auch May (1989, z.n. Hennig, 2000), der eine Adaption der Cortisol- und ACTH-Reaktion nach wiederholtem Stress, in Form von sinkender Konzentrationen, erarbeitete. Es ließ sich zwar ein Anstieg der ACTH-Konzentration in der Antizipationsphase messen, der dann während der Rede wieder rückläufig ist. Dies zeigt die Aktivierung der HHN-Achse durch Angst in der Antizipationsphase genauso wie den emotionalen Stress in der Bewertung des Redners. Das Paradigma der „Öffentlichen Rede“ lässt sich somit in eine emotionale Belastungs- und in eine Leistungssituation, mit unterschiedlichen hormonellen Reaktionsweisen, unterscheiden.

1.2.2 Endokrine Stresseffekte und deren Auswirkungen auf den Organismus

Bei den Katecholaminen wird der Organismus auf eine erhöhte Leistungsfähigkeit eingestellt, welche in Flucht- oder Kampfsituationen von Vorteil ist. Hierbei kommt es zu einer erhöhten Herzfrequenz, welche wiederum zu einer verbesserten Durchblutung der Herz- und Skelettmuskulatur führt. Da es nun zu einem Übergewicht des sympathischen Systems, gegenüber dem parasympathischen System kommt, werden die überwiegend parasympathisch innervierten Organe in

ihrer Leistung reduziert. So kommt es z.B. zur Reduktion der Motilität des Magendarmtraktes. Die nun weniger gebrauchte Energie kommt der zusätzlich noch entstehenden Energie, durch den Abbau von Fetten und in der Leber gespaltenen Eiweißen, zusätzlich der Muskulatur zu gute (Tewes 1996).

Im Unterschied zur längerfristigen Verarbeitung von Stress, die eher mit der Wirkung von Glucocorticoiden im Zusammenhang steht, kommt es hingegen bei kurzzeitiger Einwirkung von Stress, zur Ausschüttung von Katecholaminen. Diese Funktionsweise kann man der Abbildung 5 entnehmen (Bender 1980; Sapolsky & Romero et al. 2000).

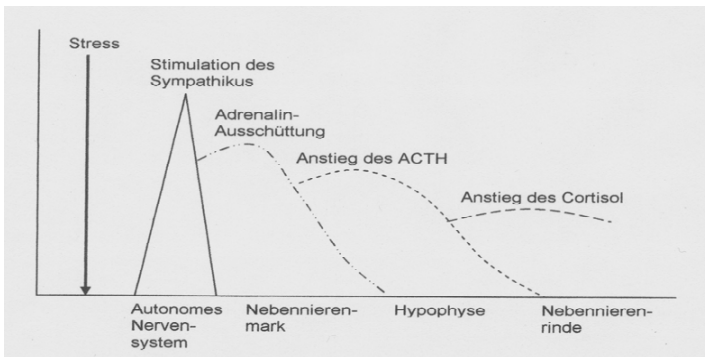


Abb. 5: Ablauf biochemischer Parameter nach Stress mit zeitlicher Versetzung ihrer Konzentrationsmaxima im Blutplasma (Quelle: Bender 1980, S. 179)

Mittlerweile hat sich neben einer Fülle von verschiedenen Stresstheorien, auf die ich aber nicht näher eingehen möchte, die kognitive-transaktionale Stresstheorie durchgesetzt.

Lazarus vertat eine etwas andere Position als Selye: Er verstand unter dem Transaktionsmodell, dass es zu einer Wechselwirkung zwischen der Person und der ihr dargeboten Situation kommen muss, welche entscheidend für die Bewältigung des Stresses ist (Lazarus, 1966). Erst wenn die Person diese Situation, die interindividuell unterschiedlich bewertet wird, als Stress interpretiert, ist eine Stresssituation geschaffen und kann dann auch als solche aufgefasst werden. Demnach machen nicht die objektiven Bedingungen oder tatsächliche Gefahren den

Stress aus, die ein Individuum erfährt, sondern es sind eher die subjektiven Empfindungen des Individuums von entscheidender Rolle. So ist also Stress als eine subjektive und als eine von extern geschaffene Situation zu bewerten, welcher eine zentrale Rolle zugewiesen werden muss (Kohlmann, 1990).

Unter **Kognitiver Bewertung** (cognitive appraisal) versteht man den geistigen Prozess, jedes Ereignis in eine Kette von Bewertungskategorien einzuordnen, die vom Einzelnen einerseits im Hinblick auf das Wohlbefinden (primäre Bewertung), andererseits auf die verfügbaren Bewältigungsressourcen (sekundäre Bewertung) als bedeutsam erachtet werden können. Bei der **primären Bewertung** lassen sich drei Kategorien voneinander differenzieren. Das Individuum kann eine Begebenheit entweder als unbedeutend, positiv oder als belastend betrachten. In Relation zu den ersten beiden klar erscheinenden Kategorien, kann die letzte, als Belastung empfundene Kategorie, in drei Formen gesehen werden: Schaden/Verlust (bereits eingetretene Beeinträchtigung), Bedrohung (antizipierte Beeinträchtigung) und Herausforderung (stressbezogene Auseinandersetzung mit Vorteilmöglichkeit). In der **sekundären Bewertung** wägt die Person ihre Möglichkeiten, in Bezug auf einen erfolgreichen Abschluss mit der Stresssituation, miteinander ab. Dieser Prozess folgt nicht unbedingt nach der Primärbewertung, sondern es werden Kognitionen über Bewältigungsstrategien bereits im Vorfeld gebildet und mental gespeichert. Diese beiden Formen der Bewertung greifen somit auch ineinander. Dieses Bewertungskonzept wurde insofern erweitert, dass Informationen über die eigenen Handlungsweisen und die Reaktion der Umwelt, genauso wie darauf folgende Reflexionen, zu einer **Neueinschätzung** der Person-Umwelt-Beziehung führen können. Zusätzlich zur Neubewertung als Folge der Rückkopplung gibt es die defensive Form der Neueinschätzung, z.B. in dem bedrohliche oder frustrierende Aspekte einer Situation umgedeutet werden, wodurch sich die Einschätzung der Situation ändert (Lazarus & Launier 1981; Laux & Weber 1990; Krohne 1997).

Stressbewältigung (Coping) wird von Lazarus und Folkman (1984) als Prozess der Handhabung externer oder interner Anforderungen bezeichnet, die vom Betroffenen, als die eigenen Ressourcen beanspruchend oder übersteigend, bewertet werden können. Ebenso schufen Lazarus und Launier (u.a.1981) Klassifikationsschemata der Bewältigungsprozesse. In erster Linie wird darin unterschieden zwischen auf das Problem (instrumentell) und auf die Emotionen bezogene (palliativ)

Stressbewältigung (Coping). Unter den beiden Copingstrategien wird noch in vier Copingarten aufgeteilt und unterschieden:

- Die Informationssuche
- Die direkte Aktion
- Die Aktionshemmung oder- Unterlassung
- Das intrapsychische Bewältigen.

Ereignisse werden im Modell von Lazarus erst über den Vorgang von primärer und sekundärer Beurteilung und in Abhängigkeit der einsetzbaren Ressourcen zu Stressoren gemacht. Die Persönlichkeit hat ebenso wie die Situation an sich (situative Faktoren), Einfluss auf den Stressbewältigungsprozess (Krohne 1997).

1.2.3 Endokrine Stresseffekte und deren Auswirkungen auf Thrombozyten

Durch das Wissen über die therapeutische Wirksamkeit und der Nebenwirkungen von Glukokortikoiden auf diverse Thrombozytenparameter, ergeben sich Hinweise über die Beteiligung der HHN-Achse an der Thrombozytenmodifikation unter dem Einfluss von Stress. Eine dieser Wirkungen der Glukokortikoide ist ein Anstieg der Thrombozytenanzahl im Serum, um bis 30% im Extremfall. Polyglobulie, Erhöhung der Gerinnungsfaktoren V und VIII, Hyperkoagulabilität, Zunahme der Gefäßfragilität, sowie ein erhöhtes Arterioskleroserisiko und eine herabgesetzte fibrinolytische Aktivität, gehören auch zu diesen bekannten Wirkungen (Ozsoylu et al., 1962, Mak et al., 1992, z.n. Kaiser & Kley, 2002; Ganong, 1967; Hatz, 1998; Ammon, 2001). Darüber hinaus führt der Einsatz von Glukokortikoiden zu einer erhöhten vaskulären Mortalität, bedingt durch Blutdruckanstieg, Fettstoffwechselstörung, Hyperkoagulabilität bei verstärkter Fibrinogenbildung und einer gestörten Glukosetoleranz (Ammon, 2001). Setzt man Glukokortikoide nur kurzzeitig ein (bis zu 10 Tagen), so ist selbst bei hoher Dosierung die Gefahr unerwünschter Nebenwirkungen gering (Dinnendahl & Fricke, 1990). Es konnte bisher noch nicht statistisch belegt werden, dass bei endogenem oder exogenem Kortikoidexzess häufiger Thromboembolien und Thrombosen aufgetreten sind. Das

Entstehen der Koagulopathien ist auch noch nicht endgültig geklärt. Manche Wissenschaftler vermuten, dass die Thrombozyten nicht ursächlich dafür verantwortlich zu machen sind (Kaiser & Kley, 2002). Andere vertreten die Ansicht, dass Glukokortikoide auf die Thrombozyten nicht direkt, sondern indirekt, über einen gehemmten immunologischen Abbauprozess und Verhinderung des Thrombozytenverbrauchs in den Kapillaren wirken (Adamson & Finch, 1974). Man vermutet, dass das Risiko einer Thrombose, bei Patienten, bei denen dies aufgrund von Grundkrankheiten wie z. B. dem nephrotischen Syndrom mit AT-III-Mangel, langer Bettlägerigkeit oder bei Karzinompatienten ohnehin erhöht ist, unter dem Einfluss von Glukokortikoiden noch zunimmt (Hatz, 1998). Folglich sollte man unter dem Einsatz von Kortikoiden bei Patienten mit Thromboseneigung, antikoagulativ vorbeugen (Kaiser & Ley, 2002; Ammon, 2001).

1979 bemerkten Arie et al. bei in vitro Versuchen, dass neben polymorphkernigen Leukozyten und Lymphozyten, wie schon bekannt, auch Thrombozyten Cortisol zu 20- β -Hydroxycortisol und Tetrahydrocortisol, verstoffwechseln können. Details der Metabolisierung sind nicht bekannt. Die Feststellung eines Zusammenhanges mit der Temperatur, der Abhängigkeit der Konversionsrate von der Thrombozytenanzahl, sowie die Notwendigkeit der Gegenwärtigkeit von NADPH, deuten auf einen enzymatischen Vorgang hin. Genauere Auswirkungen dieses Prozesses sind bisher unbekannt.

In der nachstehenden Tabelle soll anhand von Forschungsergebnissen aufgezeigt werden, dass Glukokortikoide die Thrombozytenaggregation, die durch Kollagen, Thrombin, Adrenalin, ADP und E.-Coli-Endotoxin hervorgerufen wird, hemmen (Latour et al., 1972; Packham et al., 1968; Nelson & Taylor, 1975; Cazenave et al., 1976; Pierce et al., 1974; z. n. Jorgensen & Stoffersen, 1980; Sanders et al., 1976).

Tabelle 3: Einfluss von Glukokortikoiden auf Thrombozytenparameter

<i>Glukokortikoid / Applikationsform</i>	<i>Pbn/ Spezies</i>	<i>Aggr.</i>	<i>Autor</i>
HC (Solu-Cortef®), in vitro	Kaninchen	↓	Nelson & Taylor, 1975
HC (Solu-Cortef®), PRP, WPS	Menschen	↓	Jorgensen & Stoffersen, 1980
Mpred, in vitro	*	↓	Pierce et al., 1974, z.n. Jorgensen & Stoffersen, 1980
Mpred, in vitro und in vivo	Kaninchen	↓	Cazenave et al., 1976
Mpred, in vitro	Mensch	↓	Rosenberg et al., 1976, Sanders et al., 1976
Mpred, HC, PRP, WPS	Kaninchen	↓	Glass et al., 1981
HC, Dex, PRP, WPS	Ratten	↔	Latour & Léger, 1975
Prednison, in vitro	Menschen	↔	Thong et al., 1978
Dex, per os	Menschen	↔	Náray-Fejes- Tóth et al., 1988
HC, i.v.;	Menschen	↔	Hutton et al., 1980
HC, Pred,		↔	
Mpred, Dex, Aldocorten, PRP, Konz.↑↑		↓	
Tetracosactrin i.m.	Pat. mit primärer NNR-Insuffizienz	↔	Georgiadis et al., 1982
Tetracosactrin und Kortisol PRP		↔	
Tetracosactrin i.m.	Gesunde	↓	
Tetracosactrin i.m.	Menschen	↓	Mikhailidis et al., 1983
Tetracosactrin PRP i.m.	Menschen	↔	Hutton et al., 1980
		↓	
ACTH i.m.	Menschen	↑	Pavlishchuk, 1978

Pbn: Probanden, Aggr.: Aggregation, HC: Hydrokortison, Dex: Dexamethason, Pred: Prednisolon
Mpred: Methylprednisolon, Konz.: Konzentration, Acenocoum.: vorbehandelt mit Acenocoumarol,
PRP: platelet rich plasma, WPS: washed platelet suspension, ↑: Zunahme, ↓: Abnahme, ↔: keine

Veränderung, (↓): nicht signifikante Abnahme, *: kein Hinweis zur Applikationsform beziehungsweise Probanden oder Spezies in der angegebenen Literatur

1981 zeigten Glass et al. ebenso in diese Richtung bestätigende Hinweise der Hemmung der Thrombozytenaggregation, induziert durch Arachidonsäure, PGH₂, sowie ein PGH₂-Analogon, durch niedrige Dosen von Methylprednisolon und Hydrokortison. Die Freisetzungsreaktion der Plättchen, die Verfügbarkeit des PF3 (Latour & Léger, 1975; Sanders et al., 1976) sowie die Formveränderung nach Stimulation mit Agonisten (Cazenave et al., 1976) wird durch Glukokortikoide beeinträchtigt. Ein hemmender Einfluss auf die Thrombozytenfunktion durch Glukokortikoide kann innerhalb von weniger als zwei Stunden festgestellt werden (Latour und Léger, 1975; Sanders et al., 1976; Renaud & Latour, 1969). Den Zusammenhang der Phase höchster Plättchenaggregabilität mit der Anwesenheit der niedrigsten Konzentration an 17-Ketokortikoid, beweist Nichols et al., 1965; z. n. Pavlishchuk, 1978. Pavlishchuk stellt 1978 eine umgekehrte Proportionalität der Thrombozytenaggregabilität zur Aktivität der hypophysär-adrenalen Hormone fest. Dem hingegen weisen Latour & Léger, 1975 keinerlei Hemmung der Thrombozytenaggregation auf Thrombin, Kollagen oder ATP unter dem Einfluss von Dexamethason oder Hydrokortison, bei Ratten, nach. Thong et al (1978), Náráy-Fejes-Tóth et al. (1988), können sowohl an gesunden Probanden als auch in vitro keine Auswirkung von Dexamethason oder Prednison auf die Thrombozytenaggregation nach Kollagen-, Adrenalin- oder Adenosinphosphat-einfluss feststellen. Keinen Einfluss auf die Plättchenaggregation, bei intravenöser Gabe von Hydrokortison, weisen Hutton et al. (1980) nach. Sie stellen dabei aber fest, dass es unter intravenöser Hydrokortisongabe zu insgesamt höheren Cortisolspiegeln kommt, als nach Synacthengabe. Die Wissenschaftler schließen daraus, dass an der verminderten Thrombozytenaggregation Cortisol nicht ursächlich beteiligt zu sein scheint. Mischt man in vitro Hydrokortison (in physiologischen Konzentrationen) mit PRP, stellt man keinerlei Veränderung der Plättchenaggregation fest. Lediglich bei sehr hohen Hydrokortisonkonzentrationen oder anderen, die Struktur der Zellmembran beeinflussenden Steroiden, lässt sich eine verminderte Thrombozytenaggregabilität beobachten (Seeman, 1966; Lewis et al., 1970; z. n. Hutton et al., 1980). So verhalten sich die Ergebnisse hinsichtlich der Veränderung der Thrombozytenzahl unter Glukokortikoiden ähnlich verschiedentlich. Verabreicht man vor einem Endotoxinschock oder einem chirurgischen Eingriff, bei mit Acenocoumarol vorbehandelten Ratten, Triamcinolon, so kann man ein Absinken

der Thrombozytenzahl und einen Anstieg der Gerinnungszeit verhindern. Eine durch traumatischen Schock bedingte Erhöhung der Thrombozytenzahl und der Thrombozytenaggregabilität kann bei hyperlipämischen Ratten durch die Gabe von Triamcinolon verhindert werden (Renaud & Latour, 1969). Unter ACTH oder Cortisol verzeichneten Faloon et al. (1952) bei Patienten mit Thrombozytopenie, einen Anstieg der Thrombozytenzahl. Zu gleichem Ergebnis kommt Bounameaux (1954) bei Kaninchen, bei denen durch ein Aderlass ein Thrombozytenabfall mittels Kortisongabe vermindert und gleichzeitig eine Erhöhung der Thrombozytenadhäsion festgestellt werden konnte. Keine derartigen Veränderungen der Thrombozytenanzahl bei Gabe von Kortison bei Ratten, Kaninchen und Mäusen erforschte Adams (1949). Eine Abnahme der Thrombozytenzahl unter Kortisoneinfluss bei Menschen zeigten Zondek & Kaatz (1936) (z. n. Adams, 1949). Auf einen zusätzlichen Einfluss von ACTH (Tetracosactid, Synacthen), somit über die Wirkung von Cortisol auf die Plättchenaggregation hinaus, zeigten Untersuchungen von Hutton et al. (1980). Sie beschrieben eine Abnahme der Thrombozytenaggregation durch ADP und Adrenalin nach intramuskulärer Injektion von Tetracosactid bei gesunden Probanden. Eine herabgesetzte Thrombozytenaggregation, nach der Gabe von ACTH, wiesen 1983 Mikhailidis et al. nach. Keine konsistente Hemmung der Thrombozytenaggregation bei alleiniger intravenöser Gabe von Kortison oder Tetracosactin bzw. Kortisongabe zu PRP, fanden Hutton et al. (1980), obwohl die Plasmacortisolkonzentration im ersten Fall, im Vergleich zum ACTH Versuch, deutlich höher war. Die Forscher gehen daraufhin davon aus, dass für die Aggregationshemmung *in vivo*, sowohl Cortisol als auch ACTH vorhanden sein müssen (Hutton et al., 1980). Ab einer Erhöhung der Cortisolkonzentration auf über 1 mmol/L lässt sich eine Aggregationshemmung auch *in vitro* beobachten. Um den Einfluss des Cortisolanstiegs nach ACTH Gabe vom direkten Einfluss des ACTH's unterscheiden zu können, wurden den gesunden Probanden Versuchspersonen mit primärer Nebennierenrindeninsuffizienz (M. Addison) gegenübergestellt. Bei diesen Personen kann es nach einer ACTH-Injektion nicht zu einem Anstieg der Cortisolkonzentration kommen. Ergebnisse dieser Untersuchung zeigten bei Probanden mit M. Addison nach intramuskulärer Injektion von Tetracosactin, genauso wie unter *in vitro* Bedingungen, bei gleichzeitiger Gabe von ACTH und Cortisol, in realen Konzentrationen, keinerlei Hemmung der Thrombozytenaggregation (Georgiadis et al., 1982). Eine Applikation

von ACTH bei gesunden Probanden führte jedoch zu einer Hemmung. Den Effekt einer bislang noch nicht identifizierten Substanz, freigesetzt aus der Nebennierenrinde, stimuliert durch ACTH, zogen Georgiadis et al. (1982), als Erklärungsmöglichkeit, für die von Hutton et al. (1980) erarbeiteten Ergebnisse, in Betracht. Ihrer Meinung nach könne diese Substanz nicht bei Probanden mit primärer Nebennierenrindeninsuffizienz freigesetzt werden. Dass ACTH direkt auf die Plättchenaggregation einen Einfluss nahm, schlossen Hutton et al. (1980) aus. Diese Annahme wurde durch den fehlenden Effekt von Synacthen auf die Thrombozytenaggregation in vitro bestärkt. Passend dazu sind auch die Ergebnisse von Hutton et al. (1980), die bei Versuchspersonen mit primärer Nebennierenrindeninsuffizienz keinerlei Veränderung der Thrombozytenaggregation, trotz hoher ACTH Konzentrationen, beobachteten.

