

Die Rolle von Kortisol bei stressbedingten Veränderungen der Thrombozyten

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

vorgelegt von Annette Jöckel, geb. Kröger
aus Zell/Mosel

Giessen 2004

Aus dem Fachbereich Psychologie und Sportwissenschaft
Abteilung Differenzielle Psychologie und Diagnostik

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

Gutachter: Frau Prof.Dr.med.Dr.phil.P.Netter

Gutachter: Herr Prof.Dr.med.T.Linn

Tag der Disputation: 11. Januar 2005

meinen Eltern

Inhaltsverzeichnis

1.	Einleitung	1
1.1	Das thrombozytäre System	1
1.1.1	Morphologie des Thrombozyten	1
1.1.1.1	Die periphere Zone	2
1.1.1.2	Die Sol-Gel-Zone (strukturelle Zone)	3
1.1.1.3	Die Organellenzone	4
1.1.1.4	Das innere Membransystem	5
1.1.1.5	Rezeptoren der Zellmembran und des Zytosols	6
1.1.2	Biochemie und Stoffwechsel	10
1.1.2.1	Biochemische Zusammensetzung des Thrombozyten	10
1.1.2.2	Stoffwechsel	10
1.1.2.2.1	Der Arachidonsäurestoffwechsel	11
1.1.3	Thrombozytenfunktionen	13
1.1.3.1	Aktivierung	16
1.1.3.1.1	Metabolische und biochemische Mechanismen	17
1.1.3.2	Adhäsion	19
1.1.3.3	Formwandel	21
1.1.3.4	Ausbreitung	22
1.1.3.5	Aggregation	23
1.1.3.6	Plättchensekretion	25
1.2	Stress	26
1.2.1	Unterschiedliche Stressmodelle	27
1.2.1.1	Stimulus-Konzepte	27
1.2.1.2	Reaktions-Konzepte	27
1.2.1.3	Interaktionkonzepte	27
1.2.2	Das Paradigma der öffentlichen Rede	28
1.2.3	Endokrinologische Veränderungen bei öffentlicher Rede	30
1.2.4	Stressbedingte Veränderungen der Thrombozyten	34
1.2.4.1	Aggregation von Thrombozyten	35
1.2.4.2	Thrombozytenanzahl	42
1.2.4.3	Mittleres Plättchenvolumen (MPV)	48
1.2.4.4	Blutgerinnung	52

1.3 Der Einfluss von Glukokortikoiden auf Thrombozytenparameter	57
1.4 Ableitung der Fragestellung	67
2. Methoden	70
2.1 Ort und Zeit des Versuchs	70
2.2 Versuchspersonen	70
2.3 Unabhängige Variablen	71
2.3.1 Pharmakologische Substanzwirkung (Placebo versus Dexamethason)	71
2.3.1.1 Pharmakologie und klinische Bedeutung von Dexamethason	71
2.3.1.2 Der Dexamethason-Hemmtest	73
2.3.2 Öffentliche Rede	74
2.4 Versuchsplan	74
2.5 Erhebungsverfahren	75
2.5.1 Erhebung der serologischen Parameter	75
2.5.1.1 Thrombozytäres Blutbild	75
2.5.1.2 Kortisol	76
2.5.1.3 Adrenalin und Noradrenalin	76
2.6 Versuchsdurchführung	76
2.6.1 Vortermine	76
2.6.2 Hauptuntersuchung	77
2.7 Statistische Auswertung	79
3. Ergebnisse	81
3.1 Einfluss von Dexamethason auf die Thrombozytenanzahl und das mittlere Plättchenvolumen (MPV)	81
3.2 Einfluss von Redestress auf die Thrombozytenanzahl unter Placebo versus Dexamethason	82
3.3 Kortisol als mediierender Faktor bezüglich des Einflusses von Redestress auf die Thrombozytenanzahl	84
3.4 Einfluss von Redestress auf das mittlere Plättchenvolumen (MPV) unter Placebo versus Dexamethason	86
3.5 Kortisol als mediierender Faktor bezüglich des Einflusses von Redestress auf das mittlere Plättchenvolumen	88
4. Diskussion	89

4.1 Einfluss von Dexamethason auf die Thrombozytenanzahl und das mittlere Plättchenvolumen (MPV)	89
4.2 Einfluss von Redestress auf die Thrombozytenanzahl unter Placebo	89
4.3 Einfluss von Redestress auf die Thrombozytenanzahl unter Dexamethason	95
4.4 Kortisol als mediierender Faktor bezüglich des Einflusses von Redestress auf die Thrombozytenanzahl	97
4.5 Einfluss von Redestress auf das mittlere Plättchenvolumen (MPV) unter Placebo	113
4.6 Einfluss von Redestress auf das mittlere Plättchenvolumen (MPV) unter Dexamethason	114
4.7 Kortisol als mediierender Faktor bezüglich des Einflusses von Redestress auf das mittlere Plättchenvolumen (MPV)	116
4.8 Abschliessende zusammenfassende Betrachtung	121
5. Zusammenfassung/Summary	131
6. Literaturverzeichnis	136
7. Anhang	155

Verzeichnis der Abbildungen und Tabellen

1. Verzeichnis der Abbildungen im Text:

Abbildung 1	Thrombozytenmorphologie	2
Abbildung 2	Schematische Darstellung der Glykoprotein-Rezeptoren der Plättchenmembran	6
Abbildung 3	Arachidonsäurestoffwechsel	12
Abbildung 4	Zusammenfassende Darstellung der Thrombozytenfunktionen einschliesslich ihrer molekularen Mechanismen	16
Abbildung 5	Vereinfachte Darstellung der Signaltransduktion im Rahmen der Plättchenaktivierung und -inaktivierung	17
Abbildung 6	Schematische Darstellung der Mechanismen, die für eine Plättchenaktivierung oder -hemmung verantwortlich sind	19
Abbildung 7	Kontaktphase der Adhäsion	20
Abbildung 8	Phase der Stabilisierung	20
Abbildung 9	Phase der Aktivierung	21
Abbildung 10	Formveränderung eines aktivierten Thrombozyten	22
Abbildung 11	Spreizung eines Thrombozyten.	22
Abbildung 12	Schematische Darstellung des Übergangs von Plättchen aus der Ruheform in die Formen der reversiblen und irreversiblen Aggregate	23
Abbildung 13	Interaktion von Blutplättchen unter Berücksichtigung der freigesetzten Stoffe und der Thrombozytenrezeptoren	26
Abbildung 14	Experimental- und Kontrollbedingungen in Untersuchungen mit öffentlichem Sprechen	29
Abbildung 15	Hypothetische zeitliche Abfolge der Stresshormonausschüttung unter dem Paradigma der öffentlichen Rede	33
Abbildung 16	Interaktion von Thrombozyten mit der Gerinnungskaskade	53
Abbildung 17	Bildung des Prothrombinase- und Tenase-Komplexes auf der aktivierten Thrombozytenmembran	54
Abbildung 18	Mittlere Plasmaspiegelverläufe im Vergleich zu einem Referenzpräparat in einem Konzentrations-Zeit-Diagramm	73
Abbildung 19	Mittelwerte und Standardfehler der Kortisolkonzentrationen in	

Abhängigkeit von der Medikation am Vorabend	82
Abbildung 20 Mittlere Thrombozytenanzahl zu den verschiedenen Messzeitpunkten unter Placebo und Dexamethason	84
Abbildung 21 Korrelationen zwischen den Veränderungen der Thrombozytenanzahl und den Veränderungen der Kortisolkonzentration unter Placebobedingungen	85
Abbildung 22 Mittelwerte im MPV zu den verschiedenen Messzeitpunkten unter Placebo und Dexamethason	87
Abbildung 23 Korrelationen zwischen den Veränderungen des MPVs und den Veränderungen der Kortisolkonzentration unter Placebobedingungen	88
Abbildung 24 Mittelwerte und Standardfehler der Adrenalinkonzentrationen in Abhängigkeit von der Medikation am Vorabend	98
Abbildung 25 Mittelwerte und Standardfehler der Noradrenalinkonzentrationen in Abhängigkeit von der Medikation am Vorabend	98
Abbildung 26 Korrelationen zwischen den Veränderungen der Thrombozytenanzahl und den Veränderungen der Adrenalinkonzentration unter Dexamethasonbedingungen	99
Abbildung 27 Korrelationen zwischen den Veränderungen der Thrombozytenanzahl und den Veränderungen der Noradrenalinkonzentration unter Dexamethasonbedingungen	100
Abbildung 28 Schematische Darstellung des Poolingverhaltens von Thrombozyten unter adrenerger Stimulation	103
Abbildung 29 Rezeptorabhängige Plättchenaggregation	105
Abbildung 30 Zelluläre Wirkmechanismen der Glukokortikoide	107
Abbildung 31 Korrelationen zwischen den Veränderungen im MPV und den Veränderungen der Adrenalinkonzentration unter Dexamethasonbedingungen	118
Abbildung 32 Korrelationen zwischen den Veränderungen im MPV und den Veränderungen der Noradrenalinkonzentration unter Dexamethasonbedingungen	119
Abbildung 33 Interaktion zwischen Thrombozyten und aktivierten Endothelzellen	124

2. Verzeichnis der Tabellen im Text:

Tabelle 1	Inhaltsstoffe der thrombozytären Speichergranula	4
Tabelle 2	Thrombozytäre Membranglykoproteine	7
Tabelle 3	Membranrezeptoren und Plättchenaktivierung beziehungsweise -inhibierung	9
Tabelle 4	Biochemische Thrombozytenbestandteile	10
Tabelle 5	Die Bedeutung von Blutplättchen bei physiologischen Prozessen	14
Tabelle 6	Die Bedeutung von Blutplättchen bei pathologischen Prozessen	14
Tabelle 7	Aggregationsinduktoren	24
Tabelle 8	Zusammenfassung der endokrinen Veränderungen unter dem Paradigma des Public speaking	30
Tabelle 9	Stressbedingte Veränderungen unterschiedlicher Thrombozytenparameter	38
Tabelle 10	Einfluss von Stress auf die Thrombozytenanzahl beim Mensch	43
Tabelle 11	Stressbedingte Veränderungen des MPVs in Relation zur Thrombozyten- anzahl für verschiedene Operationalisierungen von Stress	49
Tabelle 12	Einfluss von Glukokortikoiden auf Thrombozytenparameter (Teil 1)	59
Tabelle 13	Einfluss von Glukokortikoiden auf Thrombozytenparameter (Teil 2)	63
Tabelle 14	Versuchsplan mit Fallzahlen	74
Tabelle 15	Zeitlicher Ablauf des Hauptversuchs	78
Tabelle 16	Mittelwerte, Standardabweichungen, t-Wert, Freiheitsgrade und Signifikanzniveau der Thrombozytenanzahl zum Ausgangsmess- zeitpunkt (t_2)	81
Tabelle 17	Mittelwerte, Standardabweichungen, t-Wert, Freiheitsgrade und Signifikanzniveau des MPVs zum Ausgangsmesszeitpunkt (t_2)	81
Tabelle 18	Ergebnisse der zweifaktoriellen Varianzanalyse mit den Faktoren Medikament und Zeit und der abhängigen Variable Thrombozyten- anzahl im Serum	83
Tabelle 19	Mittelwerte der Thrombozytenanzahl	83
Tabelle 20	Ergebnisse der zweifaktoriellen Varianzanalyse mit den Faktoren Medikament und Zeit und der abhängigen Variable MPV	86
Tabelle 21	Mittelwerte des MPVs	87
Tabelle 22	Übersicht über die potentiellen Mechanismen der kortisolvermittelten Wirkung von Stress auf die Thrombozytenaggregation	108

Verzeichnis der verwendeten Abkürzungen

AA	Arachidonsäure
ACTH	adrenokortikotropes Hormon, Kortikotropin
ADP	Adenosindiphosphat
ATP	Adenosintriphosphat
cAMP	zyklisches Adenosinmonophosphat
CAM	zelluläre Interaktionsmoleküle
CD	cluster of differentiation (Zelloberflächenantigene)
CFU-MK	Kolonie-bildende Einheiten-Megakaryozyten, megakaryozytäre Kolonie-bildende Einheiten
COX₂	Zyklooxygenase-2
CRH	corticotropin releasing hormone
CWCT	colour word conflict test
DAG	Diazylglyzerid
DBH	Dopamin-Beta-Hydroxylase
DTS	dichtes tubuläres System
EDRF	endothelium derived relaxing factor
GP	Glykoprotein
GTP	Guanosin-5'-triphosphat
12-HETE	12-Hydroxyeikosatetraensäure
HHN-Achse	Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-Achse
HLA	human lymphocytic antigen, Histokompatibilitätsantigen der Leukozyten
12-HPETE	12-Hydroxyperoxyeikosatetraensäure
5-HT	5-Hydroxytryptamin
ICAM-2	intracellular adhesion molecule-2
IL	Interleukin
IP₃	Inositol-1,4,5-triphosphat
ITP	idiopathische thrombozytopenische Purpura
i.v.	intravenös
KHK	koronare Herzkrankheit
LDH	Laktatdehydrogenase
MLC	myosin light chain

MIP-1α	Makrophagen-Inhibitor-Protein-1 α
MIP-1β	Makrophagen-Inhibitor-Protein-1 β
MLCK	myosin light chain kinase
MPV	mittleres Plättchenvolumen
NADPH	reduzierte Form des NADH (Nikotinsäure-Adenin-Dinukleotid-Phosphat)
NAP-2	Neutrophilen-aktivierendes Peptid 2
NNR	Nebennierenrinde
NK-Zellen	natürliche Killerzellen
OCS	offenes kanalikuläres System („open canalicular system“)
PAF	Plättchen-aktivierender Faktor
PCAM-1	platelet-endothelial cell adhesion molecule-1
PDGF	platelet derived growth factor
PF	Plättchenfaktor
PGD₂	Prostaglandin D ₂
PGE₂	Prostaglandin E ₂
PGG₂	Prostaglandin G ₂
PGH₂	Prostaglandin H ₂
PGI₂	Prostaglandin I ₂ = Prostazyklin
PLA₂	Phospholipase A ₂
PNMT	Phenyläthanolamin-N-Methyltransferase
PRG	platelet released glycoprotein
PRP	plättchenreiches Plasma
s.c.	subkutan
SP	Subpopulation
β-TG	β -Thromboglobulin
TGFβ	transforming growth faktor β
TPO	Thrombopoetin
TxB₂	Thromboxan B ₂
vWF	von-Willebrand Faktor
z.n.	zitiert nach

1. Einleitung

1.1 Das thrombozytäre System

Seit der ersten Beschreibung der Plättchen durch Donné (1842, z.n. Thompson & Jakubowski, 1988), Gulliver (1842, z.n. Ratnoff, 1994) und Addison (1842, z.n. Ratnoff, 1994) hat sich das Wissen um die kleinsten korpuskulären Bestandteile des zirkulierenden Blutes erweitert. Ursprünglich ging man davon aus, dass es sich bei den Thrombozyten um ausgestossene Zellkerne handelte.

Thrombozyten spielen eine wichtige Rolle in der Pathophysiologie der Herz- und Kreislauferkrankungen, die nach wie vor zu den häufigsten Todesursachen in den Industrienationen zählen (Larsson, 1991).

Psychologischer Stress wird als Risikofaktor für die Entwicklung und für die klinischen Spätfolgen einer koronaren Herzkrankheit angesehen. Es ist bekannt und bereits vielfach untersucht, dass Stress Thrombozyten über das sympatho-adrenale System aktivieren kann. Zu wenig Beachtung ist bislang der Rolle der Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-Achse (HHN-Achse) und hier insbesondere des Kortisols gewidmet worden, obwohl dieses System erwiesenermassen auch in stresshaften Situationen involviert ist.

Ein grundlegendes Verständnis der Pathophysiologie und der Beziehung zwischen Stress und Thrombozyten ist wichtig für eine Prophylaxe bei Risikopatienten und eine Therapie bei bereits erfolgter Erkrankung.

1.1.1 Morphologie des Thrombozyten

Thrombozyten sind farblose, diskoide oder spindelförmige Körperchen, die einen Durchmesser von 1,5-3,5 μm , eine Dicke von 0,8-1,8 μm und ein Einzelvolumen von 7,5-10fl (μm^3) aufweisen. Ihre durchschnittliche Anzahl in einem μl Blut in einer durchschnittlichen Anzahl von 150000-400000 vor. Zirkulierende Thrombozyten besitzen keinen Zellkern und sind somit keine Zellen im eigentlichen Sinne. Elektronenmikroskopisch bestehen Thrombozyten aus einer peripheren Zone, einer Sol-Gel-Zone (strukturelle Zone), einer

Organellenzone und dem inneren Membransystem (Reuter,1992; Scharf, 1997) (siehe Abbildung 1).

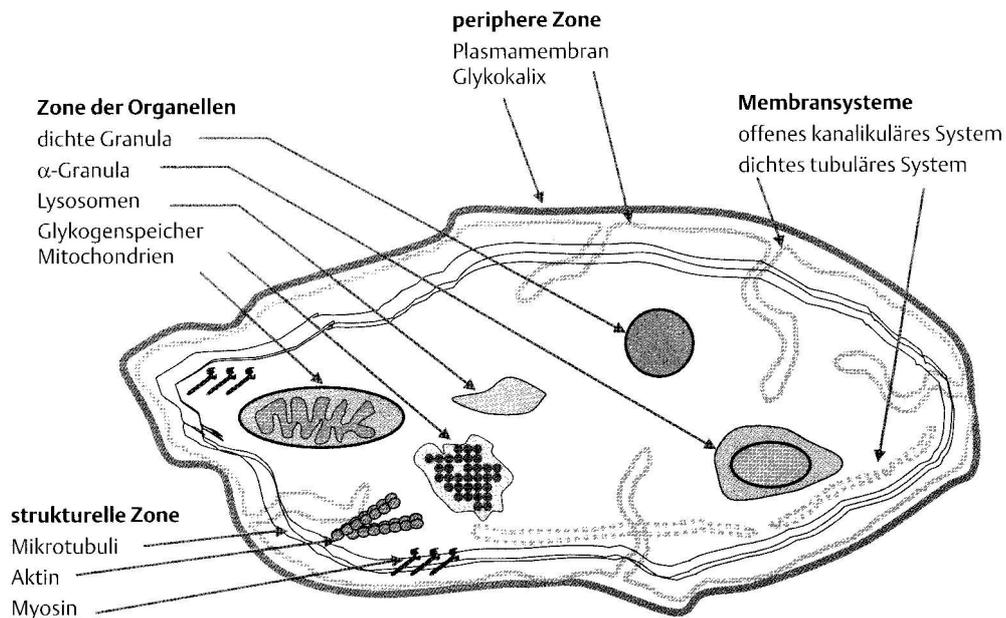


Abb.1 Thrombozytenmorphologie (modifiziert nach Gawaz, 1999)

1.1.1.1 Die periphere Zone

Eine trilaminare, phospholipidreiche Plasmamembran bildet die äussere Hülle des Thrombozyten. Um die Plasmamembran herum befindet sich eine 15-20 nm dicke Hülle, in der die Glykoproteine des Thrombozyten verankert sind und die als **Glykokalix** bezeichnet wird. Diese Glykoproteine fungieren als Rezeptoren und bilden somit eine wichtige Rolle bei der Thrombozytenadhäsion und -aggregation. Hierauf wird in Kapitel 1.1.1.5 noch genauer eingegangen. In der Glykokalix sind auch Histokompatibilitätsantigene (HLA), verschiedene Thrombozyten-spezifische Antigene und Enzyme, Plasmaeiweisse wie IgG und IgM, Plasminogen, Fibrinogen, Leukotaxin, Serotonin, Albumin und andere Gerinnungsfaktoren zum Beispiel Faktor V (PF1), Faktor VIII (PF8), Faktor X (PF6), PF3 durch van der Waalsche Kräfte gebunden oder adsorbiert (White, 1994).

Die mittlere Schicht der peripheren Zone, die **Zellmembran**, ist eine typische Einheitsmembran und hat sich aus dem endoplasmatischen Retikulum des Megakaryozyten entwickelt. Sie besteht aus zwei Proteinschichten, die eine Phospholipidschicht umgeben. Diese Phospholipide sind Anionen und geben somit dem Thrombozyten eine negative

Oberflächenladung. Dies hat zur Folge, dass die Plättchen sich nicht aneinander oder an die negativ geladene Gefässintima anlagern.

In der Plättchenmembran sind ferner eine Adenosindiphosphatase (= Thrombosthenin) und weitere Enzyme lokalisiert. Zu diesen Enzymen gehören Transferasen, Adenylatzyklen, Ca^{2+} -ATPase, Phosphodiesterase, Ektoproteinkinase, Polyphosphoinositid Phosphodiesterase (Phospholipase C), Proteinkinase C, GTPase, ATP-abhängige Amino-Phospholipid Translokase (Crawford & Scrutton, 1994), Na^+/K^+ -ATPase und andere Anion- und Kationpumpen, die den transmembranösen Ionengradienten aufrechterhalten (White, 1994).

1.1.1.2 Die Sol-Gel-Zone (strukturelle Zone)

Hierin ist das Zytoskelett des Thrombozyten angeordnet, das sich aus drei Fasersystemen, nämlich submembranären Filamenten, Mikrotubuli und Mikrofilamenten zusammensetzt (siehe Abbildung 1) (Fox, 1993, White, 1994 z.n.Scharf, 1997).

Unterhalb der Einheitsmembran findet sich eine submembranöse Region, die aus filamentösen Elementen besteht (White, 1969, z.n. White, 1994). Dieses **submembranäre Skelettsystem** dient der Formerhaltung, Bildung und Stabilisierung der Pseudopodien, Plättchenadhäsion, Gerinnelse retraktion und darüber hinaus der Glykoprotein-beziehungsweise Rezeptorverteilung auf der Oberfläche des Thrombozyten. Ferner fungiert dieses System als Exozytosebarriere (Morgenstern, 1999, White, 1994).

Entlang der Äquatorialebene des Thrombozyten findet man Mikrotubuli, von denen jeweils 8-24 eine Ansammlung in zirkulärer Verlaufsrichtung bilden, ein gewundener Strang aus polymerisiertem Tubulin. Sie werden als „**mikrotubuläres Bündel**“ bezeichnet. Sie sind für die diskoide Form des ruhenden Thrombozyten verantwortlich und haben eine wichtige Rolle bei der Sekretion von Granulainhaltsstoffen (Fox, 1993, z.n.Scharf, 1997, White, 1994) .

Ein lockeres Netzwerk von langen **Aktinfilamenten** durchzieht das Zytoplasma des Thrombozyten. Dieses Aktinnetz bildet Interaktionen mit ADP, α -Aktinin und Tropomyosin (Fox, 1993, z.n. Scharf, 1997). Wird ein Thrombozyt aktiviert, führt dies zu einer kalziumionenabhängigen Aktinpolymerisation, bis ca.60-70% des Aktins in Form von Filamenten vorliegen. Bei Einwirkung von Agonisten kommt es zu einer Konstriktion der kontraktile Aktin- und Myosinfilamente, die die Zellorganellen umschliessen (Kapitel 1.1.3.3, 1.1.3.6). Darüberhinaus ist das kontraktile Zytoskelett wichtig bei der Internalisierung von Liganden und Retraktion von Fasern (Morgenstern, 1999). Es sorgt für

die getrennte Anordnung der Zellorganellen beim ruhenden Thrombozyten, für die Aufrechterhaltung der Pseudopodienbildung und ist verantwortlich für die Stabilisation der über Rezeptoren in Kontakt getretenen und bei der Plättchenaggregation miteinander vernetzten Thrombozyten (Morgenstern, 1999, White, 1994).

1.1.1.3 Die Organellenzone

Die Organellenzone setzt sich aus Mitochondrien, Glykogen und weiteren Speichergranula zusammen (siehe Abbildung 1). Man differenziert abhängig von der Dichte zwischen vier verschiedenen Granula.

Granula mit weniger dichtem Inhalt bezeichnet man als **α -Granula**. Diese überwiegen zahlenmässig und stellen die grössten Thrombozytenorganellen dar. Sie umfassen Adhäsivproteine (Fibrinogen, von-Willebrand-Faktor, Fibronectin, Thrombospondin, Vitronectin), plättchenspezifische Proteine (Plättchenfaktor 4 (PF4), β -Thromboglobuline), mitogene Faktoren (platelet derived growth factor, endothelial cell growth factor, transforming growth factor- β , epidermal growth factor), Gerinnungsfaktoren (Faktor V, Protein S, Faktor XI) und Hemmer des fibrinolytischen Systems (Plasminogen-Aktivator-Inhibitor 1, α_2 -Antiplasmin) (siehe Tabelle 1).

Granula mit elektronenmikroskopisch dichtem Inhalt, sogenannte **δ -Granula** („dense bodies“) enthalten u.a. Serotonin, Kalzium, ADP, ATP, Pyrophosphat und Thromboxan A_2 .

Ferner enthalten Thrombozyten **Lysosomen**, in denen saure Hydrolasen gespeichert sind.

Mikroperoxisomen sind nur 30nm gross und lassen sich ebenso wie die Lysosomen nur zytochemisch darstellen (Scharf, 1997, Reuter, 1992, White, 1994).

Tab.1 Inhaltsstoffe der thrombozytären Speichergranula (modifiziert nach Gawaz, 1999, Reuter, 1992)

HMWK: high molecular weight kininogen, PAI-1: Plasminogen-Aktivator-Inhibitor-1

Dichte Granula	α-Granula	Lysosom
ATP	Enzyme	α -Arabinoside
ADP	α_1 -Antitrypsin	β -Galaktosidase
Ca^{2+}	α_2 -Antiplasmin	β -Glukuronidase
Serotonin	α_2 -Makroglobulin	N-Acetylglucosaminidase
Phosphat	C_1 -Esterase-Inhibitor	Elastase
Guaninnukleotide	adhäsive Proteine	Kollagenase
Thromboxan A_2	Fibrinogen	Kathepsin
	Fibronectin	Peptidase
	von-Willebrand-Faktor	
	Vitronectin	
	Glykoprotein IIb-IIIa	

<i>Dichte Granula</i>	<i>α -Granula</i>	<i>Lysosom</i>
	<i>Wachstumsfaktoren</i>	
	<i>platelet derived growth factor</i>	
	<i>transforming growth factor β</i>	
	<i>epidermal growth factor</i>	
	<i>endothelial cell growth factor</i>	
	<i>Zytokinähnliche Proteine</i>	
	<i>Interleukin 1</i>	
	<i>CD40-Ligand</i>	
	<i>Plättchenfaktor 4</i>	
	<i>β-Thromboglobulin</i>	
	<i>Koagulationsfaktoren</i>	
	<i>HMWK</i>	
	<i>Plasminogen</i>	
	<i>PAI-1</i>	
	<i>Faktor V</i>	
	<i>Faktor XI</i>	
	<i>Fibrinogen</i>	
	<i>Protein S</i>	

Die meisten dieser Proteine werden vom Thrombozyten aus dem Plasma aufgenommen. PDGF (platelet derived growth factor), PF-4, β -TG (β -Thromboglobulin) und Thrombospondin werden jedoch nur von Plättchen synthetisiert (Camacho & Dimsdale, 2000).

1.1.1.4 Das innere Membransystem

Man unterscheidet das **dichte tubuläre System** (DTS) und das offene kanalikuläre System (OCS) (siehe Abbildung 1).

Das dichte tubuläre System entstammt dem rauhen endoplasmatischen Retikulum des Megakaryozyten. Auf dem dichten tubulären System befindet sich eine $\text{Ca}^{2+}/\text{Mg}^{2+}$ -ATPase, die dafür sorgt, dass der intrazelluläre Kalziumspiegel niedrig ist. Dazu wird Kalzium aus dem Zytoplasma in das dichte tubuläre System gepumpt, in dem Kalzium reversibel gespeichert wird (White, 1994). Die Aktivität dieser Kalziumpumpe wird über einen Anstieg des intrazellulären cAMP-Spiegel gefördert. Im DTS findet auch die Prostaglandinsynthese des Thrombozyten statt (White, 1994) (siehe Kapitel 1.1.2.2.1).

Das oberflächenverbundene, **offene kanalikuläre System** („open canalicular system“, OCS) entstammt der Plasmamembran des Megakaryozyten und sorgt über kleine Öffnungen an der Zelloberfläche für eine Verbindung des Extrazellulärraums mit dem Zytoplasma des Plättchens. Es bietet gleichzeitig einen Austrittsweg für Sekretionsprodukte der Granula (Reuter, 1992, White, 1994).

Tab.2 Thrombozytäre Membranglykoproteine (Gawaz, 1999)

GP: Glykoprotein, CD: cluster of differentiation (Zelloberflächenantigen), ICAM-2: intracellular adhesion molecule-2, PCAM-1: platelet-endothelial cell adhesion molecule-1

Klassifizierung	elektrophoretische Klassifizierung	CD-Nomenklatur	Rezeptoranzahl pro Plättchen
<i>Integrine</i>			
$\alpha_2\beta_1$	GPIa-IIa	CD49b	1000
$\alpha_5\beta_1$	GPIc-IIa	CD49c	1000
$\alpha_6\beta_1$	GPIc'-IIa	CD49f	1000
$\alpha_{IIb}\beta_3$	GPIIb-IIIa	CD41-CD61	60000-100000
$\alpha_v\beta_3$	GP α_v -IIIa	CD51-CD61	100
<i>leuzinreiche Glykoproteine</i>			
	GPIb-V-IX	CD42a-b-c	25000
	GPIV (GPIIIb)	CD36	15000-25000
<i>Selektine</i>			
	P-Selektin	CD62P	12000
<i>immunglobulinähnliche Adhäsionsrezeptoren</i>			
	ICAM-2	CD102	5000
	PCAM-1	CD31	3000
<i>lysosomale integrale Membranproteine</i>			
	GP53	CD63	3000

Bei menschlichen Plättchen sind bisher 5 Integrine bekannt: $\alpha_2\beta_1$ (GPIa-IIa Komplex, Kollagen-Rezeptor), $\alpha_5\beta_1$ (GPIc-IIa-Komplex, Fibronectin-Rezeptor), $\alpha_6\beta_1$ (GPIc'-IIa-Komplex, Laminin-Rezeptor), $\alpha_{IIb}\beta_3$ (GPIIb-IIIa-Komplex, Fibrinogen-Rezeptor) und $\alpha_v\beta_3$ (Vitronectin-, Fibrinogen- und Fibronectin-Rezeptor). Sie spielen eine Rolle bei der Thrombozytenaggregation und -adhäsion, Gewebeerwicklung und -differenzierung, bei der Entwicklung von Metastasen, Angiogenese, Leukozytenadhäsion, Migration und dem sogenannten „homing“ der Lymphozyten in lymphatisches Gewebe. Eine Übersicht über die funktionelle Bedeutung der Integrine geben Suzuki et al. (1996) und Nurden (1994).

Zahlreiche Glykoproteine, die zum Teil Bestandteile der extrazellulären Matrix sind und zum Teil auch im Plasma in löslicher Form vorliegen, interagieren mit Integrinen.

Integrine können über „inside out signaling“ oder „outside in signaling“ in kurzer Zeit durch Konformationsänderung von einem niedrig affinen in einen hoch affinen Funktionszustand gelangen (Gawaz, 1999).

Beim „inside out signaling“ geschieht die Aktivierung der Integrine über zytoplasmatische Anteile des Rezeptors nach zuvor erfolgter rezeptorvermittelter Aktivierung und Auslösung der intrazellulären Signalübertragung.

Das „outside in signaling“ resultiert ebenfalls in intrazellulären Signalvorgängen, die hier jedoch nach Konformationsveränderungen des Integrinrezeptors durch Bindung von

Liganden oder monoklonalen Antikörpern erfolgt. Die Zellaktivierung und die Integrin-vermittelte Adhäsion sind dadurch miteinander verkoppelt.

Eine weitere Gruppe der thrombozytären Membranglykoproteine bilden die leuzinreichen Glykoproteine (siehe Tabelle 2, Abbildung 2). Diese umfassen die Komplexe GPIb-V-IX und GPIV und sind durch ihren hohen Gehalt an der Aminosäure Leuzin gekennzeichnet. Sie dienen der Adhäsion von zirkulierenden Thrombozyten an in Kollagenfibrillen immobilisierten von-Willebrand-Faktor (vWF). Als Adhäsionsrezeptoren für vWF wirken sie entscheidend bei der primären Hämostase mit (Gawaz, 1999).

Zu den Membranglykoproteinen gehören darüberhinaus die Selektine (siehe Abbildung 2, Tabelle 2). Die Selektine werden unterteilt in E-, L- und P-Selektine.

E-Selektine (ELAM-1, CD62E) finden sich auf zytokinaktivierten Endothelzellen und mediiere die Adhäsion von Granulozyten an Endothel.

L-Selektine (MEL-14, Leu8, LAM-1, CD62L) sind auf Leukozyten lokalisiert und regulieren die Leukozytenadhäsion an Endothel. Nach Aktivierung der Leukozyten, zum Beispiel durch β -adrenerge Stimulation, erfolgt eine Abscherung („shedding“) der L-Selektine von der Leukozytenoberfläche (Mills & Dimsdale, 1996, Gawaz, 1999).

P-Selektine (CD62P, PADGEM, GMP-140) sind in den thrombozytären α -Granula und in den Weibel-Palade-Körperchen der Endothelzellen gespeichert. Nach Aktivierung und Degranulation erfolgt die Expression von P-Selektinen auf der Oberfläche von Endothelzellen beziehungsweise Thrombozyten. Sie beeinflussen die Adhäsion von Leukozyten an Plättchen und Endothel und spielen damit eine entscheidende Rolle bei der sekundären Hämostase und bei vaskulären Reparaturvorgängen. Auch bei inflammatorischen Reaktionen von Leukozyten sind sie von Bedeutung (Gawaz, 1999). Nach Erkenntnissen von Frenette et al. (1995, z.n. Ruggeri, 2001) führt die Expression von P-Selektinen auf aktivierten Endothelzellen zu einer transienten Interaktion mit Thrombozyten, die an das sogenannte „Rollen“ der Leukozyten erinnert. Wie auf Leukozyten werden auch auf Thrombozyten Liganden der P-Selektine exprimiert.

Schliesslich werden noch die Adhäsionsrezeptoren vom Immunglobulin-Typ unter die Membranglykoproteine subsumiert. Auf Thrombozyten findet sich das „platelet-endothelial cell adhesion molecule-1“ (PCAM-1) und das „intracellular adhesion molecule-2“ (ICAM-2). PCAM-1 mediiert die Adhäsion der Thrombozyten an das Subendothel und die Interaktion von Thrombozyten mit Leukozyten. Letzteres geschieht über die Bindung an Glykosaminoglykane auf der Zellmembran. Nach Aktivierung der Thrombozyten durch Thrombin erhöht sich die Anzahl der PCAM-Moleküle von etwa 8000 im nichtaktivierten Zustand auf etwa 14500 pro Thrombozyt (de Groot & Sixma, 1999). Das PCAM-Molekül

findet sich darüberhinaus auch auf Endothelzellen, neutrophilen Granulozyten und Monozyten. ICAM-2 ist auf aktivierten Thrombozyten lokalisiert und ist wichtig für die Adhäsion von Thrombozyten an Leukozyten und für die Thrombozyten-vermittelte Entzündungsreaktion (Gawaz, 1999).

Die Aktivierung beziehungsweise Inhibition erfolgt nach Bindung eines Mediators an seinen Rezeptor auf der Plättchenoberfläche über Signalübertragung auf second messenger.

Die folgende Tabelle 3 gibt eine Übersicht über aktivierende und inhibierende Rezeptoren auf der Thrombozytenoberfläche. Auf den genauen biochemischen Mechanismus der Aktivierung und Inhibition wird in Kapitel 1.1.3.1 näher eingegangen.

Tab.3 Membranrezeptoren und Plättchenaktivierung beziehungsweise -inhibition (modifiziert nach Crawford & Scrutton, 1994 und Harbrecht, 1999)

P2Y/P2X: P2-Purinozeptoren, IP₃: Inositol-1,4,5-triphosphat, PAF: Plättchen-aktivierender Faktor, PAR: proteaseaktivierter Rezeptor, STDR: 7-Transmembrandomänenrezeptor, PGI₂: Prostazyklin, PGD₂: Prostaglandin D₂, ^a G-Protein-vermittelte Hemmung der Adenylatzyklase oder Beeinflussung von Ca²⁺-Kanälen

<i>Agonist</i>	<i>Rezeptor-Subtyp</i>	<i>selektive Antagonisten (Bsp.)</i>	<i>second messenger</i>
aktivierend			
<i>ADP</i>	<i>P2Y₁ P2X₁</i>	<i>ATP</i>	<i>Ca²⁺</i>
<i>Adrenalin</i>	<i>α₂-adrenerger Rezeptor^a</i>	<i>Yohimbin</i>	<i>cAMP</i>
<i>Serotonin</i>	<i>5-HT₂</i>	<i>Ketanserin</i>	<i>Ca²⁺; 1,2-Diazylglyzerid/IP₃</i>
<i>Vasopressin</i>	<i>V1A</i>	<i>Arginin, Vasopressin</i>	<i>Ca²⁺; 1,2-Diazylglyzerid/IP₃</i>
<i>PAF</i>	<i>PAF-Rezeptor</i>	<i>CV 3988</i>	<i>Ca²⁺; 1,2-Diazylglyzerid/IP₃</i>
<i>Thrombin</i>	<i>PAR2 (STDR) GPIb</i>	<i>SC 42619</i>	<i>Ca²⁺; 1,2-Diazylglyzerid/IP₃</i>
<i>Thromboxan A₂</i>	<i>Thromboxan-A₂-Rezeptor</i>	<i>Pinane-Thromboxan A₂</i>	<i>Ca²⁺; 1,2-Diazylglyzerid/IP₃</i>
hemmend			
<i>PGI₂</i>	<i>IP₃</i>		<i>cAMP</i>
<i>PGD₂</i>	<i>DP</i>	<i>AH 6809</i>	<i>cAMP</i>
<i>Adenosin</i>	<i>A₂</i>	<i>Theophyllin</i>	<i>cAMP</i>
<i>Adrenalin</i>	<i>β₂-adrenerger Rezeptor</i>	<i>Butoxamin</i>	<i>cAMP</i>
<i>Stickoxid</i>			<i>cGMP</i>

Ausser den in Tabelle 2 und 3 erwähnten Rezeptoren gibt es auf der Thrombozytenmembran Opioid-Rezeptoren (Baltrusch et al., 1990), Dopaminrezeptoren und im Zytoplasma einen Glukokortikoidrezeptor vom TypIII. An letzteren bindet 3H-Kortisol kompetitiv mit

Kortikosteron, Progesteron, 17- α -OH-Progesteron, Testosteron, Methyltestosteron, Kortexolon und Aldosteron (Golikov, 1988).

1.1.2 Biochemie und Stoffwechsel

1.1.2.1 Biochemische Zusammensetzung des Thrombozyten

Die Bestandteile des Thrombozyten sind in Tabelle 4 dargestellt.

Tab.4 Biochemische Thrombozytenbestandteile (modifiziert nach Scharf, 1997; Kleihauer, 1978)

Bestandteile des Thrombozyten	prozentualer Anteil	
Proteine	60%	-plättcheneigene Proteine: <ul style="list-style-type: none"> • Strukturproteine des Zytoskeletts • sezernierbare, granulaständige Speicherproteine • Membranglykoproteine • Enzyme -an die Zellmembran absorbierte Plasmaeiweiße
Kohlenhydrate	8%	40% Glykogen
Lipide	20%	75% Phospholipide 20% Neutralfette, v.a. Cholesterin 5% Glykolipide
biogene Amine		Serotonin, Adrenalin, Noradrenalin
Ascorbinsäure		
Folsäure		
Vitamin B12		
Elektrolyte		
Enzyme		<ul style="list-style-type: none"> • Glykolyse \rightarrow ATP • oxidative Phosphorylierung \rightarrow ATP • Pentosephosphatweg • Tricarbonsäurezyklus • Atmungskettenphosphorylierung

1.1.2.2 Stoffwechsel

Der Thrombozyt kann eine de novo Synthese von Phospholipiden und Fettsäuren durchführen, jedoch keine Proteine synthetisieren (Kleihauer, 1978). Thrombozyten enthalten

wegen ihrer Kernlosigkeit keine DNA und nur wenig RNA, im übrigen jedoch alle Bestandteile anderer biologischer Zellsysteme.

Energie benötigt der Thrombozyt vor allem für die Formhaltung, Formveränderung, Freisetzung von Plättcheninhaltsstoffen, die funktionellen Aktivitäten und die Synthese von Plättchenbestandteilen (Reuter, 1992).

Die wichtigste Energiequelle ist für den Thrombozyten Glykogen und Glukose. Thrombozyten können Glukose aktiv aufnehmen mit einer Maximalrate von $4 \mu\text{mol}/\text{min}/10^{11}$ Plättchen. Sie enthalten $40\text{-}80 \mu\text{mol}$ Glukose/ 10^{11} Plättchen, die als Glykogen gebunden ist (Holmsen, 1994 z.n. Scharf, 1997). Die glykolytische Kapazität ist bei Thrombozyten mit $0,5\text{-}3 \mu\text{mol}/\text{min}/10^{11}$ Plättchen ca. 10mal höher als beim Erythrozyten und ca. 5 mal höher als beim Skelettmuskel (Holmsen, 1994, z.n. Scharf, 1997).

ADP wird zum einen aus einem metabolischen Pool im Zytoplasma und den Mitochondrien und zum anderen aus einem Speicherpool rekrutiert, der insgesamt 60% des gesamten ADP ausmacht und in metabolisch inerte Form an die α -Granula gebunden ist. Letzterer wird für die Freisetzungsreaktionen benötigt.

1.1.2.2.1 Der Arachidonsäurestoffwechsel

In der Zellmembran sind die Phospholipide in einer Lipiddoppelschicht angeordnet. Die hydrophilen Substituenten ragen nach aussen und die hydrophoben Substituenten nach innen (Albers et al., 1989, z.n. Bastian et al., 1991).

Phospholipasen spalten unter Verbrauch eines Wassermoleküls Teile der Phospholipide ab. Sie werden der Gruppe der Hydrolasen zugeordnet (Van den Bosch, 1982, z.n. Bastian et al., 1991).

Die Freisetzung von Arachidonsäure aus den Phospholipiddepots bei Aktivierung der Plättchen ist über zwei Stoffwechselwege möglich (siehe Abbildung 3).

Die Phospholipase C spaltet Phosphatidylinositol in Inositoltriphosphat und Diazylglyzerid. Ersteres bewirkt über die Freisetzung von Kalzium aus intrazellulären Kalziumspeichern einen Anstieg des zytoplasmatischen Kalziumspiegels.

Das Diazylglyzerid wird über die Diglyzeridlipase in Arachidonsäure gespalten. Darüberhinaus ist DAG in der Lage, die Proteinkinase C zu aktivieren, die daraufhin weitere Phosphorylierungen zellulärer Proteine vornimmt (siehe Abbildung 5). Der grösste Teil der Arachidonsäure wird über die Spaltung von Phosphatidylcholin, Phosphatidylserin und

Phosphatidyläthanolamin durch die Phospholipase A₂ gewonnen (Marcus, 1994, z.n. Scharf, 1997). Darüberhinaus ist die Phospholipase A₂ an der Bildung des Plättchen-aktivierenden Faktors (PAF) beteiligt.

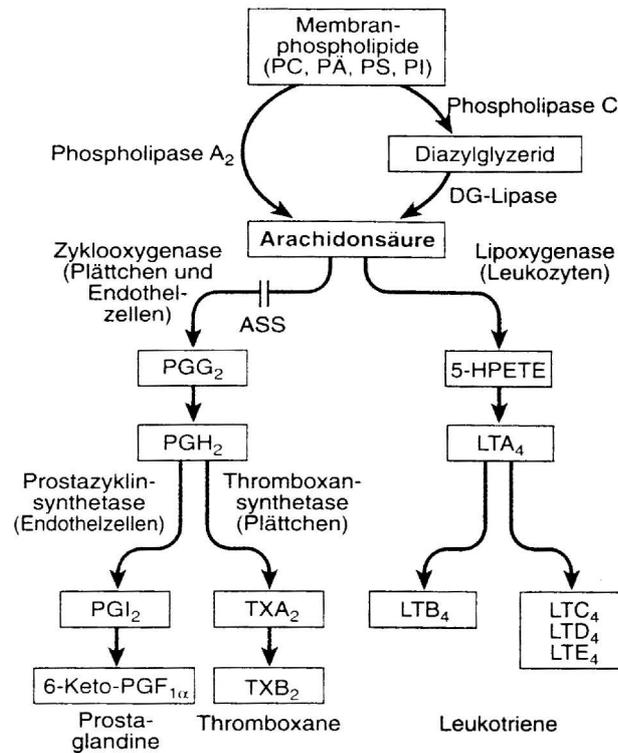


Abb.3 Arachidonsäurestoffwechsel (Scharf, 1997)

PC: Phosphatidylcholin, PÄ: Phosphatidyläthanolamin, PS: Phosphatidylserin, PI: Phosphatidylinositol, ASS: Acetylsalicylsäure, DG: Diacylglycerid, HETE: Hydroperoxyeikosatetraensäure, LTA₄/B₄/C₄/D₄/E₄: Leukotrien A₄/B₄/C₄/D₄/E₄, PGG₂/H₂: Prostaglandin G₂/H₂, TxA₂/B₂: Thromboxan A₂/B₂

Aus der Arachidonsäure entstehen wiederum im Thrombozyten und in Endothelzellen durch die Cyclooxygenase die zyklischen Endoperoxide PGG₂ und PGH₂. Dazu ist Sauerstoff und NADPH erforderlich. Eine Hemmung dieser Cyclooxygenase kann über Acetylsalicylsäure erfolgen (Russo-Marie et al., 1981, Blackwell & Flower, 1981, z.n. Underner et al., 1986).

In Endothelzellen wird aus dem entstandenen Prostaglandin H₂ (PGH₂) durch die Prostazyklinsynthetase Prostazyklin (PGI₂) synthetisiert. In den Plättchen entsteht aus dem PGH₂ durch die Thromboxansynthetase Thromboxan A₂.

Darüberhinaus können Plättchen aus Arachidonsäure über die Lipoxygenase (12- und 15-Lipoxygenase) 12-Hydroperoxyeikosatetraensäure (12-HPETE) und 12-Hydroxyeikosatetraensäure (12-HETE) bilden. 12-HETE dient der Chemotaxis von neutrophilen Granulozyten (Müller-Eckhardt et al., 1992). Aus 5-HPETE werden schliesslich in Leukozyten über eine 5-Lipoxygenase Leukotriene gebildet (Scharf, 1997).

Prostaglandine werden in der Zelle nicht gespeichert, sondern innerhalb kurzer Zeit nach Einfluss von verschiedenen Stimuli wie Hormonen, Wachstumsfaktoren, wie IL-1 und Tumor-Nekrose-Faktor- α (TNF α), chemischen Mediatoren, mechanischen Stimuli oder physikalischen und chemischen Verletzungen synthetisiert (Danirell, 1984, Beutler & Carami, 1987, z.n. Robinson, 1989). Nach ihrer Freisetzung werden die Prostaglandine und Thromboxane sehr schnell enzymatisch in nicht aktive Produkte abgebaut. Sie weisen mitunter Halbwertszeiten von 30 Sekunden bis 2 Minuten auf. Einen Überblick über die verschiedenen Funktionen der Eikosanoide hinsichtlich Entzündungsreaktionen gibt Robinson (1989).

Bezüglich der Wirkung auf Thrombozyten ist anzumerken, dass Thromboxan, Prostaglandin G₂ (PGG₂) und Prostaglandin H₂ (PGH₂) zu einer Zunahme der Thrombozytenaggregation und Freisetzung von Thrombozytenmediatoren führen. Prostaglandin E₂ (PGE₂), Prostaglandin D₂ (PGD₂) und Prostazyklin (PGI₂) hemmen die Plättchenaggregation (Robinson, 1989, Kleihauer, 1978) (siehe Kapitel 1.1.3.1).

Auf die Rolle des Arachidonsäuremetabolismus bei der Aktivierung des Thrombozyten und die dabei ablaufenden zellulären Mechanismen wird unter 1.1.3.1.1 nochmals genauer eingegangen.

1.1.3 Thrombozytenfunktionen

Die Thrombozyten spielen bei unterschiedlichen physiologischen und pathologischen Prozessen eine wichtige Rolle. Eine Übersicht hierüber wird in den Tabellen 5 und 6 gegeben.

Tab.5 Die Bedeutung von Blutplättchen bei physiologischen Prozessen (modifiziert nach Crawford & Scrutton, 1994); PDGF: platelet derived growth factor

physiologische Funktion	Mechanismus	Quelle
Hämostase	<ul style="list-style-type: none"> • Gefäßwandadhäsion , z.B. an verletzte Gefäße • Aggregatbildung • Initiierung und Verstärkung der Koagulation • Konsolidierung der Koagulation • Retraktion von Fibrin-Zellmasse durch Aktomyosin-Kontraktion 	Baumgartner & Muggli, 1976, MacIntyre, 1976, Holmsen, 1975, Cohen & de Vries, 1973
Unterstützung des Endothels	<ul style="list-style-type: none"> • Wiederherstellung oder Bewahrung der Gefäßwandintegrität durch Initiierung der Reendothelialisierung • Sekretion von Wachstumsfaktoren e.g. PDGF 	Gimbrone et al., 1969, Neiwiarowski & Paul, 1981
Entgiftung	<ul style="list-style-type: none"> • Aufnahme und Transport von Serotonin (Serotonin ist der potenteste Vasokonstriktor und ist beteiligt an der kardiovaskulären Hämodynamik und reguliert die Peristaltik.) 	Drummond, 1976
Phagozytose	<ul style="list-style-type: none"> • Die Bedeutung der Phagozytose und Pinozytose der Plättchen im Blutkreislauf ist noch nicht bekannt. 	Van Aken & Vrecken, 1969
Zytozidalität	<ul style="list-style-type: none"> • Über den IgE-Rezeptor mit niedriger Affinität nehmen Plättchen an zytozidalen Reaktionen teil. 	Cesbron et al., 1987

Tab.6 Die Bedeutung von Blutplättchen bei pathologischen Prozessen (modifiziert nach Crawford & Scrutton, 1994); PDGF: platelet derived growth factor, HETE: Hydroxyeikosatetraensäure

pathologische Funktion	Mechanismus	Quelle
Entzündungsreaktionen und Wundheilung	Plättchen können direkte (PGE ₂ , HETE, kationische Proteine usw.) und indirekte Vasokonstriktoren (über Herbeiführung einer Mastzelldegranulation und Histaminfreisetzung), chemotaktische Faktoren für Leukozyten, Proteasen und Glykosidasen freisetzen, die Bindegewebe zerstören können..	Silver et al., 1974, Gordon 1975, Ehrlich & Gordon, 1976

<i>pathologische Funktion</i>	<i>Mechanismus</i>	<i>Quelle</i>
<i>Transplantatabstossung</i>	<i>Aggregationsvorgänge aufgrund von Immunkomplexen führen zu Gefässokklusionen und Zerstörungen, die eine Transplantatabstossung bewirken können.</i>	<i>Pfueller & Lüscher, 1972, Haft et al., 1972, Kincaid-Smith, 1975</i>
<i>Gicht</i>	<i>Freisetzung von gewebezerstörenden Proteasen und anderen Bestandteilen durch Mononatrium-Wasserkristalle</i>	<i>Ginsberg et al., 1977</i>
<i>Thrombose</i>	<i>Überaktivität der normalen Hämostase oder pathologische Plättchen-Endothel-Interaktionen</i>	<i>Gordon 1976</i>
<i>Stenose</i>	<i>Ausgedehnte Rekrutierung der Plättchen an die Stelle der Verletzung z.B. nach Angioplastie kann zu einer lokalen Freisetzung von chemotaktischen oder proliferativen Faktoren der glatten Muskulatur z.B. PDGF führen.</i>	<i>Badimon et al., 1989</i>
<i>Krebsmetastasen</i>	<i>Adhärenz der Thrombozyten an Tumorzellen können diese vor einer Überwachung durch das Immunsystem schützen. Interaktion der Thrombozyten mit zirkulierenden Tumorzellen erleichtert das Festsetzen und die Extravasion von Tumorzellen. Plättchen setzen PDGF oder Angiogenese fördernde Substanzen an primären und sekundären Tumorstellen frei.</i>	<i>Gasic 1984, Jamieson, 1982</i>

Nach der Stimulation mit einem Plättchenagonisten kommt es zu einer primären Adhäsion, gefolgt von Formveränderungen, Ausbreitung, Aggregation und anschliessender Sekretion von Granulainhaltsstoffen und Aggregatbildung (Gawaz, 1999). Dies wird in Abbildung 4 verdeutlicht. Die Erläuterungen hierzu ergeben sich aus den Kapiteln 1.1.2.2.1 und 1.1.3.1 – 1.1.3.6. Gemäss Mundal & Rostrup (1996) kann die Thrombozytenfunktion durch die Bestimmung der Thrombozytenanzahl und des MPVs ermittelt werden.

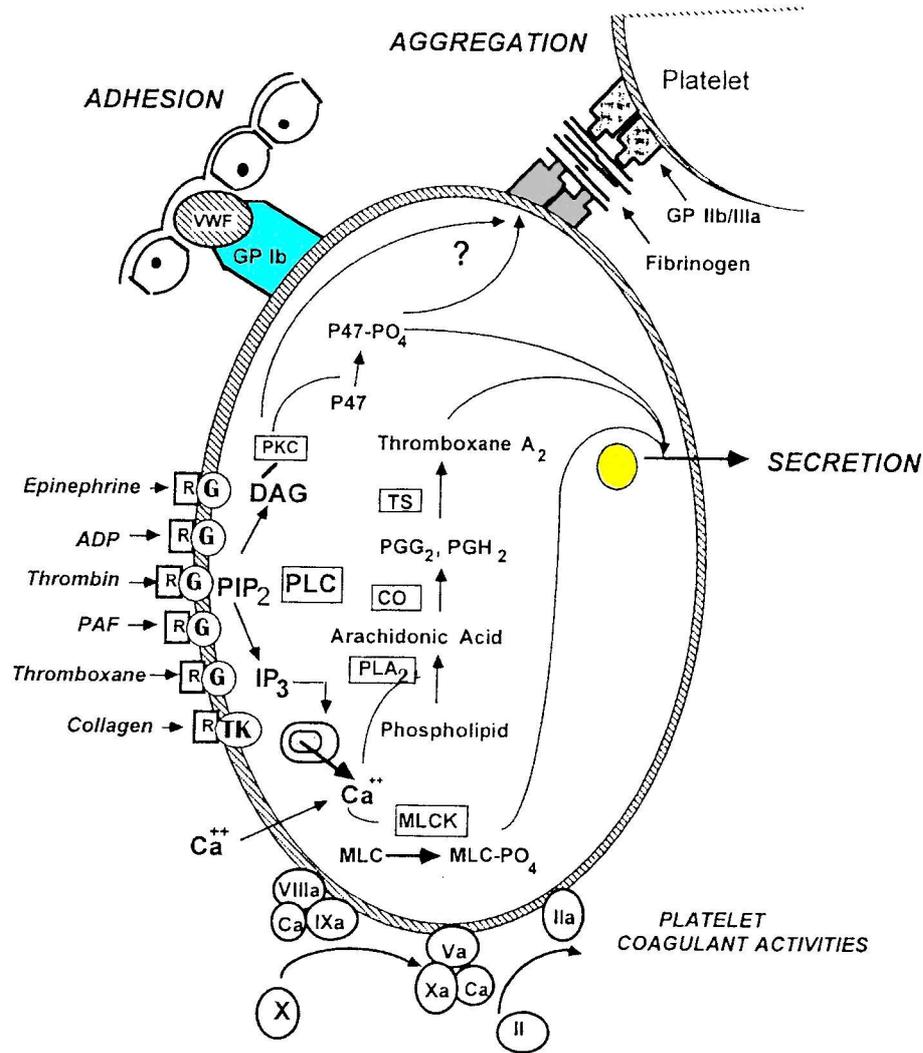


Abb.4 Zusammenfassende Darstellung der Thrombozytenfunktionen einschliesslich ihrer molekularen Mechanismen (Colman et al., 2001)

PIP₂: Phosphatidylinositol-4,5-bisphosphat, PLC: Phospholipase C, IP₃: Inositol-1,4,5-triphosphat, MLCK: myosin light chain kinase, MLC: myosin light chain, PLA₂: Phospholipase A₂, TS: Thromboxansynthetase, DAG: Diazylglyzerid, PKC: Proteinkinase C, P47-PO₄: phosphoryliertes intrazelluläres Protein

1.1.3.1 Aktivierung

Die Stimulation der Thrombozyten mit Hilfe von löslichen Agonisten wie ADP oder Thrombin (siehe Tabelle 3) oder durch die Bindung von spezifischen Haftstellen im Subendothel an den entsprechenden Rezeptor auf der Thrombozytenoberfläche führt zu einer Aktivierung des Thrombozyten. Dabei kommt es zu metabolischen und biochemischen Mechanismen, Formveränderungen, Aktivierung von Oberflächenrezeptoren und Veränderungen der Orientierung der Membranphospholipide.

1.1.3.1.1 Metabolische und biochemische Mechanismen

Die Aktivierung eines Thrombozyten kann autokrin oder parakrin über Bindung an spezifische Rezeptoren auf der Thrombozytenoberfläche erfolgen. Dabei spielt die Bildung von second messengern über die Phospholipase C, Phospholipase A₂ und die Adenylatzyklase eine wichtige Rolle (siehe Tabelle 3). Bei Kontakt eines Plättchenagonisten mit seinem entsprechenden Rezeptor auf der Plättchenoberfläche wird das Membranphospholipid Phosphatidylinositol-4,5-bisphosphat durch Phospholipase C in Diacylglycerid (DAG) und Inositol-1,4,5-triphosphat (IP₃) gespalten (siehe Abbildung 4 und 5). Sowohl Diacylglycerid als auch Inositol-1,4,5-triphosphat sind second messenger (siehe Kapitel 1.1.2.2.1) (siehe Tabelle 3).

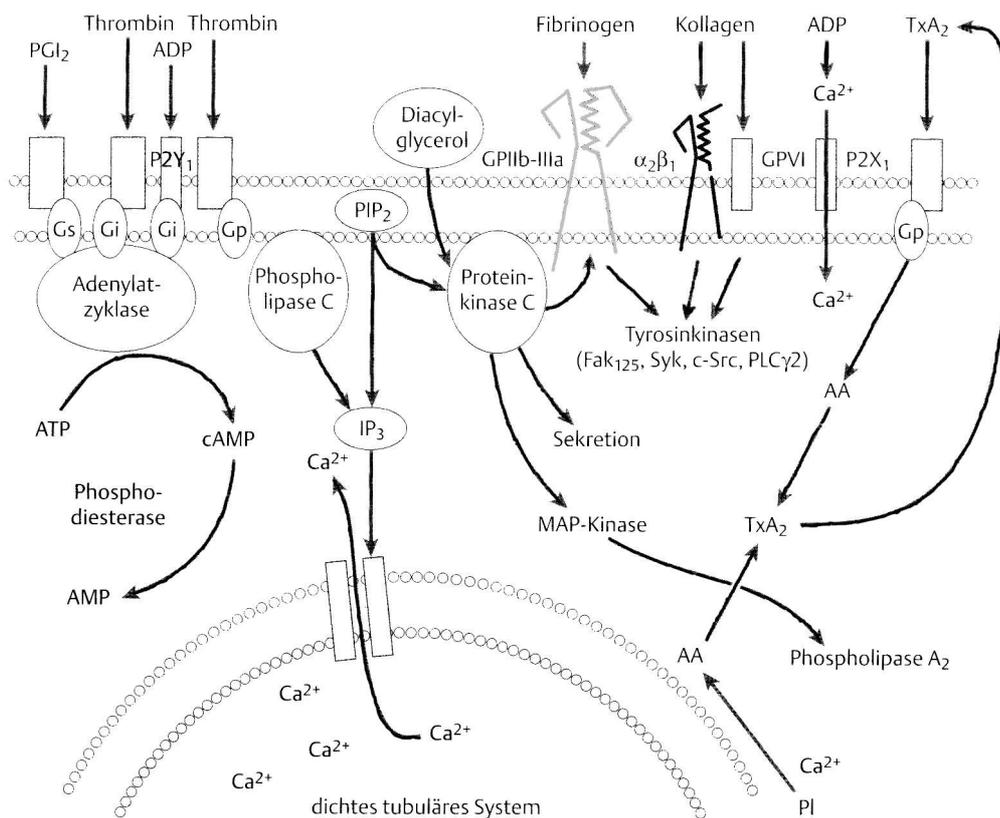


Abb.5 Vereinfachte Darstellung der Signaltransduktion im Rahmen der Plättchenaktivierung und -inaktivierung (Gawaz, 1999)

G_s stimuliert die Adenylatzyklase (Plättcheninaktivierung); G_i hemmt die Adenylatzyklase (Plättchenaktivierung). PGI₂: Prostazyklin, P2Y₁/P2X₁: P2-Purinozeptoren, PIP₂: Phosphatidylinositol-4,5-bisphosphat, IP₃: Inositol-1,4,5-triphosphat, GP: Glykoprotein, TxA₂: Thromboxan A₂, AA: Arachidonsäure

Über DAG erfolgt die Aktivierung der membranständigen Proteinkinase C, die wiederum weitere Phosphorylierungen durchführt, u.a. die Phosphorylierung der α -Untereinheit des guaninnukleotid-bindenden Proteins G_i der Adenylatzyklase, und damit letztere hemmt (Jakobs et al., 1986 z.n.Opper, 1988). Ausserdem bewirkt die Aktivierung der Proteinkinase C eine Sekretion der Granula und eine Aktivierung des Fibrinogenrezeptors im GPIIb-IIIa-Komplex (siehe Abbildung 4 und 5).

