

# **Der Effekt von osteopathischen Behandlungen auf das Tagesprofil des Speichelcortisols**

Eine Pilotstudie

## **MASTER - THESIS**

zur Erlangung des akademischen Grades

**Master of Science**

**im Universitätslehrgang Osteopathie**

vorgelegt von

**Ulrike Eppler-Hämmerli**

Matr. Nr.:1477759

**Department für Gesundheitswissenschaften, Medizin und Forschung**

an der Donau-Universität Krems

Betreuerin 1: Mag. Dr. Astrid Grant Hay

Betreuerin 2: Katharina Wimmer, Msc

Statistik: Dr. Gebhard Woisetschläger



22.10.2018

## EIDESSTATTLICHE ERKLÄRUNG

Ich, Ulrike Eppler-Hämmerli, geboren am 21.04.1970, in Chur (CH) erkläre,

1. dass ich meine Master Thesis selbständig verfasst, andere als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel nicht benutzt und mich auch sonst keiner unerlaubten Hilfen bedient habe,
2. dass ich meine Master Thesis bisher weder im In- noch im Ausland in irgendeiner Form als Prüfungsarbeit vorgelegt habe,
3. dass ich, falls die Master Thesis mein Unternehmen oder einen externen Kooperationspartner betrifft, meinen Arbeitgeber über Titel, Form und Inhalt der Master Thesis unterrichtet und sein Einverständnis eingeholt habe.

## DANKSAGUNG

Tun zu können, was man gerne tut,  
bedeutet Freiheit.

Das gerne zu tun, was man tut,  
bedeutet Glück.

Henry David Thoreau (1817-1862)

US-Schriftsteller, Philosoph und Naturalist

Ich danke allen, die mich auf meinem privaten und beruflichen Weg bis heute begleitet haben.

## ABSTRACT

**Hintergrund:** Speichelcortisol gilt als valider Messparameter für Stress und wird zunehmend in der Stressforschung eingesetzt.

**Ziel:** Beurteilung des Effekts von drei osteopathischen Black-Box-Behandlungen innerhalb von sechs Wochen auf das Tagesprofil des Speichelcortisols bei chronisch gestressten, ansonsten gesunden Erwachsenen.

**Studiendesign:** Pilotstudie im within-subject-Design

**Methoden:** Messung des Cortisoltagesprofils zu drei Zeitpunkten (zu Beginn, nach einer behandlungsfreien Phase und nach einer anschließenden Interventionsphase von je sechs Wochen). Die VAS wird zur Beurteilung des subjektiven Stressempfindens zu denselben Zeitpunkten eingesetzt.

**Ergebnisse:** Drei osteopathische Black-Box-Behandlungen innerhalb sechs Wochen können bei chronisch gestressten, ansonsten gesunden Erwachsenen, die Speichelcortisolkonzentration im Tagesprofil und das subjektive Stressempfinden nicht signifikant beeinflussen. Nach der Interventionsphase konnte eine leichte Tendenz zu verringerten Werten beider Messparameter beobachtet werden.

**Diskussion:** Die Ergebnisse der Studie führen zum Schluss, dass osteopathische Black-Box-Behandlungen kein adäquates Mittel darstellen, um das Tagesprofil des Speichelcortisols zu beeinflussen. Obwohl das Speichelcortisol als valider Messparameter bei Stress gilt, konnte kein Zusammenhang zum subjektiven Stressempfinden nachgewiesen werden und es stellt sich die Frage, ob ein anderer Parameter dafür geeigneter wäre. Der gewählte Zeitraum der Behandlungs- und behandlungsfreien Phase lässt bei den Cortisolwerten Verzerrungen zu, was zu vermeiden wäre.

**Schlussfolgerung:** Drei osteopathische Black-Box-Behandlungen genügen nicht, um das Stresslevel bei gestressten, ansonsten gesunden Erwachsenen zu reduzieren. Diese Pilotstudie kann als Grundlage zu weiterführenden Forschungen dienen.

**Schlüsselwörter:** Stress – Osteopathie - Speichelcortisol - Tagesprofil

## ABSTRACT

**Background:** Salivary cortisol is considered to be a valid parameter for stress and will be used more and more in stress research.

**Aim:** Evaluation of the influence of three osteopathic black-box-treatments within a six-week period on the diurnal profile of salivary cortisol in chronically stressed, but healthy adults.

**Study design:** Pilot study with a within-subject design.

**Methods:** Measurement of the diurnal profile of salivary cortisol at three data points (at the beginning of the study, after a six-week phase of no intervention and after a subsequent six-week phase of treatment). A VAS was used at the same data points to evaluate the subjective stress perception.

**Results:** Three osteopathic black-box-treatments within six weeks do not significantly influence the salivary cortisol concentration and the subjective stress perception in chronically stressed, but healthy adults. After the treatment phase, a slight tendency towards reduction of both parameters was observed.

**Discussion:** The conclusion from the study results is that osteopathic black-box-treatments are not an adequate instrument to influence the diurnal profile of salivary cortisol. Although salivary cortisol is considered to be a valid parameter for stress, a relation to the subjective stress perception could not be verified and the question is whether another parameter would be more appropriate. The chosen duration of the treatment and no-intervention phases is a potential source of bias, which should be avoided.

**Conclusion:** Three osteopathic black-box-treatments are not sufficient to reduce the stress level in stressed, but healthy adults. This pilot study can serve as basis for further research.

**Keywords:** stress –osteopathy - salivary cortisol - diurnal profile

## INHALTSVERZEICHNIS

1. Einleitung .....	4
2. Theoretischer Hintergrund .....	7
2.1. Stress.....	7
2.1.1. Was ist Stress .....	7
2.1.2. Ablauf einer normalen Stressreaktion .....	8
2.1.3. Dauerstress und seine Folgen .....	9
2.2. Cortisol.....	10
2.2.1. Definition .....	10
2.2.2. Produktion.....	10
2.2.3. Regulationsmechanismus.....	13
2.2.4. Physiologie und Pathophysiologie .....	15
2.2.4.1.Wirkung auf den Stoffwechsel.....	17
2.2.4.2.Wirkung auf das Herz-Kreislauf-System .....	18
2.2.4.3.Wirkung auf das Immunsystem und die Entzündungsreaktion .....	18
2.2.4.4.Wirkung auf das Bindegewebe .....	19
2.2.4.5.Wirkung auf das Zentralnervensystem (ZNS) und die Psyche .....	19
2.3. Cortisol und Stress.....	20
2.4. Diagnostik .....	22
2.5. Osteopathie und Cortisol .....	22
2.5.1. Aktueller Stand der osteopathischen Forschung .....	22
2.5.2. Cortisol und die Nebennieren in der osteopathischen Praxis .....	24
3. Empirischer Teil .....	27
3.1. Forschungsfragen und Hypothesen.....	27
3.1.1. Forschungsfragen .....	27
3.1.2. Hypothesen .....	27
3.2. Studiendesign .....	28
3.3. Stichprobenbeschreibung .....	28
3.3.1. Einschlusskriterien .....	28
3.3.2. Ausschlusskriterien .....	29
3.3.3. Stichprobengrösse .....	30
3.3.4. Geschlechts- und Altersverteilung .....	32
3.4. Zielparameter.....	34
3.4.1. Primärer Zielparameter .....	34

3.4.2. Sekundärer Zielparameter .....	34
3.5. Messinstrumente .....	35
3.5.1. Cortisoltagesprofil .....	35
3.5.2. Subjektive Stressempfindung.....	36
3.5.3. Validität der Zielparameter .....	36
3.5.3.1.Validität des Speichelcortisols.....	36
3.5.3.2.Validität der visuellen Analogskala (VAS).....	37
3.6. Ablauf der Studie .....	37
3.6.1. Stichprobenziehung .....	37
3.6.2. Erhebungszeitpunkte und -intervalle.....	37
3.6.3. Information und Einverständnis.....	38
3.6.4. Praktische Intervention (Behandlung).....	38
3.6.5. Kosten .....	39
3.6.6. Datenschutz .....	39
3.7. Datensammlung, -aufarbeitung und -analyse.....	40
3.7.1. Datenaufarbeitung.....	40
3.7.2. Statistische Auswertung.....	40
3.7.3. Deskriptive Statistik.....	40
3.7.4. Korrelationsuntersuchung .....	41
3.7.5. Voraussetzungsuntersuchung .....	41
3.7.6. Inferenzstatistik .....	41
3.8. Literaturrecherche .....	41
4. Ergebnisse .....	43
4.1. Tagesprofil der Speichelcortisoluntersuchung bei der Grundlinienmessung.....	43
4.1.1. Morgens .....	44
4.1.2. Mittags.....	45
4.1.3. Abends .....	46
4.2. Subjektives Stressempfinden an den Messtagen.....	47
4.3. Korrelation subjektives Stressempfinden versus Speichelcortisolkonzentration .	50
4.4. Morgentliche Speichelcortisolkonzentration.....	51
4.5. Mittägliche Speichelcortisolkonzentration .....	55
4.6. Abendliche Speichelcortisolkonzentration .....	59
4.7. Beantwortung der Forschungsfragen .....	62
5. Diskussion.....	64
5.1. Allgemeine Schwierigkeit.....	64
5.2. Statistische Auswertung.....	64

5.3. Interpretation der Messwerte .....	65
5.3.1. Speichelcortisolwerte .....	65
5.3.2. Subjektives Stressempfinden .....	66
5.3.3. Zusammenhang zwischen Speichelcortisolwerten und subjektivem Stressempfinden .....	66
5.4. Wahl des Studiendesigns .....	67
5.5. Wahl der Behandlungsform .....	67
5.6. Wahl der Ein- und Ausschlusskriterien .....	69
5.7. Veränderungen der Cortisolwerte bei Stress .....	69
5.8. Validität des Speichelcortisols .....	70
5.9. Validität der VAS .....	71
5.10. Interessenskonflikt .....	71
6. Konklusion.....	73
6.1. Zusammenfassung .....	73
6.2. Schlussfolgerung .....	74
6.3. Ausblick .....	75
Literaturverzeichnis .....	76
Tabellenverzeichnis .....	81
Abbildungsverzeichnis und -nachweis .....	82
Abkürzungsverzeichnis .....	84
Anhang A Probandensuche/Informationsblatt.....	85
Anhang B Einverständniserklärung.....	86
Anhang C Befundschema .....	88
Anhang D Messwerte der Speichelcortisoluntersuchungen und VAS .....	89
Anhang E Darstellung der statistischen Daten.....	91
Anhang E1 Deskriptive Daten und Dichtefunktionen .....	91
Anhang E2 Korrelationsuntersuchungen (Kendall's Tau).....	104
Anhang E3 Inferenzstatistik .....	108



# 1. Einleitung

Das Wort „Stress“ kann vom lateinischen Wort „distingere“ abgeleitet werden und bedeutet „beanspruchen“ oder „einengen“. In der englischen Sprache bedeutet „stress“ Anspannung, Verzerrung, sowie Verbiegung und kommt ursprünglich aus dem Gebiet der Materialwissenschaften. In der deutschen Sprache wird das Wort „Stress“ seit 1961 im Rechtschreibduden geführt und hat die Bedeutungen: Erhöhte Beanspruchung, Belastung physischer oder psychischer Art und (umgangssprachlich) Ärger. Genau mit dieser Belastung physischer oder psychischer Art möchte sich die Autorin in der vorliegenden Arbeit näher befassen.

Auf den Menschen übertragen ist Stress heute in aller Munde. Von Jung bis Alt scheint die gesamte westliche Welt unter Dauerstress zu stehen: Ständige Hetze, Druck in der Schule oder bei der Arbeit, Erreichbarkeit rund um die Uhr, Existenzangst, chronische Schmerzen und Krankheiten. Die Liste könnte fast beliebig verlängert werden. Gemäss der Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland (DEGS1) aus dem Jahr 2013, durchgeführt durch das Robert Koch Institut Berlin, fühlen sich 13.9% der untersuchten Frauen und 8.9% der an der Studie teilnehmenden Männer einer starken Stressbelastung ausgesetzt. (Hapke et. al, 2013) Aber was ist Stress wirklich? Ist Stress immer nur ungesund? Welche Folgen kann Stress auf unseren Körper und unser Wohlbefinden haben? Diese und andere Fragen und die Tatsache, dass immer mehr Leute in der osteopathischen Praxis der Autorin aus diesem Grund Hilfe suchen, waren die Veranlassung für die vorliegende Masterthese.

Stress beschäftigt nicht nur die Gesellschaft, sondern auch die Wissenschaft. Während sich die Wissenschaft vor allem um die Entstehung von Stress und dessen physische und psychische Auslöser kümmert, leidet die Gesellschaft zunehmend unter dessen Folgen. Hypertonie, Diabetes mellitus, Depressionen und Burnout werden als Zivilisations- oder Wohlstandskrankheiten bezeichnet und können die Folge von anhaltendem Stress sein. Das Auftreten und die Häufigkeit von stressbedingten Krankheiten kosten die Arbeitgeber und Krankenkassen der Schweiz jährlich viel Geld (Bundesamt für Statistik BFS, 2016).

Vester (2008) schreibt in seinem Buch „Phänomen Stress“: *„Unter den verschiedenen Seiten jenes ständigen Pulsierens zwischen Mensch und Umwelt ist das Stressgeschehen eines der bedeutendsten und auch interessantesten Phänomene. Es hilft, rettet, beflügelt, macht aber auch krank, unglücklich, tötet sogar, es reguliert und stört, gleicht aus und verzerrt, so dass man nicht glaubt, jemals einen Sinn darin erkennen zu können.“* (S10) Wenn man sich mit der Physiologie der Stresshormone Adrenalin (für kurz anhaltenden Stress) und Cortisol (für langanhaltenden Stress) beschäftigt, lässt sich leicht erkennen, was Frederic Vester mit *„hilft,*

*rettet, beflügelt, [...]“* gemeint haben könnte. Stehen wir plötzlich vor einem Löwen, sorgt Adrenalin unter anderem dafür, dass unser Gehirn, das Herz und die Muskulatur stärker durchblutet werden und uns somit zur Flucht verhelfen oder uns im Kampf mit dem Löwen unterstützen kann („fight or flight). Werden wir den Löwen nicht los, erhöht sich der Cortisolgehalt im Körper. Cortisol hat - vereinfacht ausgedrückt - die Aufgabe, den Körper an anhaltende Belastungen anzupassen, indem es den Stoffwechsel aktiviert und Energie bereitstellt. Bei Stress, egal ob psychischer oder physischer Natur, reagiert also erst das vegetative Nervensystem, indem es Adrenalin ausschüttet. Erst nach mehr als 30 Minuten wird das Hormonsystem aktiv und steigert die Cortisolproduktion. Bleibt der Stress über Wochen, Monate oder sogar Jahre bestehen, kommt es zu einer chronischen Veränderung der Cortisolwerte. Erst lassen sich erhöhte Werte nachweisen. In der Folge kann es zu Hypertonie, Diabetes mellitus und anderen Erkrankungen kommen. Irgendwann kommt der Zeitpunkt, an dem die Cortisolspeicher aufgebraucht sind und der Körper aus eigener Kraft nicht mehr für genügend Nachschub sorgen kann. Dann kann nicht mehr ausreichend Cortisol freigesetzt werden und es kommt zu einem chronischen Erschöpfungszustand oder zu einem Burnout (Behrends et al., 2012), (Wittchen & Hoyer, 2011).

Der Körper empfindet Stress erst dann als Belastung, wenn es zu einem Ungleichgewicht zwischen Anforderungen und persönlichen Bewältigungsmöglichkeiten kommt. Die Überlastung wird zur Bedrohung und macht unglücklich, krank und kann schlimmstenfalls sogar zum Tode führen. Das Stressempfinden ist jedoch sehr individuell. So kann derselbe Stressor (z.B. hohe Arbeitsbelastung) für eine Person ganz harmlos, für eine andere aber unerträglich sein. Auch welcher Stressor für einen Menschen harmlos und welcher schädlich ist, kann von Person zu Person variieren. Wie gut, oder wie lange sich ein Körper gegen anhaltende Überbeanspruchung wehren kann, ist von der Resilienz (Fähigkeit einer Person, mit Belastungen umzugehen) eines Jeden abhängig.

Die vorliegende Studie beschäftigt sich mit dem Zusammenhang zwischen osteopathischen Black-Box-Behandlungen und Stress, gemessen anhand des Cortisoltagesprofils im Speichel. Es wird untersucht, ob drei osteopathische Black-Box-Behandlungen die Speichelcortisolwerte beeinflussen können. Könnte mit der Arbeit nachgewiesen werden, dass osteopathische Black-Box-Behandlungen bei klinisch gesunden, aber chronisch unter Stress stehenden Personen die Werte des Stresshormons Cortisols (gemessen als Tagesprofil im Speichel) positiv beeinflussen, so könnte die Osteopathie in der Prävention dieser Krankheiten einen hohen Stellenwert einnehmen und in der Folge mithelfen, die Gesundheitskosten in den Industrieländern zu reduzieren.

In dieser Pilotstudie nach dem within-subject-design werden die Interventionen von Ulrike Eppler-Hämmerli, Osteopathin D.O., durchgeführt. In der weiteren Arbeit wird sie zum besseren Verständnis als Studienleiterin oder Autorin, die StudienteilnehmerInnen auch als ProbandInnen bezeichnet.

## **2. Theoretischer Hintergrund**

Im theoretischen Teil dieser Studie werden erst die Grundlagen zum Thema Stress erörtert. Im Anschluss daran folgt eine detaillierte Auseinandersetzung mit dem Begriff Cortisol, seiner Produktion, dem zugrunde liegenden Regulationsmechanismus, der Physiologie und Pathophysiologie. Zum Schluss des theoretischen Teils wird der Stellenwert des Cortisols und der Nebennieren in der Osteopathie in Theorie und Praxis anhand der osteopathischen Literatur erarbeitet.

### **2.1. Stress**

#### **2.1.1. Was ist Stress**

Jeder Mensch steht in dauernder Wechselbeziehung mit seiner Umwelt. Vorgänge in der Umwelt lösen ununterbrochen, meist unbewusst ablaufende Prozesse in unserem Körperinneren aus; eine ständige Aktion und Reaktion. In der Folge kann jeder Körper irgendwann an seine Grenzen kommen; an seine psychischen und/oder physischen. Nach Hans Selye, einem ungarisch-kanadischen Mediziner, Biochemiker und Hormonforscher, dem „Vater der Stressforschung“ (1907 – 1982) kann jedes lebende Individuum zu Tode gestresst werden. In Stresssituationen läuft eine ganze Kaskade an vor allem hormonell gesteuerten Prozessen im Organismus ab. Heute können diese Abläufe und Wechselwirkungen mit Hilfe von Labordiagnostik genau bestimmt werden

Stress gibt es nicht erst seit Kurzem, sein biologischer Mechanismus ist seit Urzeiten in uns programmiert. Schon früh in der Evolution waren die Menschen Belastungen ausgesetzt. Stress hat aber nicht nur negative Eigenschaften, sondern ist ein lebenswichtiger Vorgang, der untrennbar mit dem Leben verbunden ist; ohne Stress kein Leben. Er ist also etwas ganz Natürliches und in seiner ursprünglichen Form etwas äusserst Nützliches und Gesundes. Eine Beanspruchung, die den Organismus zwar kurzzeitig belastet, aber trotzdem gesund ist und teilweise sogar als positiv empfunden wird (z.B. Vorfreude, verliebt sein...), wird nach Hans Selye als „Eustress“ bezeichnet (Goldberger & Breznitz, 1986). Heute wird Stress jedoch kaum noch in seiner ursprünglich gesunden Form wahrgenommen. Er wird in unserer Zeit fast ausschliesslich in negativen Zusammenhang gebracht. Diese Form von Überlastung, die für den Körper bedrohlich und auf Dauer gesundheitsschädigend ist, bezeichnete Hans Selye in seinen Arbeiten als „Distress“. (Goldberger & Breznitz, 1986) Distress führt früher oder später zu physischen und/oder psychischen Symptomen wie Muskelverspannungen, Müdigkeit, Depressionen, Schmerzen, Hypertonie, Infektanfälligkeit, Verdauungsbeschwerden, Konzentrationsschwäche oder Burnout. (Behrends et al., 2012), (Wittchen & Hoyer, 2011)

### **2.1.2. Ablauf einer normalen Stressreaktion**

Obwohl jeder Mensch individuell auf Stress reagiert, läuft eine normale Stressreaktion immer nach demselben Schema ab. Diese natürliche Reaktion ist für den Menschen überlebensnotwendig. Je nach Gefahrenlage variiert aber die Intensität dieser Reaktion. Heute ist zudem bekannt, dass sich die Einschätzung der Situation (und somit der darauf basierenden körperlichen Reaktion) weniger nach der objektiven Gefahrenlage richtet, sondern viel mehr nach der subjektiven Einschätzung der Situation durch die betroffene Person und nach ihrer individuellen Bewältigungsmöglichkeit.

Eine Stressreaktion läuft immer nach einem klaren Muster ab. Zu Beginn kommt es zu einer Alarmphase. Zu diesem Zeitpunkt wird der Körper mit einem Stressreiz konfrontiert und das Zwischenhirn löst eine Aktivierung des Sympathikus aus. Dieser informiert die Nebenniere und bewirkt eine Ausschüttung von Adrenalin und kleinen Mengen Noradrenalin aus dem Nebennierenmark (der Hauptanteil von Noradrenalin wird in den Enden des sympathischen Nervensystems produziert und sezerniert). In der Folge steigen der Herzschlag und der Blutdruck, der gesamte Kreislauf ist verändert. Zucker- und Fettreserven werden aktiviert und deren Energie geht ans Gehirn (zur Steigerung der Aufmerksamkeit), das Herz und an die Muskulatur (zur Steigerung der körperlichen Leistungsfähigkeit). Zusätzlich schüttet die Hypophyse nach wenigen Minuten ACTH aus. Dies bewirkt mit einer Verzögerung von rund 30 Minuten eine Freisetzung von Cortisol aus der Nebennierenrinde. Die Verdauung, Sexualfunktion und die Immunreaktion werden in der Folge reduziert. Dafür kommt es zu einer vermehrten Produktion von roten Blutzellen (Erythrozyten). Somit steht dem Körper mehr Sauerstoff zur Verfügung. Auch steigen wegen eventuell drohender Verletzungsgefahr die Blutgerinnungsfaktoren an. Diese Optimierung der Leistungsfähigkeit dient dazu, bei drohender Gefahr adäquat reagieren zu können. Ist der Organismus bereits vorgeschädigt oder schwach, kann es bereits in dieser Phase zu Erkrankungen kommen. Nach der Alarmphase kommt es zur Adaptations- oder Widerstandsphase. In dieser Phase passt sich der Körper an die tatsächliche Situation an. Er setzt sich mit dem Stressor auseinander und entscheidet sich, ob er gegen den Stressreiz ankämpft, die Flucht ergreift oder eine andere Bewältigungsstrategien nutzt. Bei der Entscheidung zu Kampf oder Flucht (fight or flight) verbraucht der Körper die in der Alarmphase bereitgestellte Energie. Ist der Stressreiz vorüber, kommt es zur Erholungsphase. Der Organismus kann sich erholen und neue Kräfte sammeln. Dies ist die Aufgabe des Parasympathikus und des Neurotransmitters Serotonin. Die Phase der Regeneration muss dabei ausreichend lang sein. Bei Dauerstress kann der Körper diese absolut wichtige Regeneration nur noch ungenügend oder gar nicht mehr durchführen. Ist dies der Fall, kommt es zur Erschöpfungsphase (Ermüdung/Überlastung). Durch Dauerstress

kommt es zum Mangel an bereitgestellter Energie, da sich der Körper zwischen den einzelnen Stressreizen nicht mehr ausreichend erholen kann. Dieser Energiemangel kann weitreichende Folgen für die Gesundheit haben. (Vester, 2008)

### **2.1.3. Dauerstress und seine Folgen**

Der normale Stressmechanismus ist heutzutage oft entartet und führt in der Folge nicht selten zu massiven physischen und/oder psychischen Störungen. Folgte in der Steinzeit einem kurzen Alarmzustand in der Regel eine genügend lange Erholungsphase, in der sich der Körper ausreichend regenerieren konnte, so stehen heute viele Menschen unter Dauerstress. Die ständige Erregung (Stressoren nehmen an Zahl und Dauer zu) führt zu einer Überforderung des Organismus. Neben der ungenügenden Erholungszeit führt der heute herrschende Bewegungsmangel dazu, dass die beim Stress bereitgestellte Energie nicht hinreichend abgebaut werden kann. Die ständige Aktivierung der Fettreserven bei permanenter Belastung führt im Blut zu einem Umbau zu Cholesterin. Lagert sich das Cholesterin in den Gefäßwänden ab, kann es langfristig zu Arteriosklerose und in der Folge zu einem Herzinfarkt oder Schlaganfall kommen. Die erhöhten Gerinnungsfaktoren lassen die Thrombosegefahr steigen. Löst sich ein Thrombus, kann dies ebenfalls zu einem Herzinfarkt, einem Hirnschlag oder einer Lungenembolie führen. Das heute herrschende Ungleichgewicht der nervalen und hormonellen Regulation während einer Stressreaktion führt aber nicht nur zu Gefässerkrankungen, sondern kann auch im Magen-Darmtrakt, dem Atemsystem, dem Immunsystem, dem Stoffwechsel, der Muskulatur und der Psyche zu teils schwerwiegenden, funktionellen Veränderungen oder Erkrankungen führen:

- Herz-Kreislaufsystem: Arteriosklerose, Hypertonie, Herzinfarkt, Schlaganfall
- Verdauungssystem: Sodbrennen, Gastritis, Diarrhoe, Koliken
- Atemsystem: Asthma, veränderte Atmung
- Immunsystem: Infektanfälligkeit, Hauterkrankungen, Rheuma
- Stoffwechselsystem: Diabetes mellitus Typ 2
- Psyche: Depressionen, Angststörungen, Erschöpfung, Burnout
- Muskulatur: Verspannungen, Fibromyalgie

(Behrends et al., 2012), (Heim, Ehlert, & Hellhammer, 2000), (Vester, 2008), (Wittchen & Hoyer, 2011)

## **2.2. Cortisol**

### **2.2.1. Definition**

Cortisol (oder Hydrocortison) ist ein Steroidhormon der Nebennierenrinde und gilt als bedeutendster Vertreter der Glucocorticoide. Cortisol hat die chemische Formel  $C_{21}H_{30}O_5$  und besitzt die molare Masse von 362,47g/mol.

