

**Aus dem Institut für Medizinische Psychologie
des Universitätsklinikums Düsseldorf
Direktor: Univ. Prof. Dr. H.-J. Steingrüber**

**Überlagerung der Effekte von akutem und mittelfristigem Stress
auf Immunglobulin A im Speichel**

Dissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Zahnmedizin

**Der Medizinischen Fakultät der Heinrich-Heine-Universität
vorgelegt von**

Katharina Vogel

2003

Als Inauguraldissertation gedruckt mit der Genehmigung der Medizinischen
Fakultät der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

gez.:

Dekan: Prof. Dr. Raab

Referent: Priv.-Doz. Dr. rer. nat. R. Deinzer

Korreferent: Prof. Dr. med. dent. A. Herforth

Danksagung

Ich möchte mich an dieser Stelle bei allen bedanken, die mich bei der Entstehung dieser Promotionsarbeit unterstützt haben.

Mein Dank gilt Frau Privat-Dozentin Dr. rer. nat. R. Deinzer für die Überlassung des Themas, die wissenschaftlich fundierte und geduldige Betreuung, sowie für die Korrektur der Arbeit.

Bei meinen Eltern Bozena und Edward Bach bedanke ich mich für ihre stete Sympathie und Unterstützung, ohne die vieles nicht möglich gewesen wäre.

Meinem Ehemann Dr. C. Vogel danke ich für die konstruktive Kritik und aufbauende Unterstützung in wichtigen Phasen dieser Promotionsarbeit.

Inhaltsverzeichnis

Seite

1. EINLEITUNG	4
2. METHODEN	10
2.1 PROBANDEN	10
2.2 QUASIEXPERIMENTELLE VARIABLE	11
2.2.1 ÄRZTLICHE VORPRÜFUNG	11
2.2.2 KONTROLLBEDINGUNGEN.....	11
2.3 ABHÄNGIGE VARIABLE: SPEICHEL-IGA	11
2.4 KONTROLLVARIABLEN	12
2.4.1 ERHOLUNGS-BELASTUNGS-FRAGEBOGEN	12
2.4.2 VISUELLE ANALOGSKALEN.....	13
2.4.3 MEDIKAMENTENEINNAHME	14
2.5 VERSUCHSABLAUF	14
2.5.1 VORBEHANDLUNG.....	14
2.5.2 UNTERSUCHUNGSABLAUF	14
2.6 STATISTISCHE DATENANALYSE.....	16
3. ERGEBNISSE	17
4. DISKUSSION.....	21
5. ZUSAMMENFASSUNG	25
6. LITERATUR.....	26
7. ANHANG.....	29

1. Einleitung

In den vergangenen Jahren gewinnt die Analyse von Immunglobulin A (IgA) in psychoimmunologischen Studien an Bedeutung. Vielfach untersucht wurde es in Studien zur Infektanfälligkeit. Die Auswirkungen psychischer Belastungen auf IgA wurden in diesem Zusammenhang ebenfalls vielfach dargestellt.

Ziel dieser Arbeit ist es, Zusammenhänge zwischen Stress und der Veränderung der Sekretion von Immunglobulin A (IgA) im Speichel zu analysieren. Dabei sollen scheinbar widersprüchliche Ergebnisse zu den Auswirkungen von Examensstress besonders betrachtet und geprüft werden. Die Frage, ob sich die Widersprüche auflösen lassen, wenn durch die Untersuchungsmethoden akute und mittelfristige Stresseffekte klar voneinander abgegrenzt werden können, steht dabei im Mittelpunkt.

Sekretorisches IgA wird auf allen Schleimhäuten des Menschen sezerniert und dient in erster Linie der Infektionsabwehr. Durch seine Lokalisation und die Eigenschaft, als Antikörper Antigene zu binden, ist es als „First line of defence“ (Mestecky & Russell, 1986) bei der Abwehr des Organismus gegen pathogene Keime zu betrachten. IgA interagiert mit ubiquitär vorkommenden Umwelt-Antigenen, und schützt im Zuge dessen den Organismus vor Infektionen. Über spezifische Bindungsstellen der Antikörper kommt es zur Ausbildung von Antigen-Antikörper-Komplexen. Diese Komplexe können dann von Makrophagen phagozytiert und intrazellulär mit Hilfe von Lysosomen verdaut werden.

In verschiedenen Studien konnte ein Zusammenhang zwischen Veränderungen der IgA-Sekretion im Speichel und dem Einfluss von Stress nachgewiesen werden. Eine große Anzahl der Studien deutet darauf hin, dass Stress eine Abnahme der IgA-Konzentration im Speichel provozieren kann (Deinzer & Schüller, 1998; Deinzer et al., 2000; Jemmott & Magloire, 1988; Mouton et al., 1989).

Andere Studien verzeichnen einen Anstieg der IgA-Sekretion im Speichel im Zusammenhang mit Stress (Bristow et al., 1996; Kugler et al., 1996; Zeier et al., 1996; Carroll et al., 1996; Evans et al., 1994; Sarid et al., 2001). Es ist davon auszugehen, dass sich diese entgegengesetzten Effekte durch unterschiedliche Stressoren, die in den verschiedenen Studien eine Rolle spielen, erklären lassen. Hierbei scheint insbesondere eine Unterscheidung zwischen kurzfristigen und mittelfristigen Stressoren von Bedeutung. Als kurzfristig werden dabei Stressoren verstanden, die weniger als 24 Stunden anhalten. Mittelfristige Stressoren dagegen sind solche, die über Tage und Wochen hinweg den Organismus belasten.

Mittelfristige Stressoren erfassen insbesondere die Studien, die die Auswirkungen von Examensstress analysieren (Deinzer & Schüller, 1998; Deinzer et al., 2000; Jemmott & Magloire, 1988; Mouton et al., 1989). Diese Studien verzeichnen eine Abnahme des im Speichel gemessenen IgA. Andere Studien dagegen (Bristow et al., 1996; Sarid et al., 2001; Kugler et al., 1996; Zeier et al., 1996) untersuchen bei Studenten, Fluglotsen und professionellen Fußballspielern die Effekte kurzfristiger Stressoren wie der Präsentation eines benoteten Referates (Bristow et al., 1996), zweier Prüfungssituationen im ersten Studiensemester (Sarid et al., 2001), einem Zweitligafußballspiel (Kugler et al., 1996), einem 30-minütigen gewaltdarstellenden Computerspiel (Carroll et al., 1996) oder einer 2-stündigen Phase hoher Arbeitsbelastung bei Fluglotsen (Zeier et al., 1996). Hier wird ein stressinduzierter Anstieg der Speichel IgA-Konzentration beobachtet.

Es liegen zwar weitere aktuelle Studien zum Thema Stress und IgA vor, die der Vollständigkeit entsprechend hier angeführt werden. Diese weisen jedoch erhebliche methodische Mängel auf, die die Interpretation der Ergebnisse erschweren. Die Studie von Bosch et al. (2001) untersucht in Laborversuchen (ein Gedächtnistest und ein Film über einen chirurgischen Eingriff) die akute Stresswirkung auf das IgA, die beiden Stressoren werden jedoch an keiner Stelle genauer definiert. Es wird weder über die Form des Gedächtnistest noch die Art der Operation berichtet.

Auch beschäftigt sich die Studie von Lowe et al. (2000) mit dem Thema IgA und Stress; in dieser fehlt aber eine Baseline und Kontrollgruppe, außerdem weist die Untersuchung eine nur geringe Stichprobengröße auf.

Andere Studien zum Thema IgA befassen eher mit körperlichem Stress als mit psychischen bzw. verwenden Stimuli, deren Stresshaftigkeit nicht eindeutig zu erkennen ist. Hierzu zählen die Studien von Carins et al. (2002), deren Probanden an einem Überlebenstraining teilnahmen, von Ring et al. (2000), die die IgA-Reaktion auf Zirkeltraining, Cold pressor Test und Lösen von Rechenaufgaben erfassen oder von Hucklebridge et al. (2000), dessen Probanden sich in bestimmte Gefühlslagen hineinversetzen sollen.