IP_3 wiederum fördert die Freisetzung von Kalzium aus dem dichten tubulären System. Die zyttoplasmatische Kalzium-Freisetzung begünstigt die Aktivierung der Proteinkinase C und der Phospholipase A_2 . Durch den Anstieg des freien Kalziums und die Aktivierung der Phospholipase A_2 durch IP_3 kommt es zu einer Aktivierung des Arachidonsäurestoffwechsels und Induktion der Plättchensekretion (Scharf, 1997) (siehe Abbildung 5 und 3).

Zwischen den Rezeptoren und den Effektoren innerhalb des Thrombozyten befinden sich guaninnukleotidbindende Proteine. Diese hemmen die Adenylatzyklase (G_i) oder aktivieren sie (G_s). Thrombin hemmt die Adenylatzyklase über ein G_i -Protein. Prostazyklin (PGI_2), Prostaglandin E_1 (PGE_1) und Prostaglandin D_2 (PGD_2) aktivieren die Adenylatzyklase über ein G_s -Protein (Scharf, 1997) (siehe Abbildung 5). Die Adenylatzyklase besitzt eine regulatorische Untereinheit, das G_s -Protein beziehungsweise G_i -Protein, und eine katalytische Untereinheit. Letztere ist für die Umwandlung von Adenosintriphosphat in cAMP verantwortlich. Die durch Stimulation der Adenylatzyklase im Falle des G_s -Proteins ansteigende intrazelluläre Konzentration an cAMP bedingt eine Hemmung der Funktionsäusserungen des aktivierten Thrombozyten, eine Stabilisierung seines Ruhezustandes und eine Inhibition der Bildung von IP_3 und Diazylglyzerid. Die Erhöhung des cAMP-Spiegels kann jedoch auch durch eine Inhibition der Phosphodiesterase und damit Hemmung des Abbaus von cAMP bedingt sein. Die Hemmung der Stimulation der Adenylatzyklase durch Thrombozytenagonisten wird durch G_i vermittelt.

Thrombin und Adrenalin beispielsweise hemmen über ein G_i die Stimulation der Adenylatzyklase und führen auf diesem Weg zu einer Aktivierung des Thrombozyten. Auch die membrangebundenen zellulären Phospholipasen sind über G-Proteine mit Rezeptormolekülen der jeweiligen Zellen gekoppelt (Bar Sagi et al., 1988, z.n. Bastian et al., 1991). Bindet ein Ligand an diesen Rezeptor, so werden entsprechend des Rezeptortyps die Second messenger IP_3 , DAG, Arachidonsäure beziehungsweise deren Metaboliten Prostaglandine oder Leukotriene freigesetzt (Metz, 1988, z.n. Bastian et al., 1991).

Einen schematischen Überblick über die bei der Plättchenaktivierung beziehungsweise Plättchenhemmung involvierten Mechanismen gibt die folgende Abbildung 6.

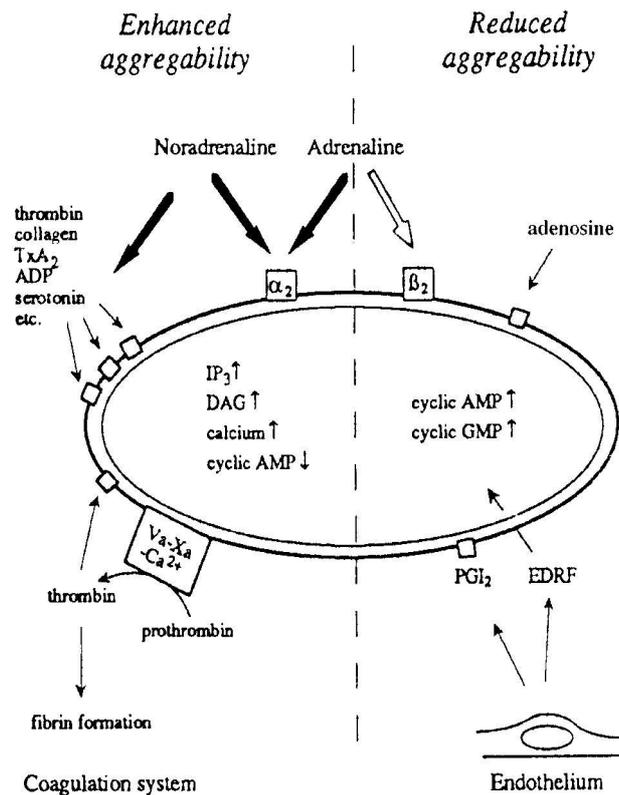


Abb.6 Schematische Darstellung der Mechanismen, die für eine Plättchenaktivierung oder -hemmung verantwortlich sind (Larsson, 1991)

TxA₂: Thromboxan A₂, IP₃: Inositol-1,4,5-triphosphat, DAG: Diazylglyzerid, PGI₂: Prostazyklin, EDRF: endothelial derived relaxing factor

Eine Aktivierung von Thrombozyten kann auch über eine Adhäsion an die Gefäßwand stattfinden und wird im Folgenden erläutert.

1.1.3.2 Adhäsion

Die Adhäsion ist wichtig für die Erhaltung der Gefäßwandintegrität und bei den zellulären Vorgängen der Blutstillung. Diese Haftung erfolgt auf der einen Seite über spezifische Haftstellen im Subendothel der Gefäßwand, die an den Kollagenfasern und den Mikrofibrillen lokalisiert sind. Auf der anderen Seite bestehen beim Thrombozyten membranständige Adhäsionsrezeptoren für bestimmte Strukturkomponenten der extrazellulären Matrix des Subendothels und der Media, zum Beispiel Kollagen, elastische Fibrillen, Fibronectin, Laminin, Thrombospondin, von-Willebrand-Faktor. Die Adhäsion der Thrombozyten wird vor allem durch die Glykoprotein-Rezeptoren GPIa-Iia, GPIb-V-IX und GPIIb-IIIa, die eine hohe Affinität für Adhäsivproteine haben, vermittelt (Scharf, 1997).

Die Adhäsion von ruhenden Blutplättchen an die Gefäßwand wird **primäre Adhäsion** genannt und stellt den ersten Schritt der primären Hämostase dar. Die Adhäsion von bereits aktivierten Thrombozyten bezeichnet man als **sekundäre Adhäsion**. Die Adhäsion der Kontaktphase ist gekennzeichnet durch die Interaktion des Rezeptors für vWF des Thrombozyten (Glykoprotein Ib-V-IX) mit kollagenimmobilisiertem vWF am Subendothel (Ware et al., 1995, Fuse et al., 1996, Besa et al., 1992, zitiert nach Camacho & Dimsdale, 2000) (siehe Abbildung 7).

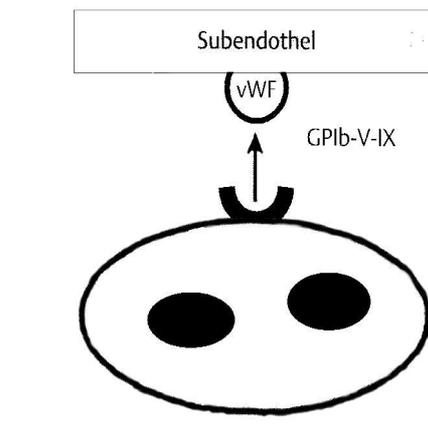


Abb.7 Kontaktphase der Adhäsion (Gawaz, 1999); vWF: von-Willebrand-Faktor, GPIb-V-IX: vWF-Rezeptor

Die Stabilisierung der Adhäsion wird durch weitere Adhäsionsrezeptoren aus der Gruppe der Integrine (Fibronektin-, Kollagen-, Lamininrezeptoren) gewährleistet (siehe Abbildung 8 und Kapitel 1.1.1.5).

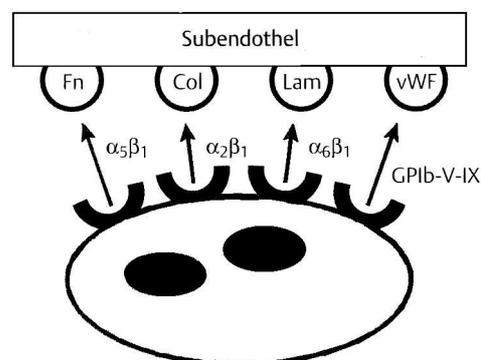


Abb.8 Phase der Stabilisierung (Gawaz, 1999)

Fn: Fibronektin, Col: Kollagen, Lam: Laminin, vWF: von-Willebrand-Faktor, $\alpha_5\beta_1$: Fibronektinrezeptor, $\alpha_2\beta_1$: Kollagenrezeptor, $\alpha_6\beta_1$: Lamininrezeptor, GPIb-V-IX: vWF-Rezeptor

Die Aktivierung der adhärennten Plättchen wird insbesondere durch die Bindung des Kollagens an den Kollagenrezeptor hervorgerufen (siehe Abbildung 9).

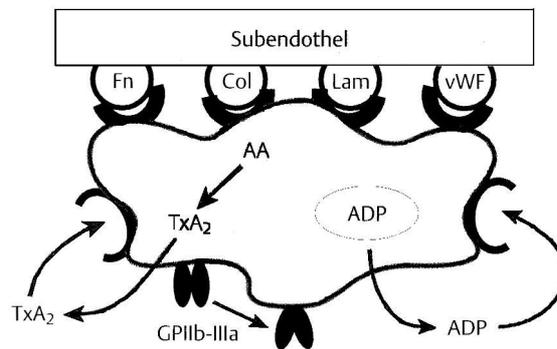


Abb.9 Phase der Aktivierung (Gawaz, 1999)

TxA₂: Thromboxan A₂, AA: Arachidonsäure, ADP: Adenosindiphosphat, GPIIb-IIIa: Fibrinogenrezeptor

Nach der Adhäsion und Aktivierung erfolgt die Bildung von Thromboxan aus Arachidonsäure (siehe Kapitel 1.1.2.2.1 und 1.1.3.1). Dieses Thromboxan wird in den Extrazellulärraum freigesetzt und verstärkt den Aktivierungsvorgang durch Bindung an den Thromboxanrezeptor.

Weitere Granulainhaltsstoffe werden freigesetzt, die sowohl autokrin wirken als auch parakrin zirkulierende Thrombozyten stimulieren und im Sinne einer „Rekrutierung“ über aktivierte GPIIb-IIIa-Rezeptoren aggregieren (Gawaz, 1999) (siehe Kapitel 1.1.3.6).

1.1.3.3 Formwandel

Nach der Aktivierung des Plättchen kommt es über eine intrazelluläre Kalziumfreisetzung zu einer ADP abhängigen Formveränderung des Thrombozyten (siehe Abbildung 10). Dabei bilden sich Pseudopodien aus. Bei diesem Vorgang werden die Ringe der Mikrotubuli zerstört. Die Mikrotubuli werden in den Pseudopodien angereichert. Die Filamente sind mit den Zellorganellen verbunden, so dass es bei der Formveränderung zu einer Zentralisierung der Organellen kommt. G-Aktin (globuläre Form) wird zu F-Aktin-Filamenten (Filament-Form) polymerisiert. F-Aktin interagiert mit Myosin (Aktomyosin), das kontraktile Funktionen aufweist. Die Formveränderung führt gleichzeitig zu einer Zunahme der Thrombozytenoberfläche. Unter Zugabe von ADP *in vitro* beobachtet man ebenfalls eine Ausbildung einer rundlicheren Struktur der Thrombozyten mit Pseudopodien (Gawaz, 1999).

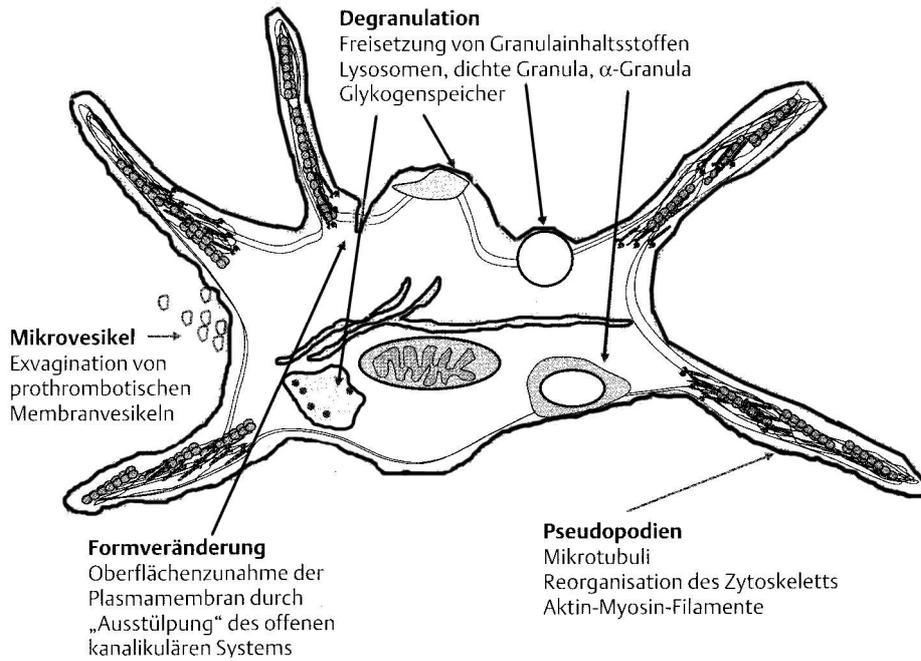


Abb.10 Formveränderung eines aktivierten Thrombozyten (Gawaz, 1999)

1.1.3.4 Ausbreitung

Ca. 75 % der Thrombozyten können sich bei Kontakt mit geeigneten Oberflächen zum Beispiel Silikon und Plastikunststoffe um ein Mehrfaches ihrer normalen Größe flächenhaft ausbreiten (siehe Abbildung 11). Beeinflusst wird dies wahrscheinlich durch Plasmafaktoren. Auch das Glykoprotein IIb-IIIa ist hierbei involviert (Gawaz, 1999).

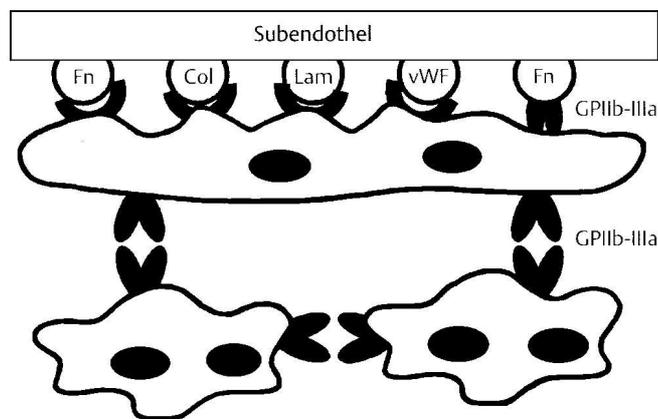


Abb.11 Spreizung eines Thrombozyten (Gawaz, 1999)

Fn: Fibronectin, Col: Kollagen, Lam: Laminin, vWF: von-Willebrand-Faktor, GPIIb-IIIa: Fibrinogen-Rezeptor

1.1.3.5 Aggregation

Die Koadhäsion zwischen zwei Thrombozyten bezeichnet man als Aggregation (Gawaz, 1999).

Auch hier wird wie bei der Adhäsion eine Aktivierung und Formveränderung über Agonisten an ihren spezifischen Rezeptoren hervorgerufen, jedoch ist bei der Aggregation lediglich der GPIIb-IIIa-Rezeptorkomplex involviert. Dieser besitzt eine hohe Dichte auf der Oberfläche des zirkulierenden Thrombozyten und ist hinsichtlich der möglichen Liganden multispezifisch (Fibrinogen, vWF, Fibronektin, Vitronektin) (siehe Tabelle 2). Während der Aktivierung kommt es zu einer vergrößerten Oberflächendichte an GPIIb-IIIa-Molekülen (Gawaz, 1999).

Nach Stimulation des Thrombozyten mit beispielsweise ADP, Adrenalin oder Thrombin kommt es am GPIIb-IIIa-Rezeptor zu einer Konformationsänderung, die den Rezeptorkomplex aktiviert und Fibrinogenbindungsstellen freisetzt. Dadurch erhält der GPIIb-IIIa-Rezeptor eine hohe Bindungsaffinität für Fibrinogen und andere Adhäsivproteine, wie vWF, Fibronektin, Vitronektin und Thrombospondin (siehe Abbildung 4) (Harbrecht, 1999).

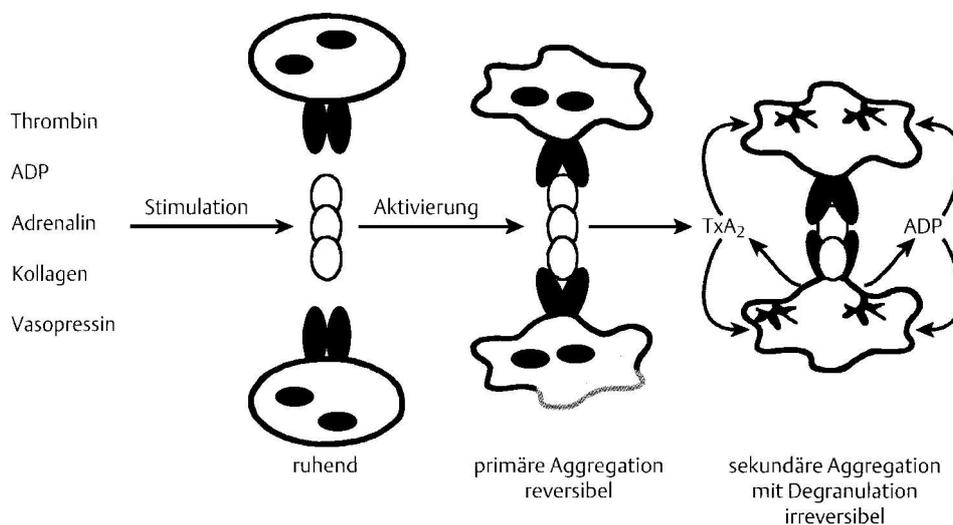


Abb.12 Schematische Darstellung des Übergangs von Plättchen aus der Ruheform in die Formen der reversiblen und irreversiblen Aggregate (Gawaz, 1999)

Nur stimulierte GPIIb-IIIa-Rezeptoren können gelöste Adhäsivproteine binden. Dies gewährleistet, dass unter zirkulierenden Thrombozyten in Ruhebedingung keine Aggregation stattfinden kann. Jedoch können aktivierte Thrombozyten über diesen aktivierten GPIIb-IIIa-Rezeptor mit Hilfe der Fibrinogenbrückenbildung mit Thrombozyten, die sich noch im Ruhezustand befinden, aggregieren (Gawaz et al., 1991, Lüscher & Weber, 1993, Ruggeri, 1993, Ruggeri, 1995, z.n. Scharf, 1997). Letztere erkennen rezeptorgebundenes Fibrinogen auf der Oberfläche aktivierter Thrombozyten oder adsorbiertes Fibrinogen, wie es an Gefäßwandläsionen vorkommt, und binden daran über ihren GPIIb-IIIa-Rezeptor (siehe Abbildung 4) (Shattil, 1993, Shattil, 1995, z.n. Scharf, 1997). Dies bezeichnet man als die primäre, reversible Phase der Aggregation. Nach Degranulation der Plättchen wird die Fibrinogenbindung durch einige Granulationsprodukte wie ADP, 5-HT und Thromboxan A₂ verfestigt (Camacho & Dimsdale, 2000). Hier handelt es sich um die sekundäre, irreversible Aggregation (siehe Abbildung 12).

In der folgenden Tabelle 7 findet sich eine Auflistung der aggregationsfördernden Substanzen.

Tab.7 Aggregationsinduktoren (modifiziert nach Reuter, 1992 und Forth et al., 1996)

niedermolekulare Substanzen:

ADP
Adrenalin
Serotonin
PGH₂
PGG₂
Thromboxan A₂
Arachidonsäure
Plättchen-aktivierender Faktor
Calcium-Ionophore

proteolytische Enzyme:

Thrombin
Trypsin
Schlangengifte
Kathepsin

partikuläre und makromolekuläre Substanzen:

Immunkomplexe
aggregiertes IgG
Kaolin
Latexpartikel
Endotoxin
Harnsäurekristalle
Heparin (insbesondere hochmolekulare Fraktionen)

1.1.3.6 Plättchensekretion

Die Plättchensekretion ist über eine Kontraktion mit Zentralisation der Speicherorganellen in Kombination mit einer Verschmelzung der Granula mit dem offenen kanalikulären System oder durch eine Verschmelzung der Granulamembran mit der Plasmamembran im Sinne einer Exozytose möglich (Scharf, 1997) (siehe Kapitel 1.1.1.2).

Nach der Bindung von aggregationsfördernden Substanzen (siehe Tabelle 7) an ihren Rezeptor auf der Thrombozytenmembran kommt es über einen kalziumabhängigen, ATP verbrauchenden Mechanismus zur Freisetzung von ADP, ATP, Kalzium, Serotonin u.a. aus den dichten Granula. Zudem werden PF4, β -TG, PDGF, Fibronectin, Fibrinogen, vWF, Thrombospondin u.a. aus den α -Granula und Hydrolaseinhaltsstoffe aus den Lysosomen sezerniert (siehe Tabelle 1). Abhängig von der intrazellulären Kalziumkonzentration geschieht dies zunächst bei den dichten Granula, dann den α -Granula und schliesslich bei den Lysosomen je nach Schwellenwert der entsprechenden Granula. Die Sekretionsprodukte bewirken eine Aktivierung und Rekrutierung von zirkulierenden Thrombozyten. Sie begünstigen die Fibrinbildung und damit die Konsolidierung des Thrombus. Bei der Fusion der Granulamembran mit der Zytoplasmamembran kommt es zu einer Inkorporation von Komponenten der Granulamembran in die Zytoplasmamembran. Dies führt u.a. zur Exposition des Glykoproteins GMP-140 (P-Selektin, CD62), das aus den α -Granula stammt und als Adhäsionsrezeptor fungiert. Das P-Selektin beeinflusst die Interaktion des aktivierten Thrombozyten mit neutrophilen Granulozyten und Monozyten (Ware & Collier, 1995, z.n. Scharf, 1997) (siehe Abbildung 2).

Über die freigesetzten Plättcheninhaltsstoffe Serotonin, ADP und Kalzium sowie Thrombin und eine höhere Kollagenkonzentration wird die Phospholipase A₂ auf der Thrombozytenmembran aktiviert und der Arachidonsäurestoffwechsel initiiert, der schliesslich in der Freisetzung von Thromboxan A₂ resultiert (siehe Kapitel 1.1.2.2.1 und 1.1.3.1.1) (Reuter, 1992). Dieses stimuliert zusammen mit dem durch die Proteinkinase C phosphorylierten intrazellulären Protein P47 und mit dem durch die „myosin light chain kinase“ (MLCK) kalziumabhängig phosphorylierten „myosin light chain“ (MCL) die Plättchensekretion (siehe Abbildung 4).

Die Sekretion kann auch ohne vorherige Aggregation direkt über eine Stimulation durch Thrombin, Kollagen und geringfügig auch PAF erfolgen.

Aus der Vielzahl der sezernierten Stoffe ergibt sich die Bedeutung des Thrombozyten für unterschiedliche Prozesse wie Aggregation, Adhäsion, Koagulation, Vasokonstriktion, Proliferation und Entzündungsreaktionen (siehe Abbildung 13).

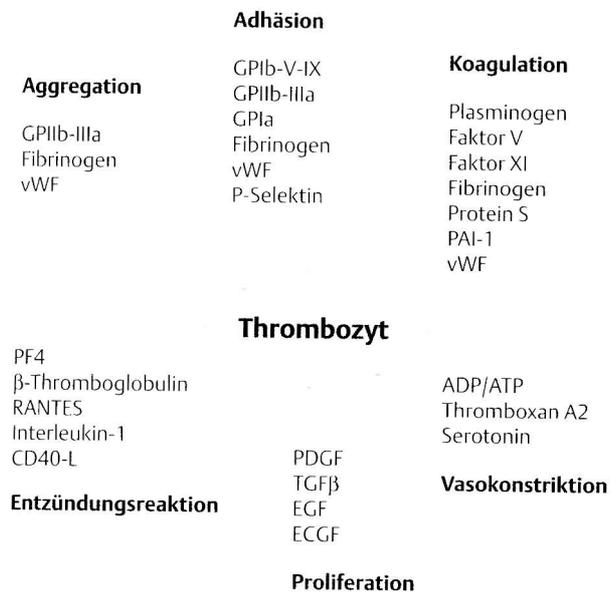


Abb.13 Interaktion von Blutplättchen unter Berücksichtigung der freigesetzten Stoffe und der Thrombozytenrezeptoren (Gawaz, 1999)

PAI-1: Plasminogen-Aktivator-Inhibitor-1, PDGF: platelet derived growth factor, TGF β : transforming growth factor β , EGF: epidermal growth factor, ECGF: endothelial cell growth factor, PF4: Plättchenfaktor 4, RANTES: regulated upon activation, normal T-cell expressed and secreted

1.2 Stress

In der aktuellen Forschung sind vielfältige Theorien und Operationalisierungen von Stress geläufig, so dass nur schwer eine einheitliche Konzeptualisierung und Vergleichbarkeit erreicht werden kann. Interdisziplinäre und multidimensionale Ansätze in der Stressforschung im Bereich der Psychologie, Biologie, Endokrinologie, Medizin und Psychoneuroimmunologie sind nötig, um zu einem grundlegenden Verständnis der zugrundeliegenden Prozessmechanismen von Stress zu gelangen.

In einem kurzen Überblick werden im Folgenden die wichtigsten Stresstheorien dargestellt werden.

1.2.1 Unterschiedliche Stressmodelle

Nach Mason (1975) lassen sich die Stresskonzepte in drei Klassen einteilen.

1.2.1.1 Stimulus-Konzepte

Hier wird Stress durch Umgebungsbedingungen definiert. Aus diesem Ansatz heraus entwickeln sich Klassifizierungen von Stressoren (Holmes & Rahe, 1967; Lazarus & Folkman, 1989; Janke, 1974; Margraf, Schneider & Ehlers, 1991). Die unterschiedliche Differenzierung der Stimuli und deren grosse Anzahl im Mensch- und Tierexperiment bedingt einen geringen Standardisierungsgrad, der die Vergleichbarkeit dieser verschiedenen Stimuli beeinträchtigt.

1.2.1.2 Reaktions-Konzepte

Sie definieren Stress über die Reaktion eines Organismus beziehungsweise über das Verhalten einer Person.

Der aus Ungarn gebürtige Endokrinologe Selye (1936, 1946) definiert Stress als Auslöser eines „Allgemeinen Anpassungssyndroms“ (ASS). Dabei manifestiert sich Stress als unspezifische physiologische Reaktion des Organismus auf verschiedene Reize.

Die Anpassungsreaktion läuft nach Selye in drei Phasen, die sich in die Alarmreaktion, in das Stadium der Resistenz und in das Stadium der Erschöpfung aufgliedert.

Mason (1975) dagegen postuliert ein stressspezifisches Hormonreaktionsmuster.

1.2.1.3 Interaktionsmodelle

Stress wird als Wechselwirkung zwischen einer Person beziehungsweise einem Organismus und der Umwelt beziehungsweise einem Stimulus gesehen.

Ein wichtiger Vertreter dieser Gruppe ist der kognitiv-transaktionale Ansatz von Lazarus (1966). Die Person führt mehrere kognitive Einschätzungen der aktuellen Situation durch.

In der primären Bewertung prüft die Person die subjektive Bedeutsamkeit der Anforderung bezüglich Bedrohlichkeit oder Nichtbedrohlichkeit.

In einer sekundären Bewertung werden die Ressourcen zur Bewältigung der Anforderung beurteilt. Zur Stressbewältigung dienen laut Lazarus vier verschiedene Bewältigungsarten: Informationssuche, direkte Handlung, Unterdrückung von Handlungen und intrapsychische Prozesse. Nach deren Anwendung kommt es zu einer Neubewertung der Situation. Heute bezeichnet Lazarus seine Theorie als „cognitive-motivational-relational theory“. Motivational bedeutet dabei, dass Handeln, Fühlen und Denken generiert werden (Lazarus, 1991).

Um Erkenntnisse in der Stressforschung gewinnen zu können, ist die Operationalisierung eines Stressors mit hoher Standardisierung und Validität nötig.

Einen solchen Stressor stellt das Paradigma der öffentlichen Rede dar.

1.2.2 Das Paradigma der öffentlichen Rede

Das Paradigma der öffentlichen Rede (Public speaking) wird in der Stressforschung häufig angewendet und hat sich als experimentelle Belastungssituation bewährt.

Öffentliches Sprechen induziert Selbstaufmerksamkeit und dadurch soziale Ängste (Schwarzer, 1993). Die emotionalen und inhaltlichen Anforderungen sind dabei umso grösser, je mehr die Aufgabe das eigene Selbst betrifft (Ego-Involvement). Durch die Beteiligung der Öffentlichkeit und den nicht genau bekannten Leistungsstandards des bewertenden Publikums kommt es zu einer Selbstwertbedrohung und einem hohen Mass an Situationsunsicherheit (Hamilton, 1975; Sarason, 1975).

Zum ersten mal wird das Paradigma der öffentlichen Rede von Janke 1977 experimentell genutzt (Erdmann et al., 1984) und ist seitdem mehrfach variiert worden.

Zur Variation der Sprechangst sind heute verschiedene Experimental- und Kontrollbedingungen beim öffentlichen Sprechen geläufig, die in Abbildung 14 dargestellt werden.

Public speaking hat sich in vielen Untersuchungen als sehr intensiver Stressstimulus u.a. wegen der damit verbundenen Selbstaufmerksamkeit und Selbstwertbedrohung erwiesen und führt sowohl auf physiologischer Ebene (Herzfrequenz, Blutdruck, elektrodermale Spontanaktivität u.a.) (Bassett et al., 1987, Baumann et al., 1992, Boucsein & Wendt-Suhl, 1980, Erdmann et al., 1984, Kirschbaum et al., 1993a; Kirschbaum et al., 1993b, Matthews et al., 1995), auf endokrinologischer Ebene (siehe Kapitel 1.2.3) als auch auf psychischer Ebene (Erregung, Angst und Ärger, Reduktion der Selbstsicherheit, Beeinträchtigung des Wohlbe-

findens) zu deutlichen Reaktionen (Börgens, 1986, Kallus, 1992, z.n. Rohrman, 1998, Baumann et al., 1992, Boucsin & Wendt-Suhl, 1980, Erdmann, 1983).

Starke Sprechangst „Rede mit Publikums-Öffentlichkeit“: Die Probanden werden angewiesen, nach einer Vorbereitungszeit zu einem vorgegebenen Thema eine freie Rede zu halten, die über eine Videoanlage in einen Nebenraum übertragen und von einem dort anwesenden Expertengremium nach inhaltlichen und formalen Kriterien beurteilt werde; das „Publikum“ wird über die Einspielung eines Videofilms simuliert.

Mässige Sprechangst „Rede mit Video-Öffentlichkeit“: Gegenüber der ursprünglichen Variante entfällt die Simulation des Publikums. Ankündigt wird eine Videoaufnahme zwecks späterer Beurteilung durch Experten.

Keine Sprechangst „Rede ohne Öffentlichkeit“: Gegenüber der vorherigen Variante entfällt die Videoaufnahme und Ankündigung der Beurteilung nach inhaltlichen und formalen Kriterien.

Keine Sprechangst „ohne Rede“: Die Probanden werden angewiesen, eine stichwortartige, schriftliche Stellungnahme zum Thema abzugeben.

Abb.14 Experimental- und Kontrollbedingungen in Untersuchungen mit öffentlichem Sprechen aus Erdmann & Voigt (1995)

Das Paradigma des Public speaking zeichnet sich durch eine hohe Standardisierung und ökologische Validität aus.

Aufgrund der impliziten Bewertungsangst, der emotionalen Beschaffenheit der Redethemen und der Anforderung, die Kontrolle vor einem tatsächlichen oder vorgetäuschten Publikum zu behalten, entspricht das Paradigma der öffentlichen Rede eher den Stresssituationen des alltäglichen Lebens als die nur kognitiven oder psychomotorischen Stressoren (Al'Absi et al., 1997, Gerritsen et al., 1996). Ferner ist es laut Erdmann et al. (1984) dank der ausreichenden Dauer (nachweisbare substantielle Veränderungen über wenige Minuten hinaus), Breite (generalisierte Stressreaktion in vielen Parametern) und Intensität (statistisch signifikante Erhöhungen der Aktivierung) der Veränderungen als Stressinduktor geeignet. Die Stresssituation setzt sich aus einer emotionalen und einer kognitiven Belastungskomponente zusammen, die in der Antizipationsphase dadurch aufgetrennt werden kann, dass das Thema der Rede erst unmittelbar vor Redebeginn bekannt gegeben wird, so dass die

Antizipationsphase nur durch die emotionale Belastung definiert ist. Dadurch ist eine Trennung zwischen Angst in der Antizipationsphase und Leistungsbeanspruchung in der Redephase möglich. Dies ist daher von Bedeutung, weil die Leistungsbeanspruchung zu einer Aktivierung des sympatho-adrenalen Systems, die Angst jedoch eher zu einer Aktivierung des Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-Systems (HHN-System) führt (siehe Kapitel 1.2.3).

Die stärksten Stressreaktionen werden unter der Bedingung „Rede mit Publikumsöffentlichkeit“ erzielt.

1.2.3 Endokrinologische Veränderungen unter öffentlicher Rede

In mehreren Untersuchungen wird bereits berichtet, dass Public speaking zu endokrinen Veränderungen führt. Tabelle 8 gibt einen Überblick darüber.

Tab.8 Zusammenfassung der endokrinen Veränderungen unter dem Paradigma des Public speaking

ACTH: adrenokortikotropes Hormon, STH: Somatotropes Hormon, PS: Public speaking, AP: Antizipationsphase, *: Speichel, **: Urin, ↑: Zunahme, ↓: Abnahme, ↔: keine Veränderung

Messzeitpunkt	Kortisol	ACTH	Prolaktin	STH	Adrenalin	Noradrenalin	Quelle
nach PS					↔	↑	Taggart et al., 1973
unmittelbar vor PS					↑	↑	Levine et al., 1985
3 Minuten nach Beginn der Rede ;					↑	↑	Dimsdale & Moss, 1980b
15 Minuten nach Beginn der Rede					↔	↑	
vor der Rede; nach Abschluss der Rede	↑		↔	↔	↑ ↑	↑ ↑	Bolm-Audorff et al., 1986
nach PS und Kopfrechnen	↑	↑	↑	↑			Kirschbaum et al., 1993
nach PS	↑	↑					Al'Absi et al., 1997

<i>Messzeitpunkt</i>	<i>Kortisol</i>	<i>ACTH</i>	<i>Prolaktin</i>	<i>STH</i>	<i>Adrenalin</i>	<i>Noradrenalin</i>	<i>Quelle</i>
vor Beginn der Rede		↑	↑?		↑	↑	Voigt, 1994, z.n.
während Rede					↓	↑	Hennig, 2000
nach Rede	↑						
vor PS	↑*					↔	Bassett et al., 1987
nach PS	↑**				↑**	↔	
nach PS	↑		↑				Gerritsen et al., 1996
20 Minuten nach Rede	↑						Unali, 1996
nach PS	↑				↑	↑	Hennig, 2000
nach PS	↑						Rohrmann, 1998

Fasst man diese Ergebnisse zusammen, wird unter Public speaking sowohl das sympatho-adrenale System als auch die Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-Achse aktiviert. Unmittelbar vor dem Public speaking kommt es zunächst zu einem starken Anstieg des Adrenalins (Voigt, 1994, z.n. Hennig, 2000, Bassett et al., 1987, Levine et al., 1985), und einem weniger starken Anstieg des Noradrenalins (Dimsdale & Moss, 1980b). Bereits während der Rede sinkt dieser Adrenalinspiegel jedoch in einigen Untersuchungen wieder ab (Voigt, 1994, z.n. Hennig, 2000, Dimsdale & Moss, 1980b, Taggart et al., 1973). Nach der öffentlichen Rede ist teilweise nur noch ein erhöhter Noradrenalinspiegel feststellbar (Taggart et al., 1973). Adrenalin scheint weitaus sensitiver hinsichtlich der Schwankungen in der emotionalen Erregung während des Public speaking zu sein (Dimsdale & Moss, 1980a,b, Bolm-Audorff, et al., 1986). Die Aktivierung des sympatho-adrenalen Systems wird auch durch eine Tachykardie während der Minute vor und in der ersten Minute der Rede deutlich (Moss & Wynar, 1970).

Abweichend von diesem Schema findet sich bei Bassett et al. (1987) kein Anstieg des Noradrenalins vor beziehungsweise nach der öffentlichen Rede und bei den Untersuchungen von Bolm-Audorff et al. (1986) auch nach Abschluss der Rede eine deutlich erhöhte Adrenalinkonzentration. Bei der Untersuchung von Hennig (2000) am zum Teil gleichen Kollektiv wie in der vorliegenden Studie sind nach der Rede deutliche Anstiege in der Konzentration von Adrenalin und Noradrenalin nachweisbar, die innerhalb von 20 Minuten wieder die Ausgangswerte erreichen. Dabei kommt es im Gegensatz zu den oben erwähnten

Studien zu einer stärkeren Noradrenalinausschüttung im Vergleich zur Adrenalinausschüttung.

Bereits zum Zeitpunkt der Baselinemessung zeigen sich bei Bassett et al. (1987) ebenso wie bei Gerritsen et al. (1996) erhöhte Werte im Kortisolspiegel, Prolaktin und β -Endorphin, die nach der öffentlichen Rede einen weiteren Anstieg aufwiesen. Bassett et al. (1987) beobachten auch für das sympathische Nervensystem, dass bereits vor Beginn der Stresssituation mit Public speaking der Noradrenalin /Adrenalin Quotient erniedrigt ist. Diese Befunde deuten daraufhin, dass bereits zum Zeitpunkt der Baselinemessung das Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-System und das sympatho-adrenerge System aktiviert sind. Auch Studien von Spielberger et al. (1973, z.n. nach Fleischman et al., 1976), Davis et al. (1962, z.n. Fleischman et al., 1976) und Bernstein & Small (1951, z.n. Fleischman et al., 1976) weisen auf die biologische Signifikanz von antizipiertem Stress hin. Fleischman et al. (1976) finden signifikante Veränderungen der Plättchenfunktionen im Sinne einer erhöhten Aggregabilität während der Antizipation einer Operation. Mason et al. (1973) beobachten eine signifikante Erhöhung von Kortisol und Noradrenalin 20 Minuten vor einer anstrengenden körperlichen Betätigung.

Bezüglich der Ausschüttung des adrenokortikotropen Hormons (ACTH) gibt es Befunde, die darauf hinweisen, dass bereits vor Beginn der Rede (Voigt, 1994, z.n. Hennig, 2000) oder unmittelbar nach der Antizipationsphase ACTH ausgeschüttet wird. May (1989, z.n. Hennig, 2000) dokumentiert, dass die Konzentration von ACTH bereits während der Rede wieder abfällt.

Al'Absi et al. (1997) stellen fest, dass Public speaking ein stärkerer Aktivator der HHN-Achse ist als Kopfrechenaufgaben (ACTH- und Kortisol-Anstieg).

Betrachtet man das Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-System, so kommt es kurz nach Stimulierung des Sympathikus mit Adrenalin- und /oder Noradrenalinausschüttung zu einer Aktivierung der HHN-Achse. Bereits vor Public speaking weisen Bassett et al. (1987) Anstiege im Kortisol im Speichel beziehungsweise Gerritsen et al. (1996) eine erhöhte Baseline hinsichtlich des Kortisols im Serum nach. Alle übrigen Autoren finden signifikante Erhöhungen nach Abschluss der Rede (Voigt, 1994, z.n. Hennig, 2000, Bolm-Audorff et al., 1986, Kirschbaum et al., 1993a, Al'Absi et al., 1997, May, 1989, z.n. Hennig, 2000, Gerritsen et al., 1996, Unali, 1996), sowie den maximalen Kortisolanstieg unmittelbar nach der Rede (Kirschbaum et al., 1993a), beziehungsweise 20 Minuten nach der öffentlichen Rede (Hennig, 2000, Laskowski, 1997) .

Eine Übersicht über eine mögliche zeitliche Abfolge der Stresshormonausschüttungen gibt Abbildung 15.

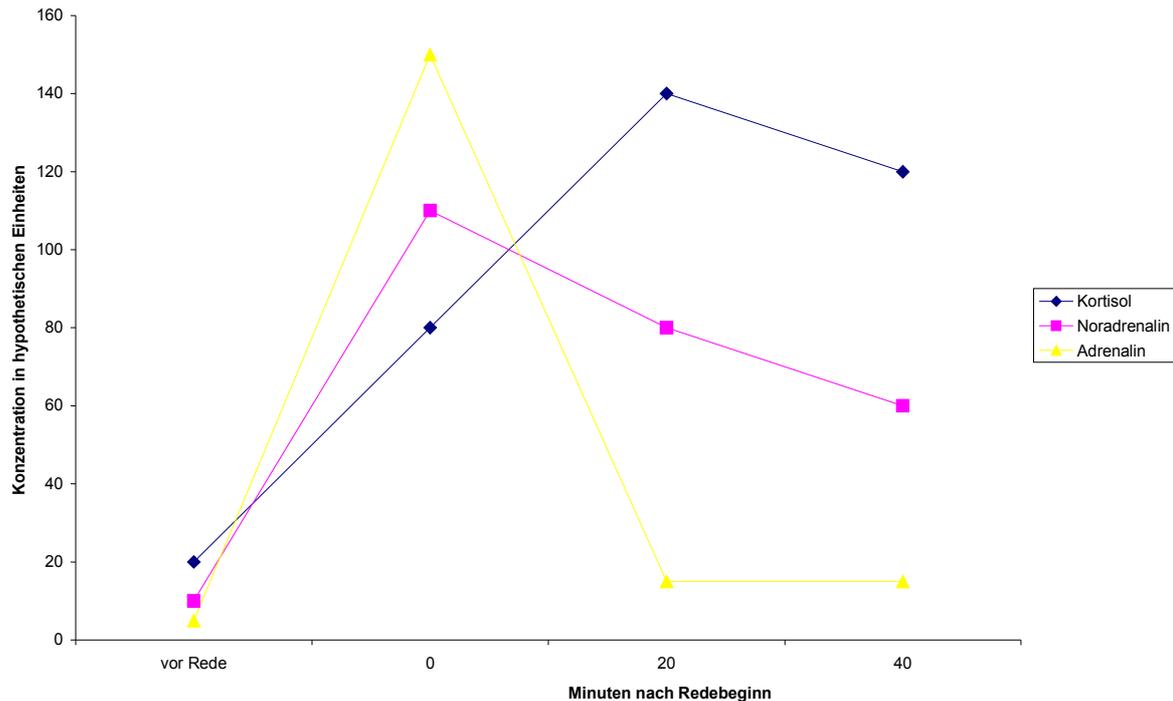


Abb.15 Hypothetische zeitliche Abfolge der Stresshormonausschüttung unter dem Paradigma der öffentlichen Rede (modifiziert nach Hennig, 2000)

Voigt macht 1994 aufschlussreiche Beobachtungen bei mehrmaliger Stressexposition mit öffentlicher Rede (Hennig, 2000). Nach erstmaligem Public speaking zeigt sich ein Anstieg im Kortisol, ACTH, Prolaktin, Adrenalin und Noradrenalin. Bei wiederholten Public speaking-Bedingungen kommt es lediglich zu einer erhöhten Katecholaminantwort. Die Werte von Kortisol, ACTH und Prolaktin bleiben hingegen unbeeinflusst. Zu ähnlichen Ergebnissen gelangen auch Bassett & Cairncross (1977, z.n. Bassett et al., 1987). Erdmann & Voigt (1995) schliessen daraus, dass die HHN-Achse eher auf emotionale Faktoren wie Angst oder Situationsunsicherheit reagiere (Rubin et al., 1969, Rahe et al., 1972, Miller et al., 1970 und Holmes et al., 1967, z.n. Rahe et al., 1974), die bei wiederholter Darbietung regredient seien. Die Fähigkeit von neuartigen Ereignissen, als psychologischer Stimulus das HHN-System und das sympatho-adrenale System zu aktivieren, ist bereits in vielen Studien beschrieben (Mason et al., 1968, z.n. Mason et al., 1973). Die Aktivierung des sympatho-adrenalen Systems steht dagegen in Zusammenhang mit der Mobilisierung von Energiereserven zur Bewältigung der Aufgabe und die kognitive Belastung durch die Vorbereitung einer Rede. Adrenalin sei eher assoziiert mit psychischer Anstrengung, Noradrenalin eher mit physischen Anstrengungen (Fibiger et al., 1984, z.n. Bassett et al.,

1987). Dies erkläre den Anstieg des Adrenalins in der Antizipationsphase mit Maximum vor Beginn der Rede und dessen Rückgang bereits während der Rede wohingegen Noradrenalin in der Redephase weiter ansteigt. Auch die Plättchenaggregation ist nach mehrmaliger Antizipation der Stressbedingung geringer (Fleischman et al., 1976).

In Einklang mit diesen Thesen stehen auch die Befunde von May (1989, z.n. Hennig, 2000), der ebenfalls eine verminderte Kortisol- und ACTH-Reaktion nach mehrmaligem Public speaking beobachtet. Die ACTH-Konzentration steigt zwar nach der Antizipationsphase an, fällt dann aber während der Rede bereits wieder ab. Das weist ebenfalls darauf hin, dass die HHN-Achse durch die Angst-induzierende Wirkung der Antizipationsphase und die emotionale Belastung der antizipierten öffentlichen Darbietung und Bewertung der Rede aktiviert wird.

Auch die endokrinologischen Parameter sprechen somit für die Unterteilung des Paradigmas der öffentlichen Rede mit Antizipationsphase in eine emotionale Belastungssituation und in eine Leistungssituation mit unterschiedlichen endokrinologischen Reaktionsweisen.

Darüberhinaus stellen Gerritsen et al. (1996) keine Veränderungen im Vasopressinspiegel nach öffentlicher Rede fest.

Bassett et al. (1987) können keine Änderung im Dopaminspiegel vor und nach der öffentlichen Rede nachweisen. Dies stimmt mit Befunden überein, dass der Dopaminspiegel eher unter körperlicher Aktivität ansteigt und somit bei diesem psychosozialen Stressor kein Anstieg zu erwarten ist. (Fibiger & Singer, 1984).

1.2.4 Stressbedingte Veränderungen der Thrombozyten

Stressoren aus der Umwelt einer Person haben nachgewiesenermassen einen Einfluss auf verschiedene Thrombozytenparameter wie Aggregation, Thrombozytenanzahl, MPV und Blutgerinnung (Thaulow et al., 1991, z.n. Mundal & Rostrup, 1996, Zucker & Nachmias, 1985, Kaplan & Owen, 1986, z.n. Mundal & Rostrup, 1996, Ludlam, 1994, Karpatkin, 1978a,b). Die Verbindung zwischen sympatho-adrenaler Aktivierung, die sich in dem Spiegel der zirkulierenden Katecholamine äussert (Dimsdale & Moss, 1980a,b), und diesen Thrombozytenparametern ist bereits vielfach nachgewiesen (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, 1978, Arkel, 1977).

Da in Stresssituationen auch Kortisol freigesetzt wird, liegt es nahe, auch dessen Einfluss auf diese Thrombozytenparameter genauer zu analysieren.

Die Rolle der Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-Achse und dabei insbesondere die Rolle des Kortisols bei stressbedingten Veränderungen der Thrombozytenanzahl und des MPVs unter Redestress ist bislang nicht ausreichend untersucht. Es gibt keine Studie, die den Einfluss des Kortisols während, beziehungsweise nach einer öffentlichen Rede auf verschiedene Thrombozytenparameter zum Thema hat und nur wenige Untersuchungen, die sich mit den Auswirkungen von Public speaking auf Thrombozyten befassen. Folglich muss hier über Analogschlüsse aus Untersuchungen mit anderen Stressparadigmen, die Thrombozytenparameter ermittelt haben, beziehungsweise über die Wirkung von Kortisol auf Thrombozyten gearbeitet werden.

Im Folgenden wird eine Übersicht über stressbedingte Veränderungen der Thrombozyten unter den verschiedensten psychischen Stressbedingungen gegeben. Die entsprechenden Ergebnisse sind sehr inkonsistent, da sehr unterschiedliche Stressoren und auch sehr unterschiedliche Arten und Zeiterfassungen der abhängigen Variablen vorgenommen werden. Die Darstellung erhebt allerdings nicht den Anspruch auf Vollständigkeit, sondern dient lediglich dem Überblick über die Heterogenität der verwendeten Stressinduktionen, den jeweils erhobenen Thrombozytenparametern, des Untersuchungskollektivs und der dementsprechend differierenden Ergebnisse.

1.2.4.1 Aggregation von Thrombozyten

Methodisch lassen sich verschiedene Herangehensweisen unterscheiden, wie die Rolle von psychosozialen Faktoren bei der Plättchenaggregation bei Menschen in der Literatur bislang untersucht wird (Kamarck & Jennings, 1991).

Zunächst kann bei Probanden während stresshafter Ereignisse kontinuierlich durch ein Filtrationssystem die Aggregabilität von Blutproben bestimmt werden. Dieses Verfahren bezeichnet man als **Filtragometrie**.

Hier finden sich inkonsistente Ergebnisse. Fleischman, Bierenbaum und Stier (1976) berichten über eine erhöhte Aggregabilität vor einer Einweisungsuntersuchung bei Patienten. Nach der Operation ist die Aggregabilität zwar gegenüber der Einweisungssituation erniedrigt, jedoch im Vergleich zur unmittelbar präoperativen Bedingung nur tendenziell erhöht.

Demgegenüber weisen Larsson et al. (1989a) eine erhöhte Aggregabilität nach dem „colour word conflict test“ (CWCT) im Vergleich zur Ausgangsmessung nach (siehe Tabelle 9).

Eine weitere methodische Variante ist die Bestimmung der Plättchenaggregation nach **Stimulation mit Plättchenagonisten** (zum Beispiel Adenosindiphosphat, Adrenalin usw.) in vitro. Gordon et al. (1973) finden eine vermehrte Aggregation nach Adenosindiphosphat bei Probanden während einer medizinischen Untersuchung.

Levine et al. (1985) können ähnlich Ergebnisse nach einer öffentlichen Rede nachweisen. Im Gegensatz dazu stehen die Ergebnisse von O'Brien et al. (1972) und Haft & Arkel (1976), die nach einer Operation beziehungsweise nach einer öffentlichen Rede eine verminderte Plättchenaggregation in vitro feststellen. Als Erklärung wird hierfür eine Art Refraktärzeit nach Exposition auf einen Stressor angeführt, was jedoch nicht definitiv bewiesen werden kann (Arkel et al., 1977) (siehe Tabelle 9).

Die dritte Form der Untersuchungen bezieht sich auf die Messung der Konzentration der **Plättchensekretionsprodukte** im Blutkreislauf. Auch hier gibt es widersprüchliche Ergebnisse. Eine Reihe von Untersuchungen können eine Zunahme der Konzentration der Plättchensekretionsprodukte β -Thromboglobulin (β -TG), PF-4, ADP oder Thromboxan B₂ (TxB₂) nach, beziehungsweise während öffentlicher Rede, „colour word conflict test“, angstinduzierendem Film, arithmetischer Aufgabe, Kältestress, insulininduzierter Hypoglykämie, Adrenalininfusion, Examensstress und Operationsstress nachweisen (Levine et al., 1985, Arkel et al., 1977, Malkoff et al., 1993, Naesh et al., 1993, Patterson et al., 1994, Tomoda et al., 1999, Grignani et al., 1992, Patterson et al., 1995, Trovati et al., 1986, Mest et al., 1982, Naesh et al., 1985, Musumeci et al., 1987).

Im Gegensatz dazu finden Haft & Arkel (1976) eine Verminderung des ADP nach öffentlicher Rede und Maiello et al. (1988) eine Verminderung des β -TG nach dem „hand cold pressor test“ bei diabetischen Patienten. Andere Autoren weisen keine Veränderungen des β -TG oder PF-4 während beziehungsweise nach CWCT oder Lärmstress nach (Larsson et al., 1989b, Naesh et al., 1993, Andrén et al., 1983, Naesh et al., 1985). Naesh et al. (1985) dokumentieren perioperativ einen Anstieg im β -TG und TxB₂ mit einer postoperativen Normalisierung sowie eine postoperativ erhöhte Aggregabilität (siehe Tabelle 9).

Die Ergebnisse der Untersuchungen bezüglich des Einflusses von psychologischem Stress auf die Thrombozytenaktivierung sind nicht nur innerhalb der verschiedenen Untersuchungsmethoden, sondern auch zum Teil innerhalb der einzelnen verwendeten Stressinduktionen inkonsistent.

So stellen Levine et al. (1985) unter dem Stress einer **öffentlichen Rede** Zeichen einer Thrombozytenaktivierung im Sinne einer Erhöhung der Sekretionsprodukte fest.

Sie beobachten eine erhöhte Konzentration von β -TG und PF4 fünf Tage nach dem Public speaking im Plasma in Assoziation mit erhöhten Konzentrationen von Katecholaminen. Die Thrombozytenanzahl ist unverändert. Problematisch an dieser Untersuchung ist jedoch, dass die Konzentration von β -TG, PF4 im Plasma und die Thrombozytenanzahl erst fünf Tage nach der öffentlichen Rede untersucht werden und die unmittelbaren Effekte des Public speaking damit ausser Acht bleiben. Umso erstaunlicher ist, dass noch fünf Tage nach der öffentlichen Rede die Konzentration von PF4 und β -TG erhöht sind.

Im Gegensatz dazu finden Haft & Arkel (1976) zehn Minuten nach einem Vortrag bei medizinischem Personal eine verminderte Plättchenaggregabilität. Kontrovers sind auch die Ergebnisse von Arkel et al. (1977), die nach einer öffentlichen Rede nicht eine wie bei der Freisetzungsreaktion unter Stress zu erwartende Reduktion, sondern eine erhöhte Konzentration von ADP und ATP in den Thrombozyten feststellen. In der zweiten Phase der Aggregation zeigt sich eine verminderte Aggregabilität nach Adrenalin und ADP. Sie führen dies auf die Ausschüttung von insgesamt jüngeren Plättchen, die einen höheren ATP-Gehalt aufwiesen, zurück. Dies könnte dann auch die Erhöhung der Thrombozytenanzahl nach der öffentlichen Rede erklären.

Einheitlich sind die Ergebnisse bezüglich der Anzeichen einer Thrombozytenaktivierung beim Insulintoleranztest und unter Adrenalininfusion.

Mentaler Stress im Sinne von Kopfrechnen bewirkt nach den Ergebnissen von Patterson et al. (1995) und Grignani et al. (1992) zwar eine Plättchenaktivierung. Bei Tomoda (1999) und auch bei Grignani et al. (1992) gilt dies jedoch nicht für Gesunde, sondern lediglich für Probanden mit essentieller Hypertonie. Bei Grignani et al. (1992) werden bei gesunden Probanden im Vergleich zu Patienten nach einem Herzinfarkt geringere Anstiege der Thrombozytenaggregation gefunden. Die Änderungen der Thrombozytenaggregation gehen einher mit einem Anstieg des Adrenalins.

Differentielle Ergebnisse liegen auch für den „colour word conflict test“ (CWCT) vor. Larsson et al. (1989b) berichten über keine Veränderungen der β -TG- und PF-4-Ausschüttung. Es ist jedoch eine erhöhte Plättchenaggregabilität feststellbar, die auch unter Adrenalininfusion replizierbar ist. Naesh et al. (1993) hingegen finden nach dem CWCT lediglich einen erhöhten β -TG-Spiegel und eine verminderte Aggregabilität.

Interessant sind auch Untersuchungsergebnisse, die einen Zusammenhang zwischen Persönlichkeitsvariablen und der Dauer der Plättchenaktivierung feststellen.

Nach in vitro-Gabe von Adrenalin zeigen die Probanden mit einem sozial adäquaten Verhalten, Dominanz, mit reifer Ich-Entwicklung und weniger offener Angst eine verlängerte Plättchenaggregation (Baltrusch et al., 1990).

Die folgende Tabelle 9 bietet eine zusammenfassende Darstellung einzelner Untersuchungsergebnisse hinsichtlich der Veränderungen verschiedener Thrombozytenparameter unter Stress. Die Veränderung der Thrombozytenanzahl für unterschiedliche Stressarten wird nochmals genauer in Tabelle 10 im Kapitel 1.2.4.2 erläutert.