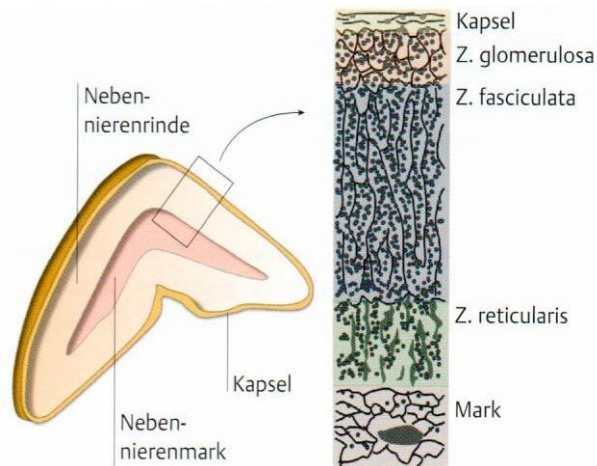
### **2.2.2. Produktion**

Cortisol wird in den Nebennieren produziert. Die Nebennieren sind ein paariges, kleines Organ, rund 4-6 cm lang und dick sowie 1-2 cm breit. Die rechte Nebenniere ist dreieckig, die linke eher länglich geformt und oft etwas grösser als die rechte. Ihr Gewicht beträgt ungefähr 5-8 Gramm.

Die Nebennieren liegen im Retroperitonealraum. Ihre Unterseite liegt auf dem oberen Nierenpol. Eine dünne Fettschicht trennt sie dort von der Nierenkapsel. Eine zarte Bindegewebskapsel umgibt die Nebennieren und wird selber von der Capsula adiposa und der Fascia renalis der Nieren umschlossen. Die Fascia renalis bildet durch eine kraniale und laterale Vereinigung der beiden Blätter einen Faszien­sack. Medial und kaudal ist dieser unverschlossen und ermöglicht dort den Durchtritt von Gefässen und dem Harnleiter. Lateral geht die Fascia renalis in die Fascia transversalis der Bauchwand über. Kranial besitzt sie eine Verbindung mit der Faszie des Zwerchfells. Die Hinterseite der Nebenniere, die Facies posterior, steht in Kontakt mit dem Pars lumbalis des Zwerchfells. Die Vorderseite (Facies anterior) der rechten Nebenniere verbindet sich grösstenteils ohne Peritonealüberzug direkt mit der Leberkapsel. Medial berührt sie normalerweise die untere Hohlvene. Die linke Nebenniere ist vollständig mit Peritoneum überzogen und wird durch den Spalt der Bursa omentalis von der Rückfläche des Magenfundus getrennt. Sie liegt auf Höhe des 12. Brustwirbels, die rechte ungefähr  $\frac{1}{2}$  Wirbelkörper tiefer. (Behrends et al., 2012)

Die Nebennieren bestehen jeweils aus der äusseren Rinde (Cortex) und dem inneren Mark (Medulla). Die beiden Anteile unterscheiden sich sowohl in ihrer embryologischen Herkunft, als auch in ihrem Aufbau sehr stark voneinander. Die Nebennierenrinde besitzt wegen ihres hohen Fettgehalts eine gelbliche Farbe und macht 80-90% der gesamten Nebenniere aus. Sie ist von einer bindegewebigen Kapsel umgeben. Die Nebennierenrinde gilt als echte endokrine Drüse. Sie entwickelt sich embryologisch etwa in der fünften Gestationswoche paravertebral aus dem Mesoderm und besitzt einen dreischichtigen Aufbau (Moll & Möller, 2006):

- Aussenschicht = Zona glomerulosa (bildet hauptsächlich Mineralkortikoide) ist schmal und liegt direkt an der Innenseite der sie umgebenden Kapsel. Die Zellen sind hier zu ball- oder eiförmigen Gruppen angeordnet und besitzen einen grossen, runden Zellkern.
- Mittelschicht = Zona fasciculata (bildet hauptsächlich Glucokortikoide) ist die breiteste Schicht der Nebennierenrinde. Hier sind die Zellen strangförmig angeordnet und je 2-3 Zellstränge bilden zusammen eine Zellsäule. Zwischen den einzelnen Zellsträngen verlaufen weitlumige Kapillaren. Die Zellen sind grösser als in der Aussen- und Innenschicht.
- Innenschicht = Zona reticularis (bildet Glucokortikoide und Androgene) grenzt an das Nebennierenmark. Die Zellen sind klein und netzartig untereinander verbunden. Auch hier sind die Kapillaren stark erweitert. Sie werden deshalb wie in der Mittelschicht Sinusoide genannt.



**Abbildung. 1: Aufbau der Nebenniere**

Das Nebennierenmark entwickelt sich etwas später als die Nebennierenrinde und entstammt embryologisch der ektodermalen Neuralleiste (Sympathikoblastom). Es besteht aus grossen Zellen, die gruppen- oder strangförmig angeordnet sind. Die Zellen wandern in ihrer Entwicklung in die Nebennieren ein. Das Mark enthält Zellen zur Bildung von Katecholaminen und multipolare Ganglienzellen, an denen präganglionäre Axone der Nn. splanchnici major und minor enden. Das Nebennierenmark gilt deshalb mehr als „sympathisches Ganglion“ wie als endokrine Drüse. (Bommas-Ebert, Teubner, Voß, & Krahn, 2011), (Spinas und Fischli, 2001)



Die Nebennieren gehören wie alle endokrinen Organe zu den am besten durchbluteten. Sie werden jeweils von drei Arterien versorgt:

- Arteria suprarenalis superior (aus der Arteria phrenica inferior) gibt beidseits mehrere Äste zu den cranialen Anteilen der Nebennieren ab.
- Arteria suprarenalis media (etwas oberhalb der Arteria renalis aus der Aorta abdominalis) entspringt beidseits meist als einzelnes Gefäß. Sie zweigt sich neben den Nebennieren auf und tritt anteromedial in diese ein. Die rechte Arteria suprarenalis media verläuft hinter der Vena cava inferior.
- Arteria suprarenalis inferior (aus der Arteria renalis) tritt auf beiden Seiten von caudal in die Nebennieren ein.

Die Arterien bilden unter der Organkapsel einen Gefäßplexus, der im Innern als feine, verzweigte Kapillaren von der Rinde zum Mark verläuft. Aus dem feinen Kapillarnetz des Marks sammeln Venen das Blut und vereinigen sich in die Vena suprarenalis, die auf der linken Seite erst in die Vena renalis, auf der rechten Seite direkt in die Vena cava inferior mündet. (Moll & Möller, 2006)

Die sympathische Innervation erfolgt über die Nervi splanchnici major und minor aus dem Ganglion coeliacum. Im Nebennierenmark ist der Sympathikus für die Hormonausschüttung verantwortlich. In der Rinde wirkt er vasokonstriktorisch auf die Gefäße. Die spärliche parasymphatische Versorgung stammt aus dem Truncus vagalis posterior. Ihre Wirkung ist jedoch noch weitgehend ungeklärt.

In den Nebennieren werden lebenswichtige Hormone produziert. Auf Grund der ausgeprägten Vaskularisation können die Nebennieren ihre Hormone direkt ins Blut abgeben. Die Hormone, welche die Rinde produziert, gehören zu den Steroidhormonen. Diese Hormone leiten sich vom Cholesterin ab. Damit aus Cholesterin ein Steroidhormon entsteht, sind eine Reihe von Oxidations-, Lyase- und Reduktionsreaktionen notwendig. Steroidhormone sind gut fett-, aber nur schwer wasserlöslich. Dadurch können sie im Gegensatz zu anderen Hormongruppen die Doppellipidmembran der Zellen direkt überwinden und in die Zelle gelangen. Dort binden sie sich an ihre jeweiligen Rezeptoren und können so ihre Wirkung in der Zelle entfalten (Behrends et al., 2012). Die Steroidhormone der Nebennieren lassen sich anhand ihrer Produktionsstätte und ihrer Funktion einteilen:

- Mineralkortikoide (v.a. Aldosteron): wird in der Aussenschicht produziert und reguliert den Natrium-, Kalium- und Wasserhaushalt.

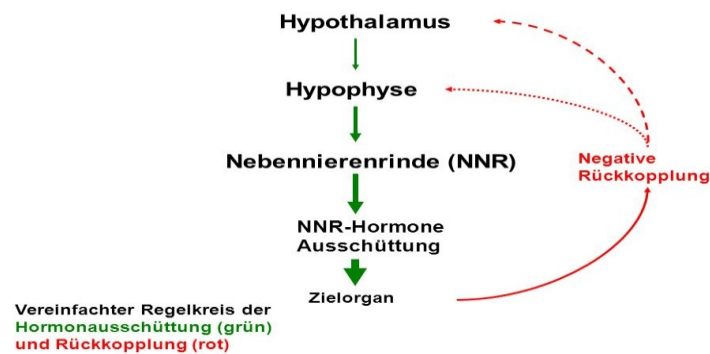
- Glucokortikoide ((Cortison, Cortisol): sie werden in der Mittelschicht produziert (aus Progesteron durch drei Hydroxilierungen (OH-Gruppe wird angehängt)) und beeinflussen den Kohlenhydrat-, Protein- und Fettstoffwechsel. Ausserdem bewirken sie eine Entzündungshemmung und die Unterdrückung der Immunabwehr.
- Geschlechtshormone (v.a. Androgene): sie werden in der Innenschicht produziert. Androgene besitzen eine anabole Wirkung durch eine Steigerung des Proteinstoffwechsels und sorgen für die Ausbildung der männlichen Geschlechtsmerkmale.

Die Zellen des Nebennierenmarks produzieren die Katecholamine Adrenalin und Noradrenalin. Diese werden in akuten Stress- und Angstsituationen ausgeschüttet und erhöhen im ganzen Körper die Bereitstellung von Energie über die Freisetzung von Fett und den Anstieg des Blutzuckers. Gleichzeitig sorgen sie für einen Blutdruckanstieg. (Behrends et al., 2012), (Spinas und Fischli, 2001)

### 2.2.3. Regulationsmechanismus

Cortisol ist das Endprodukt der Hypothalamus-Hypophysen-Nebennieren-Achse (HHN-Achse). Bei der HHN-Achse handelt es sich um eine Hormonachse, die aus dem Peptidhormon CRH (Corticotropin-Releasing-Hormon) aus dem Hypothalamus, dem Peptidhormon ACTH (Adrenocorticotropes Hormon) aus der Hypophyse und dem Steroid Cortisol aus der Nebennierenrinde besteht. Verschiedene Hormone wie Noradrenalin, Acetylcholin oder Serotonin stimulieren den Hypothalamus und können somit die HHN-Achse aktivieren. CRH ist ein Peptid, das aus 41 Aminosäuren besteht. Es wird im Nucleus paraventricularis im Hypothalamus gebildet. Über den hypophysären Portalkreislauf gelangt das Hormon in die Adenohypophyse (Hypophysenvorderlappen) und bewirkt dort die Bildung und Ausschüttung von ACTH. ACTH fördert seinerseits die Synthese und Sekretion von Steroidhormonen in der Nebennierenrinde, insbesondere von Cortisol in der Zona fasciculata. Zudem stimuliert es in der Nebennierenrinde die Freisetzung von Enzymen, die zur Cortisolbildung gebraucht werden. So kann bei Bedarf der Cortisolspiegel im Blut innerhalb weniger Minuten ansteigen. Durch eine negative Rückkopplung über den Hypothalamus und die Hypophyse reguliert Cortisol seine eigene Biosynthese und gewährleistet damit ein Gleichgewicht (Homöostase) im Cortisolspiegel. (Behrends et al., 2012), (Heinrich, Müller, Graeve, Löffler & Petrides, 2014)

Abbildung 2 zeigt den Regulationsmechanismus der Hypothalamus-Hypophysen-Nebennieren-Achse und seiner negativen Rückkopplung.



**Abbildung 2: Regelkreis HHN-System**

Die Cortisolfreisetzung unterliegt einem zirkadianen Rhythmus (Abbildung 3), der auf den Rhythmus der CRH Freisetzung zurückzuführen ist. CRH wird über 24 Stunden in 7-10 Pulsen freigesetzt, die besonders in den späten Nacht- und den frühen Morgenstunden auftreten. Wie Born, Hansen, Marshall, Mölle, & Fehm (1999) in ihrer Studie zeigten, steigt die Cortisolausschüttung vor allem in der letzten Stunde vor dem selbständigen Erwachen (aber unabhängig von dessen Zeitpunkt) enorm an. Der Peak besteht etwa 30 Minuten nach dem Erwachen. Danach tritt ein steiler Abfall in den Morgenstunden und ein weiteres, langsames Absinken bis in die Nacht auf. Dieses typische Tagesprofil reift bereits in den ersten beiden Lebensjahren heran (Gunnar & Donzella, 2002). Die Entstehung dieser CRH-Spitzen im Plasma lässt sich mit der pulsatilen Freisetzung und der kurzen Halbwertszeit von CRH im Plasma erklären. Die anschließende ACTH-Sezernierung im Hypophysenvorderlappen geschieht leicht zeitversetzt und bewirkt den typischen, steigenden Cortisolspiegel in den Morgenstunden. Der darauffolgende Abfall des Cortisolspiegels bis zum Abend ist auf die deutlich längere Halbwertszeit des Cortisols im Plasma (> 1h) als die der Peptidhormone CRH und ACTH (nur wenige Min) zurückzuführen. (Heinrich et al., 2014), (Behrends et al., 2012)



**Abbildung 3; normaler Tagesverlauf von Cortisol**

### 2.2.4. Physiologie und Pathophysiologie

Wegen seiner hohen Fettlöslichkeit kann Cortisol mühelos die Doppellipidmembran unserer Körperzellen überwinden und hat so Einfluss auf fast alle Organe des Körpers. Die wichtigste Stoffwechselwirkung von Cortisol und seiner Vorläufersubstanz Cortison ist die Freisetzung von Energiespeichern z.B. über die Erhöhung der Glucosekonzentration im Blut (Blutzuckeranstieg). Somit hilft Cortisol physiologische Abläufe an erhöhte Belastungen anzupassen und Stresssituationen zu bewältigen. Cortisol steuert aber auch in Ruhe diverse Körperfunktionen (z.B. Herz-Kreislauf-System, Immunsystem, Zellteilung) und ist bereits in der Embryonalentwicklung für die Reifung von Organen (u.a. Lunge, Niere, Herz) von Bedeutung (Behrends et al., 2012). Störungen im Cortisolhaushalt zeigen sich entweder als ein „zu wenig“ an Cortisol (Cortisolmangel oder Hypocortikolismus) oder als ein „zu viel“ an Cortisol (Hypercortikolismus).

Beim Cortisolmangel (Hypocortikolismus) werden in der Nebenniere zu wenig Glukocortikoide (Cortisol, Cortison und Cortikosteron) produziert. Man spricht deshalb auch von einer Nebennierenunterfunktion oder Nebenniereninsuffizienz. Dabei unterscheidet man verschiedene Formen, die jeweils andere Ursachen haben. Beim primären Glukocortikoidmangel (Morbus Addison) ist die Nebennierenrinde selbst erkrankt und kann nicht mehr genügend Hormone produzieren. Da meistens alle drei Schichten der Nebennierenrinde betroffen sind, entsteht nicht nur ein Mangel an Glukocortikoiden, sondern auch an Mineralcortikoiden und Sexualhormonen. Im Blut sind aber nur ein Mangel der Gluko-

und Mineralcortikoide nachzuweisen, da die meisten Sexualhormone nicht in der Nebennierenrinde produziert werden und deren Fehlen vom Körper durch eine vermehrte Produktion dieser Hormone in den Hoden beim Mann und in den Eierstöcken bei der Frau kompensiert werden. Beim sekundären und tertiären Glukocortikoidmangel liegen die Ursachen im Gehirn. Die Nebennierenrinde selbst ist gesund, erhält aber keine Befehle mehr von den betroffenen Hirnarealen. Im Blut zeigen sich bei diesen Formen ein Fehlen der Glukocortikoide und der Sexualhormone. Mineralcortikoide werden weiterhin in normaler Menge synthetisiert, da ihre Produktion zusätzlich vom Renin-Angiotensin-Aldosteron- System gesteuert und die Produktion so aufrechterhalten wird. Ein Cortisol- oder Glukocortikoidmangel bringt eine breite Palette an Symptomen mit sich. Anhaltende Appetitlosigkeit führt zu Gewichtsverlust und einem niedrigen Blutzuckerspiegel. Übelkeit, Erbrechen und Durchfall können den Gewichtsverlust zusätzlich verstärken. Durch die Schwächung des Körpers entsteht eine ausgeprägte Müdigkeit. Durch das Fehlen von Cortisol im Herzkreislaufsystem ist der Blutdruck tief, so dass neben der Müdigkeit auch Schwindel beim Aufstehen, Ohnmachtsanfälle oder Verwirrtheit auftreten können. Auch psychische Veränderungen wie die Entwicklung einer Depression werden in der Literatur beschrieben. (Heim et al., 2000)

Ist der Cortisolspiegel längerfristig stark erhöht (Hypercortikolismus) kommt es zum Cushing-Syndrom. Ursachen dafür sind einerseits iatrogen bei einem langfristigen Einsatz von Glukocortikoiden (Cortison), zum Beispiel im Rahmen einer Autoimmunerkrankung oder nach Organtransplantationen. Andererseits können verschiedenen Tumoren für einen erhöhten Cortisolspiegel verantwortlich sein. Ein Tumor im Hypophysenvorderlappen kann eine Überproduktion von ACTH zur Folge haben. Das erhöhte ACTH regt in der Folge die Nebennierenhormone zur vermehrten Produktion an und führt somit zu einem Anstieg von Cortisol im Blut. In diesem Fall wird vom zentralen Cushing-Syndrom oder vom Morbus Cushing gesprochen. Daneben kann ein Tumor in der Nebennierenrinde die Cortisolproduktion direkt anregen und ein Cushing-Syndrom hervorrufen. Das Cushing-Syndrom zeichnet sich durch typische Symptome aus. Ein frühes Zeichen ist dabei die Gewichtszunahme, die sich besonders am Rumpf (Stammfettsucht) und im Gesicht (Vollmondgesicht) zeigt. Arme und Beine bleiben dabei für gewöhnlich schlank. An Bauch, Hüfte und an den Schultern entstehen häufig Dehnungsstreifen der Haut, die auf Grund von kleinen Einblutungen rot sein können. Die Haut kann des Weiteren mit vermehrtem Haarwuchs und dem Auftreten von Akne reagieren. Auch wird sie generell dünner (Pergamenthaut). Eine erhöhte Brüchigkeit der Blutgefäße führt zu vermehrten Blutergüssen und einer schlechten Wundheilung. Durch die Zunahme der Osteoklasten werden die Knochen brüchig und es kommt zur Osteoporose. Oft kommt es auch zu einem Verlust der Muskelkraft, welcher sich

besonders an den Beinen zeigt. Auch die Psyche reagiert sehr häufig auf einen langfristigen Cortisolüberschuss. Es kann zu Stimmungsschwankungen, Depressionen und vermehrter Ängstlichkeit kommen. Des Weiteren können internistische Probleme wie Hypertonie und Diabetes mellitus Typ 2 entstehen. Auch kann es zu Fertilitätsstörungen kommen. (Behrends et al., 2012), (Heinrich et al., 2014) und (Spinas und Fischli, 2001)

#### **2.2.4.1. Wirkung auf den Stoffwechsel**

Wie unter 2.2.2. bereits beschrieben, hat Cortisol einen grossen Einfluss auf den Kohlenhydratstoffwechsel, indem es den Blutzuckerspiegel anhebt. Es ist somit ein Antagonist zu Insulin. Wird dem Körper Nahrung entzogen muss der Blutzuckerspiegel zur weiteren Versorgung glukoseabhängiger Organe (Zentralnervensystem, Nebennierenmark und Erythrozyten) trotzdem aufrechterhalten werden können. Eine Einsparung von Glukose in Organen, die nicht unbedingt auf diesen Nährstoff angewiesen sind, reicht dabei nicht aus. Deshalb muss die Glukoneogenese (Neuproduktion von Zucker) angekurbelt werden. Diese findet vorwiegend in der Leber und den Nieren statt. Cortisol aktiviert dafür zusammen mit Glukagon aus den A-Zellen der Bauchspeicheldrüse Enzyme, die für die Glukoneogenese essentiell sind. Zudem kann Cortisol die Glykogensynthese aktivieren und dafür sorgen, dass die vom Körper gebildete Glukose in der Leber zwischengespeichert werden kann. Auch auf den Proteinstoffwechsel zur Erhaltung der Homöostase des Glukosehaushalts kann Cortisol einwirken. Dabei fördert es den Abbau der Proteinspeicher, indem es die Aminotransferasen in der Leber aktiviert und so die freigesetzten Aminosäuren für die Glukoneogenese zur Verfügung stehen. Ergänzend dazu fördert Cortisol im Fettstoffwechsel die Lipolyse indem es den Fettabbau über verschiedene Wirkmechanismen steigert.

Pathophysiologisch haben veränderte Cortisolwerte Auswirkungen auf den gesamten Organismus. Liegt ein Hypercortikolismus vor, kommt es zu einer Gewichtszunahme an Rumpf (Stammfettsucht) und Gesicht (Vollmondgesicht). Arme und Beine bleiben typischerweise schlank. Aufgrund der Veränderungen im Glucosehaushalt kann es zum Auftreten eines Diabetes mellitus Typ 2 kommen. Betroffene Personen klagen des Weiteren über eine ausgeprägte Muskelschwäche, da die Muskulatur nicht mehr genügend mit Glucose versorgt wird. Beim Hypocortikolismus ist auf Stoffwechselebene der Gewichtsverlust das ausgeprägteste Merkmal. Dieser kommt auf Grund von anhaltender Appetitlosigkeit, Übelkeit, Erbrechen und Diarrhoe zustande. (Behrends et al., 2012), (Heinrich et al., 2014), (Spinas und Fischli, 2001)

#### **2.2.4.2. Wirkung auf das Herz-Kreislauf-System**

Cortisol steigert die Kontraktionskraft des Herzens und hebt den Blutdruck an. Einerseits unterstützt dabei das Blut, welches von der Nebennierenrinde ins Nebennierenmark fließt und Cortisol mit sich nimmt, den letzten Schritt der Adrenalin synthese. Andererseits wird die Wirkung der Katecholamine Adrenalin und Noradrenalin (haben anregende Wirkung auf die sympathischen Alpha- und Betarezeptoren des Herz-Kreislauf-Systems) und des Hormons Angiotensin II (wirkt im Renin-Angiotensin-Aldosteron-System vasokonstriktorisch und bewirkt somit einen Blutdruckanstieg) durch Cortisol verstärkt. Zudem verringert Cortisol die Herstellung von Prostazyklin und Stickoxyd, welche eine Vasodilatation fördern. Somit kann über diesen Wirkmechanismus der Blutdruck nicht mehr nach unten reguliert werden.