Methodisch fundierte Studien zu Stress und IgA zeigen demnach, dass mittelfristige Belastungen, wie Examensstress, eher mit einer Reduzierung der Speichel IgA-Konzentration einhergehen, während akuter Stress eine Steigerung bewirkt. Dieser Wahrnehmung widersprechen allerdings zwei Studien, die unabhängig voneinander eine Steigerung von IgA unter Examensstress beobachtet haben wollen.

An dieser Stelle sollen diese beiden Studien genauer unter dem Gesichtspunkt betrachtet werden, wann IgA-Messungen vorgenommen und wie diese interpretiert wurden. Ziel der vorliegenden Studie wird dann sein, Schlussfolgerungen, die sich aus der Diskussion dieser scheinbar widersprüchlichen Studien ergeben, einer empirischen Prüfung zuzuführen.

Die erste scheinbar widersprüchliche Studie von McClelland et al. (1985), wurde mit 46 Studenten durchgeführt. Dabei wurde die Speichel IgA-Konzentration zu drei Messzeitpunkten nach Ablegen einer Prüfung bestimmt: unmittelbar danach, 105 Minuten danach und einige Tage danach. Die einige Tage nach der Prüfung erhobenen Messungen der IgA-Konzentration wurden als Baseline definiert. In der anderen Studie wurden 28 Zahnmedizinstudenten untersucht (Bosch et al., 1996).

Hierbei gaben die Studenten eine erste Speichelprobe eine halbe Stunde vor einem schriftlichen Examen ab und eine zweite zwei Wochen später. Auch in diesem Fall wurden die IgA-Konzentrationen der deutlich nach der Belastung entnommenen Speichelproben als Baseline interpretiert. Zusätzlich wurden die Studenten aufgefordert 6 Wochen nach dem Examen eine erneute Probe abzugeben.

Beide Studien bestimmen damit die „Ausgangswerte“ *nach* der Belastung. Mit ihnen werden die während bzw. unmittelbar nach der Stressphase erhobenen Daten verglichen. Liegen diese höher als die sog. Ausgangswerte, so wird dies als Nachweis einer stressinduzierten Steigerung der IgA-Sekretion im Speichel interpretiert.

Unberücksichtigt bleibt dabei der Gedanke, dass zum Zeitpunkt der Erhebung dieser sog. Ausgangswerte noch Stresseffekte auf die IgA-Konzentration nachwirken können. Tatsächlich zeigen manche Studien, dass das IgA im Speichel nach einer Examensbelastung noch unter das Niveau der Belastungsphase sinkt und für einen Zeitraum von mindestens zwei Wochen auf diesem niedrigen Niveau bleibt (Deinzer & Schüller, 1998; Deinzer et al., 2000).

Erfasst man nun die „Ausgangswerte“ in dieser Phase der Stressnachwirkungen und verzichtet zusätzlich auf die Untersuchung einer Kontrollgruppe –wie in beiden Studien geschehen- so muss man tatsächlich zu der Überzeugung gelangen, dass der Stress selbst mit einer Erhöhung der IgA-Konzentration einhergegangen war. Tatsächlich bestätigen die Studien allerdings die von Deinzer & Schüller (1998) und Deinzer et al. (2000) berichteten Ergebnisse insoweit, als auch sie zeigen, dass der Speichel-IgA Spiegel erst nach dem Examen seinen niedrigsten Wert erreicht.

Allerdings kann aufgrund der Studien von Deinzer & Schüller (1998) und Deinzer et al. (2000) eine Erhöhung der IgA-Konzentration unter Examensstress nicht grundsätzlich ausgeschlossen werden, geht man davon aus, dass sich im Examensstress mittelfristige und akute Belastungen durchaus überlagern können. Dabei würden Vorbereitung und Antizipation des Examens eher die Kriterien einer mittelfristigen Belastung erfüllen, während die Prüfung selbst mehr den Charakter einer kurzfristigen Belastung hat.

Wie die anfangs geschilderten Befunde zeigen, scheint es für Studien zu Effekten von Stress auf den Immunparameter IgA wichtig, streng zwischen den Effekten mittelfristiger und akuter Belastung zu unterscheiden, da diese in unterschiedliche Richtungen deuten. Im Zuge einer Examensbelastung könnte dies bedeuten, dass tonisch eine Reduzierung der Speichel IgA-Konzentration zu beobachten ist, phasisch in unmittelbarer zeitlicher Nähe zur Prüfung aber ein Anstieg zu verzeichnen ist.

Abbildung 1 stellt einen solchen hypothetischen Verlauf graphisch dar:

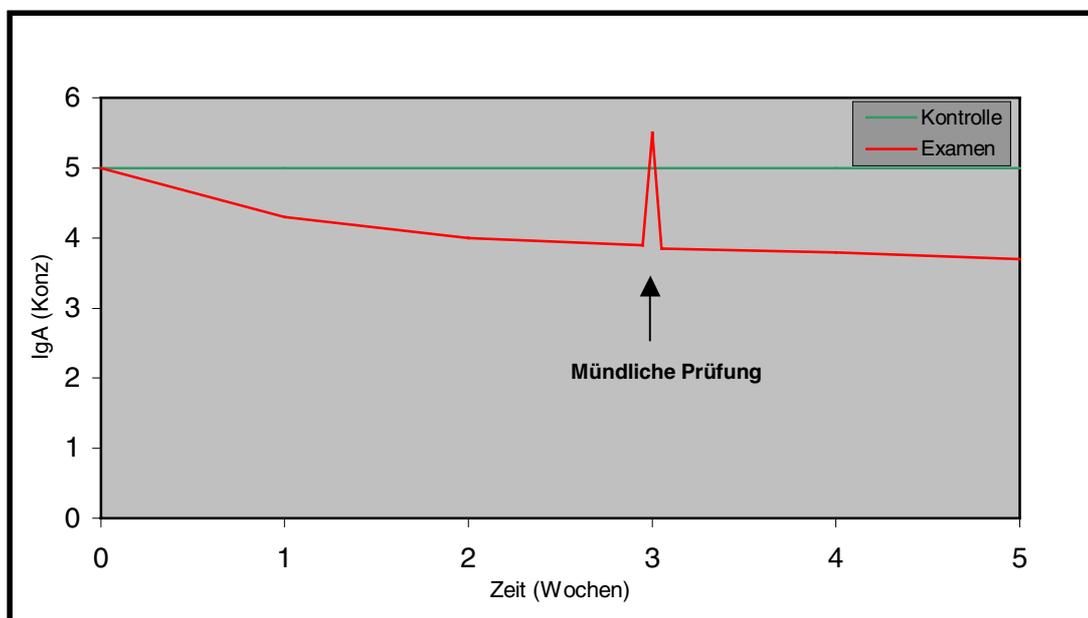


Abbildung 1: Hypothetischer Verlauf der Speichel-IgA-Konzentration vor, während und nach der Prüfung.

Aus dem Modell wird deutlich, dass man je nach Wahl der Messzeitpunkte eine Reduzierung oder Steigerung der IgA-Konzentration in der Examensgruppe feststellen könnte, selbst dann, wenn die Daten mit einer Kontrollgruppe verglichen werden oder *lege artis* die Ausgangswerte tatsächlich vor der Belastung erhoben werden würden. Das graphische Modell aus Abbildung 1 ist allerdings tatsächlich rein hypothetisch. Bisher existieren keine Daten, die den Nachweis tonischer Reduzierung und phasischer Steigerung der IgA-Konzentration im Speichel während einer Examensphase zu liefern suchen.