Tab.9 Stressbedingte Veränderungen unterschiedlicher Thrombozytenparameter

Pbn: Probanden, β -TG: β -Thromboglobulin, PF4: Plättchenfaktor 4, ADP: Adenosindiphosphat, TxB₂:Thromboxan B₂, TZ: Thrombozytenanzahl, MPV: mittleres Plättchenvolumen, Aggr: Aggregabilität, Bluz:Blutungszeit, CWCT: colour word conflict test, \uparrow : Zunahme, \downarrow : Abnahme, \leftrightarrow : keine Veränderung, (\uparrow): nicht signifikante Zunahme,

Stressor	Pbn	β -TG	PF-4	ADP	TxB ₂	TZ	MPV	Aggr	Bluz	Quelle
akuter Stress										
Public speaking	medizin. Personal	\uparrow	\uparrow			\leftrightarrow		\uparrow		Levine et al., 1985
Public speaking	medizin. Personal							\downarrow		Haft & Arkel, 1976
Public speaking	medizin. Personal			\uparrow		\uparrow		\downarrow		Arkel et al., 1977
CWCT	Gesunde		\uparrow	\uparrow						Malkoff et al., 1993 Patterson et al., 1994
CWCT	Gesunde und Hypertensive	\uparrow								Musumeci et al., 1987
CWCT	Gesunde	\leftrightarrow	\leftrightarrow					\uparrow		Larsson et al., 1989b
während CWCT	Gesunde	\leftrightarrow	\leftrightarrow					\leftrightarrow		Naesh et al., 1993
nach CWCT	Gesunde	\uparrow						\downarrow		
Operationsfilm	Gesunde		\uparrow							Patterson et al., 1994
arithmetische Aufgabe	Gesunde	\uparrow	\uparrow							Patterson et al., 1995
arithmetische Aufgabe	Gesunde inform. uninform.	(\uparrow) ($\uparrow\uparrow$)				\uparrow $\uparrow\uparrow$	\leftrightarrow \leftrightarrow			Mundal & Rostrup, 1996
arithmetische Aufgabe	Gesunde Ess.Hypertoniker	\leftrightarrow \uparrow						\leftrightarrow \uparrow		Tomoda et al., 1999
arithmetische Aufgabe	Pat. nach Infarkt				\uparrow			\uparrow		Grignani et al., 1992
Examensstress	Medizinstudenten					\downarrow		\uparrow		Mest et al., 1982
Kältestress	Gesunde	\uparrow	\uparrow							Patterson et al., 1995
Kältestress	Gesunde					\uparrow	\downarrow			Opper et al., 1995
“hand cold pressor test”	KHK-Patienten	\uparrow								Fitchett et al., 1983
“hand cold pressor test”	Diabetiker	\downarrow								Maiello et al., 1988

<i>Stressor</i>	<i>Pbn</i>	<i>β-TG</i>	<i>PF-4</i>	<i>ADP</i>	<i>TxB₂</i>	<i>TZ</i>	<i>MPV</i>	<i>Aggr</i>	<i>Bluz</i>	<i>Quelle</i>
“hand cold pressor test”	Gesunde inform. uninform.	↑ ↑↑				↔ ↔	↔ ↔			Mundal & Rostrup, 1996
Lärm	Gesunde		↔			↔				Andrén et al., 1983
Operationsstress, perioperativ postoperativ	Patienten mit elektiver Cholezystektomie	↑ ↔			↑ ↔			↑		Naesh et al., 1985
Operationsstress, postoperativ	Patienten mit diversen OPs							↑ ↓		Fleischman et al., 1976
Operationsstress, postoperativ	Patienten mit Thorakotomie		↑			↔	↔	↓		O'Brien et al., 1972
medizin. Untersuchungen	Patienten mit diversen Erkrankungen					↔		↑		Gordon et al., 1973
Insulintoleranztest	Gesunde					(↑)	↑			Blandini et al., 1995
insulininduzierte Hypoglykämie	Gesunde	↑	↑			↑				Trovati et al., 1986
insulininduzierte Hypoglykämie	Diabetiker	↑								Monnier et al., 1984
insulininduzierte Hypoglykämie								↑		Hutton et al., 1979, z.n. Hutton et al., 1980
Adrenalininfusion	Gesunde	↑			↑	↑	↑	↑ (in vitro)		Larsson et al., 1989a
Adrenalin s.c./i.v.						↑		↑		Aster, 1966
Adrenalininfusion körperlicher Stress mentaler Stress	Gesunde							↑ ↑ (↑)		Wallen et al., 1999
körperlicher Stress	Gesunde							↓		Pegrum et al., 1967
chronischer Stress										
Typ-A-Verhalten	Gesunde							↑		Simpson et al., 1974, z.n. Fleischman et al., 1976
Typ-A-Verhalten und hohe Feindseligkeit	Gesunde								↓	Schonwetter et al., 1991
Typ-A-Verhalten und psychoemotionaler Stress	KHK-Patienten und Gesunde	↑								Markovitz et al., 1996

<i>Stressor</i>	<i>Pbn</i>	<i>β-TG</i>	<i>PF-4</i>	<i>ADP</i>	<i>TxB₂</i>	<i>TZ</i>	<i>MPV</i>	<i>Aggr</i>	<i>Bluz</i>	<i>Quelle</i>
prolongierter mentaler Stress	Gesunde	(↑)				↔	↔			Mundal & Rostrup, 1996
prolongierter mentaler Stress (erhöhte Arbeitslast)	Gesunde					↑		↑		Frimerman et al., 1997

Die unterschiedlichen Ergebnisse der zum Teil erhöhten, zum Teil erniedrigten Aggregation unter Stress werden mit verschiedenen Theorien erklärt. O'Brien et al. (1971) finden eine Resistenz von teilweise aggregierten Plättchen nach niedrigen Dosen von ADP auf höhere Dosen von ADP. Auch Haft & Arkel (1976) erklären ihre Ergebnisse mit einer verminderten Sensitivität der Plättchen auf die Adrenalin- oder Adrenalin- und ADP-induzierte Aggregation. Dies stimmt mit Beobachtungen der Refraktivität von Thrombozyten nach langen Operationen und mit der Beobachtung von Harbury & Schier (1974, z.n. Haft & Arkel, 1976) und Rozenberg & Holmsen (1968, z.n. Arkel et al. 1977) überein, dass Plättchen, die teilweise eine Freisetzungsreaktion durchgeführt haben, weniger empfindlich gegenüber aggregationsinduzierenden Substanzen sind. Man könnte also vermuten, dass Katecholamine, die während eines Stressors oder dessen Antizipation freigesetzt werden, die Plättchen durch die Freisetzungsreaktion weniger empfindlich auf aggregationsinduzierende Substanzen machen und somit eine verfälscht verminderte Aggregation nach dem Stressor vortäuschen. Dies wird auch von Mundal & Rostrup (1996) postuliert. Zusätzlich weisen sie auf die Möglichkeit hin, dass sowohl die α_2 -Rezeptoren auf Thrombozyten als auch die α -Rezeptoren an der Milz durch eine prolongierte Stresseinwirkung mit konsekutiver erhöhter Katecholaminkonzentration desensitiviert werden können und so die verminderte Thrombozytenaktivierung beziehungsweise Thrombozytenfreisetzung unter akutem mentalem Stress bei Probanden, die über einen vermeintlich erhöhten Bluthochdruck informiert wurden, erklärt werden kann. Möglicherweise ist dies ein protektiver Mechanismus, der verhindern soll, dass Plättchen nicht auf die unter Stress erhöhte Katecholaminsekretion mit unangemessener intravaskulärer Aggregation reagieren. Im Gegensatz zu den Ergebnissen von O'Brien et al. (1971) führen Gordon et al. (1973) die erhöhte Aggregabilität der Thrombozyten auf ADP vor und während medizinischer Untersuchungen auf die Wirkung von Katecholaminen zurück, die Reaktivität der Thrombozyten, auf ADP zu aggregieren, zu erhöhen (Gordon et al., 1973, Ardlie et al., 1966).

Die Annahme der unterschiedlichen Aggregationsbereitschaft von jüngeren Plättchen gegenüber älteren Plättchen führen Ginsburg et al. (1972, z.n. Haft & Arkel, 1976) zur

Erklärung der Refraktivität von Thrombozyten heran. Demnach sind jüngere Plättchen aktiver und empfindlicher gegenüber einer Aggregation. Diese aggregierten Plättchen könnten in der Gefäßwand sequestriert werden, so dass sich nur noch die weniger aktiven Plättchen in der Zirkulation befinden. Ähnlich argumentieren auch Mundal & Rostrup (1996).

Die Inkonsistenz der Ergebnisse kann auch durch die Verwendung von *in vivo*-Techniken auf der einen und *in vitro*-Techniken auf der anderen Seite herrühren. Nach dem Vergleich von Larsson et al. (1990, z.n. Malkoff et al., 1993) zwischen *in vivo*- und *in vitro*-Techniken zur Messung der Thrombozytenaggregation zeigt sich, dass die mit der *in vivo*-Technik gemessene vermehrte Aggregation der Thrombozyten nicht in der *in vitro*-Technik erfasst wird. Folglich haben *in vitro*-Methoden zur Messung der Aggregation möglicherweise eine geringere Sensitivität gegenüber Stress. Die *in vivo*-Thrombozytenfunktion wird nicht korrekt wiedergegeben mit *in vitro*-Techniken. Eine Ausnahme hierzu bildet die Thrombozytensekretion als Operationalisierung der Thrombozytenfunktion. Hierbei sind *in vitro*-Techniken das adäquate Mittel, um Thrombozytenfunktionen zu messen (Malkoff et al., 1993).

Eine weitere Möglichkeit zur Erklärung der unterschiedlichen Ergebnisse ist, dass neben gesunden Probanden auch Diabetiker und kardiovaskulär erkrankte Menschen untersucht werden. Bei letzteren könnte eine verstärkte Reaktion auf Stress respektive einer adrenergen Stimulation vorliegen (Lande et al., 1988). Dies ist um so mehr anzunehmen, als eine Untersuchung von Mundal & Rostrup (1996) zeigt, dass alleine das Bewusstsein über einen hohen Blutdruck bereits zu signifikant höheren Werten in Variablen der Plättchenaktivierung unter Stressbedingungen bei gesunden Probanden führt, die zuvor über eine vermeintliche Hypertonie informiert wurden (siehe Tabelle 9).

Thrombozyten von Patienten mit KHK werden schneller aktiviert durch dynamische und isometrische körperliche Anstrengung (Sano et al., 1977, Yamakazi et al., 1970, z.n. Fitchett et al., 1983). Nach Maiello et al. (1988) könnten bei Diabetikern aufgrund einer möglicherweise erhöhten Gefäßpermeabilität Proteine wie β -Thromboglobulin vom intravaskulären Kompartiment in die Gefäßwand gelangen und so die von Maiello et al. (1988) gefundene Verminderung des β -TG nach Kältestress bei Diabetikern erklären.

Auch die undifferenzierte Einbeziehung unterschiedlicher Persönlichkeitstypen kann zu inkonsistenten Ergebnissen hinsichtlich des Einflusses von Stress auf die Aggregation führen. So können Simpson et al. (1974, z.n. Fleischman et al., 1976) nachweisen, dass bei Individuen mit Typ A-Verhalten nach *in vitro* Stimulation mit ADP eine verstärkte Plättchenaggregation auftritt im Vergleich zu Individuen mit Typ-B-Verhalten. Die ersteren

zeigen auch eine konsistent höhere irreversible Aggregation nach Adrenalin. Ähnliche Befunde mit einer erhöhten Sekretion von β -TG nach psychoemotionalem Stress werden von Markovitz et al. (1996) geliefert.

Insgesamt geht die Plättchenaktivierung nicht konsistent mit einer Aktivierung des sympatho-adrenalen Systems beziehungsweise der HHN-Achse einher. Teilweise werden in den jeweiligen Untersuchungen eine Erhöhung des Kortisols beziehungsweise des ACTHs, zum Teil eine Erhöhung des Adrenalinpiegels festgestellt, beziehungsweise sind die Ergebnisse durch eine Adrenalininfusion replizierbar oder können durch eine Glukokortikoidgabe verhindert werden (Nordøy & Rørvik, 1965, Lande et al., 1985, Kjeldsen et al., 1983, z.n. Lande et al., 1987, Gimenez et al., 1988, Latour & Renaud, 1966, z.n. Renaud & Latour, 1969, Larsson et al., 1989a, Grignani et al., 1992, Monnier et al., 1984, Wallen et al., 1999, Mandalaki et al., 1980, Levine et al., 1985, Aster, 1966). Lande et al. (1988) finden keine signifikante Korrelation zwischen der Erhöhung der Adrenalinkonzentration im Plasma nach Adrenalininfusion bei normotensiven Menschen und der Konzentration an β -Thromboglobulin im Plasma.

In den wenigen Studien, die das Stressmodell des Public speaking benutzen und die Masse der Thrombozytenaktivierung erfassen, wird der Kortisolspiegel nicht bestimmt. Levine et al. (1985) finden zwar, wie bereits oben erwähnt, eine erhöhte Katecholaminkonzentration, dies jedoch erst fünf Tage nach der öffentlichen Rede. Arkel et al. (1977) und Haft & Arkel (1976) messen zwar die Thrombozytenaktivierung unmittelbar nach der öffentlichen Rede, nehmen allerdings keine hormonellen Bestimmungen vor. Der letztendliche Mediator der Einflussnahme auf die Thrombozytenaktivierung bleibt somit weiterhin spekulativ.

1.2.4.2 Thrombozytenanzahl

Die Thrombozytenanzahl variiert bei gesunden Personen zwischen $150-440 \times 10^3/\mu\text{l}$ (Williams, 1983, z.n. Thompson & Jakubowski, 1988). Vielfach wird beschrieben, dass sich die Thrombozytenanzahl in Zusammenhang mit physikalischen, emotionalen oder anderen stressvollen Ereignissen verändert. Zum Teil werden Anstiege in der Zahl der Thrombozyten gefunden, teilweise jedoch auch Abfälle. Einen Überblick hierüber gibt Tabelle 10.

Die **Verminderung der Thrombozytenanzahl** kann auf eine Zunahme der Aggregation unter Stress zurückgeführt werden (Stahl, 1922, z.n. Ivanitzky-Vasilenko & Klimova, 1936, Zahavi & Dreyfuss, 1969, Liesse et al., 1980). Liesse et al. (1980) beobachten sowohl bei

Patienten mit KHK als auch bei Gesunden eine Verminderung der Thrombozytenanzahl nach Legen eines Katheters, nach einem angstinduzierenden Film und nach mentalem Stress. Auch unter Kältestress können Khatun et al. (1999) im Gegensatz zu Vogeleare et al. (1990) und Opper et al. (1995) eine Verminderung der Thrombozytenanzahl feststellen. Opper findet eine Zunahme der Thrombozytenanzahl nur in der Gruppe der Thrombozyten, die zur Subfraktion I gehören.

Tab.10 Einfluss von Stress auf die Thrombozytenanzahl beim Mensch

↑: Zunahme, ↓: Abnahme, ↔: keine Veränderung, SP I: Subpopulation I der Thrombozyten, ACTH: adrenokortikotropes Hormon, MMPI: Minnesota Multiphasic Personality Inventory

Art des Stressors	Thrombozytenanzahl	Quelle
öffentliche Rede	↔	Levine et al., 1985
öffentliche Rede	↑	Arkel et al., 1977
mentaler Stress	↓	Liesse et al., 1980
arithmetische Aufgaben	↑	Jern et al., 1989
angstinduzierender Film	↓	Liesse et al., 1980
kurzzeitiger körperlicher Stress	↑	Biggs et al., 1947, z.n. Dawson & Ogston, 1969 Dawson & Ogston, 1969 Schmidt & Rasmussen, 1984 Sarajas et al., 1961
körperlicher Stress	↑	Gimenez et al., 1986 Mandalaki et al., 1980 Gimenez et al., 1987
Kältestress	↓	Khatun et al., 1999
Kältestress	↑	Vogeleare et al., 1990
Kältestress	↑ (nur SP I)	Opper et al.1995
Lärm	↔	Andrén et al., 1983
Operationsstress	↓	Pepper & Lindsay, 1960
Operationsstress	↓(bis 2.Tag) ↑ (5.-8.Tag)	Latour & Renaud, 1966, z.n. Renaud & Latour, 1969
„hand cold pressor test“	↔	Fitchett et al., 1983
Insulintoleranztest	↑	Blandini et al., 1995
insulininduz. Hypoglykämie	↑	Trovati et al., 1986
medizinische Untersuchungen	↔	Gordon et al., 1973
Legen eines Katheters	↓	Liese et al., 1980
langzeitiger mentaler Stress	↔	Mundal & Rostrup, 1996
arithmetische Aufgaben	↑	
„hand cold pressor test“	↔	
langzeitiger mentaler Stress (erhöhte Arbeitslast)	↑	Frimerman et al., 1997
Typ A-Persönlichkeit	↑	Baltrusch et al., 1990
Hypochondrie und Depression im MMPI	↑	Baltrusch et al., 1990

Eine relative Thrombopenie wird auch bei Patienten mit koronaren Herzerkrankungen, bei denen aufgrund von zahlreichen Gefäßschädigungen eine vermehrte Plättchenaggregation auftritt, gefunden (Ganong, 1967). Operationsstress führt nach Pepper & Lindsay (1960) zu einer Reduktion der Thrombozytenanzahl. Nach einer Operation kommt es in den ersten zwei Tagen zu einer Thrombozytopenie, nach fünf Tagen zu einer Thrombozytose (Latour & Renaud, 1966, z.n. Renaud & Latour, 1969). Hinweise für eine Aktivierung von Plättchen während des Operationsstress zeigen Naesh et al. (1985) durch den Nachweis von perioperativen Anstiegen des β -TG und des TxB₂, die sich postoperativ normalisieren. Gleichzeitig wird eine Erhöhung des Kortisolspiegels im Serum perioperativ mit einem postoperativen Abfall festgestellt. Unmittelbar nach der Operation sind die Plättchen temporär refraktär gegenüber ADP. Die Autoren führen dieses Ergebnis auf eine Aktivierung der Plättchen während des Operationsstress zurück. Eine postoperativ im Vergleich zur präoperativen Situation verminderte Plättchenaggregabilität wird durch Fleischman et al. (1976) nachgewiesen (siehe Tabellen 9 und 10).

Opper (1996) vermutet, dass die perioperative Thrombozytenaktivierung durch den Ausgleich des Blutverlustes mit Hydroxyäthylstärke (HAES) bedingt ist.

Eine **Erhöhung der Thrombozytenanzahl** wird bei Menschen unter körperlichem Stress (Gimenez et al., 1987, Mandalaki et al., 1980, Dawson & Ogston, 1969, Schmidt & Rasmussen, 1984, Sarajas et al., 1961, Gimenez et al., 1986), unter Kältestress (Vogeleare et al., 1990, Opper et al., 1994), im „hand cold pressor test“ (Mundal & Rostrup, 1996), arithmetischen Aufgaben (Jern et al., 1989, Mundal & Rostrup, 1996), nach einer öffentlichen Rede (Arkel et al., 1977), nach prolongiertem mentalen Stress (Frimerman et al., 1997), nach Adrenalingabe (Lande et al., 1985, z.n. Lande et al., 1988, Bierman et al., 1952, z.n. Dawson & Ogston, 1969, Arkel, 1977, Aster, 1966, Wadenwik & Kutti, 1987, Kjeldsen, 1988, Lande et al., 1988, Larsson et al., 1989a), im Insulintoleranztest (Blandini et al., 1995, Trovati et al., 1986), sowie bei bestimmten Persönlichkeitsmerkmalen (Baltrusch et al., 1990) nachgewiesen.

Unter körperlicher Betätigung werden dabei überwiegend Anstiege in der Thrombozytenaggregabilität gefunden (Gimenez et al., 1987, Gimenez et al., 1986, Mandalaki et al., 1980, Warlow et al., 1974). Bei Mandalaki et al.(1980) gehen diese Anstiege in der Thrombozytenaggregabilität mit einer erhöhten Thrombozytenanzahl einher. Nur Pegrum et al. (1967) beobachten eine reduzierte Aggregabilität unter körperlichem Stress. Gimenez et al. (1986) können Anstiege im ACTH, Kortisol, der Thrombozytenanzahl und des totalen Plättchenvolumens unter körperlichem Stress nachweisen. Im Gegensatz dazu dokumentieren Wallen et al. (1999) unter körperlichem Stress sowie unter Adrenalininfusion

bei gesunden Probanden eine erhöhte Thrombozytenaggregabilität und Thrombozytensensitivität, so dass auch unter dem Paradigma des körperlichen Stresses von einer Konfundierung des sympathischen Nervensystems und der HHN-Achse auszugehen ist (siehe Tabellen 9 und 10).

Auch die Antizipation von Stress als solche führt zu Veränderungen in der Anzahl der Thrombozyten (Gordon et al., 1973). Dies scheint abhängig von Persönlichkeitseigenschaften der entsprechenden Person zu sein (Simpson et al., 1974, z.n. Fleischman et al., 1976). Hinweise hierfür liefern auch Baltrusch et al. (1990), die bei Personen mit einer Typ-A-Persönlichkeit und bei Hypochondern oder Depressiven erhöhte Thrombozytenzahlen nachweisen können.

Bei chronischem Stress, zum Beispiel dem Wissen um einen in Wirklichkeit nicht vorhandenen erhöhten Blutdruck findet man unter zusätzlicher Induktion von mentalem Stress zwar einen Anstieg der Plättchenanzahl. Dieser ist jedoch signifikant niedriger als bei den Personen, die nicht über einen erhöhten Blutdruck informiert werden und diesen natürlich ebenso nicht aufweisen (Mundal & Rostrup, 1996).

Keinen Effekt der Stresssituation auf die Thrombozytenanzahl kann unter Lärm (100 db für 10 Minuten) (Andrén et al. 1983), nach einer öffentlichen Rede (Levine et al., 1985), nach dem dreiminütigen „hand cold pressor test“ (Fitchett et al., 1983), nach Adrenalingabe (Ponari, 1978, z.n. Larsson, 1989a) sowie nach medizinischen Untersuchungen (Gordon et al., 1973) nachgewiesen werden. Die Thrombozytenanzahl ist am Tag der diagnostischen Prozedur nicht verändert, weist jedoch am folgenden Tag eine signifikante Erniedrigung auf (Gordon et al., 1973) (siehe Tabellen 9 und 10).

Widersprüchlich sind die Ergebnisse auch hinsichtlich der Auswirkung von Adrenalininfusionen auf die Anzahl der Thrombozyten. Hier finden mehrere Autoren, wie bereits oben aufgeführt, eine Zunahme der Thrombozytenanzahl sowohl für die Infusion als auch für die orale Gabe von Adrenalin. Im Gegensatz dazu lässt sich in der Untersuchung von Ponari (1978, z.n. Larsson, 1989a) kein Effekt der Adrenalininfusion auf die Thrombozytenanzahl nachweisen.

Unter der insulinbedingten Hypoglykämie zeigt sich bei Hutton et al. (1979, z.n. Hutton et al., 1980) eine Erhöhung der Plättchenaggregabilität. Gleichzeitig wird von Trovati et al. (1986) bei der insulinbedingten Hypoglykämie und von Blandini et al. (1995) im Insulintoleranztest eine erhöhte, bei Blandini jedoch nicht signifikante Zunahme der Thrombozytenzahl nachgewiesen. Diese geht bei Blandini et al. (1995) mit einer erhöhten Thrombozytensensitivität, bei Trovati et al. (1986) mit einer Thrombozytenaktivierung im Sinne einer β -TG- und PF4-Sekretion einher. Darüberhinaus dokumentiert Monnier et al.

(1984) bei der durch Insulin induzierten Hypoglykämie einen gleichzeitigen Anstieg des Adrenalins mit einer Erhöhung des β -TG und einer verstärkten Plättchen-Aggregation in vitro.

Betrachtet man die Ergebnisse unter der Stresssituation einer öffentlichen Rede genauer, zeigt sich hier die Widersprüchlichkeit der Ergebnisse von Levine et al. (1985), die trotz Zeichen der Thrombozytenaktivierung im Sinne einer Erhöhung von β -TG und PF4 unmittelbar vor der öffentlichen Rede und fünf Tage nach Public speaking keine Veränderung der Thrombozytenaggregation in vitro feststellen. Die Thrombozytenanzahl ist 5 Tage nach Public speaking unverändert zum Ausgangswert vor Public speaking. Bedenklich an der Untersuchung von Levine et al. (1985) ist, wie bereits unter 1.2.4.1 beschrieben, dass die Plättchenreaktionen oder die Thrombozytenanzahl erst mehrere Tage nach dem stressvollen Ereignis gemessen werden. Im Gegensatz dazu weisen Arkel et al. (1977) eine Erhöhung der Thrombozytenanzahl unmittelbar nach der öffentlichen Rede, in diesem Fall einer Fallvorstellung vor einer klinisch-pathologischen Konferenz durch medizinisches Personal, sowie eine erhöhte Konzentration von ADP und ATP in den Thrombozyten und eine verminderte Aggregation nach. Bei 4 von 6 Probanden ist die Thrombozytenanzahl 7-11 Tage nach der Rede immer noch höher als unmittelbar nach der Rede. Bei allen liegt die Thrombozytenanzahl 7-11 Tage nach der Rede höher als vor der Rede.

Es gibt kein allgemeines Übereinkommen darüber, ob für die Veränderungen der Thrombozytenanzahl unter Stress die HHN-Achse oder das sympatho-adrenerge System verantwortlich ist.

Zwar finden verschiedene Autoren eine vorübergehende Thrombozytose nach kurzer körperlicher Anstrengung (Biggs et al., 1947, Wacholder & Parchwitz, 1957, z.n. Dawson & Ogston, 1969, Sarajas, 1961, Dawson & Ogston, 1969) und Bierman et al. (1952, z.n. Dawson & Ogston, 1969), Lande et al.(1985, z.n. Lande et al., 1988), Wadenvik & Kutti (1987), Kjeldsen (1988), Lande et al. (1988) und Larsson et al.(1989a) replizieren eine Erhöhung der Thrombozytenanzahl nach Adrenalininfusion. Allerdings können Dawson & Ogston (1969) den Anstieg der Thrombozytenanzahl nach kurzzeitiger körperlicher Anstrengung nicht durch die Gabe des β -Blockers Propranolol verhindern. In der Untersuchung von Gimenez et al.(1986) geht der Anstieg der Thrombozytenanzahl unter körperlichem Stress mit einer Erhöhung des ACTH-Spiegels einher, bei Mandalaki et al. (1980) mit einer Erhöhung der Kortisolkonzentration.

Auch unter dem Insulintoleranztest korrelieren die maximalen Anstiege der AdrenalinKonzentration im Plasma mit der Anzahl der Thrombozyten. Der Anstieg des

MPVs und der Trend zu einer grösseren Zahl an Thrombozyten geht hier mit den Spitzenwerten der Plasmakatecholamine einher (Blandini et al., 1995).

Konkordant mit diesen Beobachtungen stehen Ergebnisse von Field (1930, z.n. Ivanitzky-Vasilenko & Klimova, 1936), der einen Anstieg der Thrombozyten unter starker emotionaler Erregung verzeichnet. Eine Denervation des sympathischen Nervensystems oder eine Milzextirpation verhindert diese Thrombozytose. Auch unter anderen Bedingungen mit hoher sympathischer Aktivierung wie starker physischer Arbeit, grosse Höhe oder Wechsel von der liegenden in die stehende Position kommt es zu einer physiologischen Thrombozytose (Hittmair, 1927, z.n. Ivanitzky-Vasilenko & Klimova, 1936).

Eine Erhöhung der Thrombozytenanzahl findet sich bei Kaninchen nach Verletzung des Grundes des vierten Ventrikels und des tuberoinfundibulären Teils des Gehirns.

Daraus schliessen Baltrusch et al. (1990), dass die Thrombopoese durch das zentrale Nervensystem beeinflusst wird und hier vor allem vegetative Zentren eine Rolle spielen.

Bereits Ivanitzky-Vasilenko & Klimova (1936) vermuten, dass die Abnahme der Thrombozyten in der Nacht und während Mahlzeiten über das parasympathische Nervensystem mediiert wird. Eine Hemmung des parasympathischen Nervensystems mit Atropin in der Nacht resultiert dementsprechend in einem Anstieg der Thrombozytenanzahl (Ivanitzky-Vasilenko & Klimova, 1936). Es ist ebenfalls beschrieben, dass nach einer normalen Mahlzeit zum Mittag die Thrombozyten bis zum späten Nachmittag um 50% abnehmen (Kranzfeld, 1925, z.n. Ivanitzky-Vasilenko & Klimova, 1936). In die gleiche Richtung weisen auch Befunde von Horwitz (1927, z.n. Ivanitzky -Vasilenko, 1936), der 1,5 Stunden nach einer Mahlzeit einen Rückgang der Thrombozyten um 41 % verzeichnet und dies als physiologische Digestions-Thrombozytopenie wertet.

Die unter Operationsstress auftretende Thrombozytopenie in den ersten zwei Tagen und Thrombozytose nach 5-8 Tagen scheint unter dem Einfluss des adrenokortikalen Systems zu stehen. Dies wird durch die Beobachtung begründet, dass eine Adrenalektomie zu ähnlichen Schwankungen der Thrombozytenanzahl führt. Die Gabe von Hydrokortison vor und nach dem Stress kann diese Veränderungen vollständig verhindern (Latour & Renaud, 1966, z.n. Renaud & Latour, 1969). Bei Ratten weisen Latour & Renaud (1969, z.n. Renaud & Latour, 1969) nach, dass die Thrombozytenveränderungen nach einer Operation oder nach einem endotoxischen Schock mit einer Hypoadhäsivität der Thrombozyten und einer Hypokoagulabilität einhergehen, die Thrombozytose mit einer Hyperadhäsivität und Hyperkoagulabilität. Auch diese Veränderungen können durch die Gabe von Glukokortikoiden vor und nach dem endotoxischen Schock beziehungsweise der Operation verhindert werden .

Pavlishchuk (1978) stellt eine biphasische Periodizität der Thrombozytenanzahl und der Aggregabilität von Thrombozyten fest, die durch die Gabe von ACTH zerstört wird.

Eine Stunde nach der ACTH-Injektion sind die ACTH-bedingten Veränderungen wieder nivelliert, jedoch zeigt sich im Laufe des Nachmittags nicht der erwartete zirkadiane Rhythmus der Thrombozytenanzahl und der Thrombozytenaggregabilität. Er schliesst daraus, dass diese zirkadiane Rhythmik von der zirkadianen Rhythmik der Steroidkonzentrationen im Blut bedingt wird. Die Thrombozytenanzahl sinkt langsam von den frühen Morgenstunden und erreicht ihr Minimum zwischen 11 und 14 Uhr. Gegen 17 bis 20 Uhr wird wieder die Thrombozytenanzahl der Morgenstunden erreicht. Das Maximum der Thrombozytenanzahl stellt sich zwischen 20 und 21 Uhr heraus. Schliesslich sinkt die Anzahl zunächst langsam bis 23 Uhr und anschliessend schneller bis 8 Uhr morgens. Die Thrombozytenaggregabilität steigt im Gegensatz dazu langsam bis 11 Uhr morgens an und ist maximal zwischen 11 und 14 Uhr. Gleichzeitig findet Pavlishchuk (1978) in diesem Zeitraum auch die höchste Anzahl an jungen Formen von Thrombozyten.

Ob die Thrombozytenanzahl tatsächlich unter Stress durch eine Veränderung der Aggregation beeinflusst wird, ist spekulativ. Es gibt Befunde, die zeigen, dass eine erhöhte Aggregation unter mentalem Stress mit einer verminderten Thrombozytenanzahl einhergeht (Zahavi & Dreyfuss, 1969, Liesse et al., 1980). Bei Pavlishchuk (1978) kommt es bereits 20 Minuten nach ACTH-Injektion zu einem Abfall der Thrombozytenanzahl und einem Anstieg der Thrombozytenaggregabilität.

Auf der anderen Seite finden Frimerman et al. (1997) und Mandalaki et al. (1980), dass chronische Arbeitslast beziehungsweise körperliche Betätigung eine Erhöhung der Thrombozytenanzahl und gleichzeitig eine verstärkte Aggregation auf Thrombin und Adenosindiphosphat bewirkt.

1.2.4.3 Mittleres Plättchenvolumen (MPV)

Karpatkin (1978a,b), O'Brien (1974, z.n. Karpatkin, 1978b) und Levin & Bessman (1983) beschreiben eine negative lineare Beziehung zwischen Plättchenanzahl und Plättchenvolumen beziehungsweise mittlerem Plättchenvolumen. Daher werden in einigen Untersuchungen die beiden abhängigen Variablen Thrombozytenanzahl und MPV gemeinsam in ihrem Verhalten unter Stress untersucht und zueinander in Beziehung gebracht. Eine Übersicht über die stressbedingten Veränderungen des MPVs für die verschiedenen Stressarten gibt Tabelle 11.

Tab.11 Stressbedingte Veränderungen des MPVs in Relation zur Thrombozytenanzahl für verschiedene Operationalisierungen von Stress

SPI-III: Subpopulationen I-III der Thrombozyten, ↑: Zunahme, ↓: Abnahme, (↑): nicht signifikante Zunahme

Stressart	MPV	Thrombozytenanzahl	Autor
körperliche Betätigung	↑	↑	Gimenez et al., 1987, 1986
Insulintoleranztest	↑	(↑)	Blandini et al., 1995
Kältestress			Opper et al., 1995
SPI	↓	↑	
SPII,III		↓	
Adrenalininfusion in vivo			Lande et al., 1988, Kjeldsen, 1988
Gesunde	↑	(↑)	
Hypertoniker	↑	↑	
Adrenalingabe in vitro	↑		Erne et al., 1988

Thrombozyten, die unter hämatopoetischem Stress und damit unter erhöhter Plättchenproduktion entstehen, sind grösser (Karparkin, 1984, Penington, 1984, z.n. Heyns, 1994). Ohne hämostatischen Stress bleiben MPV und Thrombozytenanzahl relativ konstant über die Zeit für ein bestimmtes Individuum oder eine bestimmte Spezies (Levin & Bessman, 1983, Bessman et al., 1981, Nakeff & Ingram, 1970, Martin et al., 1982, Thompson et al., 1983). Die Beobachtung, dass bei der „Mediterranen Megathrombozytopenie“, bei der trotz geringer Thrombozytenanzahl allerdings mit grossen Thrombozyten eine normale Hämostase stattfindet und dass dies bei Nachkommen der Betroffenen ebenfalls nachgewiesen werden kann, legt die Vermutung nahe, dass das Verhältnis zwischen Thrombozytenanzahl und MPV zumindest teilweise vererbt ist (von Behrens, 1975).

Nach Sport stellen Gimenez et al.(1987, 1986) beim Menschen sowohl eine Erhöhung der Thrombozytenzahl als auch des mittleren Thrombozytenvolumens fest. Auch im Insulintoleranztest zeigt sich bei Blandini et al. (1995) sowohl eine Erhöhung des MPVs als auch eine Erhöhung der Thrombozytenanzahl. Im Gegensatz dazu stehen Befunde von Opper et al. (1995), die unter Kältestress eine Abnahme des MPVs, allerdings nur für die Subgruppe der durch Dichtegrad-Zentrifugation ermittelten Plättchen mit geringer Dichte (SPI) nachweisen können. Diese geht einher mit einer Erhöhung der Anzahl dieser Thrombozyten mit geringerer Dichte. Hierbei findet sich eine signifikante Korrelation zwischen den Veränderungen im Noradrenalin und dem Anstieg der SPI-Thrombozyten-

Subfraktion unter Kältestressbedingungen. Die Plättchen mit höherer Dichte, SPII und SPIII, verringern sich in der Anzahl unter Kältestress.

Allen diesen Stressinduktionen ist gemeinsam, dass sie eine Aktivierung des sympatho-adrenalen Systems und der HHN-Achse widerspiegeln. Dies gilt für körperliche Betätigung, insulinbedingte Hypoglykämie und das Paradigma des Kältestresses. Kältestress ist beispielsweise mit verschiedenen Aspekten konfundiert. So muss bei Kältestress die jeweilige psychologische Komponente der Schmerztoleranz berücksichtigt werden. Kältestress bewirkt über einen erhöhten Sympathikotonus eine Freisetzung von Adrenalin und Noradrenalin, die wiederum über eine α -adrenerge Erregung Vasospasmen und Vasokonstriktionen auslösen können. Dadurch kann die lokale Mikrozirkulation gestört und das Gefäßendothel geschädigt werden und ein erhöhter Shear-Stress entstehen.

Als Folge davon erfolgt eine Thrombozytenaktivierung und Aggregation, die wiederum die Thrombozytenabnahme unter Kältestress erklären kann (Khatun et al., 1999). Auch nach den Untersuchungen von Patterson et al. (1994) und Fitchett et al. (1983) führt Kältestress zu einer Plättchenaktivierung, ersichtlich an den Anstiegen der Sekretionsprodukte β -TG und PF-4.

Hinweise über die bedeutende Rolle des Sympathikus bei diesen stressbedingten MPV-Veränderungen geben Untersuchungen, die die Veränderung im MPV nach Adrenalingabe beobachten. Eine Erhöhung des Plättchenvolumens nach Adrenalininfusion in vivo beschreiben verschiedene Autoren (Lande et al., 1985, z.n. Lande et al., 1998, Kjeldsen et al., 1988, Lande et al., 1988).

Ähnliche Ergebnisse finden sich auch im Tiermodell. Unter Adrenalininfusionen bei Hunden und Kaninchen und Milz-Blockade bei Kaninchen zeigt sich ebenfalls eine Erhöhung des MPVs (Freedman & Karpatkin, 1975a, Freedman & Karpatkin, 1975b, Freedman & Karpatkin, 1975c, Freedman et al., 1977). In die gleiche Richtung weisen die Befunde von Anstiegen des MPVs um 2-6% unter körperlicher Anstrengung oder Adrenalin-Infusion (Jensen, 1984, Peatfield, 1985, Masuhara, 1987, Lande, 1988).

Ein signifikanter Anstieg im MPV nach in vitro-Adrenalingabe auf plättchenreichem Plasma wird jedoch erst für Konzentrationen über 1 μ M gefunden (Erne et al., 1988). Ob physiologische Konzentrationen von Adrenalin überhaupt eine Veränderung im MPV bewirken können, bleibt unklar.

Man zieht daraus die Schlussfolgerung, dass unter Adrenalineinfluss vermehrt sogenannte „Megathrombozyten“, die ein Volumen von mehr als 10% über dem von normalen Plättchen aufweisen, in die Zirkulation freigesetzt werden. Diese werden überwiegend in der Milz gespeichert. Wie diese hohe Konzentration an grossen Plättchen in der Milz zustande kommt,

kann wiederum auf verschiedene Weise erklärt werden. Sie könnte von einer reversiblen Adhäsion der Plättchen an Zell- oder nicht-Zell-Bestandteile in der Pulpa der Milz herkommen. Darauf weisen Ergebnisse hin, die Plättchenadhärenz an Makrophagen und Endothelzellen in der Pulpa und den Sinus der Milz nachgewiesen haben (Weiss, 1974).

Da grössere Plättchen nach Meinung von Thompson et al. (1982) eher aggregieren als kleinere, könnte man sich vorstellen, dass grössere Plättchen öfter oder länger solche Verbindungen eingehen.

Eine andere Erklärungsmöglichkeit wäre, dass mit zunehmendem Plättchenvolumen die Transitzeit durch die Milz erhöht wird und daher in der Plättchenpopulation in der Milz grössere Plättchen vorliegen (Chamberlain, 1990). In dieselbe Richtung weisen Befunde von Heyns et al. (1985), der bei Patienten mit pathologisch vergrösserten Plättchen eine verlängerte intrasplenale Transitzeit feststellte.

Chamberlain et al.(1990) beobachten, dass die nach körperlicher Betätigung mobilisierten Plättchen 15 Minuten später sequestriert werden und das MPV sich daraufhin verringert. Dieses unterstützt die These der stressbedingten Ausschüttung von grösseren Thrombozyten aus der Milz. Dagegen spricht, dass auch bei splenektomierten Tieren eine Vermehrung von Thrombozyten mit erhöhtem MPV nach operativen Eingriffen stattfindet (Corash et al., 1987, z.n. Thompson & Jakubowski, 1988, Shulman et al., 1968, Tanum et al., 1984,).

Eine weitere mögliche Erklärung für die Zunahme des MPVs nach körperlichem Stress könnte eine nach Sport beobachtete Aktivierung mit Formwechsel der Thrombozyten oder ein Anschwellen der Thrombozyten sein. Der Anstieg im β -TG nach Sport oder unter erhöhtem Adrenalinpiegel, der diese Aktivierung der Thrombozyten beweist, ist, wie in Tabelle 10 ersichtlich, bereits bekannt (Lande et al., 1988, Kishikawa et al., 1987). Blandini et al.(1995) liefern ebenso als Erklärungsmodell die Formveränderung nach Plättchenaktivierung für ihre unter dem Insulintoleranztest gefundene Übereinstimmung der maximalen Anstiege der Katecholamine im Plasma und der Plättchenaktivierung mit dem Anstieg des MPVs. Gleichzeitig kommt es auch zu einem nicht signifikanten Trend in Richtung einer erhöhten Plättchenanzahl. Die maximalen Anstiege des Adrenalins im Plasma korrelieren mit der Anzahl der Plättchen.

Nach Baltrusch et al. (1990) ist der Coping-Mechanismus unter akutem Stress mit einem Anstieg im MPV assoziiert. Probanden, die mit einem erhöhten MPV unter akutem Stress reagieren, zeigen auch höhere Werte in Kraft/Aktivität, niedrigere Werte in Müdigkeit/Gleichgültigkeit und geringere Werte in Angst/Unzufriedenheit und eine geringere Gesamtstimmungsstörung als Probanden, die mit einer Abnahme im MPV reagieren

(Baltrusch et al., 1990). Welche Ursachen diesen Ergebnissen zugrunde liegen, ist allerdings noch unklar.

Adamson & Finch (1974) vertreten die Theorie, dass die Regulation des Verhältnisses von MPV und der Thrombozytenanzahl auf der Ebene der Megakaryozyten stattfindet.

Patienten mit Myokardinfarkt weisen grössere Megakaryozyten und ein erhöhtes mittleres Plättchenvolumen auf (Cameron et al., 1983, z.n. Erne et al., 1988, Martin et al., 1983).

Auch hier werden die bereits oben erwähnten Erklärungsmöglichkeiten als potentielle Mechanismen des erhöhten MPVs herangezogen. Sewell et al.(1984, z.n. Erne et al., 1988) führen den Anstieg des MPVs auf einen Verbrauch von kleinen Plättchen während des Infarktes zurück. Weitere Erklärungsmöglichkeiten für ein erhöhtes MPV nach Herzinfarkt ist nach Watson & Ludlam (1986) und Branehog et al.(1973, z.n. Erne et al., 1988) eine vermehrte Freisetzung von grossen Plättchen aus dem Milzpool aufgrund von erhöhten Katecholaminwerten oder nach Erne et al. (1988) eine Formveränderung durch Präaktivierung der Thrombozyten durch zirkulierende Katecholamine.

Die Rolle des HHN-Systems ist noch nicht hinsichtlich seines Einflusses auf das Verhältnis MPV zu Thrombozytenanzahl beziehungsweise auf die Entwicklung des MPVs unter psychischen Stressbedingungen untersucht worden.

Unter der Stressinduktion mit dem Paradigma der öffentlichen Rede ist bislang von keinem Autor das MPV bestimmt und folglich keine Beziehung des MPVs zur Thrombozytenanzahl hergestellt worden. Auch Untersuchungen unter mentalem Stress sind nicht vorhanden und können nicht für Analogschlüsse herangezogen werden.

1.2.4.4 Blutgerinnung

Thrombozyten spielen eine entscheidende Rolle in der Hämostase. Diese setzt sich zusammen aus Adhäsion an ein Blutgefäss, Spreizung von adhärennten Plättchen auf der freiliegenden subendothelialen Oberfläche, Sekretion von Plättcheninhaltsstoffen und Bildung von Plättchenaggregaten (Ruggeri et al., 1999, z.n. Colman et al., 2001) (siehe Kapitel 1.1.3). Darüberhinaus werden Membranbindungsstellen zugänglich für die Absorption und Konzentration von Gerinnungsfaktoren und damit die Koagulation verstärkt. Die Konsolidierung des primären Plättchenaggregates bezeichnet man als sekundäre Hämostase. Sie beinhaltet die Aktivierung der Gerinnungskaskade und Bildung von Thrombin und Fibrin in der Umgebung des Plättchenaggregats.

Die Thrombozyten spielen dabei eine bedeutende Rolle bei der Aktivierung der Gerinnungskaskade im Zusammenhang mit ihrer prokoagulatorischen Aktivität. Durch die Bindung der Kontaktfaktoren XII, XI, Präkallikrein und HMWK (high molecular weight kininogen) an der aktivierten Thrombozytenoberfläche und den negativen Ladungen der subendothelialen Matrix wird das intrinsische System aktiviert (siehe Abbildung 16). Daraus folgt die Aktivierung des Faktors X, der zur gemeinsamen Endstrecke des extrinsischen und intrinsischen Systems gehört.

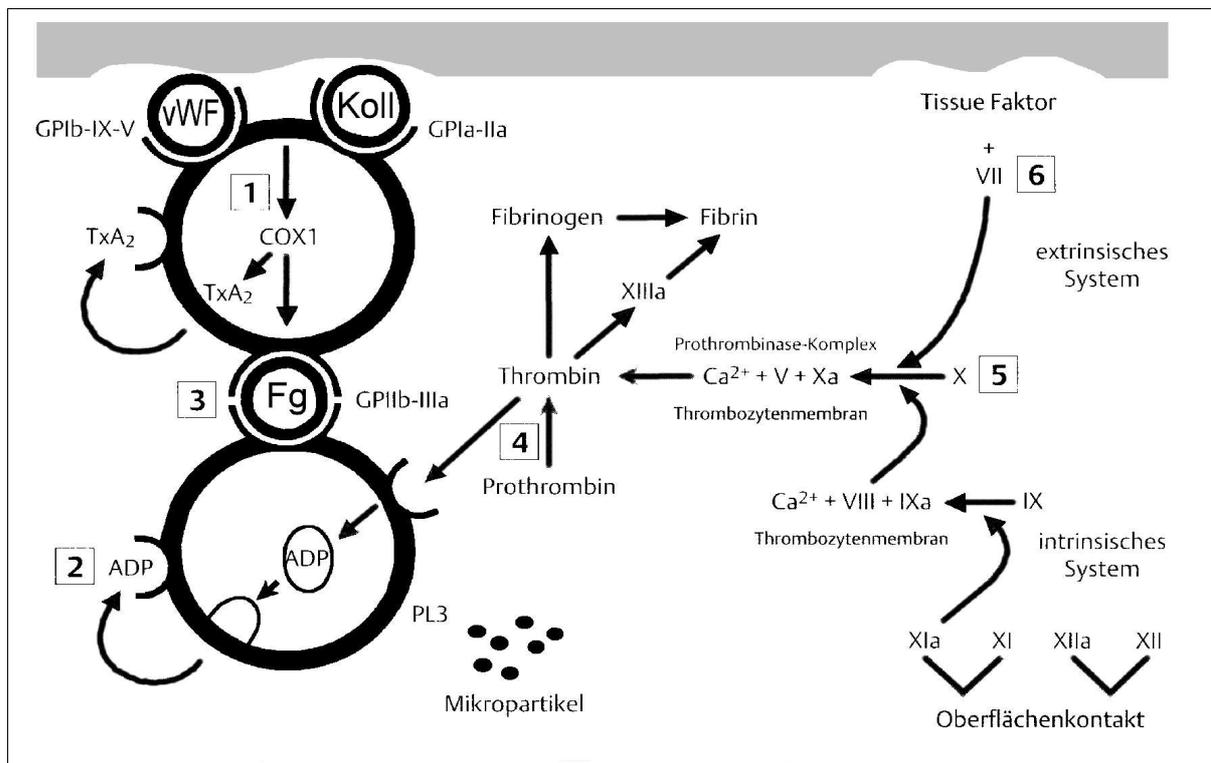


Abb.16 Interaktion von Thrombozyten mit der Gerinnungskaskade (Gawaz, 1999)

Wechselwirkung der Thrombozyten mit dem Gerinnungssystem im Hämostasemechanismus. Ursachen von Blutungen können thrombozytäre Defekte (1,2,3) und/oder Störungen des Gerinnungssystems (5,6) sein. Plättchenfunktionshemmende Medikamente greifen bei 1,2 und 3 ein. Orale Antikoagulantien haben ihren Angriffspunkt bei 5 und 6 und bewirken eine Hemmung der Thrombinbildung

GP: Glykoproteine, vWF: von-Willebrand-Faktor, Koll: Kollagen, COX₁: Zyklooxygenase-1, TxA₂: Thromboxan A₂, PL3: Plättchenfaktor 3, Fg: Fibrinogen,

Faktor V bindet an die Phospholipide der Plasmamembran aktivierter Blutplättchen (= Plättchenfaktor 3). Zusammen mit Faktor XIIa bildet er einen enzymatisch wirksamen Komplex, der die Umwandlung des Faktors IX in die aktive Form, IXa, katalysiert.

Dieser wiederum bildet zusammen mit Faktor VIIIa, Plättchenfaktor 3 (PF3) und Kalziumionen auf Phospholipidmizellen den Tenase-Komplex (siehe Abbildung 16 und 17). Die weiteren Schritte haben das extrinsische und das intrinsische System gemeinsam. Zusammen mit Faktor Xa und Faktor V in Anwesenheit von Kalzium bildet PF3 den Prothrombinasekomplex (siehe Abbildung 16 und 17). Dieser kann Prothrombin in Thrombin umwandeln. Dieser Prozess wird als erste Phase der Gerinnung bezeichnet.

Die folgende zweite Phase beinhaltet die Bildung von Fibrinmonomeren unter Abspaltung der Fibrinopeptide A und B aus den Fibrinmolekülen. Die Fibrinmonomere aggregieren spontan zu Fibrin. Der aktivierte Faktor XIII lässt daraus schliesslich polymerisiertes Fibrin entstehen (siehe Abbildung 16).

Thrombin bewirkt als Plättchenagonist die weitere Rekrutierung von Thrombozyten und fördert die Chemotaxis von Monozyten und die mitogenen Fähigkeiten von Lymphozyten und mesenchymalen Zellen wie glatten Muskelzellen und Fibroblasten.

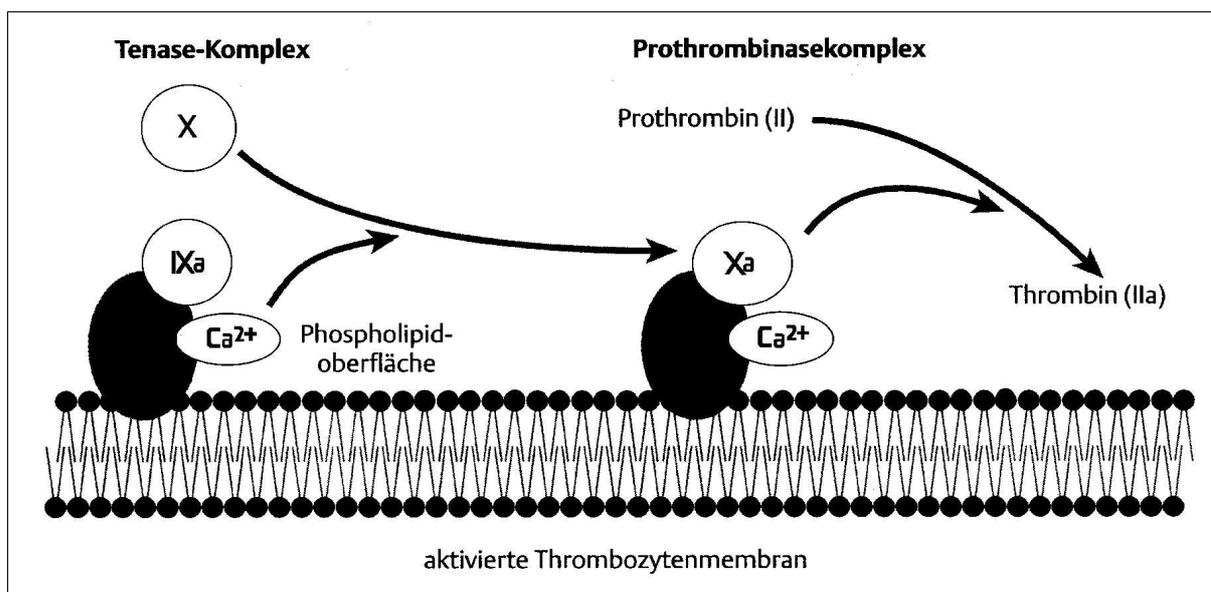


Abb.17 Bildung des Prothrombinase- und Tenase-Komplexes auf der aktivierten Thrombozytenmembran (Gawaz, 1999)

Schliesslich wirken Thrombozyten auch bei der Gerinnselretraktion mit. Die Pseudopodien der Thrombozyten interagieren mit den Fibrinmultimeren. Vermittelt wird dies über das Glykoprotein IIb-IIIa zwischen den kontraktile Elementen der Blutplättchen und den Fibrinfäden (Gawaz, 1999).

Hinsichtlich des Einflusses von Stress beziehungsweise von Kortisol auf die Rolle der Thrombozyten bei der Blutgerinnung gibt es bislang wenig Ergebnisse. Sanders et al. (1976) finden nach Gabe von Methylprednisolon zu menschlichen Thrombozyten eine Verminderung der Verfügbarkeit von PF3. Darüberhinaus wirken sich die über die Aggregation der Thrombozyten hervorgerufenen Veränderungen wie Sekretion und Verminderung der Anzahl der Thrombozyten natürlich auch auf die Blutgerinnung aus. Dies ist jedoch lediglich für die Bedingung des operativen Stresses untersucht.

Nach chirurgischen Eingriffen beobachtet man in den ersten 1-3 Tagen eine vermehrte Blutungsneigung, die mit einem Absinken der Plättchenzahl einhergeht. Dabei zeigt sich bei Ratten ein Anstieg der Prothrombinzeit und der Plasmagerinnungszeit. Diese Veränderungen konnten bei Ratten durch hohe Dosen von Triamcinolon vor und nach der Operation verhindert werden (Renaud & Latour, 1969). Fraglich ist jedoch, ob hier die Blutungsneigung lediglich über die reduzierte Thrombozytenanzahl erklärt werden kann und somit Stress beziehungsweise Kortisol über seinen Einfluss auf die Thrombozytenanzahl auf die Blutgerinnung wirkt.

Bei Menschen sind die protektiven Mechanismen der Glukokortikoide hinsichtlich der postoperativen Blutungsneigung bereits bestätigt (Jaques, 1964, z.n. Renaud & Latour, 1969). Bezüglich des Einflusses von ACTH und Kortison auf die Blutgerinnung gibt es Berichte über eine erhöhte Gerinnungszeit (Smith et al., 1950, z.n. Eisenmenger et al., 1952, Pavlischchuk, 1978, Bounameaux, 1954), eine verminderte Gerinnungszeit (Cosgriff et al., 1950, z.n. Eisenmenger et al., 1952) oder eine unveränderte Gerinnungszeit (Fahey, 1951, z.n. Eisenmenger et al., 1952). Bei Patienten mit Leberzirrhose weisen Eisenmenger et al. (1952) eine erhöhte Koagulabilität unter ACTH mit Verminderung der Gerinnungszeit nach, die trotz der bei diesen Patienten bekannten reduzierten Spiegel an Prothrombin oder Fibrinogen auftritt. Die Veränderungen in der Gerinnungszeit treten vor dem Anstieg der Thrombozytenanzahl auf, so dass dieser für die Erklärung der Hyperkoagulabilität nicht in Frage kommt. Auch die Ergebnisse hinsichtlich des Einflusses von Glukokortikoiden auf die Blutungszeit sind uneinheitlich. Die Behandlung von Thrombozyten mit Methylprednisolon führt zu einer erhöhten Blutungszeit nach Infusion dieser Thrombozyten in thrombozytopenische Tiere. Dies erklären Cazenave et al. (1976) mit der reduzierten Adhäsionsfähigkeit der Thrombozyten unter Methylprednisolon. Thong et al. (1978) beobachten hingegen bei gesunden Menschen eine nicht signifikante Verkürzung der Blutungszeit unter Prednison.

Bei schweren Thrombozytopenien findet man charakteristischerweise eine Kapillarfragilität. Kitchens & Pendergast (1986) weisen eine Verdünnung des Kapillarendothels von

menschlichen Endothelzellen der Haut oder der Skelettmuskulatur auf die Hälfte der normalen Dicke und teilweise auch Fensterungen nach. Nach vier Tagen Prednison-Gabe erreichen diese Erscheinungen jedoch wieder normale Werte.

Eine Vielzahl von Autoren u.a. Hewlett & Scott (1952) und Evans et al. (1951, z.n. Greene et al., 1953) berichten über eine Besserung der klinischen und hämatologischen Symptomatik bei thrombozytopenischer Purpura oder bei thrombopenischen Zuständen (Mexers et al., 1950, Wintrobe et al., 1937, z.n. Greene et al., 1953, Faloon et al., 1952) unter Kortikotropin oder Kortison. Hier stellen Faloon et al. (1952) eine zeitweise Reduktion der Kapillarfragilität und damit Besserung der hämorrhagischen Symptomatik und zum Teil eine Erhöhung der Thrombozytenanzahl fest.

In Einklang damit stehen Befunde von Zucker et al. (1972) und Senyi et al. (1975), die eine Verkürzung der bei Patienten mit Thrombopathien verlängerten Blutungszeit beobachten, die sie auf die Wirkung der Kortikosteroide auf die Blutgefäßintegrität zurückführen (Blajchman et al., 1979).

Ein anderer Mechanismus der Einflussnahme von Glukokortikoiden auf die Blutungszeit wird von Blajchman et al. (1979) beschrieben. Hydrokortison verkürzt die Blutungszeit bei thrombozytopenischen Kaninchen über die Hemmung der Synthese von Prostaglandinen, die die Relaxation der glatten Muskulatur der Gefäßwände hervorrufen (siehe Kapitel 1.1.3.1.1). Die Perfusion des Gefäßes mit Prostazyklin hebt den Effekt des zugeführten Hydrokortisons auf (Blajchman et al., 1979). Es scheint, als würde Hydrokortison bei diesen Kaninchen Prostazyklin mehr hemmen als die Thromboxanbildung.

Bei Ratten und Kaninchen können Glukokortikoide die generalisierte Shwartzmanreaktion beziehungsweise die endotoxininduzierte intravasale Gerinnung verhindern. Auch dieser Mechanismus der Wirkung der Glukokortikoide ist nicht genau geklärt. Glukokortikoide hemmen den Plättchenverbrauch nach Endotoxingabe bei Ratten (Latour & Renaud, 1969, z.n. Latour et al., 1972), die Aktivierung und den Verbrauch von Hageman-Faktor (Latour et al., 1972, z.n. Latour et al., 1972), den Verbrauch von Gerinnungs- und Fibrinolyse-Faktoren (Latour & Léger, 1975), den Abfall der Plättchenaggregabilität und den hyperkoagulablen Zustand nach Endotoxingabe (Latour & Léger, 1975). Auf der anderen Seite beeinflussen Glukokortikoide die Plättchenaggregation in plättchenreichem Plasma (PRP) nach Thrombin, Adenosindiphosphat oder Kollagen in der normalen Ratte nicht, wirken sich hier jedoch auf die Verfügbarkeit der prokoagulativen Aktivität der Plättchen aus (Latour & Léger, 1975). Latour & Léger (1975) führen diesen Effekt auf die Stabilisierung der Plasma- und lysosomalen Membranen zurück, die die Freisetzung oder die Verfügbarkeit der prokoagulatorischen Aktivität verhindern könnten (siehe Kapitel 1.3.2.1.2).

Den Einfluss von Stress auf die Rolle der Thrombozyten in der Blutgerinnung kann man sich wie folgt vorstellen. Die Aktivierung der Thrombozyten führt zur Exponierung von negativ geladenen Phospholipiden wie Phosphatidylserin auf der Thrombozytenoberfläche. Diese haben eine erhöhte Bindungsaktivität für plasmatische Gerinnungsfaktoren wie Faktor V, VIIIa, IXa und Xa und begünstigen eine Verkleinerung der Gerinnungszeit (Gawaz, 1999; Osterud et al., 1977, z.n. Ludlam, 1994) (siehe Abbildung 16, 17). Darüberhinaus kommt es im Rahmen der Plättchenaktivierung, wie bereits unter 1.1.3.6 erwähnt, zu einer Sekretion. Während der Freisetzungsreaktion können Faktor V, Fibrinogen und die adhäsiven Proteine Fibronectin, vWF und Thrombospondin aus den α -Granula freigesetzt werden und durch Proteolyse aktiviert werden (Kane et al., 1982, z.n. Ludlam, 1994; Miletich et al., 1978, z.n. Colman et al., 2001). In den Granula der Thrombozyten ist etwa 25% der gesamten Blutmenge an Faktor V gespeichert (Kane et al., 1982, z.n. Ludlam, 1994; Gawaz, 1999). Mikropartikel, die von aktivierten Thrombozyten abgeschnürt werden, haben eine hohe Bindungsaktivität für Faktor V und VIIIa und erhöhen die prokoagulatorische Aktivität im Bereich eines Thrombozytenaggregats (siehe Abbildung 16). Aktivierte Gerinnungsfaktoren auf der Membranoberfläche der Thrombozyten werden durch Plasmainhibitoren vor der Inaktivierung geschützt (Walsh & Biggs, 1972, z.n. Ludlam, 1994). Desweiteren enthalten Plättchen Enzyminhibitoren, wie α_2 -Makroglobulin, α_1 -Antitrypsin und Antiplasmin (Nacham & Harpel, 1976, z.n. Ludlam, 1994), die die Stabilisation der Pfropfbildung der Thrombozyten unterstützen. Die Rolle des Kortisols hinsichtlich der Funktion der Thrombozyten bei der Blutgerinnung ist unklar. Dies ist jedoch nicht Gegenstand dieser Untersuchung und soll daher nicht weiter erläutert werden.

1.3 Der Einfluss von Glukokortikoiden auf Thrombozytenparameter

Wie unter 1.2.3 aufgeführt, kommt es in der Antizipationsphase beziehungsweise nach einer öffentlichen Rede zu einer Aktivierung der HHN- Achse.

Die Mechanismen der hypothalamo-hypophysären Aktivierung können zusammenfassend in anderen Arbeiten zum Beispiel Laskowski (1997), Kröger (1995) nachgelesen werden.

Hinweise über die Beteiligung der HHN-Achse bei stressbedingten Veränderungen der Thrombozyten lassen sich aus Beobachtungen der therapeutischen Wirksamkeit von Glukokortikoiden auf verschiedene Thrombozytenparameter sowie deren Nebenwirkungen ableiten.