Bei Versuchspersonen mit idiopathischer thrombozytopenischer Purpura (ITP), bei gesunden Menschen und bei Ratten finden keine Veränderungen der Anzahl der Thrombozyten nach ACTH Injektionen statt (Greer & Brown, 1948; Eisenmenger et al., 1952). Zu diesen Ergebnissen kamen auch Monto et al. (1950, z. n. Horváth & Ludány, 1955) wobei weder unter Kortison noch unter ACTH Gabe, eine Veränderung der Plättchenanzahl gemessen werden konnte. Konträr dazu verhalten sich die Ergebnisse von Warren et al. (1953), Horváth & Ludány (1955), Lauridsen et al. (1952, z. n. Warren et al., 1953) sowie Pavlishchuk, bei denen eine ACTH- Gabe bei Menschen und eine ACTH oder Kortisongabe bei Kaninchen, zu einer Thrombozytopenie in Kombination mit einer erhöhten Aggregation der Plättchen, führt. Einen geringen Anstieg der Thrombozytenanzahl fanden Koller & Zolikofer (1950, z. n. Horváth & Ludány, 1955) sowie Jacobsen & Sohler (1952, z. n. Horváth & Ludány, 1955). Zu dieser Feststellung kamen auch Verstraete & Verwighen (1952, z. n. Horváth & Ludány, 1955) und Eisenmenger et al. (1952), deren Ergebnisse eine Zunahme der Thrombozytenanzahl und eine solche der Gerinnungsfähigkeit nach ACTH und Kortison waren. Faloon et al. beobachteten 1952 einen Anstieg der Thrombozytenanzahl bei Patienten mit Thrombozytopenie bei ITP oder einer Leukämie. Um die zugrunde liegenden Mechanismen zu erforschen, wurden hypophysectomierte und/oder adrenaletomierte Tiere untersucht. Eine Thrombozytose, sechs Tage nach Adrenaletomie bei Ratten, kann bei Shecket et al. (1935) festgestellt werden. Diese Thrombozytose war allerdings nicht gravierender, als bei den scheinoperierten Ratten der Vergleichsgruppe von Adams

(1949). Dies zeigt den Einfluss des operativen Eingriffs als Ursache. Einen leichten Abfall der Thrombozytenanzahl stellten Adams (1949) bei hypophysektomierten Tieren fest. Eben solche Ergebnisse erzielten Wilson & Eisemann (1952) sowie die Gebrüder Dalton et al. (1939), z. n. Adams, (1949). Damit konnte gezeigt werden, dass eine komplette Adrenalektomie einen Anstieg der Thrombozytenanzahl zur Folge hatte. Im Vergleich zu Kontrolltieren fanden die Forscher bei hypophysektomierten Ratten niedrigere Thrombozytenanzahlen. Keinen Unterschied in der Plättchenanzahl nach Adrenalektomie fanden Renaud (1980) heraus, dokumentierten jedoch sechs Tagen post Op. eine signifikante Thrombozytose. Ursächlich konnte man den massiven, operativen Eingriff verantwortlich machen. Pepper & Lindsay (1960) schlossen aus Untersuchungen, die nach Hydrocortison-Gabe unter Immobilisationsstress eine vollständige Hemmung der stressbedingten Thrombozyten-Fluktuation bei gesunden Tieren feststellen konnten, dass die NNR die genannte Plättchenfluktuation antagonisiert. Der Einfluss von Stress auf die Blutplättchen könnte auf eine geminderte Aktivität der NNR im Anschluss an deren stressbedingten Hyperaktivierung liegen. Pepper & Lindsay (1960) sahen als Ursache für die Veränderung der Plättchen bei Menschen ebenfalls den Operationsstress. Unklar ist der Grund, warum am ersten postoperativen Tag eine Thrombozytopenie, am fünften und achten Tag nach Operationsstress eine Thrombozytose auftrat. Den Plättchenabfall konnte man auch bei Adrenal- und hypophysektomierten beobachten. Unmittelbar Hypophysektomierte wiesen die erwähnte Thrombozytose nur nach Substitution von Hypophysenextrakten auf. Unterblieb die Substitution, konnte erst am 26'ten postoperativen Tag eine Thrombozytose festgestellt werden. Zu diesem Zeitpunkt findet eine Reorganisation des Hypophysenhinterlappens statt (Moll, 1958). Ein für die Thrombozytose verantwortliches Hypophysenhinterlappenhormon vermutete Lauber (1961). Er konnte am siebten postoperativen Tag nach Adrenalektomie eine Erhöhung des ADH-Spiegels verzeichnen. Ob die in vitro-Versuche mit synthetischen Glukokortikoiden mit den Wirkungsweisen von endogenen Glukokortikoiden in vivo vergleichbar sind, wurde noch nicht bewiesen. Künstlich hergestellte Glukokortikoide zeigen andere Bindungseigenschaften, Interaktionen mit Transskriptionsfaktoren, Affinitäten und einen anderen gewebespezifischen Metabolismus (Wilckens, 1995, z. n. Buttgerit et al., 1998). Keinerlei Auswirkungen auf die Bindungseigenschaften von Thrombozyten unter dem Einfluss von synthetischen Kortikosteroiden

beobachteten Thong et al (1978). Es ist weiterhin nicht detailliert bewiesen, wie der Einfluss von Glukokortikoiden auf die diversen Thrombozytenparameter abläuft.

1.3 Thrombozytenmorphologie und -physiologie

1.3.1 Aufbau der Thrombozyten

Die kleinsten Bestandteile des Blutes sind die Thrombozyten (Tz), auch Blutplättchen genannt. Gebildet werden die Thrombozyten durch Abschnürung aus den Megakaryozyten im Knochenmark (Dodds & Kaneko, 1989), welche am Ende ihrer Lebenszeit, die etwa 8 – 10 Tage betrifft, in Milz, Leber oder Lunge vom retikuloendothelialen System abgebaut werden (Akkerman et al. 1987).

Ein Drittel der Thrombozyten wird in der Milz gespeichert und steht im ständigen Austausch mit dem zirkulierenden Blut welches den Rest der Thrombozyten enthält. Die normale Plättchenanzahl liegt zwischen ca. 150.000-450.000 / μl .

Im unstimulierten Zustand haben die Thrombozyten eine diskoide Form mit einem Durchmesser von 1-3 μm (Abbildung 6) und ein durchschnittliches Volumen von 4-8 fl mit einem Gewicht von etwa 10pg.

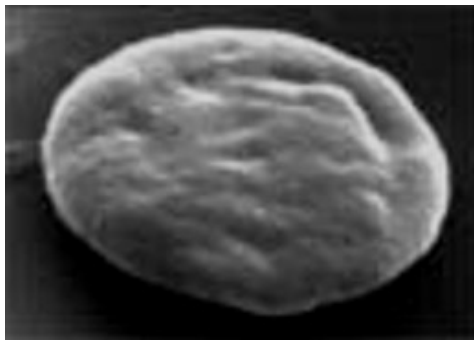


Abb. 6: Elektronenmikroskopische Aufnahme von einem ruhenden, unstimulierten Thrombozyt (nach: <http://www.platelet-research.org/>)

Mit Stimulationsbeginn machen Thrombozyten einen Formwandel („shape change“) durch, sie runden sich ab, und bildet innerhalb von Sekunden die so genannten

Pseudopodien aus, welche Ausstülpung der Plasmamembran darstellen ((Siess, 1989) (Abb. 7))

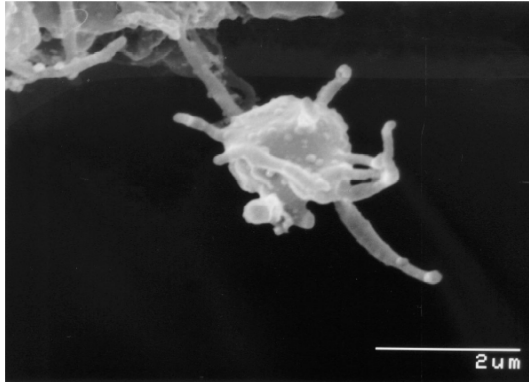


Abb. 7: Aktivierter Thrombozyt, EM-Bild (B. Kehrel), zu erkennen sind die Pseudopodien, die wie Arme von dem Thrombozyten abstehen.

Stimulatoren die die Aktivierung der Thrombozyten (Tz) bewirken können sind z.B. Thrombin, welche eine wichtige Protease in der Hämostase ist, aber auch Adenosindiphosphat kann die Thrombozyten aktivieren (Gawaz, 2002). Diese Aktivierungen sind eng mit den zellulären Mechanismen und morphologischen Charakteristika assoziiert.

Der morphologische Bereich der Thrombozyten kann in vier verschiedene Bereiche eingeteilt werden:

1. **peripherer Bereich,**
2. **struktureller Bereich,**
3. **Membransystem-Bereich**
4. **Bereich der Organellen**

Die Plasmamembran ist der **periphere Bereich**, welche eine Phospholipiddoppelschicht ist. In der Plasmamembran sind verschiedene Glykoproteine (GP), Proteine und Mucopolysaccharide (Glykokalyx) verankert. Werden die Thrombozyten nun aktiviert, ändert sich die Zusammensetzung der Membran und es werden Arachidonsäure so wie Faktoren die die Plasmamembran

über die Signaltransduktion (sog. „Second messenger“) hergestellt hat, an die Oberfläche abgegeben. Rezeptoren werden aktiviert und gespeicherte Adhäsionsproteine (Fibrinogen, Fibronectin, Thrombospondin, Vitronectin, von Willebrand Faktoren) gelangen an die Oberfläche (Gawaz, 2002), (Siess, 1989).

Im **strukturellen Bereich** befinden sich Mikrotubuli, welche unter der Plasmamembran und mit dem Zytoskelett verankert sind. Dieses Zytoskelett besteht aus Aktin, Aktinbindenden Proteinen und Myosin (Fox et al 1988). Kommt es nun zur Aktivierung bilden sich Aktinfilamente aus. Dieses kontraktile System spielt eine wichtige Rolle bei der Formveränderung (Bildung von Pseudopodien, „shape change“) der Thrombozyten (Gawaz, 2002, Siess, 1989).

Der **Membransystem-Bereich** besteht aus dem offenen Kanalsystem („open canalicular system“ OCS), welches in das innere der Plättchen hineinragt und ein mit der Plasmamembran verbundenes Kanalsystem darstellt. Dieses wird nach Aktivierung nach außen gestülpt und trägt somit zur Oberflächenvergrößerung bei. Das dichte tubuläre System (DTS) ist der Hauptspeicherort für freie Kalziumionen und spielt eine wichtige Rolle bei der Blutplättchenaktivierung (Gawaz, 2002).

Zum **Bereich der Organellen** zählen die Glykogenspeicher, Mitochondrien, das dichte tubuläre System (DTS) und verschiedene Formen von Speichergranula wie α -Granula, elektronendichte Granula und Lysosomen (Gawaz, 2002) (siehe Abb. 8).

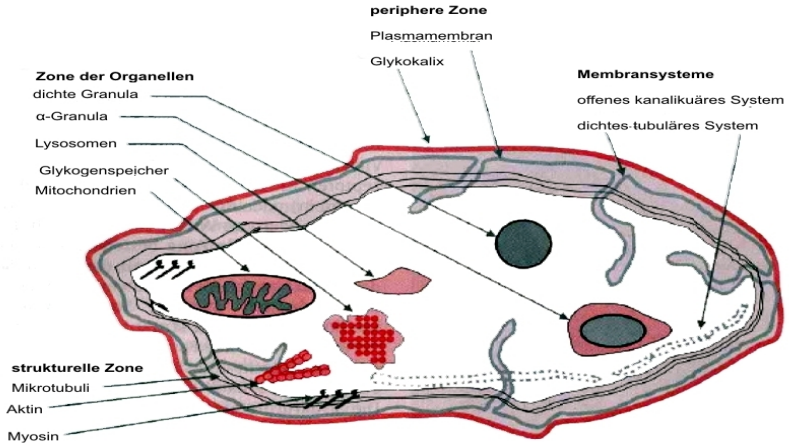


Abb. 8: Aufbau und strukturelle Einteilung des Thrombozyten (Gawaz, 2002)

1.3.2 Sekretionsfunktion von Thrombozyten

Der Thrombozyt besitzt diverse Formen von Speichergranula. Einteilbar sind diese wie oben schon erwähnt:

- **Dichtegranula** („dense bodies“)
- **α -Granula**
- **Lysosomen**

Nach Aktivierung des Plättchens, gibt es die in seine Granula gespeicherten Stoffe in den Extrazellularraum ab (Gawaz, 2002).

Die für weitere Plättchenaktivierung und -aggregation agonistisch wirkende **Dichtegranula** („dense bodies“) enthalten Nukleotide (ADP/ATP), Serotonin und Kalziumionen.

Die am häufigsten vorkommende **α -Granula** enthält eine Reihe von Proteinen die nicht nur die Adhäsion und Aggregation von Plättchen sondern auch die sekundäre Hämostase fördern.

In den **lysosomalen Granula** sind, wie in Lysosomen anderer Zellen, hydrolytische Enzyme enthalten (Gawaz, 2002).

1.3.3 Aktivierung von Thrombozyten

Wie oben schon beschrieben, können Plättchen durch eine Vielzahl von Agonisten (ADP, Adrenalin, Kollagen, Thrombin, Thromboxan, vWF und weitere) aktiviert werden. Diese Stoffe werden autokrin vom Thrombozyten selbst oder vom umliegenden Gewebe gebildet und/oder freigesetzt (Gawaz, 2002; Siess, 1989).

Diese Agonisten koppeln an spezifische Rezeptoren und lösen über eine Kaskade (Signaltransduktion) die Bildung von intrazellulären Botenstoffen („second messenger“) aus. „Second messenger“ wie Diazylglyzerol, Inositol-1, 4,5-Triphosphat (IP_3) und Thromboxan, sind nach Aktivierung erhöht. Des Weiteren gibt es eine direkte Verbindung zwischen dem aktivierten Zustand der Plättchen und der Kalziumkonzentration im Intrazellularraum, welche bei Stimulation zunimmt (Gawaz, 2002; Brass et al. 1997). Je nach Aktivierungsgrad kommt es zu unterschiedlichen Veränderungen an den Thrombozyten.

1. Es kommt zur Aktivierung des Fibrinogenrezeptors, welches ermöglicht, dass lösliches Fibrinogen gebunden werden kann und die Thrombozyten aggregieren.
2. Die Plättchen verändern ihre Form und bilden Pseudopodien aus („shape change“), was dazu führt, dass die Thrombozyten ihre Oberfläche vergrößern, was zu verstärkter Reagibilität führt.
3. Nun wird Arachidonsäure freigesetzt und die Bildung von Thromboxan angeregt.

4. Es ändert sich die Phospholipidorientierung in der Thrombozytenmembran, dadurch wird die Anlagerung von Gerinnungsfaktoren ermöglicht.

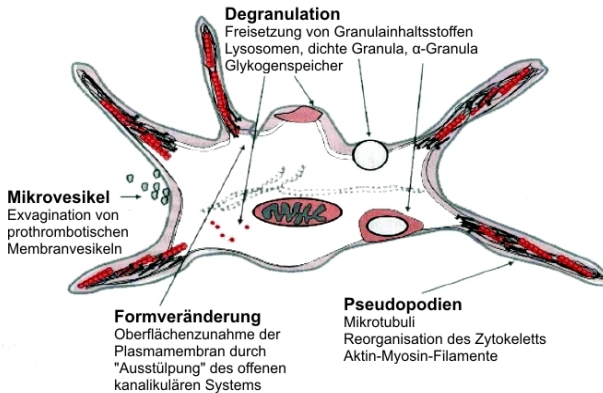


Abbildung 9: Aktivierter Thrombozyt mit Pseudopodienbildung (Gawaz, 2002)

Bei fortschreitender Aktivierung kommt es zur Freisetzung von gespeicherten Trombozytensubstanzen was als Degranulation, bzw. als Sekretion bezeichnet wird. Zur Folge hat dieser Vorgang eine lokal erhöhte Konzentration dieser Stoffe, was wiederum zu einer verstärkten Aktivierung der Plättchen führt. Zuerst werden die Substanzen der **Dichtegranula**, dann die der **α-Granula** und zum Schluss, die **lysosomalen Enzyme** freigesetzt (Gawaz, 2002; Siess, 1989).

ADP/ATP, Kalziumionen und Serotonin, also die Inhaltsstoffe der **Dichtegranula** haben in erster Linie Einfluss auf die Thrombozytenaggregation und die Vasokonstriktion. Sie fördern im Bereich von Gefäßverkalkungen die Bildung von Thrombozytenthromben (Gawaz, 2002; Siess, 1989).

Die Inhaltsstoffe der **α-Granula** haben neben ihrer Wirkung auf die Thrombozytenaggregation ebenfalls Einfluss auf Umbauvorgänge in der Gefäßwand (Hawiger, J. 1995; Heller & Bevers 1997; Holt & Niewiarowski 1985).

Die Proliferation von Fibroblasten und glatten Muskelzellen werden durch Wachstumsfaktoren, wie den „platelet derived growth factor“ (PDGF) oder den „transforming growth factor- β (TGF- β)“ gefördert. Zytokine wie β -Thromboglobulin und Plättchenfaktor 4, verursachen eine Chemotaxis von Leukozyten und Fibroblasten. In Plättchen nachgewiesenes und dort vermutlich in den **α -Granula** lokalisiertes Interleukin-1 (Hawrylowicz et al. 1991; Sedlmayr et al. 1995) und der CD40-Ligand (Henn et al. 1998), verändern zusätzlich die adhäsiven und chemotaktischen Eigenschaften des Endothels. Kommt es nun zu einer stärkeren chemotaktischen Aktivität, so stellt dies ein frühen Schritt der Atherogenese dar (Gawaz et al. 1998 & 2000; Hawrylowicz et al. 1991).

1.3.4 Membranrezeptoren der Thrombozyten

Über verschiedene spezifische Rezeptoren wird die Adhäsion von Thrombozyten an das Endothel reguliert. Die Thrombozyten besitzen membranständige Glykoproteine (GP), welche für die Interaktion der Thrombozyten miteinander (GPIIb-IIIa), mit Endothelzellen (GPIIb-IIIa), mit Leukozyten (P-Selektin), mit plasmatischen Gerinnungsfaktoren (vWF) sowie mit der subendothelialen Matrix (Kollagenrezeptor, vWF) verantwortlich sind. Da sie unterschiedliche molekulare Strukturen aufweisen, werden, die Bindungsrezeptoren in vier Gruppen eingeteilt (Gawaz 2002):

- Glykoproteine (leucinreich)
- Immunglobulin Rezeptortypen
- Integrine
- Selektine

Tabelle 4: Übersicht von Rezeptoren auf der Thrombozytenmembran (Gawaz 2001)

Klassifizierung	Elektrophoretische Klassifizierung	Rezeptorzahl Pro Thrombozyt	Ligand
Glykoproteine (Leucinreich)			
	GP Ib-V-IX	25.000	vWF
	GP IV	15.000 – 25.000	Kollagen
Immunglobulin Rezeptortypen			
	ICAM-1	5.000	Fibrinogen, Mac-1
	PECAM-1	3.000	PECAM-1
Integrine			
$\alpha_2\beta_1$	GPIa-IIa	1.000	Kollagen
$\alpha_5\beta_1$	GPIc-IIa	1.000	Kollagen, Fibrinogen, Vitronectin
$\alpha_6\beta_1$	GPIc'-IIa	1.000	Kollagen, Fibrinogen, Vitronectin
$\alpha_{IIb}\beta_3$	GPIIb-IIIa	60.000 – 100.000	Fibrinogen
$\alpha_v\beta_3$	GPAv-IIIa	100	Vitronectin
Selektine			
	P-Selektin	12.000	PSGL-1, GPIb

1.3.4.1 Glykoprotein (leucinreich) Rezeptoren

Die **Rezeptoren der leucinreichen Glykoproteine** wie die GPIb-V-IX und GPIV sind in dieser Gruppe von Interesse. So bildet der GPIb-V-IX-Komplex den Rezeptor für den vWF und ist ebenfalls indirekt auch für die Anhaftung der Blutplättchen an Kollagen verantwortlich. Diese Bindungen sind ebenfalls auch möglich unter hohen Scherkräften, wie sie z.B. in Arterien herrschen. Der Komplex besteht aus mehreren Untereinheiten, wobei die GPIb α -Untereinheit eine wichtige Rolle der Rezeptorfunktion besitzt (Gawaz 2001).

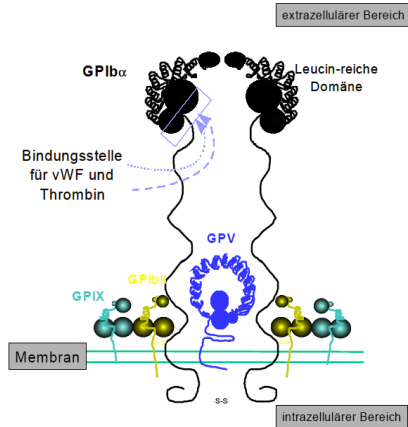


Abb. 10: Schematischer Aufbau des Glykoproteinkomplexes Ib/V/IX, dem Rezeptor für den von Willebrand Faktor (modifiziert nach Clemetson, 1995).

1.3.4.2 Immunglobulin Rezeptortypen

Es gibt bis jetzt zwei näher beschriebene **Immunglobulin Rezeptortypen** die als Adhäsionsrezeptoren im Thrombozyten fungieren von denen die Thrombozytenadhäsion noch nicht im Detail bekannt ist.

Das eine ist das intercellular adhesion molecule-1 (ICAM-1) und das andere ist das platelet endothelial cell adhesion molecule-1 (PECAM-1) (Berman et al. (1996); Jerome et al. (1994); Kelly et al. (1996); Vollmar et al. (1995).

Das ICAM-1 ist auf aktivierten Blutplättchen vorhanden und trägt der Leukozyten-Thrombozyten-Interaktion bei. Ebenso ist es bei dem PECAM-1, wobei es ebenfalls noch eine wichtige Rolle bei Thrombozytenadhäsion an das Subendothel spielt Bombeli et al. (1998); Gawaz et al. (1998, 2000 & 2001); Nolte et al. (1994).

1.3.4.3 Integrine

Die **Integrine** sind eine Gruppe heterodimerer Membranproteine, welche jeweils aus einer α - und einer β -Untereinheit zusammengesetzt sind und gemeinsam einen funktionellen Rezeptor bilden. Mit der α -Untereinheit wird die Spezifität bezeichnet, während die β -Untereinheit der strukturellen Einheit dient. Die Integrine interagieren mit unterschiedlichen Glykoproteinen, wie z.B. Fibrinogen, Fibronectin, Kollagen, Laminin, oder von Willebrand Faktor (vWF). Die intrazelluläre Signalübertragung kommt durch Plättchenagonisten wie z.B. ADP, Thrombin, Thromboxan zustande, die über zytoplasmatische Anteile des Rezeptors zur Aktivierung der Integrine führt („inside-out signaling“). Durch die Bindung von Liganden (z.B. Fibrinogen) oder Antikörpern z.B. ligand induced binding site (LIBS) bewirkt ebenfalls eine Strukturveränderung des Integrinrezeptors mit anschließender Aktivierung intrazellulärer Signale („outside-in signaling“). Auf diesem Weg kann der integrinvermittelte Adhäsionsvorgang mit Mechanismen der Zellaktivierung kommunizieren (Gawaz 2001).

Bislang wurden fünf unterschiedliche Integrine auf den Blutplättchen beschrieben (siehe Tabelle 4).

Ein wichtiges Glykoprotein ist das GP-IIb-IIIa, welches zu den β_3 -Integrinen gehört und ein Bestandteil der α -Granula thrombozytären Plasmamembran. Es ist das häufigste Membranglykoprotein der Blutplättchen. Die Aufgabe dieses Membranrezeptors, welches auch Fibrinogenrezeptor genannt wird, ist die Bindung von Fibrinogen an die Blutplättchenoberfläche. Diese Bindung stellt den ersten Schritt der Thrombozytenaggregation dar. Im inaktiven Zustand eines Thrombozyten ist der GPIIb-IIIa-Rezeptor an der Oberfläche im Ruhezustand und bindet an immobilisiertem Fibrinogen. Die Bindung an im Plasma gelösten Fibrinogen ist in diesem Zustand nicht möglich. Erst nach einer Aktivierung kommt es schnell zur Konformationsänderung des Rezeptors mit Übergang in den aktivierten Funktionszustand. Der aktivierte Rezeptor ist dann in der Lage, auch lösliches Fibrinogen aus dem Plasma an das Blutplättchen zu binden (Bombeli et al.1998). Die Familie der β_1 -Integrine der Vitronektinrezeptor ($GP\alpha_v\beta_3$) sind weitere Integrinrezeptoren, die die Adhäsion der Blutplättchen an die Gefäßwand ermöglichen (Gawaz 2001).