Pathophysiologisch kommt es über die beschriebenen Wirkmechanismen beim Hypercortikolismus zu einer Hypertonie, beim Hypocortikolismus zu einer Hypotonie mit orthostatischer Dysregulation. (Behrends et al., 2012), (Spinas und Fischli, 2001)

#### **2.2.4.3. Wirkung auf das Immunsystem und die Entzündungsreaktion**

Im Rahmen der Immunabwehr hat Cortisol die Aufgabe, ein Überschiessen der Immunreaktion zu unterbinden (immunsuppressive Wirkung). Während einer Immunreaktion wird die Ausschüttung von Interleukinen (Gruppe von Botenstoffen (Zytokinen)), die von Leukozyten und Makrophagen zur Regulation des Immunsystems ausgeschüttet werden gesteigert. Durch deren Wirkung auf den Hypothalamus und die Hypophyse wird die Cortisolproduktion erhöht. Der erhöhte Cortisolspiegel hemmt anschliessend die Synthese der Interleukine und begrenzt so die Immunantwort. Bei Entzündungsprozessen wirkt Cortisol auf verschiedenen Wegen auf die Entzündung ein. Einerseits wird die Herstellung von Prostaglandinen gehemmt, die bei Entzündungsprozessen für das Entstehen von Fieber und die Steigerung der Schmerzempfindlichkeit verantwortlich sind (Cortisol hat somit fiebersenkende und schmerzlindernde Eigenschaften). Andererseits hemmt Cortisol entzündungsfördernde Prozesse, wie die Freisetzung von Histamin.

Hohe Cortisolspiegel unterdrücken das Immunsystem und erhöhen somit die Infektanfälligkeit des Organismus. Auf Entzündungsreaktionen haben erhöhte Cortisolwerte jedoch keine Wirkung. Zu tiefe Cortisolspiegel haben weder auf das Immunsystem, noch auf den Entzündungsmechanismus Auswirkungen. (Behrends et al., 2012), (Heinrich et al., 2014), (Spinas und Fischli, 2001)

#### **2.2.4.4. Wirkung auf das Bindegewebe**

Während des Knochenwachstums kann Cortisol die Differenzierung von Knorpelzellen in den Epiphysenfugen verlangsamen, das Wachstum von knochenaufbauenden Zellen drosseln und die Produktivität von Makrophagen (Vorläufer von Osteoklasten) steigern. Durch die Hemmung der Fibroblastenproduktion kommt es des Weiteren zu minderwertiger und verminderter Bildung von Bindegewebe und Kollagen. Welchen Nutzen der Körper von diesen Abläufen haben soll, ist bis heute nicht geklärt.

Ist der Cortisolspiegel anhaltend erhöht, wird die Produktion von Bindegewebe gehemmt. Dies kann in der Folge zu Osteoporose, zu Störungen der Wundheilung und Pergamenthaut führen. Ob zu tiefe Cortisolwerte auf das Bindegewebe einen Einfluss haben, ist nicht sicher. (Behrends et al., 2012), (Heinrich et al., 2014), (Spinas und Fischli, 2001)

#### **2.2.4.5. Wirkung auf das Zentralnervensystem (ZNS) und die Psyche**

Dank seiner lipophilen Eigenschaft kann Cortisol die Blut-Hirn-Schranke mühelos überwinden und wirkt im ZNS auf Nervenzellen ein, die die Aufmerksamkeit und Lernbereitschaft steigern. In hoher Konzentration bewirkt Cortisol die Entstehung eines endokrinen Psychosyndroms mit Agressivität, Erregtheit und vorübergehenden Psychosen. Auch Depressionen zeigen oft erhöhte Cortisolwerte. Zudem ist bei Depressionen der typische Tagesverlauf des Cortisols nicht mehr gegeben. Bei Hypercortikolismus können Lernschwierigkeiten, Appetit- und Schlafstörungen sowie eine Verringerung der Libido auftreten. Tiefe Cortisolspiegel führen zu chronischer Schwäche und Müdigkeit, zu Verwirrtheit und Psychosen. (Behrends et al., 2012), (Heinrich et al., 2014), (Spinas und Fischli, 2001)

Tabelle 1 fasst die beschriebenen Wirkungen der Glucocortikoide aus der Nebennierenrinde zusammen.



**Tabelle. 1: Wirkungen der Glucocortikoide**

	<b>physiologische Effekte</b>	<b>Effekte bei Hypercortikolismus</b>	<b>Effekte bei Hypocortikolismus</b>
<b>Stoffwechsel</b>	Gluconeogenese wird gesteigert Glukoseaufnahme in Muskeln und Fettgewebe wird gehemmt Lipolyse wird gesteigert	Muskelschwäche Gewichtszunahme an Rumpf und Gesicht Diabetes mellitus Typ 2	anhaltende Appetitlosigkeit Übelkeit und Erbrechen Diarrhoe → Gewichtsverlust
<b>Herz-Kreislauf-System</b>	steigert Kontraktionskraft des Herzens und den Blutdruck Steigerung des peripheren Gefässwiderstands	Hypertonie	Hypotonie
<b>Immunsystem</b>	immunsuppressive Wirkung	Infektanfälligkeit	
<b>Entzündungsreaktion</b>	Hemmung der Prostaglandinproduktion Hemmung entzündungsfördernder Prozesse		
<b>Bindegewebe</b>	Hemmung der Fibroblasten	dünne, brüchige Haut Gefässschwäche (Entstehung von Striae) Frakturen Osteoporose	
<b>ZNS und Psyche</b>	Steigerung der Aufmerksamkeit und Lernbereitschaft	Aggressivität, Erregtheit Entstehung vorübergehender Psychosen Depressionen	chronische Schwäche und Müdigkeit Verwirrtheit Psychosen

### 2.3. Cortisol und Stress

In akuten Stresssituationen wird innerhalb von wenigen Sekunden das sympathische Nervensystem aktiviert. Daraufhin schüttet die Nebenniere Adrenalin aus dem Nebennierenmark und Noradrenalin aus den Enden der sympathischen Nervenfasern (und in kleinsten Mengen ebenfalls aus dem Nebennierenmark) aus. Im Hypothalamus wird CRH freigesetzt und gelangt über den Blutkreislauf in die Hypophyse. Dort aktiviert es die Sezernierung von ACTH. Mit einer Verzögerung von wenigen Minuten steigt der Glucocortikoidspiegel im Blut. Sein Maximum erreicht er nach rund 30 Minuten. Bei kurzzeitigen Stresssituationen hat Cortisol also keinen Einfluss auf die Stressreaktion selbst. Die Ausschüttung von Cortisol hat aber auch dann seinen Sinn. Es wird benötigt, um über die negative Rückkoppelung die CRH-Sekretion auf ihren normalen Wert zurückzubringen. Ausserdem hilft die Cortisolausschüttung dem Organismus, sich an erhöhte Belastungen anzupassen. Bei erneut einsetzendem Stress ist der Körper besser vorbereitet. Da viele Stressfaktoren vorhersehbar sind, kann der Körper schon im Voraus Cortisol ausschütten. Die Situation kann so besser bewältigt werden.

Hält die Belastung über Wochen oder sogar Monate an oder treten die Stressoren immer wieder auf, bleibt der Körper in einem permanenten Zustand der Cortisolausschüttung. Im Langzeitverlauf kann es in der Folge zu verschiedenen negativen gesundheitlichen Auswirkungen kommen. Darunter gehören metabolische Störungen, Störungen des Herz-Kreislauf- oder des Immunsystems, die Entstehung von Tumoren und psychische oder

psychosomatische Beschwerden. Das Cortisol-Tagesprofil zeigt dabei Veränderungen, die sowohl in erhöhten als auch in erniedrigten Werten ausfallen können. Die typische Reaktion auf chronischen Stress ist eine Hyperaktivierung der HHN-Achse. Die negative Rückkopplung von Cortisol auf die CRH Sekretion ist vermindert und so kommt es zu einer vermehrten Ausschüttung von Cortisol. Chronischer Stress kann aber genauso zu einer Hemmung der HHN-Achse führen. Dabei wird weniger CRH ausgeschüttet und in der Folge ist auch die Cortisolsekretion vermindert. Wie Oosterholt, Maes, Van der Linden, Verbraak, & Kompier (2015) in ihrer Studie zeigten, scheinen besonders Patienten mit Burnout unter erniedrigten Cortisolwerten zu leiden. Auch Lennartsson, Sjörs, Währborg, Ljung, & Jonsdottir (2015) kamen in ihrer Arbeit zum Schluss, dass Burnoutpatienten mit hohen Werten im Trierer Sozial Stress Test (TSST) erniedrigte Cortisolwerte aufweisen. Grossi et al. (2005) wiesen hingegen erhöhte Morgenwerte im Speichelcortisol bei weiblichen Patienten mit ausgeprägtem Burnout nach. Dieselben erhöhten Spiegel fanden sie zudem bei männlichen Patienten mit einem mässigen Burnout. Langelaan, Bakker, Schaufeli, van Rhenen, & van Doornen (2006), Sjörs & Jonsdottir (2015), und Sjörs, Ljung, & Jonsdottir (2012) konnten in ihren Studien keine oder nur minimale Abweichungen des untersuchten Cortisolwerts im Speichel bei Exhaustion Disorder (ED) oder Burnout nachweisen. Ob überhaupt und wenn ja, in welche Richtung sich der Cortisolspiegel bei anhaltendem Stress verändert, scheint also nicht klar zu sein.

Welcher Mechanismus möglichen Veränderungen zugrunde liegt, ist bis heute nicht vollständig geklärt. Es wird davon ausgegangen, dass genetische Veranlagung (Heim et al., 2000), persönliche Erfahrungen, Coping Strategien und die Art des Stressors für die individuelle Reaktion auf chronischen Stress verantwortlich sind. Häufig fehlt auch nur eine adäquate Adaptation an sich immer wiederholende, harmlose Stressoren (McCrory, De Brito, & Viding, 2010), (Behrends et al., 2012).

Miller, Chen, & Zhou (2007) haben in ihrer Metaanalyse mehr als 100 Studien zur Art der Stressoren bei chronischem Stress analysiert. Sie fanden dabei einen Zusammenhang zwischen dem subjektiven Gefühl der Bewältigbarkeit des Stressors und dem Cortisolspiegel am Morgen. Stress, der als bewältigbar empfunden wird, zeigt erhöhte Vormittagswerte, während Stressoren, die als grosse Bedrohung empfunden werden zu erniedrigten Vormittagswerten und einem gesamthaft abgeflachten Tagesprofil führen.

## **2.4. Diagnostik**

Cortisol im Serum ist zum grössten Teil (97-99%) an verschiedene Proteine gebunden, die sogenannte gebundene Form des Cortisols. Misst man das Cortisol im Serum, so misst man die gebundene und die freie (ungebundene) Form gleichzeitig. Für die Zellen ist jedoch nur der frei verfügbare Anteil nutzbar. Dieser freie Anteil des Cortisols im Körper kann mit einer einfachen Messmethode im Speichel bestimmt werden, da im Speichel ausschliesslich ungebundenes Cortisol vorliegt. Die Konzentration des Cortisols im Speichel macht rund 5% des gesamten Cortisols aus. Dieses freie Cortisol wird in der Leber metabolisiert. 70% davon wird über den Urin, 20% über den Stuhl und ungefähr 8% über die Haut ausgeschieden. (Behrends et al., 2012)

Es gibt heute verschiedene Möglichkeiten, die Aktivität der HHN-Achse zu messen. Die gebräuchlichste Methode stellt die Messung des Cortisols dar. Dies ist durch eine Analyse des Speichels, des Blutes, des Urins oder des Liquors möglich. Messungen im Blut widerspiegeln die Aktivität der HHN-Achse zehn bis sechzig Minuten vor der Entnahme. Die Cortisolwerte im Speichel und Urin werden in der Regel zu mehreren Zeitpunkten über mehrere Stunden gemessen (Tagesprofil) und zeigen damit genauere Verlaufswerte für den typischen Tagesverlauf des Cortisols über 24 Stunden als ein einzelner Blutwert (Miller et al., 2007). Da die Speichelprobengewinnung einfach wie auch schmerzfrei und deshalb durch die Testpersonen selber durchführbar ist, hat sich diese Messmethode in der Medizin heute durchgesetzt.

## **2.5. Osteopathie und Cortisol**

Obwohl Stress in der osteopathischen Praxis eine wichtige Rolle spielt, beschäftigen sich nur wenige Autoren mit dem Thema Osteopathie und Cortisol. In diesem Kapitel wird der aktuelle Stand der osteopathischen Forschung zum Thema Cortisol beschrieben und gezeigt, auf welche Faktoren bei einer Behandlung Wert gelegt werden kann.

### **2.5.1. Aktueller Stand der osteopathischen Forschung**

Es wurden bereits mehrere osteopathische Masterthesen veröffentlicht, die sich im weiteren Sinn mit dem Thema Stress beschäftigen. Davon waren jedoch einige Studien in spanischer Sprache verfasst und konnten deshalb nicht weiterverarbeitet werden. Fürpass (2006) nutzte in ihrer Studie mit dem Titel „The influence of osteopathy on the vegetative nervous system in chronic pain patterns“ die visuelle Analog Skala (VAS) als einen der Zielparameter zur Beurteilung des Schmerzempfindens. In der vorliegenden Arbeit wird die VAS als sekundärer Zielparameter zur Beurteilung des subjektiven Stressempfindens eingesetzt. Die Arbeit mit

dem Titel „Stress reduction with osteopathy assessed with GDV electrophotonic imaging: effects of osteopathic treatment“ (Korotkov et al., 2012) enthielt interessante Aspekte. Als Zielparameter wurde jedoch die elektrophotonische Bildgebung ausgesucht und da die Anerkennung dieser Methode in der Schulmedizin nicht klar ist, verzichtete die Autorin letztlich auf eine tiefere Prüfung der Arbeit. In der „Deutschen Zeitschrift für Osteopathie (DO)“ wurde ein Artikel mit dem Titel „Integrative Behandlung der Nebennieren in der Osteopathie“ (Namer, 2016) veröffentlicht. Dieser befasst sich jedoch nicht näher mit dem Thema Cortisol und hatte somit keine Relevanz für den theoretischen Teil der vorliegenden Arbeit.

Da die Recherche nach osteopathischen Studien und Artikeln nicht die gewünschten Ergebnisse brachte, wurde die Suche auf Arbeiten ausgedehnt, welche die Beeinflussung des Cortisolspiegels durch manuelle Therapien zum Inhalt hatten. Whelan, Dishman, Burke, Levine, & Sciotti (2002) und Tuchin (1998) untersuchten in ihren klein angelegten (Whelan: dreissig gesunde Männer; Tuchin: sechs Männer und drei Frauen), nicht kontrollierten und nicht randomisierten Studien den Effekt von chiropraktischer Intervention auf die Werte des Speichelcortisols. Bei beiden Studien wurden jedoch nur einzelne Speichelproben und kein Tagesprofil bestimmt. Beide Verfasser konnten keine signifikante Änderung der Werte finden. Törnhaage et al. (2013) untersuchten in ihrer prospektiven, kontrolliert und randomisiert angelegten Studie den kurz- und langzeitigen Effekt von Massage bei Patienten mit Parkinson (gesamt 54 Personen) auf das Tagesprofil des Speichelcortisols. Sie konnten eine signifikante sofortige, aber nur kurzfristige Reduzierung der Speichelcortisolwerte in der Interventions- und der Kontrollgruppe (diese ruhte mit Musik) nachweisen. Eine längerfristige Veränderung der Cortisolwerte (Tagesprofil) konnte nicht erreicht werden. Sjörs & Jonsdottir (2015) untersuchten den Effekt einer umfangreichen, mehrmonatigen (18 Monate), interdisziplinären Behandlung von Patienten (n=122), die an einer stressbedingten Erschöpfung litten und einer gesunden Kontrollgruppe (n=98) auf das Tagesprofil des Speichelcortisols. Die Behandlung beinhaltete für beide Gruppen regelmässige Arztbesuche im Abstand von vier bis sechs Wochen und eine Veränderung der Lebensgewohnheiten wie Schlaf, Ernährung und Bewegung. Dazu wurde ihnen ein achtwöchiges Programm zur Stressreduktion sowie ein zweistündiger Kurs zum Thema Stress und seinen Konsequenzen angeboten. Wenn nötig, konnten psychologische und weitere, nicht näher definierte Behandlungen in Anspruch genommen werden. Auch diese umfangreiche Studie konnte keine klaren Ergebnisse liefern. Die Autoren kamen zum Schluss, dass die Messung des Speichelcortisols weder ein geeigneter Biomarker bei stressbedingten Erschöpfungszuständen oder Burnout darstellt, noch sich als Hilfe zur Darstellung eines Behandlungseffektes eignet. Wu et al. (2014) untersuchten in ihrer randomisierten, kontrolliert angelegten Studie (n=13 in der

Interventionsgruppe, n=12 in der Kontrollgruppe) den Effekt von Aromatherapie auf verschiedene Biomarker und weitere Faktoren bei Frauen, deren Kinder an einem diagnostizierten Aufmerksamkeits-Defizit-Hyperaktivitäts-Syndrom (ADHS) leiden. Das Cortisol wurde sowohl im Blut, als auch im Speichel getestet. Es fand jedoch keine Bestimmung des Speichelcortisol über einen ganzen Tag statt. Die Behandlungsgruppe erhielt vier Wochen lang zweimal wöchentlich ein 40-minütige Aromatherapiebehandlung (Massage). 15 Minuten nach der Behandlung konnten signifikant reduzierte Cortisolwerte im Speichel nachgewiesen werden. Ein Langzeiteffekt war jedoch auch bei dieser Studie nicht nachzuweisen. In der Studie von Fogaça et al. (2005) wurde untersucht, inwieweit Massagetherapie bei gesunden vier- bis sechsmonatigen Kindern einen Einfluss auf das Speichelcortisol hat. Die Intervention fand an gesamt elf Babys statt. Die Speichelproben wurden am Tag vor der ersten Behandlung an drei Zeitpunkten (morgens, nachmittags, abends) durch die Eltern entnommen. Die Kinder erhielten anschliessend an zwei aufeinanderfolgenden Tagen jeweils vormittags und nachmittags eine 15-minütige standardisierte Massage. Vor und nach der Massage wurde wiederum eine Speichelprobe genommen. Dasselbe Prozedere fand nach einwöchigem Unterbruch nochmals statt. Eine signifikante Veränderung der Cortisolwerte liess sich nur nach der ersten Behandlungssequenz bei den Nachmittagswerten nachweisen. Aus den unterschiedlichen Ergebnissen dieser Studien kann geschlossen werden, dass positive Effekte von manualtherapeutischen Interventionen rein zufällig entstehen oder die Messung des Speichelcortisols nicht der richtige Zielparameter für die Bestimmung des Cortisolspiegels darstellt.

### **2.5.2. Cortisol und die Nebennieren in der osteopathischen Praxis**

In der veröffentlichten osteopathischen Literatur konnte keine Beschreibung der Vorgehensweise zur Behandlung der HHN-Achse und der Nebennieren gefunden werden. Grund dafür kann sein, dass eine osteopathische Behandlung nicht rezepthaft ablaufen soll und es nicht eine „richtige“ Behandlungsweise gibt. Mit Sicherheit werden an jeder anerkannten osteopathischen Ausbildungsstätte strukturelle, viszerale und craniosakrale Techniken gelehrt, mit deren Hilfe eine gute Annäherung an die Hormonachse und die Nebennieren möglich ist. In der Folge werden einige mögliche Behandlungsansätze beschrieben. Die Auflistung erhebt keinen Anspruch auf Vollständigkeit.

Die Behandlung der Nebennieren kann über unterschiedliche Wege erfolgen. Zum einen ist es möglich, über eine Behandlung der Niere zwar indirekt, aber dennoch lokal auf die

Nebennieren einzuwirken. Auf der anderen Seite kann über die Behandlung der Hormonachse eine Regulierung der Hormonproduktion in den Nebennieren angestrebt werden.

Die Nebennieren sitzen wie eine Mütze auf den Nieren. Bewegt sich die Niere, so bewegt sich auch die Nebenniere. Die Niere ist ein sehr mobiles Organ. Angetrieben wird diese Bewegung über das nahegelegene Diaphragma und somit über die Atmung. Während der Inspiration bewegt sich die Niere nach caudal und ventral, während der Expiration nach cranial und wieder zurück nach dorsal. Die Amplitude der gesamten Bewegung beträgt mehrere Zentimeter. Die Gefässe der Nieren und Nebennieren müssen so mobil sein, dass sie dieser Lageveränderung folgen können. Damit die Nieren frei gleiten können, müssen ihnen die umliegenden Faszien genügend Spielraum gewähren. Adhäsionen in den Faszien können grosse Auswirkungen auf Nerven, Gefässe und umliegende Strukturen wie den Musculus quadratus lumborum und/oder den Musculus psoas haben. Es kann zu einer „Unterversorgung“ der Niere und/oder Nebenniere oder zu lumbalen Schmerzen kommen. Diese möglichen Dysfunktionen lassen sich osteopathisch gut behandeln. Die Behandlung von T10-T12 und des Ganglions coeliacum kann positive Effekte auf die Gefässe und die Nerven und somit eine grosse Wirkung haben. Ebenso kann über die neurolymphatischen Reflexpunkte nach Chapman und Goodheart auf die Nebennieren eingewirkt werden. Ventral liegen diese Punkte 1 1/2 bis 2 Patientendaumenbreiten cranial des Umbilicus und 1 Daumenbreite lateral der Linea alba. Dorsal befinden sich die Reflexpunkte im Facettengelenk TH 11/12 (Weber, Wiese, & Bayerlein, 2018). Zusätzlich kann eine viszerale Behandlung der Niere/Nebenniere deren Position und deren Tonus optimieren und in der Folge zu einer besseren Versorgung (nerval und arteriell) und einer verbesserten Drainage (venolymphatisch) führen. Da es ein breites Spektrum an geeigneten Techniken gibt und jeder Osteopath andere Vorlieben hat, wird an dieser Stelle bewusst auf eine nähere Beschreibung möglicher Techniken verzichtet.

Liegt der Behandlungsfokus mehr auf der hormonellen Regulierung, kann eine Annäherung über die Hormonachse (Hypothalamus-Hypophyse-Nebenniere) sinnvoll sein. Dann muss neben den Nebennieren auch die Umgebung des Hypothalamus und der Hypophyse behandelt werden. Da die Hypophyse auf der Sella turcica des Sphenoids und unmittelbar unter dem Tentorium liegt (Moll & Möller, 2006), kann über die Arbeit an der Synchronisation sphenobasilaris (SSB) und der reziproken Spannungsmembran (RSM) zwar nur indirekt, aber dennoch sehr effizient auf diese Struktur Einfluss genommen werden. Auf dem superioren Anteil der Nase (Nasion und unmittelbar darunter oder seitlich am oberen Nasenrücken) kann ebenfalls indirekt das Gebiet der Hypophyse erreicht werden. Die hypothalamischen Kerne können im Gebiet zwischen den Augenbrauen angenähert und behandelt werden.

Namer (2016) führt in ihrem Artikel aus, dass die Nebennieren [...] *praktisch auf alle Stimuli des inneren und äusseren Umfelds* [...] reagieren (S23-25). Neben der Behandlung mit Techniken für das autonome Nervensystem und des thorakolumbalen Übergang empfiehlt sie auch eine zusätzliche Herangehensweise mit Techniken im cranialen Bereich. Darüber hinaus tritt sie für ein Herz Kohärenztraining ein, welches durch eine bestimmte Atemtechnik (sechs Atemzyklen/Minuten über einen Zeitraum von fünf Minuten) die Cortisolausschüttung für die folgenden Stunden nachweislich regulieren soll.

## 3. Empirischer Teil

### 3.1. Forschungsfragen und Hypothesen

#### 3.1.1. Forschungsfragen

**Forschungsfrage 1:** Kann mittels drei osteopathischen Black-Box-Behandlungen innerhalb von sechs Wochen (jeweils im Abstand von drei Wochen) bei gesunden\* Erwachsenen, die subjektiv chronischem Stress\*\* ausgesetzt sind, die Cortisolkonzentration im Speichel (gemessen im Cortisol-Tagesprofil) beeinflusst werden?