Als Nebenwirkung der synthetischen Glukokortikoide ist eine Zunahme der Thrombozytenanzahl im Serum bis maximal 30%, Polyglobulie (Erythrozyten, Neutrophile Granulozyten, Thrombozyten), Hyperkoagulabilität, erhöhtes Arterioskleroserisiko, Anstieg der Gerinnungsfaktoren V und VIII, erhöhte Gefäßfragilität und eine verminderte fibrinolytische Aktivität bekannt (Ozsoylu et al., 1962, Mak et al., 1992 z.n. Kaiser & Kley, 2002, Ganong, 1967, Hatz, 1998, Kaiser & Kley, 2002, Ammon, 2001). Glukokortikoide führen aufgrund eines Blutdruckanstiegs, gestörter Glukosetoleranz, Fettstoffwechselstörung, Hyperkoagulabilität und erhöhter Fibrinogenbildung zu einer erhöhten vaskulären Mortalität (Ammon, 2001). Die Gefahr unerwünschter Nebenwirkungen ist bei kurzfristiger Glukokortikoidgabe bis zu 10 Tagen selbst bei hohen Dosen gering (Dinnendahl & Fricke, 1990). Es gibt klinische Beobachtungen, dass unter endogenem oder exogenem Kortikoidexzess häufiger Thrombosen und Thrombembolien auftreten. Dies konnte statistisch bisher noch nicht gesichert werden. Auch die Genese dieser Koagulopathien ist unklar. Einzelne Autoren gehen davon aus, dass Thrombozyten nicht ursächlich daran beteiligt sind (Kaiser & Kley, 2002). Andere Autoren sind der Meinung, dass Glukokortikoide dabei nicht direkt auf die Thrombozyten, sondern indirekt über eine Verminderung der immunologischen Abbauprozesse und Verhinderung des Plättchenverbrauchs in den kleinen Gefäßen wirken (Adamson & Finch, 1974). Es wird angenommen, dass das Thromboserisiko bei Patienten, bei denen dieses ohnehin aufgrund einer Grunderkrankung (z.B. nephrotisches Syndrom mit AT-III-Mangel, lange Bettlägrigkeit, postoperativ bei Karzinompatienten) erhöht ist, unter Glukokortikbehandlung noch zunimmt (Hatz, 1998). Daher sollte unter Pharmakotherapie mit Kortikoiden bei Patienten mit Thromboseneigung gegen Thrombosen vorgebeugt werden und gleichzeitig eine Therapie mit Antikoagulanzen durchgeführt werden (Kaiser & Kley, 2002, Ammon, 2001).

Arie et al. (1979) beobachten *in vitro*, dass nicht nur, wie bereits bekannt, polymorphkernige Leukozyten und Lymphozyten, sondern auch Thrombozyten Kortisol zu 20- β -Hydroxykortisol und Tetrahydrokortisol metabolisieren können. Der genaue Mechanismus ist bislang unbekannt. Jedoch deutet die Temperaturabhängigkeit, die Abhängigkeit der Konversionsrate von der Anzahl der Thrombozyten und die Notwendigkeit der Anwesenheit

von NADPH auf einen enzymatischen Prozess hin. Die Auswirkungen der Metabolisierung von Kortisol auf die Thrombozyten sind bisher nicht genauer spezifiziert.

Wie in der folgenden Tabelle 12 ersichtlich, ist in vielen Untersuchungen bestätigt worden, dass Glukokortikoide die Plättchenaggregation, die durch ADP, Kollagen, Thrombin, Adrenalin und E.coli-Endotoxin induziert wird, hemmen (Pierce et al., 1974, z.n. Jorgensen & Stoffersen, 1980, Latour et al., 1972, Packham et al., 1968, Nelson & Taylor, 1975, Cazenave et al., 1976, Rosenberg et al., 1976, Jorgensen & Stoffersen, 1980, Sanders et al., 1976).

*Tab.12 Einfluss von Glukokortikoiden auf Thrombozytenparameter (Teil 1), Pbn: Probanden, Adh: Adhäsion, Aggr: Aggregation, Sekr: Sekretion, TZ:Thrombozytenanzahl, MPV: mittleres Plättchenvolumen, GZ:Gerinnungszeit, BZ: Blutungszeit HC:Hydrokortison, Dex: Dexamethason, Pred: Prednisolon Mpred: Methylprednisolon, Triamc: Triamcinolon, Konz.:Konzentration, Acenocoum.: vorbehandelt mit Acenocoumarolt, hyperlip.: hyperlipämisch, PRP: platelet rich plasma, WPS: washed platelet suspension, Pat.: Patienten, ↑: Zunahme, ↓ : Abnahme, ↔ : keine Veränderung, (↓) : nicht signifikante Abnahme, *: kein Hinweis zur Applikationsform beziehungsweise Probanden oder Spezies in der angegebenen Literatur*

Glukokortikoid/Applikationsform	Pbn/ Spezies	Adh	Aggr	Sekr	TZ	MPV	GZ	BZ	Autor
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

<i>Glukokortikoid/Anwendungsform</i>	<i>Pbn/Spezies</i>	<i>Adh</i>	<i>Aggr</i>	<i>Sekr</i>	<i>TZ</i>	<i>MPV</i>	<i>GZ</i>	<i>BZ</i>	<i>Autor</i>
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.; HC,Pred, Mpred,Dex, Aldocorten, PRP, Konz.↑↑	Menschen		↔						Hutton et al., 1980
Triamc, s.c.	Ratten -Acenocoum. -hyperlip. nach Trauma	↓			↑ ↓		↓ ↑		Renaud & Latour, 1969
ACTH, Kortison, per os/i.v.	Pat.mit Thrombozytopenie				↑				Faloon et al., 1952
Kortison, i.m.	Kaninchen	↑			↑				Bounameaux, 1954
Kortison, s.c.	Ratten, Kaninchen, Mäuse				↔				Adams, 1949

Glukokor- tikoid/Appli- kationsform	Pbn/ Spezies	Adh	Aggr	Sekr	TZ	MPV	GZ	BZ	Autor
Cortigen®*	Menschen				↓				Zondek & Kaatz, 1936, z.n. Adams, 1949

In dieselbe Richtung weisen auch Ergebnisse von Glass et al. (1981), die ebenfalls die Hemmung der Aggregation, die durch Arachidonsäure (AA), PGH₂ und einem PGH₂-Analogon induziert wird, durch niedrige Dosen von Methylprednisolon und Hydrokortison nachweisen können. Darüberhinaus beeinträchtigen Glukokortikoide auch die Formveränderung nach Stimulation mit Agonisten (Cazenave et al., 1976), die Freisetzungsreaktion der Plättchen (Sanders et al., 1976, Latour & Léger, 1975, Packham et al., 1968) und die Verfügbarkeit des PF3 (Latour & Léger, 1975; Sanders et al., 1976). Die Hemmung der Plättchenfunktionen durch Glukokortikoide geschieht in weniger als zwei Stunden (Latour und Léger, 1975, Sanders et al., 1976, Renaud & Latour, 1969).

Einen Hinweis in die gleiche Richtung ergeben die Befunde von Nichols et al. (1965, z.n. Pavlishchuk, 1978), die aufweisen, dass die Phase der höchsten Aggregabilität der Thrombozyten mit der Phase der niedrigsten Konzentration an 17-Ketokortikosteroid übereinstimmt. Auch Pavlishchuk (1978) postuliert eine inverse Proportionalität zwischen der Aktivität der hypophysär-adrenalen Hormone und der Thrombozytenaggregabilität.

Im Gegensatz dazu steht die Untersuchung von Latour & Léger (1975), in der keine Hemmung oder Reduktion der Aggregation von Thrombozyten auf ADP, Thrombin oder Kollagen unter Vorbehandlung mit Hydrokortison oder Dexamethason bei Ratten nachgewiesen werden kann. Bei gesunden Probanden können Thong et al. (1978) in vitro und Náray-Fejes-Tóth et al. (1988) in vivo ebenfalls keinen Effekt von Prednison beziehungsweise Dexamethason auf die Plättchenaggregation nach Kollagen, Adrenalin oder Adenosindiphosphat finden. Auch die intravenöse Gabe von Hydrokortison führt nach Hutton et al. (1980) zu keiner Änderung der Plättchenaggregation, obwohl es unter intravenöser Hydrokortisongabe zu insgesamt höheren Kortisolspiegeln als nach Synacthengabe kommt (siehe auch weiter unten). Hutton et al. (1980) schliessen daraus, dass Kortisol nicht ursächlich an der verminderten Plättchenaggregation beteiligt zu sein scheint. Gibt man Hydrokortison in physiologischen Konzentrationen unter in vitro-Bedingungen zu PRP,

findet sich ebenso keine Veränderung der Thrombozytenaggregation. Erst bei sehr hohen Konzentrationen von Hydrokortison oder anderen Steroiden, die ausreichend für strukturelle Veränderungen der Zellmembran sind (Seeman, 1966, Lewis et al., 1970, z.n. Hutton et al., 1980), kann eine Hemmung der Plättchenaggregabilität beobachtet werden.

Ähnlich divers sind die Ergebnisse hinsichtlich der Veränderung der Thrombozytenanzahl unter Glucocorticoiden. Die Gabe von Triamcinolon vor einem Endotoxinschock oder einem chirurgischen Eingriff verhindert bei mit Acenocoumarol vorbehandelten Ratten das Absinken der Thrombozytenzahl und den Anstieg der Gerinnungszeit. Bei hyperlipämischen Ratten kann die Gabe von Triamcinolon die durch einen traumatischen Schock bedingte Erhöhung der Thrombozytenanzahl und der Thrombozytenadhäsivität verhindern (Renaud & Latour, 1969). Faloon et al. (1952) verzeichnen für Patienten mit Thrombozytopenie einen Anstieg der Thrombozytenzahl unter ACTH oder Kortison. Gleiche Resultate erzielt Bounameaux (1954) bei Kaninchen, bei denen der Abfall der Thrombozytenanzahl nach Aderlass durch die Gabe von Kortison vermindert wird und gleichzeitig eine Erhöhung der Thrombozytenadhäsivität zu beobachten ist. Demgegenüber kann nach Adams (1949) die Gabe von Kortison bei Ratten, Kaninchen und Mäusen keine Veränderungen der Thrombozytenanzahl bewirken. Zondek & Kaatz (1936, z.n. Adams, 1949) demonstrieren sogar eine Abnahme der Thrombozytenanzahl bei Menschen unter Kortison. Einen Überblick über die uneinheitliche Befundlage des Einflusses von Prednison und Kortison auf die Thrombozytenanzahl bei Thrombozytopenien gibt Pappe (1962).

Auch die Ergebnisse des Einflusses von ACTH auf die Plättchenaggregation sind nicht ganz eindeutig zu interpretieren (siehe Tabelle 13).

Auf eine zusätzliche Rolle von ACTH über die Bedeutung von Kortisol auf die Thrombozytenaggregation hinaus weisen Untersuchungen von Hutton et al. (1980) hin, die eine Abnahme der Plättchenaggregation nach ADP und Adrenalin unter intramuskulärer Applikation von Tetracosactrin (β 1-24 ACTH; Synacthen) bei gesunden Probanden feststellen. Auch Mikhailidis et al. (1983) weisen bei gesunden Probanden nach ACTH-Gabe eine reduzierte Aggregation nach.

Nach alleiniger intravenöser Injektion von Kortison oder Tetracosactrin beziehungsweise Kortisongabe zu PRP findet sich bei Hutton et al. (1980) keine konsistente Hemmung der Plättchenaggregation, obwohl die Kortisolkonzentration im Plasma im ersteren Fall deutlich höher als unter Tetracosactrin ist. Hutton et al. (1980) gehen daraufhin davon aus, dass zur Aggregationshemmung sowohl Tetracosactrin als auch Kortisol in vivo nötig sind. Steigert man die Konzentration des Kortisols auf über 1mmol/L, kann eine Hemmung der Plättchenaggregation in vitro erreicht werden.

Tab.13 Einfluss von Glukokortikoiden auf Thrombozytenparameter (Teil 2)

Pbn: Probanden, Pat.: Patienten, Aggr: Aggregation, TZ: Thrombozytenanzahl, MPV: mittleres Plättchenvolumen, GZ: Gerinnungszeit, Pat.: Patienten, NNR: Nebennierenrinde, PRP: plättchenreiches Plasma, ITP: idiopathische thrombozytopenische Purpura, ↑: Zunahme, ↓: Abnahme, ↔: keine Veränderung
* : kein Hinweis zur Applikationsform beziehungsweise Probanden oder Spezies in der angegebenen Literatur

Glukokor- tikoid/Applika- tionsform	Pbn/ Spezies	Aggr	TZ	MPV	GZ	Autor
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 s.c. i.m.	Ratten Menschen -mit ITP -Gesunde		↔ ↔ ↔			Greer & Brown, 1948
ACTH*	Pat. mit Leberzirrhose		↑/ ↔		↓	
ACTH oder Kortison*	*		↔			Monto et al., 1950, z.n. Horváth & Ludány, 1955
ACTH i.m.	Menschen		↓			Warren et al., 1953
ACTH oder Kortison i.m.	Kaninchen		↓			Horváth & Ludány, 1955
ACTH*	Menschen		↓			Lauridsen et al., 1952, z.n. Warren et al., 1953
ACTH i.m.	Menschen	↑	↓		↑	Pavlishchuk, 1978

Glukokortikoid/Applikationsform	Pbn/ Spezies	Aggr	TZ	MPV	GZ	Autor
ACTH oder Kortison per os/i.v.	Pat.mit Thrombozytopenie		↑			Faloon et al., 1952
ACTH und/oder Kortison*	* Menschen Pat.mit thrombozytopenischer Purpura		↑ ↑			Verstraete & Verwilghen, 1952 Koller & Zolikofer, 1950 Jacobsen & Sohler, 1952 alle z.n. Horváth & Ludány, 1955

Um den Einfluss des im Anschluss an die ACTH-Injektion stattfindenden Kortisolanstiegs differenzieren zu können, werden die gesunden Probanden einer Gruppe von Patienten mit primärer Nebennierenrindeninsuffizienz (M.Addison) gegenübergestellt, bei denen nach ACTH-Injektion kein Kortisolanstieg resultieren kann.

Hier finden Georgiadis et al. (1982) bei Patienten mit primärer Nebennierenrinden-Insuffizienz nach intramuskulärer Injektion von Tetracosactrin aber auch unter in vitro-Bedingungen bei gleichzeitiger Gabe von Tetracosactrin und Kortisol in realistischen Konzentrationen keine Hemmung der Plättchenaggregation. Bei gesunden Probanden führt die intramuskuläre Applikation von Tetracosactrin jedoch zu einer Abnahme der Thrombozytenaggregation. Georgiadis et al. (1982) ziehen als weitere Erklärungsmöglichkeit der Ergebnisse von Hutton et al. (1980) die Möglichkeit heran, dass die verminderte Plättchenaggregation auf die Synacthen-bedingte Freisetzung einer bisher nicht identifizierbaren Substanz aus der Nebennierenrinde beruht, die wiederum nicht bei Patienten mit primärer Nebenniereninsuffizienz freigesetzt wird.

Da Synacthen keinen Effekt auf die Plättchenaggregation in vitro hat, halten es Hutton et al. (1980) für unwahrscheinlich, dass Synacthen direkt auf die Plättchen hemmend wirkt. Dazu passt auch der Befund, dass bei einem Patienten mit primärer Nebennierenrindeninsuffizienz die Plättchenaggregation trotz hoher ACTH Konzentrationen nicht verändert ist (Hutton et al., 1980).

Greer & Brown (1948) und Eisenmenger et al. (1952) finden nach ACTH-Gabe bei Ratten, Menschen mit ITP oder bei gesunden Menschen keine Veränderungen der Plättchenanzahl. Auch nach Monto et al. (1950, z.n. Horváth & Ludány, 1955) führt weder Kortison noch ACTH zu einer Veränderung der Thrombozytenanzahl.

Im Gegensatz dazu berichten Warren et al. (1953), Horváth & Ludány (1955), Lauridsen et al. (1952, z.n. Warren et al., 1953) und Pavlishchuk (1978), dass nach ACTH-Gabe bei Menschen, beziehungsweise ACTH oder Kortisongabe bei Kaninchen eine Thrombozytopenie zum Teil in Zusammenhang mit einer erhöhten Aggregation auftritt. Eine Erhöhung der Thrombozytenanzahl bei Patienten mit Thrombozytopenie im Rahmen einer idiopathischen thrombozytopenischen Purpura (ITP) oder einer Leukämie wird von Faloon et al. (1952) beobachtet. Verstraete & Verwilghen (1952, z.n. Horváth & Ludány, 1955) und Eisenmenger et al. (1952) dokumentieren ebenfalls eine Zunahme der Thrombozytenanzahl und der Gerinnungsfähigkeit nach ACTH und Kortison. Eine geringe Zunahme der Thrombozytenanzahl beschreiben Koller & Zolikofer (1950, z.n. Horváth & Ludány, 1955) und Jacobsen & Sohler (1952, z.n. Horváth & Ludány, 1955).

Um Hinweise über die zugrundeliegenden Mechanismen zu ermitteln, werden Untersuchungen an hypophysektomierten und / oder adrenalektomierten Tieren durchgeführt. Nach Adrenalektomie wird in einer Untersuchung bei Ratten nach sechs Tagen eine Thrombozytose festgestellt (Shecket et al., 1935), die jedoch nicht schwerwiegender als die bei scheinoperierten Ratten zu sein scheint (Adams, 1949) und somit auch auf den operativen Eingriff als solchen zurückgeführt werden könnte. Bei hypophysektomierten Tieren fällt die Plättchenzahl leicht ab (Adams, 1949). Kongruent mit diesen Ergebnissen sind Resultate aus Rattenexperimenten von Wilson & Eisemann (1952) und Dalton et al. (1939, z.n. Adams, 1949). Hier kann gezeigt werden, dass eine bilaterale Adrenalektomie eine stetige Erhöhung der Thrombozytenanzahl bewirkt. Bei Ratten, die man einer Hypophysektomie unterzieht, findet sich eine niedrigere Thrombozytenanzahl als bei Kontrolltieren (Wilson & Eisemann, 1952). Renaud (1980) beobachtet in einer ähnlichen Untersuchung an Ratten nach Hypophysektomie keine signifikanten Veränderungen der Plättchenzahl, nach Adrenalektomie jedoch eine signifikante Thrombozytose nach sechs Tagen. Auch dies könnte durch den aufwendigeren operativen Eingriff begründet sein.

Aus Untersuchungen, die nach Hydrokortison-Applikation während Immobilisationsstress eine komplette Inhibition der stressbedingten Plättchen-Fluktuation bei normalen Tieren feststellen, schliessen Pepper & Lindsay (1960), dass die Nebennierenrinde die stressbedingte Thrombozyten-Fluktuation antagonisiert. Die Veränderung der Thrombozyten nach Stress könnte auf eine Hypoaktivität der Nebennierenrinde (NNR) nach deren Hyperaktivierung

während der Stresseinwirkung zurückgeführt werden. Dies wird auch für die menschlichen Thrombozytenveränderungen nach Operationsstress als Erklärung herangezogen (Pepper & Lindsay, 1960). Es ist jedoch unklar, wie eine Thrombozytopenie am Tag nach dem Operationsstress und eine Thrombozytose zwischen dem fünften und achten Tag nach Operationsstress auftreten kann. Die Thrombozytopenie wird auch ohne NNR und Hypophyse beobachtet. Bei frisch Hypophysektomierten findet die Thrombozytose nur nach Ersatz mit Hypophysenextrakten statt. Ohne diesen Ersatz zeigt sich erst am Tag 26 nach der Operation eine Thrombozytose. Dies ist auch der Zeitpunkt, an dem sich der Hypophysenhinterlappen wieder reorganisiert hat (Moll, 1958). Lauber (1961) geht folglich davon aus, dass ein Hypophysenhinterlappenhormon für die Thrombozytose verantwortlich ist. Dabei zieht er zum Beispiel ADH in Betracht, für das er am Tag 7 nach Adrenalektomie einen Anstieg beobachtet.

Die teilweise widersprüchlichen Ergebnisse bezüglich des Einflusses von Glukokortikoiden auf die Thrombozyten sind zum Teil auf die Unterschiede in der Art der verwendeten Glukokortikoide, der Dosis der Glukokortikoide, den getesteten Spezies und den Methoden zurückzuführen, die gewählt werden, um die Plättchenparameter zu bestimmen.

Fraglich bleibt weiterhin, ob die bei in vitro-Versuchen für synthetische Glukokortikoide aufgezeigten Ergebnisse auf die Wirkungsweisen von endogenen Glukokortikoiden übertragen werden können. So weisen synthetische Glukokortikoide andere Bindungseigenschaften, Affinitäten, gewebespezifischen Metabolismus und Interaktionen mit Transkriptionsfaktoren auf (Wilckens, 1995, z.n. Buttgerit et al., 1998). Thong et al. (1978) gehen davon aus, dass synthetische Kortikosteroide überhaupt keinen Effekt auf die Plättchenaggregation haben.

Die Mechanismen, über die Glukokortikoide die verschiedenen Thrombozytenparameter beeinflussen, sind weiterhin nicht vollständig geklärt. Dies kann auch mit der vorliegenden Untersuchung nicht abschliessend geklärt werden.

Trotz dieser grossen Unklarheiten hinsichtlich der Mechanismen der Glukokortikoidwirkung auf die Thrombozyten kann man jedoch aufgrund der empirischen Ergebnisse zu den im Folgenden erläuterten Hypothesen kommen.

1.4 Ableitung der Fragestellung

Der Einfluss von Stress auf Thrombozyten ist bereits vielfältig untersucht worden.

So gibt es zahlreiche Untersuchungen, die eine Veränderung der Thrombozytenanzahl unter verschiedenen Stressbedingungen belegen (siehe Tabelle 10).

Diese sind jedoch insgesamt sowohl innerhalb als auch zwischen den verschiedenen Stressparadigmen sehr inkonsistent und reichen von keinen Veränderungen der Thrombozytenanzahl bis zu einer Zunahme beziehungsweise Abnahme unter verschiedenen Stressbedingungen.

Auch hinsichtlich des MPVs gibt es bereits Untersuchungen mit Zunahmen des MPVs unter verschiedenen Stressbedingungen (siehe Tabelle 11).

Die bedeutsame Beteiligung des Sympathikus bei diesen Veränderungen der Thrombozytenanzahl und des MPVs wird u.a. durch Ergebnisse von Larsson (1989), Erne et al. (1988), Lande (1988) und Kjeldsen (1988) unterstützt, die unter Adrenalingabe in vivo und in vitro eine Erhöhung der Thrombozytenanzahl und/oder des MPVs beim Menschen finden.

Unter stresshaften Ereignissen kommt es neben einer Sympathikusaktivierung auch zu einer Aktivierung der HHN-Achse.

Somit stellt sich berechtigterweise die Frage, welchen Einfluss das Stresshormon Kortisol auf die Thrombozytenanzahl beziehungsweise das MPV hat.

Hierzu gibt es bereits einige Untersuchungen (siehe Tabelle 12 und 13), in denen deutlich wird, dass unter Glukokortikoidgabe sowohl eine Zunahme der Thrombozytenanzahl, als auch eine Abnahme oder auch keine Veränderung der Thrombozytenanzahl auftritt.

Das MPV ist bisher noch nicht im Zusammenhang mit Glukokortikoidgaben beim Menschen oder im Tierversuch untersucht worden.

Möchte man nun die Wirkung von Kortisol auf die Thrombozytenanzahl und das MPV eruieren, so erfordert dies die Anwendung eines Stressparadigmas, das ein starker Aktivator der HHN-Achse darstellt und eine hohe Standardisierbarkeit und ökologische Validität aufweist. Eine solche Stressbedingung stellt die öffentliche Rede dar.

Hierbei wird bereits in der Antizipationsphase, in der das Thema der Rede noch nicht bekannt ist, ACTH ausgeschüttet, das zu einer Kortisolerhöhung mit Maximum 20 Minuten nach Redeschluss führt. Adrenalin hat die grösste Konzentration zu Beginn der Rede, Noradrenalin etwas verzögert gegen Ende der Rede (siehe Tabelle 8).

Auch hier gibt es bereits Studien, in denen Thrombozytenparameter in Zusammenhang mit Public speaking erhoben werden.

In der Untersuchung von Levine et al. (1985) wird zwar eine unveränderte Thrombozytenanzahl nach der öffentlichen Rede von medizinischem Personal zusammen mit einer erhöhten Katecholaminkonzentration festgestellt, die Messung geschieht jedoch erst 5 Tage nach der Stresseinwirkung und lässt sich damit nicht mehr direkt kausal auf die Stresssituation zurückführen.

Arkel et al. (1977) weisen demgegenüber eine Thrombozytenzahlerhöhung unmittelbar nach einer öffentlichen Rede nach (Falldarstellung vor einer klinisch-pathologischen Konferenz durch medizinisches Personal) verbunden mit einer verminderten Aggregation (siehe Tabelle 9). In beiden Studien wird der Kortisolspiegel nicht bestimmt.

Als Fazit der aktuellen Literatur bleibt somit festzustellen, dass Public speaking zu einer Erhöhung der Thrombozytenanzahl führt. Darüberhinaus ist auch unter verschiedenen Stressbedingungen eine Erhöhung des MPVs dokumentiert. Unter dem Stressparadigma des Public speaking kommt es nachgewiesenermaßen neben einer Adrenalin- und Noradrenalinausschüttung auch zu einer Kortisolausschüttung. Die Veränderung der Kortisolkonzentration unter Public speaking ist jedoch bislang noch nicht in Verbindung mit Thrombozytenparametern respektive Thrombozytenanzahl und MPV untersucht worden.

Um dieser Frage nachzugehen kann man die stressbedingten Veränderungen der Thrombozytenparameter durch den Vergleich einer Placebobedingung mit einer Bedingung unter Kortisol-suppression prüfen. Hierzu gibt es zwei Möglichkeiten:

1. Blockade der HPA-Achse durch Dexamethason über eine zentrale Feedbackregulation analog dem Dexamethason-Suppressions-Test
2. Periphere Hemmung der Kortisolsynthese mit Hilfe des 11- β -Hydroxylase-Hemmers Metyrapon

Entscheidender Vorteil des Dexamethason-Suppressions-Tests ist die zusätzliche Blockade der ACTH-Freisetzung. Dies ist in unserer Untersuchung von essentieller Bedeutung, da möglicherweise auch ACTH einen Effekt auf die Thrombozytenanzahl hat (siehe Tabelle 13) (Forth et al., 1996, Hatz, 1998).

Unabdingbare Voraussetzung, um die Ergebnisse im obigen Sinne interpretieren zu können, ist jedoch die Annahme, dass Dexamethason selber weder einen direkten noch einen indirekten Effekt auf die Thrombozytenanzahl und das MPV besitzt (Hennig, 2000).

Aufgrund der oben aufgezeigten empirischen Ergebnisse kann man zu folgenden Hypothesen gelangen:

1. Vor der öffentlichen Rede finden sich keine Unterschiede in der Thrombozytenanzahl und des MPVs zwischen der Experimentalgruppe mit Dexamethasongabe und der Kontrollgruppe mit Placebogabe.
2. Redestress führt zu einer Erhöhung der Thrombozytenanzahl und/oder des MPVs.
3. Sollte die Erhöhung der Thrombozytenanzahl und/oder des MPVs unter Redestress durch Kortisol mediiert sein, so ist zu erwarten, dass unter dessen Blockade durch Dexamethason keine Veränderung der Thrombozytenanzahl und/oder des MPVs unter Redestress auftritt.
4. Darüberhinaus ist für diesen Fall davon auszugehen, dass die Erhöhung der Thrombozytenanzahl und/oder des MPVs mit einem Anstieg des Kortisols einhergeht und sich in einer positiven Korrelation zwischen den Veränderungen der Thrombozytenanzahl beziehungsweise des MPVs und den Veränderungen der Kortisolkonzentration manifestiert.

2.Methoden

2.1 Ort und Zeit der Versuche

Die Versuche fanden in der Zeit von Oktober 1996 bis Juli 1997 zwischen 16.30 und 18.30 in einem Versuchsraum des Instituts für Psychobiologie und Verhaltensmedizin der Justus-Liebig-Universität Giessen, Otto-Behaghel- Str.10 F, statt.

2.2 Versuchspersonen

Am Versuch nahmen insgesamt 40 männliche Studenten im Alter von 20 bis 35 Jahren teil ($M=25,94$; $SD=3,57$). Die Rekrutierung der Probanden erfolgte durch Flugblattaktionen in der Mensa und durch Aushänge. Da diese Studie im Rahmen einer bereits begonnenen umfassenden Studie stattfand, lagen von einigen Versuchspersonen Daten aus psychologischen Fragebögen vor. Die Aufwandsentschädigung für die Durchführung betrug 90,- DM beziehungsweise 120,-DM, wenn ein kompletter Datensatz erhoben werden musste. Auf Grundlage der Angaben im Gesundheitsfragebogen (siehe Anhang) erfolgte die Selektion der geeigneten Probanden. In diesem wurden wichtige Gesundheitskriterien, die kontraindikativ für die Applikation von Dexamethason sind, sowie Variablen, die das Immunsystem beeinflussen könnten, abgefragt. So sollte der Alkoholkonsum der Probanden nicht mehr als ein Bier pro Tag betragen, keine Allergien, sowie Herz-Kreislaufkrankungen, psychische Störungen, hormonelle Störungen (zum Beispiel Diabetes und Schilddrüsenerkrankungen) oder neurologische Krankheiten, vaskuläre Störungen (zum Beispiel chronischer Kopfschmerz, Migräne), Leber-, Nieren- und Harnwegserkrankungen vorliegen und keine chronische oder akute Medikamenteneinnahme bestehen. Es wurde bei der Selektion der Probanden Wert darauf gelegt, dass nur Nichtraucher an der Studie teilnahmen. Nach Kirschbaum et al. (1993b) zeigen Raucher eine niedrigere Kortisolausschüttung nach Public speaking, die man auf eine mögliche chronische Stimulation der hypothalamischen CRH-enthaltenden Neurone durch Nikotin zurückführt. Um Einflüsse des Menstruationszyklus auf die Thrombozytenanzahl (Pepper & Lindsay, 1956, Pepper & Lindsay, 1959, Jern et al., 1991) oder die endokrinologische Stressreaktion

nach Public speaking (Kirschbaum et al., 1993a, Collins et al., 1985, Kirschbaum et al., 1992, 1999) auszuschalten, wurden keine Frauen einbezogen, sondern lediglich Männer im Alter zwischen 20 und 35 Jahren zugelassen, bei denen ausserdem keine Fettleibigkeit vorlag.

Die Probanden erhielten ausführliche schriftliche Informationen über den Versuch (siehe Anhang) und unterzeichneten bei Teilnahmewunsch eine Einverständniserklärung (siehe Anhang). Nach Auswertung der Fragebögen der Voruntersuchung wurde eine Absage erteilt beziehungsweise bei Eignung ein Termin für die Hauptuntersuchung vereinbart und die Kapsel mit der entsprechenden Medikation ausgehändigt.

2.3. Unabhängige Variablen (UV)

2.3.1 Pharmakologische Substanzwirkung (Placebo versus Dexamethason)

Unter Doppel-Blind Bedingungen wurde am Vorabend der Untersuchung um 22.00 Uhr eine Placebo-Kapsel oder 1,5 mg des synthetischen Glukokortikoids Dexamethason (Jenapharm GmbH & Co.KG, Jena) eingenommen. Die jeweilige Kapsel wurde den Probanden bei einem Vortermineinverständnis ausgehändigt und darauf hingewiesen, dass die tatsächliche und korrekte Einnahme der Kapsel anhand von Blutwerten überprüft werde.

2.3.1.1 Pharmakologie und klinische Bedeutung von Dexamethason

Dexamethason ist ein hochpotentes fluoriertes Glukokortikoid (Fluormethylprednisolon) mit einer Rezeptorbindungsaffinität (RBA) zum Glukokortikoidrezeptor der menschlichen Lunge von 100 (standardmässige Festlegung). Das bedeutet, dass die RBA von Dexamethason bezüglich des Glukokortikoidrezeptors etwa zehnfach höher ist als die RBA von Kortisol (Kortisol =9). Die relative glukokortikoide Potenz beträgt 30 (Kortisol =1).

Auch im zentralen Nervensystem ist die Bindungsaffinität von Dexamethason zum Glukokortikoid-Typ-II-Rezeptor wesentlich höher als die der endogenen Glukokortikoide (Reul et al., 1987b, z.n. Krull, 1995, Reuter, 2004). Mineralokortikoide aber auch endogene Kortikoide wie das Kortisol binden aufgrund ihrer mineralokortikoiden Potenz vorrangig am

Glukokortikoid-Typ-I-Rezeptor und erst in höheren Dosen am Typ-II-Rezeptor (Reuter et al., 2004, Hatz, 1998). Bedingt durch die veränderte chemische Struktur und die fehlende mineralokortikoide Potenz haben synthetische Glukokortikoide wie das Dexamethason nahezu keine Affinität zum Typ-I-Rezeptor. Die mineralokortikoide Potenz von Dexamethason beträgt dementsprechend 0 (Kortisol =1) (Mogluilewsky & Raynaud, 1980, Coirini et al., 1985, z.n. Krull, 1995, van de Langenmaat, 1999).

Dexamethason wird neben seinem klinischen Gebrauch zur Therapie von Hirnödemen verschiedener Genese und in der Behandlung von allergischen und rheumatischen Erkrankungen auch zur endokrinologischen Diagnostik der HPA-Achse verwendet (siehe 2.3.1.2).

Pharmakokinetisch wird Dexamethason nach oraler Applikation im Magen-Darm-Trakt vollständig resorbiert mit einer Bioverfügbarkeit von 80-90%. Den maximalen Blutspiegel erreicht es zwischen 60 und 120 Minuten nach Applikation. Dosisabhängig erfolgt eine Bindung an Plasmaalbumine und nur bei sehr hohen Dosen zirkuliert der grösste Anteil frei im Blut. Nach vier Stunden erreicht i.v. appliziertes Dexamethason den maximalen Liquorspiegel, der 1/6 des Plasmaspiegels beträgt. Nach 24 Stunden beträgt die Liquorkonzentration des Dexamethasons noch 2/3 der Anfangskonzentration (Dinnendahl & Fricke, 1990).

Beim Erwachsenen beläuft sich die Serum-Eliminationshalbwertszeit auf 250 Minuten (\pm 80 Minuten). Die Eliminierung erfolgt zum grössten Teil über die Niere, zum Teil findet eine Metabolisierung statt. Die Metaboliten werden dann ebenfalls über die Niere ausgeschieden (Fachinformation Dexamethason, 1,5 mg, Jenapharm®).

Die mittleren Plasmaspiegelverläufe von 1,5 mg Dexamethason der Firma Jenapharm werden in Abbildung 18 dargestellt.

Entsprechend der Berechnung der Dexamethasonkonzentration anhand des Konzentrations-Zeit-Diagramms findet sich bei einer einmaligen Gabe von 1,5 mg Dexamethason um 23.00 nach 18 Stunden noch eine Konzentration von $< 3\text{ng/ml}$. Gegenüber der zum gleichen Zeitpunkt bestehenden Dexamethasonkonzentration im Liquor von mindestens 2/3 der ursprünglichen Konzentration, scheint die zentrale Wirkung von Dexamethason zu diesem Zeitpunkt im Vordergrund zu stehen. Eine Untersuchung der Plasmakonzentration des Dexamethasons zu Versuchsbeginn erübrigt sich, da diese zum einen unterhalb der Nachweisgrenze liegen würde und zum anderen weiterhin fraglich wäre, ob sich diese Dosis denn tatsächlich auf die Thrombozytenzahl beziehungsweise das MPV auswirken würde. Dieser Frage kann nur durch einen direkten Vergleich der entsprechenden

Thrombozytenparameter zum Ausgangsmesszeitpunkt nachgegangen werden, da sich hier ein direkter Effekt des Dexamethasons manifestieren müsste.

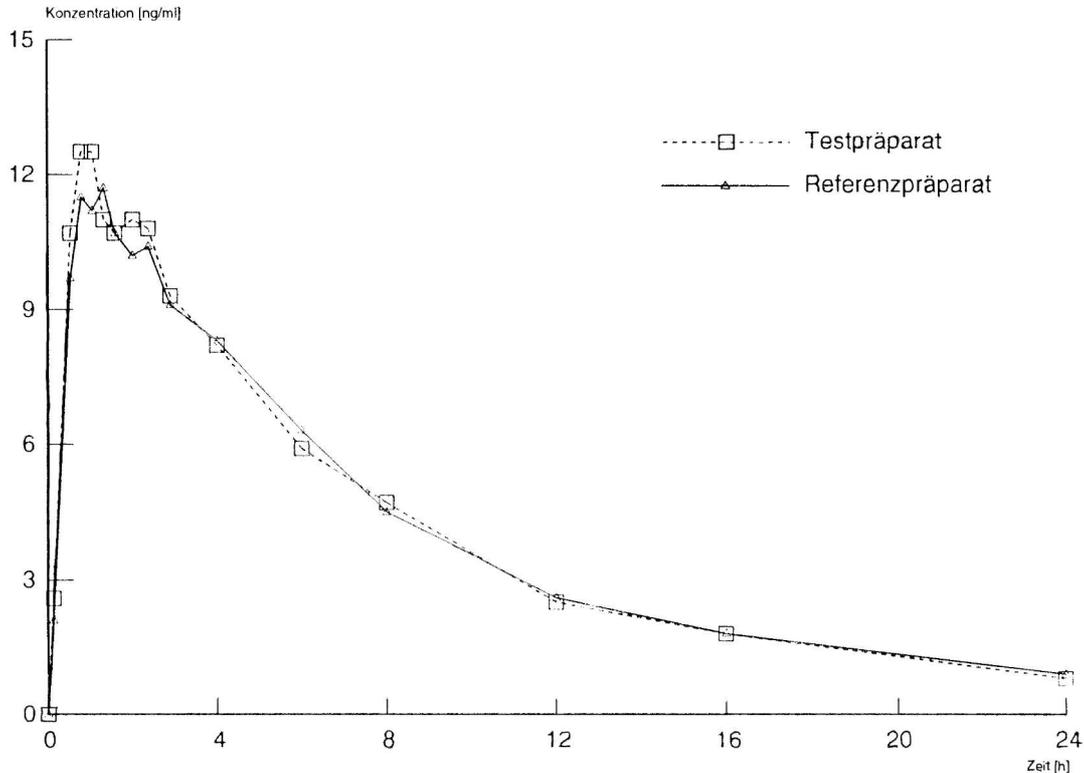


Abb.18 Mittlere Plasmaspiegelverläufe im Vergleich zu einem Referenzpräparat in einem Konzentrations-Zeit-Diagramm nach Fachinformation Dexamethason 1,5mg Jenapharm®

2.3.1.2 Der Dexamethason-Hemmtest

Der Dexamethason-Hemmtest wird zum einen in der psychiatrischen Forschung zur Diagnostik der Dysfunktion der HHN-Achse sowie in der endokrinologischen Diagnostik als dynamischer Funktionstest zur Differenzierung zwischen einem primären und einem sekundären Hypercortisolismus angewendet. Darüberhinaus hat er sich in der Stressforschung zur Blockade der HHN-Achse etabliert (Hennig, 2000, Reuter, 2002, Laskowski, 1997).

Gemeinsames Prinzip ist in allen diesen Anwendungsbereichen die zentrale Feedbackregulation, die über eine Hemmung des CRHs und des ACTHs zu einer Suppression der Kortisolsekretion führt.

Man unterscheidet beim Dexamethason-Hemmtest zwischen einem niedrig- beziehungsweise hochdosierten Dexamethason-Kurzzeittest und einem Dexamethason-Langzeittest. Beim niedrigdosierten Dexamethason-Kurzzeittest supprimiert die einmalige Anwendung von 1,5 mg Dexamethason um 23.00 die Kortisolkonzentration beim Gesunden am nächsten Morgen um 8.00 auf unter 3-7 μ g/dl (Hatz, 1998). Nach einer Auswertung von Hennig (2000) hemmt 1,5 mg Dexamethason die Kortisolausschüttung auch noch nach 18 Stunden zum vorgesehenen Versuchsbeginn. Zu gleichen Ergebnissen kommen auch Ciapelli et al. (1992). Dexamethason hat hierbei keinen direkten Einfluss auf psychische Faktoren des Stresserlebens bzw. der Stressbewältigung respektive die subjektive Befindlichkeit (Hennig, 2000).

2.3.2 Öffentliche Rede

Nach dem Paradigma des „Public speaking“ wurde eine öffentliche Redesituation simuliert, bei der der Proband eine fünfminütige Rede über ein den eigenen Selbstwert betreffendes Thema halten sollte (siehe Kapitel 2.6.2).

2.4 Versuchsplan

Da in der vorliegenden Untersuchung der Einfluss von Kortisol auf stressbedingte Veränderungen der Thrombozyten analysiert werden soll, wurde ein zweifaktorielles Design gewählt mit dem Faktor Stress in lediglich einer Ausprägung und dem Faktor Medikament in zwei Ausprägungen (Placebo versus Dexamethason).

Der Versuchsplan wird in Tabelle 14 dargestellt.

Tab.14 Versuchsplan mit Fallzahlen

	<i>Placebo</i>	<i>Dexamethason</i>
Public speaking	20	20

Die Einteilung in die Placebo versus Dexamethason-Gruppe erfolgte unter Doppel-Blind-Bedingungen nach dem Zufallsprinzip. Die Non-Stressbedingung musste nicht untersucht werden, da die Baseline durch den Messzeitpunkt 2, 40 Minuten nach der Venipunktion, definiert ist (siehe Kapitel 2.6.2, Tabelle 15).

2.5 Erhebungsverfahren

2.5.1 Erhebung der serologischen Parameter

Zur Erfassung der Werte an den 5 Messzeitpunkten wurden insgesamt je 20 ml Blut aus einer Venenverweilbraunüle in EDTA-Röhrchen abgenommen. Nach Untersuchungen von Davis et al. (1962, z.n. Fleischman et al., 1976) und Mason et al. (1973) führt eine Venenpunktion zu einem Anstieg des Hydrokortisonspiegels im Plasma. Van Imschoot et al. (1980) stellten den Anstieg des Kortisols nach Setzen eines Katheters oder nach einem Film, der Angst induzierte, 15 Minuten nach Beginn des Stresses fest.

Um den Venenpunktionsstress von dem situativen Stress differenzieren zu können, wurde den Probanden zu Beginn der Versuchsanordnung eine Venenverweilkanüle gelegt. Daran schloss sich ein langer Verbindungsschlauch an, der hinter einer Trennwand endete und so die unbemerkte Blutentnahme sicherte.

Als Baseline diente die Thrombozytenanzahl und das MPV unmittelbar vor Beginn des Redestresses am Messzeitpunkt 2. Zwischen diesem Ruhewert und der Venipunktion (Messzeitpunkt 1) lag eine Zeitspanne von 40 Minuten (siehe Tabelle 15).

Die Zeitfenster für die Erhebung der serologischen Parameter wurden so gewählt, dass eine Parallelisierung zu einer vorherigen Studie (Fässler et al., 2001) möglich war.

2.5.1.1 Thrombozytäres Blutbild

Die Analyse der Thrombozytenanzahl und des MPVs wurde durch die Anfertigung eines Differentialblutbildes in der Poliklinik für Innere Medizin an der Justus-Liebig-Universität Giessen vorgenommen.

2.5.1.2 Kortisol

Die Bestimmung des Plasmakortisols erfolgte mit Hilfe eines Enzymimmunoassays (DRG, Marburg), dem das Prinzip einer kompetitiven Bindung von Kortisol und Meerrettich-Peroxidase markiertem Kortisol an einen spezifischen Antikörper zugrunde liegt.

Dieser spezifische Antikörper ist in einer Vertiefung einer Mikrotiterplatte fixiert und liegt nur in einer begrenzten Menge vor. Zur Ermittlung des Kortisols im Plasma wurden 50µl der Plasmaprobe mit 200µl Meerrettich-Peroxidase markiertem Kortisol bei Raumtemperatur und ständiger Bewegung (200r/min) inkubiert. Hierbei wurden Doppelbestimmungen durchgeführt. Nach Absaugen der freien flüssigen Phase wurde ein Waschvorgang dreimal wiederholt. Anschliessend erfolgte die Inkubation mit 100µl 3,3'-5,5' Tetramethylbenzidine und H₂O für 15 Minuten. Um die Reaktion zu beenden, wurde 0,5 M H₂SO₄ verwendet. Ein Photometer diente zur Messung der Intensität der Färbung (OD, optical density) bei 450nm (Referenzfilter 620nm). Diese verhält sich umgekehrt proportional zur Kortisolkonzentration. Zu Dexamethason besteht eine Kreuzreaktivität von weniger als 0,1%. Die Inter- und Intra-Assay-Varianz beträgt etwa 5% respektive 4%.

2.5.1.3 Adrenalin und Noradrenalin

Zur Bestimmung der Katecholamine Noradrenalin und Adrenalin, die nicht Gegenstand der Untersuchung waren, sondern lediglich zur Diskussion der Ergebnisse mit herangezogen wurden, wurde die Hochdruckflüssigkeitschromatographie (HPCL) und eine elektrochemische Detektion analog dem Routineverfahren im Zentrallabor des Klinikums der Justus-Liebig-Universität Giessen verwendet.

2.6 Versuchsdurchführung

2.6.1 Vortermine

An einem Vortermine wurden die Probanden über die Studie aufgeklärt (siehe Anhang) und anhand eines Gesundheitsfragebogens (siehe Anhang) selektiert.

Eine Einverständniserklärung wurde unterzeichnet, in der die Probanden sich zu Blutentnahmen sowie zu einer kurzen Videoaufnahme des Hauptversuchs bereit erklärten (siehe Anhang). Ferner wurden mehrere psychologische Fragebögen, die jedoch hier nicht zur Auswertung kamen, vorgelegt. Durch einen Tätigkeitspräferenzbogen sollte unbemerkt der angestrebte Beruf erfragt werden, dessen Kenntnis für das anschliessend als Stressor eingesetzte Bewerbungsgespräch erforderlich war. Nach Prüfung der Ausschlusskriterien wurde ein Termin für die Hauptuntersuchung vereinbart. Schliesslich wurde die am Abend des Hauptversuchs zu nehmende identische Kapsel mit entweder Placebo oder 1,5 mg Dexamethason ausgehändigt. Ein Kontrollanruf durch den Versuchsleiter am Abend vor dem Hauptversuch bei dem Probanden sicherte die tatsächliche Einnahme der Kapsel.

2.6.2 Hauptuntersuchung

Die zirkadiane Rhythmik der Kortisolausschüttung (Haus, 1994; Fernandes, 1994) machte es erforderlich, die Versuchszeit für den Hauptversuch auf den späten Nachmittag zu legen. Zu diesem Zeitpunkt findet sich die geringste Frequenz und Amplitude der pulsatilen Kortisolausschüttung (Hatz, 1998). Der Hauptversuch begann um 16.30. Der Proband nahm in der Mitte des Raumes an einem Tisch Platz. Dann folgte die Aushändigung der Instruktion zum Ausfüllen der ersten psychologischen Fragebögen (siehe Anhang). Die Versuchsleiter nahmen verdeckt hinter einer Trennwand Platz. Eine Videokamera, die den gesamten Versuch aufzeichnete, wurde eingeschaltet. Um 16.40 wurde der Venenverweilkatheter in die Vena cubitalis gelegt und mit einem circa 3 Meter langen, undurchsichtigen Schlauch verbunden. Dieser wiederum wurde hinter einer Trennwand, wo sich der Versuchsleiter befand, mit einer Infusionsflasche mit 0,9%er Kochsalzlösung verbunden. Jeder Proband erhielt während des ganzen Versuchs zum Offenhalten des Venenverweilkatheters insgesamt 500ml 0,9%e Kochsalzlösung. Unbemerkt vom Probanden erfolgte die erste Blutentnahme um 16.45. Der Proband konnte in der nun folgenden Erholungsphase die ausgehändigte Lektüre lesen. Diese Erholungsphase wurde eingesetzt, da sowohl Katecholamine, als auch Kortisol durch den Venenpunktionsstress beeinflusst werden (Rose & Hurst, 1975, Ward, et al., 1983). Um 17.20 wurde schliesslich die 2. Blutentnahme genommen, die als Baselinemessung diente. Gleichzeitig wurde dem Probanden die Instruktion für die nun folgende freie Rede vor einem Publikum gegeben (siehe Anhang). Es wurde ihm mitgeteilt, dass er in 10 Minuten eine Rede zu einem noch nicht bekanntgegebenen Thema halten sollte.

Diese Rede würde über eine Kamera in einen Nebenraum übertragen werden, in dem sechs „Experten“ nach inhaltlichen und formalen Kriterien darüber urteilen würden. Ein grosses Mikrofon sowie eine Kamera waren direkt vor dem Probanden positioniert. Nach 10 Minuten wurde diese eingeschaltet und eine weitere Instruktion ausgehändigt und vorgelesen, in der dem Probanden mitgeteilt wurde, dass er sich dem Expertengremium als besonders geeigneter Bewerber für seinen Wunschberuf darstellen sollte (siehe Anhang). Dazu sei es erforderlich, dass er Informationen über seinen Lebenslauf und seine besonderen Qualifikationen und Fähigkeiten in seine Rede miteinbeziehe. Der individuelle Berufswunsch wurde aus dem Tätigkeitspräferenzfragebogen vom Vortermine erhoben. Über ein Videoband wurde dem Probanden auf einem Fernsehschirm eine Filmsequenz über ein angeblich zeitgleich im Nebenraum sitzendes Expertengremium vorgespielt, das sich während der gesamten Zeit der Rede offensichtlich Notizen machte und aufmerksam zuhörte. Die Rede sollte auf exakt fünf Minuten begrenzt sein. Dies wurde über eine dem Probanden gut sichtbare Uhr gewährleistet, die ein Signal zur Beendigung der Rede abgab. Zur Erhöhung der Glaubwürdigkeit wurde ein genau zeitlich abgestimmtes Startzeichen seitens des Versuchsleiters an die Experten sowie ein abruptes Abbrechen des aufmerksamen Zuhörens durch die Experten nach 5 Minuten auf dem Videoband arrangiert. Unmittelbar nach Ende der Redephase um 17.40 erfolgte die 3. Blutentnahme sowie die Vorlage einiger psychologischer Fragebögen. Eine 20minütige Erholungsphase schloss sich an, in der wiederum Lektüre vorgelegt wurde. Um 18.00 fand die 4. Blutentnahme statt, ebenfalls wieder in Kombination mit psychologischen Fragebögen. Nach weiteren 20 Minuten folgte die 5. Blutentnahme mit den letzten psychologischen Fragebögen.

Einen Überblick über den zeitlichen Ablauf des Hauptversuchs gibt Tabelle 15.

Tab.15 Zeitlicher Ablauf des Hauptversuchs

Zeitpunkt	Phase	Ereignis
16.25		Eintreffen des Probanden
16.30	Versuchsbeginn	1.Instruktion Psychologische Fragebögen
16.40	Venenpunktion	Legen der Verweilkanüle
16.45		1.Blutentnahme
17.25	Antizipationsphase	2.Blutentnahme (Baseline) 2.Instruktion (Antizipation)
17.35		Psychologische Fragebögen 3.Instruktion (Bekanntgabe des Themas)
17.35	Redephase	Beginn der freien Rede
17.40		Psychologische Fragebögen 3.Blutentnahme

<i>Zeitpunkt</i>	<i>Phase</i>	<i>Ereignis</i>
18.00		Psychologische Fragebögen 4.Blutentnahme
18.20		Psychologische Fragebögen 5.Blutentnahme
18.25	Ende des Versuchs	Entfernen der Verweilkanüle

Nach jeder Blutabnahme erfolgte die Zentrifugation des EDTA-Bluts bei 3000g für 10 Minuten. Das daraus gewonnene Plasma wurde anschliessend in Portionen zu je 300µl in gekühlte Eppendorf-Gefässe pipettiert. Auf diese Weise konnten die benötigten Parameter zu anderen Zeitpunkten jeweils getrennt ohne wiederholtes Auftauen bestimmt werden. Die Lagerung erfolgte bei -80°C. Auf gleiche Weise wurden auch die Serummonovetten aufgearbeitet. Diese wurden jedoch vor der weiteren Verarbeitung zunächst 20 Minuten stehen lassen.

2.7 Statistische Auswertung

1. Zur Überprüfung des hypothalamo-hypophysär vermittelten Einflusses von Redestress auf die Thrombozytenanzahl und das MPV wurde für jede abhängige Variable (Thrombozytenanzahl, MPV) eine zweifaktorielle Kovarianzanalyse mit Messwiederholung mit den Faktoren 1. Zeit (Messzeitpunkte 3,4,5) und 2. Medikation am Vorabend (Placebo versus Dexamethason) berechnet. Der Messzeitpunkt 1 wurde nicht in die Berechnung miteinbezogen, da die Ergebnisse zu diesem Zeitpunkt mit dem Venipunktionsstress konfundiert sind. Die Ausgangsmessung zum Messzeitpunkt 2 (Baselinemessung) ging als Kovariate mit in die Berechnung ein.

In den Abbildungen und Tabellen der Mittelwertsverläufe der Thrombozytenanzahl und des MPVs im Ergebnisteil sind die entsprechenden Rohwerte und nicht die adjustierten Mittelwerte dargestellt.

2. Im Anschluss an die Kovarianzanalyse wurden bei allen Haupteffekten und Interaktionen LSD-Tests mit α -Adjustierung herangezogen, um zu überprüfen, welche Effekte sich signifikant voneinander unterscheiden.

3. Um direkte Effekte des Dexamethasons auf die Thrombozyten auszuschliessen, wurden die Mittelwerte in der Thrombozytenanzahl und des MPVs unter Dexamethason versus

Placebo zu dem Messzeitpunkt 2 mit Hilfe von t-Tests für unabhängige Stichproben auf statistisch signifikante Unterschiede überprüft.

4. Die Frage des Zusammenhangs zwischen den Veränderungen in der Kortisolkonzentration und den Veränderungen in der Thrombozytenanzahl beziehungsweise des MPVs unter den verschiedenen Medikamentenbedingungen wurde mit Hilfe von Pearson-Produkt-Moment-Korrelationen zwischen den Änderungswerten in den abhängigen Variablen Kortisolkonzentration und Thrombozytenanzahl beziehungsweise MPV gegenüber der Ausgangsmessung an den drei verschiedenen Messzeitpunkten für die Placebobedingung geklärt. Die entsprechenden korrelativen Untersuchungen unter Dexamethason wurden nicht berechnet, da sie aufgrund der erwarteten fehlenden Effekte nicht zu beurteilen sind und gegebenenfalls nur Nonsuppressoren einen Zusammenhang erzeugen könnten. Deren Reaktion ist jedoch nicht Gegenstand dieser Untersuchung.

Bei allen Berechnungen wurde das statistische Signifikanzniveau auf $p \leq 0,05$ festgelegt.

Trotz gerichteter Hypothesen wurden alle Effekte zweiseitig getestet.

Bei Verletzung der Sphärizitätsannahme im Messwiederholungsdesign wurde eine Greenhouse-Geisser-Korrektur vorgenommen.

Die statistischen Berechnungen erfolgten mit dem Statistikprogramm SPSS 11.0 für Windows.

Die Graphiken wurden mit Hilfe des Programms Microsoft Excel 97 angefertigt.

3. Ergebnisse

3.1 Einfluss von Dexamethason auf die Thrombozytenanzahl und das mittlere Plättchenvolumen (MPV)

Um einen direkten Einfluss des als Antagonisten der hypothalamo-hypophysären Achse verwendeten Dexamethasons auszuschliessen, wurden die Ausgangswerte der Thrombozytenanzahl und des MPVs unter Dexamethason und Placebo mittels t-Test für unabhängige Stichproben auf statistisch signifikante Unterschiede geprüft (vergleiche Tabelle 16).

Tab.16 Mittelwerte, Standardabweichungen, t-Wert, Freiheitsgrade und Signifikanzniveau der Thrombozytenanzahl zum Ausgangsmesszeitpunkt (t_2) in Abhängigkeit von der am Vorabend erhaltenen Medikation (Placebo versus Dexamethason).

Medikation am Vorabend	Mittelwert	Standardabweichung	t	df	Signifikanz (2-seitig)
Placebo/Dexamethason	208,05/202,00	40,31/46,53	0,44	38	n.s.

Es lässt sich somit kein signifikanter Mittelwertsunterschied zwischen der Thrombozytenanzahl unter Dexamethason versus Placebo zum Zeitpunkt der Ausgangsmessung feststellen. Gleiches gilt für das MPV, bei dem ebenfalls kein signifikanter Unterschied in den Mittelwerten am Ausgangsmesszeitpunkt zwischen den Probanden unter Dexamethason und den Probanden unter Placebo aufzuweisen ist (vergleiche Tabelle 17).

Tab.17 Mittelwerte, Standardabweichungen, t-Wert, Freiheitsgrade und Signifikanzniveau des MPVs zum Ausgangsmesszeitpunkt (t_2) in Abhängigkeit von der am Vorabend erhaltenen Medikation (Placebo versus Dexamethason).

Medikation am Vorabend	Mittelwert	Standardabweichung	t	df	Signifikanz (2-seitig)
Placebo/Dexamethason	8,77/8,86	0,8/0,78	-0,36	38	n.s.

Die Verläufe der mittleren Kortisolwerte unter der Placebo- beziehungsweise Dexamethasonbedingung in Abbildung 19 zeigen, dass dieser fehlende Unterschied nicht auf eine insuffiziente Manipulation der unabhängigen Variable (UV) „Medikation am Vorabend“ im Sinne einer mangelnden Suppression des Kortisols zurückgeführt werden kann.

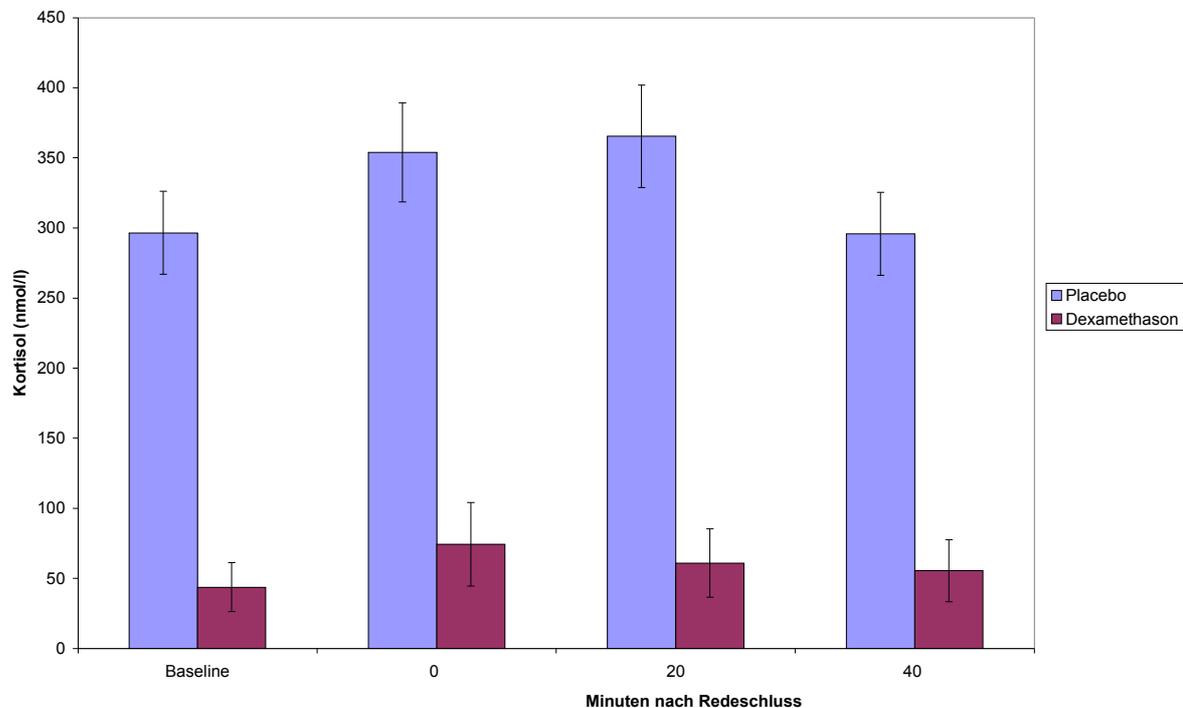


Abb.19 Mittelwerte und Standardfehler der **Kortisolkonzentrationen** in Abhängigkeit von der Medikation am Vorabend (Dexamethason versus Placebo)

3.2 Einfluss von Redestress auf die Thrombozytenanzahl unter Placebo versus Dexamethason

Eine zweifaktorielle Varianzanalyse mit den Faktoren Zeit (Messzeitpunkte 3,4,5) und Medikament (Dexamethason versus Placebo) und der Ausgangsmessung (Messzeitpunkt 2) als Kovariate wurde durchgeführt. Der Messzeitpunkt 1 kann zur Beurteilung des Venipunktionsstresses herangezogen werden. Hierauf soll jedoch in dieser Arbeit nicht näher eingegangen werden.

Es zeigt sich ein signifikanter Haupteffekt des Faktors Zeit (vergleiche Tabelle 18). Um genauer zu spezifizieren, welche Messzeitpunkte in den beiden Medikamentenbedingungen Placebo versus Dexamethason signifikant unterschiedliche Thrombozytenanzahlen

aufweisen, wurde der LSD-post-hoc-Test gerechnet. Hierbei sind keine signifikanten Unterschiede der drei Messzeitpunkte bezüglich der Thrombozytenanzahl nachweisbar.