1.3.4.4 Selektine

Von den **Selektinen** sind bisher drei verschiedene in der Literatur beschrieben worden.

- E-Selektin
- L-Selektin
- P-Selektin

E-Selektin findet man auf aktivierten Endothelzellen, welches die Granulozytenadhäsion vermittelt.

L-Selektin sind auf der Leukozytenoberfläche vorhanden, und ist an der Interaktion zwischen Leukozyten und dem Endothel beteiligt.

P-Selektin findet man in Plättchen genauso wie in Endothelzellen. Das P-Selektin liegt beim Thrombozyten in den α -Granula und im Endothel in den Weibel-Palade-Körperchen gespeichert vor. Im Ruhezustand befindet sich der Rezeptor nicht an der Zelloberfläche, erst nach Aktivierung kommt es zu einer raschen Freisetzung. P-Selektin auf dem Endothel und auf Blutplättchen fördern zudem die Adhäsion von Leukozyten an das beschädigte Endothel bzw. an bereits adhärenente Blutplättchen, welche dann eine inflammatorische Reaktion im Leukozyten hervorruft (Gawaz 2001).

Tabelle 5: Einteilung der Selektine nach Vorkommen und Funktion
Modifiziert nach: Gawaz (2002)

Selektin	Vorkommen	Funktion
E-Selektin	Endothel	Adhäsion von Granulozyten und Thrombozyten an Endothel
L-Selektin	Leukozyten	Leukozytenadhäsion an Endothel
P-Selektin	Endothel, Thrombozyten	Adhäsion von Leukozyten an Thrombozyten und Endothel

1.4 Überleitung zur Fragstellung der vorliegenden Untersuchung

In Hinblick auf die bislang dargestellte Literatur zum umfangreichen Forschungsgegenstand der Stressforschung, der hier nur exemplarisch und in den für die vorliegende Arbeit essentiellen Teilen dargestellt werden konnte, dürfte deutlich geworden sein, dass Stress durchaus Einfluss auf die Funktionalität von Thrombozyten haben könnte. Bislang liegen aber zu wenige gut kontrollierte Humanstudien vor, die neben dem Phänomen auch den möglichen Mediatoren nachgegangen waren. Des Weiteren finden sich eher Stressoren mit einer kognitiven Belastungskomponente als einer emotionalen untersucht. An dieser Stelle knüpft die vorliegende Arbeit an, in dem erwartet wird:

- 1) Im Vergleich zur Kontrollgruppe führt Public Speaking zu
 - a. einem Anstieg der Cortisolkonzentration
 - b. einem Anstieg der Katecholamine (Noradrenalin, Adrenalin)
 - c. einem Anstieg der Herzrate
 - d. einem Anstieg der Thrombozytenanzahl
 - e. einer verstärkten Thrombozytenaggregation
 - f. einer Abnahme positiver Befindlichkeit (Reduktion in Wachheit, Ruhe/Entspannung und positiver Emotionalität).

- 2) Der Anstieg der Katecholaminkonzentration (insb. Noradrenalin) korreliert mit der verstärkten Aggregation von Thrombozyten/Thrombozytenanzahl.

2. Material und Methoden

2.1 Stichprobe

An der Untersuchung nahmen 32 gesunde männliche Nichtraucher in Alter zwischen 20 – 35 Jahre, ($M = 25,09$; $SD = 3,34$) teil. Um Einflüssen von zyklischen Schwankungen (Collins et al. 1985) oder durch Einnahme von Kontrazeptiva (Kirschbaum et al. 1999) bei weiblichen Probanden zu entgehen, nahmen an dieser Studie nur Männer teil. Damit die Probanden, alles Studenten, die an der Studie teilnehmen konnten, durften sie keine akuten, chronischen oder psychischen Erkrankungen haben. Des Weiteren durften die Probanden keinen Alkohol und keine Medikamente die die Thrombozytenaggregation beeinflussen zu sich nehmen. Zu den Medikamenten die nicht eingenommen werden sollten, zählten die Cyclooxygenase 1-Hemmer (Cox1-Hemmer) und Cyclooxygenase 2-Hemmer (Cox2-Hemmer). Die Studenten mussten sich einem Gesundheitsfragebogen unterziehen der sie auf Ausschlusskriterien überprüfte (siehe Anhang). Dieser Fragebogen wurde jeweils zum Vorterrmin und zum Haupttermin von den Studenten ausgefüllt und anschließend von uns ausgewertet. Auf Aushängen (Universität und studentische Einrichtungen) konnten sich die Versuchspersonen melden. Für die Teilnahme an dieser Studie wurden die Studenten mit 50 Euro vergütet. Die Studieninhalte wurden der Ethikkommission der Deutschen Gesellschaft für Psychologie (DGPs) vorgelegt und als unbedenklich eingestuft.

2.2 Unabhängige Variable

Die Studie war auf ein 2-faktorielles Versuchsdesign mit Messwiederholung gestützt. Als unabhängige Variable galt eine zweifach gestaffelte Versuchsbedingung (Public Speaking vs. Kontrollbedingung).

2.3 Abhängige Variablen

Es wurden in dieser Studie zwei verschiedene Arten abhängiger Variablen gemessen. Hierbei handelt es sich um physiologische und psychologische Messgrößen. Da es sich hierbei um unterschiedliche Arten der Erfassung der abhängigen Variablen handelt erfolgt nun eine genauere Darstellung der ermittelten Maße.

2.3.1 Physiologische Parameter

Die Cortisolkonzentration im Blut, die Herzrate, das mittlere Thrombozytenvolumen und die Thrombozytenzahl galten in dieser Studie als abhängige Variable. Es ist noch wichtig zu erwähnen, dass die Thrombozytenagglutination anhand eines noch nicht klinisch erprobten Verfahrens bestimmt wurde, welches Homburg Retentionstest (RT-H) genannt wird.

Das **Cortisol** im Blut wurde mittels Mikrotiterplatten-Enzymimmunoassay der Firma DRG Instruments GmbH (Marburg) bestimmt. Bei diesem Test wird das Prinzip der kompetitiven Bindung genutzt. Hierbei werden die zu bestimmende Proben und eine definierte Enzymkonjugatlösung (Cortisol-Meerrettich-Peroxidase-Konjugat) in die Mikrotiterstrips pipettiert. Das Cortisol der Probe konkurriert nun mit dem Konjugat während der Inkubation um die freien Bindungsstellen auf den mit Antiserum-beschichteten Wells. Die Menge an gebundenem Cortisol verhält sich antiproportional zur Menge an gebundenem Enzymkonjugat. Nach der Blutentnahme wurden das Plasma unmittelbar nach der Zentrifugation bei -80° Celsius eingefroren, damit es zum späteren Zeitpunkt gemeinsam mit den anderen gewonnenen Proben analysiert werden konnten. Alle Analysen wurden im Labor der Abteilung für Differentielle Psychologie mittels eines vollautomatischen Analysegerätes (Labotech) durchgeführt. Dieses „walk-away-system“ erlaubt eine Probenbestimmung, die alle Ansprüche an Genauigkeit erfüllt. Erwartungsgemäß lagen die Variationskoeffizienten (Intraassay-Variabilität) bei $< 5\%$. Aufgrund der Tatsache, dass alle Proben erst unmittelbar nach Abschluss der gesamten Datenerhebung bestimmt wurden, konnten alle Reagenzien aus einer Produktionscharge benutzt

werden. Entsprechend zufrieden stellend fiel der Interassay-Variationskoeffizient aus (< 7%).

Mit der **Herzrate** ist die Herzfrequenz gemeint, und damit die Anzahl der Herzschläge pro Minute, welche durch die Anzahl der Aktionspotentiale gekennzeichnet ist. Die Ruhefrequenz eines Erwachsenen beträgt im normalen Durchschnittlich zwischen 60 – 80 Schläge pro Minute (Roche Lexikon Medizin 2003, Birbaumer et al. 1999). Mit Hilfe des LabLinc[®]V Systems der Firma Coulbourn Instruments wurde die Herzrate erfasst. Die anschließende Analyse der Herzrate wurde mittels der Software WINDAQ[®] Waveform Browser der Firma DATAQ Instruments durchgeführt. Um eine erhöhte Reliabilität zu erhalten wurden jeweils 30 Sekunden vor und nach der Markersetzung einminütige Zeitfenster geschnitten. Um eine bessere Darstellung zu erhalten, wurden zehn 30-Sekunden-Fenster erzeugt, und die jeweilige Herzrate pro Minute während der Rede respektive der fünfminütigen Aufgabe in der Kontrollbedingung, berechnet. So ergaben sich für die Herzfrequenz insgesamt 16 Messzeitpunkte.

Die Thrombozytenzahl wurde mit dem Hämatologieautomaten KX21 der Firma Sysmex ermittelt. Um eine höhere Genauigkeit der Messung zu erzielen wurden die Tests entgegen der üblichen klinischen Praxis immer in Doppelbestimmungen durchgeführt. Die dann ermittelten Mittelwerte flossen in die spätere Auswertung ein.

Mit dem Retentionstest Homburg (RT-H) wurden die Thrombozyten im Eppendorf-Retentionsgefäß unter Zentrifugalbeschleunigung beschleunigt und der athrombogenen Oberfläche **Polyurethan** ausgesetzt. Der Vorteil dieser Oberfläche ist, dass sie nicht alleine schon durch den Kontakt mit der Oberfläche, zur Aktivierung der Thrombozyten führt. Die Thrombozytenzahl wurde jeweils vor und nach Passage durch dieses Gefäß bestimmt. Der Prozentsatz der retinierten Thrombozyten ließ sich dann mit folgender Formel bestimmen:

$$RI (\%) = (Th\text{-zahl}_{Vor} - Th\text{-zahl}_{Nach}) / Th\text{-zahl}_{Vor} \cdot 100$$

RI = Retentionsindex; Th.-zahl = Thrombozytenzahl

Ein erhöhtes Ergebnis des Retentionsindexes steht für eine erhöhte Thrombozytenagglutination. In das Eppendorf-Retentionsgefäß wurden jeweils 500 µl Citrat-Vollblut aus einer Sarstedt-Monovette hinein pipettiert. Nach einer fünfminütigen Wartezeit wurden dann jeweils 50µl des Vollblutes zur Zweifachbestimmung vor der Zentrifugation entnommen, bevor das Eppendorf-Retentionsgefäß dann bei Standardbedingungen welche 15 Minuten bei 100 U/min. entsprechend 100g entsprechen zentrifugiert wurde. Nach dieser Zentrifugation wurde die Thrombozytenzahl mittels Doppelbestimmung bestimmt und der Retentionsindex errechnet (siehe Verfahrensvorschrift Retentionstest Homburg sowie Einführung Plättchenbestimmung).

2.3.2 Psychologische Parameter

Der **Mehrdimensionale Befindlichkeitsfragebogen (MDBF)** diene als psychologisches Maß, der eine Stimmungs-Adjektivliste zur Bestimmung der Befindlichkeit von Erwachsenen und Jugendlichen ist (Steyer et al. 1997). Mit dem MDBF werden drei bipolare Befindlichkeitsdimensionen gemessen.

1. Gute vs. schlechte Stimmung
2. Wachheit vs. Müdigkeit
3. Ruhe vs. Unruhe

Neben zwei Kurzform Fragebögen zu je 12 Items existiert auch ein Langform Fragebogen mit 24 Items. Mit der Befindlichkeit eines Individuums ist sein aktueller psychischer Zustand gemeint, welches durch das momentane Empfinden und Erleben sowie sein nicht beobachtbares Verhalten gekennzeichnet ist.

Ein hoher Wert in **Stimmung** weist auf eine positive Stimmung der Versuchsperson hin. Die Versuchsperson ist also froh und zufrieden und fühlt sich damit wohl, wohingegen Personen mit niedrigen Punktwerten sich eher unwohl und schlecht fühlen. Damit sind diese Personen missgestimmt und unzufrieden.

Hohe Werte in der Dimension **Wachheit**, werden nur von Personen im wachen und ausgeruhten Zustand erreicht, welches ein Zeichen für Munterkeit und Frisch-sein ist, demgegenüber deuten niedrige Werte in der erreichten Skala auf Schläfrigkeit und Schlapheit hin.

Versuchspersonen mit hohen Werten in punkto **Ruhe vs. Unruhe**, sind innerlich ruhig und gelassen, während Personen mit niedrigen Werten eher auf ein Maß mit hoher innerer Anspannung hinweisen (Steyer et al. 1997).

In dieser Studie dienten zur Erfassung der Befindlichkeit zwei erweiterte Kurzform Fragebogen A und B mit je 19 Items. Diese Enthalten jeweils 12 kritische Items (4 pro Dimension) und sieben Distraktoren (siehe Tabelle 7).

Auf einer visuellen Analogskala wurde jedem Item eine Bewertung zugefügt, wobei die Bezeichnungen mit **gar nicht**, bis zur Gegenseite **sehr stark**, bestand. Für Bewertungen zwischen diesen Polen gab es keine Kennzeichnung. Anschließend wurden die Skalen mit Hilfe einer Auswertungsschablone ausgewertet, wobei die Schablone in 16 Kategorien unterteilt war. Der MDBF (siehe Anhang) wurden den Versuchspersonen parallel zur Blutentnahme (Messzeitpunkt 1 – 5) vorgelegt, wobei jeweils abwechselnd die Kurzformen A und B auszufüllen waren.

Tabelle 6: Kritische Items des MDBF.

	Items	
	Kurzform A	Kurzform B
Stimmung	1. zufrieden 2. schlecht 3. gut 4. unwohl	1. wohl 2. unglücklich 3. unzufrieden 4. glücklich
Wachheit	1. ausgeruht 2. schlapp 3. müde 4. munter	1. schläfrig 2. wach 3. frisch 4. ermattet
Ruhe vs. Unruhe	1. ruhelos 2. gelassen 3. unruhig 4. entspannt	1. ausgeglichen 2. angespannt 3. nervös 4. ruhig

2.4 Versuchsplan

Jeweils 16 der 32 Probanden wurden randomisiert in die Stress- und Kontrollgruppe eingeteilt. Daraus stellt sich eine 2-faktorielle Versuchsgestaltung mit Messwiederholung und einer Zellenbesetzung von jeweils 16 Probanden (N = 32). Siehe Tabelle 6.

Tabelle 7: Versuchsplan

	Niedrigfeindselig
Public Speaking	16
Kontrollbedingung	16
Σ	32

2.5 Versuchsablauf

Die Studie fand zwischen Oktober 2003 und März 2004 statt. Versuchsleiterin war eine weibliche Diplomandin der Psychologie; ein Doktorand der Medizin war für das Anlegen von Verweilkanülen, Blutdruckmanschette und EKG-Elektroden sowie für die Blutentnahme verantwortlich. Für die Aufbereitung des Blutes (Zentrifugation, Retentionstest Homburg) war ein Doktorand der Psychologie, während des Versuches, zuständig. Die genauen Zeiten der Versuchsdurchführung sind Punkt 2.5.2 zu entnehmen.

2.5.1 Vortermine

Der Vortermine fand im Psychologischen Institut, Otto-Behagel-Strasse 10F statt. In diesem 30minütigen Vortermine wurden gesundheitliche Fragen geklärt und der Versuchsperson Zeit eingeräumt, eventuelle Fragen zu klären. Damit keine Versuchsleitereffekte entstehen konnten, wurde die Versuchsperson nicht von der Versuchsleiterin selbst betreut, sondern von einem Doktoranden der Psychologie. Damit wurde gewährleistet, dass der Versuchsperson beim Haupttermin einer ihnen vollkommen unbekannte Versuchsleiterin gegenüberstand.

Die Probanden wurden über den Gegenstand dieser Studie und die verschiedenen Ebenen der Datenerhebung (allgemeines Gesundheitsverhalten, körperliche Reaktionen, situative Befindlichkeit) informiert. Der Gesundheitsfragebogen wurde anschließend mit Hilfe der Probanden ausgefüllt und ausgewertet, um die Eignung zum Versuch (Ausschlusskriterien) zu überprüfen (Siehe Anhang). Während dieser Befragung wurden die Versuchsperson indirekt über ihre Berufswünsche und ihre angestrebte berufliche Qualifikation befragt. Diese ermittelten Antworten, wurden dann im Hauptversuch als Redethema in der Hauptuntersuchung eingesetzt. Im Anschluss daran wurde den Versuchspersonen mitgeteilt, dass für den Fall, dass sie zur Experimentalgruppe gehören sollten, sie einer kurzfristigen emotionalen Belastung ausgesetzt werden. Abschließend unterzeichneten die Probanden eine Einwilligungserklärung, dass sie an dem Experiment freiwillig teilnehmen und damit einverstanden sind, dass sie eventuell per Videorekorder aufgezeichnet werden und

ihnen Blut abgenommen wird. Abschließend wurde ein Termin für die Hauptuntersuchung vereinbart.

2.5.2 Haupttermin

Im Labor der Abteilung für Differentielle Psychologie der Justus-Liebig-Universität Gießen fand die Hauptuntersuchung statt. Zwei Räume die über ein kleines Loch in der Wand verbunden waren, standen für diesen Versuch zur Verfügung. In das eine Zimmer wurde der Proband platziert. In diesem Zimmer befanden sich ein Tisch, ein Stuhl und eine Spanische Wand, hinter der sich des Weiteren noch ein Monitor, ein TV-Gerät und eine Videokamera befanden. In dem anderen Zimmer waren die Laborgeräte untergebracht. Hier fanden die Blutdruckmessung und die Blutentnahme statt. Zusätzlich wurde während des gesamten Versuches das EKG geschrieben. Dies war, wie bereits erwähnt, über das kleine Verbindungsloch in der Wand möglich, da durch dieses Loch sämtliche Schläuche und Kabel geführt wurden (thru-the-wall-technique).

Das Experiment war immer auf 10.00 Uhr morgens angesetzt, wobei die Versuchsdauer etwa 2 ½ Stunden betrug. Um Einflüsse wie endokrinologische und hämodynamische Parameter auf die Körperlage der Versuchsperson zu vermeiden fand die Studie während der ganzen Versuchsdauer im Sitzen statt (vgl. Hennig et al. 2000). Auf den Ablauf des Versuches möchte ich nun näher eingehen.

Nachdem die Versuchsperson von der Versuchsleiterin begrüßt wurde, wurde der Proband an einem kleinen Tisch im Versuchsraum platziert. Anschließend wurde der Versuchsperson eine gewisse Zeit zur Eingewöhnung an diesen Raum gewährt, bevor der Proband einen Fragebogen zur situativen Befindlichkeit bekam. Im Anschluss folgten Venipunktion, Blutdruckmessung und das Anlegen von EKG-Elektroden. Die Verweilkanüle wurde dabei in die linke Ellenbeuge (durch die Raumeinteilung bedingt) gelegt, wobei es nicht darauf ankam ob die Verweilkanüle in der Vena basilica, Vena mediana cubiti oder Vena brachialis liegt. Die Kanüle wurde dann an eine undurchsichtige Heidelberger Verlängerung angeschlossen, welche dafür sorgen sollte, dass der Proband eine spätere Blutentnahme nicht

registriert. Anschließend wurde die Verlängerung durch das kleine Loch in der Wand ins Nebenzimmer gelegt und an einer 500 ml NaCl-Flasche angeschlossen. Damit wurde die Durchgängigkeit der Kanüle gewährleistet. Von diesem Nebenzimmer konnten dann Blutentnahmen probeweise vorgenommen werden.

Nachdem diese Schritte abgeschlossen waren, wurden dem Probanden sämtliche Anweisungen schriftlich vorgelegt und gleichzeitig von der Versuchsleiterin vorgelesen. Es folgten nun 60 Minuten in denen der Proband Fragebögen ausfüllen muss, der Proband konnte die übrig gebliebene Zeit zur Erholung nutzen bzw. mitgebrachte oder bereitgelegte Lektüre lesen. Diese Wartezeit diente ebenfalls zur Erholung von der Venipunktion, damit die Parameter wie z.B. Cortisol (vgl. Rose et al. 1975), Katecholamine (vgl. Ward et al. 1983) oder Prolaktin (vgl. Ferriani 1985) im Blut nicht mehr beeinflusst werden. Als Baseline diente die im Anschluss auf die Wartezeit folgende Blutentnahme (Baseline = Ruhewert). Zeitgleich füllte der Proband noch einen weiteren Fragebogen zur Befindlichkeit aus.

Nachdem die Baseline bestimmt war, folgt die Antizipationsphase und eine an den Proband gerichtete ausführliche Instruktion.

Den Teilnehmern, die der **Kontrollgruppe** zugeteilt wurden, wurde nur mitgeteilt, dass sie eine anonyme Bewerbungsstrategie zu Blatt bringen müssen, die dann in eine präparierte Urne eingeworfen wird. Den Versuchspersonen wurde mitgeteilt, dass nun eine 15minütige Wartezeit bevorsteht.

So der Proband jedoch der **Experimentalgruppe** „Öffentliche Rede“ angehört, muss er eine 5-minütige Rede halten. Ihm wird außerdem mitgeteilt, dass die Rede der Versuchsperson per Videokamera aufgezeichnet und in einen Nebenraum übertragen wird. Der Versuchsperson wird außerdem mitgeteilt, dass sich in diesem Nebenraum ein fünfköpfiges Expertengremium befindet und eine Bewertung seiner Rede nach inhaltlichen und formalen Kriterien vornimmt. Das Thema, über das der Proband referieren soll, wird ihm erst unmittelbar vorher mitgeteilt. Im Anschluss daran wird die Versuchsperson darüber informiert, dass nun eine Count-down-Uhr vor ihm auf dem Tisch platziert wird, welche 5 Minuten sekundengenau rückwärts läuft und dem Probanden anzeigt, wann die Rede beginnt. Es wird der Versuchsperson freigestellt,

diese Zeit (bis zur Rede) mit Lesen zu verbringen. Bevor die Versuchleiterin nun den Raum verlässt, entfernt sie die Spanische Wand und gibt so dem Probanden den Blick auf die dahinter liegenden Geräte frei.