Dies will die vorliegende Studie nachholen, indem die Messzeitpunkte im Verlauf der Examensbelastung so gewählt werden, dass beide Effekte gemäss dem in der Graphik dargestellten Modell sichtbar werden müssten. Dabei wird der Verlauf erwartet, der dem graphisch skizzierten entspricht. Konkret sollen dabei folgende Hypothesen geprüft werden:

- 1) Die Examensbelastung geht im mittelfristigen Verlauf mit einer Reduzierung der Speichel IgA-Konzentration einher. Dies manifestiert sich in gegenüber der Kontrollgruppe reduzierten morgendlichen IgA-Konzentration in den Tagen unmittelbar vor und nach dem Examen, wobei gemäss der Ergebnisse früherer Studien größere Effektstärken für die Tage nach dem Examen zu erwarten sind.
- 2) Die Examensprüfung selbst wird begleitet von einem phasischen Speichel-IgA Anstieg, der sich aus erhöhten IgA-Konzentrationen unmittelbar nach der Prüfung gegenüber unmittelbar vor der Prüfung erfassten Werten ergibt. Ein entsprechender Verlauf lässt sich bei den Kontrollpersonen nicht nachweisen und kann daher bei den Examenskandidaten durch die akute Stresswirkung erklärt werden.

2. Methoden

2.1 Probanden

An dieser quasiexperimentellen Untersuchung nahmen 49 Medizinstudenten der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf teil.

N = 29 Probanden waren Teilnehmer der Ärztlichen Vorprüfung im Sommer 1998, während weitere 20 Probanden Medizinstudenten des 3. und 5. Semesters ohne Prüfungsbelastung, mit allen semesteradäquaten Scheinen (3. Semester), bzw. bestandener Ärztlicher Vorprüfung (5. Semester) waren.

Die Ausschlusskriterien für diese Studie waren:

- akute oder chronische Funktionsstörungen des Immunsystems
- Einnahme von Antibiotika oder immunsuppressiven Medikamenten

Hierbei handelt es sich um Faktoren, die das Immunsystem systemisch oder lokal modulieren können, was zu einer Veränderung der Speichel-IgA-Konzentration und dementsprechend zu einer Verzerrung der Untersuchungsergebnisse führen kann.

Alle an der Studie teilnehmenden Studenten wurden über die Untersuchungsbedingungen schriftlich und mündlich aufgeklärt. Für ihre Teilnahme erhielten die Probanden der Kontrollgruppe DM 40 und die Examenskandidaten DM 80 Aufwandsentschädigung und zusätzlich jeder eine Piccoloflasche Sekt. Die Examensgruppe wurde höher entschädigt, weil für diese der subjektive Aufwand der Studienteilnahme gleichzeitig zur Prüfungsvorbereitung größer war.

2.2 Quasiexperimentelle Variable

2.2.1 Ärztliche Vorprüfung

Die Ärztliche Vorprüfung lässt sich frühestens im 4. Semester des Studiums der Humanmedizin ablegen. Sie besteht aus einem schriftlichen und einem mündlichen Teil. Zunächst findet der schriftliche Teil an zwei aufeinanderfolgenden Tagen, jeweils vierstündig, statt. In dieser Zeit müssen die Studenten insgesamt 380 Multiple Choice-Fragen aus 6 Themengebieten beantworten. Die mündliche Prüfung folgt in der Regel eine bis fünf Wochen auf die schriftliche. Dabei werden der Zeitpunkt der Prüfung und die beiden Prüfungsfächer per Losverfahren ausgewählt und dem Prüfling 7 bis 10 Tage vorher mitgeteilt. Diese Prüfung findet mit bis zu drei anderen Studenten vor einem Ausschuss von zwei Prüfern statt.

2.2.2 Kontrollbedingung

Die Studenten der Kontrollgruppe legten in der vorlesungsfreien Zeit keine „große“ Prüfung im Sinne eines Examens ab. Manche von ihnen nutzten die Zeit, um für scheinrelevante Prüfungen zu lernen. Viele von ihnen konnten diese Zeit in Form von Ferien nutzen, um zu entspannen oder um etwas Geld für das bevorstehende Semester zu verdienen.

2.3 Abhängige Variable: Speichel-IgA

Zur späteren Bestimmung von Speichel-IgA entnahmen die Probanden Speichelproben mit Hilfe von Salivetten (Fa. Sarstedt, Nümbrecht).¹ Dabei handelt es sich um Watterollen, die in einem kleinen Plastikröhrchen einzeln verpackt sind und für die Entnahme von Speichel aus diesem herausgenommen werden.

Die Probanden wurden instruiert, den Probenaufnehmer (Watterolle) morgens, unmittelbar nach dem Aufwachen für exakt fünf Minuten unter die Zunge zu legen und die Salivette danach so schnell wie möglich, spätestens aber innerhalb von vier Stunden bei -18°C einzufrieren. Für eine im Rahmen dieser Studie durchgeführte weitere Untersuchung sollte täglich zusätzlich um 16 Uhr eine Speichelprobe wie oben beschrieben entnommen werden.

Die Salivetten wurden bis zur biochemischen Analyse bei dieser Temperatur gelagert.

Zudem wurden die Probanden angewiesen, vor der morgendlichen Probenentnahme nichts zu essen und zu trinken. Für die Speichelentnahme am Nachmittag sollten 15 Minuten Abstand zwischen der letzten Nahrungsaufnahme (auch Getränke) und der Probeentnahme eingehalten werden.

Zur Analyse des IgA-Spiegels wurden die Salivetten aufgetaut und dann für 10 Min. bei 3000 U/min zentrifugiert. Die Speichel-IgA Konzentration (mg/dl) wurde sodann nephelometrisch mit einem kommerziellen Analyse-Kit der Fa. Labor Diagnostica, Heiden, bestimmt.

2.4 Kontrollvariablen

2.4.1 Erholungs-Belastungs-Fragebogen

Mit Hilfe dieses Fragebogens sollte kontrolliert werden, ob und in wie weit der Stressor (Examen) als subjektive Belastung empfunden wird und ob sich die Untersuchungsgruppen hinsichtlich der empfundenen Beanspruchung unterscheiden.

Der Erholungs-Belastungs-Fragebogen (Kallus, 1985) erfasst in 12 Skalen potentiell belastende Ereignisse und deren subjektive Konsequenzen sowie potentiell erholsame Ereignisse und entsprechende Konsequenzen der vorausgegangenen drei Tage.

Dabei erheben sieben Skalen verschiedene Aspekte der Belastung (allgemeine Belastung, emotionale Belastung, soziale Spannung, ungelöste Konflikte, Übermüdung, Energielosigkeit und körperliche Beschwerden) und fünf Skalen Aspekte von Erholung (Erfolg, soziale Entspannung, körperliche Entspannung, allgemeine Erholung und erholsamer Schlaf), wobei der Erfolg nur indirekt diesem Bereich zuzuordnen ist. Das Verfahren basiert auf der Annahme, dass eine Kumulation von Belastung aus unterschiedlichen Lebensbereichen zumindest bei unzureichenden Erholungsmöglichkeiten zu einem veränderten psychophysischen Gesamtzustand führt.

Dieser Fragebogen wurde am ersten und letzten Tag des Probeentnahmezeitraums sowie auch am Tag der mündlichen Prüfung beantwortet.

2.4.2 Visuelle Analogskalen

Unmittelbar nach der mündlichen Prüfung wurden die Probanden gebeten, ihre psychische Belastung in den vergangenen drei Stunden in einem Fragebogen einzuschätzen. Dieses erfolgte mittels visueller Analogskalen. Es wurden neun Adjektive (angestrengt, gestresst, hilflos, entspannt, gedroht, angespannt, ausgeliefert, verärgert und verunsichert), die den subjektiven psychischen Zustand darstellen können, aufgelistet. Ein Adjektiv bezog auf den physischen Zustand (körperlich angestrengt). Diese Beurteilung sollte spontan, ohne langes Überlegen erfolgen.