**Forschungsfrage 2:** Kann mittels drei osteopathischen Black-Box-Behandlungen innerhalb von sechs Wochen (jeweils im Abstand von ca. drei Wochen) bei gesunden Erwachsenen, die subjektiv chronischem Stress ausgesetzt sind, eine subjektive Veränderung des Wohlbefindens auf der visuellen Analogskala (VAS) erreicht werden?

**Forschungsfrage 3:** Gibt es einen Zusammenhang zwischen der Cortisolkonzentration im Speichel (gemessen im Cortisol-Tagesprofil) und der subjektiven Wahrnehmung des Wohlbefindens (gemessen mit der visuellen Analogskala (VAS))?

\*Als „gesund“ werden in der in der vorliegenden Arbeit Erwachsene beschrieben, die sich subjektiv als medizinisch gesund empfinden und bei denen keine chronische Krankheit diagnostiziert ist

\*\*Als „chronischer Stress“ wird in der vorliegenden Arbeit das subjektive, negative Empfinden der Studienteilnehmer definiert, das durch drei Monate und länger anhaltende physische (chronische Schmerzen) und/oder psychische (Arbeitsbelastung, Zeitdruck, Sorgen, Mobbing o.ä) Belastung hervorgerufen wird.

#### 3.1.2. Hypothesen

**Nullhypothese 1:** Drei osteopathische Black-Box-Behandlungen innerhalb von sechs Wochen (jeweils im Abstand von drei Wochen) führen bei Erwachsenen, die subjektiv chronischem Stress ausgesetzt sind, auf dem Signifikanzniveau von  $\alpha=0.05$  zu keiner signifikanten Veränderung des Cortisolwerts im Speichel im Vergleich zu den Werten vor der Behandlungsphase.

**Alternativhypothese 1:** Drei osteopathische Black-Box-Behandlungen innerhalb von sechs Wochen (jeweils im Abstand von drei Wochen) führen bei Erwachsenen, die subjektiv chronischem Stress ausgesetzt sind, auf dem Signifikanzniveau von  $\alpha=0.05$  zu einer signifikanten Veränderung des Cortisolwerts im Speichel im Vergleich zu den Werten vor der Behandlungsphase.



**Nullhypothese 2:** Drei osteopathische Black-Box-Behandlungen innerhalb von sechs Wochen (jeweils im Abstand von drei Wochen) führen bei Erwachsenen, die subjektiv chronischem Stress ausgesetzt sind, auf dem Signifikanzniveau von  $\alpha=0.05$  zu keiner signifikanten Veränderung auf der visuellen Analogskala (VAS).

**Alternativhypothese 2:** Drei osteopathische Black-Box-Behandlungen innerhalb von sechs Wochen (jeweils im Abstand von drei Wochen) führen bei Erwachsenen, die subjektiv chronischem Stress ausgesetzt sind, auf dem Signifikanzniveau von  $\alpha=0.05$  zu einer signifikanten Veränderung auf der visuellen Analogskala (VAS).

**Nullhypothese 3:** Es gibt keinen Zusammenhang zwischen der Cortisolkonzentration im Speichel (gemessen im Cortisol-Tagesprofil) und der subjektiven Wahrnehmung des Wohlbefindens (gemessen mit der visuellen Analogskala (VAS)).

**Alternativhypothese 3:** Es gibt einen Zusammenhang zwischen der Cortisolkonzentration im Speichel (gemessen im Cortisol-Tagesprofil) und der subjektiven Wahrnehmung des Wohlbefindens (gemessen mit der visuellen Analogskala (VAS)).

## 3.2. Studiendesign

Bei der vorliegenden Studie handelt es sich um ein within-subject design.

Während der Studie fanden pro StudienteilnehmerIn Messungen des Cortisol-tagesprofils zu drei Zeitpunkten (im Abstand von je sechs Wochen (plus eins)) statt. Zwischen erster und zweiter Messung lag eine behandlungsfreie Phase. Zwischen zweiter und dritter Messung eine Interventionsphase mit drei Behandlungen im Abstand von je drei Wochen.

## 3.3. Stichprobenbeschreibung

Im folgenden Kapitel werden die Voraussetzungen für eine Studienteilnahme (Ein- und Ausschlusskriterien) beschrieben. Zusätzlich wird die Stichprobengröße bestimmt. Die Alters- und Geschlechtsverteilung der ProbandInnen wird in der Zusammensetzung der Stichproben aufgezeigt.

### 3.3.1. Einschlusskriterien

Chronischer Stress oder chronische Schmerzen gelten als Ursache für veränderte Cortisolwerte. Das Gehirn unterscheidet bei ankommenden Impulsen dabei nicht zwischen physischem und psychischem Stress. So löst Schmerz die gleichen Reaktionen wie Stress aus (Butler, Moseley & Sunyata, 2016). Aus diesem Grund wurden für die vorliegende Studie mündige Testpersonen (Männer und Frauen) gesucht, die zum Zeitpunkt des individuellen

Studienbeginns subjektiv chronischem Stress ausgesetzt, ansonsten jedoch klinisch gesund waren. Die Anleitung für die Speichelproben ist in Deutsch, Englisch, Französisch und Italienisch erhältlich. Um möglichst genaue Testergebnisse zu erhalten, mussten die ProbandenInnen fähig sein, diese Anleitungen genau zu befolgen. Die Beherrschung einer dieser vier Sprachen war deshalb eine zusätzliche Voraussetzung zur Teilnahme an der Studie.

### **3.3.2. Ausschlusskriterien**

Die Definition von Ausschlusskriterien verringert die Gefahr der Verzerrung von Studienergebnissen durch äussere Einflüsse. Für die vorliegende Studie wurden die Ausschlusskriterien wie folgt festgelegt:

Unmündige/minderjährige Personen: Zur Teilnahme an der Studie musste eine Einverständniserklärung unterschrieben werden. Sowohl unmündige wie auch minderjährige Personen ist es nicht erlaubt, dies selbst zu tun. Es müsste ein Vormund oder ein Erziehungsberechtigter in die Studie miteinbezogen werden. Der Einbezug dritter Personen kann den Ablauf der Studie kompliziert gestalten. Um dies zu vermeiden, verzichtete die Studienleiterin auf die Teilnahme von unmündigen oder minderjährigen Personen.

Adipositas: Nach Joseph et al. (2017) führt ein BMI > 30 zu einer verminderten Abnahme des Cortisols im Tagesverlauf. Champaneri et al. (2013) konnten einen signifikant negativen Zusammenhang zwischen BMI und Bauchumfang und dem Wert des Morgencortisols im Speichel nachweisen (je grösser BMI und Bauchumfang, je tiefer der Morgenwert des Speichelcortisols).

Anorexia nervosa: Wie Schorr, Lawson, Dichtel, Klibanski, & Miller (2015) in ihrer Studie zeigen, führt nicht nur Über-, sondern auch ausgeprägtes Untergewicht, wie es bei der Anorexia nervosa vorliegt, zu veränderten Cortisolwerten (erhöhte Serumcortisolwerte in der Nacht, erhöhter Mittelwert des freien Cortisols im Urin, erhöhte Morgenwerte im Serum und im Speichel).

Alkoholismus: Sowohl Mons & Beracoche (2016), wie auch Mann (1992) kommen in ihren Arbeiten zum Schluss, dass der Cortisolspiegel von Alkoholikern mit grosser Wahrscheinlichkeit verändert sind. Nach Mons & Beracoche (2016) trägt eine Dysregulation der HHN-Achse sogar zur Entstehung und Aufrechterhaltung von Alkoholismus bei.

Schwangerschaft: Wie Keck & Behre (2002) zeigen, steigen im Verlauf der Schwangerschaft sowohl die Werte des gebundene wie auch des freien Cortisols stetig an und erreichen im dritten Trimenon Werte, die um ein Vielfaches höher liegen als bei nicht schwangeren Frauen.

Depression: Eine depressive Erkrankung zeigt oft erhöhte Cortisolwerte. Zudem ist der typische Tagesverlauf des Cortisols nicht mehr gegeben. (Heinrich et al., 2014)

Personen, die sich subjektiv als medizinisch nicht gesund einschätzen oder bei denen eine chronische Krankheit (z.B, Tumorerkrankung, entzündliche Krankheit u.a.) diagnostiziert wurde: Die Studie musste der Ethikkommission des Kantons Zürich (CH) zur Bewilligung vorgelegt werden. Die Kommission fällte in jüngster Vergangenheit äusserst restriktive Entscheide. Um eine negative Beurteilung durch die zuständige Kommission zu vermeiden, wurde die vorliegende Studie an gesunden Testpersonen durchgeführt. Die Bewertung des Gesundseins erfolgte durch die StudienteilnehmerInnen selber.

Alle diese Zustände/Krankheiten können über verschiedene Mechanismen den Cortisolwert im Körper beeinflussen und somit zu einer Verfälschung der Messwerte beitragen. (Hofmann, Aufenanger, & Hoffmann, 2014) und (DeSantis et al., 2012)

Zur Studienteilnahme mussten beide Einschlusskriterien erfüllt sein und keines der aufgeführten Ausschlusskriterien. Die Einhaltung der Ein- und Ausschlusskriterien wurde im Erstkontakt während der Anamnese von der Studienleiterin überprüft.

### **3.3.3. Stichprobengrösse**

Die Ausschüttung von Cortisol unterliegt einem typischen tageszeitlichen Verlauf mit einem ausgeprägtem Maximum am Morgen (Cortisol wird hauptsächlich in der zweiten Nachthälfte produziert) und einem, davon stark abweichenden, Minimum ungefähr um Mitternacht (Petermann, 1996). Beim Cortisol-Tagesprofil werden aus diesem Grund mehrere Werte im Tagesverlauf gemessen. Der Referenzbereich der einzelnen Messungen kann nicht auf einen Wert reduziert werden. Deshalb sind weder Aussagen über einen Mittelwert noch einer klinikrelevanten Abweichung vom Mittelwert möglich und somit keine Fallzahlberechnung sinnvoll. Die Studie wird deshalb als Pilotstudie geführt.

Die Mindeststichprobengrösse im within-subject-design wurde in diesem Fall von der Wiener Schule für Osteopathie (WSO) und der Donau Universität Krems (DUK) festgelegt und liegt bei einem auswertbaren Datensatz von mindestens 20 ProbandInnen.

Für die Studie haben sich 27 ProbandInnen gemeldet. Diese wurden in der Reihenfolge der Anmeldung zur Teilnahme an der Studie berücksichtigt. Die beiden letzten Personen wurden von der Studienleiterin wegen des hohen Aufwands der Studie (mindestens 60 Behandlungen à 45 Minuten) nur in Reserve gehalten und wären bei zu vielen Drop-outs zur Studienteilnahme aufgeboden worden. Eine Person konnte wegen eines BMIs >30 nicht teilnehmen. Eine Zweite

wurde wegen den Folgen eines Schlaganfalls (Veränderung der Speichelkonsistenz) nicht berücksichtigt. Eine weitere Person brach nach der Unterzeichnung der Einverständniserklärung, aber vor der ersten Speichelprobe die Teilnahme an der Studie ohne Angabe von Gründen ab. An der Studie nahmen gesamt 22 ProbandInnen teil. Wegen zweier Drop-outs (dritte Speichelprobe einer ProbandIn war zu alt und konnte durch das Labor nicht mehr bestimmt werden, die dritte Speichelprobe einer weiteren ProbandIn wurde nicht zu den definierten Zeiten entnommen und konnte deshalb vom Labor nicht ausgewertet werden) konnten 20 komplette Datensätze ausgewertet werden.

Abbildung 4 zeigt die Stichprobengröße als Flussdiagramm dargestellt.

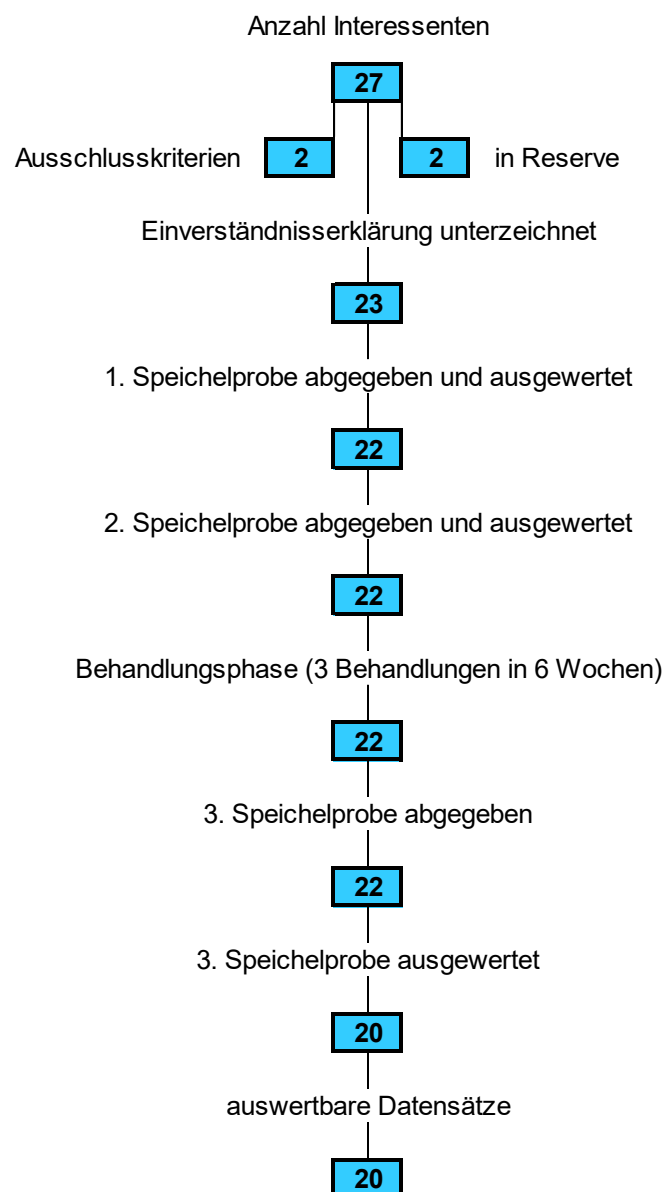
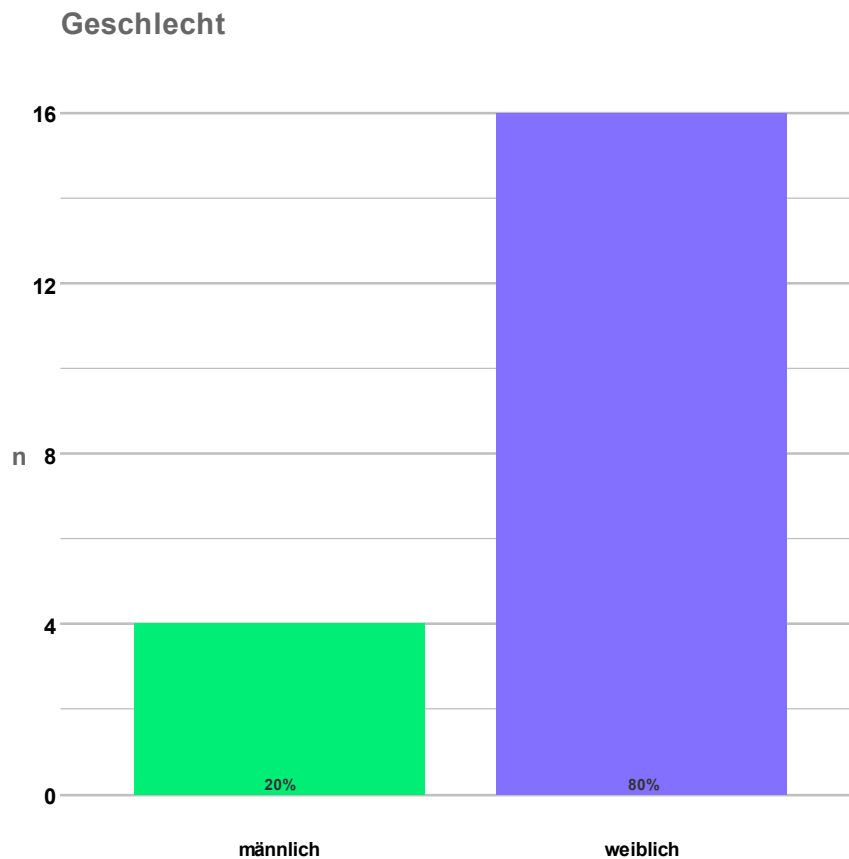


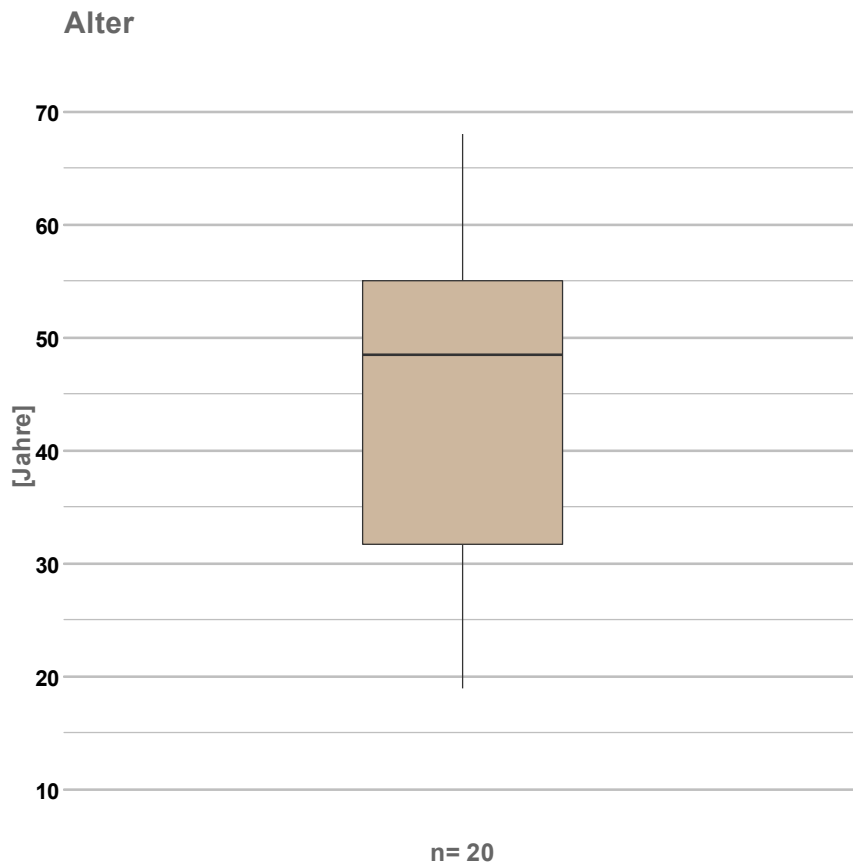
Abbildung. 4: Flussdiagramm der Stichprobengröße

### 3.3.4. Geschlechts- und Altersverteilung

Die Stichprobe besteht aus vier Männern (20%) und 16 Frauen (80%) (siehe Abbildung 5), was ungefähr die übliche Geschlechterverteilung in der osteopathischen Praxis der Studienleiterin widerspiegelt. Die ProbandInnen sind zwischen 19 und 68 Jahre alt, wobei das Medianalter 48,5 Jahre beträgt (siehe Abbildung 6 und Tabelle 2), der Mittelwert des Alters liegt bei 44.25 Jahren.



**Abbildung 5: Anteil an Männern und Frauen in der Stichprobe**



**Abbildung 6: Alter der ProbandInnen. Box-und Whisker-Plot**

**Tabelle 2: Alter der ProbandInnen. Deskriptive Daten**

	<b>Alter [Jahre]</b>
Minimum	19
25%-Perzentil	31,75
Median	48,5
75%-Perzentil	55
Maximum	68

## 3.4. Zielparameter

### 3.4.1. Primärer Zielparameter

Primärer Zielparameter ist die Konzentration des Hormons Cortisol, gemessen als freies Cortisol im Speichel. Der Wert wird in ng/ml angegeben.

Folgende Referenzwerte liegen vom auswertenden Labor Ortho-Analytic AG in 8304 Wallisellen vor:

- Cortisol direkt nach dem Aufstehen und 30 Minuten nach dem Aufstehen (Durchschnitt der beiden Werte) 3-9 ng/ml
- Cortisol 5 Stunden nach dem Aufstehen 0.6-2.3 ng/ml
- Cortisol 12 Stunden nach dem Aufstehen 0.2-0.8 ng/ml

Zur Bestimmung des Morgenwerts werden die Speichlproben direkt nach dem Aufstehen und 30 Minuten nach dem Aufstehen gepolt. Dabei werden die beiden Proben einzeln ausgewertet und dann der Durchschnitt berechnet. Dies ergibt einen verlässlicheren Messwert als eine einzelne Probe.

Das Cortisoltagesprofil zeigt einen unauffälligen Verlauf, wenn alle drei Messwerte im Referenzbereich liegen. Der Körper zeigt keine erhöhte Stressbelastung. Sind ein oder mehrere Werte erhöht, weist dies auf eine momentan erhöhte Stressbelastung hin. Sind ein oder mehrere Werte erniedrigt, spricht dieser Befund für eine chronische Stressbelastung mit einem anhaltenden Verbrauch an Cortisol. Diese Situation weist auf einen drohenden Erschöpfungszustand oder Burnout hin. Auch Mischbilder mit erhöhten und erniedrigten Werten sind möglich und können für den Übergang einer eher akuten in eine eher chronische Stressbelastung sprechen.

### 3.4.2. Sekundärer Zielparameter

Als sekundärer Zielparameter wird eine visuelle Analogskala (VAS) eingesetzt. Diese Skala wird in der Medizin normalerweise zur Bestimmung der Schmerzintensität benutzt. In dieser Studie wird sie zur Beurteilung des subjektiven Stressempfindens verwendet. Wie Schomacher (2008) in seiner Arbeit schreibt, wird die VAS „ [...] mit einer 10cm langen geraden Linie auf Papier dargestellt.“ Als Extremwerte werden hier folgende Aussagen festgelegt:

- Minimalwert: kein Stress
- Maximalwert: unerträglicher Stress

Der Proband markiert dabei mit einem Strich oder einem Kreuz auf der horizontalen Linie sein momentanes Stressempfinden. Die Messung erfolgt von einer dritten, unabhängigen Person mit Hilfe eines Lineals.

In der Auswertung wird zudem überprüft, ob ein Zusammenhang zwischen primärem und sekundärem Zielparameter besteht.

### **3.5. Messinstrumente**

#### **3.5.1. Cortisoltagesprofil**

Die Testsets für die zu entnehmenden Speichelproben werden von der Studienleiterin bei der Firma Ortho-Analytic AG in 8304 Wallisellen bezogen und an die Studienteilnehmer abgegeben. Ein Testset (TS 401) beinhaltet

- Anleitung zur Probengewinnung in Deutsch, Englisch, Französisch und Italienisch
- vier Probenröhrchen
- vier Klebeetiketten zur Beschriftung mit: Name, Vorname, Geburtsdatum, Entnahmedatum und -zeit
- zwei Versandhülsen
- ein Versandbeutel

Bei der Testdurchführung ist darauf zu achten, dass am Vorabend und am Tag der Probeentnahmen keine Zahnseide benutzt wird, da mögliches Zahnfleischbluten das Ergebnis verfälschen kann. Zudem sollte am Abend vor und im Verlauf des Testtages kein intensiver Sport betrieben werden (kann die Cortisolwerte verändern). Die Probengewinnung soll vor dem Zähneputzen oder frühestens 30 Minuten danach durchgeführt werden. Dasselbe gilt für Essen und Trinken. Direkt vor der Probengewinnung soll der Mund mehrmals mit frischem Wasser gespült werden. Wenn sich der Speichelfluss wieder normalisiert hat, wird der Speichel direkt in ein Probenröhrchen abgegeben. Das Röhrchen muss dabei mindestens bis zur Hälfte mit Speichel gefüllt werden, anfallender Schaum darf nicht mitgemessen werden. Das Probenröhrchen wird anschliessend gut verschlossen. Die Etikette mit Name, Vorname, Geburtsdatum, Entnahmedatum und -zeit wird auf das Röhrchen geklebt. Die Speichelprobengewinnung findet direkt nach dem Aufstehen, 30 Minuten, 5 Stunden und 12 Stunden nach dem Aufstehen statt (gesamt vier Proben). Die Speichelproben werden bis zum Postversand im Kühlschrank aufbewahrt.