Nachdem die Antizipationsphase abgelaufen ist, wird nun die Kamera eingeschaltet, eine Blutentnahme und ein weiteres mal eine Befindlichkeitsüberprüfung vorgenommen. Die Versuchleiterin beginnt die Versuchsperson zu instruieren und teilt dem Probanden mit, dass er sich nun vor dem Expertengremium um seinen Traumberuf bewerben soll, welchen er beim Vortermin genannt hatte. Des Weiteren teilt die Versuchleiterin der Versuchsperson mit, dass um eine standardisierte Interaktion zwischen ihm und den Experten zu vermeiden, dieselben nicht in diesem Raum sitzen. Auf dem nun eingeschalteten TV-Gerät sind die Experten (das Videoband wurde zuvor erstellt und eingeschaltet ohne dass dies der Probanden bemerkt) zu sehen. Dem Probanden wird auch noch mitgeteilt, dass er auf dem Monitor, der sich neben dem TV-Gerät befindet, sich selbst beobachten kann um zu kontrollieren wie er auf das Gremium wirkt. Dieser Monitor soll für eine zusätzliche Stressinduktion sorgen.

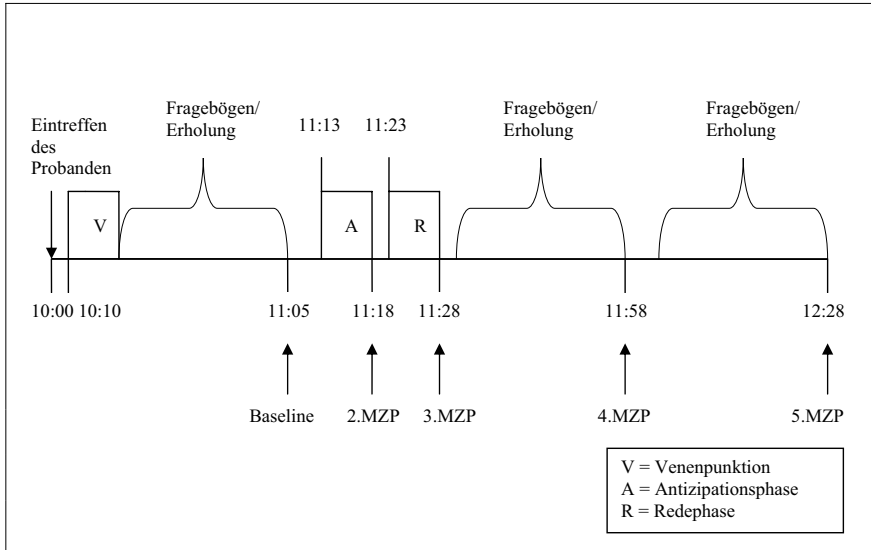
An einem bestimmten Zeitpunkt des Videos (nach 45 Sekunden) fragt die Versuchleiterin in Richtung Kamera ob die Rede des Probanden beginnen kann, welche dann von dem Gremium durch Kopfnicken bestätigt wird. Auf diese Weise wurde der Proband darüber hinweggetäuscht, dass es in dem Nebenraum gar kein Gremium gibt.

Die Redezeit von 5 Minuten durfte auf keinen Fall von den Probanden über- bzw. unterschritten werden. Im Falle einer Überschreitung wurden die Probanden mitten in ihrer Rede abgebrochen bzw. wurde der Proband von der Versuchsleiterin in standardisierter Form dazu aufgefordert, die Rede nochmals zusammenfassen. Hierbei erfolgt die Überwachung des Probanden über einem Monitor im Nebenraum, wo es ebenfalls möglich war, über Lautsprecher im Versuchsraum, mit der Versuchsperson zu kommunizieren.

Am Ende dieser Rede wird wiederum eine Blutprobe entnommen und eine erneute Befindlichkeitsmessung durchgeführt. Nach weiteren 30 und 60 Minuten erfolgten dann nochmals Blutentnahmen und Befindlichkeitsmessungen. Diese Zeit konnten

die Versuchspersonen dann mit Lesen nutzen bzw. weitere Fragebögen bearbeiten. Abschließend wurde den Probanden das beim Vortermin vereinbarte Honorar von 50 Euro ausgezahlt. Der Versuchablauf ist in Abbildung 11 dargestellt.

Abbildung 11: Versuchsablauf



2.6 Statistische Verfahren

Zur Prüfung der Frage nach Stresseffekten auf die subjektive Befindlichkeit und objektive Stressindikatoren (physiologische Maße) wurden Kovarianzanalysen mit Messwiederholung berechnet. Hierbei diente als Innersubjektfaktor die Messwiederholung und als Zwischen-Subjektfaktor die Gruppenzugehörigkeit (Experimentalgruppe vs. Kontrollgruppe), der jeweilige Ausgangswert (Baseline) als Kovariate. Zur Prüfung des Zusammenhanges zwischen endokrinen (Cortisol, Katecholamine) und thrombozytären Veränderungen unter Stress, wurden Korrelationen innerhalb der Experimentalgruppe berechnet. Alle Statistiken setzen ein nominelles Signifikanzniveau von $p < .05$ voraus. Für alle Varianzanalysen werden Effektstärken angegeben (η^2 = aufgeklärte Varianz durch varianzanalytischen Effekt (min = 0; max = 1)).

3. Ergebnisse

Stresseffekte physiologischer Parameter

Es wurde zunächst erwartet, dass der Stressor Public Speaking auch in dieser Studie einen signifikanten Einfluss auf psychophysiologische Belastungsparameter ausübt. In der Folge sollten die Ergebnisse beschrieben und graphisch verdeutlicht werden.

Zunächst ist festzuhalten, dass die statistische Analyse einen überaus deutlichen Einfluss der Belastungsbedingung auf die Cortisolfreisetzung belegt (siehe Abb. 12). Statistisch lässt sich dies mit einem hochsignifikanten Effekt „Gruppe x Zeit“ nachweisen ($F=8.16$; $df=3,27$; $p<.01$). Beachtlich ist auch die Effektstärke. Die Gesamtvarianz der Cortisolwerte kann zu 48% mit diesem Effekt erklärt werden ($\eta^2=.476$).

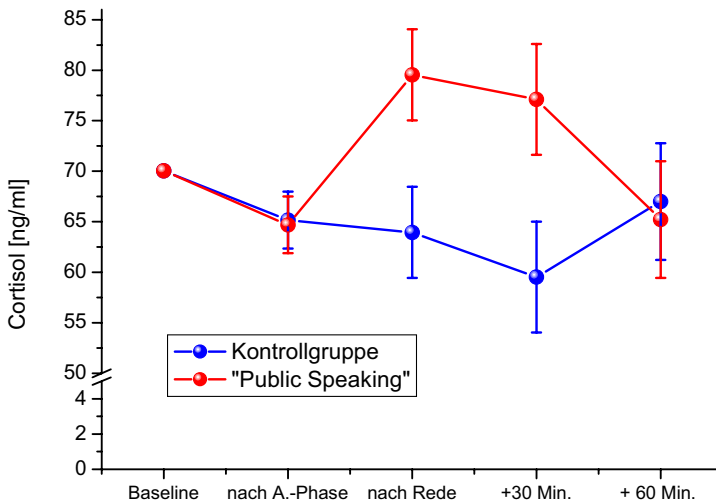


Abbildung 12. Mittelwerte und Standardfehler der Cortisolkonzentrationen im Versuchsablauf für Probanden der Stress- und Experimentalgruppe.

Auch hinsichtlich der Katecholamine lassen sich deutliche Stresseffekte nachweisen.

Abbildungen 13 und 14 zeigen die Ergebnisse für Adrenalin und Noradrenalin.

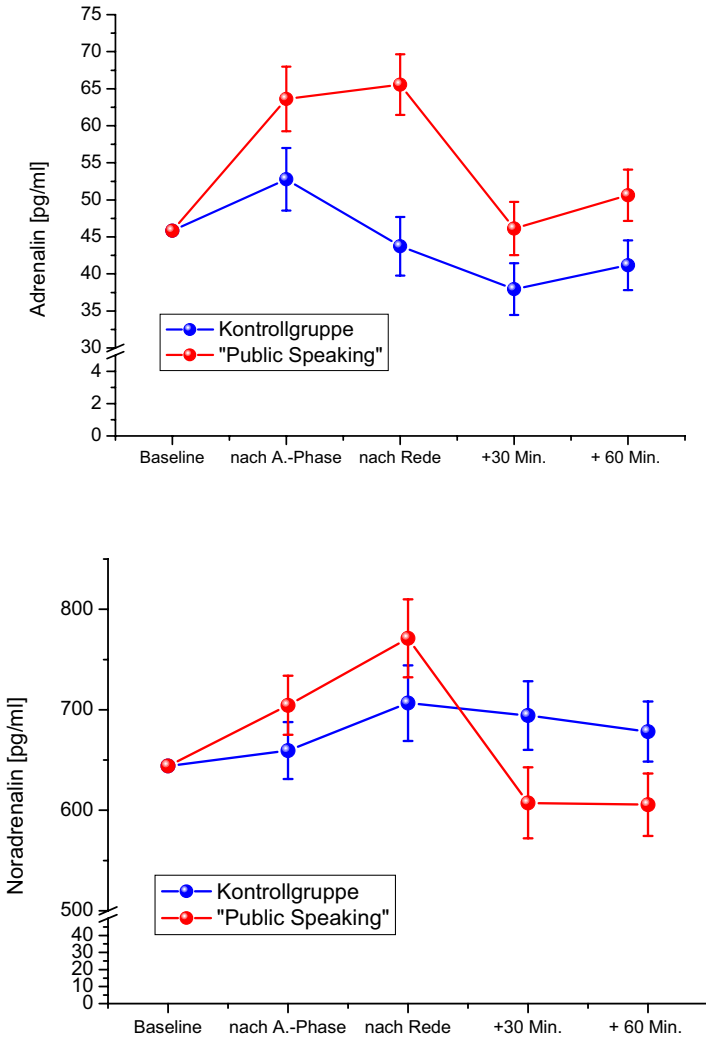


Abbildung 13 und 14: Mittelwerte und Standardfehler für Adrenalin (oben) und Noradrenalin (unten) in Abhängigkeit von der Gruppenzuteilung und dem Zeitverlauf.

Die statistische Auswertung hinsichtlich der Katecholamine weist signifikante Veränderungen für Noradrenalin (Effekte Gruppe x Verlauf: $F=4,05$; $df=3,26$; $p<.05$, $\eta^2=0.318$) und Adrenalin (Haupteffekt Gruppe: $F=14.49$; $df=1$, $p<.01$; $\eta^2=0.341$) auf. Neben dem eklatanten Anstieg von Adrenalin ist besonders zu beachten, dass neben einem Anstieg in Noradrenalin während der akuten Belastung eine Verminderung der Ausschüttung in der Erholungsphase zu beobachten ist. Ein Befund, auf den innerhalb der Diskussion noch eingegangen werden wird.

In Hinblick auf die endokrinen Veränderungen erweist sich bei der bisherigen Datendarstellung der in dieser Studie verwandte Stressor als überaus wirksam aus (siehe Effektstärken). In der Folge werden die Ergebnisse für Veränderungen der Herzrate dargestellt (Abb. 15).

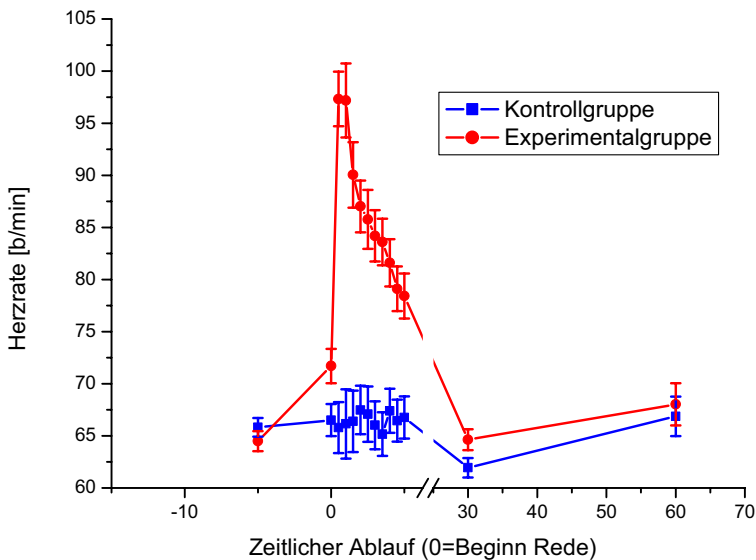


Abbildung 15: Mittelwerte und Standardfehler der Herzrate (Schläge/Minute) bei Probanden der Experimental- und der Kontrollgruppe. Dargestellt sind auch die Werte, die während der Rede hochauflösend in 30-Sekundenabständen ermittelt wurden.

Die Ergebnisse belegen eindrucksvoll, dass zu Beginn der Rede eine deutliche Herzratenakzeleration zu beobachten ist, die jedoch rasch wieder abfällt. Die Herzrate bleibt zwar auch in der anschließenden Ruhephase leicht erhöht, erholt sich aber zum Schluss der Untersuchung. Statistisch werden durch den Stressor insgesamt 88% der Gesamtvarianz aufgeklärt ($F=8.56$; $df=3,15$; $p<.001$; $\eta^2=.88$).

Im Weiteren werden die Ergebnisse zur Thrombozytenanzahl und dem Retentionsindex dargestellt (Abb. 16 und Abb. 17).

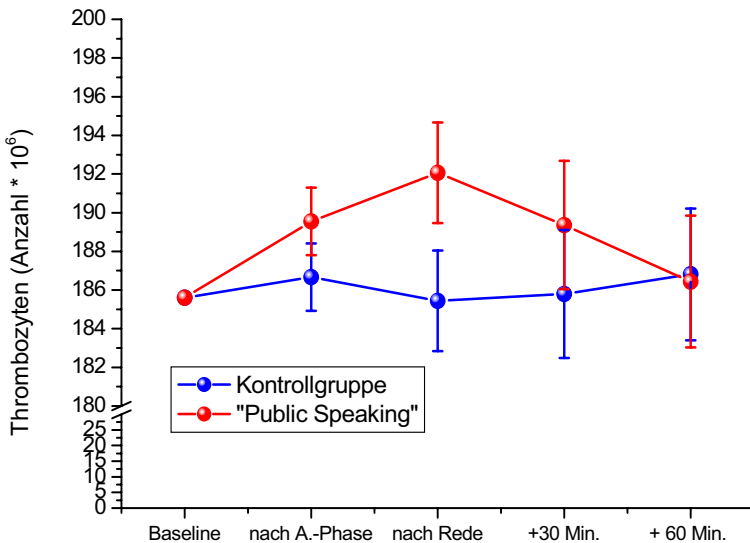


Abbildung 16: Mittelwerte und Standardfehler der Thrombozytenanzahl in Abhängigkeit von der experimentelle Bedingung und dem Zeitverlauf der Studie.

Abbildung 16 zeigt, dass die Anzahl der Thrombozyten stressbedingt ansteigt. Dieser Effekte ist aber bei weitem nicht so ausgeprägt wie der für die endokrinen Parameter. In der Tat weist die Varianzanalyse auch keine signifikanten Effekte auf ($F=1.60$; $df=3,27$; $p=n.s.$; $\eta^2=0.15$). Betrachtet man aber die einzelnen Messzeitpunkte isoliert mittels T-Test, so ergibt sich für den Messzeitpunkte nach

der Rede ein signifikanter Unterschied zwischen den Versuchsgruppen ($T=2.48$, $p<.05$).

Hinsichtlich des Retentionsindex (RI, Homburg) zeigt sich, dass innerhalb der Experimentalgruppe (Public speaking) eine Reduktion des RI zu beobachten ist (Abbildung 17). Die Effekte sind aber zu gering ausgefallen, als dass sie signifikant würden (Effekt Verlauf x Gruppe: $F<1$). Es fällt jedoch auf, dass annähernd alle Werte nach der Antizipationsphase bei der Experimentalgruppe niedriger ausfallen als innerhalb der Kontrollgruppe. Ein Haupteffekt „Gruppe“ lässt sich aber dennoch nicht statistisch belegen ($F=1.35$; $df=1, 28$; $p=n.s.$; $\eta^2=0.05$).

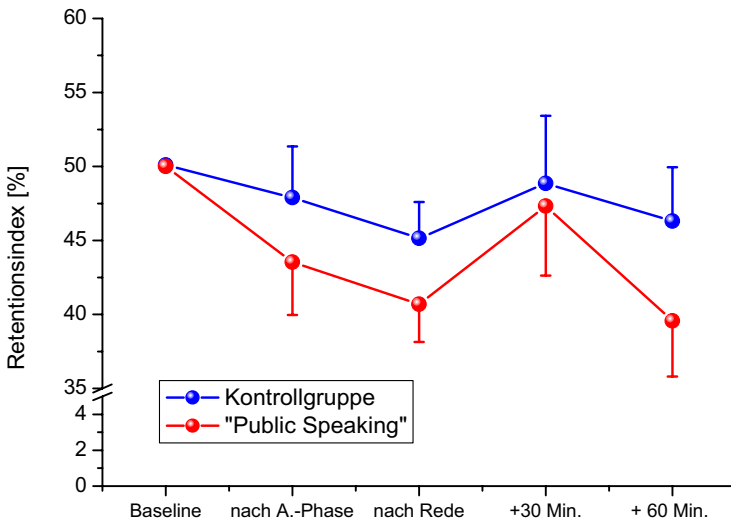


Abbildung 17: Mittelwerte und Standardfehler für den Retentionsindex (Homburg) bei Probanden aus der Experimentalgruppe (public speaking) und der Kontrollgruppe über den Zeitverlauf.

Abschließend zur Darstellung der Ergebnisse aus Hypothese 1 soll belegt werden, dass Public speaking zu einer Veränderung der subjektiven Befindlichkeit führt. In der Folge sind die Ergebnisse für „Wachheit“, „Ruhe/Entspannung“ und „positive Emotionalität“ dargestellt.

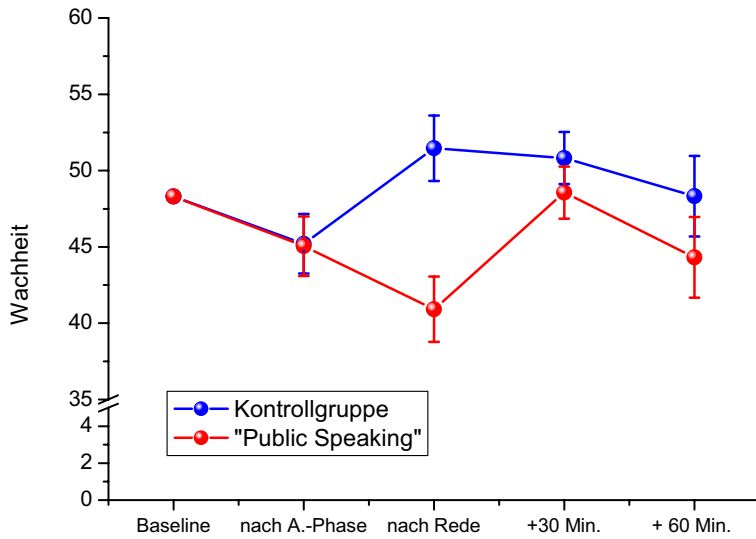


Abbildung 18: Mittelwerte und Standardfehler für die subjektive Einschätzung „Wachheit“ bei Probanden aus der Experimentalgruppe (public speaking) und der Kontrollgruppe über den Zeitverlauf.

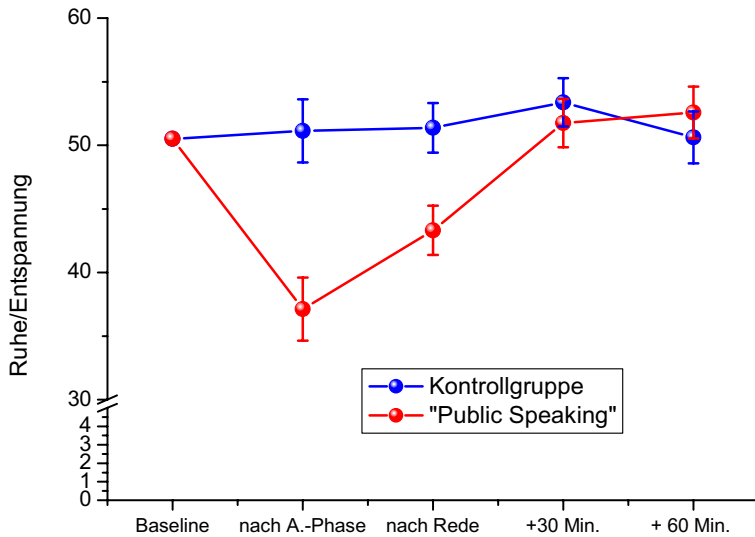


Abbildung 19: Mittelwerte und Standardfehler für die subjektive Einschätzung „Ruhe/Entspannung“ bei Probanden aus der Experimentalgruppe (public speaking) und der Kontrollgruppe über den Zeitverlauf.

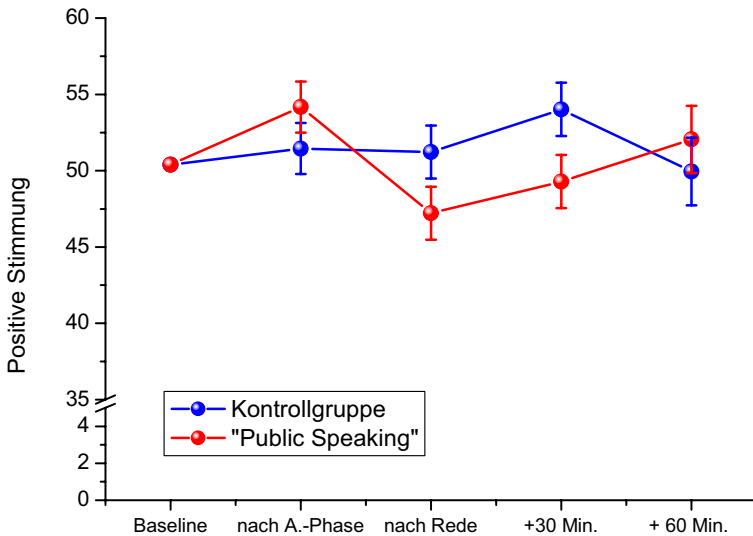


Abbildung 20: Mittelwerte und Standardfehler für die subjektive Einschätzung „positive Emotionalität“ bei Probanden aus der Experimentalgruppe (public speaking) und der Kontrollgruppe über den Zeitverlauf.