Die Auswertung der visuellen Analogskalen ermöglicht durch Abmessen der von den Probanden angekreuzten Strecke eine Erfassung der subjektiv eingeschätzten akuten psychischen Belastung.

2.4.3 Medikamenteneinnahme

Die Probanden wurden zu Untersuchungsbeginn gebeten, auf die Einnahme von Medikamenten während der Untersuchung möglichst zu verzichten. Um die Einhaltung dieser Bedingung zu prüfen, wurden eventuelle Medikamenteneinnahmen täglich schriftlich erfasst.

2.5 Versuchsablauf

2.5.1 Vorbehandlung

Um vergleichbare Ausgangsbedingungen hinsichtlich der oralen Antigenbelastung durch mikrobielle Plaque zu erhalten, unterzogen sich alle Probanden zu Beginn der Studie einer professionellen Zahnreinigung. Für eine parallel zu dieser Arbeit durchgeführte Studie, deren Ziel es war, die Auswirkungen von Examensstress auf die Mundhygiene zu untersuchen, wurden die gleichen Probanden zum selben Zeitpunkt hinsichtlich ihres parodontalen Zustandes untersucht (Deinzer et al., 2001).

2.5.2 Untersuchungsablauf

Die Untersuchung war in drei Untersuchungsphasen unterteilt:

- Präphase: die vier letzten Tage vor dem mündlichen Examen
- Examenstag: Tag der mündlichen und somit letzten Examensprüfung
- Postphase: die vier ersten Tage nach der mündlichen Prüfung

Die Probanden waren instruiert worden, innerhalb dieser Untersuchungsphasen täglich eine Speichelprobe morgens unmittelbar nach dem Aufwachen mit Hilfe von Salivetten zu entnehmen. Am Examenstag sollte zusätzlich je unmittelbar vor und nach der Prüfung eine weitere Speichelprobe entnommen werden. Die Kontrollpersonen wurden in diesem Zusammenhang aufgefordert, zum Zeitpunkt des Prüfungsbeginns und exakt zwei Stunden später eine Speichelprobe zu entnehmen.

An den neun Untersuchungstagen gaben die Probanden in einem Fragebogen täglich schriftlich an, ob und ggf. welche Medikamente sie in welcher Dosierung eingenommen hatten.

Den Erholungs-Belastungs-Fragebogen beantworteten die Probanden am 1., 5. und 9. Untersuchungstag.

Aufwachen	IgA	IgA	IgA	IgA	IgA	IgA	IgA	IgA	IgA
					IgA1				
					IgA2				
Nachmittag	IgA	IgA	IgA	IgA	IgA	IgA	IgA	IgA	IgA
		Präphase					Postphase		
Untersuchungstag	1	2	3	4	5	6	7	8	9



mündl. Prüfung

Abbildung 2: Untersuchungsablauf. IgA: Zeitpunkt der Probenentnahme (Nachmittags erhobene Werte wurden für eine andere Studie verwendet). IgA1, IgA2: zusätzliche Entnahmezeitpunkte am Prüfungstag; IgA1: unmittelbar vor der Prüfung; IgA2: unmittelbar nach der Prüfung

2.6 Statistische Datenanalyse

Um Verzerrungen der Ergebnisse durch sogenannte Ausreißer zu vermeiden, wurden vor der Durchführung inferenzstatistischer Analysen solche Werte aus den Daten ausgeschlossen, die um mehr als zwei Standardabweichungen vom Mittelwert der Untersuchungsgruppe abwichen. Aus Gründen der Übersichtlichkeit und um Varianzanalysen mit singuläre Matrizen zu vermeiden, wurden für die inferenzstatistischen Analysen die morgens erhobenen IgA-Werte phasenweise (Präphase, Examenstag, Postphase) zu je einem Mittelwert zusammengefasst.

Im mittelfristigen Verlauf wurde eine Reduzierung des morgendlichen Speichel IgA-Spiegels erwartet, wobei mit größerer Effektstärke in der Postphase gerechnet wurde (Hypothese 1). Als Effektstärkemaß wird die Effektstärke d angegeben. Zur Prüfung dieser Hypothese wurden die Gruppenmittelwerte in der Prä- und Postphase jeweils mittels t-Tests für unabhängige Stichproben verglichen.

Im akuten Verlauf wurde ein Anstieg der IgA-Werte unmittelbar nach der Prüfung gegenüber den Werte vorher erwartet (Hypothese 2). Zur Prüfung dieser Hypothese wurde die Differenz der unmittelbar nach der Prüfung minus unmittelbar vor der Prüfung gemessenen IgA-Konzentration im Speichel ($IgA_2 - IgA_1$) ermittelt. Die mittleren Differenzen der Examensgruppe und der Kontrollgruppe wurden mittels t-Tests für unabhängige Stichproben verglichen.

Zu einer Annahme der Forschungshypothesen (Abnahme von IgA im mittelfristigen Verlauf; Anstieg im akuten Verlauf) sollte es dann kommen, wenn zumindest der Gruppenvergleich für die Postphase und der Gruppenvergleich für die Differenz ein Signifikanzniveau von 5% unterschritten.

3. Ergebnisse

Zum Abschluss der Studie lagen von $n=38$ Probanden, davon 17 Kontrollpersonen und 21 Examenskandidaten, auswertbare Speichelproben vor. Bei zwei Probanden fehlten Werte an einzelnen Tagen der Studie. Neun Probanden galten als Ausreißer, da ihre Werte mehr als zwei Standardabweichungen vom Mittelwert abwichen. 4 Kontrollpersonen und 2 Examenskandidaten gaben mindestens einmal im Studienverlauf an, ASS oder Paracetamol eingenommen zu haben. Da die Werte dieser Probanden nicht deutlich außerhalb ihrer Gruppen lagen und für diese Substanzen keine Wirkung auf Speichel-IgA bekannt ist, verblieben die Daten der Probanden in der Analyse.

Im Prüfungszeitraum unterschieden sich die Examenskandidaten von den Kontrollpersonen in den meisten der vom EBF erfassten Skalen deutlich (s. Abb. 3). Effektstärken von $d>1$ zeigen sich 4 Tage vor der Prüfung bezüglich der allgemeinen und emotionalen Belastung wie auch bezüglich ungelöster Konflikte und der allgemeinen Erholung und am Examenstag selbst bezüglich der allgemeinen und emotionalen Belastung sowie hinsichtlich der sozialen und körperlichen Entspannung. Vier Tage nach dem Examen waren diese Gruppenunterschiede verschwunden oder hatten sich sogar verändert in Richtung geringerer Belastung und größerer Erholung bei den Examenskandidaten gegenüber den Kontrollen; dabei erreichten die Gruppenunterschiede bezüglich ungelöster Konflikte und des erholsamen Schlafs mittlere Effektstärken. Hinsichtlich der akuten Belastung durch das Examen selbst zeigten sich deutlich Gruppenunterschiede in Richtung erhöhter Belastung bei den Examenskandidaten bei den meisten Visuellen Analogskalen (Abb. 4). Die Effektstärken lagen dabei bei allen Items außer ‚verärgert‘ und ‚körperlich belastet‘ bei $d>1$.