Im Labor werden die Cortisolwerte im Speichel anhand der IBL-LIA (International Cortisol Lumineszenz Immunoassay) Methode gemessen. Als Immunoassay werden in der Labormedizin verschiedene Methoden bezeichnet, die zur Bestimmung von komplexen



biologischen Substanzen wie Serum, Plasma, Urin oder Speichel (Saliva) dienen. Die Methode basiert auf einer Antigen-Antikörper-Reaktion. Als Ausgangspunkt für ein Immunoassay dient ein monoklonaler Antikörper, der möglichst spezifisch für den jeweils zu bestimmenden Parameter ist. Es gibt verschiedene Formen des Immunoassays. Unterschieden wird dabei die Art der Markierung und Erkennung des Antigen-Antikörper-Komplexes. Zur Bestimmung des Cortisols im Speichel kommt ein kompetitiver Lumineszenzimmunoassay zum Einsatz. Dabei konkurriert ein Antigen unbekannter Konzentration aus der Probe mit einem markierten Antigen bekannter Konzentration um die Bindungsstellen des Antikörpers. Anhand der Menge des markierten Antigens lässt sich auf die gesuchte Konzentration an Antigen schließen. Bei der Lumineszenzimmunoassay wird die Konzentration des gesuchten Antigens dabei als Licht gemessen. Das Verfahren des Lumineszenzimmunoassays weist eine hohe Sensitivität gegenüber sehr kleinen, schwer nachweisbaren Molekülen auf, wie es bei Cortisol der Fall ist. (Scharnweber, 2015)

Die Firma ortho-analytic arbeitet zur Bestimmung der Cortisolkonzentration im Speichel mit folgender Instrumentierung:

- Gerät: Tecan Freedom EVOlyzer ([www.diagnostics.tecan.com/products/liquid\\_handling\\_and\\_robotics/freedom\\_evolyzer](http://www.diagnostics.tecan.com/products/liquid_handling_and_robotics/freedom_evolyzer))
- Microtiter-Reader: Tecan Sunrise ([www.diagnostics.tecan.com/products/reader\\_and\\_washer/microplate\\_readers/sunrise](http://www.diagnostics.tecan.com/products/reader_and_washer/microplate_readers/sunrise))

### **3.5.2. Subjektives Stressempfinden**

Die VAS zur Beurteilung des subjektiven Stressempfindens wird mit einer 10cm langen horizontalen Linie auf Papier dargestellt.

### **3.5.3. Validität der Zielparameter**

Beide Zielparameter, die in der vorliegenden Studie zur Anwendung kommen, gelten nicht als Goldstandard. Als Goldstandard zur Beurteilung der HHN-Achse gilt auch nach der Untersuchung von Karpman, Neculau, Dias, & Kline (2013) die Bestimmung des Cortisols im Serum.

#### **3.5.3.1. Validität des Speichelcortisols**

Obwohl die Messung des Speichelcortisols nicht dem Goldstandard entspricht, wird sie in der Schulmedizin durchaus akzeptiert. Trotzdem schreiben Baecher, Azad, & Vogeser, (2013) in ihrer Untersuchung an der Universitätsklinik München: *„Die Standardisierung der Bestimmung von Cortisol im Speichel muss deutlich verbessert werden, [...] In der Psycho-Neuroendokrino-logischen Forschung muss bei der Interpretation von Speichelcortisol-daten*

die ungenügende Standardisierung hinsichtlich der Speichelcortisol-Bestimmung berücksichtigt werden.“ (S269) Sjörö & Jonsdóttir, (2015) sind der Meinung, dass die Messung des Speichelcortisols weder zur Diagnosestellung von ED oder Burnout, noch für die Verlaufskontrolle bei mentalen Krankheiten geeignet sei. Perogamvros, Keevil, Ray, & Trainer (2010) hingegen kommen in ihrer Studie zum Schluss, dass Speichelcortisol sowohl in der Forschung wie auch in klinischen Beurteilungen sehr wohl Potential als nützlicher Stellvertreter für freies Cortisol aufweist. Auch Remer, Maser-Gluth, & Wudy (2008) sind der Auffassung, dass die Messung des Speichelcortisols einen verlässlichen und praktischen Wert des freien Cortisols darstellt.

#### **3.5.3.2. Validität der visuellen Analogskala (VAS)**

Schomacher (2008) konkludiert in seiner Literaturrecherche, dass die VAS [...] *ein valides, reliables und objektives Messinstrument mit hoher Sensitivität für Veränderungen [...]*“ ist (S132). Bei der Auswertung ist unbedingt darauf zu achten, dass bei der Ablesung anhand eines Millimeterpapiers oder Lineals, keine Verzerrung oder Ablesefehler entstehen.

### **3.6. Ablauf der Studie**

#### **3.6.1. Stichprobenziehung**

Zur Rekrutierung von ProbandInnen wurden verschiedene Kanäle genutzt. Ein schriftlich verfasstes Informationsschreiben wurde in der Praxis der Studienleiterin und in einer benachbarten Physiotherapiepraxis aufgelegt. Auch einer zuweisenden Hausärztin wurden einige Exemplare abgegeben. Über weitere Kontakte konnte das Schreiben dem Personal eines Alters- und Pflegeheims sowie einer Regionalklinik zugänglich gemacht werden. Zusätzlich konnten über persönliche Kontakte der Studienleiterin und einzelner Studienteilnehmer ProbandInnen gewonnen werden. Die ersten 23 Personen, die die Einschlusskriterien erfüllten, nicht durch die Ausschlusskriterien ausschieden und die eine Einverständniserklärung unterschrieben, wurden durch die Autorin in die Studie aufgenommen.

#### **3.6.2. Erhebungszeitpunkte und -intervalle**

Die Studie begann mit einer ersten Speichelprobe (Tagesprofil: vier Proben innerhalb von zwölf Stunden) und am selben Tag einer ersten VAS. Darauf folgte eine sechswöchige Phase ohne Intervention. Danach wurde eine zweite Speichelprobe entnommen und wiederum am gleichen Tag die zweite VAS ausgefüllt. In der gleichen Kalenderwoche wurde die erste Behandlung durchgeführt. Drei Kalenderwochen später folgte die zweite Behandlung, nach weiteren drei Kalenderwochen die Dritte. Im Anschluss daran folgte zeitnah (ein bis vier Tage nach der dritten Behandlung) die dritte Speichelentnahme und die dritte VAS. Die

Interventionsphase war aus terminlichen Gründen (Terminlegung der ersten Behandlung erst nach der zweiten Speichelprobe und dritte Speichelproben erst nach der dritten Behandlung) meist um wenige Tage länger als die Nichtbehandlungsphase. Die Verzögerung wurde jedoch so gering wie möglich gehalten. Abbildung 7 stellt den Ablauf der Studie schematisch dar.

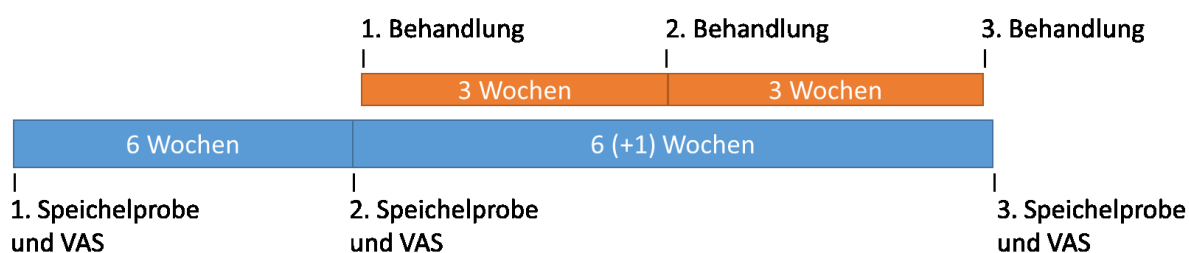


Abbildung 7: Diagramm der Erhebungszeitpunkte und -intervalle

### 3.6.3. Information und Einverständnis

Die ProbandInnen wurden vor Beginn der Studie über den Ablauf der Studie detailliert informiert. Da die TeilnehmerInnen die Speichelproben alleine zu Hause durchführen, wurde dabei besonderer Wert auf die Erklärung einer exakten Speichelentnahme, deren Aufbewahrung am Entnahmetag und anschliessenden Versand gelegt. Jeder Proband unterschrieb eine Einverständniserklärung in zweifacher Ausführung. Ein Exemplar blieb bei den StudienteilnehmerInnen, das zweite wurde durch die Studienleiterin der Dokumentation jeder ProbandIn beigelegt.

### 3.6.4. Praktische Intervention (Behandlung)

Die Behandlungen der StudienteilnehmerInnen wurden in der Osteopathiepraxis der Studienleiterin in Stäfa (ZH) im Zeitraum von Mitte Februar 2018 bis Mitte Juli 2018 durch die Studienleiterin ausgeführt.

Ein ausführliches Anamnesegespräch wurde vor Beginn der ersten Behandlung durchgeführt. Es erfolgten gesamt drei osteopathische Behandlungen à 45 Minuten im Abstand von je ungefähr drei Wochen. Die Behandlungen richteten sich dabei jeweils nach den, bei den jeweiligen Untersuchungen gefundenen osteopathischen Dysfunktionen. Der Behandlungsablauf und die subjektiven und objektiven Veränderungen wurden jeweils von der Studienleiterin schriftlich dokumentiert.

Bei einer Black-Box-Behandlung handelt es sich um eine Behandlung, die auf den momentanen Zustand des Patienten (hier ProbandInnen) zugeschnitten ist, das heisst es

werden die zum Zeitpunkt der Behandlung gefundenen osteopathischen Dysfunktion behandelt. Eine Black-Box-Behandlung ist nicht nur individuell, sondern kann sich zudem bei der gleichen Person von der einen zur nächsten Sitzung verändern. Nachteil dieser, in der Osteopathie üblichen Behandlungsform, ist die fehlende Reliabilität.

Gleichwohl beschreiben Liem, Hilbrecht, & Schmidt, (2012b) in ihrem Artikel „Osteopathie und Wissenschaft“, *„Wissenschaft beginnt mit der empirischen Forschung, dem Feststellen „was ist“ für die tägliche Praxis. In der Osteopathie wäre das z.B. Forschung über die Effizienz einer osteopathischen Behandlung bei verschiedenen Erkrankungsbildern. Auf diesem Stand sind Black-Box-Verfahren von grossem Wert. Der Behandler behandelt dabei nach üblicher Praxis und beschränkt sich nicht auf beispielsweise die Ausübung einer einzigen Technik. Zur Wissenschaft wird dieser Vorgang durch standardisierte Dokumentation.“* (S5) Bei der standardisierten Dokumentation legen die Autoren besonderes Gewicht auf die Anamnese und die umfassende Dokumentation der Diagnose und der Therapiemassnahmen. Zudem *„[...] müssen alle Daten, die aus dem Gedächtnis des Therapeuten stammen, sofort nach der Entlassung des Patienten dauerhaft erfasst werden.“* (Liem, Hilbrecht, & Schmidt, 2012b) Für die Grundlagenforschung sind gut dokumentierte Black-Box-Behandlungen von grossem Wert.

Namer, (2016) ist überzeugt, dass die Nebennieren auf alle Stimuli von Aussen oder Innen reagieren. Diese Aussage ist ein weiterer Grund, dass für die vorliegende Studie eine Black-Box-Behandlung gewählt wurde. In der Konsequenz ihrer Aussage sollte davon ausgegangen werden können, dass durch die individuelle Behandlung der ProbandInnen ein positiver Effekt auf die Funktion der Nebennieren und somit eine Regulation des Hormonhaushaltes der Nebennieren erreicht werden kann.

### **3.6.5. Kosten**

Für die ProbandInnen war die Teilnahme an der Studie kostenlos. Die Behandlungen wurden durch die Studienleiterin unentgeltlich durchgeführt. Die Laborkosten gingen zu Lasten der Studienleiterin.

### **3.6.6. Datenschutz**

Die Anonymität und Vertraulichkeit der Datenaufbewahrung und -verarbeitung wurden jederzeit gewährleistet. Die verarbeiteten Datensätze wurden durch Referenznummern anonymisiert, welche jeder ProbandIn eindeutig zuzuordnen sind.

## **3.7. Datensammlung, -aufarbeitung und -analyse**

Im folgenden Kapitel wird die Vorgehensweise der statistischen Auswertung näher beschrieben.

### **3.7.1. Datenaufarbeitung**

Die Messwerte der Speichelcortisoluntersuchungen und die Angaben der ProbandInnen über das subjektive Stressempfinden wurden in einer Microsoft® Excel®-Tabelle gesammelt (siehe Anhang D). Von den 22 ProbandInnen, die die Studie begannen, fielen zwei während der Interventionsphase, d.h. nach der Messung 2, aus. Nachdem dadurch für diese die essentielle Aussage über eine mögliche Veränderung durch die osteopathischen Interventionen fehlte, wurden sie aus dem Datensatz entfernt und die statistische Auswertung mit  $n=20$  durchgeführt.

Die Veränderungen zwischen der Grundlinienmessung (Messung 1) und der Messung 2, die nach einer 6-wöchigen interventionsfreien Zeit erfolgte wurden durch die Berechnung der Differenzwerte charakterisiert (Messung 2 – Messung 1).

Ebenso wurden die Differenzwerte der Werte aus Messung 3 (nach den drei osteopathischen Behandlungen) und Messung 2, die als Basis für die Veränderung durch die Interventionen herangezogen wurden, bestimmt. Positive Differenzwerte zeigen eine Erhöhung der Speichelcortisolkonzentration an, negative eine Verringerung.

### **3.7.2. Statistische Auswertung**

Die statistische Auswertung der Daten wurde von Dr. Gebhard Woisetschläger mit der Statistiksoftware "R" (R Core Team, 2015) durchgeführt. Grafiken wurden mit dem R-Paket "ggplot2" (Wickham, H. and Chang W., 2016) erstellt. Sämtliche Tests wurden zweiseitig auf dem Signifikanzniveau  $\alpha=0,05$  durchgeführt.

### **3.7.3. Deskriptive Statistik**

Als deskriptive Daten wurden primär Minimum, 25%- und 75%-Perzentil, Median und Maximum zur Charakterisierung der Variablen herangezogen. Arithmetischer Mittelwert und Standardabweichung wurden nur bei annähernder Normalverteilung der Daten in den Textteil übernommen. Eine vollständige Zusammenfassung der deskriptiven Daten liegt in Anhang E bei.

Grafisch wurde die Werteverteilung mit Box- und Whisker-Plots dargestellt, worin Werte, die weiter als das 1,5-fache des Interquartilsabstands von der Box entfernt sind, als Einzelpunkte dargestellt sind und die Whiskers den Wertebereich (ohne Berücksichtigung der Extremwerte) wiedergeben.

### **3.7.4. Korrelationsuntersuchungen**

Zur Untersuchung eines möglichen Zusammenhangs des subjektiven Stressempfindens mit der Speichelcortisolkonzentration wurde für jede einzelne Messung einzeln (Messtermine 1 – 3, jeweils morgens, mittags und abends) Kendall's Tau und der p-Wert des z-Tests für die Nullhypothese  $T=0$  berechnet.

### **3.7.5. Voraussetzungsuntersuchungen**

Wie auf Basis der Dichtefunktionen (siehe Anhang E1) und Shapiro-Wilk-Tests festgestellt wurde, ist die Voraussetzung multivariater Normalverteilung für parametrische statistische Tests lediglich bei den morgens gemessenen Speichelcortisolkonzentrationen durchgehend erfüllt. Deshalb und aufgrund der Stichprobengröße wurde auf nicht parametrische Verfahren zurückgegriffen.

### **3.7.6. Inferenzstatistik**

Zur Untersuchung, ob ein möglicher Einfluss unterschiedlicher Stressbelastung auf die Speichelcortisolwerte zu berücksichtigen ist, wurde neben den oben beschriebenen Korrelationsuntersuchungen ein Friedman-Test mit den Werten des subjektiven Stressempfindens zu den drei Messterminen durchgeführt.

Wilcoxon-Vorzeichen-Rangsummentests wurden zur Untersuchung der Veränderung während der interventionsfreien sechs Wochen und während der ebenfalls sechswöchigen Interventionsphase verwendet. Dazu wurden die gepaarten Differenzwerte Messung 2 - Messung 1 und Messung 3 - Messung 2 herangezogen (Ergebnisse siehe Anhang E3).

## **3.8. Literaturrecherche**

Die Literaturrecherche fand sporadisch von September 2016 bis März 2018 in den Datenbanken pubmed, Cochrane, osteopathic-research und ncor.org statt. Zudem fand die Suche in der Deutschen Zeitschrift für Osteopathie, der Zeitschrift Osteopathische Medizin, im International Journal of osteopathic medicine, in medizinischen und osteopathischen Fachbüchern und auf Google statt. Des Weiteren wurden auch Studien, die der Studienleiterin zufällig oder auf anderem Weg bekannt wurden, in die Arbeit miteinbezogen. Die Suche wurde auf englisch- und deutschsprachige Artikel und Studien begrenzt.

Die Literaturrecherche mit den Schlagwörtern „Osteopathy“ und „Cortisol“ / „Salivary Cortisol“ brachten weder auf osteopathischen noch auf medizinischen Datenbanken Ergebnisse hervor. Deshalb musste die Suche in verschiedene Richtungen weitergeführt werden. Einerseits wurde auf osteopathischen Datenbanken nach „Osteopathy“ und „Stress“ gesucht,

andererseits in medizinischen Datenbanken nach „Manualtherapy“ und „Cortisol“ / „Salivary Cortisol“. Diese veränderten Suchbegriffe waren zwar zielführend, die Ergebnisse jedoch nicht mehr exakt die Gewünschten.

Verwendete Suchbegriffe waren: cortisol, salivary cortisol, osteopathy, manual therapy, stress, burnout

## 4. Ergebnisse

### 4.1. Tagesprofil der Speichelcortisolkonzentration bei der Grundlinienmessung

In Tabelle 3 sind die deskriptiven Daten für die Speichelcortisolkonzentration bei der Grundlinienmessung (Messung 1) zusammengefasst. In weiterer Folge werden diese getrennt nach Tageszeit der Messung vorgestellt.

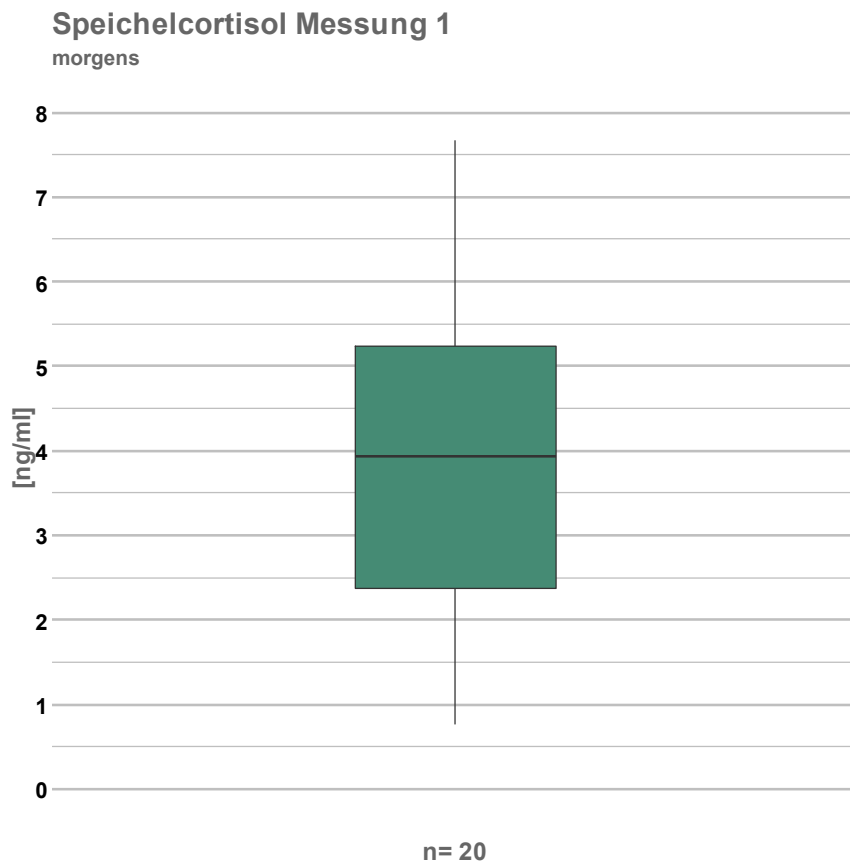
**Tabelle 3: Grundlinienwert der Cortisolkonzentration im Speichel [ng/ml]. Deskriptive Daten.**

Grundlinienmessung	Speichelcortisol [ng/ml]		
Messung 1	morgens	mittags	abends
Minimum	0,76	0,41	0,2
25%-Perzentil	2,365	0,715	0,37
Median	3,935	1,145	0,43
75%-Perzentil	5,23	1,3825	0,59
Maximum	7,67	4,75	0,88
Mittelwert (M)	3,917	1,462	0,478
Standardabw.(SD)	1,947	1,234	0,178
95% Konfidenzintervall (untere Schranke)	3,006	0,885	0,395
95% Konfidenzintervall (obere Schranke)	4,828	2,039	0,562
Standardfehler (SE)	0,435	0,276	0,04



### 4.1.1. Morgens

Bei den morgendlichen Grundlinienmessungen der Cortisolkonzentration im Speichel liegen 13 der 20 Werte im Referenzbereich von 3-9 ng/ml. Bei den restlichen sieben ProbandInnen sind ausschliesslich Unterschreitungen zu beobachten. Die Werteverteilung ist in Abbildung 8 zusammengefasst.

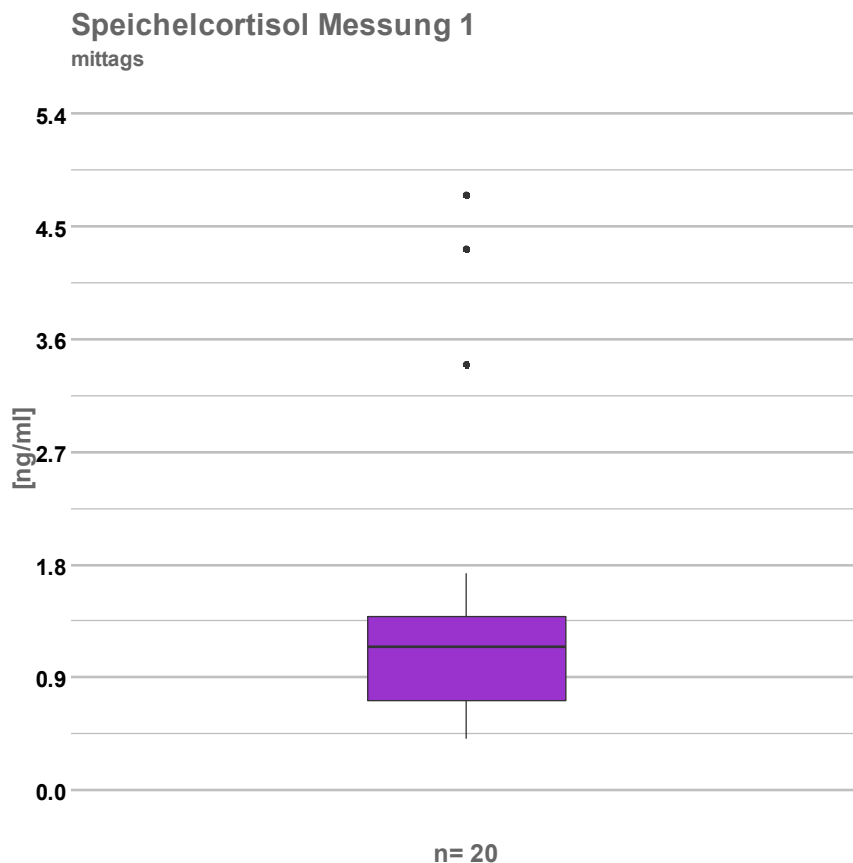


**Abbildung 8: Grundlinienwert der morgendlichen Cortisolkonzentration im Speichel [ng/ml]. Box- und Whiskerplot.**

Die mittlere morgendliche Cortisolkonzentration beträgt bei der Grundlinienmessung  $M=3,917$  ng/ml Speichel;  $SD=1,947$ . Das Minimum beträgt 0,76 ng/ml, der Maximalwert 7,67 ng/ml und der Median 3,935 ng/ml. Sowohl Minimum als auch 25%-Perzentil liegen unter dem Referenzwert von 3 ng/ml.