Tab.18 Ergebnisse der zweifaktoriellen Varianzanalyse mit den Faktoren Medikament (Placebo versus Dexamethason) und Zeit und der abhängigen Variable **Thrombozytenanzahl** im Serum. Die Ausgangsmessung ging als Kovariate in die Berechnung mit ein (n.s.=nicht signifikant).

Effekt	F	df	p
Zeit	5,33	2/36	0,07
Medikament	1,1	1/36	n.s.
Interaktion Zeit/Medikament	0,36	1/36	n.s.

Die Mittelwertsverläufe der Thrombozytenanzahl in der Placebo- und der Dexamethasonbedingung werden in Tabelle 19 und Abbildung 20 veranschaulicht.

Tab.19 Mittelwerte der **Thrombozytenanzahl** (x1000/ μ l) unter der Placebo- versus Dexamethasonbedingung zu den verschiedenen Messzeitpunkten

	Baseline	0 Minuten nach Redeschluss	20 Minuten nach Redeschluss	40 Minuten nach Redeschluss
Placebo	208,05	214,1	202,8	207,8
Dexamethason	202	208,15	210,65	208,15

Tendenziell findet man in der Placebobedingung und in der Dexamethasonbedingung zunächst einen parallelen Anstieg der Thrombozytenanzahl. Dieser setzt sich unter Dexamethason in einer weiteren tendenziellen Erhöhung der Thrombozytenanzahl bis 20 Minuten nach Redeschluss fort, um dann erneut 40 Minuten nach Redeschluss abzufallen. In der Placebobedingung zeigt sich demgegenüber 20 Minuten nach Redeschluss eine tendenzielle Abnahme der Thrombozytenanzahl mit einer sich daran anschliessenden Zunahme der Thrombozytenanzahl zum Messzeitpunkt 40 Minuten nach Redeschluss.

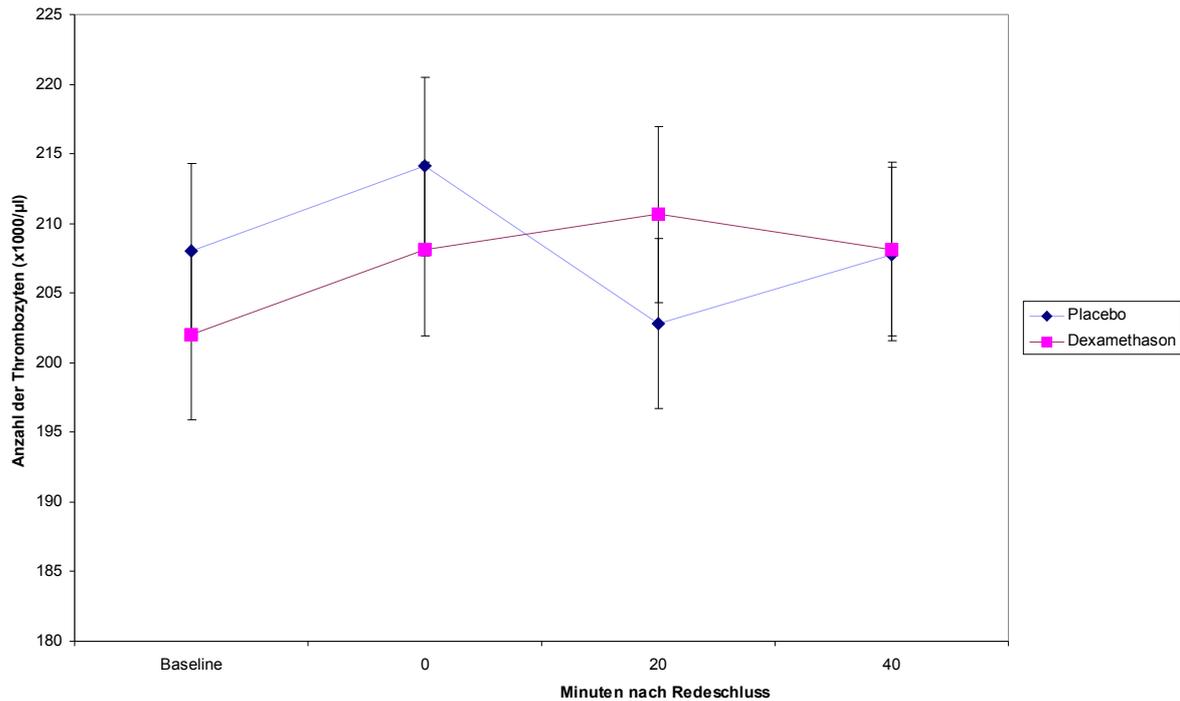


Abb.20 Mittlere **Thrombozytenanzahl** zu den verschiedenen Messzeitpunkten unter Placebo und Dexamethason (mit Standardfehlern).

3.3 Kortisol als mediierender Faktor bezüglich des Einflusses von Redestress auf die Thrombozytenanzahl

Um den Einfluss des Kortisols auf den Zusammenhang von Redestress und Thrombozytenanzahl zu eruieren, wurden Korrelationen zwischen den Veränderungswerten der Thrombozytenanzahl zu den jeweiligen Messzeitpunkten im Vergleich zur Baselinemessung mit den Veränderungen der Kortisolkonzentration im Serum zu den verschiedenen Messzeitpunkten im Vergleich zur Baselinemessung für die Placebobedingung gerechnet.

Die Ergebnisse der Korrelationsrechnungen der Veränderungen der Thrombozytenanzahl im Vergleich zur Baselinemessung und den Veränderungen in der Kortisolkonzentration zu den drei verschiedenen Messzeitpunkten sind in Abbildung 21 dargestellt. Da die Möglichkeit besteht, dass die Veränderungen nicht zeitgleich erfolgen, werden auch die Korrelationen zwischen den vorangehenden Kortisolmesszeitpunkten (Veränderung gegenüber der Baseline) und den darauffolgenden Thrombozytenmesszeitpunkten (als Abweichung von der Baseline) mitgeteilt.

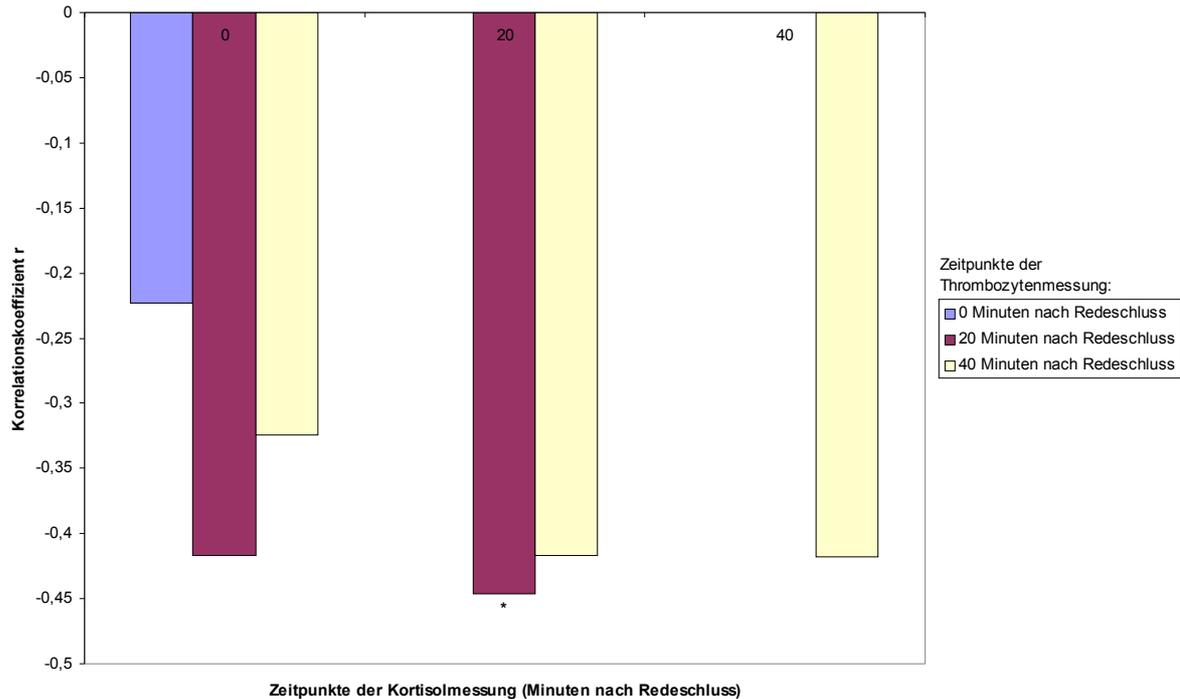


Abb.21 Korrelationen zwischen den Veränderungen der **Thrombozytenanzahl** 0, 20 und 40 Minuten nach Redeschluss im Vergleich zur Baselinemessung und den Veränderungen der **Kortisolkonzentration** im Serum an den drei verschiedenen Messzeitpunkten im Vergleich zur Baselinemessung unter **Placebobedingungen**. Signifikante Korrelationen sind entsprechend gekennzeichnet (* für $p \leq 0,05$).

Es zeigt sich, dass die Kortisolveränderungen zumindest, was den Zeitpunkt unmittelbar nach Redeschluss betrifft, den Thrombozytenveränderungen vorausgehen. Die Kortisolveränderungen zum Zeitpunkt 0 korrelieren stärker mit den beiden folgenden Zeitpunkten der Thrombozytenmessungen als mit der unmittelbar bestimmten Thrombozytenzahländerung. Für den Zeitpunkt 20 Minuten nach Redeschluss gilt dieser Zusammenhang nicht. Die grösste und auch signifikante Korrelation findet sich zwischen den Veränderungen der Thrombozytenanzahl zum Zeitpunkt 20 Minuten nach Redeschluss mit den zeitgleichen Veränderungen der Kortisolkonzentration im Serum. Hohe Veränderungswerte in der Thrombozytenanzahl zum Zeitpunkt 20 Minuten nach Redeschluss gehen somit mit reziproken Veränderungen der Kortisolkonzentrationen zum Zeitpunkt 20 Minuten nach Redeschluss einher.

Die übrigen Korrelationen der Thrombozytenanzahl zu den Messzeitpunkten 0 Minuten nach Redeschluss und 40 Minuten nach Redeschluss sind nicht signifikant mit den Veränderungswerten der Kortisolkonzentrationen zu den jeweiligen Messzeitpunkten korreliert. Es zeigt sich jedoch eine Tendenz zu einer sich nach Stressinduktion im Laufe des

Experiments vergrößernden beziehungsweise gegen Ende des Experiments tendenziell gleichbleibenden negativen Korrelation zwischen den Veränderungen in der Thrombozytenanzahl und den Veränderungen in der Kortisolkonzentration.

3.4 Einfluss von Redestress auf das MPV unter Placebo versus Dexamethason

In der zweifaktoriellen Varianzanalyse mit den Faktoren Medikament (Placebo versus Dexamethason) und Zeit (Messzeitpunkt 3,4,5) und der Ausgangsmessung (Messzeitpunkt 2) als Kovariate ergeben sich folgende Effekte auf das mittlere Plättchenvolumen (siehe Tabelle 20)

Tab.20 Ergebnisse der zweifaktoriellen Varianzanalyse mit den Faktoren Medikament (Placebo versus Dexamethason) und Zeit und der abhängigen Variablen MPV. Die Ausgangsmessung ging als Kovariate in die Berechnung mit ein (n.s.=nicht signifikant).

Effekt	F	df	p
Zeit	0,99	2/36	n.s.
Medikament	0,22	1/36	n.s.
Interaktion Zeit/Medikament	1,82	1/36	n.s.

Es zeigen sich keine signifikanten Haupteffekte des Faktors Zeit beziehungsweise des Faktors Medikament am Vorabend. Auch der Interaktionseffekt zwischen Zeit und Medikament ist nicht signifikant. Der LSD-post-hoc-Test ergibt keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den einzelnen Mittelwerten.

Eine Übersicht über die Mittelwertsverläufe des MPVs in der Placebo- beziehungsweise der Dexamethasonbedingung vermittelt Tabelle 21 und Abbildung 22.

Es finden sich unter allen Messzeitpunkten keine signifikanten Veränderungen in den mittleren MPV-Werten. Die Kurve unter Dexamethason weist eine tendenzielle Zunahme des MPVs unmittelbar nach Redeschluss und eine darauffolgende tendenzielle Abnahme des

MPVs bis 20 Minuten nach Redeschluss auf. Demgegenüber zeigt sich unter Placebobedingungen eine absteigende Tendenz bis zum Zeitpunkt 20 Minuten nach Redeschluss. In beiden Medikamentenbedingungen wird eine annähernd parallele aufsteigende Tendenz gegen Ende des Versuchs deutlich.

Tab.21 Mittelwerte des **MPVs** (*f*) unter der Placebo- versus Dexamethasonbedingung zu den verschiedenen Messzeitpunkten

	<i>Baseline</i>	<i>0 Minuten nach Redeschluss</i>	<i>20 Minuten nach Redeschluss</i>	<i>40 Minuten nach Redeschluss</i>
Placebo	8,77	8,72	8,69	8,81
Dexamethason	8,86	8,9	8,77	8,88

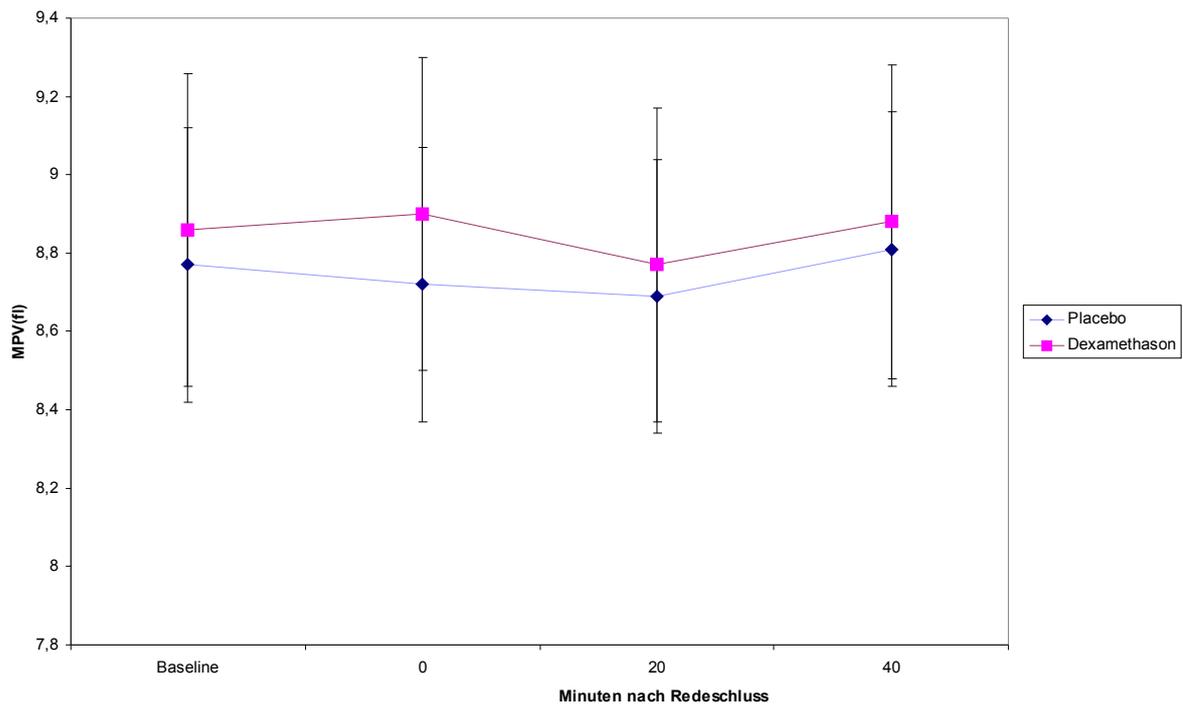


Abb.22 Mittelwerte im **MPV** zu den verschiedenen Messzeitpunkten unter Placebo und Dexamethason (mit Standardfehlern).

3.5 Kortisol als mediierender Faktor bezüglich des Einflusses von Redestress auf das mittlere Plättchenvolumen (MPV)

Der Effekt von Kortisol hinsichtlich des Einflusses von Redestress auf das MPV wird, wie bereits unter 3.3 beschrieben, anhand von Korrelationen zwischen den Veränderungen der Serum-Kortisolkonzentrationen im Vergleich zur Baselinemessung mit den Veränderungen im MPV im Vergleich zur Baselinemessung zu den drei verschiedenen Messzeitpunkten für die Placebobedingung dargestellt.

Alle Messzeitpunkte zeigen keine signifikanten, jedoch tendenziell negative Korrelationen zwischen den Veränderungen des MPVs und den Veränderungen in der Kortisolkonzentration zu den angegebenen Messzeitpunkten. Die Veränderungen der Kortisolkonzentration 0, 20 und 40 Minuten nach Redeschluss sind mit den Veränderungen im MPV zu den jeweiligen Messzeitpunkten nach der öffentlichen Rede nicht signifikant, jedoch tendenziell negativ korreliert, beziehungsweise schwanken um Null. Die grösste negative Korrelation findet sich zwischen den Veränderungen des Kortisols unmittelbar nach Redeschluss und den Veränderungen des MPVs 20 Minuten nach Redeschluss. Dies wird in Abbildung 23 verdeutlicht.

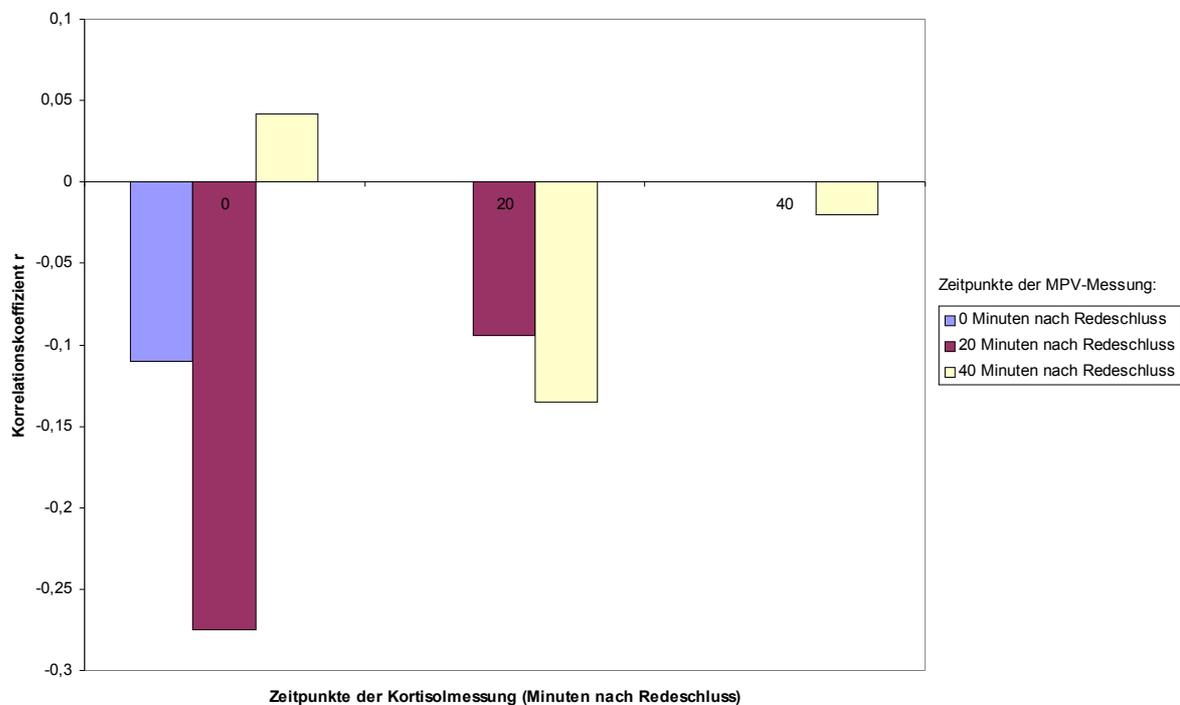


Abb.23 Korrelationen zwischen den Veränderungen des MPVs 0 Minuten, 20 Minuten und 40 Minuten nach Redeschluss im Vergleich zur Baselinemessung und den Veränderungen der **Kortisolkonzentration** im Serum an den drei verschiedenen Messzeitpunkten im Vergleich zur Baselinemessung unter **Placebobedingungen**.

4. Diskussion

4.1 Einfluss von Dexamethason auf die Thrombozytenanzahl und das mittlere Plättchenvolumen (MPV)

Die Hypothese kann bestätigt werden, dass unter Dexamethason und unter Placebo keine signifikanten Unterschiede im Baselinewert der Thrombozytenanzahl oder des MPVs vor Beginn der öffentlichen Rede feststellbar sind (siehe Tabellen 16 und 17). Die Tatsache, dass unter Dexamethason, wie unter 4.3 und 4.6 beschrieben, zu allen Messzeitpunkten keine statistisch signifikanten Unterschiede in der Thrombozytenanzahl und im MPV im Vergleich zur Placebogruppe auftreten ist ein weiteres Indiz dafür, dass Dexamethason an sich keinen Einfluss auf die Thrombozytenanzahl oder das MPV hat .

Die suppressive Wirkung von Dexamethason auf die mittlere Kortisolkonzentration in den Ausgangswerten ist jedoch, wie Hennig (2000) bereits nachweist, auch nach 18 Stunden deutlich vorhanden und hoch signifikant gegenüber der Placebogruppe.

4.2 Einfluss von Redestress auf die Thrombozytenanzahl unter Placebo

Entgegen der Hypothese kommt es unter dem Stress der öffentlichen Rede nicht zu einer Erhöhung der Thrombozytenanzahl. Lediglich ein signifikanter Haupteffekt der Zeit ist nachweisbar (siehe Tabelle 18). Untersucht man jedoch die einzelnen Messzeitpunkte genauer, so sind keine signifikanten Unterschiede zu finden. Tendenziell liegt zunächst ein Anstieg der Thrombozytenanzahl bis unmittelbar nach der Rede mit einer sich anschließenden Verminderung der Thrombozytenanzahl bis 20 Minuten nach Redeschluss vor. Bis 40 Minuten nach Redeschluss steigt die Thrombozytenanzahl dann etwa wieder auf das Ausgangsniveau der Baselinemessung an. Die grösste Veränderung der Thrombozytenanzahl findet hierbei durch die tendenzielle Abnahme zwischen den Zeitpunkten unmittelbar nach Redeschluss und 20 Minuten nach Redeschluss statt (siehe Abbildung 20).

Von einer Thrombozytopenie spricht man definitionsgemäss erst, wenn Werte unter $150 \text{ mal } 10^9/l$ vorliegen (Heimpel & Seifried, 1999).

Wie bereits erwähnt, gibt es bislang lediglich zwei Untersuchungen, die die Veränderung der Thrombozytenanzahl unter der Stressbedingung der öffentlichen Rede untersuchen. Arkel et al. (1977) weisen einen Anstieg der Thrombozytenanzahl unmittelbar nach der öffentlichen Rede nach. Gleichzeitig kommt es zu einer verminderten Aggregation. Diese Erhöhung der Thrombozytenanzahl dauert noch mindestens 7-11 Tage an und steigert sich in diesem Zeitraum nochmals. In Einklang mit dieser Untersuchung von Arkel et al. (1977) stehen die Ergebnisse von Haft & Arkel (1976), die auch eine verminderte Aggregation unmittelbar nach Public speaking feststellen. In beiden Untersuchungen liegen keine Ergebnisse über die hormonelle Situation zu den definierten Messzeitpunkten vor, so dass auch hier kausale Fragen spekulativ bleiben. Übereinstimmend mit den Ergebnissen unserer Studie können Levine et al. (1985) unmittelbar vor und nach einer öffentlichen Rede keine statistisch signifikanten Unterschiede in der Anzahl der Thrombozyten, trotz signifikanter Erhöhung der Sekretionsprodukte PF4 und β -TG unmittelbar vor der öffentlichen Rede, finden. Der Widerspruch dieser Untersuchung mit der von Arkel et al. (1977) und Haft & Arkel (1976) liegt möglicherweise in den unterschiedlichen Messzeitpunkten begründet. Problematisch bei Levine et al. (1985) ist, dass keine Thrombozytenparameter unmittelbar nach Einfluss des Stressors, sondern nur unmittelbar vor der öffentlichen Rede oder erst 5 bis 21 Tage nach der öffentlichen Rede erhoben werden. Vergleicht man die bisher in der Literatur beschriebenen hormonellen Verläufe unter Public speaking (siehe Tabelle 8), ist die Vermutung gerechtfertigt, dass sowohl das sympathische Nervensystem als auch die HHN-Achse während der öffentlichen Rede noch eine weitere Steigerung ihrer Aktivität erfahren. Effekte, die zum Zeitpunkt unmittelbar vor der Rede nicht signifikant waren, können möglicherweise zum Zeitpunkt unmittelbar nach der Rede deutlicher hervortreten. Darüberhinaus kann man mit grosser Wahrscheinlichkeit davon ausgehen, dass bei einem System, das auf solche kurzfristigen Stresssituationen wie das HHN-System reagieren muss, fünf Tage nach einem akuten Stressereignis keine ohne weiteres interpretierbaren Veränderungen aufweisbar sind. In die gleiche Richtung weisen auch die Befunde von Arkel et al. (1977), die bereits 24 Stunden nach der öffentlichen Rede keine Unterschiede hinsichtlich der noch 30 Minuten nach der Stresssituation verminderten Aggregation mehr feststellen können. Die Untersuchung von Levine et al. (1985) eignet sich folglich nicht, um unsere Ergebnisse zu erklären. So muss man sich, um Schlussfolgerungen ziehen zu können, auch auf die Ergebnisse anderer Stressinduktionen stützen. Neben dieser bereits erwähnten Studie von Levine et al. (1985) verzeichnen auch andere Autoren keine Veränderungen in der

Thrombozytenanzahl. Dies gilt für die Stressbedingungen Lärm (Andrén et al., 1983), dreiminütigen „hand cold pressor test“ (Fitchett et al., 1983), medizinische Untersuchungen (Gordon et al., 1973) und Operationsstress (O'Brien et al., 1972). Dies sind ebenfalls alles Stresssituationen, in denen das sympathische Nervensystem eine massgebliche Rolle spielt (siehe Kapitel 1.2.4.1 und 1.2.4.2). Da in diesen Studien keine Hormone des HHN-Systems bestimmt werden, ist eine Aussage über die Rolle des Kortisols bei diesen unveränderten Thrombozytenanzahlen nicht möglich. Auch die Infusion von Adrenalin bewirkt nach Ponari (1978, z.n. Larsson, 1989a) keine Veränderungen der Thrombozytenanzahl (siehe Tabelle 10).

Bei den anderen Stressinduktionen gibt es Untersuchungen, die zum Teil einen Anstieg der Thrombozyten, zum Teil aber auch einen Abfall beobachten (siehe Tabelle 10). Selbst wenn man die Stresssituation auf die Induktion von mentalem Stress beschränkt, sind die Ergebnisse nicht eindeutig (Jern et al., 1989, Mundal & Rostrup, 1996, Liesse et al., 1980).

Die überwiegende Zahl der Untersuchungen zum Einfluss von mentalem Stress auf verschiedene Thrombozytenparameter verzeichnen wie Levine et al. (1985) eine Erhöhung der Sekretionsprodukte und/oder einen Anstieg der Aggregabilität der Thrombozyten (Malkoff et al., 1993, Musumeci et al., 1987, Naesh et al., 1993, Patterson et al., 1994, Patterson et al., 1995, Tomoda et al., 1999, Grignani et al., 1992, Mest et al., 1982) (siehe Tabelle 9). Nach Erkenntnissen von Zahavi & Dreyfuss (1969) und Liesse et al. (1980) führt dies zu einer Reduktion der Thrombozytenanzahl und stimmt somit zumindest mit den tendenziellen Befunden unserer Untersuchung überein.

In der Placebogruppe unseres Experiments wäre in Anbetracht des zirkadianen Rhythmus mit einem Minimum der Thrombozytenanzahl zwischen 11 und 14 Uhr und einem Maximum zwischen 20 und 21 Uhr (Pavlishchuk, 1978) ein langsam ansteigender Kurvenverlauf mit Vergrößerung der Thrombozytenanzahl zu erwarten. Selbst wenn man davon ausgeht, dass Public speaking als Stressreiz zur Aktivierung des HHN-Systems nicht ausreicht, um die Thrombozytenzahlveränderungen zu bewirken, so müsste jedoch alleine der zirkadiane Rhythmus eine Thrombozytenzahlvergrößerung bewirken. Dies bedeutet, dass die tendenzielle Thrombozytopenie umso relevanter sein muss, da sie dem entgegenwirkenden zirkadianen Rhythmus der Thrombozytenanzahl gegenübersteht.

Möglicherweise liegen der tendenziellen Verminderung der Thrombozytenanzahl in unserem Versuch dieselben Pathomechanismen zugrunde wie einer Thrombozytopenie. Thrombozytopenien können entstehen durch Verminderung der Plättchenproduktion, Verkürzung der Thrombozytenüberlebenszeit oder vermehrte Speicherung in den Speicherorganen.

Nach Meinung von Tsan (1984, z.n. Thompson & Jakubowski, 1988), Harris & Penington (1984, z.n. Thompson & Jakubowski, 1988) und Tanum et al. (1984) wird die Thrombozytenanzahl durch eine Veränderung der Anzahl an Megakaryozyten und nicht durch eine Veränderung der Lebenszeit bewirkt. Ein Einflussmechanismus auf der Ebene der Megakaryozytopoese scheidet jedoch zur Erklärung der in unserem Experiment vorliegenden, kurzfristigen, innerhalb von 20 Minuten eintretenden tendenziellen Thrombozytenveränderungen aus. Die Burst-bildenden Einheiten-Megakaryozyten, die primitivsten Vorläufer-Zellen, entwickeln sich *in vitro* 21 Tage nach einer Thrombozytopenie, die Kolonie-bildenden Einheiten-Megakaryozyten (CFU-MK) bei induzierter Thrombozytopenie frühestens nach 65 Stunden (Miura et al., 1988, z.n. Hershock & Gewirtz, 2001). Die Zunahme der DNA-Synthese in Megakaryozyten findet bei Nagetieren 12 Stunden nach einer Thrombozytopenie statt (Young & Weiss, 1987, z.n. Hershock & Gewirtz, 2001), der Anstieg der Anzahl und der Grösse der Megakaryozyten und die Thrombozytenanzahl erst 48 Stunden nach einer nicht-immunologisch induzierten Thrombozytopenie (Odell & Jackson, 1968, Odell et al., 1976, z.n. Hershock & Gewirtz, 2001, Ebbe et al., 1968). Aufgrund dieser langen Latenzphase, bis sich ein Prozess auf der Ebene der Megakaryozyten in Veränderungen der zirkulierenden Thrombozyten manifestiert, kann man auch davon ausgehen, dass die auf die Megakaryozytopoese hemmend wirkenden humoralen Faktoren wie PRG, PF4 (Mitjavila et al., 1988, z.n. Heyns, 1994), β -TG, Neutrophilen-aktivierendes Peptid 2 (NAP-2), Interleukin 8, Makrophagen Inhibitor Protein-1 α (MIP-1 α), MIP-1 β , C10 (Dessypris et al., 1987, Ishibashi et al., 1987, Gewirtz et al., 1989, Han et al., 1990, z.n. Hershock & Gewirtz, 2001), Interferon- α und - γ (Ganser et al., 1987, z.n. Heyns, 1994), TGF- β (Ishibashi et al., 1987a, Sporn & Roberts, 1989, z.n. Heyns, 1994) und die zellulären Einflussfaktoren wie T-Lymphozyten (Long & Shapiro, 1985, Geissler et al., 1986, z.n. Heyns, 1994), Makrophagen, Monozyten, Fibroblasten, Endothelzellen und deren Sekretionsprodukte (Moore, 1991, Williams et al., 1981, Gewirtz et al., 1986, z.n. Heyns, 1994) innerhalb des in unserer Versuchsanordnung gewählten Zeitfensters keinen Einfluss auf die Thrombozytenanzahl haben.

Die mittlere Überlebenszeit eines Thrombozyten beträgt 8 Tage bis maximal 10 Tage (Heimpel & Seifried, 1999). Der verstärkte Abbau der Thrombozyten könnte im retikuloendothelialen System (RES) der Milz, der Leber oder des Knochenmarks stattfinden (Davey, 1966, Kotilainin, 1969, Aster, 1969, Heyns et al., 1980a, Aster & Jandl, 1964a,b, Heyns et al., 1982a, Kotzé et al., 1985b, z.n. Heyns, 1994, Klonizakis et al., 1980). Darüberhinaus besteht die Möglichkeit, dass Thrombozyten durch Phagozytose mit Hilfe von Makrophagen im Gastrointestinaltrakt oder in der Lunge abgebaut werden (Heyns, 1994).

Es gibt jedoch keine Hinweise, dass dies vermehrt unter psychologischem Stress geschehen könnte. Im Gegenteil weisen Ergebnisse aus der therapeutischen Anwendung von Kortisol bei Immunthrombozytopenien daraufhin, dass Kortisol den Abbau der Thrombozyten, die immunologische Zerstörung und den Thrombozytenverbrauch in den kleinen Gefäßen durch seine immunsuppressive Wirkung eher hemmt (Forth et al., 1996, Hatz, 1998, Kaiser & Kley, 2002).

Ein weiterer möglicher Mechanismus der Thrombozytopenie ist eine verstärkte Speicherung in den Speicherorganen.

Der Effekt der Glukokortikoide auf Thrombozyten ist möglicherweise analog zu deren Wirkungsmechanismen auf Lymphozyten vorstellbar. Nach Cupps & Fauci (1982, z.n. Rugstad, 1988) vermindert sich die Lymphozyten- und Monozytenanzahl unter Glukokortikoiden aufgrund von Redistributionseffekten. Neben Veränderungen der molekularen Konfiguration der Lymphozytenmembran kommen dafür auch Effekte des Kortikosteroids auf das Endothel der kleinen Gefäße in Betracht. Diese können für ein verändertes Verteilungsmuster der Zellen, die sich durch diese Gefäße bewegen, sorgen (Rugstad, 1988). Für Rugstad (1988) ist die Lymphopenie eher durch eine Sequestration als durch eine Lymphozytolyse bedingt und die schnelle Lymphopenie eher Redistributionsvorgängen zuzuordnen. Eine solche Redistribution könnte bei Thrombozyten möglicherweise die Speicherung in der Milz sein, in der ein Drittel der gesamten Anzahl an Thrombozyten gespeichert werden (siehe Abbildung 28). Diese Speicherung ist abhängig von der Transitzeit des Blutes durch die Milz und unterliegt sympatho-adrenergen Prozessen. Diskutiert wird, dass Thrombozyten sich aufgrund ihrer adhäsiven Eigenschaften vorübergehend an der Oberfläche der Endothelzellen der Milz-Sinusoide und an Retikulumzellen anlagern (Aster, 1966, z.n. Hawiger, 2001). Diese Speicherung in der Milz ist reversibel, wie die Abnahme des Blutflusses durch die Milz nach Adrenalininfusion und die gleichzeitige Zunahme der Anzahl der Thrombozyten im venösen Milzblut um 25-50% zeigt. Dieser Effekt von Adrenalin fehlt bei asplenischen Patienten (Müller- Eckhardt et al., 2000). Die genaue Rolle von spezifischen CAMs (zelluläre Interaktionsmoleküle) bei diesen Interaktionen der Thrombozyten mit spezialisierten Endothelzellen, wie den Sinusoiden der Milz oder aktivierten Endothelzellen, ist noch nicht hinreichend untersucht (Hawiger, 2001). Fest steht, dass die Thrombozytose unter körperlichem Stress durch einen erhöhten Sympathikotonus mit vermehrter Ausschüttung von Thrombozyten aus den Speicherorganen wie der Milz, bedingt ist. Dafür sprechen auch die Befunde von Field (1930, z.n. Ivanitzky-Vasilenko & Klimova, 1936), der unter starker emotionaler Erregung eine Erhöhung der Thrombozytenanzahl dokumentierte. Eine Denervation des sympathischen Nervensystems

oder eine Milzextirpation verhindern diese Erhöhung der Thrombozytenanzahl. Auf diese Zusammenhänge wird unter 4.4 noch genauer eingegangen werden.

Ein System, das protektiv gegenüber einer überschüssenden Stressreaktion durch das sympathische Nervensystem agieren soll, müsste im Umkehrschluss zu einer geringeren Umverteilung von Thrombozyten aus der Milz führen. Ob dieses Phänomen existiert, über das HHN-System mediiert wird und mit einem erhöhten Kortisolspiegel im Plasma einhergeht, ist nicht bekannt.

Ivanitzky-Vasilenko & Klimova (1936) vermuten, dass die schnellen Änderungen der Thrombozytenanzahl auch auf Distributionsvorgänge zwischen den peripheren und den tiefen Blutgefäßen zurückgeführt werden können. Zumindest die potentielle Rolle des Parasympathikus hinsichtlich seiner antagonisierenden Wirkung auf Effekte des sympathischen Nervensystems auf die Thrombozytenanzahl kann von Ivanitzky-Vasilenko & Klimova (1936) nicht bestätigt werden. Sie finden zwei Stunden nach der Gabe von 3 mg Pilocarpin in die Ohrvene eines Kaninchens bei erneuter Blutabnahme aus dem Ohr zwar eine Verminderung der Thrombozytenanzahl in der Ohrvene und Ohrarterie, in den Mesenterialgefäßen jedoch weder einen Anstieg noch einen Abfall der Thrombozytenanzahl. Aus Experimenten mit adrenaletomierten Ratten ist bekannt, dass nach Adrenaletomie, d.h. ohne Einfluss des endogenen Kortisols, eine Thrombozytose resultiert. Daraus könnte man schließen, dass Kortisol eine Reduktion der Thrombozyten bewirkt beziehungsweise einer Thrombozytose entgegenwirkt. Unklar ist, ob dies auf den operativen Eingriff an sich zurückgeführt werden kann, da auch nach Scheinoperationen eine gleichwertige Thrombozytose auftritt (Adams, 1949, Shecket et al., 1935).

Auch die immobilisationsstressbedingte Thrombozytenfluktuation bei normalen Tieren wird durch Hydrokortison komplett inhibiert (Pepper & Lindsay, 1960). Die Ergebnisse nach ACTH-Gabe hinsichtlich der Thrombozytenaggregation sind uneinheitlich. Zum Teil findet sich eine verminderte Aggregation, zum Teil eine erhöhte Aggregation. Darüberhinaus gibt es Nachweise einer Thrombozytopenie unter ACTH-Gabe sowie Beobachtungen, wonach keine Effekte des applizierten ACTHs auftreten (siehe Tabellen 10 und 13). Dies stimmt mit unseren Ergebnissen zumindest tendenziell überein.

Möglich scheint auch ein gemeinsamer Mechanismus von ACTH und Kortisol. Es ist bekannt, dass unter Stressbedingungen sowohl ACTH als auch Kortisol ausgeschüttet werden. Desweiteren findet man Untersuchungen, die nachweisen, dass nach ACTH-Gabe beim Menschen eine Thrombozytopenie auftritt (Warren et al., 1953, Horváth & Ludány, 1955, Pavlishchuk, 1978). Die intravenöse Injektion von Kortisol erbringt keine konsistente Beeinflussung der Plättchenaggregation. Einige Autoren gehen daraufhin davon aus, dass

zusätzlich zu Kortisol auch ACTH nötig sei und umgekehrt, um eine Auswirkung auf die Thrombozytenaggregation zu erzielen. Dafür sprechen auch Befunde von Georgiadis et al. (1982), die über eine Abnahme der Plättchenaggregation nach Tetracosactrin (β 1-24 ACTH) nur bei Probanden ohne Nebennierenrindeninsuffizienz berichten. Ein Abfall der Plättchenaggregation würde jedoch eine Zunahme der Thrombozytenanzahl bedeuten und kann unsere Ergebnisse wiederum nicht erklären. Demgegenüber scheint nach Lauber (1961) die Hypophyse jedoch insgesamt eher für eine Thrombozytose als für eine Thrombozytopenie verantwortlich zu sein. Auch Eisenmenger et al. (1952) und Greene et al. (1953) finden eine Erhöhung der Thrombozytenanzahl unter ACTH bei Patienten mit Zirrhose oder ITP.

Die Frage der Beteiligung des ACTHs und vor allem des Kortisols bei der stressbedingten Veränderung der Thrombozyten ist somit nicht endgültig zu klären.

Hinweise dafür, dass die tendenzielle Thrombozytenabnahme unter Placebobedingungen in unserem Experiment mit Veränderungen der Kortisolkonzentration in Zusammenhang stehen könnte, ergeben sich unter anderem aus dem Zeitpunkt der tendenziellen Abnahme der Thrombozytenzahlen i.e. 20 Minuten nach Redeschluss (siehe Abbildung 20). Der Verlauf der mittleren Kortisolwerte in der Placebogruppe zeigt, dass die maximalen Kortisolanstiege exakt für diesen Zeitpunkt im Serum gemessen werden (siehe Abbildung 19). Die Möglichkeit der Beteiligung des sympathischen Nervensystems an dem in unserer Untersuchung erzielten Resultat und die Frage, ob und welche Rolle das HHN-System dabei spielen könnte, wird im Folgenden weiter diskutiert. Die Differenzierung der Wirkung von ACTH versus Kortisol kann in unserem Experiment nicht geklärt werden, da durch Dexamethason beide Hormone gehemmt werden.

4.3 Einfluss von Redestress auf die Thrombozytenanzahl unter Dexamethason

Statistisch gesehen wird die Hypothese, dass die Blockade des HHN-Systems zu keiner signifikanten Veränderung in den Thrombozytenzahlen führt, bestätigt (siehe Tabelle 18).

Die Verlaufskurve steigt unter Dexamethason tendenziell vom Beginn der Antizipationsphase bis 20 Minuten nach Ende der Rede und zeigt anschliessend einen wieder abnehmenden Verlauf (siehe Abbildung 20). Die Tatsache, dass die Verlaufskurve der Thrombozytenanzahl sich unter Dexamethason zum Zeitpunkt 20 Minuten nach Redeschluss genau konträr der zumindest tendenziellen Verlaufskurve unter Placebo verhält und man

vorsichtig von einer Antagonisierung der Tendenz der Thrombozytenabnahme unter Placebo sprechen könnte, lässt darauf schliessen, dass hier zwei gegenläufige Prozesse dokumentiert werden. Durch die Hemmung der HHN-Achse treten unter Dexamethason die möglichen Effekte des sympathischen Nervensystems deutlicher hervor. Man könnte somit die konträren Verläufe unter Dexamethason und Placebo so interpretieren, dass hier die Rolle des Kortisols, die überschüssige Antwort des Sympathikus auf Stressereignisse zu antagonisieren und damit den Organismus vor einer unangemessenen, überhöhten Reaktion zu schützen, ersichtlich wird.

In der Literatur wird die höchste Konzentration an Katecholaminen in der Antizipationsphase vor der Rede beziehungsweise unmittelbar nach Beendigung der Rede beschrieben (Voigt, 1994, z.n. Hennig, 2000, Levine et al., 1985, Bassett et al., 1987, Dimsdale & Moss, 1980b, Taggart et al., 1973, Bolm-Audorff et al., 1986, Hennig, 2000)(siehe Tabelle 8). Die AdrenalinKonzentration bildet sich bereits während der Rede wieder zurück (Voigt, 1994, z.n. Hennig, 2000, Dimsdale & Moss, 1980b, Taggart et al., 1973) und geht, wie Hennig (2000) aufweist, zum Teil spätestens 20 Minuten nach Beendigung der Rede wieder auf Ausgangsmesswerte zurück. Entsprechend dieser Hypothese wird im Verlauf der Thrombozytenzahlen unter Dexamethason ein tendenzieller, jedoch nicht signifikanter, Anstieg der Thrombozytenzahlen von der Baseline bis unmittelbar nach Redeschluss und sogar darüberhinaus bis 20 Minuten nach Redeschluss deutlich. Anschliessend wird eine wieder fallende Tendenz der Thrombozytenzahlen sichtbar (siehe Abbildung 20).

Diese Auslegung hinsichtlich einer Beteiligung des sympathischen Nervensystems ist kongruent mit der Tatsache, dass unter Adrenalingabe eine Erhöhung der Thrombozytenanzahl stattfindet (Lande et al., 1985, z.n. Lande et al., 1988, Wadenvik, 1978, Bierman et al., 1952, z.n. Dawson & Ogston, 1969, Kjeldsen et al., 1988, Lande et al., 1988, Larsson et al., 1989a, Arkel et al., 1977).

Der tendenziell parallele Anstieg beider Kurven unter Dexamethason und Placebo bis unmittelbar nach Redeschluss lässt auf einen Prozess schliessen, der unabhängig vom HHN-System stattfindet. Unter Placebo liegt insgesamt ein höheres Niveau der Thrombozytenzahlerhöhung bis unmittelbar nach Redeschluss vor, so dass hier vermutet werden könnte, dass der zusätzliche Einfluss des HHN-Systems unter Placebobedingungen die Wirkung des sympatho-adrenergen Systems potenziert.

Weitere Anhaltspunkte für die ursächliche Beteiligung des Kortisols an der tendenziellen Dynamik der Thrombozytenanzahl liefern die Ergebnisse aus den korrelativen Analysen, die im nächsten Kapitel aufgeführt werden.

4.4 Kortisol als medierender Faktor bezüglich des Einflusses von Redestress auf die Thrombozytenanzahl

Trotz nicht signifikanter Abnahme der Thrombozytenanzahl zum Zeitpunkt 20 Minuten nach Redeschluss unter Placebobedingungen ergibt sich bei der Korrelation der Veränderungen der Serumkortisolkonzentrationen mit den Veränderungen der Thrombozytenanzahl ein signifikantes Ergebnis (siehe Abbildung 21). Es zeigt sich jedoch entgegen der angenommenen Hypothese eine negative Korrelation. Bereits die zeitliche Koinzidenz der höchsten Kortisolausschüttung (siehe Abbildung 19) mit der tendenziell stärksten Abnahme in der Thrombozytenanzahl unter Placebobedingungen deutet daraufhin, dass Kortisol hiermit in Zusammenhang gebracht werden kann.

Abnahmen in der Thrombozytenanzahl zum Messzeitpunkt 20 Minuten nach Redeschluss gehen einher mit Zunahmen der Kortisolkonzentration im Serum zum Zeitpunkt 20 Minuten nach Redeschluss und vice versa. Nicht signifikant sind dagegen die zu allen übrigen Zeitpunkten bestehenden negativen Korrelationen, die ebenfalls ein inverses Verhältnis von Veränderungen der Kortisolkonzentration und Veränderungen der Thrombozytenanzahl beschreiben. Dies deutet daraufhin, dass Kortisol lediglich einen kurzzeitigen und unmittelbaren Effekt auf die Thrombozytenanzahl hat, der zum Zeitpunkt 20 Minuten nach Redeschluss am grössten ist und tendenziell auch durch die Kortisolveränderungen unmittelbar nach Redeschluss mitbeeinflusst wird. Dies wird dadurch ersichtlich, dass zum Messzeitpunkt unmittelbar nach Redeschluss die Kortisolveränderungen den Thrombozytenveränderungen vorausgehen, was sich in den zum Zeitpunkt 0 der Kortisolmessung vorhandenen steigenden Korrelationen mit den folgenden Messzeitpunkten der Thrombozytenmessung zeigt (siehe Abbildung 21).

Bereits unter 4.3 wurde auf die zeitliche Koinzidenz des tendenziellen Anstiegs der Thrombozytenanzahl in der Dexamethasonkurve zwischen Baseline und Ende der Rede (siehe Abbildung 20) mit dem tendenziellen Anstieg der Katecholaminkonzentration hingewiesen. Dies wird nochmals durch die Verläufe der mittleren Adrenalin- und NoradrenalinKonzentrationen in Abbildung 24 und 25 verdeutlicht.

Die höchste Adrenalin- beziehungsweise NoradrenalinKonzentration wird, wie bereits in der Literatur beschrieben (siehe 4.3), unmittelbar nach der Rede verzeichnet.

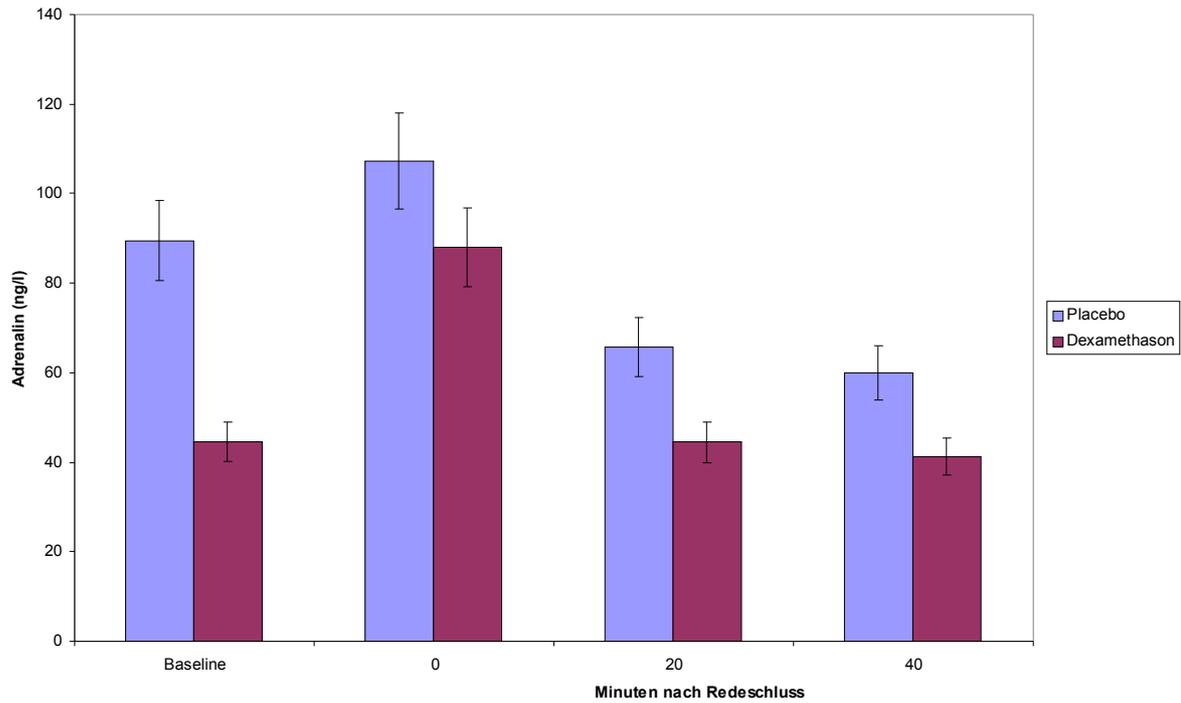


Abb.24 Mittelwerte und Standardfehler der **Adrenalin**konzentrationen in Abhängigkeit von der Medikation am Vorabend (Dexamethason versus Placebo)

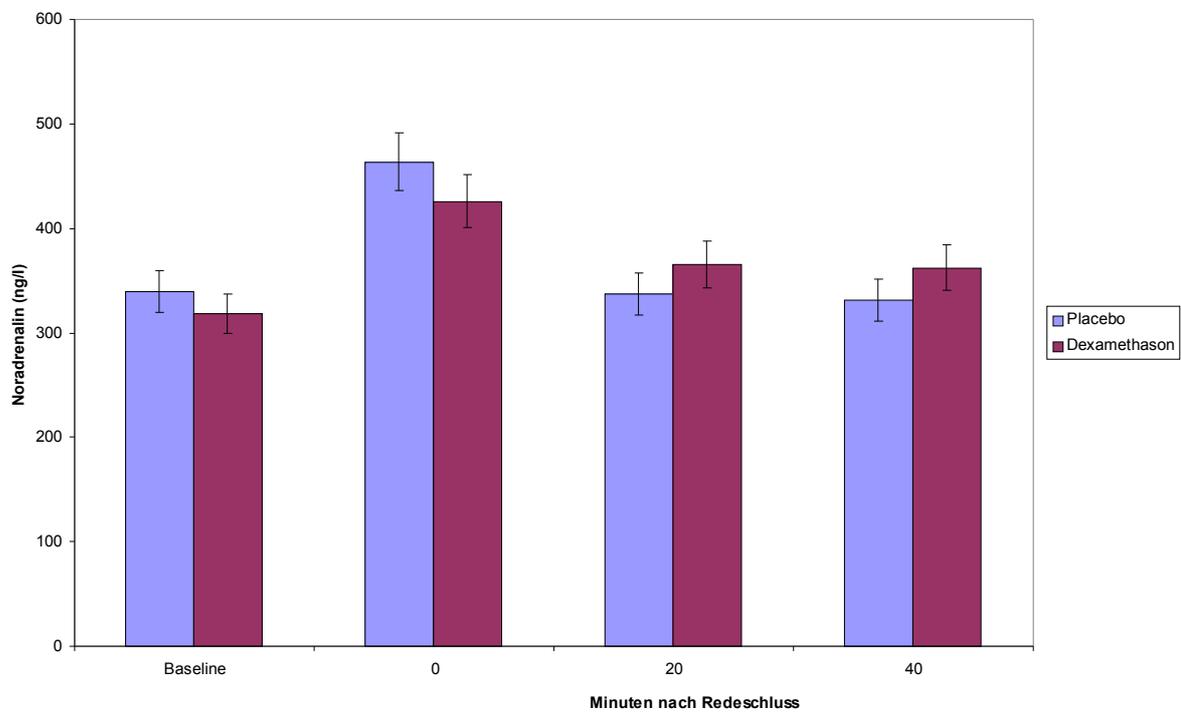


Abb.25 Mittelwerte und Standardfehler der **Noradrenalin**konzentrationen in Abhängigkeit von der Medikation am Vorabend (Dexamethason versus Placebo)

Zur Klärung dieses oben erwähnten potentiellen Zusammenhangs zwischen dem Adrenalin- beziehungsweise dem Noradrenalinanstieg bis unmittelbar nach Redeschluss und der Thrombozytenanzahl ist es sinnvoll, eine Analyse der Korrelationen zwischen den Veränderungen in der Adrenalin- beziehungsweise Noradrenalin-Konzentration und den Veränderungen der Thrombozytenanzahl in unserem Experiment vorzunehmen. Besonders aufschlussreich sollte die Analyse der Dexamethasonbedingung sein, da sich hier der Einfluss des Sympathikus ohne konfundierende Effekte des HHN-Systems darstellt.

Hier zeigen sich für Adrenalin kongruent mit diesen Überlegungen zwar keine signifikanten, jedoch tendenziell positive Korrelationen hinsichtlich der zeitgleichen Wirkungen des Adrenalins auf Thrombozytenzahlveränderungen unmittelbar nach der Rede und 20 Minuten nach Redeschluss (vergleiche Abbildung 26).

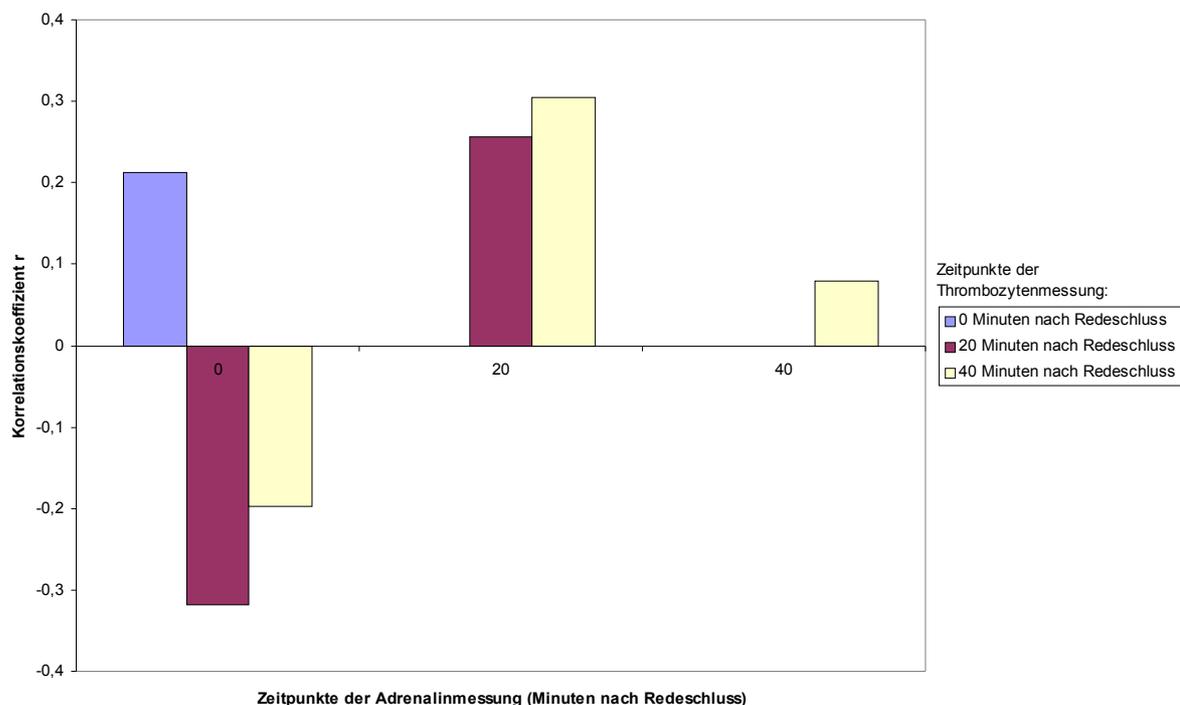


Abb.26 Korrelationen zwischen den Veränderungen der **Thrombozytenanzahl** 0, 20 und 40 Minuten nach Redeschluss im Vergleich zur Baselinemessung und den Veränderungen der **Adrenalin-Konzentration** im Serum an den drei verschiedenen Messzeitpunkten im Vergleich zur Baselinemessung unter **Dexamethasonbedingungen**.

Die Korrelationen zwischen den Veränderungen der Adrenalin-Konzentration unmittelbar nach Redeschluss mit den Veränderungen der Thrombozytenanzahl 20 und 40 Minuten nach

Redeschluss sind tendenziell negativ, was auf einen grundsätzlich anderen Mechanismus der Beeinflussung der Thrombozytenanzahl als zu den übrigen Messzeitpunkten schliessen lässt. Die Zunahme der AdrenalinKonzentration unmittelbar nach Redeschluss ginge demnach mit einer Verminderung der Thrombozytenanzahl 20 Minuten nach Redeschluss einher.

Diese wird jedoch in der Verlaufskurve der Thrombozytenanzahl unter Dexamethason nicht sichtbar (siehe Abbildung 20). Hieraus lässt sich ableiten, dass diese Abnahme der Thrombozytenanzahl entweder sehr gering ist oder durch die zum Zeitpunkt 20 Minuten nach Redeschluss vorliegende tendenziell positive Korrelation zwischen Veränderungen der AdrenalinKonzentration und Veränderungen der Thrombozytenanzahl überdeckt wird und letztendlich doch zu einem relativ geringen Anstieg der Thrombozytenanzahl führt.

Betrachtet man die Korrelationen zwischen den Veränderungen der NoradrenalinKonzentration und den Veränderungen der Thrombozytenanzahl in den vorliegenden Daten, so ist die Rolle des Noradrenalins hinsichtlich der Veränderungen der Thrombozytenanzahl eher schwierig zu interpretieren. Die Abbildung 27 verdeutlicht dies.