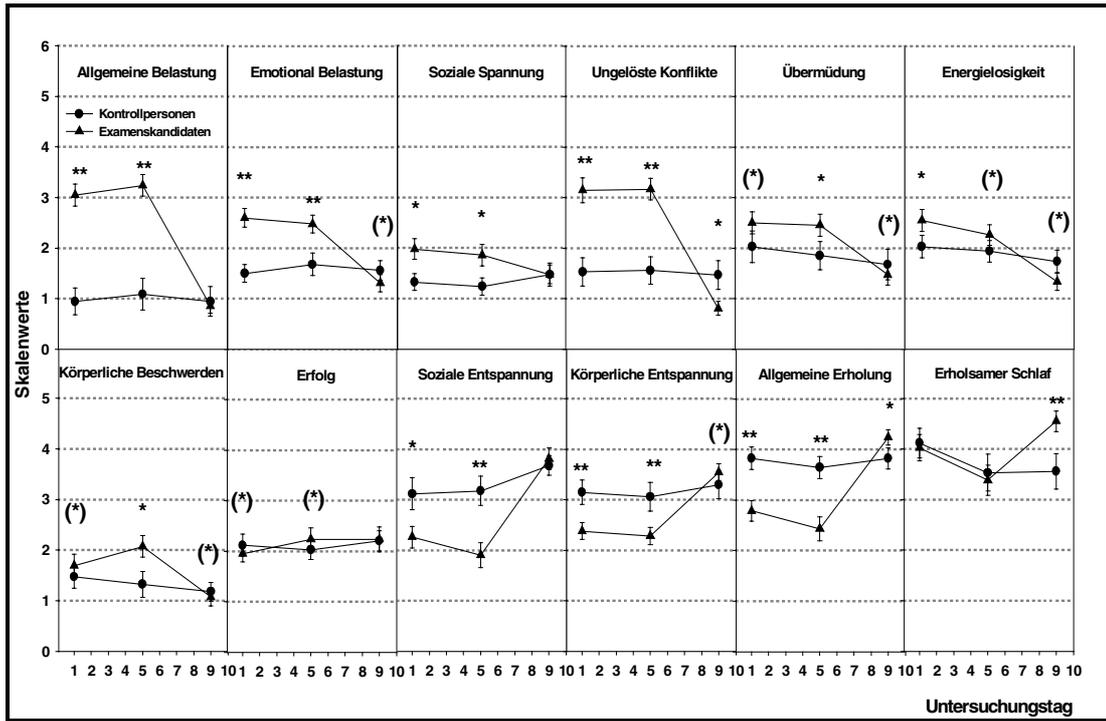


Abbildung 3: Erholungs-Belastungs-Fragebogen im Untersuchungszeitraum. Mittlere Skalenwerte und Standardfehler des Mittelwerts. Effektstärken: (*) = $0,2 < d < 0,5$; * = $0,5 < d < 0,8$; ** = $d > 0,8$

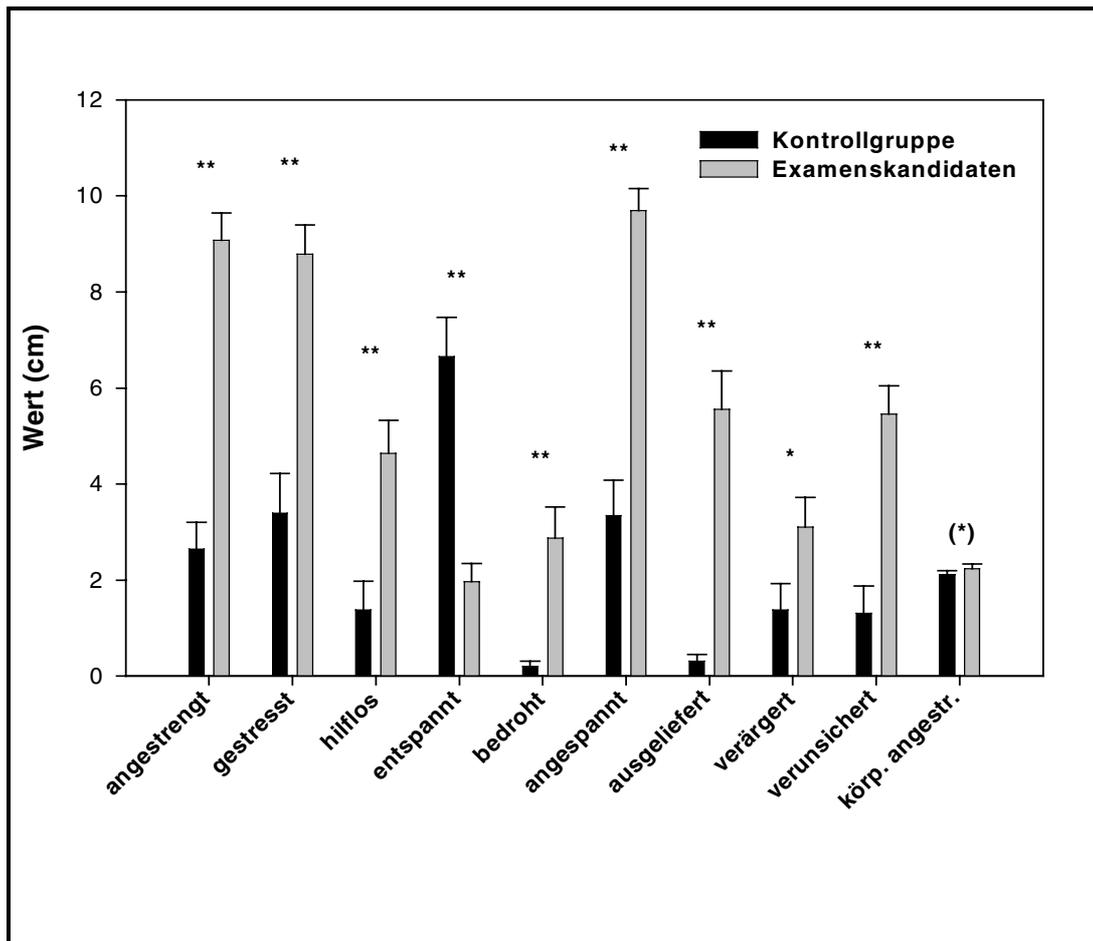


Abbildung 4: Visuelle Analogskalen am Tag der mündlichen Prüfung. Mittlere Skalenwerte und Standardfehler des Mittelwerts. Effektstärken: (*)= 0,2<d<0,5; *= 0,5<d<0,8; ** = d>0,8

Die IgA-Konzentration im mittelfristigen Verlauf zeigt Abbildung 5, im akuten Verlauf Abbildung 6. Hinsichtlich Hypothese 1 zeigt sich hier eine signifikante Reduzierung der IgA-Konzentration bei den Examenskandidaten gegenüber den Kontrollen in der Postphase (Mittelwert (mg/dl) \pm Standardabweichung in Examensgruppe: 211.85 \pm 156.27(mg/dl); Kontrollgruppe: 326.51 \pm 220.42(mg/dl); d=0,61; t(36)=1.87; p=0.0345), aber nicht in der Präphase (Examen:303.88 \pm 219.93(mg/dl); Kontrolle: 333,57 \pm 243,19(mg/dl); d=0,13; t(36)=0,40; p=0,35).

Hinsichtlich der mittleren Differenz der Werte unmittelbar nach und unmittelbar vor der Prüfung (Hypothese 2) unterschieden sich die Gruppen nicht signifikant (Examen: -2.45 \pm 30,48(mg/dl); Kontrolle: -12,42 \pm 76,74(mg/dl); d=0,16; t(20.01)=0.51; p=0.31, t-Test für ungleiche Varianzen).