### 4.1.2. Mittags

Bei den mittäglichen Grundlinienmessungen der Cortisolkonzentration im Speichel liegen 13 der 20 Werte im Referenzbereich von 0,6-2,3 ng/ml. Bei vier ProbandInnen treten Unterschreitungen und bei drei Überschreitungen auf. Die Werteverteilung ist in Abbildung 9 dargestellt.

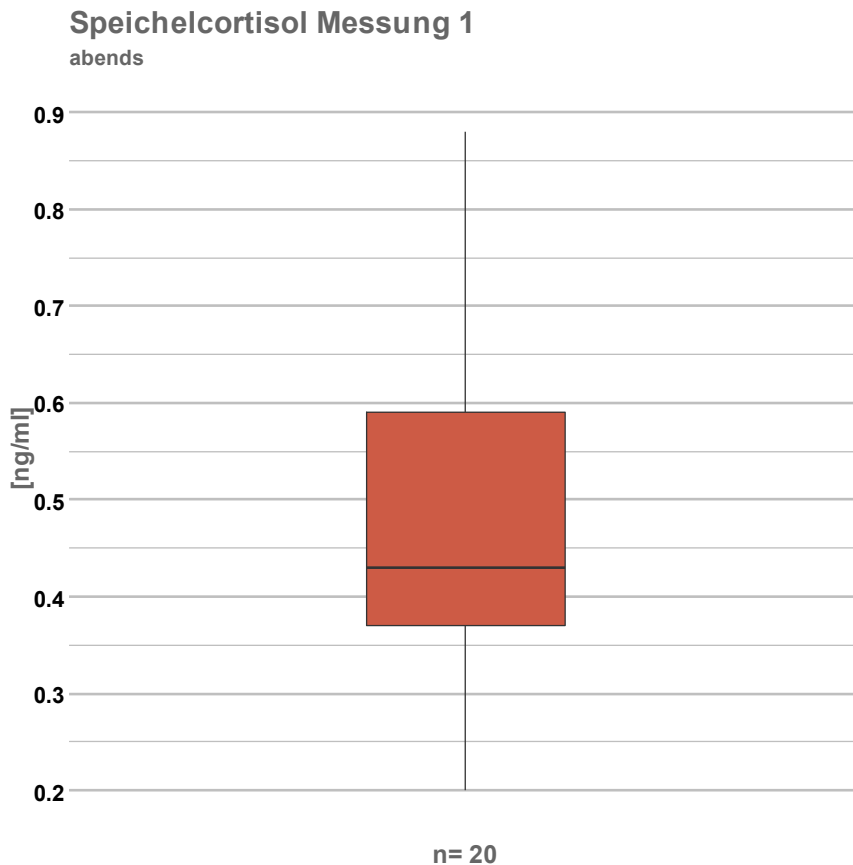


**Abbildung 9: Grundlinienwert der mittäglichen Cortisolkonzentration im Speichel [ng/ml]. Box- und Whiskerplot.**

Das Minimum der mittäglichen Cortisolkonzentration beträgt 0,41 ng/ml Speichel, der Maximalwert 4,75 ng/ml, wobei beide Werte auf das Vorliegen von Werten außerhalb des Referenzbereichs hindeuten. Drei Extremwerte liegen mehr als das 1,5fache des Interquartilabstandes über dem 75%-Perzentil. Dementsprechend ist der Median mit 1,145 ng/ml deutlich niedriger als der Mittelwert von  $M=1,462$  ng/ml Speichel;  $SD=1,234$ .

### 4.1.3. Abends

Bei den abendlichen Grundlinienmessungen der Cortisolkonzentration im Speichel liegen 19 der 20 Werte im Referenzbereich von 0,2-0,8 ng/ml. Bei einem/-r ProbandIn tritt eine Überschreitung auf. Die Werteverteilung ist in Abbildung 10 dargestellt.

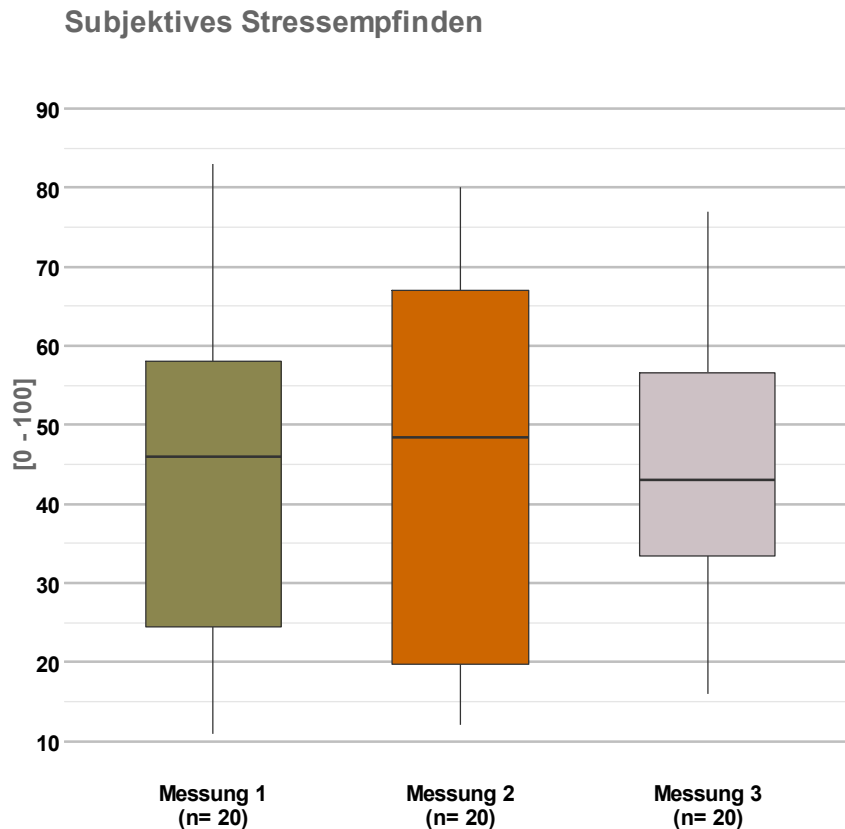


**Abbildung 10: Grundlinienwert der abendlichen Cortisolkonzentration im Speichel [ng/ml]. Box- und Whiskerplot.**

Abends beträgt das Minimum der Cortisolkonzentration bei der Grundlinienmessung 0,20 ng/ml, der Maximalwert 0,88 ng/ml, wobei dieser über dem Referenzwert von 0,8 ng/ml liegt. Der Median beträgt 0,43 ng/ml und die mittlere abendliche Cortisolkonzentration  $M=0,478$  ng/ml Speichel;  $SD=0,178$ .

## 4.2. Subjektives Stressempfinden an den Messtagen

In Abbildung 11 sind die Angaben der ProbandInnen zum subjektiven Stressempfinden an den Tagen der drei Messungen gegenübergestellt. Die Werte stellen Millimeter auf einer 10 cm VAS dar.



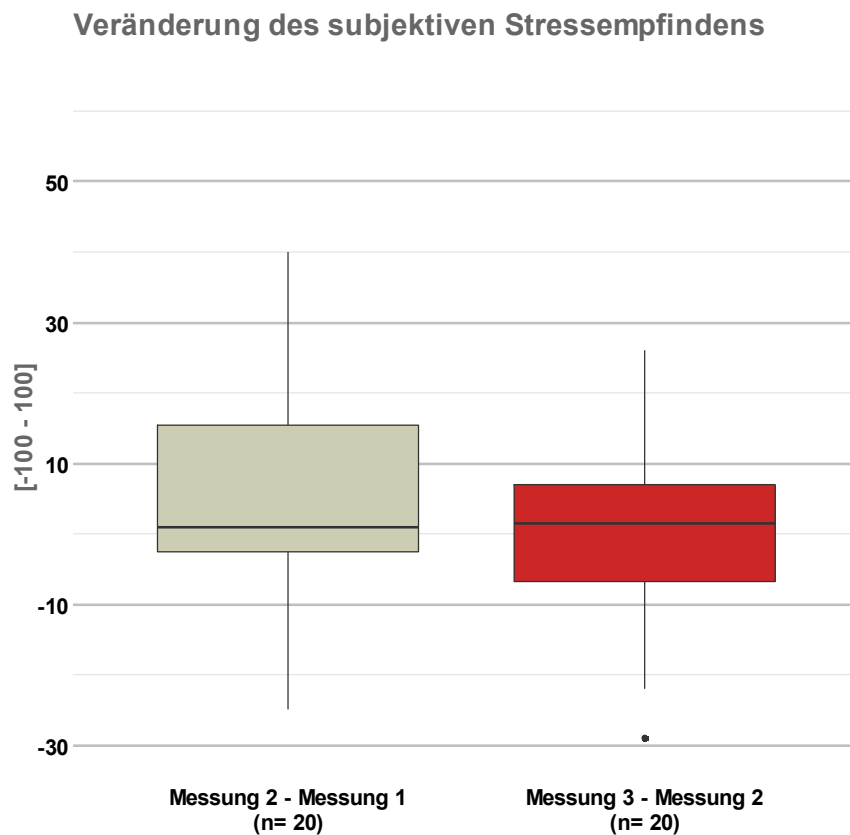
**Abbildung 11: Subjektives Stressempfinden zu den drei Messterminen (VAS). Box- und Whiskerplots.**

Im Vergleich zur Grundlinienmessung (Messung 1) ist nach der interventionsfreien Zeit (Messung 2) eine höhere Streuung der subjektiv empfundenen Stressbelastung zu beobachten. Während Median und 75%-Perzentil zu höheren Werten verschoben sind, ist ein niedrigerer 25%-Perzentil zu erkennen.

Nach der Interventionsphase ist die Streuung deutlich geringer als bei den beiden Vormessungen. Der Median liegt unter jenen der ersten beiden Messungen und der Zentralbereich der Daten ist enger. Die höchsten Belastungen (Maxima) sind jedoch geringer ausgeprägt als bei den Vormessungen, dafür die niedrigsten Belastungen stärker. Die zugehörigen Werte sind in Tabelle 4 zusammengefasst.

Betrachtet man die Veränderung im subjektiven Stressempfinden während der interventionsfreien Zeit und der Interventionsphase (siehe Abbildung 12), erkennt man zwar einen ähnlichen Median (+0,5, bzw. +1,5), jedoch ist der Wertebereich für die Differenzwerte aus Messung 2 und Messung 3 zu niedrigeren Werten verschoben. Die höchsten 50% der Werte weisen also auf eine geringere Zunahme des Stressempfindens, die niedrigsten 50% auf eine höhere Abnahme hin.

Dennoch unterscheidet sich die Stressbelastung der einzelnen ProbandInnen zwischen den drei Messterminen nicht signifikant (Friedman-Test:  $\chi^2 = 2.05$ ,  $df = 2$ ,  $p = 0.36$ ).



**Abbildung 12:** Veränderung des subjektiven Stressempfindens während der interventionsfreien sechs Wochen (Messung 2 – Messung 1) und während der Interventionsphase (Messung 3 – Messung 2).

**Tabelle 4: Subjektives Stressempfinden zu den drei Messterminen (VAS) und Differenzwerte der Ergebnisse aus Messung 2 und Messung 1, sowie aus Messung 3 und Messung 2.**

<b>Subjektives Stressempfinden</b>	<b>Messung 1</b>	<b>Messung 2</b>	<b>Messung 3</b>	<b>Messung 2 - Messung 1</b>	<b>Messung 3 - Messung 2</b>
Minimum	11	12	16	-40	-29
25%-Perzentil	24.5	19.75	33.5	-3.75	-6.75
Median	46	48.5	43	0.5	1.5
75%-Perzentil	58	67	56.5	15.25	7
Maximum	83	80	77	40	26
Mittelwert	41.7	44.3	45	2.6	0.6
Standardabw.(SD)	20.4	24.2	16.4	19.8	14.5
95% Konfidenzintervall (untere Schranke)	32.2	33	37.3	-6.7	-6.2
95% Konfidenzintervall (obere Schranke)	51.2	55.6	52.6	11.9	7.5
Standardfehler (SE)	4.6	5.4	3.7	4.4	3.2

### 4.3. Korrelation subjektives Stressempfinden versus Speichelcortisolkonzentration

Ein nennenswerter Zusammenhang zwischen subjektivem Stressempfinden und Cortisolkonzentration findet sich lediglich bei den mittäglichen Messungen der Messtermine 1 und 3 (siehe Tabelle 5). Auf dem gewählten Signifikanzniveau von  $\alpha=0,05$  unterscheidet sich Kendall's Tau ( $\tau$ ) jedoch nicht signifikant von  $\tau=0$ . Nachdem zusätzlich bei Messung 1 ein positiver und bei Messung 3 ein negativer Zusammenhang besteht, ist von keiner systematischen Beeinflussung der Speichelcortisolkonzentration durch das gemessene subjektive Stressempfinden auszugehen.

**Tabelle 5: Kendall's Tau als Maß der Korrelation zwischen subjektivem Stressempfinden und der Speichelcortisolkonzentration zu den einzelnen Messterminen.**

Messung	Tageszeit	$\tau$	z	p
1	Morgens	-0,21	-1,301	0,19
	Mittags	0,32	1,9219	0,055
	Abends	0,20	1,2053	0,23
2	Morgens	-0,021	-0,13023	0,90
	Mittags	0,12	0,71629	0,47
	Abends	0,032	0,19555	0,85
3	Morgens	0,074	0,45534	0,65
	Mittags	-0,32	-1,9535	0,051
	Abends	-0,11	-0,68407	0,49

#### 4.4. Morgendliche Speichelcortisolkonzentration

Bei der Grundlinienmessung liegen 13 der 20 Proben im Referenzbereich für die morgendliche Messung von 3-9 ng/ml Speichelcortisol, bei Messung 2 nach der sechswöchigen interventionsfreien Zeit 15 und bei Messung 3 nach der gleich langen Interventionsphase sind es 11 der 20 Proben. Werte über 9 ng/ml wurden bei keiner der drei Messungen festgestellt (siehe Tabelle 6).

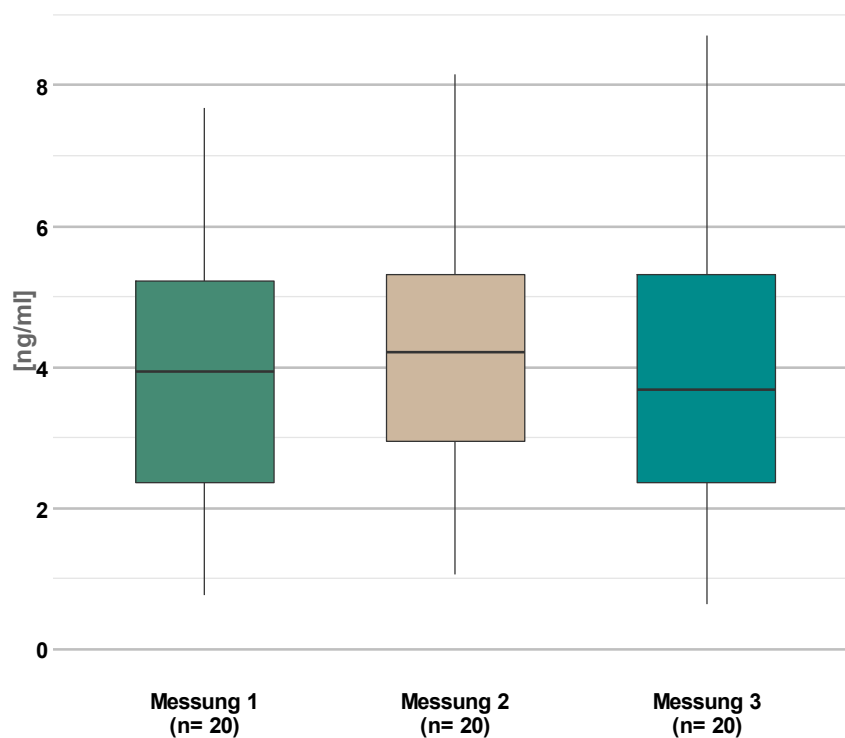
**Tabelle 6: ProbandInnen mit referenzgemäßen morgendlichen Cortisolkonzentrationen, sowie Anzahl von Über- und Unterschreitungen zu den drei Messterminen.**

	Referenzbereich: 3-9 ng/ml	<3 ng/ml	>9 ng/ml
<b>Messung 1</b>	13	7	0
<b>Messung 2</b>	15	5	0
<b>Messung 3</b>	11	9	0

Die Werteverteilungen der morgendlichen Speichelcortisolkonzentrationen bei den drei Messungen sind in Abbildung 13 gegenübergestellt.



## Speichelcortisolkonzentration morgens

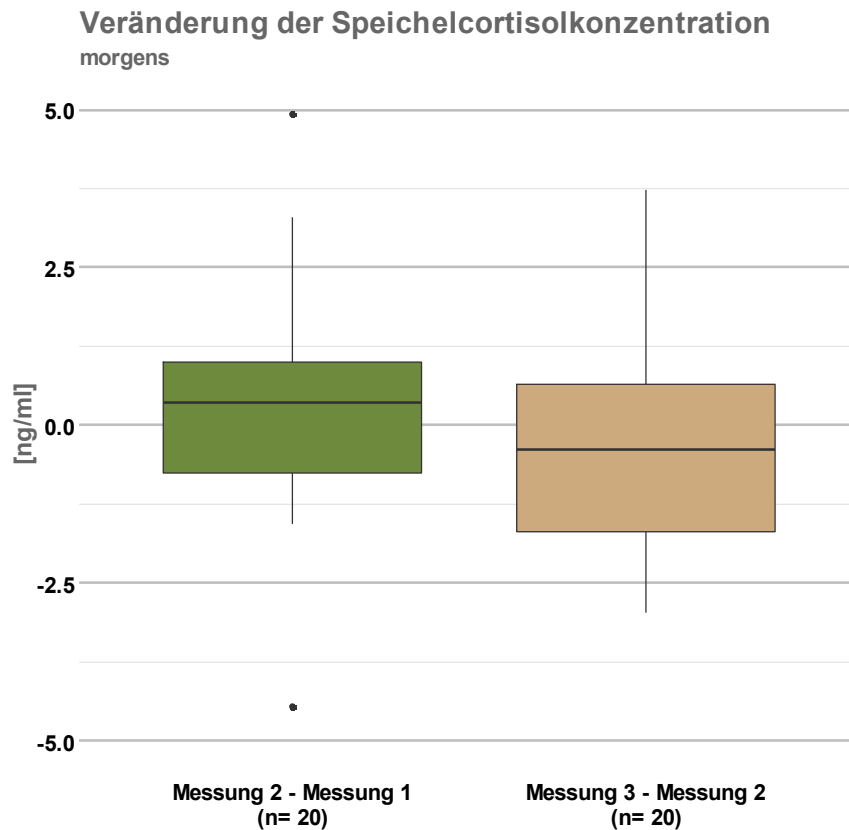


**Abbildung 13: Morgendliche Cortisolkonzentration im Speichel [ng/ml] bei der Grundlinienmessung (Messung 1), nach interventionsfreien sechs Wochen (Messung 2) und nach der sechswöchigen Interventionsphase (Messung 3). Box- und Whiskerplots.**

Nach der sechswöchigen interventionsfreien Zeit ist im Vergleich zur Grundlinienmessung (Messung 1) eine geringfügige Verschiebung des gesamten Wertebereichs zu höheren Werten zu beobachten. Der Median steigt von 3,935 auf 4,21 ng/ml. Nach der Interventionsphase sinkt der Median unter den Anfangswert und beträgt bei Messung 3 3,685 ng/ml. Gesamt betrachtet ist allerdings bei dieser Messung die höchste Streuung zu beobachten (siehe Tabelle 7), woraus zu schließen ist, dass durch die Interventionen bedingte Veränderungen keine eindeutige Richtung einnehmen.

Betrachtet man die Veränderungen in den beiden Beobachtungsphasen (siehe Abbildung 14), erkennt man anhand der Verteilung der Differenzwerte, dass mehr als 50% der Veränderungen der morgendlichen Speichelcortisolkonzentration während der Interventionsphase Verringerungen darstellen (Minimum: -2,98 ng/ml, Median: -0,38 ng/ml). Die maximale Erhöhung der Konzentration beträgt +3,74 ng/ml.

Während der interventionsfreien Zeit treten sowohl deutlichere Erhöhungen (max: 4,92 ng/ml) als auch Verringerungen (Minimum: -4,46 ng/ml) auf. Der Median liegt mit +0,355 ng/ml höher. Wie anhand eines Wilcoxon-Vorzeichen-Rangsummentests gezeigt werden kann, überlappen sich die Wertebereiche zu stark, als dass zwischen der interventionsfreien Zeit und der Interventionsphase signifikante Unterschiede in der Veränderung der morgendlichen Speichelcortisolkonzentration bestünden ( $V=137$ ,  $p=0,25$ ).



**Abbildung 14:** Veränderung der morgendlichen Cortisolkonzentration im Speichel [ng/ml] während der interventionsfreien sechs Wochen (Messung 2 – Messung 1) und während der Interventionsphase (Messung 3 – Messung 2).

**Tabelle 7: Morgendliche Cortisolkonzentration im Speichel [ng/ml] bei der Grundlinienmessung (Messung 1), nach interventionsfreien sechs Wochen (Messung 2) und nach der sechswöchigen Interventionsphase (Messung 3) und Veränderung während der interventionsfreien sechs Wochen (Messung 2 – Messung 1) und während der Interventionsphase (Messung 3 – Messung 2). Deskriptive Daten.**

Speichelcortisol <b>morgens</b> [ng/ml]	<b>Messung 1</b>	<b>Messung 2</b>	<b>Messung 3</b>	Differenzwert <b>Messung 2 - Messung 1</b>	Differenzwert <b>Messung 3 - Messung 2</b>
Minimum	0,76	1,06	0,63	-4,46	-2,98
25%-Perzentil	2,365	2,95	2,3575	-0,76	-1,69
Median	3,935	4,21	3,685	0,355	-0,38
75%-Perzentil	5,23	5,3175	5,32	0,995	0,6475
Maximum	7,67	8,15	8,7	4,92	3,74
Mittelwert (M)	3,917	4,188	3,989	0,27	-0,198
Standardabw.(SD)	1,947	1,825	2,297	1,938	2,025
95% Konfidenzintervall (untere Schranke)	3,006	3,333	2,914	-0,637	-1,146
95% Konfidenzintervall (obere Schranke)	4,828	5,042	5,064	1,178	0,749
Standardfehler (SE)	0,435	0,408	0,514	0,433	0,453
Shapiro-Wilk W	0,9723	0,9805	0,9397	0,9443	0,917
Shapiro-Wilk p	0,8019	0,9401	0,2367	0,2888	0,0868

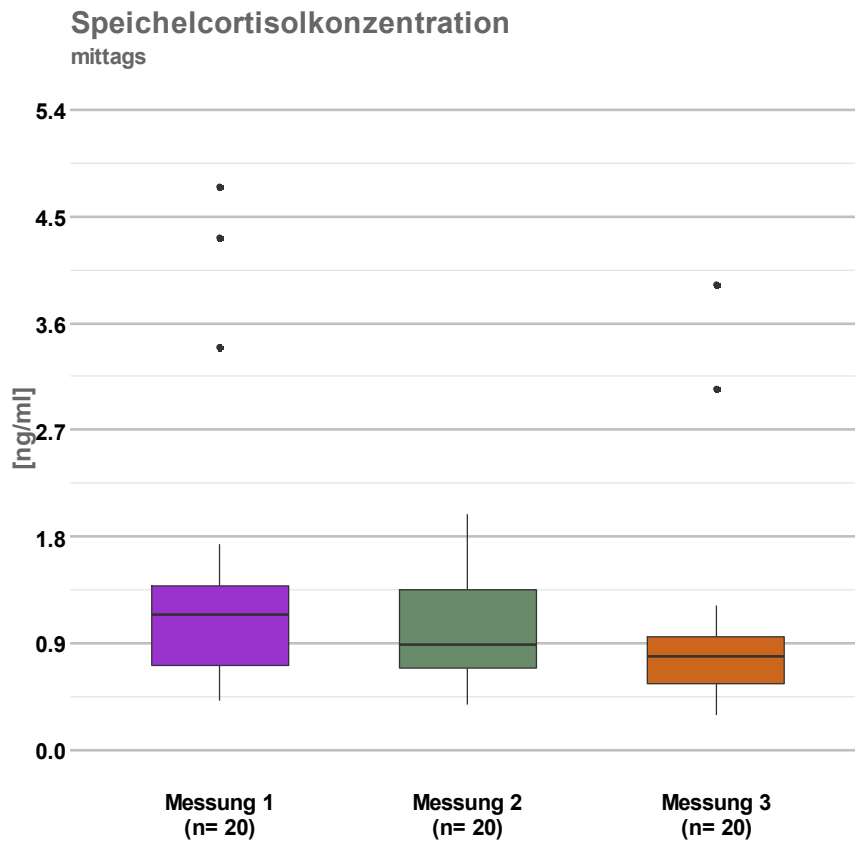
#### 4.5. Mittägliche Speichelcortisolkonzentration

Bei der Grundlinienmessung liegen 13 der 20 Proben im Referenzbereich von 0,6-2,3 ng/ml Speichelcortisol für die mittägliche Messung. Bei Messung 2 nach der sechswöchigen interventionsfreien Zeit 16 und bei Messung 3 nach der gleich langen Interventionsphase sind es 12 der 20 Proben. Werte über 2,3 ng/ml wurden bei Messung 1 dreimal und bei Messung 3 zweimal festgestellt, jedoch nie bei Messung 2 (siehe Tabelle 8). Häufiger treten Unterschreitungen des Referenzwerts von 0,6 ng/ml auf (bei den Messungen 1 und 2 jeweils viermal, bei Messung 3 sechsmal).