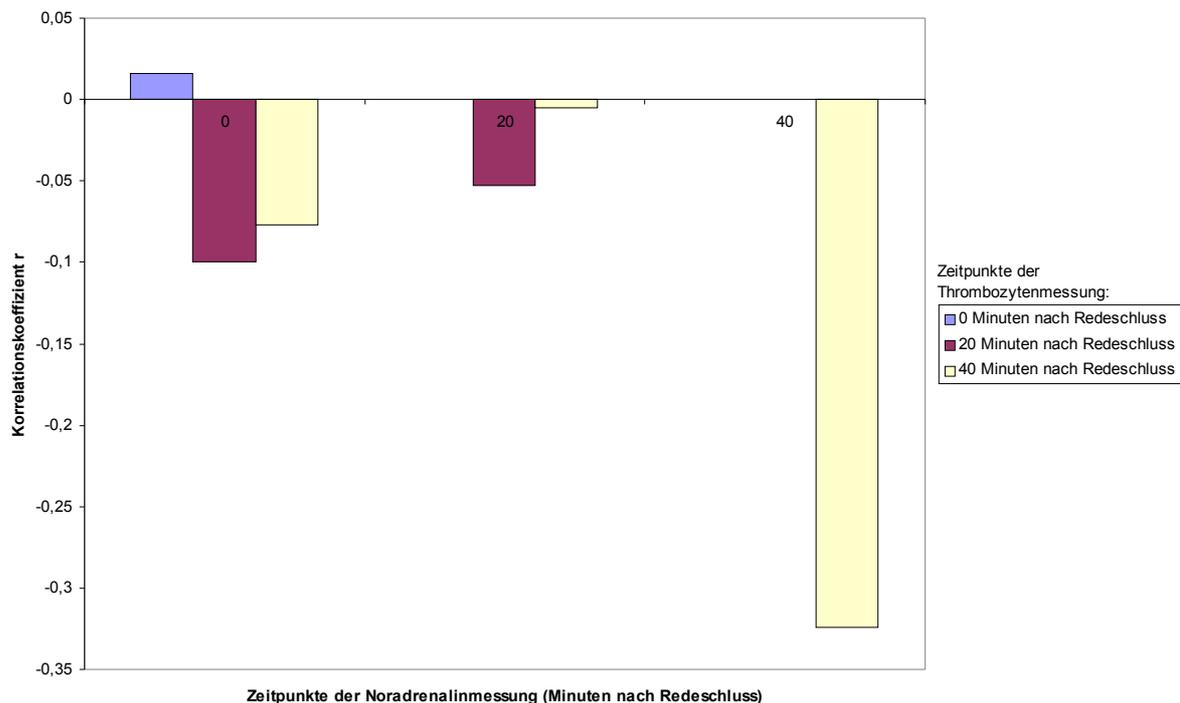


Abb.27 Korrelationen zwischen den Veränderungen der **Thrombozytenanzahl** 0, 20 und 40 Minuten nach Redeschluss im Vergleich zur Baselinemessung und den Veränderungen der **NoradrenalinKonzentration** im Serum an den drei verschiedenen Messzeitpunkten im Vergleich zur Baselinemessung unter **Dexamethasonbedingungen**.

Die Korrelationen zwischen den Veränderungen der Noradrenalin-Konzentration im Serum mit den Veränderungen der Thrombozytenanzahl zeigen insgesamt eine Tendenz in den negativen Bereich. Die grösste negative Korrelation besteht zwischen den Veränderungen der Noradrenalin-Konzentration 40 Minuten nach Redeschluss und den Veränderungen der Thrombozytenanzahl 40 Minuten nach Redeschluss.

Dies lässt auf einen unmittelbaren Effekt des Noradrenalins schliessen, der jedoch insgesamt zu einem späteren Zeitpunkt im Experiment einsetzt. Die Effekte der Adrenalin-Veränderungen auf die Veränderungen der Anzahl peripherer Thrombozyten scheinen 40 Minuten nach Redeschluss unter Dexamethason, ebenfalls möglicherweise durch dem Adrenalin entgegengerichtete Einflussmechanismen des Noradrenalins, nivelliert zu werden und zu einem tendenziellen Abfall der Thrombozytenanzahl zu führen (siehe Abbildung 20).

Einschränkend auf die Interpretierbarkeit der vorliegenden Korrelationen wirkt die Tatsache, dass Korrelationen zu verschiedenen Zeitpunkten mit konsekutiven Differenzen natürlich abhängige Signifikanzen liefern, die eigentlich eine alpha-Adjustierung erfordern.

Dies wird dadurch relativiert, dass man sich bei den hier vorhandenen fehlenden Signifikanzen ohnehin auf die Beschreibung von tendenziellen Zusammenhängen beschränken muss.

Der Einfluss von Adrenalin auf die Thrombozytenanzahl ist eingehend in der Literatur beschrieben. Bierman et al. (1952, z.n. Dawson et al., 1969), Lande et al. (1985, z.n. Lande et al., 1988), Wadenvik & Kutti (1987), Kjeldsen et al. (1988) Lande et al. (1988) und Larsson et al. (1989a) dokumentieren eine Erhöhung der Thrombozytenanzahl nach oraler Gabe oder Infusion von Adrenalin. Unter Bedingungen mit hoher sympathischer Aktivierung wie physische Arbeit, grosse Höhe, Wechsel von liegender in die stehende Position findet Hittmar (1927) eine physiologische Thrombozytose. Eine vermehrte Aggregation unter Stress mit einer gleichzeitigen Erhöhung des Adrenalin-Spiegels wird von Larsson et al. (1989a) und Grignani et al. (1992) nachgewiesen (siehe Tabelle 10).

Auch in einer Untersuchung von Blandini et al. (1995) kann in der Stressbedingung eines Insulintoleranztests ein nicht signifikanter, tendenzieller Anstieg der Thrombozytenzahl und eine positive Korrelation zwischen dem maximalen Anstieg der Adrenalin-Konzentration im Plasma und der Thrombozytenanzahl nachgewiesen werden. Blandini et al. (1995) vermuten, dass der Anstieg der Thrombozytenzahl wahrscheinlich Resultat einer Thrombozytenfreisetzung aus der Milz sei. In die gleiche Richtung weisen auch Befunde von Field (1930, z.n. Ivanitzky-Vasilenko & Klimova, 1936). Die durch eine starke emotionale Erregung hervorgerufene Erhöhung der Thrombozytenanzahl wird durch eine Denervation des sympathischen Nervensystems oder eine Milzextirpation verhindert.

Bereits Erdmann & Voigt (1995) referieren Ergebnisse, nach denen die Adrenalinausschüttung eher mit psychischer Anstrengung, Noradrenalin eher mit physischer Anstrengung assoziiert ist.

Im vorliegenden Experiment verifiziert sich ebenfalls das Stressmodell des Public speaking, das von einer frühen Aktivierung des sympatho-adrenalen Systems zur Bewältigung der kognitiven Belastungen und Mobilisierung von Energiereserven ausgeht. Dafür sprechen auch der frühe Anstieg des Adrenalins zu Beginn der Rede (Dimsdale & Moss, 1980b, Hennig, 2000), das Maximum der Kortisolkonzentration 20 Minuten nach Redeschluss (siehe Abbildung 24), sowie der sowohl in der Placebo- als auch in der Dexamethasonbedingung bis zum Ende der Rede vorliegende parallele tendenzielle Anstieg der Thrombozytenanzahl, der dann 20 Minuten nach Redeschluss unter Placebobedingungen, möglicherweise als Ausdruck des Einflusses der HHN-Achse, zu einer tendenziellen Abnahme der Thrombozytenanzahl führt. Unter Dexamethason hingegen steigt die Thrombozytenanzahl weiter tendenziell an bis zu einem Maximum zum Zeitpunkt 20 Minuten nach Redeschluss (siehe Abbildung 20).

Auch die korrelativen Ergebnisse mit der signifikanten negativen Korrelation zwischen den Veränderungswerten der Thrombozytenanzahl und den Veränderungswerten der Kortisolkonzentration 20 Minuten nach Redeschluss sowie den tendenziell positiven Korrelationen zwischen den Veränderungen der Thrombozytenanzahl unmittelbar nach Redeschluss und 20 Minuten nach Redeschluss und den zeitgleichen Veränderungen der Adrenalinkonzentration scheinen dies zu bestätigen (siehe Abbildung 21). Das Zusammenwirken zweier unterschiedlicher Mechanismen mit gegenteiligem Einfluss auf die Thrombozytenanzahl würde auch erklären, wieso keine statistisch signifikanten Veränderungen der Thrombozytenanzahlen auffindbar sind.

Als Mechanismen der Einflussnahme des sympatho-adrenalen Systems auf die Thrombozytenanzahl unter Stress kommen für die tendenziell positiven Korrelationen zwischen den Veränderungen der Thrombozytenanzahl und den Veränderungen der Adrenalinkonzentration nur folgende Prozesse in Betracht. Zum einen könnte aufgrund von Umverteilungen aus den Thrombozytenspeichern, insbesondere aus der Milz, die α - und β -adrenerg innerviert ist, eine Erhöhung der Anzahl venöser Thrombozyten herbeigeführt werden (Ayers et al., 1972). Dies verdeutlicht Abbildung 28.

Ayers et al. (1972) vermuten, dass die unter Infusionen mit Adrenalin gefundene Thrombozytose auf eine adrenalinbedingte Abnahme des Blutflusses der Milz zurückzuführen sei. Nach dem Ende der Infusion kommt es nach Ottis et al. (1957) zu einer Hyperperfusion der Milz mit entsprechender Thrombozytopenie.

Damit übereinstimmend beobachtet Aster (1966) bei radioaktiv markierten Thrombozyten nach Ende der Adrenalininfusion eine Zunahme der Radioaktivität der Milz und eine Abnahme der zirkulierenden radioaktiv markierten Thrombozyten. Zusätzlich dazu löst die Stimulation α -adrenerger Rezeptoren an der Milz eine Kontraktion aus, die bereits Schaffner et al. (1985) sonographisch nach Adrenalininfusion nachweisen.

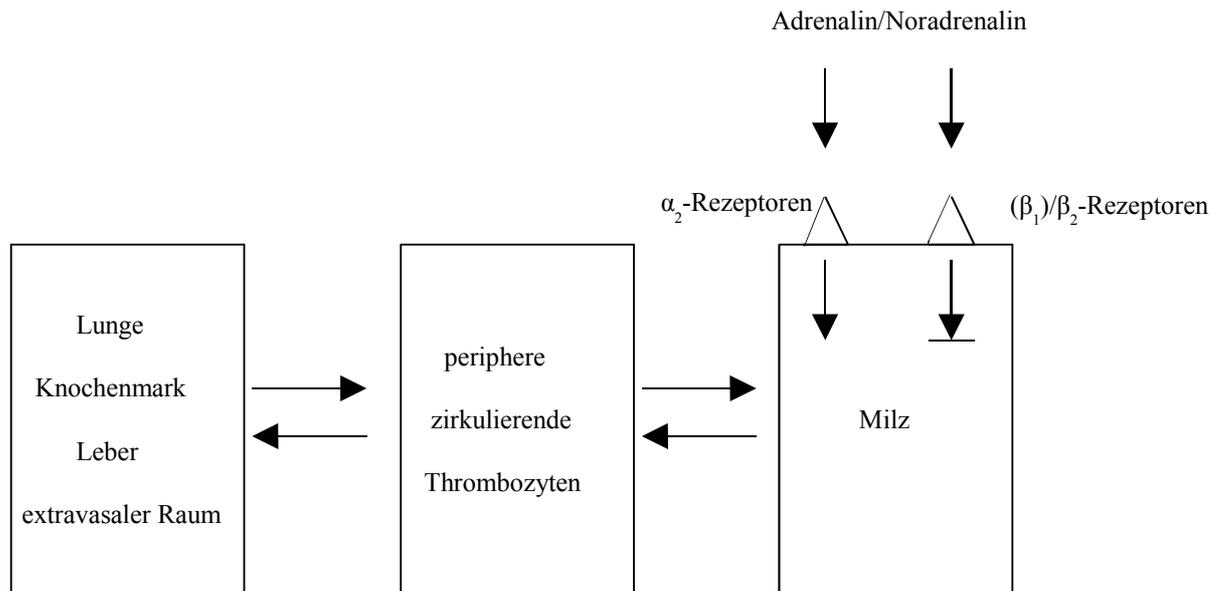


Abb.28 Schematische Darstellung des Poolingverhaltens von Thrombozyten unter adrenerger Stimulation (variiert nach Fréden et al., 1978, Ayers et al., 1972, Aster, 1966, Schaffner, 1985, Mutschler, 2001)

Die Stimulation von α_2 -Rezeptoren bewirkt über eine Milzkontraktion eine Thrombozytose. Die Stimulation von β -Rezeptoren und hier vor allen Dingen von β_2 -Rezeptoren antagonisiert diesen Effekt und resultiert in einer Thrombozytopenie. Dies wird durch die Abnahme der Thrombozytenanzahl in der Peripherie und Zunahme der Thrombozytenanzahl in der Milz nach β -adrenerger Stimulation durch Infusion von Isoprenalin von Fredén et al. (1978, z.n. Lande et al., 1988) bestätigt. Nach Mutschler et al. (2002) überwiegt unter sehr hohen Konzentrationen von Adrenalin die α -sympathomimetische Wirkung. Noradrenalin hat auf β_2 -Rezeptoren nur einen sehr schwachen agonistischen Effekt. So könnte die α -adrenerg betonte Wirkung der experimentellen Adrenalininfusionen, beziehungsweise des Redestresses, mit gleichzeitiger Adrenalin- und Noradrenalinausschüttung und tendenzieller

Erhöhung der Thrombozytenanzahl unter Dexamethason bis 20 Minuten nach Redeschluss erklärt werden (siehe Abbildung 20).

Nach den vorliegenden Ergebnissen müsste jedoch darüberhinaus für Noradrenalin eine stärkere positive Korrelation zwischen den Veränderungen der NoradrenalinKonzentration und den Änderungen der Thrombozytenanzahl vorliegen. Betrachtet man die bei Noradrenalin in der Dexamethasonbedingung bestehenden negativen Korrelationen mit einem Maximum 40 Minuten nach Redeschluss (siehe Abbildung 27), könnte man auch argumentieren, dass für Noradrenalin ein ganz anderer, nämlich dem Adrenalin zum Teil entgegengerichteter Mechanismus gesucht werden muss, um diese zu erklären. Es gibt jedoch in der Literatur keine Anhaltspunkte dafür, ob solche Prozesse unter psychischem Stress zur Geltung kommen. Darüberhinaus handelt es sich auch hier nur um tendenzielle und nicht um signifikante Ergebnisse.

Infusionen von Katecholaminen bewirken in Untersuchungen von Finnerty et al. (1958) und Tibblin et al. (1966) eine Abnahme des Plasmavolumens mit gleichzeitigem Anstieg des Hämatokrits, dem wahrscheinlich eine Erhöhung des venösen Tonus mit konsekutiver vergrößerter kapillären Filtration und Hämokonzentration zugrunde liegt. Jern et al. (1991), Muldoon et al. (1992), Patterson et al. (1994) dokumentieren unter mentalem Stress eine Hämokonzentration im Sinne einer Erhöhung der Hämoglobinkonzentration und des Hämatokrits. Diese Hämatokriterhöhung stellen auch die Studien von Sakamoto et al. (1992) und Kitahara et al. (1988) für Redestress fest. Jern et al. (1989) erbringen den Beweis, dass die Anstiege in der Anzahl der Thrombozyten unter mentalem Stress grösser sind als der Anstieg der Hämoglobinkonzentration und damit nicht alleine auf die Hämokonzentration zurückgeführt werden können. Ein möglicher zusätzlicher Mechanismus ist die bereits oben erläuterte Umverteilung aus den Thrombozytenspeichern. Geht man jedoch bei den Prozessen der Hämokonzentration davon aus, dass die Vasokonstriktion über katecholaminerge Stimulation von überwiegend α -Rezeptoren vermittelt wird, so ist wiederum wie bereits oben beschrieben, unklar, wieso für Noradrenalin keine signifikanten positiven Korrelationen zwischen den Veränderungswerten der Thrombozytenanzahl und den Veränderungswerten der NoradrenalinKonzentration gefunden werden. In Einklang dazu weisen Jern et al. (1972) unter Noradrenalininfusion einen wahrscheinlich α -adrenerg vermittelten erhöhten venösen Tonus nach. Goodman & Gilman (1981, z.n. Lande et al., 1988) zeigen unter Adrenalininfusion bei gesunden Menschen eine wahrscheinlich β_2 -Rezeptor mediierte Verminderung des Gefässwiderstandes in der Skelettmuskulatur.

Die negativen Korrelationen zwischen den Veränderungen der NoradrenalinKonzentration 40 Minuten nach Redeschluss mit den zeitgleichen Veränderungen der Thrombozytenanzahl

(siehe Abbildung 27) können über Beeinflussungsmöglichkeiten des sympathischen Nervensystems auf die Thrombozytenzahl, die zum Beispiel über eine Erhöhung der Aggregationsneigung unter Noradrenalin stattfinden, erklärt werden. Hierunter fallen die Stimulation von Adrenozeptoren auf der Thrombozytenmembran (vergleiche Abbildung 29), die Potenzierung der Wirkung anderer Plättchenagonisten und die vermehrte Bildung von interzellulären Adhäsionsmolekülen.

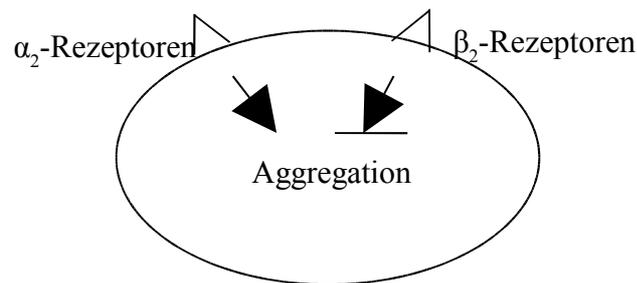


Abb.29 Rezeptorabhängige Plättchenaggregation (variiert nach Lande et al., 1988, Nurden, 1994)

Dies würde bei hohen NoradrenalinKonzentrationen zu einer erhöhten Aggregabilität und damit zu einer tendenziellen Abnahme der Thrombozyten führen. Fraglich ist jedoch dann, wieso sich die Wirkung des Noradrenalins erst 40 Minuten nach Redeschluss in Veränderungen der Thrombozytenanzahl niederschlägt. Der Gipfel der Noradrenalinausschüttung ist weitaus früher, nämlich unmittelbar nach Redeschluss auszumachen (siehe Abbildung 25). Darüberhinaus ist aus den Abbildungen 24 und 25 ableitbar, dass der Noradrenalinspiegel unter Dexamethason noch bis zum Zeitpunkt 40 Minuten nach Redeschluss gegenüber der Ausgangsmessung erhöht ist, die AdrenalinKonzentration unter Dexamethason jedoch bereits 20 Minuten nach Redeschluss wieder Ausgangswerte erreicht. Die erst später einsetzende Wirkung des Noradrenalins kann somit möglicherweise über eine noch gegenüber der Ausgangsmessung erhöhte NoradrenalinKonzentration erklärt werden.

Falls die Feststellung von Mutschler et al. (2002), dass unter hohen AdrenalinKonzentrationen die α -sympathomimetische Wirkung überwiegt auch auf die Adrenalinausschüttung bei Redestress übertragbar ist und dies auf Thrombozytenebene zur Geltung kommt, könnte über eine Stimulation von α_2 -Rezeptoren durch Adrenalin auch die negative Korrelation zwischen den Veränderungen der AdrenalinKonzentration unmittelbar

nach Redeschluss mit den Veränderungen der Thrombozytenanzahl 20 und 40 Minuten nach Redeschluss (siehe Abbildung 26) erklärt werden. Die Stimulation von β -Rezeptoren durch Adrenalin könnte zwar auch zu positiven Korrelationen zwischen den Veränderungen der Adrenalinkonzentration und den Veränderungen der Thrombozytenanzahl führen, ist allerdings nicht vereinbar mit den noch unter 4.7 zu besprechenden Korrelationsanalysen zwischen den Veränderungen des MPVs und den Veränderungen der Adrenalinkonzentration.

Alle diese Überlegungen zu den die Ergebnisse erklärenden Wirkmechanismen von Adrenalin und Noradrenalin auf Rezeptorebene sind sehr spekulativ und können letztlich mit dieser Untersuchung nicht belegt werden. Möglicherweise handelt es sich bei den vorliegenden, nicht signifikanten Korrelationen nur um zufällige Schwankungen, die auch hinsichtlich ihrer Tendenzen nicht interpretiert werden können.

Als Fazit ist festzustellen, dass unter der Beteiligung des sympathischen Nervensystems eine Ausschüttung von Thrombozyten aus den Speicherorganen wie der Milz stattfinden kann. Die Rolle des HHN-Systems würde dann darin bestehen, einer überschüssigen Stressreaktion entgegenzuwirken und diesen Schritt zu antagonisieren. In unserem Experiment stellt sich zwar der korrelative Zusammenhang des HHN-Systems signifikant dar und zeigt zusammen mit den tendenziellen Korrelationen des sympathischen Nervensystems die potentiellen zugrunde liegenden Kausalitäten auf, die Aktivierung beider Systeme manifestiert sich jedoch nicht in einer signifikanten Veränderung der Thrombozytenanzahl.

Spekulativ bleiben auch die Überlegungen zu den möglichen Mechanismen der Wirkungen der HHN-Achse auf Veränderungen der Thrombozytenanzahl.

Bezüglich der Wirkungsweise der Glukokortikoide unterscheidet man zwischen genomischen und nicht-genomischen Effekten. Die nicht-genomischen Effekte werden wiederum aufgeteilt in spezifische (Membranrezeptor-medierte) und unspezifische (direkte) Wirkungen (Hatz, 1998, Kaiser & Kley, 2002, Duval et al., 1983) (siehe Abbildung 30).

Buttgereit et al. (1998) dokumentieren die Dosisabhängigkeit der Wirkungsmechanismen der Glukokortikoide. So treten bei sehr geringen Dosen, in diesem Fall $>10^{-12}$ m/l Prednisolon-Äquivalent, nach mindestens 30 Minuten genomische Effekte auf. Die Dosiserhöhung auf $>10^{-9}$ m/l bewirkt eine Zunahme der genomischen Effekte durch Besetzung weiterer Rezeptoren, allerdings nur bis zu einer Dosis von circa 200-300mg Prednisolonäquivalent pro Tag. Eine nochmalige Dosiserhöhung bringt weiteren therapeutischen Nutzen durch qualitativ andere Wirkmechanismen, nämlich nicht-genomische, Membranrezeptor-medierte Effekte, die nach Sekunden bis 1-2 Minuten eintreten. Unter Dosen von $>10^{-4}$ m/l Prednisolon-äquivalent postulieren Buttgereit et al. (1998) weitere nicht-genomische, direkte

physikochemische Interaktionen des Glukokortikoids mit der Zellmembran, die innerhalb von Sekunden eintreten.

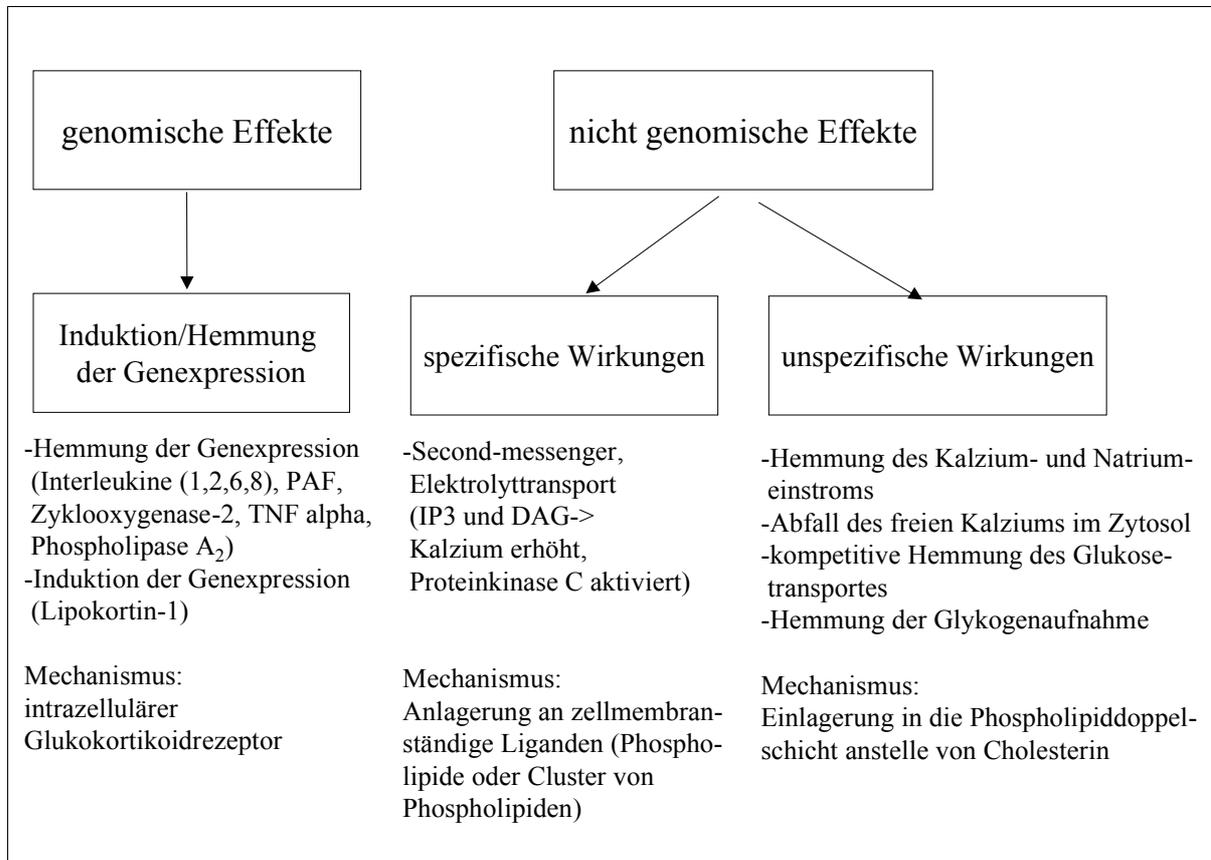


Abb.30 Zelluläre Wirkmechanismen der Glukokortikoide (nach Buttgerit et al., 1998, Kaiser & Kley, 2002, Hatz, 1998, Forth et al., 1996, Estler, 1999, Duval et al., 1983, Wehling, 1997)

Diese verschiedenen Wirkungsmechanismen der Glukokortikoide addieren sich und schliessen sich nicht gegenseitig aus (Buttgerit et al., 1998). Nach Meinung von Buttgerit et al. (1998) entfalten endogene Glukokortikoide im Gegensatz zu synthetischen Glukokortikoiden ihre Wirkung wahrscheinlich über genomische und spezifische, nicht-genomische Mechanismen.

Die zum Teil bei anderen Zellen nachgewiesenen Wirkmechanismen der Glukokortikoide werden in einem Überblick in Tabelle 22 auf Thrombozyten übertragen und mit ihren jeweiligen Konsequenzen hinsichtlich der Aggregation, Thrombozytenanzahl und der Korrelation zwischen den Veränderungen der Kortisolkonzentration und den Veränderungen der Thrombozytenanzahl dargestellt. Im Folgenden wird nun diskutiert, ob diese Mechanismen bei Thrombozyten überhaupt in Frage kommen. Sie werden sukzessive auf ihren hypothetischen kausalen Erklärungswert für die von uns gefundene signifikante negative Korrelation zwischen Thrombozytenanzahl und Kortisolkonzentration überprüft.

Prämisse der Schlussfolgerungen aus dem potentiellen Effekt der Glukokortikoide auf die Thrombozytenaggregation ist die Annahme, dass eine erhöhte Aggregation zu einer Verminderung der Thrombozytenanzahl führt, wie dies Zahavi & Dreyfuss (1969) und Liesse et al. (1980) fordern.

Tab.22 Übersicht über die potentiellen Mechanismen der kortisolvermittelten Wirkung von Stress auf die Thrombozytenaggregation, -anzahl und die Korrelation zwischen den Veränderungen in der Thrombozytenanzahl und den Veränderungen der Kortisolkonzentration

↑: Zunahme, ↓: Abnahme, COX₂: Zyklooxygenase-2 PLA₂: Phospholipase A₂, PAF: Plättchen-aktivierender Faktor, TPO: Thrombopoetin

Mechanismus	potentielle Effekte auf Aggregation	potentielle Effekte auf Thrombozytenanzahl	potentielle Korrelation Thrombozytenanzahl/Kortisol
1. genomische Wirkung			
COX ₂ ↓	↑	↓	negativ
Lipokortine↑ → PLA ₂ ↓ → Metabolismus des Arachidonsäureweges↓	↓	↑	positiv
Induktion PLA ₂ → Lyso-PAF↓ → PAF ↓	↓	↑	positiv
Cholesterinsynthese↓	↓	↑	positiv
2. nicht-genomische, Membranrezeptor-medierte Wirkung			
Maskierung PAF- Rezeptor → PAF- Wirkung ↓	↓	↑	positiv
TPO-Bindungsstellen↓ → TPO↑		↑	positiv
3. nicht-genomische, direkte Wirkung			
Ca ²⁺ -Einstrom↓ → Ca ²⁺ -Konzentration↓	↓	↑	positiv
Phosphodiesterase↓ → cAMP↑	↓	↑	positiv
Glykogenaufnahme↓ → Transport von Nukleosiden ↓ → ATP/ADP↓	↓	↑	positiv
Membranstabilisierung	↓	↑	positiv

Ad 1:

Da die Thrombozyten keinen Zellkern und damit keine DNA besitzen, scheidet zumindest die direkte Einflussmöglichkeit der Glukokortikoide auf Thrombozyten über genomische Mechanismen hier aus. Zwar hat Golikov (1988) bei Thrombozyten zytosolische Glukokortikoid-Rezeptoren vom Typ III durch Bindung mit ³H-Kortisol nachgewiesen (siehe Kapitel 1.1.1.5). Dies wird jedoch durch keine weitere Studie mehr repliziert. Die Anwesenheit eines spezifischen Glukokortikoidrezeptors bedeutet darüberhinaus nicht generell, dass hier auch Glukokortikoide wirksam sind, da auch Zellen gefunden werden, die nicht empfindlich für Glukokortikoide sind, obwohl eine grosse Anzahl an Glukokortikoidrezeptoren vorliegt (Rugstad, 1988). Thrombozyten von Säugetieren sind prinzipiell keine Zielzellen von Steroidhormonen, da sie keinen Zellkern oder Transskriptionsmechanismus aufweisen. Dass Glukokortikoide jedoch verschiedene Thrombozytenparameter beeinflussen, kann bereits den Tabellen 12 und 13 entnommen werden. Möglich ist hier die indirekte Beeinflussung der Thrombozyten durch Sekretionsprodukte anderer Zellen, die einen Zellkern und DNA aufweisen, über die Induktion Thrombozyten-relevanter Proteine oder Enzyme wie zum Beispiel Produkte des Arachidonsäuremetabolismus, Lipokortine oder der Phospholipase A₂ (Forth et al., 1996, Lüllmann & Mohr, 1999, Estler, 1999, Schleimer, 1993). Eine Möglichkeit besteht darin, dass Glukokortikoide in anderen Zellen die Genexpression der **Zyklooxygenase-2** hemmen oder die von Lipokortin fördern (Axelrod, 1983, z.n.Underner et al., 1986, Blackwell et al., 1978, Rothut & Russo-Marie, 1984, z.n. Rugstad, 1988, DiRosa et al., 1984, z.n. Parente et al., 1985, Hirata et al., 1980, 1980, Fradin et al., 1988). Die Produkte des Arachidonsäuremetabolismus würden somit reduziert produziert und die **Lipokortine** vermehrt produziert. Letztere könnten daraufhin zu Thrombozyten gelangen und hier ihre Wirkung im Sinne einer reduzierten Aggregation entfalten. Der daraus resultierende Effekt auf die Aggregation von Thrombozyten in vivo bleibt jedoch fraglich, da auch die Prostaglandinsynthese in anderen Zellen, wie zum Beispiel den Endothelzellen, hierdurch gehemmt würde, was jedoch durch die verminderte Produktion des antiaggregatorischen Prostazyklins zu einer verstärkten Aggregation führen könnte (Kleihauer, 1978). Hutton et al. (1980) gehen davon aus, dass die Wirkung der Glukokortikoide auf die frühen Schritte des Prostaglandinmetabolismus bei Thrombozyten und Endothelzellen durch die gegensätzlichen Effekte des Thromboxans beziehungsweise des Prostazyklins zu einem wenn überhaupt nur geringen Effekt auf die Thrombozytenaggregation unter in vivo-Bedingungen führen würde.

Die Induktion der **Phospholipase A₂** und die damit verbundene verminderte Freisetzung von Lyso-PAF und damit auch PAF resultiert möglicherweise in einer verminderten Aggregation.

Aufgrund der geringeren Wirkkonzentration am "Zielort" Thrombozyt sind alle diese indirekten Wirkungen der Glukokortikoide auf Thrombozyten vermutlich insgesamt nur gering.

Möglich ist auch eine Beeinflussung der **Cholesterinsynthese** anderer Zellen (Cavenee et al., 1978, Brown & Goldstein, 1974, Lin & Snodgrass, 1977, Picard et al., 1980, z.n. Duval et al., 1983, Ramachandran et al., 1978), die dann über eine Verminderung der Cholesterinkonzentration in der Umgebung des Thrombozyten zu einer Reduktion der Membrananisotropie mit veränderter Signaltransduktion und erhöhtem cAMP-Gehalt führen könnte. Dieses wiederum geht mit einer verminderten Aggregationsneigung und einer Erhöhung des Anteils an Thrombozyten, die zur SPII und SPIII gehören, einher. Gegenteiliges wird bei Hypercholesterinämie beschrieben (Opper et al., 1993).

Die Hemmung der Zytokinsynthese z.B. Interleukin 1, das der Kommunikation zwischen Lymphozyten, Makrophagen und Monozyten untereinander dient, könnte dazu führen, dass Thrombozyten weniger mit diesen Zellen interagieren und weniger schnell in der Milz durch Makrophagen abgebaut werden (Forth et al., 1996, Schleimer, 1993, Buttgerit, 1998).

Alle diese genomischen Wirkungen der Glukokortikoide würden, mit Ausnahme der Hemmung der Prostazyklinproduktion, über eine verminderte Aggregationsneigung oder indirekt über Einflüsse auf immunkompetente Zellen eher zu einer Vermehrung der Thrombozytenanzahl führen als zu der in der vorliegenden Studie beobachteten tendenziellen Verminderung der Thrombozytenanzahl. Darüberhinaus werden genomische Effekte vermutlich nicht in unserem Zeitfenster erfasst, da ihr Wirkeintritt bis zur Proteinsynthese eine Latenzzeit von ein bis drei Stunden mit einem Maximum nach 4 Stunden aufweist. Sie können somit nicht zur Erklärung der tendenziellen Ergebnisse herangezogen werden.

Ad 2:

Eine weitere Einflussmöglichkeit von Glukokortikoiden bezieht sich auf Membranrezeptorvermittelte, nicht-genomische Mechanismen.

Die Existenz von Glukokortikoidrezeptoren auf Membranen von Glukokortikoidzielzellen wird noch kontrovers diskutiert. Die Bindung von Glukokortikoiden auf Membranen von Leber und Hypophyse ist jedoch bereits nachgewiesen (Forte, 1972, Koch et al., 1978, Pietras & Szego, 1977, Suyemitsu & Terayama, 1975, z.n. Wehling, 1997). Lee (1976, z.n. Duval et al., 1983) geht davon aus, dass es sich bei den Steroidbindungsstellen um Strukturen handeln könnte, die durch Phospholipide beziehungsweise Cluster von Phospholipiden gebildet werden. Nach Nenci et al. (1981, z.n. Duval et al., 1983) kommen dafür beispielsweise klassische Rezeptoren und adsorbierte oder integrierte Bindungsglobuline in Betracht. Diese

Bindungsstellen können unterschiedliche Funktionen wie vektoriellen Transport von Steroiden, Interaktionen mit dem zyklischen Nukleotidsystem, dem subkortikalen Zytoskelett oder mit den Ionenkanälen aufweisen oder die Oberflächenarchitektur beeinflussen (Puca et al., 1981, Berliner et al., 1976, z.n. Duval et al., 1983).

Wehling (1997) geht in seinem Modell, das genomische und nicht-genomische Steroidwirkungen integriert, davon aus, dass die Bindung des Steroidhormons an Membranrezeptoren sofort zu Veränderungen auf Second-messenger-Ebene und hinsichtlich des Elektrolyttransports führt. Als Second-messenger kommen für Wehling IP₃ und DAG in Betracht, die das freie Kalzium erhöhen beziehungsweise die Proteinkinase C aktivieren (siehe Abbildung 30).

Auch dieser Mechanismus der Einflussnahme von Glukokortikoiden scheidet für Thrombozyten aus, da sie keine Glukokortikoidbindungsstellen auf der Plasmamembran besitzen.

Geht man von der Annahme aus, dass Glukokortikoide den **PAF-Rezeptor** auf der Thrombozytenmembran maskieren (Camussi et al., 1980), müsste ebenso mit einer verminderten Aggregation und damit Anstieg der Thrombozytenzahl gerechnet werden.

Auch die Reduktion von **TPO-Bindungsstellen** unter Glukokortikoiden und die daraus resultierende erhöhte TPO-Konzentration mündet in einer erhöhten Thrombozytenanzahl und scheidet zur Erklärung der vorliegenden Ergebnisse aus (Ikeno et al., 2000, Kuter & Rosenberg, 1995).

Ad 3:

Möglicherweise werden erst durch therapeutische Dosen und nicht durch Konzentrationen, wie sie in realistischen Stresssituationen erreicht werden, direkte, nicht genomische Mechanismen auf Thrombozyten angesprochen. Da Steroide eine ähnliche molekulare Struktur wie Cholesterin besitzen und dieses eine wichtige Rolle hinsichtlich der Membranarchitektur und Kontrolle der Membranfluidität spielt, nimmt Willmer (1961, z.n. Duval et al., 1983) an, dass Steroide vertikal in die Phospholipid-Doppelschicht anstelle von Cholesterol eingesetzt werden können. Dies kann zu einer Dissoziation der Lipid-Lipid-Interaktionen führen und die dreidimensionale Struktur der Membranproteine verändern. Daraus resultiert eine Blockade der Ionenkanäle der Membran (Lee, 1976, Roth, 1979, z.n. Duval et al., 1983), was sich wiederum in einer Hemmung des **Kalzium- und Natriumeinstroms** unter Glukokortikoiden und einem Abfall des freien Kalziums im Zytosol manifestieren könnte. Dies wird von Buttgerit et al. (1998) bei Lymphozyten beobachtet. Für Thrombozyten ist dieser Mechanismus nicht bewiesen. Eine solche

verminderte Kalziumaufnahme durch die Zellmembran des Thrombozyten und damit eine verminderte intrathrombozytäre Kalziumkonzentration könnte die Aktivierung kalziumabhängiger Enzyme wie der Proteinkinase C und der Phospholipase A₂ hemmen, was insgesamt auch die Aktivierung des Arachidonsäurestoffwechsels und damit auch die Thrombozytenaggregabilität reduziert. Auch der Anstieg der intrazellulären cAMP-Konzentration unter Glukokortikoiden über die Hemmung der **Phosphodiesterase** könnte, auf Thrombozyten übertragen, zu einer Hemmung der Funktionsäusserungen des aktivierten Plättchens führen, da cAMP Kalzium in den Speichern fixiert und die Bildung von Inositoltriphosphat und Diazylglyzerid hemmt.

Die Wirkungen der Glukokortikoide auf den Energiestoffwechsel würden, auf Thrombozyten übertragen, in einer verminderten Aggregation und damit Vermehrung der Thrombozytenanzahl resultieren. Hier wird von einer Aufnahmehemmung des **Glykogens** oder einer Hemmung der Freisetzung von ADP aus den Granula oder Membranen ausgegangen (Haslam, 1964, Hovig, 1963, Movat et al., 1965, z.n. Nelson & Taylor, 1975, Nelson & Taylor, 1975). Dies führt zu insgesamt weniger verfügbarem ATP, das zur Aggregation benötigt wird. Diese Vermutung wird durch die Befunde von Israel et al. (1974, z.n. Nelson & Taylor, 1975) unterstützt, die zeigen, dass die ADP-unabhängige primäre Aggregation nach Stimulation mit ADP, Kollagen und E.coli Endotoxin in vitro unter Glukokortikoideinfluss stattfinden kann. Im Gegensatz dazu wird jedoch der letzte Teil der Aggregation, der ADP benötigt, in vitro dosisabhängig von Glukokortikoiden gehemmt.

Ähnliches gilt für die **membranstabilisierende Wirkung** der Glukokortikoide (Lewis et al., 1970, z.n. Hong & Levine, 1976, Bangham et al., 1965, Weissmann & Thomas, 1963). Hierbei würde man ebenso eine verminderte Aggregation und damit eine erhöhte Anzahl an Thrombozyten erwarten.

Neben der Tatsache, dass unsere Ergebnisse einer potenziellen nicht-genomischen Wirkung der Glukokortikoide auf die Thrombozytenanzahl widersprechen, sind allein auf nicht-genomischen Mechanismen beruhende Effekte ausgesprochen selten und erfordern weitaus höhere Konzentrationen als unter natürlichen Bedingungen möglich (Duval et al., 1983). Sie sind für Thrombozyten bislang nicht bewiesen und darüberhinaus auch schwer zu beweisen (Kaiser & Kley, 2002).

Als Fazit bleibt somit festzustellen, dass zelluläre Wirkmechanismen von Kortisol auf die Thrombozytenanzahl aufgrund der Thrombozytenphysiologie und -morphologie sowie der Inkompatibilität der vorliegenden Ergebnisse mit den theoretisch zu erwartenden Ergebnissen im Falle einer äquivalenten Wirkungsweise in Analogie zu anderen Zellen ausgeschlossen werden können.

4.5 Einfluss von Redestress auf das mittlere Plättchenvolumen(MPV) unter Placebo

Die Hypothese, dass Redestress zu einer Erhöhung des MPVs führt, kann nicht bestätigt werden. Es finden sich keine signifikanten Unterschiede zwischen dem MPV zu den verschiedenen Messzeitpunkten und unter den verschiedenen Medikamentenbedingungen sowie keine signifikanten Interaktionen zwischen Medikament und Messzeitpunkt hinsichtlich des MPVs (siehe Tabelle 20).

In der Placebobedingung bleibt das MPV nahezu unverändert mit minimaler absteigender Tendenz bis 20 Minuten nach Redeschluss. Lediglich gegen Ende des Versuchs ist eine ansteigende Tendenz auszumachen (siehe Abbildung 22).

Berichte über Veränderungen des MPVs durch Kortisol sind in der Literatur nicht auffindbar. Der Einfluss des Kortisols könnte sich möglicherweise indirekt über eine Beeinflussung der Thrombozytenaktivierung und dem damit verbundenen selektiven Thrombozytenverbrauch von grossen Plättchen, Formveränderung bei Aktivierung der Thrombozyten oder durch kompensatorische Mechanismen auf der Ebene der Megakaryopoese oder Thrombopoese nach Veränderung der Thrombozytenanzahl auswirken. Darüberhinaus ist auch die Verschiebung des Flüssigkeitsvolumens von intrazellulär nach extrazellulär in der Niere durch Kortisol und das dadurch erhöhte zirkulierende Flüssigkeitsvolumen als Erklärung einer MPV-Veränderung denkbar (Wilson & Foster, 1980, z.n. Al'Absi et al., 1997).

Auch die weiter unten noch diskutierte möglicherweise vorliegende antagonistische Rolle des Kortisols hinsichtlich der Ausschüttung von grösseren Thrombozyten aus der Milz kommt als Einflussmechanismus des Kortisols auf das MPV in Betracht.

Alle über die Megakaryozytopoese oder Thrombopoese laufenden Mechanismen sollten unter Berücksichtigung der hier gefundenen tendenziellen Thrombozytenzahlveränderungen in einer Zunahme des MPVs resultieren (Monroy et al., 1987, Corash et al., 1987, z.n. Thompson & Jakubowski, 1988).

Geht man von dem hier vorliegenden unveränderten MPV unter Public speaking aus, so bedeutet dies, dass diese Prozesse entweder während einer öffentlichen Rede nicht stattfinden, oder, dass der Erfassungszeitraum nicht ausreicht, um diese MPV-Veränderungen zu dokumentieren. Auch der tendenziell ansteigende Verlauf der Kurve 40 Minuten nach Redeschluss (siehe Abbildung 22) würde für die Möglichkeit eines durch unser Experiment nicht mehr erfassten Anstiegs des MPVs sprechen. Vereinbar damit sind die Befunde von Corash et al. (1987, z.n. Thompson & Jakubowski, 1988), die eine Erhöhung des MPVs nach

experimentell hervorgerufener Immunthrombozytopenie erst nach einer Latenz von 8 Stunden beobachten.

Dagegen sprechen die Befunde von Chamberlain et al.(1990), wonach nach körperlichem Stress unmittelbar eine Erhöhung des MPVs auftritt. Auch Blandini et al. (1995) finden 30-60 Minuten nach einer Insulininjektion einen tendenziellen Anstieg der Thrombozytenzahl und 45 Minuten nach Insulininjektion einen signifikanten Anstieg des MPVs. Bei diesen kurzfristigen Veränderungen im MPV scheinen jedoch Regulationsprozesse auf anderer Ebene stattzufinden. Möglich ist hier zum Beispiel die durch die Aktivierung des sympathischen Nervensystems bedingte Ausschüttung von grösseren Thrombozyten aus der Milz (Field, 1930, z.n. Ivanitzky-Vasilenko & Klimova, 1936, Chamberlain et al., 1990, Ayers et al., 1972). Auch eine Formveränderung durch Aktivierung von Thrombozyten würde sich unmittelbar, und ebenfalls in einer Zunahme der Thrombozytengrösse auswirken (Frojmovic & Milton, 1982, z.n.Lande et al., 1988).

Unter dem Aspekt der konstanten Thrombozytenmasse (von Behrens, 1975, Frojmovic et al., 1982, Jakubowski et al., 1983, Thompson 1986, Levin, 1983, Bessman, 1981, Nakeff, 1970, Martin, 1982) beziehungsweise der inversen linearen Beziehung zwischen Plättchenanzahl und Plättchenvolumen in vitro (O'Brien & Jamieson, 1974, z.n. Thompson & Jakubowski, 1988, z.n. Tong, 1987, Levin & Bessman, 1983, Karpatkin, 1978b) und in vivo (Giles, 1981, Erne et al., 1988) wäre zu erwarten, dass die entgegen der ursprünglichen Hypothese gefundene tendenzielle Abnahme der Thrombozytenanzahl eher mit einem erhöhten MPV einhergeht. Da die Verminderung der Thrombozytenanzahl unter Placebobedingungen in unserem Experiment nicht signifikant ist, sind die Veränderungen der Thrombozytenanzahl möglicherweise zu gering, um kompensatorische Mechanismen in Gang zu setzen.

Hinsichtlich der Wirkung des Kortisols auf das MPV unter Redestress ist die Betrachtung der Ergebnisse unter Blockade des HHN-Systems aufschlussreich.

4.6 Einfluss von Redestress auf das mittlere Plättchenvolumen(MPV) unter Dexamethason

Die Hypothese, dass die Blockade des hypothalamo-hypophysären Systems durch Dexamethason zu keiner Änderung des MPVs unter Redestress führt, konnte bestätigt werden (siehe Tabelle 20). Betrachtet man die tendenziellen Kurvenverläufe, so kommt es unter Dexamethason zu einem Anstieg des MPVs unmittelbar nach der öffentlichen Rede mit

einem sich anschliessenden Abfall des MPVs bis 20 Minuten nach Redeschluss (siehe Abbildung 22). Darauf folgt wiederum eine tendenzielle Zunahme des MPVs bis 40 Minuten nach Redeschluss. Wie bereits unter 4.3 ausgeführt, ist der Einfluss des Sympathikus besonders deutlich in der Dexamethasonbedingung sichtbar. Hier zeigt sich unmittelbar nach Ende der Rede eine tendenzielle Vergrösserung des MPVs. In Anbetracht der unter Dexamethason zum gleichen Zeitpunkt steigenden Thrombozytenanzahl (siehe Abbildung 20) und der für diesen Zeitpunkt dokumentierten maximalen Konzentration an Adrenalin (siehe Abbildung 24) könnte man dies im Sinne eines Einflusses des Sympathikus, möglicherweise über eine beginnende Thrombozytenausschüttung aus der Milz und/oder eine MPV-Vergrösserung nach Aktivierung der Thrombozyten interpretieren. Der Abfall des MPVs 20 Minuten nach Redeschluss geht mit einer tendenziell spiegelbildlichen Veränderung der Thrombozytenanzahl unter Dexamethason zum gleichen Zeitpunkt einher (siehe 4.3 und Abbildungen 20 und 22). Dies erinnert an die bei normalen Probanden gefundene inverse Beziehung zwischen MPV und Plättchenanzahl (Levin & Bessman, 1983), die bislang unter thrombopoetischem Stress bei Abnahme oder Zunahme der Thrombozytenzahl, Infusion von GM-CSF (Monroy et al., 1987, z.n. Thompson & Jakubowski, 1988), experimentell induzierter Thrombozytopenie oder Operationsstress (Martin et al., 1987, z.n. Thompson & Jakubowski, 1988) beschrieben worden ist. Es ist jedoch fraglich, wieso dieses tendenzielle inverse Verhältnis nur in der Dexamethasonbedingung zu sehen ist und nicht in der Placebogruppe.

Als zugrundeliegender Mechanismus der tendenziellen Abnahme des MPVs nach Abschluss der öffentlichen Rede unter Dexamethason bis zum Zeitpunkt 20 Minuten nach Redeschluss (siehe Abbildung 22) könnte gegebenenfalls die Analogie mit dem selektiven Verbrauch von grossen Thrombozyten, zum Beispiel bei Trauma- und Operationspatienten oder bei hämodynamischen Anforderungen, als Erklärung in Betracht kommen (Savage et al., 1986, Thompson, 1985, Yamazaki et al., 1980, Mohr et al., 1986, z.n. Thompson & Jakubowski, 1988, Mezzano et al., 1981).

Dieser Zusammenhang sollte jedoch, falls er als Erklärung in Frage kommt, ebenfalls in der Placebobedingung deutlich werden und eher zu einer Verminderung der Thrombozytenanzahl führen und scheidet damit als Erklärung aus. Darüberhinaus muss betont werden, dass es sich hier nicht um signifikante Ergebnisse, sondern lediglich um Tendenzen handelt.

Da die Kurven unter Placebo und Dexamethason zwischen den Zeitpunkten 20 und 40 Minuten nach Redeschluss einen annähernd parallelen Verlauf zeigen (siehe Abbildung 22), kann man davon ausgehen, dass Dexamethason hier keine antagonistische Wirkung ausübt und somit ein Einfluss des HHN-Systems allenfalls für den Zeitpunkt unmittelbar nach

Redeschluss in Erwägung gezogen werden muss. Hier zeigt sich gegenläufig zu dem unter Dexamethason vorhandenen Anstieg des MPVs unmittelbar nach Redeschluss ein tendenzieller Abfall des MPVs mit einem Minimum 20 Minuten nach Redeschluss. Dies entspricht auch dem Zeitpunkt der grössten Kortisolausschüttung (siehe Abbildung 19) und könnte die antagonistische Wirkung des Kortisols auf die sympatho-adrenerg vermittelte Thrombozytenausschüttung aus der Milz darstellen. Die Wirkung des Kortisols würde somit wie in den Korrelationen zwischen den Veränderungen der Thrombozytenanzahl und den Veränderungen der Kortisolkonzentration ersichtlich (siehe Abbildung 21), bereits unmittelbar nach Redeschluss beginnen und 20 Minuten nach Redeschluss gipfeln. Die Konzentration des Adrenalins und des Noradrenalins sind unmittelbar nach Redeschluss am grössten (siehe Abbildungen 24 und 25), so dass die tendenzielle MPV-Vergrösserung unter Dexamethason unmittelbar nach Redeschluss die Thrombozytenausschüttung von grösseren Thrombozyten aus der Milz darstellen könnte. Fraglich ist jedoch dann, wieso 20 Minuten nach Redeschluss unter Dexamethason eine tendenzielle Abnahme des MPVs erfolgt, obwohl die Thrombozytenanzahl ihr Maximum unter Dexamethason genau zu diesem Zeitpunkt hat (siehe Abbildungen 20 und 22). Dies wäre dann zu erklären, wenn zu Beginn der sympatho-adrenerg vermittelten Thrombozytenausschüttung aus der Milz die grössten Thrombozyten und später nur noch im Verhältnis dazu kleinere Thrombozyten in den Blutkreislauf gelangten.

Weiteren Aufschluss über eine mögliche ätiologische Beteiligung der Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-Achse bei der Regulation des MPVs ergeben die im Folgenden diskutierten korrelativen Analysen.

4.7 Kortisol als mediierender Faktor bezüglich des Einflusses von Redestress auf das mittlere Plättchenvolumen (MPV)

Im Gegensatz zur Untersuchungshypothese zeigen sich zu allen Zeitpunkten zwischen den Veränderungen der Kortisolkonzentration und den Veränderungen im MPV tendenziell negative oder um Null schwankende Korrelationen. Die grösste negative Korrelation besteht zwischen den Veränderungen der Kortisolkonzentration unmittelbar nach Redeschluss und den Veränderungen im MPV 20 Minuten nach Redeschluss. Eine Ausnahme bildet die Korrelation zwischen den Veränderungen in der Kortisolkonzentration unmittelbar nach Redeschluss und den Veränderungen im MPV 40 Minuten nach Redeschluss, die sich im

positiven Bereich befindet (siehe Abbildung 23).

Was die Aussagefähigkeit der Korrelationen unter Dexamethason betrifft, gelten hier natürlich die gleichen Einschränkungen wie unter 4.4 bereits erwähnt.

Wie bereits unter 4.2-4.4 aufgeführt, kann man die Ergebnisse der Thrombozytenanzahl auch durch eine unmittelbar nach der Rede gipfelnde sympatho-adrenale Aktivierung erklären. Dann würde man jedoch davon ausgehen, dass die Sympathikusaktivierung über eine Ausschüttung von Adrenalin zu einer Zunahme des MPVs führt. In vielen in vivo Untersuchungen lässt sich feststellen, dass Adrenalininfusionen, insulinbedingte Hypoglykämie und körperlicher Stress mit einer Erhöhung des Plättchenvolumens einhergehen (Lande et al., 1985, z.n. Lande et al., 1988, Larsson et al., 1989a, Gimenez et al., 1987, 1986, Blandini et al., 1995). Der diesen Prozessen zugrunde liegende Mechanismus kann nach Freedman & Karpatkin (1975, z.n. Lande et al., 1988) und Chamberlain et al. (1990) darin bestehen, dass die in der Milz überwiegend gespeicherten „Megathrombozyten“ bei Adrenalin-Freisetzung ausgeschüttet werden und somit eine Erhöhung des MPVs resultiert.

Auch eine Aktivierung von Plättchen unter Stress würde über einen Formwechsel oder Anschwellen der Thrombozyten zu einer Erhöhung des MPVs führen. Dies bestätigen Ergebnisse von Blandini et al. (1995), die im Insulintoleranztest zeitgleiche maximale Plasma-Adrenalin-Erhöhungen, Plättchenaktivierungen und einen Anstieg des MPVs feststellen. Eine hochdosierte Adrenalininfusion bei gesunden Menschen führt nach Lande et al. (1985, z.n. Lande et al., 1988) ebenso zu einer Erhöhung der Thrombozytenanzahl, der Thrombozytengrösse und der Freisetzungsreaktion der Thrombozyten. In diesem Zusammenhang ist die Betrachtung der korrelativen Untersuchungen der Veränderungen der Adrenalin- beziehungsweise der Noradrenalin-Konzentrationen mit den Veränderungen des MPVs sinnvoll. Hierbei ergibt sich das in den Abbildungen 31 und 32 dargestellte Bild.

Die zu allen Zeitpunkten bis auf den Zeitpunkt 40 Minuten nach Redeschluss nicht signifikanten positiven Korrelationen zwischen den Veränderungen der Adrenalin-Konzentration und den Veränderungen des MPVs könnten dahingehend ausgelegt werden, dass hierdurch die grossen Thrombozyten repräsentiert werden, die aus der Milz durch die Sympathikuseinwirkung freigesetzt werden. Insbesondere die Korrelationen zwischen den Veränderungen der Adrenalin-Konzentration nach Redeschluss mit den Veränderungen des MPVs zu allen Messzeitpunkten zeigen deutliche, tendenziell positive Werte. Dies entspricht exakt dem Zeitpunkt der höchsten Adrenalin-Konzentration unmittelbar nach Redeschluss. Kongruent damit ist auch die tendenziell positive Korrelation zwischen den Veränderungen

der AdrenalinKonzentration und den Veränderungen der Thrombozytenanzahl unmittelbar nach Redeschluss.

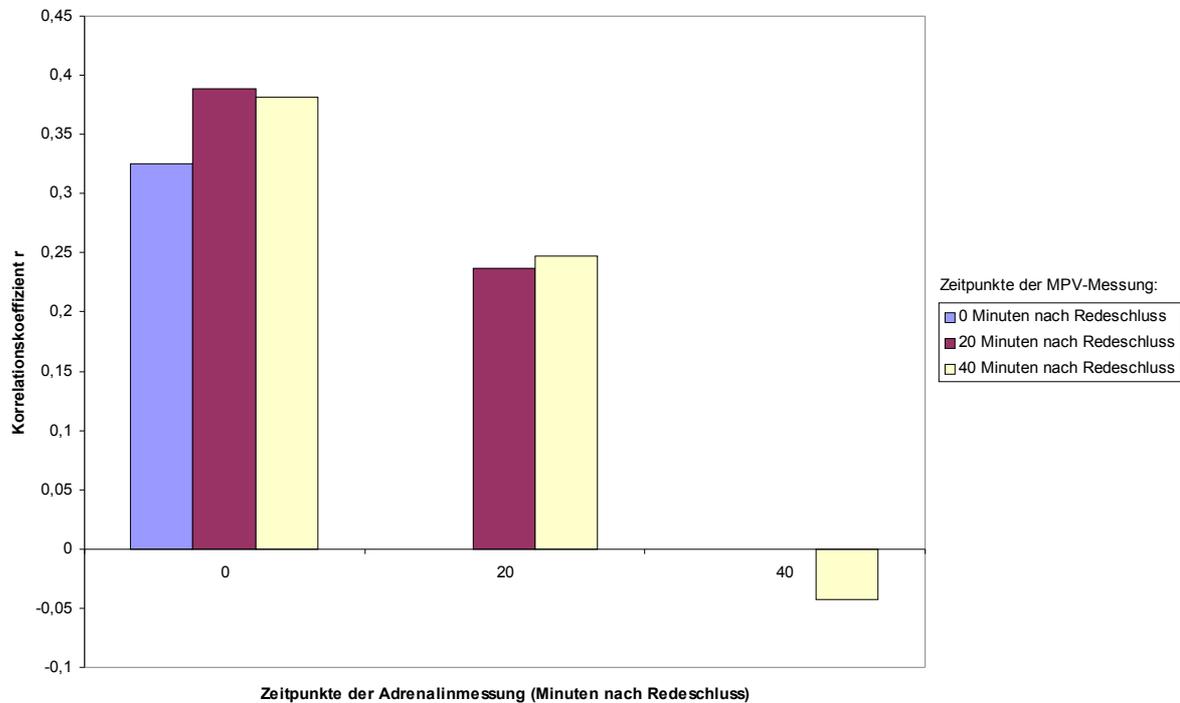


Abb.31 Korrelationen zwischen den Veränderungen im **MPV** 0, 20 und 40 Minuten nach Redeschluss im Vergleich zur Baselinemessung und den Veränderungen der **AdrenalinKonzentration** im Serum an den drei verschiedenen Messzeitpunkten unter **Dexamethasonbedingungen**.

Die tendenziell negativen Korrelationen zwischen den Veränderungen der AdrenalinKonzentration unmittelbar nach Redeschluss und den Veränderungen der Thrombozytenanzahl 20 und 40 Minuten nach Redeschluss (siehe Abbildung 26) könnten so in dieses Bild integriert werden, dass man als Ursache einen anderen Mechanismus als die Thrombozytenfreisetzung aus der Milz ansieht. Hierbei könnte es sich möglicherweise um eine Formveränderung durch Aktivierung handeln, die dann zwar zu einem erhöhten MPV, aber zu einer Verminderung der Thrombozytenanzahl führen könnte (siehe Kapitel 4.4).

Die nahezu durchweg negativen Korrelationen zwischen der Kortisolveränderung und dem MPV (siehe Abbildung 23) könnten so interpretiert werden, dass Kortisol die sympathoadrenerg bedingte MPV-Zunahme durch eine Hemmung der Thrombozytenausschüttung aus der Milz antagonisiert. Der Einfluss des Kortisols auf das MPV beginnt dabei, wie aus der

Grösse der tendenziellen Korrelationen ersichtlich, schon unmittelbar nach Redeschluss und gipfelt 20 Minuten nach Redeschluss. Dies ist zumindest für den Zeitpunkt unmittelbar nach Redeschluss auch aus den Mittelwertsverläufen des MPVs ersichtlich. Stimmt unsere Hypothese des antagonistischen Effekts von Kortisol auf die Thrombozytenausschüttung aus der Milz, so müsste sich diese allerdings auch zum Zeitpunkt 20 Minuten nach Redeschluss in den MPV-Verläufen manifestieren, da zu diesem Zeitpunkt ebenfalls negative Korrelationen zwischen den Kortisolveränderungen und den Veränderungen des MPVs zu den übrigen Messzeitpunkten vorliegen. Da dies nicht der Fall ist, sondern sowohl unter Placebo- als auch unter Dexamethasonbedingungen eine eher absteigende Tendenz des mittleren MPVs auszumachen ist, sollten hier entsprechend die korrelativen Ergebnisse des Noradrenalins analysiert werden, um möglicherweise eine Erklärung zu finden.