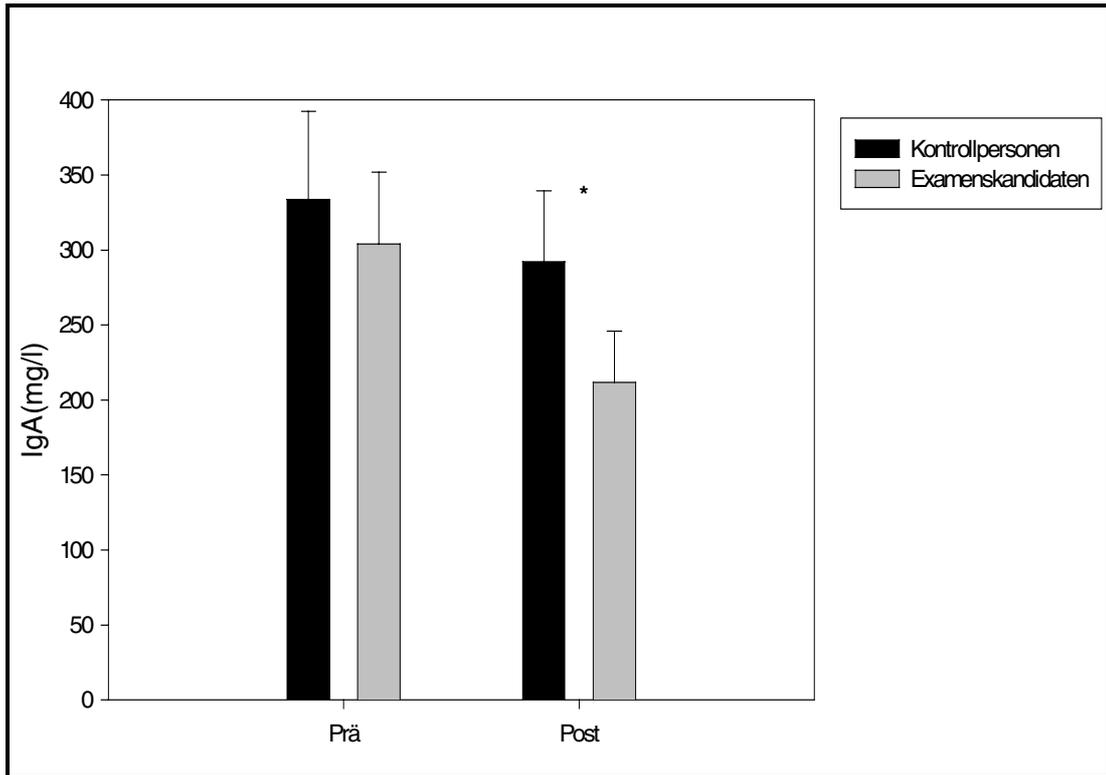


Abbildung 5: IgA-Konzentration der einzelnen Untersuchungsphasen im mittelfristigen Verlauf. Mittlere Skalenwerte und Standardfehler des Mittelwerts. Effektstärken: (*) = $0,2 < d < 0,5$; * = $0,5 < d < 0,8$; ** = $d > 0,8$

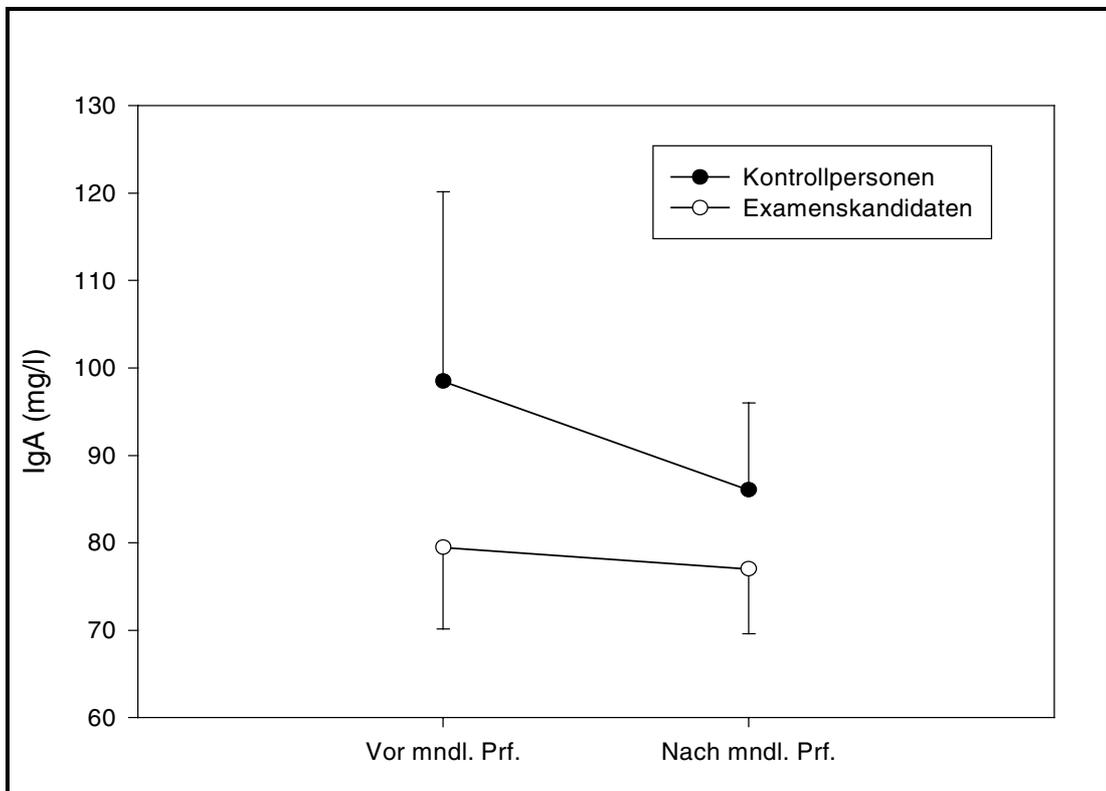


Abbildung 6: IgA-Konzentration am Tag der mündlichen Prüfung. Mittlere Skalenwerte und Standardfehler des Mittelwerts

4. Diskussion

Das IgA im Speichel ist im Zusammenhang mit den Auswirkungen psychischer Belastungen bei unterschiedlichen psychischen Stressoren vielfach untersucht worden. Die bisher beobachteten Zusammenhänge zu Stress sind widersprüchlich, vielleicht auch deshalb, weil das methodische Vorgehen in den verschiedenen Studien sehr unterschiedlich war. Die Studien von McClelland et al. (1985) und Bosch et al. (1996), welche beide ‚Ausgangswerte‘ nach der Belastung erheben und keine Kontrollgruppen haben, kamen zu scheinbar widersprüchlichen Ergebnissen im Vergleich zu anderen Studien. Diese beiden Studien führten zu der Überlegung, im Studiendesign auf eine klare Abgrenzung von akutem und mittelfristigem Stress zu achten. Eine mögliche Überlagerung mittelfristiger Belastungseffekte durch akute Stresswirkung sollte in dieser Studie mittels einer genaueren Erfassung von akuten und mittelfristigen Stresseffekten erfasst werden.

Im Rahmen dieser Studie konnte neben einer subjektiven mittelfristigen Belastung der Examenskandidaten im Untersuchungszeitraum auch eine zusätzliche akute psychische Beanspruchung am eigentlichen Prüfungstag in den Fragebogenwerten nachgewiesen werden. Bezüglich IgA wurde ein signifikanter Abfall nach Belastungsende beobachtet, der die Ergebnisse vorheriger Studien bestätigt (Deinzer & Schüller, 1998; Deinzer et al., 2000). Am Prüfungstag selbst fallen die IgA-Konzentrationen –der üblichen zirkadianen Rhythmik folgend (Hucklebridge et al., 1998) - ab. Dieser Abfall fällt, hypothesenkonform, in der Examensgruppe geringer aus als in der Kontrollgruppe. Die Effektstärke war hierbei mit $d=0.16$ allerdings außerordentlich klein, wodurch dieser Gruppenunterschied das angestrebte Signifikanzniveau nicht erreichte.

Damit bestätigt diese Studie die erste Untersuchungshypothese, nach der eine Reduktion der IgA-Konzentration im Zusammenhang mit einer mittelfristigen Examensbelastung erwartet wird. Dagegen kann die zweite Hypothese, nach der ein Anstieg der IgA-Konzentration unmittelbar nach der Prüfung im Vergleich zu unmittelbar vor der Prüfung erwartet wird, nicht angenommen werden.