Die Ergebnisse belegen deutlich, dass sich die Stimmung der Probanden in der Stressbedingung verschlechtert hat. Alle Befindlichkeitsdimensionen weisen statistisch signifikante Veränderungen auf („Wachheit“: $F=7,42$; $df=3,27$; $p<.01$, $\eta^2=.45$; „Ruhe/Entspannung“ $F=6.35$; $df=3,27$; $p<.01$; $\eta^2=.41$; „positive Emotionalität“: $F=3,75$; $df=3,27$; $p<.05$; $\eta^2=.29$).

Abschließend werden die Ergebnisse zu der Fragestellung dargestellt, ob Veränderungen in der stressbedingten Katecholaminausschüttung mit solchen der Thrombozytenanzahl bzw. des Retentionsindex assoziiert sind. Die folgende Tabelle zeigt das Korrelationsmuster in den Veränderungen der jeweiligen Parameter.

Tabelle 8: Korrelationen zwischen Veränderungsmaßen endokriner Parameter und solchen der Thrombozytenanzahl bzw. des Retentionsindex für die Experimentalgruppe (N=16), (rot: $p < .05$).

Tabelle 8: Korrelation zwischen endokrinen Parametern und der Thrombozytenanzahl bzw. des Retentionsindex

	ΔT_{anz1}	ΔT_{anz2}	ΔT_{anz3}	ΔT_{anz4}	ΔRI_1	ΔRI_2	ΔRI_3	ΔRI_4
$\Delta A1$.29	-.04	-.07	-.07	-.05	-.07	-.34	.82
$\Delta A2$	-.33	.06	-.04	.43	-.49	-.13	-.03	-.01
$\Delta A3$.23	.41	.46	.20	.21	.04	.34	.24
$\Delta A4$.63	.39	.36	.00	.27	.06	.03	.00
$\Delta NA1$.50	.45	.41	.27	.13	-.27	.07	.53
$\Delta NA2$	-.06	-.34	-.07	.37	.17	-.11	-.34	-.13
$\Delta NA3$	-.04	-.20	.27	.27	.51	.28	.13	.20
$\Delta NA4$.11	-.10	.34	.11	.54	.29	.25	.17

$\Delta 1$ =Wert nach Antizipationsphase – Baseline; $\Delta 2$ =Wert nach Rede – Baseline; $\Delta 3$ =Wert 30 Minuten nach Rede – Baseline; $\Delta 4$ =Wert 60 Minuten nach Rede – Baseline

Grundsätzlich fällt das Korrelationsmuster nicht so aus, wie es nach den Hypothesen vermutet wurde. In der vorliegenden Studie scheinen die Veränderungen in der Thrombozytenanzahl und dem Retentionsindex nicht direkt in Verbindung zu stehen. Interessant ist aber der Befund, dass diejenigen, die eine starke Zunahme der Anzahl von Thrombozyten nach der Antizipationsphase aufweisen auch diejenigen sind, die am Ende der Untersuchung die höchsten Adrenalinpiegel aufweisen. Ein sehr ähnlicher Zusammenhang ergibt sich auch für den Retentionsindex, insbesondere für den Index für Noradrenalin. Unmittelbare Veränderungen dieses Maßes nach Antizipation verbinden sich ebenfalls mit erhöhten Werten zum Ende der Studie. Beide Zusammenhänge, die sich bei späteren Veränderungen der Thrombozytenanzahl verlieren, sollen in den folgenden Abbildungen verdeutlicht werden:

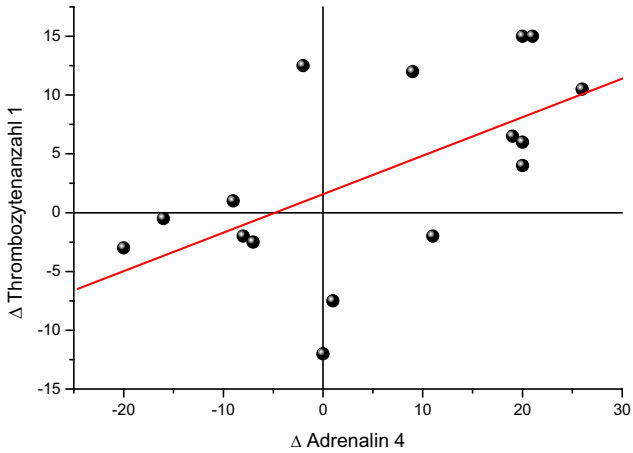


Abb. 21: Punktdiagramm der Veränderungen von Adrenalin (+60 Minuten nach Stressende – Baseline) und der Thrombozytenanzahl (Antizipation – Baseline) innerhalb der Experimentalgruppe.

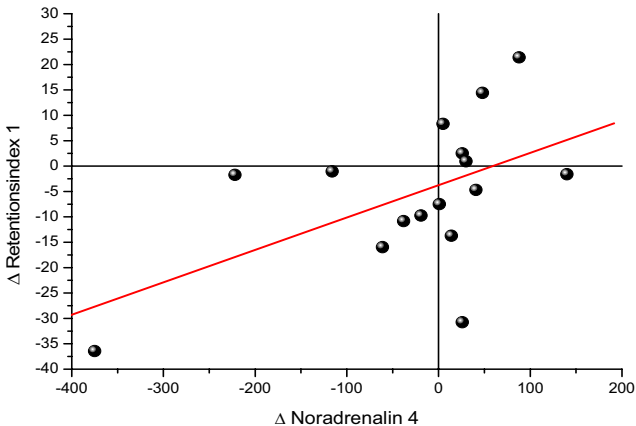


Abb. 22: Punktdiagramm der Veränderungen von Noradrenalin (+60 Minuten nach Stressende – Baseline) und dem Retentionsindex (Antizipation – Baseline) innerhalb der Experimentalgruppe.

Bei genauerer Betrachtung von Abb. 22 fällt jedoch auf, dass die Korrelation vermeintlich über einen Ausreißerwert verursacht sein könnte. Unter Herausnahme dieses Wertes verbleibt in der Tat keine signifikante Korrelation ($r=.21$; $p=.4$).

4. Diskussion

In diesem Kapitel soll noch einmal kurz auf die wichtigsten Ergebnisse dieser Studie eingegangen und diskutiert werden.

Einfluss von Public Speaking auf psychophysiologische Belastungsparameter

Wie man den Ergebnissen entnehmen kann, kommt es unter dem Einfluss von Public Speaking zu einem deutlichen Anstieg der Cortisolkonzentration, der Katecholamine (Noradrenalin, Adrenalin), und der Herzschläge pro Minute (siehe Abbildung 12,13,14 und 15). Ebenso konnte eine signifikante Abnahme der positiven Befindlichkeit (Reduktion in Wachheit, Ruhe/Entspannung und positiver Emotionalität) nachgewiesen werden (siehe Abbildung 18, 19 und 20). Somit kann der Einfluss von Public Speaking als Laborstressor bestätigt werden (vgl. Kapitel 1.2). Die Ergebnisse der vorliegenden Studie reihen sich damit nahtlos in die Befundlage aus der Literatur ein. Auch vom Ausmaß der Veränderungen liegt eine gute Übereinstimmung mit anderen Befunden vor (z.B. Kirschbaum et al., 1993). Die Voraussetzungen, den Einfluss psychischer Belastung auf das Aggregationsverhalten von Thrombozyten zu bestimmen, sind damit also voll und ganz gegeben.

Des Weiteren ist festzuhalten, dass es durch Stress zwar zu einem Anstieg der Thrombozytenanzahl kommt, diese aber bei genauerer Betrachtung nicht so deutlich ausfallen (siehe Abbildung 16). Eine erhöhte Thrombozytenaggregation – gemessen mit dem Retentionstest Homburg - konnte hingegen nicht nachgewiesen werden (siehe Abbildung 17). Dieser Befund erfordert eine genauere Betrachtung, die jedoch zunächst zurückgestellt werden soll. Anstelle dessen gilt etwas genauer die anderen beobachteten Haupteffekte zu diskutieren.

Einfluss von Public Speaking auf die Cortisolkonzentration

Betrachte man die Cortisolkonzentrationen, so fällt auf, dass diese mit dem Ende der Antizipationsphase ansteigen und das Maximum nach dem Ende der „Rede“ erreicht wird. Zu erwähnen ist auch, dass die Cortisolkonzentration erst mit einer Latenz von circa 60-70 Minuten, nach Abschluss der Stressinduktion, auf ihren Ausgangswert zurückfällt. Diese Eigenschaften wurden zuvor von verschiedenen Autoren im Zusammenhang mit der Cortisolkonzentration im Speichel beobachtet und beschrieben (vgl. z.B. Kirschbaum & Bartussek et al. 1992; Kirschbaum & Wüst et al. 1992; siehe auch Kapitel 1.1). Des Weiteren ist noch der Abbildung 12 zu entnehmen, dass die Cortisolkonzentration zwischen der Baseline und dem zweiten Messzeitpunkt einen beachtlichen Abfall aufweist, diese Tatsache lässt sich durch verschiedene Ursachen erklären: So unterliegt die Cortisolausschüttung den zirkadianen Schwankungen mit einem Maximum der Ausschüttung am frühen Morgen. Im Laufe des Tages sinkt die Cortisolkonzentration stetig bis sie gegen Mitternacht ihren Tiefpunkt erreicht. Erst in der zweiten Nachthälfte steigen die Konzentrationen dann wieder steil an (siehe z.B. Hennig & Netter 1996). Der beobachtete Abfall des Cortisolspiegels stellt somit zweifelsohne die tagesrhythmischen Schwankungen des Hormons dar. Ein Anstieg des Cortisols macht sich aber auf Grund der oben erwähnten Latenz erst nach dem zweiten Messzeitpunkt bemerkbar. Vor dem Hintergrund subjektiver Einschätzungen kann davon ausgegangen werden, dass die Belastung zum Ende der Antizipationsphase am höchsten ist. Die Cortisolkonzentrationen erreichen hingegen erst unmittelbar nach der Rede ihren Höhepunkt (siehe Abbildung 12). Innerhalb der Kontrollgruppe zeichnet sich ein leichter Abstieg der Cortisolkonzentrationen gegen Ende der Untersuchung ab. Dieser Wert ist aber statistisch nicht signifikant von den vorausgegangenen verschieden.

Einfluss von Public Speaking auf die Katecholamine (Noradrenalin, Adrenalin)

Betrachtet man nun die einzelnen Ergebnisse zu den Veränderungen der Katecholaminkonzentrationen so zeigt sich, dass der Adrenalin Spiegel bereits *während* der Antizipationsphase einen starken Anstieg aufweist. Des Weiteren ist zu erkennen, dass die Adrenalin Konzentration gegen Ende der öffentlichen Rede bereits wieder abfällt. Diese Kinetik konnten auch Voigt, 1994 z.n. Hennig, 2000, Bassett et al., 1987, und Levine et al., 1985, beschreiben. Andere Beobachtungen hingegen, dass der Adrenalin Spiegel schon während der „öffentliche Rede“ abfällt (z.B. Voigt, 1994, z.n. Hennig, 2000, Dimsdale & Moss, 1980b, Taggart et al., 1973), konnten in der vorliegenden Studie nicht bestätigt werden.

Lenkt man nun sein Augenmerk auf die Noradrenalin Konzentrationen so fällt auf, dass diese zwar ebenfalls stressbedingt ansteigen, dieser Veränderung aber weit weniger deutlich als diejenige zum Adrenalin ausfällt (Abb. 14) (vgl. Dimsdale & Moss, 1980b). Interessant ist auch, dass der Noradrenalin Spiegel konstanter ansteigt und bis zum Zeitpunkt nach Abschluss der „öffentlichen Rede“ anhält, während dies bei der Adrenalin Konzentration nicht der Fall ist (vgl. Voigt, 1994, z.n. Hennig, 2000, Dimsdale & Moss, 1980b, Taggart et al., 1973). Unter Umständen reflektiert der milde Anstiege der Noradrenalin Konzentrationen weniger die psychische Stresskomponenten, sondern vielmehr den Wechsel von der sitzenden zur aufrechten Position (da die Rede im Stehen gehalten wurde). Vor diesem Hintergrund stünde eine orthostatische Regulation im Vordergrund, die die möglichen Stresseffekte überlagert haben könnte.

Bemerkenswert ist sicherlich, dass die Noradrenalin Spiegel im Anschluss an die Rede (in der Erholungsphase) niedriger ausfallen als in der nicht-gestressten Kontrollgruppe. Diese verminderte Ausschüttung liegt selbst eine Stunde nach der „Rede“ noch unterhalb der Ausgangskonzentration (siehe Abb. 14). Eine Erklärung für diesen Verlauf des Noradrenalin Spiegels könnte zu einem sein, dass die Noradrenalinausschüttung mehr die physische Anforderung an einer Stresssituation repräsentiert (vgl. Erdmann & Voigt, 1995), während die Adrenalinausschüttung mehr die psychische Anforderung repräsentiert. Ausgehend von diesem Wissen, könnte man die Hypothese aufstellen, dass es zunächst zu einer psychischen und kurz darauf zu einer etwas länger andauernden physischen Reaktion kommt. Eine

weitere Erklärung könnte sein, dass es während der Rede zu einer stärkeren Ausschüttung des Noradrenalins als des Adrenalins kommt (immerhin annähernd Faktor 10 in Bezug auf die Einheit pg/ml) und die Speicher für Noradrenalin dadurch stärker entleert werden.

Einfluss von Public Speaking auf die Herzrate

Betrachtet man die Ergebnisse zur Herzrate (siehe Abb. 15), so fällt auf, dass es in der Antizipationsphase zunächst einen leichten Anstieg gibt, und mit dem Beginn der Rede, eine starke Akzeleration der Herzrate zu verzeichnen ist. So konnten Börgens, 1986 und Baumann, 1992 in ihren Studien ebenfalls einen Anstieg der Herzrate unter Stressbedingungen verzeichnen. Dies lässt sich dadurch erklären, dass die Probanden erst kurz vor der Rede, das Redethema erhalten hatten und sie somit keine Zeit besaßen, sich kognitiv auf die bevorstehende Rede vorzubereiten. Zahlreiche Studien belegen, dass Herzratenakzelerationen in besonderem Maß bei kognitiven Beanspruchungen (z.B. Kopfrechnen, mental arithmetics etc.) zu erwarten sind, während emotionale Belastung im Sinne von Unsicherheit, Unkontrollierbarkeit und Unvorhersagbarkeit in besonderem Maße die Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrindenaktivität steigern und weniger effektiv für eine solche der Sympatho-Adreno-Medulläre-Achse sein sollen (Mason, 1968). Ebenfalls festzuhalten gilt, dass die Herzrate schon kurze Zeit nach der Rede wieder rasch abfällt und sich gegen Ende des Versuchablaufes wieder normalisiert. Insbesondere der Redebeginn ist der Zeitpunkt an dem die Herzrate ihr Maximum erreicht. Schon 1-2 Minuten später ist ein deutlicher Abfall sichtbar. Diese Befunde bestätigen das immer wieder von (aufgeregten) Rednern beschriebenen Phänomen, dass das schlimmste vorbei sei, wenn man nur erst einmal ein paar Worte gesprochen hätte.

Einfluss von Public Speaking auf die Thrombozytenanzahl

Der gewählte psychische Stressor „public speaking“ führt zu einem Anstieg der Thrombozytenanzahl (Abb. 16). Dieser Befund der stressinduzierten Veränderung der Thrombozytenanzahl konnte auch in den Studien von Arkel et al. 1977 und Haft und Arkel 1976 nachgewiesen werden. Ebenso konnten Frimerman, Miller et al. (1997), Wadenvik et al. (1987), Wallen, Goodall et al. (1999), Kjeldsen, Weder et al. (1995) und Lederbogen, Baranyai et al. (2004) in verschiedenen Studien nachweisen, dass es unter Stressbedingungen verschiedenster Art zu einer Akzeleration der Thrombozytenanzahl kommt (vgl. Tabelle 1).

Einfluss von Public Speaking auf die Thrombozytenaggregation

Neben den bislang gezeigten Befunden, die allesamt hypothesenkonform ausgefallen sind, muss festgehalten werden, dass in der vorliegenden Studie keine Einfluss von public speaking auf die Thrombozytenaggregation – gemessen mit dem Retentionstest Homburg – nachgewiesen werden konnte. Dies enttäuscht insofern, als andere Autoren unter Verwendung z.T. anderer Stressoren eine solche fanden (Wallen et al. , 1997, Wallen et al. 1999, Frimerman et al. 1997, Steptoe et al. 2003 sowie Tomoda et al. 1999). Die Gründe hierfür mögen vielfältig sein: Ein möglicher Grund für die nicht signifikanten Ergebnisse in Bezug auf die Thrombozytenaggregation könnte der zu kleine Stichprobenumfang gewesen sein. Nun, da sich dieses Argument schnell anbietet und an dieser Stelle nicht weiter zu verfolgen ist, sollte über andere Gründe nachgedacht werden. Ein weiterer Grund kann die Art und Weise der Bestimmung und Messung der Thrombozytenaggregation sein (Retentionstest-Homburg). Man muss zur Kenntnis nehmen, dass dieses Verfahren relativ neu ist und bislang kaum einer wissenschaftlichen Prüfung unterzogen wurde. Vom Hersteller wird zwar berichtet, der Test käme zu reliablen Ergebnissen – genau daran müssen aber leider Zweifel aufkommen. Es ergaben sich z.B. bei einigen Proben Probleme bei der Filterpassage im Eppendorf-Retentionsgefäß. So konnten Proben nicht sinnvoll ausgewertet werden, bei denen es selbst nach Zentrifugation zu einem Überstand im Eppendorf-Retentionsgefäß kam, da man hier davon ausgehen musste, dass es sich

hierbei um besonders große Thrombozytenaggregate handelte die den Filter nicht passieren konnten. Des Weiteren zeigt sich eine hohe intraindividuelle Variabilität auch beim fehlerfreien Durchfluss der Thrombozyten (z.B. innerhalb der Kontrollgruppe). Basierend auf dem Umstand, dass das Verfahren zum Zeitpunkt der Studie noch nicht vollständig etabliert war, wurden von Anfang an Doppelbestimmungen durchgeführt. Diese kamen zu dem problematischen Befund, dass selbst diese bei einigen Proben nicht zufrieden stellend ausfielen. Neben diesen verfahrensspezifischen Fehlerquellen muss auch eingeräumt werden, dass der Versuchsaufbau kritisch gewesen sein könnte. Zur Vermeidung eines direkten Kontaktes mit der Versuchsperson bei den Blutentnahmen, wurde via Heidelberger-Verlängerung aus einem Nachbarraum Blut abgenommen. Unter Umständen kann es im Schlauchsystem zu Thrombozytenaggregationen gekommen sein, die die Ergebnisse beeinträchtigt haben könnten. Dieser Fehler müsste dann aber unsystematisch aufgetreten sein, da dieses Argument natürlich auch für die Kontrollgruppe Gültigkeit hat. Diese Verlängerung mit einer Länge von ca. 1,5 m, bestand aus einem nicht-athrombogenen Material. So ist es denkbar, dass die Thrombozyten schon bereits bei der Passage durch das Schlauchsystem aktiviert wurden. Dies steht auch im Einklang mit der Auskunft der Fa. Sysmex, die mitteilte, auch selbst Probleme dieser Art gehabt zu haben. Diese Probleme bei der Blutentnahme und -transport könnten somit als Erklärung für die mangelnde Übereinstimmung der Ergebnisse bei der Thrombozytenanzahl bzw. Thrombozytenaggregation dienen. So muss man sich die Frage stellen, in wie fern hätte eine Messung der Thrombozytenaggregation über andere Parameter zu positiven Ergebnissen geführt? Vergleicht man nun diese Ergebnisse mit den in Kapitel 1.1.2 vorgestellten Studien, so kommt man dennoch zu dem Schluss, dass es stressinduzierte Thrombozytenaggregationen geben sollte. Dies führt jedoch noch zu einem inhaltlichen Punkt. Diverse Studien legen nahe, dass insbesondere Noradrenalin an der erhöhten Aggregation beteiligt sein könnte. Das Ausmaß der Noradrenalinveränderung fiel in dieser Studie jedoch relativ gering aus. Vielleicht hätte ein Stressor, der zu noch deutlicheren Anstiegen führt auch klarere Ergebnisse hervorgebracht.

Einfluss von Public Speaking auf die Abnahme der positiven Befindlichkeit (Reduktion in Wachheit, Ruhe/Entspannung und positiver Emotionalität)

Wie bereits zuvor schon erwähnt wurde, kommt es unter dem Einfluss von Stress zu einer signifikanten Abnahme aller gemessenen Befindlichkeitsdimensionen.

Fasst man nun die Abbildungen 18, 19 und 20 zusammen, so kommt man zu dem Ergebnis, dass die subjektive Befindlichkeit, des einzelnen Individuums, die emotionale Belastungssituation während der Antizipationsphase sehr gut darstellt. Wie man dem Kapitell 1.1 entnehmen kann, reagiert der Organismus auf Stress mit einer zunächst erhöhten Leistungsbereitschaft. Somit müsste die „Wachheit“ der Experimentalgruppe während der Antizipationsphase bzw. während der Rede eigentlich steigen und nicht wie in Abbildung 18 dargestellt sinken. Eine Erklärung warum die gemessenen Werte deutlich unter dem der Kontrollgruppe liegen ist, dass die Items des MDBF, bezüglich der Wachheit, nicht die physischen sondern viel mehr die psychologischen Aktivierungen messen. Dem hingegen zeigen die Abbildungen 19 und 20 deutlich, dass es unter dem Einfluss von Stress zu einer signifikanten Abnahme der Ruhe/Entspannung und positiver Emotionalität führt. So kommt Unali, 1996 in seiner Studie über die „Öffentliche Rede“ zu ähnlichen Ergebnissen. Weitere Übereinstimmungen in Bezug auf die subjektive Befindlichkeit findet man in den Studien von Stein, Walker und Forde (1996), Erdmann und Baumann (1996) und Janke und Wolffgramm (1995).