Die entsprechenden Korrelationen der Veränderungen der NoradrenalinKonzentration unter Public speaking mit den Veränderungen des MPVs lassen sich in zwei Phasen gliedern (siehe Abbildung 32).

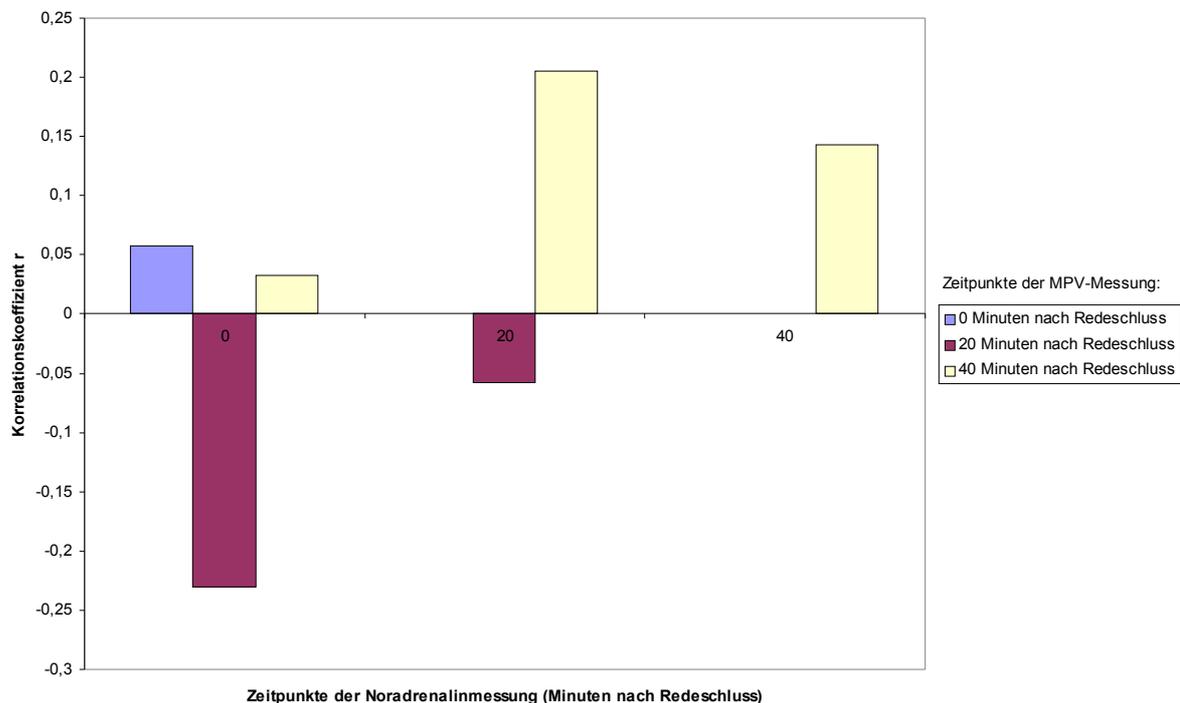


Abb.32 Korrelationen zwischen den Veränderungen im **MPV** 0, 20 und 40 Minuten nach Redeschluss im Vergleich zur Baselinemessung und den Veränderungen der **Noradrenalin**konzentration im Serum an den drei verschiedenen Messzeitpunkten unter **Dexamethason**bedingungen.

Die initiale Phase ist gekennzeichnet durch tendenziell negative Korrelationen zwischen den Veränderungen der Noradrenalin-Konzentration unmittelbar nach Redeschluss und 20 Minuten nach Redeschluss mit den MPV-Veränderungen 20 Minuten nach Redeschluss. Diese gehen einher mit zeitgleichen negativen Korrelationen zwischen den Veränderungen der Noradrenalin-Konzentration und den Veränderungen der Thrombozytenanzahl.

Als Mechanismus käme beispielsweise hier der selektive Verbrauch von grösseren Thrombozyten in Betracht. Dies würde dann auch den tendenziellen Abfall des MPVs 20 Minuten nach Redeschluss unter Dexamethason erklären (siehe Abbildung 22).

Die zweite Phase zeichnet sich durch tendenziell positive Korrelationen zwischen den Veränderungen der Noradrenalin-Konzentrationen zu den Zeitpunkten 20 und 40 Minuten nach Redeschluss mit den MPV-Veränderungen 40 Minuten nach Redeschluss aus. Diese sind zeitlich kongruent zu einer negativen Korrelation zwischen den Veränderungen der Noradrenalin-Konzentration 40 Minuten nach Redeschluss und den Veränderungen der Thrombozytenanzahl 40 Minuten nach Redeschluss (siehe Abbildung 27). Hier könnte ein Prozess repräsentiert werden, der zu insgesamt weniger Thrombozyten mit einem höheren MPV führt. Die Thrombozytenaktivierung mit Formveränderung würde möglicherweise in ähnlichen Ergebnissen resultieren.

Auch in den Mittelwertsverläufen des MPVs unter Dexamethason ist für den Zeitraum zwischen 20 und 40 Minuten nach Redeschluss eine aufsteigende Tendenz des MPVs auszumachen (siehe Abbildung 22). Da dieser Anstieg des MPVs sowohl für Placebo als auch für Dexamethason in paralleler Weise geschieht, kann man vermuten, dass hier das HHN-System keine entscheidende Rolle spielt und überwiegend Effekte des Sympathikus zum Ausdruck kommen. Damit stimmen auch die zum Ende des Versuchs geringer werdenden Korrelationen zwischen den Veränderungen der Kortisol-Konzentration und den MPV-Veränderungen (siehe Abbildung 23) sowie die tendenziell positiven Korrelationen der Adrenalin-Veränderungen zu den Zeitpunkten unmittelbar nach Redeschluss und 20 Minuten nach Redeschluss mit den MPV-Veränderungen 40 Minuten nach Redeschluss überein (siehe Abbildung 31).

Erschwerend auf die Interpretierbarkeit dieser Daten bleibt aber weiterhin, wie bereits unter 4.3 diskutiert, die Tatsache, dass die Noradrenalin-Wirkung erst 40 Minuten nach Redeschluss einsetzt, obwohl die maximale Noradrenalin-Konzentration bereits unmittelbar nach Ende der Rede vorliegt.

Insgesamt gesehen zeigt sich hier wiederum eine ähnliche Situation wie bereits bei der Analyse der Zusammenhänge zwischen den Veränderungen der Thrombozytenanzahl und den Veränderungen des Kortisols beziehungsweise der Katecholamine Adrenalin und

Noradrenalin. Zwar gibt es Hinweise über Zusammenhänge zwischen Kortisol beziehungsweise den Katecholaminen und der Thrombozytenanzahl beziehungsweise des MPVs aus den korrelativen Analysen. Jedoch manifestieren sich diese nicht in den Ergebnissen der Kovarianzanalysen bezüglich der Thrombozytenanzahl oder des MPVs und spiegeln sich hier nur sehr diskret in den Mittelwertsverläufen des MPVs wider.

Welche der hier für Kortisol, Adrenalin oder Noradrenalin diskutierten Wirkmechanismen wirklich für die beobachteten Effekte verantwortlich sind, ist sehr spekulativ und kann letztendlich durch diese Untersuchung nicht bewiesen werden.

4.8 Abschliessende zusammenfassende Betrachtung

Zusammenfassend gibt es verschiedene Erklärungsansätze für die in unserem Experiment erzielten Ergebnisse.

Erstens: antagonistische Wirkung von Kortisol und Adrenalin

Bei Inspektion der tendenziellen Befunde der vorliegenden Studie kann man zu einer spekulativen Erklärung gelangen, wie die verschiedenen Ergebnisse der korrelativen und kovarianzanalytischen Untersuchungen miteinander zu vereinbaren ist.

Public speaking führt über sympatho-adrenerge Mechanismen zu einer Vermehrung der Thrombozytenzahl durch Ausschüttung von tendenziell grösseren Thrombozyten aus der Milz. Dies wird über adrenerge Rezeptoren der Milz beziehungsweise den Blutfluss durch die Milz vermittelt. Die Beteiligung des Sympathikus manifestiert sich in den tendenziell parallel ansteigenden Verläufen der mittleren Thrombozytenanzahl unter Placebo und Dexamethason bis unmittelbar nach Redeschluss (siehe Abbildung 20), dem zeitgleichen Maximum der Adrenalinkonzentration und der Thrombozytenanzahl (siehe Abbildung 24) und den tendenziell positiven Korrelationen zwischen den Veränderungen der Adrenalinkonzentration mit den entsprechenden zeitgleichen Thrombozytenzahlveränderungen unmittelbar nach Redeschluss und 20 Minuten nach Redeschluss (siehe Abbildung 26). Das HHN-System und das sympathische Nervensystem antagonisieren sich möglicherweise gegenseitig in ihrer Wirkung auf die Thrombozytenanzahl. Ein Hinweis hierfür sind die tendenziell entgegengesetzten Korrelationen der Veränderungen der Thrombozytenanzahl 0 und 20 Minuten nach

Redeschluss mit den zeitgleichen Veränderungen in der Kortisol- beziehungsweise Adrenalin-Konzentration (siehe Abbildungen 21 und 26) sowie die nach Ende der Rede tendenziell entgegengesetzt verlaufenden Kurven der Thrombozytenanzahl unter Dexamethason und Placebo (siehe Abbildung 20). Für eine antagonistische Rolle des Kortisols gegenüber dem sympatho-adrenergen System sprechen auch die Ergebnisse der Mittelwertsverläufe des MPVs (siehe Abbildung 22) und der korrelativen Untersuchungen der Veränderungen des MPVs mit den Veränderungen der Kortisolkonzentration (siehe Abbildung 23) beziehungsweise der Adrenalin-Konzentration (siehe Abbildung 31). Unter Dexamethason ist im Gegensatz zu der unter Placebo stattfindenden tendenziellen Abnahme des MPVs bis 20 Minuten nach Redeschluss eine tendenzielle Zunahme des MPVs mit einem Maximum unmittelbar nach Redeschluss auszumachen (siehe Abbildung 22). Dies entspricht wie bereits erwähnt dem Zeitpunkt der maximalen Adrenalin-Konzentration (siehe Abbildung 25). Gleichzeitig dazu finden sich unter Dexamethason für Adrenalin zu den Zeitpunkten 0 und 20 Minuten nach Redeschluss durchgehend positive Korrelationen mit den Veränderungen des MPVs zu den entsprechenden Zeitpunkten (siehe Abbildung 31), denen die negativen Korrelationen der Kortisolveränderungen zu den Zeitpunkten 0 und 20 Minuten mit den MPV-Veränderungen 0 und 20 Minuten beziehungsweise 20 und 40 Minuten nach Redeschluss gegenüberstehen (siehe Abbildung 23). Der Zeitpunkt der maximalen Abnahme des MPVs unter Placebobedingungen wiederum entspricht dem Zeitpunkt der maximalen Kortisolkonzentration (siehe Abbildungen 19 und 22) und der grössten negativen Korrelation zwischen den Veränderungen der Kortisolkonzentration unmittelbar nach Redeschluss und den Veränderungen des MPVs 20 Minuten nach Redeschluss (siehe Abbildung 23).

Wie die antagonistische Wirkung des Kortisols auf die Thrombozytenanzahl und das MPV aussehen könnte, ist letztlich nicht geklärt. Wie bereits unter 4.4 erläutert, kann es sich hierbei nicht um eine Wirkung des Kortisols auf der zellulären Ebene der Thrombozyten handeln.

Auch hier würde sich das bei verschiedenen anderen stressbedingten Prozessen geltende Prinzip der Schutzfunktion der Glukokortikoide vor einer überschüssigen, unkontrollierten Reaktion auf Stress verifizieren (Hutton et al., 1980). Entgegen der ursprünglichen Auffassung von Seyle (1946), dass Kortisol dem Organismus eine "increased resistance to stress" sichert, wird heute die These von Munck et al. (1984) vertreten, dass Kortikoide notwendig sind, um eine "increased resistance to overreaction to stress" zu gewährleisten (Kaiser & Kley, 2002). Analog zu dem von Hennig (2000) beschriebenen Einfluss der Glukokortikoide auf das Migrationsverhalten bei Lymphozyten, könnte man sich einen ähnlichen Mechanismus auch bei der glukokortikoidbedingten Veränderung der

Thrombozytenanzahl vorstellen. Endothelzellen besitzen auf ihren Membranen eine Reihe von Adhäsionsrezeptoren, wie Integrine, Cadherine, zelluläre Adhäsionsmoleküle (CAM) der Immunglobulin-Superfamilie und Selektine. Auch auf der Thrombozytenmembran befinden sich diese Adhäsionsrezeptoren, mit Ausnahme der Cadherine (Carlos & Harlan, 1994, z.n. Ruggeri, 2001, Frenette & Wagner, 1996). Nach Meinung von Ruggeri (2001) ist die Expression dieser Rezeptoren abhängig von der Stimulation oder Aktivierung.

Ähnlich wie bei ICAM-1 der Endothelzellen und Lymphozyten (Wawryk et al., 1989, z.n. Hennig, 2000) kann nach Aktivierung des Thrombozyten eine Hochregulation der PCAM-1 Rezeptoren und der P-Selektine nachgewiesen werden (de Groot & Sixma, 1999, Frenette & Wagner, 1996). Die äquivalenten Liganden dieser Adhäsionsmoleküle befinden sich auf der Zellmembran der Gefäßzellen und auf subendothelialen Strukturen oder binden spezifisch an Matrix-Komponenten. Glukokortikoide könnten, wie bei Lymphozyten von Faucy & Dale (1975) und auch von Hennig (2000) postuliert, die Adhäsion der Thrombozyten an das vaskuläre Endothel der lymphoiden Organe erhöhen über Wirkungen auf die Expression der interzellulären Adhäsionsmoleküle auf Endothelzellen und damit die Reduktion der Thrombozytenanzahl steuern. Übereinstimmend mit diesen Überlegungen beschreiben Frenette und Wagner (1996) auch bei Thrombozyten einen Prozess, der an das bei Lymphozyten bekannte Rollen entlang aktivierter Endothelzellen erinnert. Die Interaktion zwischen Thrombozyten und Endothelzellen findet dabei wie bei Lymphozyten über P-Selektine statt (siehe Abbildung 33).

Insgesamt würde diese Annahme gut mit unseren Ergebnissen der tendenziellen Reduktion der Thrombozytenanzahl und des MPVs 20 Minuten nach Redeschluss und den negativen Korrelationen zwischen den Veränderungen des Kortisols und den Veränderungen der Thrombozytenanzahl beziehungsweise des MPVs unter Placebobedingungen übereinstimmen.

Die stressbedingte Veränderung der interzellulären Adhäsionsmoleküle ist bislang lediglich für Leukozyten, nicht jedoch für Thrombozyten dokumentiert worden. Carlson et al.(1996) gehen von einer β -adrenerg vermittelten Veränderung der Adhäsionsmoleküle mit konsekutiver Hemmung der Adhäsion von T-Zellen und Leukozytose aus. Überträgt man diese Mechanismen auf Thrombozyten, so würde dies auch die in unserem Experiment gefundenen positiven Korrelationen zwischen den Veränderungen der AdrenalinKonzentration und den Veränderungen der Thrombozytenanzahl erklären.

Diese Erklärungsansätze sind sehr spekulativ und die weitere Forschung in diesem Bereich muss zeigen, ob diese oder ähnliche Veränderungen der Membranglykoproteine oder der

interzellulären Adhäsionsmoleküle unter Stress und insbesondere Glukokortikoideinfluss auftreten.

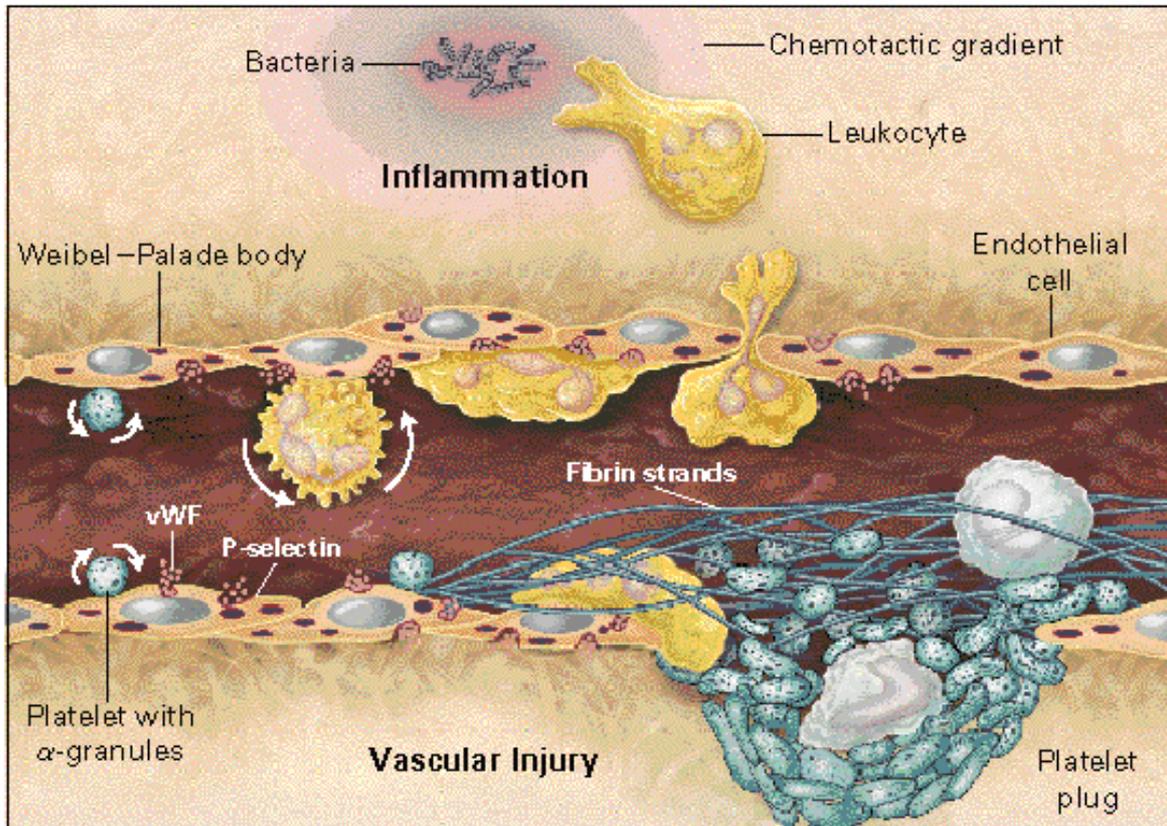


Abb. 33 Interaktion zwischen Thrombozyten und aktivierten Endothelzellen (Frenette & Wagner, 1996)

Die Rolle des Noradrenalins ist schwer zu beurteilen. Die grösste Korrelation findet sich zwischen den Veränderungen der Noradrenalinkonzentration 40 Minuten nach Redeschluss mit den zeitgleichen Veränderungen der Thrombozytenanzahl (siehe Abbildung 27). Sie geht einher mit entsprechenden positiven Korrelationen zwischen den Veränderungen der Noradrenalinkonzentration 20 und 40 Minuten nach Redeschluss und den Veränderungen im MPV 40 Minuten nach Redeschluss (siehe Abbildung 32) und manifestiert sich möglicherweise im parallel zur Placebokurve ansteigenden Teil der Mittelwertsverläufe des MPVs beziehungsweise in dem tendenziell absteigenden Teil der Mittelwertsverläufe der Thrombozytenanzahl unter Dexamethason für den Zeitraum zwischen 20 und 40 Minuten nach Redeschluss (siehe Abbildungen 20 und 22). Ob der zugrundeliegende Mechanismus die Aggregation und Formveränderung von Thrombozyten darstellt und wieso dieser Effekt erst 40 Minuten nach der maximalen Plasmakonzentration des Noradrenalins auftreten sollte,

bleibt unklar. Auch die übrigen teilweise diesem Modell entgegengesetzten Korrelationen der Veränderungen der Adrenalin- und/oder Noradrenalin-Konzentration mit den Veränderungen der Thrombozytenanzahl beziehungsweise des MPVs könnten andere Mechanismen der Sympathikus-vermittelten Thrombozytenbeeinflussung wie selektiver Verbrauch von grösseren Thrombozyten, Aktivierung und Formveränderung oder lediglich zufällige Schwankungen darstellen. Dies kann ebenfalls mit dieser Untersuchung nicht geklärt werden.

Zweitens: Kein Zusammenhang zwischen Kortisol und Thrombozytenanzahl beziehungsweise MPV

Lässt man die tendenziellen Ergebnisse ganz ausser Betracht so muss man konstatieren, dass in unserem Experiment keine signifikanten Veränderungen der Thrombozytenanzahl und des MPVs nachgewiesen werden. Dies ist ein Indiz dafür, dass Kortisol keinen Effekt auf die Thrombozytenanzahl und das MPV hat. Die signifikante Korrelation zwischen der Kortisolveränderung und der Thrombozytenzahlveränderung 20 Minuten nach Redeschluss könnte dann auf den Einfluss von nicht kontrollierten Drittvariablen zurückzuführen sein. In Einklang damit stehen auch die Ergebnisse von Adams (1949). Hier werden bei hypophysektomierten Ratten nach Kortisongabe keine Thrombozytenzahlveränderungen bei Stimulation mit Plättchenagonisten verzeichnet. Auch die ACTH-Gabe bei Ratten führt nach Greer & Brown (1948) und Adams (1949) zu keiner Änderung der Thrombozytenzahl. In die gleiche Richtung weisen Befunde von Hutton et al. (1980), die nach intravenöser Gabe von Hydrokortison keine Änderung der Plättchenaggregation feststellen können. Gibt man Hydrokortison in physiologischen Konzentrationen unter in vitro-Bedingungen zu PRP, findet sich ebenso keine Veränderung der Thrombozytenaggregation. Erst bei sehr hohen Konzentrationen von Hydrokortison oder anderen Steroiden, die ausreichend für strukturelle Veränderungen der Zellmembran sind (Seeman, 1966, Lewis et al., 1970, z.n. Hutton et al., 1980), kann eine Hemmung der Plättchenaggregation beobachtet werden.

Drittens: Erklärungen für den fehlenden Zusammenhang zwischen Kortisol und Thrombozytenanzahl /MPV

Mögliche Ursachen für die mangelnde Signifikanz der Ergebnisse sind neben einer tatsächlich nicht vorhandenen Wirkungsverflechtung ein manglender Effekt von Public speaking.

a) Eventuell ist die reale Situation einer Fallvorstellung vor einer klinisch-pathologischen Konferenz, wie sie bei Arkel et al. (1977) vorliegt, ein weitaus grösserer Stressor und führt

deshalb zu den erfassten Anstiegen der Thrombozytenanzahl nach einer öffentlichen Rede. Da Arkel et al. (1977) jedoch keine hormonellen Bestimmungen vorgenommen haben, kann dies letztendlich nicht beurteilt werden. Levine et al. (1985) erreichen bereits vor der realen Situation einer öffentlichen Rede Konzentrationen von Adrenalin und Noradrenalin, die im Bereich der unmittelbar nach der Rede erhobenen Adrenalin- und Noradrenalin-Konzentrationen der vorliegenden Studie liegen. Die Katecholamin-Konzentration unmittelbar nach Ende der Rede wird von Levine et al. (1985) leider nicht bestimmt und kann somit mit den vorliegenden Werten nicht verglichen werden.

Die Kortisol-Konzentrationen unter endogener Kortikoidausschüttung im Rahmen eines realitätsnahen, stressvollen Ereignisses reichen möglicherweise nur für genomische Wirkungen des Glukokortikoids aus. Ähnliches beobachten auch Buttgeriet et al. (1998). Sie postulieren, dass die Wirkungen endogener Glukokortikoide überwiegend über genomische und rezeptormediierte, nicht-genomische Mechanismen vermittelt werden. Diese Mechanismen scheiden zur Erklärung eines Zusammenhangs zwischen Kortisol und Thrombozytenanzahl beziehungsweise MPV allerdings aus, da Thrombozyten weder DNA noch Kortikoidrezeptoren aufweisen. Darüberhinaus würden die hypothetischen Konsequenzen dieser Effekte, wie Tabelle 22 zeigt, unseren Ergebnissen widersprechen.

Demgegenüber finden Hutton et al. (1980) bei Kortisol-Konzentrationen zwischen 30-500nmol/l eine Suppression der Aggregation *in vitro*. In unserem Experiment wird unter Placebo eine maximale mittlere Kortisol-Konzentration von 365,4 nmol/l, unter Dexamethason eine maximale mittlere Kortisol-Konzentration von 74,3 nmol/l erreicht (siehe Abbildung 21). Dies liegt somit in einem Bereich, in dem eine Wirkung auf die Aggregation möglich wäre. Hutton et al. (1980) schreiben diese Effekte den unspezifischen, nicht-genomischen Wirkungsmechanismen des Kortisols auf die Zellmembran zu. Diese sind für Thrombozyten bislang jedoch nicht bewiesen worden. Sie würden darüberhinaus ebenso nicht mit unseren Ergebnissen vereinbar sein (siehe Tabelle 22). Duval et al. (1983) gehen davon aus, dass diese nur unter weitaus höheren Glukokortikoid-Konzentrationen als unter natürlichen Bedingungen möglich auftreten.

b) Insgesamt muss man bei der Beurteilung der Ergebnisse auch in Betracht ziehen, dass möglicherweise langfristige Effekte hier nicht erfasst werden. So findet Arkel et al. (1977) selbst nach 7-11 Tagen bei 4 von 8 Probanden noch eine gegenüber Prästressbedingungen erhöhte Thrombozytenanzahl. Auch der Verlauf der von uns ermittelten Thrombozyten-

anzahlen unter Placebo und des MPVs unter Placebo und Dexamethason zeigen einen tendenziellen Anstieg zum Ende der Untersuchung (siehe Abbildungen 20 und 22).

Eine ähnliche, biphasische Veränderung der Thrombozytenanzahl, wie sie hier unter Placebobedingungen durch den tendenziell zunächst fallenden und daraufhin wieder ansteigenden Verlauf der Mittelwerte der Thrombozytenanzahl 20 beziehungsweise 40 Minuten nach Redeschluss deutlich wird (siehe Abbildung 20), kann man perioperativ beobachten. Hier steigt die Kortisolkonzentration an, die Thrombozytenaggregation nimmt zu und die Thrombozytenanzahl vermindert sich. Nach fünf Tagen kommt es erst zur Thrombozytose.

Auch bei Levine et al. (1985) könnte möglicherweise eine gewisse Latenzzeit bis zur Manifestation einer Thrombozytenzahlveränderung in der Zirkulation vorliegen und diese mit dem vorhandenen Messfenster nicht erfasst werden. Vor der Rede sind die Sekretionsprodukte β -TG und PF4 erhöht. Die Thrombozytenanzahl ist zu diesem Zeitpunkt nicht signifikant verändert. Leider führen Levine et al. (1985) keine Thrombozytenzahlbestimmungen unmittelbar nach der öffentlichen Rede durch. 5-21 Tage nach der öffentlichen Rede ist die Thrombozytenanzahl wiederum unverändert im Vergleich zum Ausgangsmesszeitpunkt.

Im Gegensatz zu diesen Überlegungen zur Erfassung längerfristiger Glukokortikoidwirkungen dokumentieren Latour & Léger (1975), Sanders et al. (1976) und Renaud & Latour (1969) eine Hemmung der Plättchenaggregabilität durch Glukokortikoide in weniger als zwei Stunden. Dies deutet darauf hin, dass zumindest kurzfristige Wirkungen von Kortisol beziehungsweise Glukokortikoiden durch unser gewähltes Zeitfenster erfasst werden könnten.

Auch Zondek & Kaatz (1936, z.n. Adams, 1949) beobachten eine Reduktion der Thrombozytenanzahl bei Menschen eine Stunde nach der Gabe eines Nebennierenrindenextrakts (Cortigen®, Richter).

In Einklang damit stehen die Ergebnisse von Hutton et al. (1980), die nach Synacthen-Gabe einen Anstieg der Kortisolkonzentration im Plasma dokumentieren, der nach einer Stunde zu einer verminderten Thrombozytenaggregation auf Adrenalin führt. Auch Pavlishchuk (1978) beschreibt 20 Minuten nach ACTH-Injektion eine Thrombozytenabnahme und eine Aggregationszunahme. Eine Stunde nach ACTH-Injektion sind die Thrombozytenzahlen wieder nivelliert. Horváth & Ludány (1955) dokumentieren bei Kaninchen eine Abnahme der Thrombozytenanzahl um 60 % innerhalb einer Stunde nach Applikation des ACTHs.

Weitere Studien über die möglicherweise verzögerten Effekte von Kortisol versus Adrenalin und/oder Noradrenalin auf die Thrombozytenanzahl beziehungsweise das MPV sollten zur eindeutigen Klärung dieses Zusammenhangs noch angestellt werden.

Weitere Faktoren, die einen tatsächlich vorhandenen Zusammenhang nivellieren könnten, sind die im Folgenden erläuterten konfundierenden Variablen und Drittvariablen.

a) Der von Pavlishchuk (1978) ermittelte zirkadiane Rhythmus der Thrombozytenanzahl wirkt der tendenziellen Abnahme der Thrombozytenzahl im Verlauf unseres Experiments entgegen (siehe Kapitel 1.2.4.2). Der Versuch wurde jedoch in unserem Fall in die späten Nachmittagsstunden gelegt, damit die Frequenz und die Amplitude der pulsatilen Kortisolausschüttung möglichst klein und damit die Wahrscheinlichkeit zur Erfassung von nicht repräsentativen und unreliablen Extremwerten geringer ist (Hatz, 1998).

b) Hinsichtlich der insgesamt nicht ganz schlüssigen Ergebnisse, muss man darauf hinweisen, dass die Kortisolausschüttungen nur einen Teilaspekt eines hormonellen Musters bilden, das unter psychologischen Stimuli auftritt (Mason et al., 1973). Beispielsweise findet sich unter Antizipation einer körperlich anstrengenden Aufgabe (Mason et al., 1973) und nach emotionalen Stimuli (Johansson et al., 1973, z.n. Hennig, 2000) eine Erhöhung von TSH beim Menschen.

Darüberhinaus können die unterschiedlichsten Agonisten die verschiedenen Thrombozytenparameter beeinflussen, wie Pressorhormone (Vasopressin, Angiotensin II, Dopamin), Freisetzungsprodukte von aktivierten Thrombozyten (Serotonin, Thromboxan A₂), Bestandteile des Bindegewebes der Blutgefäße (Kollagen, Basalmembranbestandteile), eine aktivierte Plasmakoagulation oder Fibrinolysefaktoren (Thrombin, Plasmin), Produkte aus pathologischen Gegebenheiten (Antigen-Antikörper-Komplexe), der Lipidspiegel und andere Hormone, die unter Stress ausgeschieden werden (Adrenalin, Noradrenalin, TSH) (Mason et al., 1973, Johansson et al., 1973, z.n. Hennig, 2000). Der Effekt von Stress auf die Thrombozytenanzahl und das MPV kann daher in sehr komplexer Weise über eine Vielzahl von Thrombozytenagonisten wirken, die wiederum miteinander interagieren oder voneinander abhängig sind.

Schliesslich sollte noch darauf hingewiesen werden, dass auch die HHN-Achse und das sympathische Nervensystem nicht unabhängig voneinander sind, sondern in vielfältiger Weise miteinander interagieren. Kortisol interferiert mit dem sympathischen Nervensystem beispielsweise dadurch, dass es das Adrenalin-synthetisierende Enzym Phenyläthanolamin-N-Methyltransferase (PNMT) aktiviert (Schornig et al., 1976, Walker et al., 1996, Wilson & Foster, 1980, z.n. Al'Absi et al., 1997, Wurtmann & Axelrod, 1966, z.n. Netter & Matussek, 1995). Die PNMT-Aktivität vor allem im Hypothalamus von Ratten ist genetisch determiniert. Dies bedeutet, dass bei einer erhöhten Adrenalinsynthese eine verminderte

Sensitivität von α_2 - Rezeptoren vorliegt. Diese α_2 -Rezeptoren wiederum sind an der Tagesrhythmik der Kortisol- und CRF-Sekretion beteiligt (Loftons et al., 1988, z.n. Netter & Matussek, 1995). In vitro weisen Parker et al. (1973, z.n. Hennig, 2000) nach, dass Glukokortikoide bei menschlichen Lymphozyten die cAMP-Bildung fördern und damit eine erhöhte Sensitivität gegenüber Katecholaminen hervorrufen. Diese Erhöhung des cAMPs kann bereits Minuten nach der Kortikoidgabe nachgewiesen werden.

Auch CRH aktiviert in vivo über nervale Mechanismen das Noradrenalin-synthetisierende Enzym Dopamin-Beta-Hydroxylase (DBH) und über humorale Einflüsse die PNMT (Lima & Sourkes, 1987, z.n. Netter & Matussek, 1995). Darüberhinaus beeinflussen Noradrenalin, Adrenalin und Serotonin über ihre Rollen als Neurotransmitter die CRH-Freisetzung aus dem Hypothalamus (Netter & Matussek, 1995). Permissive Effekte der Glukokortikoide, die in einer Potenzierung der Katecholaminwirkung münden, sind möglicherweise unterhalb der Konzentrationen möglich, bei denen sie selbst Wirkungen entfalten können.

Die potenzierenden Effekte auf das sympathische Nervensystem sind jedoch mit unseren Ergebnissen nicht vereinbar.

c) Möglicherweise ergäben sich andere Ergebnisse bei differenzierterer Betrachtung der Resultate unter Berücksichtigung von Persönlichkeitsmerkmalen. Hinweise dafür gibt die Untersuchung von Simpson et al. (1974, z.n. Fleischman et al., 1976), die zeigen, dass die in vitro Aggregation der Thrombozyten auf ADP bei Typ-A-Persönlichkeiten stärker ist als bei Typ-B-Personen. Ausserdem zeichnen sich Typ-A-Persönlichkeiten durch eine konsistent höhere Aggregation auf Adrenalin aus. Bei Typ-A-Patienten findet man einen höheren Gehalt an Adrenalin in den Plättchen (Schneider et al, 1987, z.n. Markovitz & Matthews, 1991), eine grössere Dichte an α -adrenergen Rezeptoren auf der Plättchenmembran und eine grössere Bindungsaffinität von Adrenalin als bei Typ B-Patienten, letztere jedoch ohne statistische Signifikanz (Kahn et al., 1987). Dies könnte darauf hinweisen, dass Typ-A Probanden anfälliger für eine adrenerge Aktivierung sind. Personen, die misstrauisch sind und die häufig über akutes Unwohlsein unter Stress berichten, zeigen einen höheren Kortisolspiegel als Personen, die starke Gefühle eher unterdrücken und emotional weniger abhängig von ihrer Umgebung sind. Letztere weisen eher normale oder niedrige Kortisolspiegel auf (Rahe et al., 1967, z.n. Rahe et al., 1974).

Führungspersönlichkeiten oder Personen, die verantwortungsvolle Stellungen innehaben, haben die höchsten Kortisolspiegel, auch unter alltäglichen Stressbelastungen (Bourne et al., 1968, z.n. Rahe et al., 1974).

Personen mit niedrigen Depressionswerten und niedriger Hypochondrie besitzen signifikant weniger zirkulierende Plättchen als Personen mit hohen Depressionswerten und hoher Hypochondrie (Baltrusch et al., 1990).

Wenn Kortisol vor allen Dingen bei Angst hervorgerufen wird, könnte es sein, dass man die Daten unter besonderer Berücksichtigung der empfundenen Angst interpretieren muss und differentielle Analysen anstreben muss.

d) Schliesslich sollten die insgesamt nicht eindeutigen Ergebnisse erneut unter Aufspaltung der Thrombozyten in Subpopulationen (SP) I-III untersucht werden. Opper (1995) beobachtet eine Verminderung der Thrombozytenanzahl bei Kältestress in der Subpopulation II und III. Die SPI weist einen gegensätzlichen Befund, nämlich eine Erhöhung der Thrombozytenanzahl auf. Auch das MPV steigt unter Kältestress nur bei der Subpopulation mit geringer Dichte (SPI) an. Durch die nicht differenzierte Betrachtung dieser unterschiedlich auf Stress reagierenden Thrombozyten-subfraktionen könnten die zum Teil widersprüchlichen Ergebnisse und die lediglich tendenzielle Ab- beziehungsweise Zunahme der Thrombozytenanzahl und des MPVs unter Public speaking erklärt werden.

Die Herausforderung der zukünftigen Forschung wird sein, diese aufgezeigten konfundierenden Variablen und Drittvariablen auszuschliessen beziehungsweise zu kontrollieren und Langzeiteffekte mitzuerfassen, um eindeutigere Ergebnisse liefern zu können.

5. Zusammenfassung

Thrombozyten spielen zusammen mit Stress eine wesentliche Rolle bei der Entstehung und Aufrechterhaltung von Herz-Kreislaufkrankungen, die heutzutage zu den häufigsten Todesursachen der Industrienationen zählen.

Der Einfluss von Stress auf Veränderungen der Thrombozytenanzahl und des MPVs ist bereits vielfach untersucht worden. Die bedeutsame Rolle des Sympathikus wird durch Ergebnisse unterstützt, die unter Adrenalingabe *in vivo* und *in vitro* eine Erhöhung der Thrombozytenanzahl und/oder des MPVs finden. Stresshafte Ereignisse führen neben einer Sympathikusaktivierung jedoch auch zu einer Aktivierung der HHN-Achse. Somit stellt sich berechtigterweise die Frage, welchen Einfluss das Stresshormon Kortisol auf die Thrombozytenanzahl beziehungsweise das MPV hat.

In der vorliegenden Studie wird Stress mit Hilfe des Paradigmas der öffentlichen Rede induziert, unter dem es nachgewiesenermaßen zu einer signifikanten Kortisolausschüttung und einer Erhöhung der Thrombozytenanzahl kommt.

Um den Effekt der HHN-Achse beurteilen zu können, werden die Veränderungen der Thrombozytenzahl und des MPVs unter Placebobedingungen mit den entsprechenden Veränderungen unter Blockade der HHN-Achse durch Dexamethason analog dem in der Stressforschung etablierten Dexamethasonhemmtest verglichen.

Die randomisierte Doppelblindstudie basiert auf den Untersuchungsdaten von insgesamt 40 männlichen Studenten im Alter von 20 bis 35 Jahren. Durch Zufallsgenerator werden die Probanden in zwei Gruppen mit entweder Applikation von 1,5 mg Dexamethason oder eines Placebomedikaments am Vorabend des Versuchs eingeteilt. Zu definierten Messzeitpunkten (Beginn der Antizipationsphase (=Baselinemessung), 0, 20 und 40 Minuten nach Redeschluss) erfolgt die Blutentnahme über einen Venenverweilkatheter zur Bestimmung der Thrombozytenanzahl, des MPVs, des Kortisols sowie der Katecholamine Adrenalin und Noradrenalin.

Um einen zusätzlichen Einfluss des Sympathikus zu identifizieren, werden *post hoc* die Katecholamine in der Dexamethasonbedingung, also unter Ausschaltung des Kortisoleinflusses, hinsichtlich ihrer Wirkung auf die Thrombozytenanzahl und das MPV betrachtet.

Die Auswertung der Daten mit Hilfe von t-Tests, zweifaktoriellen Kovarianzanalysen mit Messwiederholung (Medikation, Zeit) und der Ausgangsmessung als Kovariate, LSD-Tests

und Korrelationsanalysen zwischen Veränderungen der Thrombozyten (Thrombozytenanzahl, MPV) und der Kortisolkonzentration erbringt die folgenden Ergebnisse:

1. Die Dexamethasongabe hat keinen Einfluss auf die Thrombozytenanzahl und auf das MPV zum Zeitpunkt der Baselinemessung.
2. Redestress führt zu keiner signifikanten, jedoch einer tendenziellen Verminderung der mittleren Thrombozytenanzahl und des MPVs 20 Minuten nach Ende der öffentlichen Rede.
3. Die Blockade des HHN-Systems durch Dexamethason bewirkt keine signifikante Veränderung der Thrombozytenanzahl und des MPVs. Die Mittelwertsverläufe der Thrombozytenanzahl und des MPVs in der Placebobedingung werden unter Dexamethason tendenziell antagonisiert.
4. Abnahmen in der Thrombozytenanzahl zum Messzeitpunkt 20 Minuten nach Redeschluss gehen einher mit signifikanten ($p \leq 0,05$) Zunahmen der Kortisolkonzentration im Serum zum Zeitpunkt 20 nach Redeschluss und vice versa. Die übrigen Korrelationen zwischen den Veränderungswerten der Kortisolkonzentration und den Veränderungswerten der Thrombozytenanzahl beziehungsweise des MPVs sind tendenziell negativ jedoch nicht signifikant.

Kortisol hat nach den vorliegenden Ergebnissen keinen Effekt auf die Veränderungen der Thrombozytenzahl und des MPVs unter Redestress. Interpretiert man die Tendenzen der Resultate, so sind diese vereinbar mit der Hypothese der stressbedingten Umverteilung von überwiegend grösseren Thrombozyten aus den Thrombozytenspeichern wie der Milz und deren Antagonisierung durch Kortisol. Wie die Mechanismen dieser antagonistischen Wirkung des Kortisols auf die Thrombozytenanzahl und das MPV aussehen könnten, ist spekulativ und kann mit der vorliegenden Untersuchung nicht geklärt werden.

Genomische sowie spezifische und unspezifische nicht genomische Einflüsse des Kortisols auf Thrombozytenebene scheiden aus. Möglicherweise wirken Glukokortikoide wie bereits von Hennig (2000) und Fauci & Dale (1975) für Lymphozyten postuliert über Interaktionen mit interzellulären Adhäsionsmolekülen des Milzendothels und fördern damit eine erhöhte Adhäsion der Thrombozyten an das Milzendothel.

In weiteren Untersuchungen sollten konfundierende Variablen und Drittvariablen wie zum Beispiel der Einfluss anderer unter Stress ausgeschütteter Hormone (Adrenalin, Noradrenalin, TSH), der zirkadiane Rhythmus der Thrombozytenanzahl, differentielle Effekte der Thrombozytensubpopulationen und der Persönlichkeitsmerkmale wie Typ A-Verhalten ausgeschlossen beziehungsweise kontrolliert werden und Langzeiteffekte miterfasst werden, um eindeutigere Ergebnisse liefern zu können.

Summary

Platelets in combination with stress play an essential role in the emergence and maintenance of cardiovascular diseases, which nowadays belong to the most frequent causes of death in the industrialized nations.

There is a variety of studies examining the influence of stress on changes of platelet count and mean platelet volume (MPV). The important role of the sympathetic nervous system is documented by studies which show an increase in platelet count and /or MPV under in vivo and in vitro conditions.

Under conditions of stress the hypothalamo-pituitary-adrenal-axis (HPA-axis) is activated in addition to the sympathetic system. Thus, it seems justified to ask, which role the stress hormone cortisol plays in stress related changes of platelet count and MPV.

In this experiment the paradigm of „public speaking“ (PS), which has been proven to lead to a significant secretion of cortisol and an increase in platelet count, was used to induce stress.. To judge the effect of the HPA-axis the changes of platelet count and MPV under conditions of placebo-medication were compared to those under conditions of cortisol suppression by dexamethasone. This is a well established paradigm in stress research.

This randomised double-blinded study was based on the examination of a total of 40 male students aged 20 to 35 years. The volunteers were randomly assigned to two groups with either application of placebo-medication or of 1,5 mg dexamethasone applied the evening prior to the experimental day. Blood samples were collected at predetermined time points (baseline measurement, 0, 20 and 40 minutes after the end of the speech) from an indwelling catheter, inserted into the antecubital vein, for determination of platelet count, MPV, cortisol, epinephrine and norepinephrine. The latter two parameters were taken to identify an additional influence of the sympathetic nervous system on platelet count and MPV in the discussion.

The effect of cortisol on platelet count and MPV was tested by two-way analyses of variance for repeated measurements (medication, time) including the baseline measurement as a covariate, LSD-tests and analyses of correlations between change values of platelets (platelet count, MPV) and levels of cortisol. This yielded the following results:

1. Dexamethasone application had no effects on baseline platelet count and MPV.

2. Public speaking showed a tendency to a non- significant decrease of the mean number of circulating platelets and the MPV 20 minutes after the end of the speech.
3. Suppression of the HPA-System by dexamethasone does not lead to a significant change in platelet count and MPV. The above mentioned decreases of platelet count and MPV under placebo-conditions showed a tendency to be antagonized in the dexamethasone group.
4. The decrease in platelet count 20 minutes after the end of the speech was associated with a significant ($p \leq 0,05$) increase of the serum level of cortisol at the same time point and vice versa. All the other negative correlations between changes in cortisol concentrations and changes in platelet count or MPV respectively were not significant.

According to these results cortisol has no effect on changes of platelet count and MPV under conditions of public speaking.

Interpreting the tendencies of the results, they are compatible with the hypothesis of stress related release of presumably large platelets from storage pools, like the spleen, and its antagonization by cortisol. With respect to cortisol, the mechanisms of action on platelet count and MPV are only a matter of speculation. They can not be explained by this study.

However, genomic, specific and non-specific non-genomic effects of cortisol on platelets can be excluded.

As postulated by Hennig (2000) and Fauci & Dale (1975) for lymphocytes, glucocorticoids might increase the adhesion of platelets to the vascular endothelium of lymphoid organs by interactions with intercellular adhesion molecules of the endothelium of the spleen and platelets.

Further investigations should exclude or control confounding variables like the influence of other hormones (epinephrine, norepinephrine, TSH), that are released under conditions of stress. Furthermore one should consider the effects of the circadian rhythm of platelet count and differential effects of platelet subpopulations and characteristics of personality like type-A-behavior. Long-term effects should be recorded to provide unambiguous results.

6. Literaturverzeichnis

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.

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.

Andrén, L., Wadenvik, H., Kutti, J. & Hansson, L. (1983). Stress and Platelet activation. *Acta Haematologica*. 70:302-306.

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

Arie, R., Hoogervorst-Spalter, H., Kaufmann, H., Joshua, H. & Klein, A. (1979). Metabolism of Kortisol by human thrombocytes. *Metabolism. 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.

Aster, R.H. (1966). Pooling of platelets in the spleen: Role in the pathogenesis of „hypersplenic“ thrombocytopenia. *Journal of Clinical Investigation*, 45,5: 645-657.

Ayers, A.B., Davies, B.N. & Withrington, P.G. (1972). Response of the isolated, perfused human spleen to sympathetic nerve stimulation, catecholamines and polypeptides. *British Journal of Pharmacology*, 44:17-30.

Baltrusch, H.J.F., Andres, J. & Stangel, W. (1990). Psychosocial stress, personality and blood platelet behavior: implications for psychophysiology and psychoneuroimmunologic research. *International Journal of Neuroscience*, 51:237-239.

Bangerter, W. (1998). *Der Dexamethason-Suppressions-Test. Ein Prädiktor suizidalen Verhaltens ?* Zürich: Dissertation.

Bangham, A.D., Standish, M.M. & Weissmann, G.(1965). The action of steroids and streptolysin S on the permeability of phospholipid structures to cations. *Journal of Molecular Biology*, 13: 253-259.

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.

Bastian, B.C., Römisch, J., Paques, E.P. & Burg, G. (1991). Lipokortine und Phospholipasen: Neue Aspekte in der Physiologie der Glukokortikosteroidwirkung. *Der Hautarzt*, 42:417-423.

Baumann, S., Erdmann, G. & Hampel, P. (1992). Zur Differenzierung mentaler und emotionaler Belastungskomponenten im Paradigma „Öffentliches Sprechen“ (Forschungsbericht Nr. 92/7). Berlin: Technische Universität, Institut für Psychologie.

Bessman, J.D. (1983). The relation of megakaryocyte ploidy to platelet volume. *American Journal of Hematology*, 16:161-70.

Bessman, J.D., Williams, L.J. & Gilmer, P.R. (1981). Mean platelet volume. The inverse relation of platelet size and count in normal subjects, and an artifact of other particles. *American Journal of Clinical Pathology*, 76(3):289-93.

Besterman, E., Myat, G. & Travadi, V.(1967). Diurnal variations of platelet stickiness compared with effects produced by adrenaline. *British Medical Journal*, 11;1 (540):597-600.

Bjork, J., Goldschmidt, T., Smedegard, G. & Arfors, K.-E. (1985). Methylprednisolone acts at the endothelial cell level reducing inflammatory responses. *Acta physiologica Scandinavica* 123:221-223.

Blackwell, G.J., Carnuccio, R., DiRosa, M., Flower, R.J., Parente, L. & Persico, P. (1980). Macro cortin: a polypeptide causing the anti-phospholipase effect of glucocorticoids. *Nature*, 287:147-149.

Blackwell, G.J., Flower, R.J., Nijkmap, F.P. & Vane, J.R. (1978). Phospholipase A₂ activity of guinea-pig isolated perfused lungs: stimulation, and inhibition by anti-inflammatory steroids. *British Journal of Pharmacology*, 62(1):79-89.

Blajchman, M.A., Senyi, A.F., Hirsch, J., Surya, Y., Buchanan, M. & Mustard, J.F. (1979). Shortening of the bleeding time in rabbits by Hydrokortisone caused by inhibition of prostacyclin generation by the vessel wall. *Journal of Clinical Investigation*, 63: 1026-1035.

Blandini, F., Martignoni, E. Sances, E. & Nappi, G. (1995). Combined response of plasma and platelet catecholamines to different types of short-term stress. *Life Sciences*, 55 (13): 1113-1120.

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.

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.

Branchog, I., Weinfeld, A. & Roos, B. (1973). The exchangeable splenic platelet pool studied with epinephrine infusion in idiopathic thrombocytopenic purpura and in patients with splenomegaly. *British Journal of Haematology*, 25: 339-48.

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.

Camussi, G., Bussolino, F., Tetta, C., Deregibus, M.C., Segoloni, G., Ragni, R. & Vercellone, A. (1980). Platelet-activating factor(PAF), a mediator of platelet aggregation. *Minerva Nefrologica*, 27:589-592.

Carlson, S.L., Beiting, D.J., Kiani, C.A., Abell, K.M. & McGillis, J.P. (1996). Catecholamines decrease lymphocyte adhesion to cytokine-activated endothelial cells. *Brain, Behavior, and immunity*, 10: 55-67.

Carvalho, A.C.A., Colman, R.W. & Lees, R.S. (1974). Platelet function in hyperlipoproteinaemia. *New England Journal of Medicine*, 290: 434-438.

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.

Chamberlain, K.G., Tong, M. & Penington, D.G. (1990). Properties of the exchangeable splenic platelets released into the circulation during exercise-induced thrombocytosis. *American Journal of Hematology*, 34:161-168.

Ciapelli, F., Gormley, G., Gwirtsman, H.E., Lowy, M., Nguyen, L., Nguyen, L.D., Esmail, I., Strober, M. & Weiner, H. (1992). Effects of intravenous and oral dexamethason on selected lymphocyte subpopulations in normal subjects. *Psychoneuroendocrinology*, 17:145-152.

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.

Colman, R.W., Clowes, A.W., George, J.N., Hirsh, J. & Marder, V.J. (2001). Overview of hemostasis. In: R.W. Colman, J. Hirsh, V.J. Marder, A.W. Clowes & J.N. George (Eds.), *Hemostasis and Thrombosis. Basic principles and clinical practice*, Fourth Edition, Philadelphia, Baltimore, New York, London, Buenos Aires, Hong Kong, Sydney, Tokyo: Lippincott Williams & Wilkins, 3-14.

Crawford, N. & Scrutton, M. (1994). Biochemistry of the blood platelet. In: A.L. Bloom, C.D. Forbes, D.P. Thomas & E.G.D. Tuddenham (Eds), *Haemostasis and thrombosis*, Vol.1, Third Edition, Edingburgh, London, Madrid, Melbourne, New York, Tokyo: Churchill Livingstone:49-89.

Dawson, A.A. & Ogston, D. (1969). Exercise-induced thrombocytosis. *Acta Haematologica*. 42:241-246.

de Groot, P.G. & Sixma, J.J. (1999). Glykoproteinrezeptoren der Thrombozytenmembran: Biochemie, Molekularbiologie und Physiologie. In: Müller-Berghaus, G. & Pötzsch, B. (Hrsg.), Hämostaseologie. Molekulare und zelluläre Mechanismen, Pathophysiologie und Klinik, Berlin, Heidelberg, New York: Springer-Verlag, 20-24.

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-Profile*. Frankfurt: Govi-Verlag.

Duval, D., Durant, S. & Homo-Delarche, F. (1983). Non-genomic effects of steroids. Interactions of steroid molecules with membrane structures and functions. *Biochimica et Biophysica Acta*, 737:409-442.

Ebbe, S., Stohlman, F., Oversash, J., Donovan, J. & Howard, D. (1968). Megakaryocyte size in thrombocytopenic and normal rats. *Blood*, 32(3):383-92.

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 Beeinflussbarkeit emotionaler Prozesse durch vegetative Variationen*. Weinheim: Beltz.

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: G. Debus, G. Erdmann & K.W. Kallus (Eds.), *Biopsychologie von Stress und emotionalen Reaktionen*, Göttingen: Hogrefe, 113-128.

Erne, P., Wardle, J., Sanders, K., Lewis, S.M. & Maseri, A. (1988). Mean platelet volume and size distribution and their sensitivity to agonists in patients with coronary artery disease and congestive heart failure. *Thrombosis and Haemostasis*, 59(2): 259-263.

Estler, C.-J. (Hrsg.) (1999). *Pharmakologie und Toxikologie. Lehrbuch für Studierende der Medizin, Pharmazie und Naturwissenschaften*, Stuttgart, New York: Schattauer.

Fachinformation Dexamethason 1,5 mg Jenapharm®, 3. Auflage, Jena: November 1998.

Faessler, P.F. (2001). *Der Einfluss serotonerger Stimulation auf die Migration peripherer Leukozyten unter Berücksichtigung der potentiellen Mediatorrolle von Prolaktin*. Giessen: Dissertation.

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.

Fauci, A.S. & Dale, D.C. (1975). The effect of hydrocortisone on the kinetics of normal human lymphocytes. *Blood*, 46: 235-243.

Fibiger, W. & Singer, G. (1984). Urinary dopamine in physical and mental effort. *European Journal of Applied Physiology and Occupational Physiology*, 52 (4):437-40.

Finnerty, F.A., Buchholz, J.H. & Guillaudeu, R.L. (1958). The blood volumes and plasma protein during levartenol-induced hypertension. *Journal of Clinical Investigation*, 37:425-429.

Fitchett, D., Toth, E., Gilmore, N. & Ehrman, M. (1983). Platelet release of β -thromboglobulin within the coronary circulation during cold pressor stress. *American Journal of Cardiology*, 52:727-730.

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*, March, 33-37.

Forth, W., Henschler, D., Rummel, W., Starke, K. (1996). *Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie*. 7., völlig neu bearbeitete Auflage, Heidelberg, Berlin, Oxford: Spektrum Akademischer Verlag, 610-623.

Fradin, A., Rothhut, B., Poincelot-Canton, B., Errasfa, M. & Russo-Marie, F. (1988). Inhibition of eicosanoid and PAF formation by dexamethasone in rat inflammatory polymorphonuclear neutrophils may implicate lipocortin 's'. *Biochimica et Biophysica Acta Library*, 963(2):248-257.

Freedman, M.L., Altszuler, E.L. & Karpatkin, S. (1977). Presence of a non-splenic platelet pool. *Blood*, 50(3):419-25.

Freedman, M.L. & Karpatkin, S. (1975a). Heterogeneity of rabbit platelets. IV. Thrombocytosis with absolute megathrombocytosis in phenylhydrazine-induced hemolytic anemia in rabbits. *Thrombosis et Diathesis Haemorrhagia*, 33(2): 335-40.

Freedman, M.L. & Karpatkin, S. (1975b). Heterogeneity of rabbit platelets. V. Preferential splenic sequestration of megathrombocytes. *British Journal of Haematology*, 31(2): 355-62.

Freedman, M.L. & Karpatkin, S. (1975c). Short communication: Elevated platelet count and megathrombocyte number in sickle cell anemia. *Blood*, 46(4): 579-82.

Frenette, P.S. & Wagner, D.D. (1996). Adhesion molecules- part II: blood vessels and blood cells. *New England Journal of Medicine*, 335: 43-45.

Frimerman, A., Miller, H., Laniado, S. & Keren G. (1997). Changes in hemostatic function at times of cyclic variation in occupational stress. *The American Journal of Cardiology*, 79,1: 72-75.

Frojmovic, M.M. & Milton, J.G. (1982). Human platelets size, shape and related functions in health and disease. *International Review of Physiology*, 62(1):185-261.

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

- Gawaz, M. (1999). Das Blutplättchen. Physiologie, Pathophysiologie, Membranrezeptoren, antithrombozytäre Wirkstoffe und antithrombozytäre Therapie bei koronarer Herzerkrankung, Stuttgart, New York: Georg Thieme Verlag.
- 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: 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.
- Giles, C. (1981). The platelet count and mean platelet volume. *British Journal of Haematology*, 48: 31-37.
- Gimenez, M., Mohan-Kumar, T., Humbert, J.C., de Talance, N. & Buisine, J. (1986). Leukocyte, lymphocyte and platelet response to dynamic exercise. Duration or intensity effect? *European Journal of Applied Physiology and Occupational Physiology*, 55(5):465-70.
- Gimenez, M., Mohan-Kumar, T., Humbert, J.C., de Talance, N., Tebo, M., Ponz, J.L. & Polu, J.M. (1987). Haematological and hormonal responses to dynamic exercise in patients with chronic airway obstruction. *European Journal of Clinical Investigation*, 17 (1): 75-80.
- Glass, F., Lipton, 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.
- Golikov, P.P. (1988). Specific glucocorticoid Type-III receptor from the thrombocyte cytosol of human blood. *Gematologija i transfuziologija*, 33 (3):35-38.
- Gordon, J.L., Bowyer, D.E., Evans, D.W. & Mitchinson, M.J. (1973). Human platelet reactivity during stressful diagnostic procedures. *Journal of Clinical Pathology*, 26:958-962.
- Greene, R.W., Faloon, W.W., Lozner, E.L. (1953). The use of ACTH in preparing patients with idiopathic thrombocytopenic purpura for splenectomy. *Journal of the Medical Sciences*, 236:203-213.
- 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.
- Greiling, H., Gressner, A.M. (Hrsg.) (1995). *Lehrbuch der Klinischen Chemie und Pathobiochemie*, 3.Auflage, Stuttgart, New York: Schattauer, 1028-1033.
- Grignani, G., Pacchiarini, L., Zucchella, M., Tacconi, F., Canevari, A., Soffiantino, F. & Tavazzi, L. (1992). Effect of mental stress on platelet function in normal subjects and in patients with coronary artery disease. *Haemostasis*, 22(3): 138-46.
- Haft, J.I. & Arkel, Y.S. (1976). Effect of emotional stress on platelet aggregation in humans. *Chest*, 70: 501-505.