**Tabelle 8: ProbandInnen mit referenzgemäßen mittäglichen Cortisolkonzentrationen, sowie Anzahl von Über- und Unterschreitungen zu den drei Messterminen.**

	Referenzbereich: 0,6-2,3 ng/ml	<0,6 ng/ml	>2,3 ng/ml
<b>Messung 1</b>	13	4	3
<b>Messung 2</b>	16	4	0
<b>Messung 3</b>	12	6	2

Die Werteverteilungen der mittäglichen Speichelcortisolkonzentrationen bei den drei Messungen sind in Abbildung 15 gegenübergestellt, deskriptive Daten sind in Tabelle 9 zusammengefasst.



**Abbildung 15: Mittägliche Cortisolkonzentration im Speichel [ng/ml] bei der Grundlinienmessung (Messung 1), nach interventionsfreien sechs Wochen (Messung 2) und nach der sechswöchigen Interventionsphase (Messung 3). Box- und Whiskerplots.**

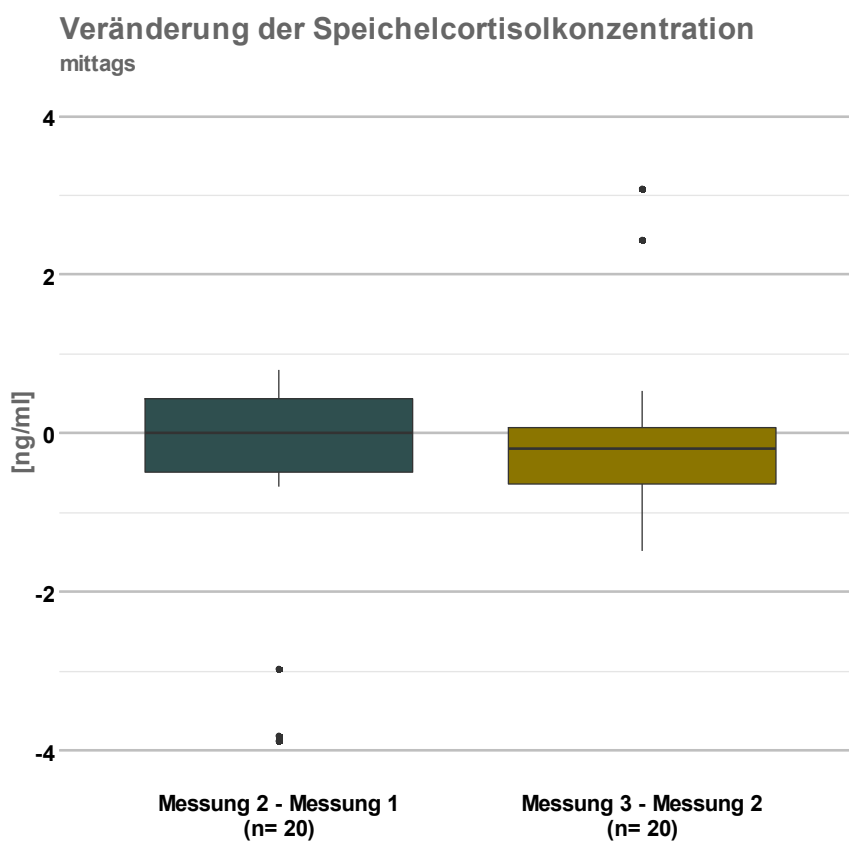
In Abbildung 15 fallen primär die – mit Ausnahme der Extremwerte über 2,7 ng/ml – bei Messung 3 im Vergleich zu den Vormessungen zu geringeren Werten verschobene Speichelcortisolkonzentration und die vergleichsweise geringe Streuung der Werte auf. Nach der sechswöchigen interventionsfreien Zeit ist im Vergleich zur Grundlinienmessung (Messung 1) eine geringfügige Verschiebung des Zentralbereichs der Daten zu niedrigeren Werten zu beobachten. Ebenso sind bei Messung 2 die bei Messung 1 auftretenden außergewöhnlich hohen Werte nicht mehr zu beobachten. Der Median sinkt daher von 1,145 auf 0,885 ng/ml (siehe Tabelle ). Nach der Interventionsphase sinkt der Median weiter auf 0,785 ng/ml, allerdings sind wieder zwei Extremwerte zu beobachten.

Betrachtet man die Veränderungen in den beiden Beobachtungsphasen (siehe Abbildung 16), erkennt man anhand der Verteilung der Differenzwerte, dass annähernd 75% der Veränderungen während der Interventionsphase Verringerungen der mittäglichen Speichelcortisolkonzentration darstellen (Minimum: -1,48 ng/ml, Median: -0,185 ng/ml, 75%-

Perzentil: +0,0675 ng/ml). Allerdings sind zwei Extremwerte zu beobachten, womit die maximale Erhöhung der Konzentration +3,08 ng/ml beträgt.

Während der interventionsfreien Zeit ist die maximale Zunahme geringer ausgeprägt (max: +0,8 ng/ml). Die Anzahl der ProbandInnen bei denen die Konzentration zunahm hält sich mit jener der ProbandInnen, bei denen eine Abnahme auftrat die Waage (Median: 0,01). Auch hier treten Extremwerte auf, welche allerdings im Gegensatz zur Interventionsphase im unteren Wertebereich angesiedelt sind.

Laut den Ergebnissen eines Wilcoxon-Vorzeichen-Rangsummentests bestehen zwischen der interventionsfreien Zeit und der Interventionsphase keine signifikanten Unterschiede in der Veränderung der mittäglichen Speichelcortisolkonzentration ( $V=96$ ,  $p=0,76$ ).



**Abbildung 16:** Veränderung der mittäglichen Cortisolkonzentration im Speichel [ng/ml] während der interventionsfreien sechs Wochen (Messung 2 – Messung 1) und während der Interventionsphase (Messung 3 – Messung 2).

**Tabelle 9: Mittägliche Cortisolkonzentration im Speichel [ng/ml] bei der Grundlinienmessung (Messung 1), nach interventionsfreien sechs Wochen (Messung 2) und nach der sechswöchigen Interventionsphase (Messung 3) und Veränderung während der interventionsfreien sechs Wochen (Messung 2 – Messung 1) und während der Interventionsphase (Messung 3 – Messung 2). Deskriptive Daten.**

Speichelcortisol mittags [ng/ml]	Messung 1	Messung 2	Messung 3	Differenzwert Messung 2 - Messung 1	Differenzwert Messung 3 - Messung 2
Minimum	0,41	0,38	0,29	-3,88	-1,48
25%-Perzentil	0,715	0,6925	0,5625	-0,495	-0,6425
Median	1,145	0,885	0,785	0,01	-0,185
75%-Perzentil	1,3825	1,355	0,9525	0,4425	0,0675
Maximum	4,75	1,99	3,93	0,8	3,08
Mittelwert (M)	1,462	1,036	1,004	-0,426	-0,032
Standardabw.(SD)	1,234	0,519	0,895	1,434	1,086
95% Konfidenzintervall (untere Schranke)	0,885	0,793	0,585	-1,097	-0,541
95% Konfidenzintervall (obere Schranke)	2,039	1,28	1,423	0,246	0,476
Standardfehler (SE)	0,276	0,116	0,2	0,321	0,243

#### 4.6. Abendliche Speichelcortisolkonzentration

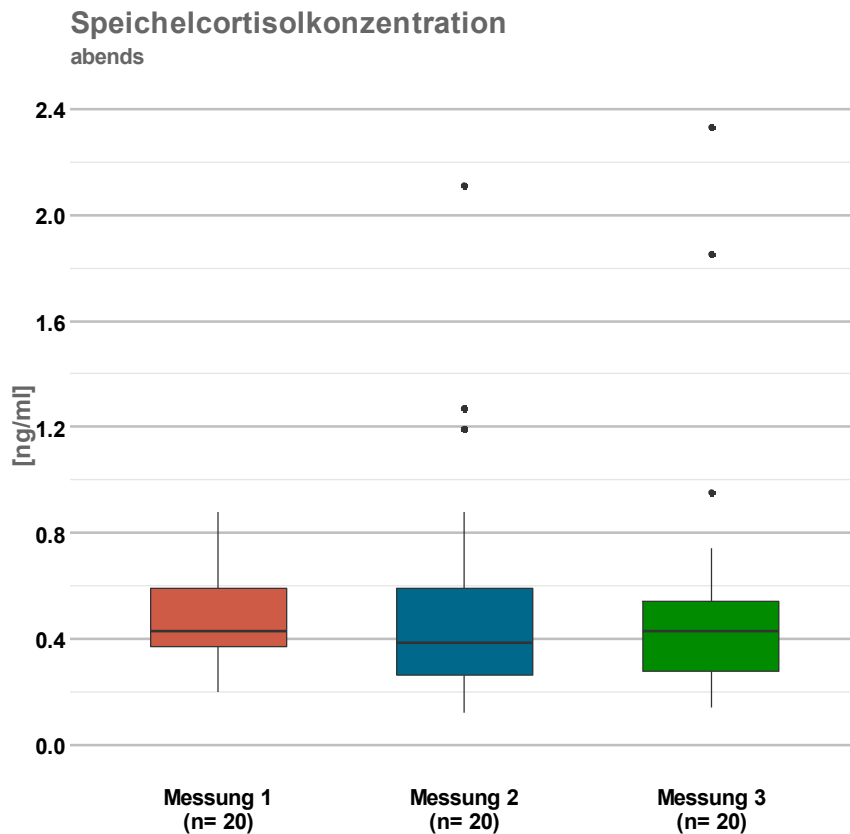
Bei Messung 1 liegen abends 19 der 20 Proben im Referenzbereich von 0,2-0,8 ng/ml Speichelcortisol. Bei Messung 2 nach der sechswöchigen interventionsfreien Zeit 14 und bei Messung 3 nach der gleich langen Interventionsphase sind es wieder 16 der 20 Proben. Werte außerhalb des Referenzbereichs sind vorwiegend Überschreitungen (Messungen 1: 1, Messung 2: 4, Messung 3: 3). Zusätzlich treten bei Messung 2 zwei Unterschreitungen und bei Messung 3 eine auf (siehe Tabelle 10).

**Tabelle 10: ProbandInnen mit referenzgemäßen abendlichen Cortisolkonzentrationen, sowie Anzahl von Über- und Unterschreitungen zu den drei Messterminen.**

	Referenzbereich: 0,2-0,6 ng/ml	<0,2 ng/ml	>0,6 ng/ml
<b>Messung 1</b>	19	0	1
<b>Messung 2</b>	14	2	4
<b>Messung 3</b>	16	1	3

Die Werteverteilungen der abendlichen Speichelcortisolkonzentrationen bei den drei Messungen sind in Abbildung 17 gegenübergestellt.





**Abbildung 17: Abendliche Cortisolkonzentration im Speichel [ng/ml] bei der Grundlinienmessung (Messung 1), nach interventionsfreien sechs Wochen (Messung 2) und nach der sechswöchigen Interventionsphase (Messung 3). Box- und Whiskerplots.**

Nach der sechswöchigen interventionsfreien Zeit ist im Vergleich zur Grundlinienmessung (Messung 1) eine Verschiebung des unteren Wertebereichs zu niedrigeren Werten zu beobachten (siehe Abbildung 17). Der Median sinkt von 0,43 auf 0,385 ng/ml, der 25%-Perzentil von 0,37 auf 0,265 ng/ml (siehe Tabelle 11). Im oberen Wertebereich sind bei Messung 2 außer drei Extremwerten keine Veränderungen zu beobachten (75%-Perzentil jeweils 0,59 ng/ml).

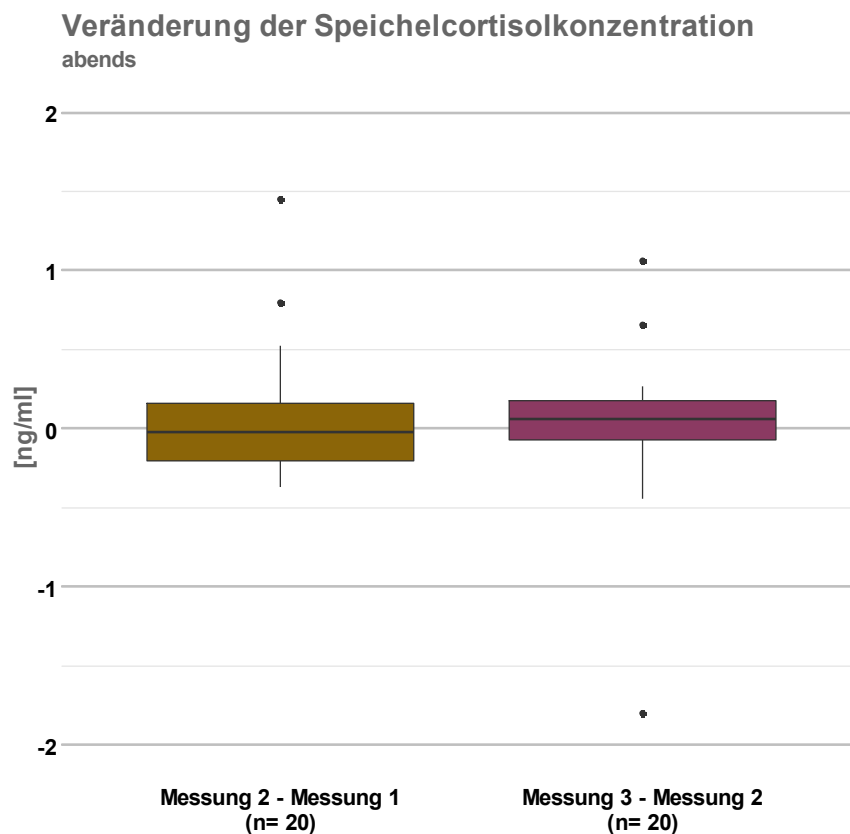
Nach der Interventionsphase steigen Minimum, 25%-Perzentil und Median wieder auf höhere Werte, während der 75%-Perzentil wieder absinkt. Auch hier sind drei Extremwerte zu beobachten.

Betrachtet man die Veränderungen in den beiden Beobachtungsphasen (siehe Abbildung 18), erkennt man anhand der Verteilung der Differenzwerte, dass während der Interventionsphase etwas häufiger eine Erhöhung der abendlichen Speichelcortisolkonzentration auftritt, als eine

Verminderung (Median: +0,06 ng/ml). Nach der interventionsfreien Zeit erfolgte keine, bzw. nur eine geringfügige Veränderung in die andere Richtung (Median: -0,02 ng/ml).

Der Zentralbereich der Veränderungen in den beiden Phasen ist im höheren Wertebereich mit einem ähnlichen 75%-Perzentil begrenzt (interventionsfreie Zeit: 0,1625, Interventionsphase: 0,175 ng/ml), jedoch unterscheiden sich die 25%-Perzentile deutlich (interventionsfreie Zeit: -0,2025, Interventionsphase: -0,0725 ng/ml). Das bedeutet, dass bei den mittleren 50% der Daten der Interventionsphase eine geringere Reduktion des abendlichen Speichelcortisolwerts auftrat, als in der interventionsfreien Zeit.

Laut den Ergebnissen eines Wilcoxon-Vorzeichen-Rangsummentests bestehen zwischen der interventionsfreien Zeit und der Interventionsphase keine signifikanten Unterschiede in der Veränderung der abendlichen Speichelcortisolkonzentration ( $V=55$ ,  $p=0,19$ ).



**Abbildung 18:** Veränderung der abendlichen Cortisolkonzentration im Speichel [ng/ml] während der interventionsfreien sechs Wochen (Messung 2 – Messung 1) und während der Interventionsphase (Messung 3 – Messung 2).

**Tabelle 11: Abendliche Cortisolkonzentration im Speichel [ng/ml] bei der Grundlinienmessung (Messung 1), nach interventionsfreien sechs Wochen (Messung 2) und nach der sechswöchigen Interventionsphase (Messung 3) und Veränderung während der interventionsfreien sechs Wochen (Messung 2 – Messung 1) und während der Interventionsphase (Messung 3 – Messung 2). Deskriptive Daten.**

Speichelcortisol abends [ng/ml]	Messung 1	Messung 2	Messung 3	Differenzwert Messung 2 - Messung 1	Differenzwert Messung 3 - Messung 2
Minimum	0,2	0,12	0,14	-0,37	-1,8
25%-Perzentil	0,37	0,265	0,275	-0,2025	-0,0725
Median	0,43	0,385	0,43	-0,02	0,06
75%-Perzentil	0,59	0,59	0,54	0,1625	0,175
Maximum	0,88	2,11	2,33	1,45	1,06
Mittelwert (M)	0,478	0,56	0,582	0,082	0,023
Standardabw.(SD)	0,178	0,48	0,556	0,426	0,527
95% Konfidenzintervall (untere Schranke)	0,395	0,335	0,322	-0,118	-0,224
95% Konfidenzintervall (obere Schranke)	0,562	0,785	0,843	0,281	0,269
Standardfehler (SE)	0,04	0,107	0,124	0,095	0,118

## 4.7. Beantwortung der Forschungsfragen

**Forschungsfrage 1:** Kann mittels drei osteopathischen Black-Box-Behandlungen innerhalb von sechs Wochen (jeweils im Abstand von ca. drei Wochen) bei gesunden Erwachsenen, die subjektiv chronischem Stress ausgesetzt sind, die Cortisolkonzentration im Speichel (gemessen im Cortisol-Tagesprofil) beeinflusst werden?

Drei osteopathische Black-Box-Behandlungen innerhalb von sechs Wochen können bei gesunden Erwachsenen, die subjektiv chronischem Stress ausgesetzt sind, die Speichelcortisolkonzentration im Tagesprofil nicht signifikant beeinflussen. Nullhypothese 1 erweist sich als richtig.

**Forschungsfrage 2:** Kann mittels drei osteopathischen Black-Box-Behandlungen innerhalb von sechs Wochen (jeweils im Abstand von ca. drei Wochen) bei gesunden Erwachsenen, die subjektiv chronischem Stress ausgesetzt sind, eine subjektive Veränderung des Wohlbefindens auf der visuellen Analogskala (VAS) erreicht werden?

Drei osteopathische Black-Box-Behandlungen innerhalb von sechs Wochen können bei gesunden Erwachsenen, die subjektiv chronischem Stress ausgesetzt sind, keine signifikante Veränderung des subjektiven Wohlbefindens auf der visuellen Analogskala (VAS) bewirken. Nullhypothese 2 trifft zu.

**Forschungsfrage 3:** Gibt es einen Zusammenhang zwischen der Cortisolkonzentration im Speichel (gemessen im Cortisol-Tagesprofil) und der subjektiven Wahrnehmung des Wohlbefindens (gemessen mit der visuellen Analogskala (VAS))?

Mit der vorliegenden Studie konnte kein systematischer Zusammenhang zwischen der Speichelcortisolkonzentration und dem subjektiven Wohlbefinden nachgewiesen werden. Nullhypothese 3 entspricht den Forschungsergebnissen.

## **5. Diskussion**

Im folgenden Kapitel werden die Ergebnisse der Studie interpretiert und hinterfragt. Die Aussagen werden, soweit sinnvoll und möglich, mit bestehender Literatur untermauert.

### **5.1. Allgemeine Schwierigkeit**

Die Zuverlässigkeit der ProbandInnen stellte zu mehreren Zeitpunkten einen Unsicherheitsfaktor dar und führte dazu, dass die Daten zweier TeilnehmerInnen zur Auswertung nicht berücksichtigt werden konnten. Die Studienleiterin sah die ProbandInnen einzeln vor Beginn der Studie, um deren Ablauf zu erklären und Termine für die Speichelproben und Behandlungen festzulegen. Danach gab es bis zur ersten Behandlung keinen Kontakt mehr. Die Studienleiterin verliess sich bei der ersten und zweiten Speichelprobe auf die Zuverlässigkeit der ProbandInnen. Als Kontrolle diente die Laborauswertung, welche vom Labor jeweils an die Praxis der Studienleiterin gesandt und von einer dritten, unabhängigen Person erfasst wurde. Bei allen TeilnehmerInnen wurden die Proben zum festgelegten Zeitpunkt entnommen. Bei den Behandlungen gab es bei verschiedenen ProbandInnen Versäumnisse. Mehrere Termine wurden nicht eingehalten, konnten aber nach telefonischer Rücksprache kurzfristig, und somit ohne Auswirkung auf die Studie, nachgeholt werden. Die letzte Speichelprobe wurden von zwei TeilnehmerInnen nicht sachgemäss durchgeführt und führte zum Drop out.

Die Autorin empfiehlt für praktische Studien, trotz erhöhtem zeitlichem Aufwand, den Einsatz von Remindern (Telefonat, SMS oder E-Mail), wie dies in der Schweiz in Kliniken zur Erinnerung an bevorstehende Termine bereits üblich ist. Dies erhöht die Chancen einer korrekten Studiendurchführung und kann Drop outs verhindern.

### **5.2. Statistische Auswertung**

Sowohl die Werteverteilungen der Messergebnisse und, in noch stärkerem Ausmaß, die Differenzwerte, der mit und ohne Zahnwatterollen gemessenen Werte, weisen Schiefe oder Mehrgipfeligkeit auf, wodurch sie von der Normalverteilung abweichen.

Dadurch ist die Streuung hoch und die Charakterisierung der Verteilung durch Median und Perzentile jener durch Mittelwert und Standardabweichung vorzuziehen. Nachdem die Beschreibung über die Perzentile aber schwerer zugänglich ist, wurden zusätzlich Mittelwert und Standardabweichung angeführt. Als Methoden für die Inferenzstatistik und Korrelationsuntersuchung wurden nichtparametrische Verfahren (Wilcoxon-Vorzeichen-Rangsummentests, Kendall's Tau) angewendet, die verteilungsunabhängig sind.

## **5.3. Interpretation der Messwerte**

### **5.3.1. Speichelcortisolwerte**

Die Speichelcortisolwerte der ProbandInnen lassen sich in der vorliegenden Studie mit osteopathischen Black-Box-Behandlungen nicht signifikant verändern. Dennoch ist eine Tendenz zu einer leichten Verringerung der Werte bei den morgendlichen, mittäglichen und abendlichen Werten zu beobachten. Werden diese Ergebnisse ohne Beachtung des Referenzbereichs gelesen, könnte nach Abschluss der Studie eine positive Bilanz gezogen werden. Besonders bei den Morgenwerten fällt jedoch auf, dass diese Tendenz auch vorliegt, wenn die Ausgangswerte bereits unter dem Referenzbereich liegen. Zu tiefe Werte werden noch tiefer. Dafür kann es zwei Gründe geben. Entweder sind die Stressfaktoren so mächtig, dass drei osteopathische Black-Box-Behandlungen keine Wirkung zeigen und die Werte weiter fallen können oder die Behandlungen überfordern einen bereits geschwächten Körper. Dies könnte nicht das Ziel einer osteopathischen Behandlung sein, da immer nach dem bestmöglichen Funktionieren des Organismus gestrebt wird. Welcher der beiden Gründe für die Ergebnisse verantwortlich ist, ist aus der Studie nicht zu eruieren. Für zukünftige Forschungen können die Resultate jedoch bei einer Gruppe von Personen interessant sein, die (besonders morgens) eine Erhöhung der Cortisolwerte im Speichel aufweisen.