Dabei stellt sich allerdings die Frage, inwieweit dieses Resultat von versuchsplanerischen Faktoren abhängt, die in zukünftigen Studien beeinflusst werden könnten. Insbesondere sollte die hohe Varianz der IgA-Werte in dieser Untersuchung durch geeignete Kontrollmaßnahmen erheblich eingeschränkt werden. Hauptquelle dieser Variation scheinen a) die unterschiedlichen Prüfungszeitpunkte der Examenskandidaten (etwa je die Hälfte wurde vormittags, ab 8:30 Uhr und mittags, ab 12:30 geprüft) und b) mögliche unterschiedliche relative Zeitpunkt der Probenentnahme in der individuellen zirkadianen Rhythmik von Examenskandidaten und Kontrollpersonen, die dadurch entstanden sein könnten, dass der Zeitabstand zwischen Aufwachzeitpunkt und Probenentnahme vor der Prüfung bei den Kontrollpersonen eher kürzer war als bei den Examenskandidaten. Unter Berücksichtigung dieser Gesichtspunkte sollten zukünftige Studien auf einen Prüfungszeitpunkt (vormittags *oder* mittags) fokussieren und den Aufwachzeitpunkt am Examenstag kontrollieren. Aber auch andere Faktoren tragen zur unsystematischen Variation der Daten bei. Während bei den Kontrollpersonen exakt zwei Stunden zwischen den beiden Speichelproben vor und nach der Prüfung liegen, ist dieses aufgrund der unterschiedlichen Prüfungslänge bei den Examenskandidaten nicht gewährleistet. Es ist zudem fraglich, ob alle Prüfungskandidaten unmittelbar nach der Prüfung eine Speichelprobe entnommen haben, oder ob sie sich zunächst von der Prüfung erholten und erst kurze Zeit später die gewünschte Speichelprobe entnahmen. Eine Möglichkeit zur Reduzierung dieser Variation wäre, die Kontrollpersonen aufzufordern, von Beginn bis Ende der Prüfung in der Nähe der Prüfungsstätte zu bleiben und zeitgleich die Speichelproben mit den Examenskandidaten unmittelbar vor und nach der Prüfung zu entnehmen.

Angeht diese versuchsplanerischen Verbesserungsmöglichkeiten erlaubt diese Studie keine eindeutige Aussage darüber, ob ein akuter Stresseffekt auf IgA nicht nachgewiesen werden konnte, weil er nicht vorlag oder weil er sich durch methodische Mängel nicht klar herauskristalisieren ließ. Allerdings scheint zumindest denkbar, dass aufgrund der Effekte der mittelfristigen Belastung eine Auslenkung von IgA durch akuten Stress gar nicht mehr möglich war. Dies ließe sich in Laborstudien prüfen, in denen Kontrollpersonen und Examenskandidaten während der Examensphase einem akuten Laborstress vs. einer Kontrollbedingung ausgesetzt werden. Hierdurch könnte gezeigt werden, in wie weit der Organismus unter mittelfristiger Belastung anders auf zusätzliche akute Belastung reagiert als ohne mittelfristige Belastung.

Diese Studie konnte die Ergebnisse bereits vorliegender Untersuchungen zu Poststresseffekten bestätigen. Der Akutstress konnte wenn, dann nur sehr schwache Effekte beim IgA bewirken. In zukünftigen Untersuchungen sollte geprüft werden, ob sich unter modifizierten Bedingungen stärkere Effekte aufzeigen lassen. Dabei sollte im Studiendesign insbesondere das methodische Vorgehen in Hinblick auf die Reduktion unsystematischer Variationen im Vordergrund stehen. Allerdings ist schon jetzt unwahrscheinlich, dass die Widersprüchlichkeit der Studien von McClelland et al. (1985) und Bosch et al. (1996) gegenüber anderen Studien durch Überlagerung von akuten Stresseffekten erklärbar sind. Diese hätten sonst bereits im Rahmen der vorliegenden Untersuchung erkannt werden müssen, die in der Anwendung experimenteller Kontrolltechniken zur Reduktion der Fehlervarianz nicht hinter denen von McClelland et al. (1985) und Bosch et al. (1996) zurückstand.

Zusammenfassend bestätigt die vorliegende Studie ein wesentliches Ergebnis vorangegangener Studien, nämlich dass mittelfristiger Stress mit einer Reduzierung von Speichel-IgA einhergeht und diese Reduzierung ihre größte Auslenkung nicht während der Belastung sondern danach erfährt. Unklar bleibt, ob ein akuter Stress während einer solchen mittelfristigen Belastung eine relative Steigerung von IgA bewirkt. In der vorgelegten Studie ist ein solcher Effekt nicht eindeutig erkennbar, was aber auch auf die hohe Fehlervarianz der IgA-Werte zurückzuführen sein kann. Zukünftige Studien sollten daher ein besonderes Augenmerk darauf legen, diese Fehlervarianz zu reduzieren.

5. Zusammenfassung

Diese Studie dient dem Ziel, Zusammenhänge zwischen Stress und der Veränderung der Sekretion von Immunglobulin A im Speichel darzustellen. Insbesondere widersprüchliche Ergebnisse bisheriger Studien zu diesem Thema und die Auflösung der Widersprüche durch eine klare Abgrenzung akuter und mittelfristiger Stresseffekte sollen im Vordergrund stehen. Es wurden bei Examenskandidaten und einer Kontrollgruppe vom vierten Tag vor der ärztlichen Vorprüfung bis zum vierten Tag danach täglich Speichelproben zur Bestimmung von Immunglobulin A genommen. Zusätzlich wurden am Examenstag unmittelbar vor und nach der Prüfung jeweils eine Speichelprobe entnommen, um den akuten Stresseffekt besser zu erfassen.

Aus vorherigen Studien war zu vermuten, dass sich bei den Examenskandidaten unter der Prüfungsbelastung eine Reduktion von IgA einstellen würde. Der Prüfungstag selbst sollte dabei zu einem relativen Anstieg der IgA-Werte führen.

Die Daten der Examenskandidaten zeigen im Prüfungszeitraum eine signifikante Reduzierung der IgA-Konzentration gegenüber den Kontrollen in der Postphase. Ein signifikanter Anstieg der Werte im Vergleich vor und nach der mündlichen Prüfung, konnte nicht beobachtet werden.

Die Reduzierung der IgA-Konzentration bestätigte die Ergebnisse anderer Studien. Der erwartete relative Anstieg der IgA-Werte unmittelbar nach der Prüfung kann insbesondere auf die hohe Fehlervarianz der IgA-Werte zurückgeführt werden. Demnach sollte der Schwerpunkt in zukünftigen Studien auf der Verminderung der Fehlervarianz liegen, um mögliche akuten Effekte besser verdeutlichen zu können.

6. Literatuur

Bosch JA, Brand HS, Ligtenberg TJM, Bermond B, Hoogstraten J, Amerongen AV: Psychological stress and a determinant of protein levels and salivary-induced aggregation of streptococcus gordonii in human whole saliva.

Psychosomatic Medicine 58: 374-382, 1996

Bosch JA, de Geus EJ, Kelder A, Veerman EC, Hoogstraten J, Amerongen AV: Differential effects of active versus passive coping on secretory immunity.

Psychophysiology 38(5): 836-846, 2001

Bristow M, Hucklebridge FH, Clow A, Evans PD: Modulation of secretory immunoglobulin A in saliva in relation to an acute episode of stress and arousal.

Journal of Psychophysiology 11: 248-255, 1997

Carins J, Booth C: Salivary immunoglobulin A as a marker of stress during strenuous physical training.

Aviation Space and Environmental Medicine 73 : 1203-1207, 2002

Carroll D, Ring C, Shimplon J, Evans P, Willemsen G, Hucklebridge F: Secretory immunoglobulin A and cardiovascular responses to acute psychological challenge.