Korrelation zwischen der Katecholaminkonzentration (insb. Noradrenalin) mit einer verstärkten Aggregation von Thrombozyten/Thrombozytenanzahl

Kommt man nochmals auf die Ergebnisse hinsichtlich der Korrelation zwischen einem Anstieg der Katecholaminkonzentration (insb. Noradrenalin) und einer verstärkten Aggregation von Thrombozyten bzw. einer erhöhten Thrombozytenanzahl zurück, so muss man festhalten, dass es in der Literatur

Ergebnisse über eine verstärkte Thrombozytenaggregation und entsprechende Korrelationen mit dem Anstieg von Katecholaminen gibt. Ebenfalls festzuhalten gilt, dass es Literaturhinweise auf die Korrelation zwischen einem Anstieg der Katecholamine und einer erhöhten Thrombozytenanzahl gibt. Dies wurde in den verschiedenen Studien von Dimsdale und Moss, 1980a,b die die Verbindung zwischen der sympatho-adrenaler Aktivierung, die sich in den zirkulierenden Katecholaminen äußert, und den bereits mehrfach nachgewiesenen Veränderungen der Thrombozytenparametern, nachwies (O'Brien, 1963, Ardlie et al., 1985, Hjemdahl et al., 1994, z.n. Mundal & Rostrup, 1996, Lande et al., 1985, z.n. Lande et al., 1988, Larsson et al., 1989, Kjeldsen, 1988, Biermann et al., 1952, z.n. Dawson & Ogston, Wadenwik & Kutti, 1987, und Arkel, 1977).

Es wurde jedoch nie geklärt in wie fern Noradrenalin alleine ein direkten Einfluss auf die verstärkte Thrombozytenaggregation bzw. erhöhte Thrombozytenanzahl hat. So konnte zwar in dieser Studie nachgewiesen werden, dass es unter dem Einfluss von Stress zu einer erhöhten Adrenalinausschüttung kommt und diese auch mit einer erhöhten Thrombozytenanzahl korreliert (vgl. auch Kapitell 1.1.2), aber eine Korrelation zwischen der Thrombozytenaggregation und einem Anstieg der NoradrenalinKonzentration konnte nicht nachgewiesen werden. Wie man der Tabelle 8 und den Abbildungen 21 und 22 entnehmen kann, gibt es unter dem Einfluss von Stress, einen Anstieg der Adrenalinausschüttung welcher auch mit einer Erhöhung der Thrombozytenanzahl einhergeht, dieser jedoch steht nicht in einem Zusammenhang mit der Erhöhung des Retentionsindexes. Die Erhöhung des Retentionsindexes ist jedoch mit einem Anstieg der Noradrenalinausschüttung in Verbindung zu bringen, welcher aber wiederum keine Verbindung mit einem Anstieg der Thrombozytenanzahl aufweist. Es ist jedoch anzumerken das die vermeintliche Korrelation zwischen einem Anstieg der Noradrenalinausschüttung und einer Erhöhung des Retentionsindexes durch einen Ausreißerwert verursacht sein könnte (siehe Abbildung 22). Nachdem der vermeintliche Ausreißerwert herausgenommen wurde, ergab sich nach erneuter Berechnung in der Tat keine signifikante Korrelation mehr. In Ergänzung zu den bereits diskutierten grundsätzlichen Einschränkungen den Retentionsindex betreffend, überrascht sicherlich nicht mehr, dass auch das Korrelationsmuster unbefriedigend bleibt. Interessanter ist vielleicht der Befund, dass ein erhöhter Adrenalin Spiegel am Ende der Untersuchung mit einer erhöhten Retention nach Abschluss der Antizipationsphase einhergeht. Diese Befund soll

weniger vor dem Hintergrund einer zeitversetzten Kinetik diskutiert werden, sondern vielmehr darauf hinweisen, dass eine erhöhte AdrenalinKonzentration zum Abschluss der Untersuchung Hinweise auf eine dysfunktionale Rückregulation von psychophysiologischen Stressreaktionen nahe legt. In der Tat ist dieses Reaktionsmuster bekannt für Personen mit erhöhter emotionaler Labilität (Neurotizismus) (z.B. Hennig, 1994). Personen mit einer raschen Veränderung des Retentionsindex (nach Antizipationsphase) könnten aufgrund der genannten Korrelation ebenfalls über dieses Merkmal zu kennzeichnen sein. Weitere Studien wären demnach unter Einbeziehung einer verbesserten Methodik zu Messung der Thrombozytenaggregation durchzuführen um diesen Aspekt zu prüfen. Vielleicht ergäben sich darüber neue Hinweise über stressbedingte Thrombozytenaggregation und Risikopersönlichkeiten.

5. **Ausblick**

Die Auswertung der im Rahmen dieser Studie erhobenen Ergebnisse lässt den Schluss zu, dass es unter dem Einfluss von Public Speaking, zu einem eklatanten Anstieg der Cortisolkonzentration, der Katecholamine (Noradrenalin, Adrenalin), und der Herzschläge pro Minute sowie zu einer signifikante Abnahme der positiven Befindlichkeit (Reduktion in Wachheit, Ruhe/Entspannung und positiver Emotionalität) kommt.

Auch ein Anstieg der Thrombozytenanzahl unter dem Einfluss von Stress konnte in dieser Studie nachgewiesen werden, obgleich die Ergebnisse zum Einfluss von Stress auf die Thrombozytenaggregation weit unter den Erwartungen zurückblieben. In wie weit grundsätzlich diese Ergebnisse zur Aggregation valide sind, sollte in Hinblick auf das nicht-athrombogene Material des Schlauchsystems u. einer eventuellen besseren Technik der Blutabnahme in zukünftigen Studien erforscht werden. So könnte man standardisiert die Verweilbranülen in den Unterarm verlegen um Störfaktoren bezüglich der Blutabnahme zu vermeiden. Dabei sollte man darauf achten das die Verweilbranüle durch ungewollte Bewegung des Armes nicht abgeknickt werden kann. In Bezug auf die Thrombozytenaggregationsmessung sollte man vielleicht eher andere Methoden nutzen als die Messung mit dem Retentionstest-Homburg, da sich diese nicht als vorteilhaft erwies und zu starken Messschwankungen führte.

Schlussendlich gibt es noch einen weiteren wichtigen Aspekt dem man in zukünftigen Studien nachgehen sollte. So wäre es interessant zu wissen in wie fern eine Thrombozytenaggregation ausschließlich direkt durch Noradrenalin beeinflussbar ist. Hier gibt noch nicht vollständig geklärte bzw. überwiegend Studien die zwar belegen, dass es unter stressbedingter Katecholaminausschüttung zu einer erhöhten Thrombozytenaggregation kommt, diese aber meist mit einer Adrenalinausschüttung einhergehen. In wie weit jedoch Noradrenalin eine Rolle spielt ist bis lang noch nicht vollständig geklärt worden. So ist auch noch nicht vollständig geklärt in wie weit Noradrenalin Einfluss auf die Thrombozytenanzahl nimmt.

6. Zusammenfassung der Arbeit

Es ist weithin akzeptiert, dass Stress die Anfälligkeit für gewisse Krankheiten steigert. Stress bezieht sich nicht nur auf die körperliche sondern auch auf psychologische Anstrengungen. Besonders relevant ist dies für Krankheiten in der psychosomatischen Medizin (z.B. Hypertonie, Herzinfarkt). So gibt es schon mehrere Studien die sich auf die Auswirkungen von Stress, auf den Krankheitseinbruch und/oder dem Krankheitsverlauf, beziehen. Bislang sind die Mechanismen noch nicht vollständig geklärt. Die gegenwärtige Studie wurde durchgeführt, um zu untersuchen, ob der akute psychologische Stress von Public Speaking die endokrinen Reaktionen (Cortisol- und Catecholaminausschüttung) und die Thrombozytenanzahl beeinflusst. Zudem wurde in dieser Studie eine neue Methode zu der Thrombozytenadhäsionsmessung eingeführt (Retentionstest Homburg).

Es wurden 32 gesunden männlichen Nichtraucher unter dem Paradigma Public speaking (N=16) oder in einer Kontrollbedingung untersucht (kein Stress). In diesem Versuch wurden Cortisol, Adrenalin, Noradrenalin, Herzrate, Thrombozytenanzahl und die Thrombozytenadhäsion zu unterschiedlichen Zeitpunkten gemessen. Die Versuche dauerten ca. 2.5 Stunden. Des Weiteren wurde die emotionale Befindlichkeit ermittelt.

Die Ergebnisse demonstrieren deutlich, dass durch Public Speaking, in Bezug auf die endokrinen und psychologischen Variablen, Stressantworten resultierten. Zudem konnte ebenso eine Zunahme der Thrombozytenanzahl unter dem Einfluss von Stress beobachtet werden. Allerdings war die Thrombozytenadhäsion, die mit dem Retentionstest Homburg gemessen wurde, nicht signifikant. Die Hypothese, dass Catecholamine für die Veränderung der Thrombozytenfunktion verantwortlich seien und es somit eine Korrelation zwischen den Änderungen der Catecholamine und den Änderungen der Thrombozytenparametern gäbe, bestätigte sich nicht.

Diese Ergebnisse wurden in Bezug auf das Regelungsmuster der Thrombozyten sowie auf den methodischen Beschränkungen, die sich auf den Retentionstest beziehen, diskutiert.

7. Summary

It is widely accepted that stress increases the vulnerability for certain diseases. This is not only true for physical but also for psychological strain. Especially with respect to diseases relevant in psychosomatic medicine (e.g. hypertension, cardiac infarction) several studies tried to relate stress to disease onset and/or progression. However, mechanisms are quite unknown. The present study was conducted to investigate whether the acute psychological stress of public speaking influences endocrine reactions (cortisol and catecholamine release) and the number of platelets. Moreover, a new method for measuring platelet adhesion has been introduced in this study (Retentionstest Homburg).

A number of 32 healthy male non-smoking participants were investigated in a public speaking paradigm (N=16) or in a control condition (no stress). Levels of cortisol, adrenaline, noradrenalin, heart rate, number of platelets as well platelet adhesion were measured at different time points throughout the experiment which lasted for about 2.5 hours. In addition ratings of emotional states were measured.

The results clearly demonstrate that public speaking resulted in marked stress responses with respect to the endocrine and psychological variables. Moreover, a stress induced increase in platelet number could be observed as well. However, the platelet adhesion as measured by the retention test was not affected significantly. A concomitant correlation between changes in catecholamines and changes in platelet parameters did not confirm the hypothesis that catecholamines are responsible for changes in platelet function. Results are discussed with respect to the stress reactions found after public speaking and with regard to methodological restrictions related to the retention test.

8. Literatur

Adams, E. (1949). Observations on the influence of the hypophysis and the adrenal cortex on blood platelet levels. *Blood*, **4**, 936-46.

Adamson, J.W. & Finch, C.A. (1974). Hormones and the formed elements of the blood. In: C. Williams (Ed), *Textbook of endocrinology*, Philadelphia, London, Toronto: W.B. Saunders Company, 963-969.

Akkermann, J.W.N., Nieuwenhuis, H.K. & Sixma J.J. (1987). *Thrombose und Arteriosklerose-Pathophysiologie*. Thomae Thromboseforschung.

Al'Absi, M., Bongard, S., Buchanan, T., Pincomb, G., Licinio, J. & Lovallo, W.R. (1997). Cardiovascular and neuroendocrine adjustment to Public speaking and mental arithmetics. *Psychophysiology*, **34**, 266-275.

Ammon, H.P.T. (2001). Hormone der Nebennierenrinde und davon abgeleitete Stoffe, In: H.P.T. Ammon (Hrsg.), *Arzneimittelneben- und -wechselwirkungen*. Ein Handbuch und Tabellenwerk für Ärzte und Apotheker, 4., neu bearbeitete Auflage, Stuttgart: Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH, 1087-1118.

Ardlie, N.G., Glew, G. & Schwartz, C.J. (1966). Influence of catecholamines on nucleotideinduces platelet aggregation. *Nature*, **212**, 415-417.

Arie, R., Hoogervorst-Spalter, H., Kaufmann, H., Joshua, H. & Klein, A. (1979). Metabolism of Kortisol by human thrombocytes. *Clinical and Experimental*, **28** (1), 67-69.

Arkel, Y.S. (1977). Effect of stress on platelet aggregations. *Journal of human stress*, **3** (4), 48.

Arkel, Y.S., Haft, J.I., Kreutner, W., Sherwood, J. & Williams, R. (1977). Alteration in second phase platelet aggregation associated with emotionally stressful activity. *Thrombosis and Haemostasis*, **38**, 552-561.

Bassett, J.R., Marshall, P.M. & Spillane, R. (1987). The physiological measurement of acute stress (Public speaking) in bank employees. *International Journal of Psychophysiology*, **5**, 265-273.

Baumann, S. (1992). *Differenzierung mentaler und emotionaler Belastungsfaktoren anhand Befindens- und vegetativer Variablen*. Freie Universität Berlin: Dissertation

Bender, F. (1980). Belastungsreaktionen in der Symptomatologie interner Erkrankungen. In: A.W. v. Eiff (Hrsg.). *Stress*, 177-188. Stuttgart: Thieme Verlag

Berman, M.E., Xie, Y. und Muller, W.A. (1996). Roles of platelet/endothelial cell adhesion molecule-1 (PECAM-1, CD31) in natural killer cell transendothelial migration and beta 2 integrin activation. *J. Immunol.* **156**, 1515-1524.

Birbaumer, N & Schmidt, R.F. (1999). *Biologische Psychologie*. Berlin: Springer Verlag.

- Börgens, S.M. (1986). *Öffentliches Sprechen*. Untersuchung einer experimentellen Beanspruchungssituation. Aachen: Dissertation
- Bolm-Audorff, U., Schwämmle, J., Ehlenz, K., Koop, H. & Kaffarnik, H. (1986). Hormonal and cardiovascular variations during Public speaking. *European Journal of Applied Physiology*, **54**, 669-674.
- Bombeli, T., Schwartz, B.R. & HARLAN, J.M. (1998). Adhesion of activated platelets to endothelial cells: evidence for a GPIIb/IIIa-dependent bridging mechanism and novel roles for endothelial intercellular adhesion molecule 1 (ICAM-1), alpha beta 3 integrin, and GPIIalpha. *J. Exp. Med.*, **187**, 329-339.
- Boucsein, W. & Wendt-Suhl, G. (1980). An experimental investigation of elements involved in the anticipation of public speaking. *Archiv für Psychologie*, **133**, 149-156.
- Bounameaux, Y. (1954). Action de la cortisone sur les plaquettes du lapin, leur adhésivité et la coagulation du sang. *Acta Haematologica*, **12**, 322-326.
- Brass, L.F., Manning, D.R., Cichowski K. & Abrams, C.S. (1997). Signaling through G proteins in platelets: to the integrins and beyond. *Thromb. Haemost.*, **78**, 581-589.
- Buttgereit, F., Wehling, M. & Burmester, G.-R. (1998). A new hypothesis of molecular glucocorticoid actions. *Arthritis and Rheumatism*, **41** (5), 761-767.
- Camacho, A. & Dimsdale, J.E. (2000). Platelets and psychiatry: lessons learned from old and new studies. *Psychosomatic Medicine*, **62**, 326-336.
- Cannon, W.B. (1914). The interrelations of emotions as suggested by recent physiological researchers. *American Journal of Psychology*, **25**, 256-282.
- Cazenave, J.P., Davies, J.A., Senyi, A.F., Blajchman, M.A., Hirsh, J. & Mustard, J.F. (1976). Effects of methylprednisolone on platelet adhesion to aorta, bleeding time and platelet survival. *Blood*, **48**, 1009.
- Clemetson, K.J., (1995). Platelet activation: signal transduction via membrane receptors. *Thromb. Haemost.*, **74**, 111-116.
- Collins, A., Eneroth, P. & Landgren, B.-M. (1985). Psychoneuroendocrine stress responses and mood as related to the menstrual cycle. *Psychosomatic Medicine*, **47**(6), 512-527.
- Dawson, A.A. & Ogston, D. (1969). Exercise-induced thrombocytosis. *Acta Haematologica*, **42**, 241-246.
- Dimsdale, J.E. & Moss, J. (1980a). Plasma catecholamines in stress and exercise. *Journal of the American Medical Association*, **243**, 340-342.
- Dimsdale, J.E. & Moss, J. (1980b). Short-term catecholamine response to psychological stress. *Psychosomatic Medicine*, **42**, 493-497.
- Dinnendahl, V. & Fricke, U. (1990). *Arzneistoff-Profil*. Frankfurt: Govi-Verlag.

Dodds, W. J. und Kaneko, J. J. 1989. Hemostasis and blood coagulation. In: Kaneko, J. J. und Cornelius, C. E.: *Clinical biochemistry of domestic animals*. Acad. Press, San Diego **2**, 179-204.

Dunn, A.J. (1989). Neurochemistry of stress. In: G. Adelman (Hrsg.) *Encyclopedia of Neuroscience*, Boston: Birkhäuser Verlag, **2**, 1146 – 1150.

Eisenmenger, W.J., Slater, R.J. & Bongiovanni, M (1952). Hypercoagulability of the blood of patients with hepatic cirrhosis following administration of acth. *American Journal of Medicine*, **7**, 27-34.

Erdmann, G. (1983). *Zur Beeinflussung emotionaler Prozesse durch vegetative Variationen*. Weinheim: Beltz.

Erdmann, G. & Baumann, S. (1996). Sind psychophysiologische Veränderungen im Paradigma "Öffentliches Sprechen" Ausdruck emotionaler Belastung? *Zeitschrift für Experimentelle Psychologie*, **18**, 224-255.

Erdmann, G., Janke, W. & Bisping, R. (1984). Wirkungen und Vergleich der Wirkungen von vier experimentellen Belastungssituationen. *Zeitschrift für Experimentelle und Angewandte Psychologie*, **31**, 521-543.

Erdmann, G. & Voigt, K.H. (1995). Vegetative und endokrine Reaktionen im Paradigma „Öffentliches Sprechen“: Was indizieren sie? In: Debus, G., Erdmann, G. & Kallus, K.W. (Eds.), *Biopsychologie von Stress und emotionalen Reaktionen*, Göttingen: Hogrefe, 113-128.

Esch, T. (2002). Gesund im Stress: Der Wandel des Stresskonzeptes und seine Bedeutung für Prävention, Gesundheit und Lebensstil. *Gesundheitswesen*, **64**, 73-81.

Esch, T. (2003). Die Bedeutung von Stress für das Herz-Kreislauf-System. *Apothekermagazin*, **21**, 8-15.

Esch, T., Stefano, G.B., Fricchione, G.L. & Benson, H. (2002). Stress in cardiovascular diseases. *Medical Science Monitor*, **8** (5), 93-101.

Faloon, W.W., Greene, R.W. & Lozner, E.L. (1952). The hemostatic defect in thrombocytopenia as studied by the use of ACTH and Cortisone. *American Journal of Medicine*, **13**, 12-20.

Ferriani, R.A. (1985). Effect of venipuncture stress on plasma prolactin levels. *International Journal of Gynaecology and Obstetrics*, **23**, 459-462.

Fleischman, A.I., Bierenbaum, M.L. & Stier, A. (1976). Effect of stress due to anticipated minor surgery upon in vivo platelet aggregation in humans. *Journal of Human Stress*, **2** (1), 33-37.

Fox, J.E.B., Boyles, J.K., Bernd, M.C., Steffen, P.K. & Aderson, L.K. (1988). Identification of a membrane skeleton in platelets. *J. Cell Biol.*, **106**, 1525-1538.

Frimerman, A., Miller, H.I., Laniado, S. & Keren, G. (1997). Changes in hemostatic function at times of cyclic variation in occupational stress. *The American Journal of Cardiology*, **79**, 72-75.

Ganong, W.F. (1967). *Review of medical physiology*. Third edition, California: Lange.

Gawaz, M.P. (2001). Blood Platelets: physiology, pathophysiology membrane receptors, antiplatelet principles and therapy for atherothrombotic diseases. Thieme Verlag. Stuttgart, New York, 30-42.

Gawaz, M.P. (2002). *Blood Platelets: physiology, pathophysiology, membrane receptors, antiplatelet principles and therapy for atherothrombotic diseases*. Thieme Verlag. Stuttgart, New York. 2-21.

Gawaz, M., Brand, K., Dickfeld, T., Pogatsa-Murray, G., Page, S., Bogner, C., Koch, W., Schomig, A., & Neumann, F. (2000). Platelets induce alterations of chemotactic and adhesive properties of endothelial cells mediated through an interleukin-1-dependent mechanism. Implications for atherogenesis. *Atherosclerosis*, **148**, 75-85.

Gawaz, M., Neumann, F.J., Dickfeld, T., Koch, W., Laugwitz, K.L., Adelsberger, H., Langenbrink, K., Page, S., Neumeier, D., Schomig, A. & Brand, K. (1998). Activated platelets induce monocyte chemotactic protein-1 secretion and surface expression of intercellular adhesion molecule-1 on endothelial cells. *Circulation*, **98**, 1164-1171.

Georgiadis, E.; Mikhailidis, D.P.; Hutton, R.A. & Ginsburg, J. (1982). The effect of tetracosactrin on platelet aggregation in patients with primary adrenocortical failure. *Thrombosis Research*, **25** (4), 361-362.

Gerritsen, W., Heijnen, C.J., Wiegant, V.M., Bermond, B. & Frijda, N.H. (1996). Experimental social fear: immunological, hormonal and autonomic concomitants. *Psychosomatic Medicine*, **58**, 273-286.

Glass, F., Lippton, H. & Kadowitz, P.J. (1981). Effects of methylprednisolone and Hydrokortisone on aggregation of rabbit platelets induced by arachidonic acid and other aggregating substances. *Thrombosis and Haemostasis*, **46** (4), 676-679.

Greenwood, D.C., Muir, K.R., Packham, C.J. & Madeley R. J. (1996). Coronary heart disease: a review of the role of psychosocial stress and social support. *Journal of Public Health Medicine*, **18** (2), 221-231.

Greer, M.A. & Brown, B.R. (1948). Concerning the relation between pituitary adrenocorticotrophin and the circulating blood platelets. *Proceedings of the Society for Experimental Biology and Medicine*, **69**, 361f.

Hahlweg, K. (1993). Streß. In: A. Wagner-Link Der Stress – Stressoren erkennen, Belastungen vermeiden, Stress bewältigen, *Broschüre der TK-Schriftenreihe zur gesundheitsbewussten Lebensführung*.

Haft, J.I. & Arkel, Y.S. (1976). Effect of emotional stress on platelet aggregation in humans. *Chest*, **70**, 501-505.