- Hamilton, V. (1975). Socialization anxiety and information processing: A capacity model of anxiety-induced performance deficits. In: I.G. Sarason & C.D. Spielberger (Hrsg.), *Stress and anxiety*, Washington, DC: Hemisphere.
- Harbrecht, U. (1999). Die Thrombozytenaggregation: Physiologie und Biochemie. In: G. Müller-Berghaus & B. Pötzsch (Hrsg.), *Hämostaseologie. Molekulare und zelluläre Mechanismen, Pathophysiologie und Klinik*, Berlin, Heidelberg, New York: Springer-Verlag, 27-35.
- Hassall, D.G., Forrest, L.A., Bruckdorfer, K.R., Marenah, C.B., Turner, P., Cortese, C., Miller, N.E. & Lewis, B. (1983). Influence of plasma lipoproteins on platelet aggregation in a normal male population. *Arteriosclerosis*, 3: 332-338.
- Hatz, H.J. (1998). *Glucocorticoide. Immunologische Grundlagen, Pharmakologie und Therapierichtlinien*. Stuttgart: Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft.
- Hawiger, J. (2001). Adhesive interactions of blood cells and the vascular wall in hemostasis and thrombosis. In: R.W. Colman, J. Hirsh, V.J. Marder, A.W. Clowes & J.N. George (Eds.), *Hemostasis and Thrombosis. Basic principles and clinical practice*, Fourth Edition, Philadelphia, Baltimore, New York, London, Buenos Aires, Hong Kong, Sydney, Tokyo: Lippincott Williams & Wilkins, 3-14.
- Heimpel, H. & Seifried E. (1999). Thrombozytenbildungs- und Verteilungsstörungen: Thrombozytosen und Thrombozytopenien. In: G. Müller-Berghaus & B. Pötzsch (Hrsg.), *Hämostaseologie. Molekulare und zelluläre Mechanismen, Pathophysiologie und Klinik*, Berlin, Heidelberg, New York: Springer-Verlag, 41-52.
- Hennig, J. (2000). *Mechanismen der Migration lymphoider Zellen nach einer öffentlichen Rede*. Marburg: Dissertation.
- Hershock, D. & Gewirtz, A.M. (2001). Megakaryocytopoiesis. In: R.W. Colman, J. Hirsh, V.J. Marder, A.W. Clowes & J.N. George (Eds.), *Hemostasis and thrombosis. Basic Principles and clinical practice*, Fourth Edition, Philadelphia, Baltimore, New York, London, Buenos Aires, Hong Kong, Sydney, Tokyo: Lippincott Williams & Wilkins, 387-410.
- Hewlett, J.S. & Scott, T. (1952). Responses to corticotropin (ACTH) and cortisone in thrombocytopenic states. *Journal of Laboratory and Clinical Medicine*, 40:810.
- Heyns, A. du P. (1994). Thrombopoiesis and platelet kinetics. In: A.L. Bloom, C.D. Forbes, D.P. Thomas & E.G.D. Tuddenham (Eds), *Haemostasis and Thrombosis*, Vol.1, Third Edition, Edinburgh, London, Madrid, Melbourne, New York and Tokyo: Churchill Livingstone, 31-46.
- Heyns AduP, Badenhost, P.N., Wessels, P. Pieters, H. & Lotter, M.G. (1985). Kinetics, in vivo redistribution and sites of sequestration of indium-111-labelled platelets in giant platelet syndromes. *British Journal of Haematology*, 60: 323-330.
- Hirata, F., Schiffmann, E., Venkatasubramanian, K., Salomon, D. & Axelrod, J. (1980). A phospholipase A₂ inhibitory protein in rabbit neutrophils induced by glucocorticoids. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 77:2533-2536.

Holmes, T.H. & Rahe, R.H. (1967). The Social Readjustment Rating Scale. *Journal of Psychosomatic Research*, 11:213-18.

Hong, S.-C. L. & Levine, L. (1976). Inhibition of arachidonic acid release from cells as the biochemical action of anti-inflammatory corticosteroids. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 73(5):1730-1734.

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.

Ikeno, K., Koike, K., Takeshita, A., Shinjo, K., Higuchi, T., Nakabayashi, T., Akanuma, S., Hizume, K., Ishiguro, A., Ogami, K., Kato, T., Miyazaki, H., Ohno, R. & Komiyama, A. (2000). Stressful delivery influences circulating thrombopoietin (TPO) levels in newborns: possible role for Kortisol in TPO-mpl binding. *Early Human Development*, 58: 225-235.

Ivanitzky-Vasilenko, E.S. & Klimova, M.S. (1936). Studies on the physiology of the blood platelets. I. The fluctuations in the number of thrombocytes in 24 hours in relation to the state of activity of the autonomic nervous system. 365-375.

Jakubowski, J.A., Thompson, C.B., Vaillancourt, R., Valeri, C.R. & Deykin, D. (1983). Arachidonic acid metabolism by platelets of differing size. *British Journal of Haematology*, 53(3):503-11.

Janke, W. (1974). Psychophysiologische Grundlagen des Verhaltens. In: M.v.Kerekjarto (Hrsg.), *Medizinische Psychologie*, Berlin: Springer Verlag, 1-101.

Jensen, P.N., Glud, T.K. & Arnfeld, T. (1984). Platelet number and platelet volume in healthy young men during exercise and changes in posture. *Scandinavian Journal of Clinical Laboratory Investigation*, 44(8):735-8.

Jern, C., Manhem, K., Eriksson, E., Tengborn, L., Risberg, B. & Jern, S. (1991). Hemostatic responses to mental stress during menstrual cycle. *Thrombosis and Haemostasis*, 66(5):614-618.

Jern, S, Jern, C. & Wadenvik, H. (1991). "Polycythemia of stress" in subjects with type A and type B behavior patterns. *Journal of Psychosomatic Research*, 35,1:91-98.

Jern, C., Wadenvik, H., Mark, H., Hallgren, J. & Jern, S. (1989). Haematological changes during acute mental stress. *British Journal of Haematology*, 71: 153-156.

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

Jorgensen, K.A: & Stoffersen, E. (1981). Hydrokortison inhibits platelet prostaglandin and endothelial prostacyclin production. *Pharmacological Research Communications*, 13 (6): 579-86.

- Kahn, J.P., Perumal, A.S., Gully, R.J., Smith, T.M., Cooper, T.B. & Klein, D.F. (1987). Correlation of Type A behaviour with adrenergic receptor density: Implications for coronary artery disease pathogenesis. *Lancet*, 2:937-939.
- Kaiser, H. & Kley, H. (2002). *Cortisontherapie: Corticoide in Klinik und Praxis*, 11. Auflage, Stuttgart, New York: Thieme.
- Kamarck, T. & Jennings, J.R. (1991). Biobehavioral factors in sudden cardiac death. *Psychological Bulletin*, 109(1): 42-75.
- Karpatkin, S. (1978a). Heterogeneity of human platelets. VI. Correlation of platelet function with platelet volume. *Blood*, 51:307-316.
- Karpatkin, S. (1978b). Heterogeneity of rabbit platelets. VI. Further resolution of changes in platelet density, volume and radioactivity following cohort labelling with ⁷⁵Se-selenomethionine. *British Journal of Haematology*, 39(3):459-69.
- Khatun, S., Kanayama, N., Belayet, H.Md., Tokunaga, N., Sumimoto, K., Kobayashi, T. & Terao, T. (1999). Induction of hypercoagulability condition by chronic localized cold stress in rabbits. *Thrombosis and Haemostasis*, 81, 449-55.
- 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., Pirke, K.M. & Hellhammer, D.H. (1993a). The „Trier Social Stress Test „- A tool for investigating psychobiological stress responses in a laboratory setting. *Neuropsychobiology*, 28: 76-81.
- Kirschbaum, C., Strasburger, C.J. & Langkrar, J. (1993b). Attenuated cortisol response to psychological stress but not to crh or ergometry in young habitual smokers. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, 44: 527-531.
- Kirschbaum, C., Wüst, S. & Hellhammer, D. (1992). Consistent sex differences in cortisol responses to psychological stress. *Psychosomatic Medicine*, 54:648-657.
- Kishikawa, H., Takeda, H., Kiyota, S., Sakakida, M., Fukushima, H., Matsuda, H., Nakamura, N. & Uzawa, H. (1987). Role of α_2 -adrenergic receptor in platelet activation during insulin-induced hypoglycemia in normal subjects. *Diabetes*, 36(4):407-12.
- Kitahara, Y., Imataka, K., Nakaoka, H., Ishibashi, M. Yamaji, T. & Fujii, J. (1988). Hematocrit increase by mental stress in hypertensive patients. *Japanese Heart Journal*, 29: 429-435.
- Kitchens, C.S. & Pendergast, J.F. (1986). Human thrombocytopenia is associated with structural abnormalities of the endothelium that are ameliorated by glucocorticosteroid administration. *Blood*, 67(1):203-206.
- Kjeldsen, S.E., Os, I., Westheim, A., Lande, K., Gjesdal, K., Hjermann, I. & Eide, I. (1988). Hyper-responsiveness to low-dose epinephrine infusion in mild essential hypertension. *Journal of Hypertension*, 6:581-583.

Kleihauer, E. (Hrsg.) (1978). *Hämatologie. Physiologie, Pathologie, Klinik*, Berlin, Heidelberg, New York: Springer-Verlag, 402-411.

Klonizakis, I., Peters, A.M., Fitzpatrick, M.L., Kensett, M.J., Lewis, S.M. & Lavender, J.P. (1980). Radionuclide distribution following injection of ¹¹¹Indium-labelled platelets. *British Journal of Haematology*, 46:595-602.

Kröger, A. (1995). *Immunologische, hormonale und psychische Reaktionen auf pharmakologische Stimulation des Serotoninsystems und ihre Antagonisierung unter Berücksichtigung von relevanten Persönlichkeitsfaktoren*. Giessen: Diplomarbeit.

Krull, I. (1995). *Zentralnervöse Effekte von Cortisol, Dexamethason und Aldactone: Eine Untersuchung anhand akustisch evozierter Potentiale*. Ulm: Dissertation.

Kuter, D.J. & Rosenberg, A.L. (1995). The reciprocal relationship of thrombopoietin (c-MPL ligand) to changes in the platelet mass during busulfan-induced thrombocytopenia in the rabbit. *Blood*, 85: 2720-30.

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. (1991). *Sympatho-adrenal activation of platelets in vivo*. Repro Print AB, Stockholm.

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 filtragemetry. *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 Shwartzman 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.

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

Lazarus, R.S. (1991). *Emotion and adaptation*. New York: Oxford University Press.

Lazarus, R.S. & Folkman, S. (1989). *Hassles and Uplifts Scales*. Palo Alto, CA: Consulting Psychologists Press.

Levin, J. & Bessman, J.D. (1983). The inverse relation between platelet volume and platelet number: Abnormalities in hematologic disease and evidence that platelet size does not correlate with platelet age. *Journal of Laboratory and Clinical Medicine*, 101:295-307.

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

Liesse, M., Van Imschoot, K., Mertens, C., Van den Abbeele, K.G. & Lauwers, P. (1980). Evolution temporelle du fibrinogène et du nombre de plaquettes en réponse au stress. *Acta psychiatrica Belgica*, 80: 34-44.

Ludlam, C.A. (1994). Assessment of platelet function. In: A.L. Bloom, C.D. Forbes, D.P. Thomas & E.G.D. Tuddenham (Eds), *Haemostasis and thrombosis*, Vol.1, Third Edition. Edinburgh, London, Madrid, Melbourne, New York and Tokyo: Churchill Livingstone, 49-89.

Lüllmann, H. & Mohr, K. (1999). *Pharmakologie und Toxikologie. Arzneimittel verstehen-Medikamente gezielt einsetzen*. 14., komplett überarbeitete und neu gestaltete Auflage, Stuttgart, New York: Georg Thieme Verlag.

MacIntyre, D.E., Pearson, J.D. & Gordon, J.L. (1978). Localization and stimulation of prostacyclin production in vascular cells. *Nature (Lond.)*, 271: 549-551.

Maiello, M., Boeri, D., Bonadonna, R., Odette, P., Saccarello, A. & Adezati, L. (1988). Platelet clotting activities after cold stress in diabetic patients. *Thrombosis Research*, 50(6): 885-894.

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

Mandalaki, T., Dessypris, A., Louizou, C., Panayotopoulou, C. & Dimitriadou, C. (1980). Marathon Run III: effects on coagulation, fibrinolysis, platelet aggregation and serum Kortisol levels. A 3-year study. *Thrombosis and Haemostasis*, 43 (1):49-52.

Mannucci, P.M. & Sharp, A.A. (1967). Platelet volume and shape in relation to aggregation and adhesion. *British Journal of Hematology*, 13(4):604-617.

Margraf, J., Schneider, S. & Ehlers, A. (1991). *Diagnostisches Interview bei psychischen Störungen (DIPS)*. Berlin: Springer.

Markovitz, J.H. & Matthews, K.A. (1991). Platelets and coronary heart disease: potential psychophysiological mechanisms. *Psychosomatic Medicine*, 53: 643-668.

Markovitz, J.H., Matthews, K.A., Kiss, J. & Smitherman, T.C. (1996). Effects of hostility on platelet reactivity to psychological stress in coronary heart disease patients and in healthy controls. *Psychosomatic Medicine*, 58:143-9.

- Martin, J.F., Plumb, J., Kilby, R.S. & Kishk, Y.T. (1983). Changes in platelet volume and density in myocardial infarction. *British Medical Journal*, 287:456-459.
- Martin, J.F., Trowbridge, E.A., Salmon, G.L. & Slater, D.N. (1982). The relationship between platelet and megakaryocyte volumes. *Thrombosis Research*, 28(4):447-59.
- Mason, J.W. (1975). A historical view of the stress field. *Journal of Human Stress* 1:22-36.
- 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.
- Masuhara, M., Kami, K., Umebayashi, K. & Tatsumi, N. (1987). Effect of strenuous exercise on platelet. *Journal of Sports Medicine and Physical Fitness*, 27(2): 178-83.
- Matthews, K.A., Caggiula, A.R., McAllister, C.G., Berga, S.L., Owens, J.F., Flory, J.D. & Miller, A.L. (1995). Sympathetic reactivity to acute stress and immune response in women. *Psychosomatic Medicine*, 57: 564-571.
- Mest, H.J., Zehl, U., Sziegoleit, W., Taube, Ch. & Förster, W. (1982). Influence of mental stress on plasma level of prostaglandins, thromboxane B2 and on circulating platelet aggregates in man. *Prostaglandins, Leukotrienes and Medicine*, 8:553-563.
- Mezzano, D., Hwang, K.L., Catalano, P. & Aster, R.H. (1981). Evidence that platelet buoyant density, but not size, correlates with platelet age in man. *American Journal of Hematology*, 11:61-76.
- 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.
- Mills, P.J. & Dimsdale, J.E. (1996). The effects of acute psychologic stress on cellular adhesion molecules. *Journal of Psychosomatic Research*, 41 (1):49-53.
- Moll, J. (1958). The effect of hypophysectomy on the pituitary vascular system of the rat. *Journal of Morphology*, 102 (1):1-17.
- Monnier, L.H., Lachkar, H., Richard, J.L., Colette, C., Borgel, D., Orsetti, A. & Mirouze, J. (1984). Plasma β -thromboglobulin response to insulin-induced hypoglycemia in type I diabetic patients. *Diabetes*, 33(9):907-9.
- Morgenstern, E. (1999). Morphologie der Thrombozyten. In: G. Müller-Berghaus & B. Pötzsch (Hrsg.), *Hämostaseologie. Molekulare und zelluläre Mechanismen, Pathophysiologie und Klinik*, Berlin, Heidelberg, New York: Springer-Verlag, 3-14.
- Moss, A.J. & Wynar, B. (1970). Tachycardia in house officers presenting cases at grand rounds. *Annals of Internal Medicine*, 72 (2): 255f.
- Müller-Eckhardt, C., Scharf, R.E. & Greinacher, A. (1992). Thrombozytäre hämorrhagische Diathesen. In: H.Begemann & J.Rastetter (Hrsg.), *Klinische Hämatologie*, 4., überarbeitete und erweiterte Auflage, Stuttgart, New York: Thieme Verlag, 870-896.

- Muldoon, M.F., Bachen, E.A., Manuck, S.B., Waldstein, S.R., Bricker, P.L. & Bennett, J.A. (1992). Acute cholesterol responses to mental stress and change in posture. *Archives of Internal Medicine*, 152: 775-780.
- Munck, A. & Leung, S., (1977). Glucocorticoid receptors. In: J.R. Pasqualini (Ed), *Receptors and mechanism of action of steroid hormones, Part II*, New York, Basel: Marcel Dekker, 311-357.
- 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 renin activity after mental stress in normals and hypertensives. *Journal of Hypertension*, 5 (suppl5):S1-S4.
- Mutschler, E., Geisslinger, G., Kroemer, H.K. & Schäfer-Korting, M. (2001). *Mutschler Arzneimittelwirkungen. Lehrbuch der Pharmakologie und Toxikologie*, 8. Auflage, Stuttgart: Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft, 144f, 325-331, 422-425, 502f.
- Naesh, O., Friis, J.T., Hindberg, I. & Winther, K. (1985). Platelet function in surgical stress. *Thrombosis and Haemostasis*, 54(4):849-52.
- Naesh, O., Haedersdal, C., Hindberg, I. & Trap-Jensen, J. (1993). Platelet activation in mental stress. *Clinical Physiology*, 13(3):299-307.
- Nakeff, A. & Ingram, M. (1970). Platelet count: Volume relationships in four mammalian species. *Journal of Applied Physiology*, 28(4):530-3.
- 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): 155-9.
- 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.
- Netter, P. & Matussek, N. (1995). Endokrine Aktivität und Emotionen. In: G. Deber, G. Erdmann, K.W. Kallus (Eds.), *Biopsychologie von Stress und emotionalen Reaktionen*, Göttingen: Hogrefe, 163-186.
- Nurden, A.T. (1994). Human platelet membrane glykoproteins. In: A.L. Bloom, C.D. Forbes, D.P. Thomas & E.G.D. Tuddenham (Eds.), *Haemostasis and Thrombosis, Vol.1, Third Edition*. Edingburgh, London, Madrid, Melbourne, New York, Tokyo: Churchill Livingstone, 115-167.
- O'Brien, J.R. (1973). Effects of lipids and hypolipaeamic drugs on platelet aggregation and thrombosis. *Haemostasis*, 2:169-175.
- O'Brien, J.R. (1990). Shear-induced platelet aggregation. *Lancet*, 335:711-713.

- O'Brien, J.R., Etherington, M. & Jamison, S. (1971). Refractory state of platelet aggregation with major operation. *Lancet*, 2: 741-743.
- O'Brien, J.R., Etherington, M., Jamison, S. & Klaber, M.R. (1972). Platelet function in venous thrombosis and low-dosage heparin. *The Lancet*, 17 (1):1302-1305.
- Opper, C. (1988). Biochemische und biophysikalische Untersuchungen zu Physiologie und Pathophysiologie der dynamischen Eigenschaften von Thrombozytenmembranen. In: C. Intemann & A. Intemann (Hrsg.), *Wissenschaftliche Forschungsbeiträge Biologie/Biochemie/Chemie*, Band 13.
- Opper, C. (1996). *Biochemische und funktionelle Aspekte der Thrombozytenheterogenität*. Marburg: Habilitationsschrift.
- Opper, C., Fett, C., Capito, B., Raha, S. & Wesemann, W. (1993). Plasma membrane properties in heterogeneous human blood platelet subfractions modulate the cellular response at the second messenger level. *Thrombosis Research*, 72: 39-47.
- Opper, C., Hennig, J., Clement, C., Laschefski, U., Dey, D., Dieckwisch, J., Netter, P. & Wesemann, W. (1995). Lowering of body temperature affects human platelet functions and norepinephrine release. *Pharmacology, Biochemistry and Behavior*, 51 (2/3): 217-221.
- Ottis, K., Davis, J.E. & Green, H.D. (1957). Effects of adrenergic and cholinergic drugs on splenic inflow and outflow before and during adrenergic blockade. *American Journal of Physiology*, 189:599-604.
- Packham, M.A. & Mustard, J.F. (1977). Clinical pharmacology of platelets. *Blood*, 50(4): 555-573.
- 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.
- Pappe, R. (1962). *Der Einfluss des Cortisons und Prednisons auf die Thrombozytenzahl*. Inaugural-Dissertation, Leipzig.
- Parente, L. & Flower, R.J. (1985). Hydrokortisone and "macrocortin" inhibit the zymosan-induced release of lyso-PAF in peritoneal leucocytes. *Life Sciences*, 36: 1225-1231.
- Parente, L., Fitzgerald, M.F., Flower, R.J. & DeNucci, G. (1985). The effect of glucocorticoids on lyso-PAF formation in vitro and in vivo. *Agents and Actions*, 17:3f.
- Patterson, S.M., Krantz, D.S., Gottdiener, J.S., Hecht, G., Vargot, S. & Goldstein, D.S. (1995). Prothrombic effects of mental and cold pressor stress: changes in platelet function, blood viscosity and plasma volume. *Psychosomatic Medicine*, 57(6):592-9.
- Patterson, S.M., Zakowski, S.G., Hall, M.H., Cohen, L., Wollman, K. & Baum, A. (1994). Psychological stress and platelet activation: differences in platelet reactivity in healthy men during active and passive stressors. *Health Psychology*, 13:34-38.
- 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.

- Peatfield, R.C., Gawel, M.J., Clifford-Rose, F., Guthrie, D.L. & Pearson, T.C. (1985). The effects of exercise on platelet number and size. *Medical Laboratory Sciences*, 42(1):40-3.
- Pegrum, G.D., Harrison, K.M., Shaw, S., Haselton, A. & Wolff, S. (1967). Effect of prolonged exercise on platelet adhesiveness. *Nature*, 213(73):301-2.
- Pepper, H. & Lindsay, S. (1956). Elevation of platelets in mid-cycle; an indication of ovulation. *Science*, 124:180-1.
- Pepper, H. & Lindsay, S.(1959). Levels of platelets, eosinophils, total leukocytes and polymorphnuclear leukocytes during the normal menstrual cycle. *Obstetrics and Gynecology*, 14:657-64.
- Pepper, H. & Lindsay, S. (1960). Responses of platelets, eosinophils, and total leucocytes during and following surgical procedures. *Surgery, Gynecology and Obstetrics*, 110:319-326.
- 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.
- Ramachandran, C.K., Gray, S.L. & Melnykovych, G. (1978). Coordinate repression of cholesterol biosynthesis and cytoplasmic 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A synthase by glucocorticoids in HeLa cells. *Archives of Biochemistry and Biophysics*, 189 (1):205-11.
- Renaud, S. & Latour, J.G. (1966). Role of the pituitary-adrenocortical system in the stress-induced blood platelet fluctuation. *Canadian Journal of Physiology and Pharmacology*, 44:589-596.
- 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.
- Reuter, H.D.(1992). *Der Thrombozyt*.1.Auflage, Köln.
- Reuter, M., Hennig, J. & Netter, P. (2004). Do smoking intensity-related differences in vigilance indicate altered glucocorticoid receptor sensitivity ? *Addiction Biology*, 9:33-39.
- Reuter, M., Netter, P., Rogausch, A., Sander, P., Kaltschmidt, M., Dörr, A. & Hennig, J. (2002).The role of cortisol suppression on craving for and satisfaction from nicotine in high and low impulsive subjects. *Human Psychopharmacology and Clinical Experimentology*, 17: 213-224.
- Robinson, D.R. (1989). Eicosanoids, inflammation, and anti-inflammatory drugs. *Clinical and Experimental Rheumatology*, 7(S-3):155-161.
- Rohrmann, S. (1998). *Manipulation der Stressreaktion von Repressern und Sensitizern*. Dr.Josef Kovac-Verlag.
- Rose, R.M. & Hurst, M.W. (1975). Plasma Kortisol 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*, 24:318A.

Ratnoff, O.D. (1994). The development of knowledge about haemostasis and thrombosis. In: A.L. Bloom, C.D. Forbes, D.P. Thomas & E.G.D. Tuddenham (Eds), *Haemostasis and Thrombosis*, Vol.1, Third Edition, Edingburgh, London, Madrid, Melbourne, New York and Tokyo: Churchill Livingstone, 3-30.

Ruggeri, Z.M. (2001). Platelet-vessel wall interactions in flowing blood. In: R.W. Colman, J. Hirsh, V.J. Marder, A.W. Clowes & J.N. George (Eds.), *Hemostasis and Thrombosis. Basic principles and clinical practice*, Fourth Edition, Philadelphia, Baltimore, New York, London, Buenos Aires, Hong Kong, Sydney, Tokyo: Lippincott Williams & Wilkins, 683-98.

Rugstad, H.E. (1988). Antiinflammatory and immunoregulatory effects of glucocorticoids: mode of action.. *Scandinavian Journal of Rheumatology*, 76:257-264.

Sakamoto, H., Imataka, K., Nishimura, H. & Fujii, J. (1992). Hematological and pressor hormone responses to mental stress in essential hypertensive patients: a comparison with isometric handgrip exercise. *Hypertension Research*, 15: 33-39.

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: 48A.

Sarajas, H.S.S., Kontinen, A. & Frick, M.H. (1961). Thrombocytosis evoked by exercise. *Nature*, 192: 721f.

Sarason, I.G. (1975). Anxiety and self-preoccupation. In: I.G. Sarason & C.D. Spielberger (Hrsg.), *Stress and anxiety*, London: Wiley.

Scharf, R.E. (1997). Thrombozytäres System. In: P.C. Ostendorf & S. Seeber (Hrsg.), *Hämatologie-Onkologie*, 2.Auflage, München: Urban Schwarzenberg, 49-64.

Scharf, R.E. (Hrsg) (1999). *Transfusionsmedizin, Hämotherapie, Hämostaseologie. Strukturen-Konzepte-Perspektiven*. Institut für Hämostaseologie und Transfusionsmedizin der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf.

Schleimer, R.P. (1993). An overview of glucocorticoid anti-inflammatory actions. *European Journal of Clinical Pharmacology*, 45, Suppl1:S3-S7.

Schmidt, K.G. & Rasmussen, J.W. (1984). Exercise-induced changes in the in vivo distribution of ¹¹¹In-labelled platelets. *Scandinavian Journal of Haematology*, 32(2): 159-66.

Schaffner, A., Augustiny, N., Otto, R.C. & Fehr, J. (1985). The hypersplenic spleen. A contractile reservoir of granulocytes and platelets. *Archives of Internal Medicine*, 145(4):651-4.

Schneider, R.H., Julius, S., Moss, G.E., Dielman, T.E., Zweifler, A.J. & Karunas, R. (1987). New markers for type A behavior: pupil size and platelet epinephrine. *Psychosomatic Medicine*, 49:579-590.

Schonwetter, D.J., Dion, P.R., Ready, E.A., Dyck, D.G. & Gerrard, J.M. (1991). The interactive effects of type A behavior and hostility on bleeding time, thromboxane and prostacyclin formation. *Journal of Psychosomatic Research*, 35:645-50.

Schwarzer, R. (1993). *Stress, Angst und Handlungsregulation*, Berlin: Kohlhammer Verlag.

Selye, H. (1936). A syndrome produced by diverse noxious agents. *Nature*, 138:32.

Selye, H. (1946). The General Adaptation Syndrome and diseases of adaptation. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 6:117-132.

Senyi, A., Blajchman, M.A., Hirsch, J. & Stewart, G.J. (1975). The experimental corrective effect of Hydrokortisone on the bleeding time in thrombocytopenic rabbits. *Blood (Abstract)*, 46: 1034.

Sheket, 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.

Shulman, N.R., Watkins, S.P.Jr., Itscoitz, S.B. & Students, A.B. (1968). Evidence that the spleen retains the youngest and hemostatically most effective platelets. *Transactions of the Association of the American Physicians*, 81:302-10.

Siess, W., Lorenz, R. Roth, P. & Weber, P.C. (1982). Plasma catecholamines, platelet aggregation and associated thromboxane formation after physical exercise, smoking or norepinephrine infusion. *Circulation*, 66: 44-48.

Smith, B. & Willis, A.L.(1971). Aspirin selectively inhibits prostaglandin production in human platelets. *Nature. New Biology*, 231: 235-237.

Suzuki, H., Yamazaki, H. & Tanoue, K. (1996). *Immunocytochemical aspects of platelet membrane glycoproteins and adhesive proteins during activation*. Stuttgart, New York: Gustav Fischer Verlag.

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.

Tanum, G., Sonstevold, A. & Jakobsen, E. (1984). The effect of splenectomy on platelet formation and megakaryocyte DNA content in rats. *Blood*, 63(3):593-7.

Thompson, C.B. (1986). From precursor to product: How do megakaryocytes produce platelets? In: R.F. Levine, N. Williams, J. Levine & B.L. Evatt (Eds), *Megakaryocyte Development and Function*. Progress in Clinical and Biological Research, Vol. 215, New York, Lissabon: 361-380.

Thompson, C.B., Diaz, D.D., Quinn, P.G., Lapins, M., Kurtz, S.R. & Valeri, C.R. (1983). The role of anticoagulation in the measurement of platelet volumes. *American Journal of Clinical Pathology*, 80:327-332.

Thompson, C.B., Eaton, K.A., Princiotta, S.M., Rushin, C.A. & Valeri, C.R. (1982). Size dependent platelet subpopulations: relationship of platelet volume to ultrastructure, enzymatic activity and function. *British Journal of Haematology*, 50(3): 509-519.

Thompson, C.B. & Jakubowski, J.A. (1988). The pathophysiology and clinical relevance of platelet heterogeneity. *Blood*, 72 (1): 1-8.

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.

Tibblin, G., Bergentz, S.-E., Bjure, J. & Wilhelmssen, L. (1966). Hematocrit, plasma protein, plasma volume and viscosity in early hypertensive disease. *American Heart Journal*, 72: 165-176.

Tomoda, F., Takata, M., Kagitani, S., Kinuno, 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(11 Pt1):1063-70. Z

Tong, M., Seth, P. & Penington, D.G. (1987). Proplatelets and stress platelets. *Blood*, 69 (2): 522-528.

Trovati, M., Anfossi, G., Cavalot, F., Vitali, S., Massucco, P., Mularoni, V., Schinco, P., Tamponi, G. & Emanuelli, G. (1986). Studies on mechanisms involved in hypoglycemia-induced platelet activation. *Diabetes*, 35(7): 818-25.

Trowbridge, E.A., Warren, C.W. & Martin, J.F. (1986). Platelet volume heterogeneity in acute thrombocytopenia. *Clinical Physics and Physiological Measurement*, 7(3): 203-210.

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

Underner, M., Boita, F. & Patte, F. (1986). Mode d'action des corticoïdes dans l'asthme. *Revue de pneumologie clinique*, 43:173-182.

Van de Lagemaat, S. (1999). Pharmakokinetik der Glucocorticoide. Bonn: Dissertation.

Van Imschoot, K., Liesse, M., Van den Abbeele, K.G., Lauwers, P. & Mertens, C. (1980). Evolution temporelle des variables neuro-endocrines en réponse au stress. *Acta psychiatrica Belg.*, 80: 45-60.

Vilén, L., Fredén, K. & Kutti, J. (1980). Presence of a non-splenic platelet pool in man. *Scandinavian Journal of Haematology*, 24: 137-141.

Vogeleare, P., Brasseur, M., Quirion, A., Leqlercq, R., Laurencelle, L. & Bekaert, S. (1990). Hematological variations at rest and during maximal and submaximal exercise in a cold (0 degree C) environment. *International Journal of Biometeorology*, 34:1-14.

von Behrens, W.E. (1975). Mediterranean macrothrombocytopenia. *Blood*, 46:199-207.

- 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(1):27-35.
- 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.
- Warlow, C.P. & Ogston, D. (1974). Effect of exercise on platelet count, adhesion, and aggregation. *Acta Haematologica*, 52:47-52.
- 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.
- Watson, H.H.K. & Ludlam, C.A. (1986). Survival of ¹¹¹Indium platelet subpopulations of varying density in normal and post splenectomized subjects. *British Journal of Haematology*, 62: 117-124.
- Wehling, M. (1997). Specific, nongenomic actions of steroid hormones. *Annual Review of Physiology*, 59:365-393.
- Weissmann, G. & Thomas, L. (1963). Studies on lysosomes. II. The Effect of cortisone on the release of adic hydrolases from a large granule fraction of rabbit liver induced by an excess of vitamin a. *Jounal of Clinical Investigation*, 42(5):661-669.
- Weiss, L. (1974). A scanning electron microscopic study of the spleen. *Blood*, 43:665-73.
- White, J.G. (1994). Platelet ultrastructure. In: A.L. Bloom, C.D. Forbes, D.P.Thomas & E.G.D.Tuddenham (Eds), *Haemostasis and thrombosis*, Vol.1, Third Edition, Edingburgh, London, Madrid, Melbourne, New York, Tokyo: Churchill Livingstone, 49-89.
- Wilson, S.J. & Eisemann, G. (1952). The effect of corticotropin (ACTH) and cortisone on idiopathic thrombocytopenic purpura. *American Journal of Medicine*, 13:21-26.
- Zahavi, J. & Dreyfuss, F. (1969). An abnormal patterns of ADP induced platelet aggregation in acute myocardial infarction. *Thrombosis et diathesis haemorrhagica*, 21(1): 76-88.
- Zucker, S., Mileke, C.H.Jr, Durocher, J.R. & Crosby, W.H. (1972). Oozing and bruizing due to abnormal platelet function (thrombocytopathia). A family study of the syndrome. *Annals of Internal Medicine*, 76:727-731.

7. 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 Wenn ja, welche ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
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 Wenn ja, welche ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
13. neurologische Erkrankungen	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
14. Anfallsleiden	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
15. Sonstiges Wenn ja, was ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
16. Nehmen Sie zur Zeit Medikamente ein ? Wenn ja, welche ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

II

Allgemeiner Gesundheitsfragebogen Fortsetzung

		JA	NEIN		
17.	Nehmen Sie zur Zeit Hormonpräparate ein ? Wenn ja, welche ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
18.	Waren Sie, innerhalb der letzten 24 Stunden beim Zahnarzt ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
19.	Beabsichtigen Sie innerhalb des folgenden Monats zum Zahnarzt zu gehen ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
20.	Leiden Sie unter Zahnfleischbluten ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
21.	Haben Sie Last mit Karies ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
22.	Haben Sie Last mit Lippenbläschen ? (zur Zeit o. jemals zuvor)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
23.	Waren Sie innerhalb des letzten Jahren im Krankenhaus oder ärztlicher Behandlung ? Wenn ja, warum ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
24.	Waren Sie je oder sind Sie zur Zeit in psychiatrischer oder psychotherapeutischer Behandlung ? Wenn ja, warum ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
25.	Rauchen Sie ? Wenn ja, was und wieviel ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
26.	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 (Whisky, Schnaps Gin, Likör etc.)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

III

Einverständniserklärung

Ich habe die Informationen zum Versuch gelesen und verstanden. Etwaige Rückfragen sind von den Untersuchungsleitern zu meiner Zufriedenheit beantwortet worden.

Ich erkläre mich bereit, an der geschilderten Untersuchung teilzunehmen und verpflichte mich, zum vereinbarten Termin im Psychologischen Institut zu erscheinen, es sei denn, daß zwingende Gründe eine Verschiebung des Versuches unvermeidbar machen. In diesem Fall, werde ich rechtzeitig (mind. 2 Tage vor Hauptversuch) unter einer der folgenden Telefonnummern Bescheid geben um einen neuen Termin zu vereinbaren:

- 1) 0641 702 5426 oder5427 (Frau Prof. Netter / Herr Dr. Hennig)
- 2) 06183 72183 Karsten
- 3) 06442 24341 Marcel
- 4) 0641 36898 Annette

Neben der Wahrnehmung der Untersuchung im psychologischen Institut, erkläre ich mich ferner bereit, an dem Vorabend der Hauptuntersuchung nach Anruf der Versuchsleiter um 22.00 Uhr eine Kapsel (entweder Placebo oder DEXAMETHASON) einzunehmen und ferner am nächsten Morgen nach dem Wachwerden und 30 Minuten später eine Speichelprobe zu Hause zu erheben. Mir ist die Technik bekannt, die Röhrchen werden mir mitgegeben.

Ich erkläre mich auch damit einverstanden, daß an dem Hauptversuch 5x je 20 ml Blut entnommen werden, daß Fragebögen auszufüllen sind und daß insgesamt je 6 Speichelproben entnommen werden.

Des weiteren bin ich damit einverstanden, daß einige Abschnitte des Versuches mit einer Kamera aufgezeichnet werden.

Ich gewährleiste

- an dem Untersuchungstag um 16.30 pünktlich im Psychologischen Institut, Otto-Behagelstr. 10, **RAUM 511** einzutreffen. Der Termin für die Untersuchung ist:

Wochentag	Datum
Hauptversuch:	

- an dem Untersuchungstag und dem jeweiligen Vortag keine anderen als die von den Untersuchungsleitern gegebenen Medikamente einzunehmen und keine Schokolade oder kakaohaltigen Speisen und Getränke, Nüsse oder Bananen zu mir zu nehmen.
- am Vorabend der Hauptuntersuchung die Kapsel um 22.00 (nach Anruf der Versuchsleiter) einzunehmen und danach bzw. vor 24.00 Uhr schlafen zu gehen.
- am Morgen des Untersuchungstages die beiden Speichelproben abzunehmen (eine 10 Minuten nach dem Aufwachen [Zeit notieren !!] und eine weitere 30 Minuten nach dem Aufwachen [Zeit notieren])
- am Versuchstag nach 14.30 Uhr nichts mehr zu essen
- psychische und körperliche Begleiterscheinungen vor, während und nach dem Versuch bzw. seinen Teilen unmittelbar den Untersuchungsleitern mitzuteilen

Ich habe die Fragen im Gesundheitsfragebogen sowie alle anderen wahrheitsgemäß und gewissenhaft beantwortet und habe keine weiteren Fragen an die Versuchsleiter. Mir ist gesagt worden, daß ich den Versuch abbrechen kann.

Gießen, den _____

(Unterschrift)

Information zum Versuch

Zunächst einmal möchten wir uns bedanken, daß Sie sich bereit erklären, an unserem Versuch teilzunehmen. Sie erhalten dafür von uns eine wohlverdiente Prämie von 90 DM.

Wir möchten Sie nun bitten, den folgenden Text in Ruhe zu lesen; er wird Ihnen aufzeigen, wie der Versuch gestaltet ist und Sie über alle Details informieren. Selbstverständlich können Sie zu jedem Zeitpunkt Fragen stellen.

In diesem Versuch geht es allgemein um die Frage, wie sich psychologische Belastungssituationen auf körperliche Reaktionen und Befinden auswirken und welche Mechanismen diesen Reaktionen zugrunde liegen.

Um dies zu messen, erheben wir auf verschiedenen Ebenen:

- situative Befindlichkeit
- allgemeines (Gesundheits-) Verhalten
- körperliche Reaktionen (z.B. Hormonveränderungen)

Der Versuch läuft folgendermaßen ab:

Sie werden gebeten am Untersuchungstag um 16.25 Uhr ins Psychologische Institut, Otto- Behagelstraße 10 in den 5. Stock Raum 511 zu kommen.

An diesem Untersuchungstag wird Ihnen zunächst eine venöse Verweilkanüle gelegt, da wir zu 5 verschiedenen Zeitpunkten Blutproben erheben werden. Desweiteren werden Sie gebeten, Fragebögen zur Befindlichkeit, zur Gesundheit und zu allgemeinen Verhaltensweisen auszufüllen.

Der Versuch beginnt um 16.30 Uhr und endet etwa um 18.20 Uhr, d.h. Sie müssen für diesen Versuchstag etwa 2 Stunden Zeit einkalkulieren

Wichtig ist die Vorbereitung auf den Versuch. Sie werden gebeten am Vorabend des Versuchs um 22.00 Uhr eine Substanz einzunehmen. Dies können Sie zuhause tun. Damit Sie das nicht vergessen, werden wir Sie genau um diese Zeit zuhause anrufen.

Diese Substanz heißt DEXAMETHASON und wird zur Diagnostik der Hormonfunktion in der Endokrinologie eingesetzt. DEXAMETHASON ist im Prinzip ein synthetisches Hormon, welches in der einmaligen Gabe (so wie wir es verabreichen) überhaupt keine bewußt wahrnehmbaren Nebenwirkungen aufweist. Sie werden von der Einnahme keine Wirkungen spüren.

Mit dieser Substanz gibt es bereits zahlreiche Versuche in verschiedenen Kliniken und Instituten und auch in unserer Gruppe und daher können wir aus „eigener Quelle“ sagen, daß sich weder kurzfristig noch langfristig irgendwelche aversiven Nebenwirkungen mit dieser Verabreichung von DEXAMETHASON verbunden haben.

Wichtig ist jedoch, daß DEXAMETHASON die körpereigene Hormonproduktion, genauer die des Cortisols, kurzfristig (für ca. 24 Std.) reduziert. Sicher ist nun, daß nur die Hälfte aller Probanden tatsächlich DEXAMETHASON erhält, während die andere Hälfte am Vorabend ein Placebo verabreicht bekommt.

Damit wir feststellen können, ob DEXAMETHASON gewirkt hat, sollen Sie am Morgen des Versuchstages in der Zeit zwischen 8.00 Uhr und 10.00 Uhr zwei Speichelproben von sich entnehmen. Die 1. Probe entnehmen Sie 10 Minuten nach dem Aufstehen (bitte Aufstehzeit notieren!), die 2. Probe entnehmen Sie 30 Minuten nach dem Aufstehen. Dafür bekommen Sie von uns zwei sogenannte „Salivetten“ mit nach Hause. Sie brauchen einfach nur den Verschuß abnehmen und führen das Röhrchen so zum Mund, daß der Wattebausch in den Mundinnenraum gleitet. Diesen lassen Sie dort für kurze Zeit verweilen. Sie können ihn ruhig hin und her bewegen, so daß er sich mit Speichel vollsaugt. Wichtig ist nur, daß Sie nicht draufbeißen! Wenn Sie den Eindruck haben er hat sich vollgesaugt (nach 2 bis 3 Minuten), lassen Sie den Wattebausch einfach wieder in das Röhrchen gleiten. Sie verschließen dieses wieder und tragen die genaue Uhrzeit auf dem Schriftzug des Röhrchens ein. Diesen Vorgang wiederholen Sie dann in 20 Minuten, also insgesamt 30 Minuten nach dem Aufstehen, mit dem zweiten Röhrchen. Die beiden „Salivetten“ mit den Speichelproben bringen Sie zum Versuch wieder mit (nicht vergessen!).

Information zum Versuch Fortsetzung

Da der Versuch nicht unterbrochen werden darf, sollten Sie vorher ausreichend essen und trinken. Die letzte Mahlzeit muß aber **vor 14.30 Uhr** sein! Sie sollten vor dem Versuch außerdem nochmal die Toilette aufsuchen.

Während des Versuchs wird es auch Phasen geben in denen Sie längere Zeit nichts zu tun haben werden. Aus diesem Grund können Sie sich etwas zu lesen mitbringen.

Am Ende des Versuchs bekommen Sie zwei Fragebögen ausgehändigt, die Sie bitte erst zu Hause bearbeiten. Diese geben Sie möglichst schnell ausgefüllt entweder im Psychologischen Institut, Otto-Behagelstraße 10 im Sekretariat im 1. Stock (Frau Grünfelder, Raum 137) zwischen 10.00 Uhr und 12.00 Uhr ab oder schicken sie per Post (Freiumschlag erhalten Sie von uns). Wenn die Fragebögen bei uns abgegeben bzw. eingetroffen sind haben Sie ihre Aufgabe erledigt und Sie bekommen den Betrag von 70 DM ausgehändigt bzw. auf ihr Konto überwiesen (Kontonummer für diesen Fall noch angeben).

Noch eine Anmerkung:

Sie können sich sicherlich vorstellen, daß wir ganz sicher gehen müssen, daß Sie die Einnahme der Substanz am Vorabend auch wirklich nicht vergessen haben. Aus diesem Grund werden wir aus den Blutproben des Haupt-versuchs den DEXAMETHASON - Plasmaspiegel bestimmen. Sollte die Substanz nicht nachweisbar sein, können wir leider nicht das Honorar an Sie auszahlen. Sie werden das verstehen - deshalb ja auch der Anruf von uns am Vorabend.

Haben Sie noch Fragen ?

I. Instruktion

In der vor Dir liegenden Mappe sind verschiedene Fragebögen enthalten. Wenn Du zur Fragebogenbearbeitung aufgefordert wirst, dann lies Dir bitte die den Fragebögen beige-fügten Anweisungen durch und bearbeite die Fragebögen bis zu dem nächsten Stoppblatt. Manche Fragebögen sind auch auf der Rückseite beschriftet, daher kontrolliere bitte genau ob Du auch alle Fragen beantwortet hast. Bitte achte darauf, daß sich die Fragebögen auf Dein Befinden *im Augenblick* beziehen und *nicht* darauf, wie Du dich im allgemeinen fühlst.

Während jedes Fragebogenkomplexes wird die Temperatur im Ohr gemessen und gleichzeitig eine Speichelprobe genommen. Der Wattebausch im Röhrchen darf *nicht* direkt mit den Fingern berührt werden, sondern sollte aus dem Röhrchen in den Mund geschüttet werden und nach guter Durchfeuchtung (ca. 3 Min.) sollte der Wattebausch mit der Zunge direkt wieder in das Röhrchen geschoben werden.

2. Instruktion (Antizipationsphase)**II. Instruktion**

Du hast nun 10 Minuten Zeit, Dich auf das eigentliche Experiment vorzubereiten. Danach sollst Du über ein Thema referieren, das Dir noch mitgeteilt wird. Für diese Rede wirst Du exakt fünf Minuten Zeit haben. Du wirst von einer zusätzlichen Kamera gefilmt werden und Deine Rede wird in einen Nebenraum übertragen werden, die dort von Psychologen nach inhaltlichen und formalen Kriterien beurteilt werden wird. Ein direktes Sprechen vor den Beurteilern soll aus Standardisierungs- und Objektivitätsgründen vermieden werden, um direkte Interaktionen zu vermeiden.

Die Wartezeit darfst Du durch die vor Dir liegenden Zeitschriften etc. verkürzen.

III. Instruktion

Stell Dir bitte vor, Du bist in einem Bewerbungsgespräch für einen Job, der Dich sehr interessiert, nämlich ... und sitzt dem fünfköpfigen Gremium gegenüber, das Du gleich auf dem Bildschirm sehen wirst. Deine Aufgabe besteht nun darin, etwas über Deinen Lebenslauf, Dich selbst und Deine besonderen Fähigkeiten und Qualitäten mitzuteilen, um das Gremium zu überzeugen, der geeignete Bewerber für die ausgeschriebene Position zu sein. Sprich bitte laut und deutlich und schau dabei in die große Kamera.

Du hast exakt fünf Minuten Zeit, danach wird Deine Rede, falls Du noch nicht fertig sein solltest, abgebrochen. Falls Du früher fertig sein solltest, fasse das schon Gesagte noch einmal zusammen, damit die Schwerpunkte Deiner Rede deutlich werden, bis die fünf Minuten vorbei sind.

Die überzeugendsten Darstellungen werden auf Gemeinsamkeiten hin untersucht, damit daraus ein Bewerbertraining konzipiert werden kann.

Hast du noch Fragen? Wenn nicht, kannst Du beginnen, sobald der Versuchsleiter Dir ein Startzeichen gibt .

Viel Spaß!

Deskriptive Statistik

	N	Minimum	Maximum	Mittelwert	Standardabweichung
PLT1P	20	158,00	302,00	212,8000	36,28484
PLT2P	20	153,00	332,00	208,0500	40,30473
PLT3P	20	145,00	341,00	214,1000	47,03739
PLT4P	20	139,00	292,00	202,8000	39,12813
PLT5P	20	150,00	313,00	207,8000	41,98822
PLT1D	20	162,00	318,00	214,5000	45,89863
PLT2D	20	120,00	311,00	202,0000	46,52673
PLT3D	20	89,00	301,00	208,1500	52,98985
PLT4D	20	152,00	307,00	210,6500	44,18177
PLT5D	20	147,00	299,00	208,1500	43,37265
Gültige Werte (Listenweise)	0				

Deskriptive Statistik

	N	Minimum	Maximum	Mittelwert	Standardabweichung
MPV1P	20	7,20	10,20	8,7555	,81417
MPV2P	20	7,40	10,00	8,7650	,80018
MPV3P	20	7,30	9,80	8,7200	,72736
MPV4P	20	7,30	10,00	8,6900	,76564
MPV5P	20	7,40	10,10	8,8050	,80031
MPV1D	20	8,10	10,50	8,9950	,73232
MPV2D	20	7,60	10,40	8,8550	,78168
MPV3D	20	8,00	10,00	8,9000	,65534
MPV4D	20	7,70	10,10	8,7650	,69908
MPV5D	20	7,90	10,10	8,8750	,73833
Gültige Werte (Listenweise)	0				

Deskriptive Statistik

	N	Minimum	Maximum	Mittelwert	Standardabweichung
CORT1P	20	172,61	627,97	302,0080	133,58487
CORT2P	20	137,08	844,96	296,5581	175,14207
CORT3P	20	132,22	712,39	353,9090	160,65173
CORT4P	20	102,26	773,98	365,4174	184,77844
CORT5P	20	82,43	507,03	295,7643	136,78015
CORT1D	20	6,25	114,69	41,3278	27,73079
CORT2D	20	13,23	140,62	43,6703	30,39179
CORT3D	20	9,94	277,06	74,3335	75,22051
CORT4D	20	5,19	275,72	60,8700	65,51631
CORT5D	20	5,01	212,59	55,4087	52,27073
Gültige Werte (Listenweise)	0				

Deskriptive Statistik

	N	Minimum	Maximum	Mittelwert	Standardabweichung
E1P	17	22,00	280,00	84,2941	59,97267
E2P	17	25,00	368,00	89,4118	85,30025
E3P	17	30,00	279,00	107,1765	74,31540
E4P	17	20,00	180,00	65,7647	42,43897
E5P	17	20,00	162,00	59,9412	38,02708
E1D	13	20,00	156,00	55,6923	37,53972
E2D	13	20,00	127,00	44,6154	30,91801
E3D	14	30,00	490,00	87,9286	117,82612
E4D	14	20,00	130,00	44,4286	27,75363
E5D	14	20,00	110,00	41,2143	24,86944
Gültige Werte (Listenweise)	0				

Deskriptive Statistik

	N	Minimum	Maximum	Mittelwert	Standardabweichung
NE1P	17	135,00	730,00	388,7059	154,33760
NE2P	17	125,00	630,00	339,2941	132,57298
NE3P	17	200,00	840,00	463,8235	171,45380
NE4P	17	150,00	553,00	337,2353	125,09673
NE5P	17	140,00	610,00	331,5294	134,18044
NE1D	14	215,00	545,00	378,0000	90,21001
NE2D	14	173,00	442,00	318,2143	75,28119
NE3D	14	212,00	735,00	426,0000	129,49309
NE4D	14	170,00	500,00	365,5000	82,40402
NE5D	14	200,00	500,00	362,4286	87,33553
Gültige Werte (Listenweise)	0				

Korrelationen

	PLT3PDIF	PLT4PDIF	PLT5PDIF	COR3PDIF	COR4PDIF	COR5PDIF
PLT3PDIF	1	,618**	,670**	-,223	-,405	-,410
Korrelation nach Pearson		,004	,001	,345	,076	,073
Signifikanz (2-seitig)		20	20	20	20	20
N						
PLT4PDIF	,618**	1	,764**	-,417	-,446*	-,464*
Korrelation nach Pearson			,000	,067	,049	,039
Signifikanz (2-seitig)			20	20	20	20
N						
PLT5PDIF	,670**	,764**	1	-,324	-,417	-,418
Korrelation nach Pearson		,000		,164	,067	,067
Signifikanz (2-seitig)		20	20	20	20	20
N						
COR3PDIF	-,223	-,417	-,324	1	,725**	,682**
Korrelation nach Pearson		,067	,164		,000	,001
Signifikanz (2-seitig)		20	20	20	20	20
N						
COR4PDIF	-,405	-,446*	-,417	,725**	1	,933**
Korrelation nach Pearson		,049	,067	,000		,000
Signifikanz (2-seitig)		20	20	20	20	20
N						
COR5PDIF	-,410	-,464*	-,418	,682**	,933**	1
Korrelation nach Pearson		,039	,067	,001	,000	
Signifikanz (2-seitig)		20	20	20	20	20
N						

** . Die Korrelation ist auf dem Niveau von 0,01 (2-seitig) signifikant.

* . Die Korrelation ist auf dem Niveau von 0,05 (2-seitig) signifikant.

	MPV3PDIF	MPV4PDIF	MPV5PDIF	COR3PDIF	COR4PDIF	COR5PDIF
MPV3PDIF	1	,503*	,429	-,011	,031	,062
Korrelation nach Pearson		,024	,059	,964	,895	,794
Signifikanz (2-seitig)		20	20	20	20	20
N		20	20	20	20	20
MPV4PDIF	,503*	1	,376	-,275	-,094	,080
Korrelation nach Pearson		,024	,102	,240	,692	,738
Signifikanz (2-seitig)		20	20	20	20	20
N		20	20	20	20	20
MPV5PDIF	,429	,376	1	,042	-,135	-,020
Korrelation nach Pearson		,102	,860	,860	,571	,933
Signifikanz (2-seitig)		20	20	20	20	20
N		20	20	20	20	20
COR3PDIF	-,011	-,275	,042	1	,725**	,682**
Korrelation nach Pearson		,240	,860	,	,000	,001
Signifikanz (2-seitig)		20	20	20	20	20
N		20	20	20	20	20
COR4PDIF	,031	-,094	-,135	,725**	1	,933**
Korrelation nach Pearson		,692	,571	,000	,	,000
Signifikanz (2-seitig)		20	20	20	20	20
N		20	20	20	20	20
COR5PDIF	,062	,080	-,020	,682**	,933**	1
Korrelation nach Pearson		,738	,933	,001	,000	,
Signifikanz (2-seitig)		20	20	20	20	20
N		20	20	20	20	20

* : Die Korrelation ist auf dem Niveau von 0,05 (2-seitig) signifikant.

** : Die Korrelation ist auf dem Niveau von 0,01 (2-seitig) signifikant.

Korrelationen

	PLT3DDIF	PLT4DDIF	PLT5DDIF	E3DDIF	E4DDIF	E5DDIF
PLT3DDIF	1	,197	,218	,212	-,020	,035
Korrelation nach Pearson		,406	,357	,486	,947	,910
Signifikanz (2-seitig)		20	20	13	13	13
N						
PLT4DDIF	,197	1	,948*	-,319	,256	,134
Korrelation nach Pearson			,000	,288	,398	,663
Signifikanz (2-seitig)		20	20	13	13	13
N						
PLT5DDIF	,218	,948*	1	-,198	,304	,080
Korrelation nach Pearson		,000	,516	,313	,795	,795
Signifikanz (2-seitig)		20	20	13	13	13
N						
E3DDIF	,212	-,319	-,198	1	,215	-,217
Korrelation nach Pearson		,288	,516	,480	,476	,476
Signifikanz (2-seitig)		13	13	13	13	13
N						
E4DDIF	-,020	,256	,304	,215	1	,557*
Korrelation nach Pearson		,398	,313	,480	,048	,048
Signifikanz (2-seitig)		13	13	13	13	13
N						
E5DDIF	,035	,134	,080	-,217	,557*	1
Korrelation nach Pearson		,663	,795	,476	,048	,048
Signifikanz (2-seitig)		13	13	13	13	13
N						

** : Die Korrelation ist auf dem Niveau von 0,01 (2-seitig) signifikant.

* : Die Korrelation ist auf dem Niveau von 0,05 (2-seitig) signifikant.

Korrelationen

	PLT3DDIF	PLT4DDIF	PLT5DDIF	NE3DDIF	NE4DDIF	NE5DDIF
PLT3DDIF	1	,197	,218	,016	,405	,341
Korrelation nach Pearson		,406	,357	,957	,151	,233
Signifikanz (2-seitig)		20	20	14	14	14
N						
PLT4DDIF	,197	1	,948**	-,100	-,053	-,335
Korrelation nach Pearson	,406		,000	,733	,857	,241
Signifikanz (2-seitig)	20	20	20	14	14	14
N						
PLT5DDIF	,218	,948**	1	-,077	-,005	-,324
Korrelation nach Pearson	,357	,000		,795	,987	,258
Signifikanz (2-seitig)	20	20	20	14	14	14
N						
NE3DDIF	,016	-,100	-,077	1	,012	,020
Korrelation nach Pearson	,957	,733	,795		,968	,947
Signifikanz (2-seitig)	14	14	14	14	14	14
N						
NE4DDIF	,405	-,053	-,005	,012	1	,539*
Korrelation nach Pearson	,151	,857	,987	,968		,047
Signifikanz (2-seitig)	14	14	14	14	14	14
N						
NE5DDIF	,341	-,335	-,324	,020	,539*	1
Korrelation nach Pearson	,233	,241	,258	,947	,047	
Signifikanz (2-seitig)	14	14	14	14	14	14
N						

** . Die Korrelation ist auf dem Niveau von 0,01 (2-seitig) signifikant.

* . Die Korrelation ist auf dem Niveau von 0,05 (2-seitig) signifikant.

Korrelationen

	MPV3DDIF	MPV4DDIF	MPV5DDIF	E3DDIF	E4DDIF	E5DDIF
MPV3DDIF	1	,636**	,569**	,189	,064	,245
Korrelation nach Pearson		,003	,009	,537	,834	,420
Signifikanz (2-seitig)		20	20	13	13	13
N						
MPV4DDIF	,636**	1	,742**	-,069	-,068	,237
Korrelation nach Pearson			,000	,822	,826	,435
Signifikanz (2-seitig)			20	13	13	13
N						
MPV5DDIF	,569**	,742**	1	-,062	-,083	,453
Korrelation nach Pearson		,000		,841	,787	,120
Signifikanz (2-seitig)		20	20	13	13	13
N						
E3DDIF	,189	-,069	-,062	1	,215	-,217
Korrelation nach Pearson		,822	,841		,480	,476
Signifikanz (2-seitig)		13	13	13	13	13
N						
E4DDIF	,064	-,068	-,083	,215	1	,557*
Korrelation nach Pearson		,826	,787	,480		,048
Signifikanz (2-seitig)		13	13	13	13	13
N						
E5DDIF	,245	,237	,453	-,217	,557*	1
Korrelation nach Pearson		,420	,120	,476	,048	
Signifikanz (2-seitig)		13	13	13	13	13
N						

** : Die Korrelation ist auf dem Niveau von 0,01 (2-seitig) signifikant.

* : Die Korrelation ist auf dem Niveau von 0,05 (2-seitig) signifikant.

Korrelationen

MPV3DDIF	MPV4DDIF	MPV5DDIF	NE3DDIF	NE4DDIF	NE5DDIF
Korrelation nach Pearson Signifikanz (2-seitig) N	,636** ,003 20	,569** ,009 20	,058 ,844 14	,118 ,688 14	,215 ,461 14
MPV4DDIF Korrelation nach Pearson Signifikanz (2-seitig) N	,636** ,003 20	,742** ,000 20	-,230 ,429 14	-,058 ,844 14	,039 ,895 14
MPV5DDIF Korrelation nach Pearson Signifikanz (2-seitig) N	,636** ,003 20	,742** ,000 20	,033 ,912 14	,205 ,482 14	,143 ,626 14
NE3DDIF Korrelation nach Pearson Signifikanz (2-seitig) N	,058 ,844 14	,033 ,912 14	1 ,968 14	,012 ,968 14	,020 ,947 14
NE4DDIF Korrelation nach Pearson Signifikanz (2-seitig) N	,118 ,688 14	,205 ,482 14	,012 ,968 14	1 ,539* ,047 14	,539* ,047 14
NE5DDIF Korrelation nach Pearson Signifikanz (2-seitig) N	,215 ,461 14	,143 ,626 14	,020 ,947 14	,539* ,047 14	1 ,047 14

** . Die Korrelation ist auf dem Niveau von 0,01 (2-seitig) signifikant.

* . Die Korrelation ist auf dem Niveau von 0,05 (2-seitig) signifikant.

Danksagung

Ich möchte mich an erster Stelle bei Frau Prof.Dr.Dr.P.Netter für die Überlassung des Themas und für ihre Unterstützung während der experimentellen Phase, der Auswertung und Bearbeitung meiner Dissertationsarbeit bedanken. Mit ihren fachlich kompetenten und kreativen Anregungen war sie mir eine wichtige und stets hilfsbereite Ansprechpartnerin.

Bedanken möchte ich mich auch bei Prof.Dr.Dr.J.Hennig für die gute Kooperation und Betreuung während der experimentellen Phase meiner Dissertation.

Herzlichen Dank sage ich auch PD Dr. Andreas Jakoby, Dr. Esther Clausnitzer und Katharina Schäfke, die diese Arbeit Korrektur gelesen haben, und meinem Mann Dr. Volker Jöckel für die praktischen Anregungen bei der Gestaltung der graphischen Darstellungen. Darüberhinaus gilt mein besonderer Dank meiner Familie für die Geduld während meiner Abwesenheit zur Ausarbeitung der Dissertationsarbeit. Hier möchte ich insbesondere den enormen Arbeitseinsatz meiner Mutter erwähnen, die überhaupt erst durch unzählige Stunden als Baby-Sitter trotz ihrer beruflichen Doppelbelastung die Bearbeitung dieser Arbeit ermöglichte. Danken möchte ich darüberhinaus meinen Eltern, die mich immer in meiner Motivation bestärkten, mich während meines Studiums der Humanmedizin und der Psychologie unterstützten und mir alle Wege zu meinem Berufswunsch offen hielten. Auch dem Cusanuswerk, das mein Doppelstudium und meinen Werdegang durch hilfreiche Anregungen, ideelle und nicht zuletzt finanzielle Förderung wesentlich prägte und ermöglichte, gebührt mein Dank.

Als Ausdruck meiner Dankbarkeit möchte ich diese Dissertationsarbeit meiner Familie, meiner Mutter und meinem Vater, der die Fertigstellung leider nicht mehr miterlebte, widmen.

Eidesstattliche Erklärung

Hiermit erkläre ich an Eides statt, dass ich die vorgelegte Dissertation selbständig, ohne unerlaubte Hilfe und nur mit den Hilfen angefertigt habe, 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 gemahct. 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.

Köln, den 11. Januar 2005