International Journal of Behavioral Medicine 3: 266-279 , 1996

Deinzer R, Schüller N: Dynamics of stress-related decrease of salivary immunoglobulin A (sIgA): Relationship to symptoms of the common cold and studying behavior.

Behavioral Medicine 23: 161-169, 1998

Deinzer R, Kleineidam C, Stiller-Winkler R, Idel H, Bachg D:
Prolonged reduction of salivary immunoglobulin A (sIgA) after a major
academic exam.

International Journal of Psychophysiology 37: 219-232, 2000

Deinzer R, Hilpert D, Bach K, Schawacht M, Herforth A: Effects of academic
stress on oral hygiene - a potential link between stress and plaque-
associated disease.

Journal of Clinical Periodontology 28: 459-464, 2001

Evans P, Bristow M, Hucklebridge F, Clow A, Pang FY: Stress, arousal,
cortisol and secretory immunoglobulin A in students undergoing assessment.
British Journal of Clinical Psychology 33: 575-576, 1994

Hucklebridge F, Clow A, Evans P: The relationship between salivary secretory
immunoglobulin A and cortisol: neuroendocrine response to awaking and the
diurnal cycle.

International Journal of Psychophysiology 31: 69-76, 1998

Hucklebridge F, Lambert S, Clow A, Warburton DM, Evans PD, Sherwood N:
Modulation of secretory immunoglobulin A in saliva; response to
manipulation of mood.

Biological Psychology 53: 25-35, 2000

Jemmott JB, Magloire K: Academic stress, social support, and secretory
immunoglobulin A.

Journal of Personality and Social Psychology 55(5): 803-810, 1988

Kallus KW Erholungs-Belastungs-Fragebogen (EBF). Lisse, Swets &
Zeitlinger, 1995

Kugler J, Reintjes F, Tewes V, Schedlowski M: Competition stress in soccer coaches increases salivary immunoglobulin A and salivary cortisol concentrations.

Journal of Sports Medicine and Physical Fitness 36: 117-120, 1996

Lowe G, Urquhart J, Greenman J : Academic stress and secretory immunoglobulin A.

Psychological Reports 87: 721-722, 2000

McClelland DC, Ross G, Patel V: The effect of academic examination on salivary norepinephrine and immunoglobulin levels.

Journal of Human Stress: 52-59, 1985

Mestecky J, Russell MW, Jackson S, Brown TA: The human IgA system: A reassessment.

Clinical Immunology and Immunopathology 40: 105-114, 1986

Mouton C, Fillion L, Tawadros E, Tessier R : Salivary IgA is a weak stress marker.

Behavioral Medicine Winter: 179-185, 1989

Ring C, Harrison LK, Winzer A, Carroll D, Drayson M, Kendall M: Secretory immunoglobulin A and cardiovascular reactions to mental arithmetic, cold pressor, and exercise: Effects of alpha-adrenergic blockade.

Psychophysiology 37: 634-643, 2000

Sarid O, Anson O, Yaari A, Margalith M: Epstein-Barr Virus specific salivary antibodies as related to stress caused by examinations.

Journal of Medical Virology 64: 149-156, 2001

Zeier H, Brauchli P, Joller-Jemelka HI: Effects of work on immunoglobulin A and cortisol in air traffic controllers.

Biological Psychology 42: 413-423, 1996

Nachfolgend finden Sie eine Liste mit Eigenschaftsworten. Gehen Sie diese Liste bitte Zeile für Zeile durch und kreuzen Sie auf der Linie an, inwieweit die jeweilige Aussage auf Ihr Befinden *während der vergangenen drei Stunden* zutrifft.

Beispiel:

Während der vergangenen drei Stunden fühlte ich mich müde überhaupt nicht _____ / _____ äußerst

Bitte antworten Sie spontan, ohne lange zu überlegen!

Während der vergangenen drei Stunden fühlte ich mich...

- 1.) **angestrengt**
 überhaupt
 nicht _____ äußerst

- 2.) **gestresst**
 überhaupt
 nicht _____ äußerst

- 3.) **hilflös**
 überhaupt
 nicht _____ äußerst

- 4.) **entspannt**
 überhaupt
 nicht _____ äußerst

- 5.) **bedroht**
 überhaupt
 nicht _____ äußerst

- 6.) **angespannt**
 überhaupt
 nicht _____ äußerst

- 7.) **ausgeliefert**
 überhaupt
 nicht _____ äußerst

- 8.) **verärgert**
 überhaupt
 nicht _____ äußerst

- 9.) **verunsichert**
 überhaupt
 nicht _____ äußerst

- 10.) **Körperlich angestrengt**
 überhaupt
 nicht _____ äußerst

Vogel Katharina, geb. Bach

verheiratet, ein Kind

geboren am 20. März 1973 in Bialystok/Polen

Schulische Ausbildung

1980 - 1981

1981 - 1984

Grundschule Swidnik/Polen

Grundschule Meigen - Solingen

1984 - 1993

August-Dicke-Gymnasium - Solingen

Abschluß: Abitur

Studium

1993/94

Beginn des Studiums der Humanmedizin an der
Heinrich - Heine Universität Düsseldorf

1994/95

Wechsel des Studiums der Humanmedizin zum
Studium der Zahnmedizin an der Heinrich-Heine
Universität

Oktober 1995

naturwissenschaftliche Vorprüfung

Oktober 1997

Zahnärztliche Vorprüfung

Juni 2000

Abschluss des Studiums mit dem
Staatsexamen

Juni 2000 - April 2001

Wissenschaftliche Assistentin in der Abteilung
für Zahnärztliche Chirurgie und Aufnahme bei
Prof. Dr. J. Becker an der Westdeutschen
Kieferklinik an der Heinrich-Heine-Universität
Düsseldorf

September 2001- heute

Zahnärztliche Tätigkeit in der Praxis
von Zahnärztin A. Bach in Solingen

Überlagerung der Effekte von akutem und mittelfristigem Stress auf Immunglobulin A im Speichel

Katharina Vogel

5. Zusammenfassung

Diese Studie dient dem Ziel, Zusammenhänge zwischen Stress und der Veränderung der Sekretion von Immunglobulin A im Speichel darzustellen. Insbesondere widersprüchliche Ergebnisse bisheriger Studien zu diesem Thema und die Auflösung der Widersprüche durch eine klare Abgrenzung akuter und mittelfristiger Stresseffekte sollen im Vordergrund stehen. Es wurden bei Examenskandidaten und einer Kontrollgruppe vom vierten Tag vor der ärztlichen Vorprüfung bis zum vierten Tag danach täglich Speichelproben zur Bestimmung von Immunglobulin A genommen. Zusätzlich wurden am Examenstag unmittelbar vor und nach der Prüfung jeweils eine Speichelprobe entnommen, um den akuten Stresseffekt besser zu erfassen.

Aus vorherigen Studien war zu vermuten, dass sich bei den Examenskandidaten unter der Prüfungsbelastung eine Reduktion von IgA einstellen würde. Der Prüfungstag selbst sollte dabei zu einem relativen Anstieg der IgA-Werte führen.

Die Daten der Examenskandidaten zeigen im Prüfungszeitraum eine signifikante Reduzierung der IgA-Konzentration gegenüber den Kontrollen in der Postphase. Ein signifikanter Anstieg der Werte im Vergleich vor und nach der mündlichen Prüfung, konnte nicht beobachtet werden.

Die Reduzierung der IgA-Konzentration bestätigte die Ergebnisse anderer Studien. Der erwartete relative Anstieg der IgA-Werte unmittelbar nach der Prüfung kann insbesondere auf die hohe Fehlervarianz der IgA-Werte zurückgeführt werden. Demnach sollte der Schwerpunkt in zukünftigen Studien auf der Verminderung der Fehlervarianz liegen, um mögliche akute Effekte besser verdeutlichen zu können.