- Hatz, H.J. (1998). *Glucocorticoide*. Immunologische Grundlagen, Pharmakologie und Therapierichtlinien. Stuttgart: Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft.
- Hawiger, J. (1995). Mechanisms involved in platelet vessel wall interaction. *Thromb. Haemost.*, **74**, 369-372.
- Hawrylowicz, C.M., Howells, G.L. & Feldmann, M. (1991). Platelet-derived interleukin 1 induces human endothelial adhesion molecule expression and cytokine production. *J. Exp.*, **174**, 785-790.
- Heller, R. & BEVERS, E.M. (1997). *Platelet and their factors*. Springer Verlag. Berlin.
- Henn, V., Slupsky, J.R., Grafe, M., Anagnostopoulos, I., Forster, R., Muller-Berghaus, G. & Kroczeck, R.A. (1998). CD40 ligand on activated platelets triggers an inflammatory reaction of endothelial cells. *Nature*, **391**, 591-594.
- Hennig, J. (1998). *Psychoneuroimmunologie*. Göttingen: Hogrefe Verlag.
- Hennig, J., Friebe, J., Ryl, I., Krämer, B. & Böttcher, J. (2000). Upright posture influences salivary cortisol. *Psychoneuroendocrinology*, **25**, 69-83.
- Hennig, J. & Netter, P. (1996). Local immunocompetence and salivary cortisol in confinement. *Advances in Space Biology and Medicine*, **5**, 115-132.
- Holt, J.C. & Niewiarowski, S. (1985). Biochemistry of alpha granule proteins. *Semin. Hematol.*, **22**, 151-163.
- Horváth, G. & Ludány, G. (1955). Wirkung von Cortison und ACTH auf die Thrombozytenzahl der Kaninchen. *Archives internationales de pharmacodynamie*, **104** (2), 167-175.
- Hutton, R.A., Mikhailidis, D.P., Georgiadis, E., Hyden, A. & Ginsburg, J. (1980). The effect of tetracosactrin and corticosteroids on platelet aggregation: an in vivo and in vitro study. *Thrombosis Research*, **17**, 5-11.
- Janke, W. & Wolfgramm J (1995). Biopsychologie von Streß und emotionalen Reaktionen: *Ansätze interdisziplinärer Kooperation von Psychologie, Biologie und Medizin*. Debus, G., Erdmann, G., Kallus, K.W. (Eds.) *Biopsychologie von Stress und emotionalen Reaktionen*. Ansätze interdisziplinärer Forschung. Hogrefe: Göttingen, Bern, Toronto, Seattle, 293-347.
- Jern, C., Eriksson, E., Tengborn, L., Risberg, B., Wadenvik, H. & Jern, S. (1989). Changes of plasma coagulation and fibrinolysis in response to mental stress. *Thrombosis and Haemostasis*, **62** (2), 767-771.
- Jern, C., Wadenvik, H., Mark, H., Hallgren, J. & Jern, S. (1988). Haematological changes during acute mental stress. *British Journal of Haematology*, **71**, 153-156.
- Jerome, S.N., Doré, M., Paulson, J.C., Smith, C.W. & Korthuis, R.J. (1994). P-selectin and CAM-1-dependent adherence reactions: role in the genesis of postischemic no-reflow. *Am. J. Physiol.*, **266**, 1316-1321.

Jorgensen, K.A. & Stoffersen, E. (1980). Hydrokortisone, platelet aggregation and platelet prostaglandin metabolism. *Scandinavian Journal of Haematology*, **25**, 445-447.

Känel v. R., Mills, P.J., Fainman, C. & Dimsdale J.E. (2001). Effects of psychological stress and psychiatric disorder on blood coagulation and Fibrinolysis: a biobehavioural pathway to coronary disease? *Psychosomatic Medicine*, **63**, 531-544.

Kaiser, H. & Kley, H. (2002). *Cortisontherapie: Corticoide in Klinik und Praxis*, 11. Auflage, Stuttgart, New York: Thieme.

Kario, K., Matsuo, T., Kobayashi, H., Yamamoto, K. & Shimada, K. (1997). Earthquake-induced potentiation of acute risk factors in hypertensive elderly patients: possible triggering of cardiovascular events after a major earthquake. *Journal of the American College of Cardiology*, **29** (5), 926-933.

Kawano, T.A., Aoki, N., Homori, M., Kawano, K., Maki, A. Kimura, M., Yanagisawa, A., Ohsaki, T., Takahashi, R., Shiohara, T., Ishikawa, K. & Yoshino, H. (2000). Mental stress and physical exercise increase platelet-dependent thrombin generation. *Heart Vessels*, **15**, 280-288.

Keirel, B., Flicker, E., Wigbels, B., Osterfeld, M., van de Loo, J. & Luscher, E.F. (1996). Thrombospondin measured in whole blood--an indicator of platelet activation. *Blood Coagulation Fibrinolysis*, **7**, 202-205.

Kelly, K.J., Williams, W.W. Jr., Colvin, R.B., Meehan, S.M., Springer, T.A., Gutierrez Ramos, J.C. & Bonvertre, J.V. (1996). Intercellular adhesion molecule-1-deficient mice are protected against ischemic renal injury. *J. Clin. Invest.*, **97**, 1056-1063.

Kirschbaum, C., Bartussek, D. & Strasburger, C.J. (1992). Cortisol responses to psychological stress and correlations with personality traits. *Personality and Individual Differences*, **13**, 1353-1357.

Kirschbaum, C., Kudielka, B., Gaab, J., Schommer, N. & Hellhammer, D. (1999). Impact of gender, menstrual cycle phase and oral contraceptives on the activity of the hypothalamus-pituitary-adrenal axis. *Psychosomatic Medicine*, **66**, 154-162.

Kirschbaum, C., Prike, K.M. und Hellhammer, D.H. (1993). The "Trier Social Stress Test" – A tool of investigation psychobiological stress responses in a laboratory setting. *Neuropsychobiology*, **28**, 76-81.

Kirschbaum, C., Wüst, S., Faig, H.-G. & Hellhammer, D.H. (1992). Heritability of cortisol responses to h-CRH, ergometry, and psychological stress in humans. *Journal of Clinical and Endocrinological Metabolism*, **75**, 1526-1530.

Kjeldsen, S.E., Weder, A.B., Egan, B., Neubig, R., Zweifler, A.J. & Julius, S. (1995). Effect of circulating epinephrine on platelet function and hematocrit. *Hypertension*, **25** (5), 1096-1105.

Kohlmann, C.W. (1990). *Stressbewältigung und Persönlichkeit*. Bern: Huber

Kop, W.J. (1999). Chronic and acute psychological risk factors for clinical manifestations of coronary artery disease. *Psychosomatic Medicine*, **61**, 476-487.

Kop, W.J. (2003). The integration of cardiovascular behavioural medicine and psychoneuroimmunology: New developments based on converging research fields. *Brain, Behavior, and Immunity*, 233-237.

Kop, W.J., Krantz, D.S., Howell, R.H., Ferguson, M.A., Papdemetriou, V., Lu, D., Popma, J.J., Quigley, J.F., Vernalis, M. & Gottdiener, J.S. (2001). Effects of mental stress on coronary epicardial vasomotion and flow velocity in coronary artery disease: relationship with hemodynamic stress responses. *Journal of the American College of Cardiology*, **37** (5), 1359-1366.

Krantz, D.S., Sheps, D.S., Carney, R.M. & Natelson, B.H. (2000). Effects of mental stress in patients with coronary artery disease. *The Journal of the American Medical Association*, **283** (14), 1800-1802.

Krohne, H.W. (1997). Stress und Stressbewältigung. In: R. Schwarzer (Hrsg.). *Gesundheitspsychologie*, 267-284. Göttingen: Hogrefe Verlag.

Lande, K., Kjeldsen, S.E., Os, I., Westheim, A., Hjermann, I., Eide, I. & Gjesdal, K. (1988). Increased platelet size and vascular smooth muscle reactivity to low-dose adrenaline infusion in mild essential hypertension. *Journal of Hypertension*, **6**, 219-225.

Larsson, P.T., Hjemdahl, P., Olsson, G., Egberg, N. & Hornstra, G. (1989). Altered platelet function during mental stress and adrenaline infusion in humans: evidence for an increased aggregability in vivo as measured by flow cytometry. *Clinical Science*, **76** (4), 369-76a.

Larsson, P.T., Martinsson, A., Olsson, G. & Hjemdahl, P. (1989). Altered adrenoceptor responsiveness during adrenaline infusion but not during mental stress: differences between receptor subtypes and tissues. *British Journal of Clinical Pharmacology*, **28** (6), 663-74b.

Laskowski, K. (1997). Der Einfluss der Blockade einer stressinduzierten Kortisol-Antwort auf psychobiologische Belastungsreaktionen. Diplomarbeit, Justus-Liebig-Universität Giessen: unveröffentlicht.

Latour, J.G. & Léger, C. (1975). Prevention by glucocorticoids of disseminated intravascular coagulation induced by endotoxin: mechanisms. *Journal of Laboratory and Clinical Medicine*, **85** (6), 934-949.

Latour, J.G., McKay, D.G. & Nasu, K. (1972). Prevention of the generalized Schwartzman reaction by glucocorticoids. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, **113** (7), 863-867.

Lauber, J.K. (1961). A bio-assay and histochemical study of antidiuretic hormone in adrenalectomized rats. *American Journal of Physiology*, **200**, 898-900.

Laux, L. & Weber, H. (1990). Bewältigung von Emotionen. In: K.R. Scherer (Hrsg.).

Enzyklopädie der Psychologie: Serie Motivation und Emotion. *Psychologie der Emotion*. 560-629. Göttingen: Hogrefe Verlag.

Lazarus, R.S. (1966). *Psychological stress and the coping process*. New York: McGraw-Hill.

Lazarus, R.S. & Folkmann, S. (1984). Coping and adaptation. In: W.D. Gentry (Hrsg.). *The handbook of behavioural medicine*. 282-325. New York: Guilford.

Lazarus, R.S. & Launier, R. (1981). Streßbezogene Transaktionen zwischen Person und Umwelt. In J.R. Nitsch (Hrsg.), *Streß, Theorien, Untersuchungen, Maßnahmen*. 213-260.

Lederbogen, F., Baranyai, R., Gilles, M., Menart-Houtermans, B., Tschoepe, D. & Deuschle, M. (2004). Effect of mental and physical stress on platelet activation markers in depressed patients and healthy subjects: a pilot study. *Psychiatry Research*, **127**, 55-64.

Levine, S.P., Towell, B.L., Suarez, A.M., Knieriem, L.K., Harris, M.M. & Geroge, J.N. (1985). Platelet activation and secretion associated with emotional stress. *Circulation*, **71** (6), 1129-1134.

Malkoff, S.B., Muldoon, M.F., Zeigler, Z.R. & Manuck, S.B. (1993). Blood platelet responsiveness to acute mental stress. *Psychosomatic Medicine*, **55**, 477-482.

Mason, J.W., Hartley, L.H., Kotchen, T.A., Mougey, E.H., Ricketts, P.T. & Jones, L.G. (1973). Plasma Kortisol and norepinephrine responses in anticipation of muscular exercise. *Psychosomatic Medicine*, **35** (5), 406-414.

May, S. (1989). *Psychische Belastung und Hormonreaktionen: Hormonfreisetzung als Aspekt der Angstreaktion*. Ulm: Dissertation.

Mikhailidis, D.P., Mahadevaiah, S., Hutton, R.A., Georgiadis, E., Cramp, D.G. & Ginsburg, J. (1983). Plasma non-esterified fatty acids and platelet aggregation. *Thrombosis Research*, **32**, 641-643.

Moll, J. (1958). The effect of hypophysectomy on the pituitary vascular system of the rat. *Journal of Morphology*, **102** (1), 1.

Moss, A.J. & Wynar, B. (1970). Tachycardia in house officers presenting cases at grand rounds. *Annals of Internal Medicine*, **72** (2), 255f.

Müller-Nordheim, J. & Willich, S.N. (2000). Triggering of acute coronary syndromes. *Journal of Clinical Basic Cardiology*, **3**, 73-79.

Mundal, H.H. & Rostrup, M. (1996). Blood platelet response to laboratory stress in young men. The effect of awareness of high blood pressure. *American Journal of Hypertension*, **9**, 12-17.

Musumeci, V., Baroni, S., Cardillo, C., Zappacosta, B., Zuppi, C., Tutinelli, F. & Folli, G. (1987). Cardiovascular reactivity, plasma markers of endothelial and platelet activity and plasma rennin activity after mental stress in normals and hypertensives. *Journal of Hypertension*, **5** (5), 1-4.

Myrtek, M. (1999). Psychophysiologische Reaktivität, Stress, Typ-A-Verhalten und Feindseligkeit als Risikofaktoren der koronaren Herzkrankheit. *Verhaltenstherapie und Verhaltensmedizin*, **20** (1), 89-119.

Náray-Fejes-Tóth, A., Rosenkranz, B., Frölich, J.C. & Fejes-Tóth, G. (1988). Glucocorticoid effect on arachidonic acid metabolism in vivo. *Journal of steroid biochemistry*, **30** (1-6), 155-159.

Nelson, W.R. & Taylor, G.A. (1975). In vitro inhibition of endotoxin induced platelet aggregation with Hydrokortisone sodium succinate (Solu-Cortef®). *Scandinavian Journal of Haematology*, **15**, 35-44.

Nolte, D., Hecht, R., Schmid, P., Botzlar, A., Menger, M.D., Neumueller, C., Sinowatz, F., Vestweber, D. & Messmer, K. (1994). Role of Mac-1 and ICAM-1 in ischemia-reperfusion injury in a microcirculation model of BALB/C mice. *Am. J. Physiol.*, **267**, 1320-1328.

O'Brien, J.R. (1973). Effects of lipids and hypolipaeamic drugs on platelet aggregation and thrombosis. *Haemostasis*, **2**, 169-175.

Packham, M.A., Nishizawa, E.E. & Mustard, J.F. (1968). Response of platelets to tissue injury. *Biochemical Pharmacology Supplement, Chemical Biology of Inflammation*, 171-184.

Patterson, S.M., Krantz, D.S., Gottdiener, J.S., Hecht, G., Vargot, S. & Goldstein, D.S. (1995). Prothrombic effects of environmental stress: changes in platelet function, hematocrit, and total plasma protein. *Psychosomatic Medicine*, **57**, 592-599.

Patterson, S.M., Zakowski, S.G., Hall, M.H., Cohen, L., Wollman, K. & Baum, A. (1994). Psychological Stress and platelet activation: difference in platelet reactivity in healthy men during active and passive stressors. *Health Psychology*, **13** (1), 34-38.

Pavlishchuk, S.A. (1978). Circadian rhythms of the functions of thrombocytes and basophils in the blood of healthy and volunteers and of patients with ischaemic heart disease. *Cor et vasa*, **20** (5/6), 362-368.

Pepper, H. & Lindsay, S. (1960). Responses of platelets, eosinophils, and total leucocytes during and following surgical procedures. *Surgery, Gynecology and Obstetrics*, **110**, 319-326.

Pinel, J.P.J. (1993). *Biopsychology*. Boston: Allyn and Bacon.

Rahe, R.H., Rubin, R.T. & Arthur, R.J. (1974). The three investigators study. Serum uric acid, cholesterol and Kortisol variability during stresses of everyday life. *Psychosomatic Medicine*, **36** (3), 258-268.

Ramachandruni, S., Handber, E. & Sheps, D.S. (2004). Acute and chronic psychological stress in coronary disease. *Current Opinion in Cardiology*, **19**, 494-499.

Renaud, S.; Dumont, E.; Drouin, P. & Debry, G. (1980). Influence of fenofibrate on blood platelet functions. *La Nouvelle presse médicale*, **9** (49), 3763- 3767.

Renaud, S. & Latour, J.G. (1969). Prevention by a glucocorticoid of the thrombotic and hemorrhagic tendencies consecutive to shock and surgical intervention in rat. *Thrombosis et diathesis haemorrhagica*, **21** (1), 151-158.

Rose, R.M. & Hurst, M.W. (1975). Plasma cortisol and growth hormone responses to intravenous catheterization. *Journal of Human Stress*, **1**, 22-36.

Rosenberg, A., Sanders, W.J. & Hawiger, J. (1976). Influence of methylprednisolone on human platelet function: inhibition of aggregation, serotonin release and clot promoting phospholipid irrespective of membrane receptors involved. *Clinical Research*, **24**, 318 A.

Rozanski, A., Blumenthal, J.A. & Kaplan, J. (1999). Impact of psychological factors on the pathogenesis of cardiovascular diseases and implications for therapy. *Circulation*, **99**, 2192-2217.

Sachar, E.J. (1980). Hormonal changes in stress and mental illness. In: D.T. Krieger & J.C. Hughes (Hrsg.). *Neuroendocrinology*, 129-135. Sunderland: Sinauer & Associates.

Sakurai, M., Hsue, P.Y. & Waters, D.D. (2004). Role of thrombic and fibrinolytic factors in acute coronary syndromes. *Process in Cardiovascular Diseases*, **46** (6), 524-538.

Sanders, W.J., Rosenberg, A. & Hawiger, J. (1976). Human platelet function under influence of methylprednisolone: inhibition of aggregation, serotonin release, and clot-promoting phospholipid irrespective of membrane receptors involved. *Clinical Research*, **24**, 48 A.

Sapolsky, R.M., Romero, L.M. & Munck, A.U. (2000). How do glucocorticoids influence stress responses? Integrating permissive, suppressive, stimulatory and preparative actions. *Endocrine Reviews* **21**, **1**, 55-89.

Sedlmayr, P., Blaschitz, A., Wilders-Truschnig, M., Tiran A. & Dohr, G. (1995). Platelets contain interleukin-1 alpha and beta which are detectable on the cell surface after activation. *Scand J. Immunol.*, **42**, 209-214.

Selye, H. (1936). A syndrome produced by diverse nocuous agent. *Nature*, **138**, 32.

Selye, H. (1946). The general adaptation syndrome and the diseases of adaptation. *The Journal of Clinical Endocrinology*, **6**, 117-231.

Selye, H. (1950). *The physiology and pathology of exposure to stress*. Montreal: Acta, Inc.

- Servoss, S.J., Januzzi, J.L. & Muller, J.E. (2002). Triggers of acute coronary syndromes. *Progress in Cardiovascular Diseases*, **44** (5), 369-380.
- Shecket, H.A., Friedman, D.L. & Nice, L.B. (1935). Number of Thrombocytes and Leucocytes in blood of adrenalectomized rats. *Proceedings of the Society for Experimental Biology and Medicine*, **32**, 608-610.
- SIESS, W. (1989). Molecular mechanisms of platelet activation. *Physiol. Rev.*, **69**, 58-178.
- Steyer, R., Schwenkmezger, P., Notz, P. & Eid, M. (1997). Der Mehrdimensionale Befindlichkeitsfragebogen (MDBF) (Handanweisung). Göttingen: Hogrefe Verlag.
- Stansfed, S.A., Fuhrer, R., Shipley, M.J. & Marmot, M.G. (2002). Psychological distress as a risk factor for coronary heart disease in the Whitehall II Study. *International Journal of Epidemiology*, **31**, 248 – 255.
- Stein, M.B., Walker, J.R. & Forde, D.R. (1996). Public -speaking fear in a community sample. Prevalence, impact on functioning, and diagnostic classification. *Archives of General Psychiatry*, **53**, 169-174.
- Steptoe, A., Magid, K., Edwards, S., Brydon, L., Hong, Y. & Erusalimsky, J. (2003). The influence of psychological stress and socioeconomic status on platelet activation in men. *Atherosclerosis*, **168**, 57-63.
- Strike, P.C. & Steptoe, A. (2003). Systematic review of mental stress-induced myocardial ischemia. *European Heart Journal*, **24**, 690-703
- Strike, P.C. & Steptoe, A. (2004). Psychosocial factors in the development of coronary artery disease. *Process in Cardiovascular Diseases*, **46** (4), 337-347.
- Strike, P.C. , Magid, K., Brydon, L., Edwards, S., McEwan, J.R. & Steptoe, A. (2004). Exaggerated platelet and hemodynamic reactivity to mental stress in men with coronary artery disease. *Psychosomatic Medicine*, **66**, 492-500.
- Stroop, J.R.(1935). Studies of interference in serial verbal reactions. *Journal of Experimental Psychology*, **18**, 643-662.
- Taggart, P., Carruthers, M. & Sommerville, W. (1973). Electrocardiograms, plasma catecholamines and lipids and their modification by oxprenolol when speaking before an audience. *Lancet*, **18**, 341-346.
- Tewes, U. (1996). *Konzepte der Psychologie*. In: M. Schedlowski & U. Tewes (Hrsg.). Psychoneuroimmunologie, 107-133. Heidelberg: Spektrum Akademischer Verlag.
- Thong, K.L., Mant, M.J. & Grace, M.G. (1978). Lack of effect of prednisolone administration on bleeding time and platelet function of normal subjects. *British Journal of Haematology*, **38**, 373-380.

Tomada, F., Takata, M., Kagitani, S., Kinumo, H., Yasumoto, K., Tomita, S. & Inoue, H. (1999). Different platelet aggregability during mental stress in two stages of essential hypertension. *American Journal of Hypertension*, **12**, 1063-1070.

Unali, M. (1996). Psychologische und psychobiologische Stressverarbeitungsreaktionen bei Repressern und Sensitzern. Diplomarbeit, Justus-Liebig-Universität Gießen: unveröffentlicht.

Voigt, K.-H. (1994). *New aspects understanding the stress response*. In R. Dennhard (Ed.), *Endocrinology in Anesthesia and Critical Care Medicine*. Berlin: Springer.

Vollmar, B., Glasz, J., Menger, M.D. & Messmer, K. (1995). Leukocytes contribute to hepatic ischemia/reperfusion injury via intercellular adhesion molecule-1-mediated venular adherence. *Surgery*, **117**, 195-200.

Wadenvik, H. & Kutti, J. (1987). The effect of an adrenaline infusion on the splenic blood flow and intrasplenic platelet kinetics. *British Journal of Haematology*, **67**, 187-192.

Wallen, N.H., Goodall, A.H., Li, N. & Hjemdahl, P. (1999). Activation of haemostasis by exercise, mental stress and adrenaline: effects on platelet sensitivity to thrombin and thrombin generation. *Clinical Science*, **97**, 27-35.

Wallen, N.H., Held, C., Rehnqvist, N. & Hjemdahl, P. (1997). Effects of mental and physical stress on platelet function in patients with stable angina pectoris and healthy controls. *European Heart Journal*, **18** (5), 807-815.

Ward, M.M., Mefford, I.N., Parker, S.D., Chesney, M.A., Taylor, C.B., Keegan, D.L. & Barchas, J.D. (1983). Epinephrine and norepinephrine responses in continuously collected human plasma to a series of stressors. *Psychosomatic Medicine*, **45**, 471-486.

Warren, R., Lauridsen, J. & Belko, J.S. (1953). Alterations in the numbers of circulating platelets following surgical operation and administration of adrenocorticotrophic hormone. *Circulation*, **7** (4), 481-486.

Wilker, F.-W. (1994). *Aktivations- und Bewusstseinszustände*. In: F.-W. Wilker, C. Bischoff & P. Novak (Hrsg.). *Medizinische Psychologie und Medizinische Soziologie*, 32-46. München: Urban & Schwarzenberg Verlag.

Wilson, S.J. & Eisemann, G. (1952). The effect of corticotropin (ACTH) and cortisone on idiopathic thrombocytopenic purpura. *American Journal of Medicine*, **13**, 21-26.

9. Anhang

Allgemeiner Gesundheitsfragebogen

Bitte beantworten Sie die folgenden Fragen wahrheitsgemäß und so genau wie möglich. Sie können sich darauf verlassen, dass Ihre Angaben streng vertraulich behandelt werden.

Bitte geben Sie an, ob sie die folgenden Krankheiten zur Zeit haben.

	JA	NEIN
1. Allergische Reaktionen	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Wenn ja, welche ?		
.....		
.....		
.....		
2. Asthma	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3. Erhöhter Blutdruck	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
4. Kreislaufstörungen	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
5. Kopfschmerzen	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
6. Leberkrankheiten	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
7. Nierenkrankheiten	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
8. Harnwegserkrankungen	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
9. Diabetes (Zucker)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
10. Schilddrüsenunterfunktion	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
11. Schilddrüsenüberfunktion	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
12. Andere hormonbedingte Erkrankungen	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Wenn ja, welche ?		
.....		
.....		
.....		
13. Neurologische Erkrankungen	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
14. Anfallsleiden	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
15. Sonstiges	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Wenn ja, was ?		
.....		
.....		
.....		
16. Nehmen Sie zur Zeit Medikamente ein ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Wenn ja, welche ?		
.....		
.....		
.....		
	JA	NEIN

17. Nehmen Sie zur Zeit Hormonpräparate ein ?
 Wenn ja, welche ?

.....

18. Waren Sie innerhalb des letzten Jahren im Krankenhaus oder ärztlicher Behandlung ?
 Wenn ja, warum ?

.....

19. Waren Sie je oder sind Sie zur Zeit in psychiatrischer oder psychotherapeutischer Behandlung ?
 Wenn ja, warum ?

.....

20. Rauchen Sie ?
 Wenn ja, was und wie viel ?

.....

21. Nehmen Sie alkoholische Getränke zu sich ?

	nie	selten	häufig	regelmäßig
Bier	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Wein	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
hochprozentig	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
(Whisky, Schnaps	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Gin, Likör etc.)				

Verfahrensvorschrift Retentionstest Homburg sowie Einführung Plättchenbestimmung

VERFAHRENSVORSCHRIFT

Retentionstest - Homburg - (RT-H)

1. Das Messprinzip	S. 2
2. Geräte	
3. Reagenzien	S. 3
4. Durchführung des RT-H-Testes	S. 3
4.1 Präanalytik	
4.2 Ausführung des Testes	
4.3 Berechnung der Retentionsindex	
5. Referenzwertbereiche	S. 4
6. Qualitäts-Sicherung und -Optimierung	S. 5
6.1 Interne und externe Präzisions- und Richtigkeitskontrolle	
6.2 Neueinführung des Messprinzips und des RT-H im Labor	
7. <u>Kurzfassung der Verfahrensvorschrift</u>	S. 6

Bestellanschrift für den „Retentionstest Homburg“:

Sysmex Europe GmbH

z.Hd. Herrn Reinecke

Bornbarth 1, 22848 Norderstedt

Fax: + 49 40 52726100

e-mail: rcinecke@sysmex-europe.com

Bestellnummer: RTH-Retentionsgefäße

1. Das Messprinzip

Unter definierten Flußbedingungen (*Zentrifugalbeschleunigung in einer Zentrifuge*) werden Thrombozyten dem Kontakt „athrombogener“ körperfremder Oberflächen (*„Eppendorf-Retentionsgefäße“*) ausgesetzt. Die Plättchen werden **vor** und **nach** Passage des „Eppendorf-Retentionsgefäßes“ gezählt. Der Differenzwert gibt den Prozentsatz „retenierter“ Plättchen an (**„Retentionsindex“**).

Herabgesetzter „Retentionsindex“ (also „verminderte Klebrigkeit“ der Plättchen) spricht für verschlechterte Funktionsfähigkeit, ein erhöhter Retentionsindex wurde beobachtet bei verstärkter Plättchen-Aggregation, z.B. bei Gefäßerkrankungen.

2. Geräte

2.1 Zentrifuge mit standardisierter Anlauf-, Zentrifugier- und „Brems“-Phase und der Möglichkeit, konstante Temperaturen (8-37°) zu gewährleisten. Verwendet wurde z.B. die **Zentrifuge Eppendorf 5417C** mit einer Drehzahl von 1000 U/min., Zentrifugierdauer 5 min. Dies entspricht einer RZB von 110 g.

2.2 Standard-Retentionsgefäß „Eppendorf“

Standardfilter D: 2,3 mm Filterhöhe, 16 – 22 um-Porengröße, Gefäßtyp ENH 1,5 ml.

2.3 Zuverlässiges, elektronisches Korpuskel- (Thrombozyten-) Zählgerät, z.B. Sysmex-System. Das Gerät sollte auch die Größe der Partikel richtig messen und die Möglichkeit bieten, „Größenverteilungen“ bzw. verwertbare Parameter der „Größenverteilung“ auszudrucken.

Hinweis:

Bei Plättchenzahlen unter 10.000 im Ausgangsmaterial sollte die mikroskopische Kammerzählung angewendet werden. Die Präzision der Retentionsmessung hängt entscheidend von der Präzision ab, mit der die Plättchen gezählt werden (Präzision in Serie unter , 3,5% VK). Für die Plättchenzahlen vor und nach Filterpassage können Doppelwerte ermittelt und der Mittelwert zur Berechnung des Retentionsindex verwendet werden, falls die VK- der Plättchenzählung (in Serie) über 3,5% liegen.

3. Reagenzien:

3.1 Zur Blutentnahme wird das übliche, **isotone Citrat** (z.B. Sarstedt-Monovetten) verwendet (Vollblut wird mit 1 Teil isotonem Citrat auf 9 Teile Blut versetzt). Die Untersuchung soll innerhalb von 30 – 120 min. nach Blutentnahme durchgeführt werden.

3.2 Standardplättchen-Präparate für die Qualitäts-Sicherung (Präzision in Serie, von Tag zu Tag und von Labor zu Labor)

Wir empfehlen, für die Präzisionskontrolle im Rahmen der internen und externen Kontrolle die ("konservierten") Plättchenstandards z.B. der Firma Sysmex anzuwenden (s. 6. Qualitäts-Sicherung und -Optimierung).

4. Durchführung des RT-H-Testes

4.1 Präanalytik:

Es wird citratantikoaguliertes **Vollblut** verwendet (1 Teil isotones Citrat auf 9 Teile Blut, z.B. Sarstedt-Monovetten). Aus dem citratantikoaguliertem Vollblut kann auch **plättchenreiches Plasma** gewonnen und verwendet werden. **Dazu wird 10 min. bei 100 g das Vollblut zentrifugiert und der Überstand abpipettiert.**

4.2 Ausführung des Testes

- 500 µl Citrat-Vollblut oder plättchenreiches Citrat-Plasma werden in den Oberteil des "Eppendorf-Retentionsgefäßes" pipettiert. Danach sollte der Ansatz 3 – 10 min bei Raumtemperatur stehen gelassen werden.
- Vollblut bzw. plättchenreiches Plasma wird zur Messung der Plättchenzahl ("PLT-VOR") entnommen.
- Danach wird bei "Standardbedingungen"(z. B. 5 min. bei 1000 Umdrehungen entsprechend 110 g, bei Verwendung von PRP, s. auch 6.2) zentrifugiert und dann
- die Plättchenzahl nach Zentrifugation ("PLT-NACH") ermittelt werden.

Wichtig: Bei Verwendung von plättchenreichem Plasma darf nach Entfernen des "Eppendorf-Filters" nicht aus der evtl. Erythrozyten-hältigen Schicht pipettiert werden, vielmehr aus dem plättchenreichen Plasma im Überstand. Es werden zwischen 150 - 200 µl Plasma gewonnen, in denen die Thrombozyten mittels Doppelbestimmung gemessen werden. Falls Citrat-Vollblut für die Retentionsmessung verwendet worden ist, sollte nach Entfernen des Filters das "Filtrat" sorgfältig durchmischt und dann erst gezählt werden. (Standardbedingungen: z.B 1 min. „Vortex“)

4.3 Berechnung des Retentionsindex

Mit der Formel (PLT-VOR minus PLT-NACH) zu PLT-VOR wird der **Retentionsindex** ermittelt oder der Prozentsatz retinierter Thrombozyten (Retentionsindex x 100) angegeben.

$$\text{R.I. \%} = \frac{(\text{PLT} - \text{VOR} \text{ minus } \text{PLT} - \text{NACH})}{\text{PLT} - \text{VOR}} \cdot 100$$

Hinweis:

In der Regel werden automatische Zählgeräte (z.B. „System“) benutzt. Die Größenverteilung der Plättchen im plättchenreichen Plasma ergibt wichtige Hinweise über die eventuelle Heterogenität der Thrombozyten (z.B. Thrombozytopenie, Verbrauchskoagulopathie etc.), insbesondere wenn der *PLT-VOR* mit dem *PLT-NACH* verglichen wird. Bei Untersuchung von Vollblut ermöglicht der Vergleich von Erythrozyten- und Leukozyten-„Größenverteilungskurven“ (vor und nach Passage des Retentionsfilters) das Retentionsverhalten dieser Korpuskeln bzw. Zellen zu interpretieren, ergänzend zum „Leukozyten-Retentionsindex“ bzw. zum „Erythrozyten-Retentionsindex“.

5. *Referenzwertbereiche* (ermittelt bei „anscheinend“ gesunden Blutspendern):

5.1 Retentionsindex, gemessen im Vollblut

(Standardfilter D, Standardbedingungen: Zentrifugieren bei 90 g, 15 min.)

N	Mittelwert	SD	Mittelwert +2SD	Mittelwert -2SD
14	72,9	± 10,2	93,2	52,5

5.2 Retentionsindex, gemessen im PRP

(Standardfilter D, Standardbedingungen: Zentrifugieren bei 110 g, 5 min.)

N	Mittelwert	SD	Mittelwert +2SD	Mittelwert -2SD
46	33,6	± 5,9	45,4	21,8

Es liegt eine deutliche Rechtsschiefe vor. Der nichtparametrische 90 %-Referenzbereich lautet: 25,5-44,4 %.

6. Qualitäts-Sicherung und -Optimierung

6.1 Interne und externe Präzisions- und Richtigkeitskontrolle

Mittels Standardplättchenpräparationen, wie sie für die Präzisionskontrolle in Serie und von Tag zu Tag für Partikelzählgeräte (z.B. Sysmex, s. 3.2) benutzt werden, läßt sich auch die Kontrolle für die Präzision in Serie, von Tag zu Tag und von Labor zu Labor für die **Retentionsmessung** durchführen.

Der Variationskoeffizient für die Präzision in Serie liegt unter 8 %.

Der Variationskoeffizient für die Präzision von Tag zu Tag liegt unter 15 %.

Hinweis:

Bei Verwendung der Mittelwerte aus 2 Plättchenzählungen liegt der Retentionsindex bei der Präzisionskontrolle vergleichbar zur Präzision der Plättchenzählung (in Serie) und signifikante Tendenzen unterschiedlicher Plättchenwerte bei der Kontrolle von Tag zu Tag beeinflussen nicht die Präzision von Tag und Tag des Retentionsindex.

Die methodisch-technische **Richtigkeit** kann mittels Zusatz von „Aktivatoren“ (z.B. ADP in einer Konzentration von 5 µg/ml: Erhöhung des Retentionsausgangswertes um 250 – 350%) bzw. mit dem Zusatz von Plättchenaggregationshemmern bestimmt werden (z.B. Zusatz von 2,5 – 5 mg/ml Aspisol: Verminderung des erhöhten Retentionsausgangswertes z.B. von 200% auf 10% Retentionsindex).

6.2 Neueinführung des Messprinzips und des RT-H im Labor:

Um zu überprüfen, inwieweit mittels der im eigenen Labor verwendeten Zentrifuge und dem Partikelzählgerät tatsächlich die o.a. Standardbedingungen (s. 2.1: 110 g für 5 min.) gewährleistet werden und damit die in 5. angegebenen Referenzwertbereiche bei „anscheinend Gesunden“ reproduziert werden können, empfiehlt es sich zunächst, mittels eines "Plättchenstandards" (s. 3.3), besser aber mit dem cit.-Vollblut (c.PRP) scheinend gesunder Versuchspersonen die „Retentionsindices“ für zumindest 3, möglichst aber 4 unterschiedliche g-Beschleunigungen (z.B. 79 g, 90 g, 110 g, 160 g) mit der laboreigenen Zentrifuge und dem laboreigenen Partikelzählgerät zu ermitteln.

Unter **Berücksichtigung des Radius der laboreigenen Zentrifuge*** kann die Umdrehungszahl für die o.g. g-Zahlen der Standardbedingung (110 g, 5 min) berechnet werden. Mit steigender g-Zahl nimmt der Retentionsindex bei konstanter Zentrifugationszeit (5 min) zu. Weitere Hinweise dazu finden sich auch in der „Informationsschrift für Anwender“.

* $RZB(\text{Relative Zentrifugal-Beschleunigung}) = 1,118 \cdot 100^5 \cdot r \cdot (rpm)^2 \cdot g$
 r = Radius zwischen Zentrifugenachse und Mitte der Zentrifugenröhrchen
 rpm = Umdrehungszahl pro min.

Kurzfassung der Verfahrensvorschrift:

Wichtig: Der „Testkit“ der Fa. Eppendorf soll erst für die Ermittlung von Referenzwerten bei Gesunden eingesetzt werden, sobald der Zentrifugierschritt und das Zählverfahren für die laboreigenen Geräte standardisiert sind (s. 6.2 der Verfahrensvorschrift!).

A: 500 µl Citrat-Vollblut (bzw. plättchenreiches Plasma) werden in ein Eppendorf-Retentionsgefäß einpipettiert.

B: Inkubation bei Raumtemperatur für mindestens 3 und längstens 10 min.

C: Im Eppendorf-Retentionsgefäß (s. **A**) wird die Plättchenzahl ermittelt ("PLT-VOR").

D: Zentrifugation: Nach den laboreigenen Standardbedingungen (z.B. Eppendorf-Zentrifuge 5417C bei 1000 Umdrehungen, entsprechend etwa 110 g, 5 min., bei Verwendung von PRP) werden die Proben im Eppendorf-Retentionsgefäß zentrifugiert.

E: Wie bei **C** wird - nach Entfernen des Filters bzw. des Eppendorf-Retentionsgefäßoberteils - 150-200 µl abpipettiert und die Plättchenzahl ermittelt ("PLT-NACH").

Hinweis:

Beim Einsatz von plättchenreichem Plasma darf nicht aus der Erythrozyten-Schicht pipettiert werden! Bei Einsatz von Vollblut soll das Zentrifugat vor der Zählung ausreichend durchmischt werden (z.B. standardisierter Schüttelvorgang: 3 min. auf einem Rüttler!).



F: Berechnung des Retentionsindex (%)

$$\text{R.I. \%} = \frac{(\text{PLT} - \text{VOR} \text{ minus } \text{PLT} - \text{NACH})}{\text{PLT} - \text{VOR}} \cdot 100$$

G: Hinweise zur Qualitätssicherung („Qualitätskontrolle“):

Täglich soll mit einem „Plättchenstandard“ (z.B. Sysmex-Standard "normal" und "erniedrigt") der Retentionsindex gemessen werden und damit die „Präzision in Serie“ und die „Präzision von Tag zu Tag“ bestimmt werden. Die Richtigkeitskontrolle kann mit Zusatz von ADP zu frischem Vollblut durchgeführt werden (Erhöhung des Ausgangswertes um 250 – 350% nach Zusatz von 5 µg Aspisol/ml z.B. Erniedrigung um etwa 40%).



Mehrdimensionaler Befindlichkeitsfragebogen Version A

1. gar nicht  ruhelos  sehr stark

körperlich erregt (z.B. Herzklopfen)

2. gar nicht  sehr stark 



zufrieden

3. gar nicht  sehr stark 

ärgerlich

4. gar nicht  sehr stark 



schlapp

5. gar nicht  sehr stark 

schlecht

6. gar nicht  sehr stark 

unruhig

7. gar nicht  sehr stark 

ängstlich

8. gar nicht  sehr stark 

gut

9. gar nicht  sehr stark 

zittrig (z.B. Hände, Beine)

10. gar nicht  sehr stark 

missgestimmt

11. gar nicht  sehr stark 

unwohl

12. gar nicht ←————→ sehr stark

gelassen

13. gar nicht ←————→ sehr stark

müde

14. gar nicht ←————→ sehr stark

körperlich unwohl (z.B. Übelkeit, Schindeln)

15. gar nicht ←————→ sehr stark

traurig

16. gar nicht ←————→ sehr stark

munter

17. gar nicht ←————→ sehr stark



entspannt

18. gar nicht ←————→ sehr stark

ausgeruht

19. ←————→



Mehrdimensionaler Befindlichkeitsfragebogen Version B

1. gar nicht  ruhelos  sehr stark

körperlich erregt (z.B. Herzklopfen)

2. gar nicht   sehr stark



zufrieden

3. gar nicht   sehr stark

ärgerlich

4. gar nicht   sehr stark



schlapp

5. gar nicht   sehr stark

schlecht

6. gar nicht   sehr stark

unruhig

7. gar nicht   sehr stark

ängstlich

8. gar nicht   sehr stark

gut

9. gar nicht   sehr stark

zittrig (z.B. Hände, Beine)

10. gar nicht   sehr stark



missgestimmt

11. gar nicht   sehr stark

unwohl

12. gar nicht  _____  sehr stark



gelassen

13. gar nicht  _____  sehr stark

müde

14. gar nicht  _____  sehr stark


körperlich unwohl (z.B. Übelkeit, Schindeln)

15. gar nicht  _____  sehr stark

traurig

16. gar nicht  _____  sehr stark



munter

17. gar nicht  _____  sehr stark

entspannt

18. gar nicht  _____  sehr stark

ausgeruht

19.  _____ 

Fragebogen zur Bestimmung der situativen Befindlichkeit

Hinweise zur Bearbeitung des Fragebogens

Im Folgenden finden Sie eine Liste von Wörtern, die verschiedene Stimmungen beschreiben.

Bitte geben Sie bei jedem Wort an, in welchem Maße diese Stimmung *augenblicklich* für Sie zutrifft.

Machen Sie bitte einen vertikalen Strich an diejenige Stelle des Balkens, die die augenblickliche Stärke ihrer Stimmung am besten widerspiegelt.

Ein Beispiel:

Im Moment fühle ich mich :



Angenommen Sie würden sich momentan äußerst trübsinnig fühlen, dann machen Sie bitte ihren Strich am jeweiligen Ende der Skala.



Wenn Sie der Auffassung sind, dass keine der Aussagen „überhaupt nicht“ bzw. „sehr“ auf Sie zutrifft, können Sie sich für jede beliebige Position zwischen den Extremen entscheiden, zum Beispiel:



In der Liste sind mehrere Adjektive enthalten, die möglicherweise dieselbe oder eine ähnliche Stimmung beschreiben. Lassen Sie sich dadurch nicht verwirren, und geben Sie ihre Antwort unabhängig davon, wie Sie bei einem anderen Adjektiv geantwortet haben. Beurteilen Sie nur, wie Sie sich im Moment fühlen, nicht wie Sie sich im Allgemeinen oder gelegentlich fühlen.

Dabei gibt es keine richtigen oder falschen Antworten, also antworten Sie bitte so, wie es für Sie am ehesten zutrifft. Es sei an dieser Stelle noch einmal darauf hingewiesen, dass Ihre Aussagen streng vertraulich behandelt und anonymisiert weiterverarbeitet werden.

Bitte achten Sie darauf, keines der Worte auszulassen und bei jedem Wort nur einen Strich zu machen!

10. Danksagung

Mein ausdrücklicher Dank gilt Herrn Prof. Dr. Dr. J. Hennig (Abt Differenzielle Psychologie und Persönlichkeitsforschung des Fachbereich 06 (Psychologie, Sportwissenschaft) der Justus Liebig Universität Gießen.

Durch die freundliche Aufnahme in sein Institut ermöglichte er mir die Durchführung der Experimente in einer kooperativen und professionellen Atmosphäre, und unterstützte meine Arbeit wissenschaftlich und persönlich. Durch seine väterliche Ausstrahlung und seinen persönlichen Einsatz bei dieser Arbeit war er für mich ein motivierender und vorbildlicher Lehrer. Seine fachliche Kompetenz und seine herausragenden menschlichen Qualitäten haben mich tief beeindruckt.

Unter seiner Anleitung lernte ich wissenschaftliches Arbeiten, von der Planung und Durchführung der Experimente bis hin zur kritischen Interpretation, Diskussion und Präsentation der Ergebnisse. Seine umfassenden Fachkenntnisse, gute Ideen und kritischen Anmerkungen haben entscheidend zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen. Besondere Anerkennung schulde ich ihm für die fast grenzenlose Geduld bei der Durchsicht der Arbeit.

Ebenso danke ich herzlich Frau Prof. Dr. Dr. P. Netter, die mich ebenfalls sehr unterstützt hat und mit ihrem überaus profunden Wissen aus Medizin und Psychologie stets eine kompetente Ratgeberin bei allen Fragen und inhaltlichen Problemen war.

Schließlich danke ich meinen Eltern Ashraf Daliri und Dr. med. Bahman Daliri ohne deren Geduld und finanzielle Unterstützung sowohl, dass Gelingen meines Studiums als auch das Beenden meiner Arbeit nicht möglich gewesen wäre. Ich möchte ihnen diese Arbeit widmen.