Werden die morgendlichen, mittäglichen und abendlichen Messwerte miteinander verglichen, fällt auf, dass morgens die Zahl der Abweichungen vom Referenzbereich am höchsten ist und bei allen drei Messungen Abweichungen von den Referenzwerten ausschliesslich Unterschreitungen sind. Dies lässt darauf schliessen, dass sich die Cortisolproduktion bei vielen ProbandInnen nachts schlecht erholt und diese mit zu tiefen Werten in den Tag starten. Gemäss schriftlichen Angaben des auswertenden Labors deuten Werte unter dem Referenzbereich auf eine chronische Stressbelastung hin, die bereits so lange anhält, dass die Nebennieren nicht mehr genügend Cortisol produzieren. Beachtet man die Tatsache, dass der Cortisolspiegel eine Stunde vor dem Aufwachen oder dem geplanten Aufstehen rasant ansteigt (Born et al., 1999), lässt sich daraus folgern, dass Personen mit Morgenwerten unter dem Referenzbereich Mühe bekunden, ausgeschlafen den Tag zu beginnen. Bei den Mittagswerten kommt es bei allen drei Messungen zu Unterschreitungen, bei Messung 1 und 3 zusätzlich auch zu Überschreitungen des Referenzbereichs. Die Zahl der Unterschreitungen ist dabei dreimal so hoch wie die der Überschreitungen. Nach der Behandlungsphase fällt auf, dass der Median tiefer ist als bei den vorangegangenen Messungen und die Streuung am geringsten. Annähernd 75% aller Veränderungen sind Verringerungen der Werte. Bei den Abendwerten gibt es im Gegensatz zu den morgendlichen und mittäglichen Messungen mehr Über- als Unterschreitungen. Bei den mittleren 50% der verarbeiteten Daten ist eine geringe

Reduktion der Werte nach der Interventionsphase im Vergleich zur behandlungsfreien Phase zu sehen. Abends sind zudem die wenigsten Abweichungen der Werte vom Referenzbereich zu beobachten (morgens > mittags > abends). Demzufolge kann sich die Cortisolproduktion im Tagesverlauf bei einzelnen ProbandInnen erholen, was bei Wachheit und Aktivität auf einen funktionierenden Regulationsmechanismus hinweist.

### **5.3.2. Subjektives Stressempfinden**

Die Stressbelastung der ProbandInnen zwischen den drei Messterminen unterscheidet sich nicht signifikant. Dennoch ist nach der Interventionsphase (Messung 3) die Streuung der Werte geringer, der Median liegt tiefer und der Datenbereich enger als bei den Vormessungen (Messung 1 und 2). Auch die Maximalbelastungen liegen tiefer als bei den Vormessungen (Median, 75%-Perzentil und Maximum), die Minimalbelastungen (Minimum und 25%-Perzentil) dafür höher.

Werden die Veränderungen des subjektiven Stressempfindens während der behandlungsfreien Phase und der Interventionsphase miteinander verglichen, so zeigt sich auch hier, dass sich der Wertebereich für die Differenzmessung aus Messung 2 und 3 zu tieferen Werten verschoben hat.

Trotz der tiefen ProbandInnenzahl kann eine leichte Tendenz festgestellt werden, dass drei osteopathische Black-Box-Behandlungen bei Stress einen positiven Effekt auf das subjektive Stressempfinden haben. Weitere Forschung zu diesem Thema ist aber für eine wissenschaftlich haltbare Aussage notwendig.

### **5.3.3. Zusammenhang zwischen Speichelcortisolwerten und subjektivem Stressempfinden**

Wie die statistische Auswertung zeigt, besteht nur bei den mittäglichen Messungen 1 und 3 ein nennenswerter, nicht aber signifikanter Zusammenhang zwischen subjektivem Stressempfinden und der Speichelcortisolkonzentration. Bei Messung 1 ist dieser Zusammenhang positiv, bei Messung 3 jedoch negativ. Die ProbandInnen waren angehalten, die VAS am Tag der Speichelentnahme anzugeben. Dabei wurde die Tageszeit nicht eingegrenzt. Ohne diese Eingrenzung kann der Wert morgens, wenn der Stress des Tages noch bevorliegt, unter Umständen ganz anders aussehen als abends, wenn der Stress des Tages vorüber ist. Für weiterführende Studien im ähnlichen Rahmen wird die Angabe des Stresslevels abends, zusammen mit der letzten Speichelentnahme empfohlen. Die ProbandInnen sind darauf hinzuweisen, nicht nur den momentanen Stresspegel zu beurteilen, sondern den gesamten Tagesverlauf in ihrer Beurteilung miteinzubeziehen.

## 5.4. Wahl des Studiendesigns

Bei einer Studie im within-subject design wird eine interventionsfreie Phase mit einer Interventionsphase verglichen. Der Vergleich einer interventionsfreien Spanne mit einer Interventionsphase von je sechs Wochen mit gesamthaft drei Messungen des Speichelcortisols in Form eines Tagesprofils (Messung 1 vor der interventionsfreien Phase, Messung 2 zwischen der interventionsfreien Phase und der Behandlungsphase, Messung 3 nach der Behandlungsphase) wurde vor Studienbeginn als ideales Studiendesign zur Beurteilung des Effekts von drei osteopathischen Black-Box-Behandlungen auf das Tagesprofil des Speichelcortisols angesehen. Während des Studienverlaufs hat sich jedoch gezeigt, dass die gewählte Studienart gewisse Risiken aufweist. Die Gesamtstudienzeit von zwölf Wochen pro ProbandIn ist zu lang, um alltägliche Verzerrungen wie Ferien, kurzzeitige Krankheiten, familiäre Probleme, berufliche Veränderungen und andere stressbeeinflussende Faktoren ausschliessen und zu kurz, um diese Verzerrungen ohne Beeinflussung der Resultate kompensieren zu können. Bei der Planung von weiterführenden Studien sollte darüber nachgedacht werden, ob eine Studie im within-subject-Design mit längerer Laufdauer oder eine randomisierte Studie mit einer Behandlungsgruppe und einer Kontrollgruppe mit Scheinbehandlungen, dafür aber kürzerer Laufzeit zu bevorzugen ist.

Ein mögliche Schwäche der Studie liegt darin, dass auf Grund des Tagesprofils des Speichelcortisols mit vier Messungen/Tag und den im Tagesverlauf stark voneinander abweichenden Normwerten (Referenzwerte: morgens 3 – 9 ng/ml, mittags 0.6 -2.3 ng/ml und abends 0.2 -0.8 ng/ml) keine Fallzahlberechnung möglich war und deshalb die auswertbaren Datensätze von 20 ProbandInnen gefordert wurden. Die geringe ProbandInnenzahl vereinfachte zwar die praktische Durchführung der drei Behandlungen pro ProbandIn, verunmöglichte auf der anderen Seite aber ein wissenschaftlich aussagekräftiges Ergebnis. Es kann bestenfalls eine Tendenz ersichtlich werden.

## 5.5. Wahl der Behandlungsform

*„Eine osteopathische Behandlung versucht also, Beziehungen zwischen Strukturen zu erkennen, um diese dann gegebenenfalls zu normalisieren, damit sich wieder eine „normale“ Körperfunktion einstellen kann. [...] Das Ziel der Behandlung ist, ursächliche Krankheitsfaktoren aufzulösen oder abzuschwächen, freie Beweglichkeit der Gelenke und Faszien wieder einzurichten, die Austauschprozesse der gesamten Körperflüssigkeiten zu normalisieren, die bioelektrischen Phänomene zu koordinieren, das autonome Nervensystem auszugleichen, die Harmonisierung der Körperstatik, die Auflösung viszeraler Störungen, die Unterstützung und Regulierung der ernährenden Körperelemente, die Vertiefung der Atmung,*



*Entspannung, Tonisierung, die Widerstandskraft des Körpers zu stärken und ihn zu ermutigen, seine eigene selbstregulierende Tätigkeit wieder zu übernehmen, um sich selbst zu heilen.“* (Liem 1998, S9)

Dieses Zitat und die Tatsache, dass in der osteopathischen Medizin Gesundheit als ein Zustand, in dem sich der Körper auf biomechanischer, nervaler, zirkulatorischer und endokriner Ebene in einem optimalen Gleichgewicht befindet (=Homöostase), beschrieben wird, macht ersichtlich, dass der Zustand der Gesundheit in seltenen Fällen durch die Anwendung einer einzigen Technik erreicht werden kann. In der Regel braucht es dazu eine individuelle, umfassende Behandlung wie sie das Black-Box Verfahren darstellt. Eine Auflistung der angewandten parietalen, viszeralen und cranosakralen Techniken macht dabei keinen Sinn, da es in der osteopathischen Medizin unterschiedliche Annäherungsmöglichkeiten oder Techniken für eine osteopathische Dysfunktion gibt und jeder Osteopath seine individuelle Herangehensweise entwickelt. Dr. Andrew Still (1828 - 1917), dem Begründer der Osteopathie, wird folgende Aussage zum Thema Behandlung zugeschrieben: *„Ich würde ihn so behandeln, wie es mir mein Vermögen zu schliessen raten würde. Ich will nicht, dass du oder sonst jemand, der Osteopathie studiert, ein Nachahmer ist. Mache nichts, nur weil du mich [...] es machen siehst. Dir wurde ein Gehirn gegeben, damit du es benutzt, und das musst du erkennen, wenn du erfolgreich sein willst.“* (Hartmann, 2016, S96)

Der Vorteil einer Black-Box-Behandlung liegt darin, dass sie individuell auf die momentanen Beschwerden der ProbandInnen (oder Patienten) zugeschnitten ist. Bei jeder Behandlung wird ein neuer, aktueller Befund erstellt, und die gefundenen osteopathischen Dysfunktionen werden in der Folge behoben. Nachteil dieser Methode ist die fehlende Reliabilität. Gut dokumentierte Black-Box-Behandlungen sind zwar nachvollziehbar, aber niemals reproduzierbar. Studien, die in dieser Form ausgeführt werden, sind deshalb nur von geringem wissenschaftlichen Wert und gelten bestenfalls als Grundlagenforschung (Liem et al., 2012b). Die Autorin ist des Weiteren der Ansicht, dass der immense zeitliche Aufwand, den eine Studie mit Behandlungen nach dem Black-Box-Verfahren mit sich bringt, ein Nachteil für die Durchführung einer solchen Forschungsarbeit darstellt. Für jede osteopathische Studie ist deshalb genau abzuwägen, ob die Vor- oder Nachteile der Black-Box-Methode überwiegen.

## **5.6. Wahl der Ein- und Ausschlusskriterien**

Die Studie musste vor Beginn der Ethikkommission des Kantons Zürich zur Bewilligung vorgelegt werden. Diese Kommission ist dafür bekannt, sehr restriktive Entscheide zu fällen. Deshalb wurde der Studienleiterin empfohlen, die Studie an chronisch gestressten, ansonsten aber „gesunden“ Testpersonen durchzuführen. Als „gesund“ wurden in der vorliegenden Arbeit Erwachsene beschrieben, die sich subjektiv als medizinisch gesund empfinden und bei denen keine chronische Krankheit diagnostiziert ist. Da die Studienleiterin als selbständige Osteopathin auch nicht auf die grosse Zahl an Patienten zurückgreifen kann, wie dies an einem Krankenhaus der Fall ist, mussten die ProbandInnen so einfach wie möglich rekrutierbar sein. Diese Voraussetzung war nur mit gesunden StudienteilnehmerInnen zu erfüllen.

Die Ausschlusskriterien wurden anhand der gefundenen Literatur festgelegt. Wird zusätzlich die Pathophysiologie von Cortisol berücksichtigt, können diese noch enger gefasst werden. Da aber zu vielen pathophysiologischen Zuständen keine Belegung mit wissenschaftlichen Artikeln gefunden wurde, wurden diese Gruppen von Patienten durch das allgemeine Einschlusskriterium „gesund“ ausgeschlossen.

Für weitere osteopathische Forschungen ist es interessant, den Effekt von osteopathischen Behandlungen auf die Cortisolwerte nicht nur im Zusammenhang mit Stress, sondern auch im Zusammenhang mit anderen Zivilisationskrankheiten wie Bluthochdruck oder Diabetes, zu untersuchen (veränderte Cortisolwerte als Kausalität der Pathologie). Da der Körper jede Abweichung von Gesundheit als Stress empfindet und dementsprechend verarbeitet (Butler et al., 2016), kann ein grosser Personenkreis mit bestimmten Diagnosenstellungen für weitere Forschungen in Betracht gezogen werden. Bei diesen Gruppen treten eventuelle Veränderungen der Cortisolwerte als Folge (Korrelation), nicht als Ursache (Kausalität) auf.

## **5.7. Veränderungen der Cortisolwerte bei Stress**

Wie im theoretischen Teil erörtert, gibt es in bisherigen Studien keine einheitlichen Ergebnisse zum Thema Stress und Cortisolwerte. Einige Studien weisen auf niedrige Cortisolwerte bei Burnoutpatienten hin (Oosterholt et al., 2015), (Lennartsson et al., 2015), eine andere Arbeit konnten erhöhte Morgenwerte im Speichelcortisol nachweisen (Grossi et al., 2005). Weitere wissenschaftliche Untersuchungen fanden keine oder nur minimale Abweichungen der Cortisolwerte im Speichel bei Patienten mit Exhausted Disease oder Burnout (Sjörs et al., 2012), (Langelaan et al., 2006), (Sjörs & Jonsdottir, 2015). Bis heute ist daher nicht geklärt, ob, und wenn ja, in welche Richtung sich die Cortisolwerte im Speichel bei Stress verändern.

Während der empirischen Phase dieser Studie konnten ähnliche Resultate gesehen werden. Bei verschiedenen ProbandInnen fiel auf, dass sich die Cortisolwerte in keiner Weise mit dem subjektiven Stressempfinden deckten. So wurden bei ProbandInnen mit tiefem Stressempfinden teilweise massiv erhöhte oder erniedrigte Cortisolwerte gemessen (meist zu einzelnen Messzeitpunkten), bei ProbandInnen mit mässigem bis massivem Stress lagen die Werte des Speichelcortisols hingegen im Referenzbereich.

In diesem Zusammenhang stellen sich diverse Fragen: Ergibt Stress überhaupt veränderte Cortisolwerte? Wie kommt es, dass bei Bournout sowohl erhöhte wie auch erniedrigte Werte vorkommen? In den Metaanalysen von Miller et al. (2007) und Heim et al. (2000) wurde festgestellt, dass das subjektive Gefühl der Bewältigbarkeit des Stresses oder genetischen Faktoren (z.B. Geschlecht) Einfluss auf Abweichungen im Cortisolspiegel haben können. Auf diese Faktoren ist in der vorliegenden Arbeit nicht eingegangen worden. Solange nicht geklärt ist, ob und in welche Richtung sich die Cortisolwerte im Speichel bei chronischem Stress verändern, rät die Autorin vom Einsatz von Speichelcortisol als alleinigen Messparameter für wissenschaftliche Arbeiten im osteopathischen Bereich ab. Andere, beziehungsweise zusätzliche Parameter werden empfohlen (z.B. Adrenalin statt Cortisol oder DHEA als zusätzlichen Parameter).

## **5.8. Validität des Cortisoltagesprofils**

Die Validität des Speichelcortisols wird in der Forschung sehr unterschiedlich beurteilt (Baecher et al., 2013), (Sjörs & Jonsdottir, 2015), (Remer et al., 2008), (Perogamvros et al., 2010). Im Verlauf der Studie ist aufgefallen, dass sich die Werte der drei Tagesprofile der einzelnen ProbandInnen zum Teil erheblich unterschieden. Anhand des subjektiven Empfindens und der VAS liessen sich diese Schwankungen jedoch nicht erklären. Wie Baecher et al. (2013) in ihrer Untersuchung feststellten, wurde die Speichelcortisolkonzentration bei allen beteiligten immunometrischen Untersuchungsmethoden bis zu 50% zu hoch gemessen. Des Weiteren stellten sie fest, dass die Übereinstimmung zwischen den Immunoassays der drei beteiligten Laboratorien nur mässig war. Für die Praxis und weitere Forschung ist es deshalb wichtig, immer mit demselben auswertenden Labor zusammenzuarbeiten und die erhaltenen Werte nur als Richtwerte zu betrachten. Zur Absicherung der Werte kann eine Kontrolluntersuchung sinnvoll sein. Dies erhöht jedoch den logistischen Aufwand und ist mit zusätzlichen Kosten für die beteiligten Institutionen oder Patienten verbunden.

Der Vorteil der Bestimmung des Cortisols im Speichel liegt darin, dass die Probenentnahme nicht invasiv ist (und somit bei Personen jeden Alters durchgeführt werden kann). Die zu

testenden Personen können dies ohne Hilfe von Fachpersonal durchführen. Zum Nachteil wird dabei das Risiko einer unsachgemäss ausgeführten Entnahme. So muss sich die Testperson an zeitliche und inhaltliche Abläufe halten, die nicht kontrolliert werden können. Auch die Aufbewahrung der einzelnen Speichelproben im Kühlschrank bis zum Versand des kompletten Tagesprofils kann nicht überprüft werden. Laboratorien und Forschungspersonen müssen sich also immer auf eine korrekte Durchführung der Tests verlassen können.

### **5.9. Validität der VAS**

Die ProbandInnen, welche sich zur Teilnahme an dieser Studie meldeten, fühlten sich alle über längere Zeit subjektiv gestresst. Die Gründe dafür lagen fast ausschliesslich in der hohen Belastung bei der Arbeit oder Ausbildung. In einzelnen Fällen waren familiäre Probleme die Ursache für das Stressempfinden. Hinzu kamen in vielen Fällen Beschwerden des Bewegungsapparats, welche jedoch bei keiner ProbandIn als Grund des Stresses angegeben wurde.

Zur Messung des subjektiven Stressempfindens wurde die visuelle Analogskala (VAS) herangezogen, welche in der Medizin zur Beurteilung der Schmerzintensität eingesetzt wird und eine gute Validität aufweist. (Schomacher, 2008) Das subjektive Stressempfinden wurde von den einzelnen ProbandInnen auf der VAS sehr unterschiedlich bewertet. Der tiefste Wert lag bei 1.1, (sehr tiefe Stressbelastung) der höchste bei 8.3 (sehr hohe Stressbelastung). Der tiefste Mittelwert der einzelnen Probanden lag bei 1.3, der höchste bei 7. 17 der 20 ProbandInnen lagen bei einem Mittelwert von 2.4 bis 6.6, welches einer mässigen bis hohen Stressbelastung entspricht. Diese ProbandInnen entsprachen dem gesuchten Profil und es kann somit gesagt werden, dass sich in dieser Studie die Validität der VAS bestätigt hat und diese als Messinstrument des subjektiven Stressempfindens eingesetzt werden kann.

### **5.10. Interessenskonflikt**

Anamnese, Untersuchung und Behandlung wurden von der Studienleiterin durchgeführt. Eine Anamnese und Untersuchung haben zum Ziel, ein eventuelles Vorhandensein von osteopathischen Dysfunktionen zu prüfen. In der vorliegenden Arbeit lag nicht die Art der Dysfunktionen im Vordergrund, sondern die Behandlung an sich. In welcher Art und Weise die vorliegenden Störungen behandelt wurden, war für die Studie nicht von Interesse. Deshalb liegt kein Interessenskonflikt vor, wenn Befundung und Behandlung durch dieselbe Person durchgeführt werden.

Die Speichelproben wurden durch die ProbandInnen selbständig zu Hause entnommen und danach an das zuständige Labor zur Auswertung geschickt. Die Studienleiterin hatte keinerlei

Kontakt zu diesen Proben. Die Auswertungen wurden vom Labor an die Studienleiterin geschickt. Eine Kopie der Auswertungen wurde den ProbandInnen von der Studienleiterin ausgehändigt. Die Werte wurden von einer unabhängigen, dritten Person in eine Tabelle übertragen. Die VAS wurde durch die StudienteilnehmerInnen ebenfalls selbständig ausgefüllt und der Studienleiterin danach ausgehändigt. Dieselbe unabhängige, dritte Person nahm die Ausmessung vor und übertrug die Werte wiederum in eine Tabelle. Bei der Auswertung des primären und sekundären Zielparameters liegt deshalb ebenfalls kein Interessenskonflikt vor.

## **6. Konklusion**

### **6.1. Zusammenfassung**

Ziel dieser Studie war es, den Effekt von osteopathischen Behandlungen (Black-Box) auf das Tagesprofil des Speichelcortisols bei subjektiv gestressten, gesunden Erwachsenen wissenschaftlich zu untersuchen.

Im theoretischen Teil werden die Themen Stress, Cortisol und deren Zusammenhang näher beleuchtet. Stress läuft normalerweise in mehreren Phasen ab. Um nicht in Dauerstress zu gelangen, ist eine Erholungsphase nach dem Stress von grosser Bedeutung. In der heutigen Zeit ist diese Erholungszeit häufig nicht mehr gegeben und es kommt zu Dauerstress mit oft weitreichenden gesundheitlichen Folgen. Cortisol, neben Adrenalin das wichtigste Stresshormon im Körper, ist bei Dauerstress von Wichtigkeit, verändern sich doch dessen Werte bei jedem länger anhaltenden Stress. Als Steroidhormon hat Cortisol auf diverse Stoffwechselfvorgänge Einfluss und bei einer Veränderung der Werte deshalb oft weitreichende gesundheitliche Folgen. Inwieweit veränderte Cortisolwerte die Entstehung von Zivilisations- oder Wohlstandserkrankungen wie Burnout, Depressionen, Hypertonie oder Diabetes mellitus begünstigen ist Thema zahlreicher wissenschaftlicher Studien. Die Ergebnisse sind jedoch sehr widersprüchlich.

Ob sich die Cortisolwerte manualtherapeutisch beeinflussen lassen, ist bis zum heutigen Zeitpunkt nur wenig erforscht. In der osteopathischen Literatur sind zu diesem Thema nur einzelne Studien zu finden. Die Literaturrecherche wurde in medizinischen und osteopathischen Datenbanken, in medizinischen und osteopathischen Fachbüchern sowie in osteopathischen Fachzeitschriften durchgeführt.

Im empirischen Teil dieser Arbeit wurden bei 20 ProbandInnen, welche sich subjektiv als gestresst, ansonsten aber gesund einschätzten, nach einer sechswöchigen interventionsfreien Zeit drei osteopathische Black-Box-Behandlungen von jeweils 45 Minuten im Abstand von ungefähr je drei Wochen durchgeführt (Interventionsphase). Als primärer Zielparameter diente das Tagesprofil des Speichelcortisols, welches vor und nach der interventionsfreien Phase gemessen wurde. Eine dritte Messung fand nach der Behandlungsphase statt. Als sekundärer Zielparameter wurde eine VAS zur Beurteilung des subjektiven Stressempfindens eingesetzt, welche an den Tagen der Speichelmessung von den ProbandInnen ausgefüllt wurde. Ziel dieser Messung war es, den Effekt von osteopathischen Behandlungen auch auf die Werte der VAS zu untersuchen und zu beurteilen, ob zwischen primärem und sekundärem Zielparameter ein Zusammenhang besteht.

Die Ergebnisse zeigen keine signifikante Veränderung der Speichelcortisolwerte im Tagesprofil durch drei osteopathische Black-Box-Behandlungen. Es kann jedoch eine Tendenz zur Verminderung der Cortisolwerte erkannt werden. Auch kann keine signifikante Veränderung des subjektiven Stressempfindens nach den osteopathischen Behandlungen nachgewiesen werden. Ein Zusammenhang zwischen den Speichelcortisolwerten und dem subjektiven Stressempfinden konnte nur in mässigem Ausmass bei den Mittagswerten der Messung 1 und 3 festgestellt werden.

## **6.2. Schlussfolgerung**

Die Resultate dieser Studie decken sich im Wesentlichen mit den Resultaten anderer manualtherapeutischer Studien zum selben Thema. Es ist weiterhin unklar, ob sich die Speichelcortisolwerte des menschlichen Körpers durch manualtherapeutische Interventionen, zu denen auch osteopathische Behandlungen gehören, beeinflussen lassen.

Die leichte Tendenz der Verminderung der Cortisolwerte in der Behandlungsphase kann nicht nur positiv gewertet werden. Diese trat auch bei ProbandInnen auf, welche bereits bei Messung 1 und/oder Messung 2 unter dem Referenzbereich lagen. Werte unter dem Referenzbereich weisen laut auswertendem Labor auf eine chronische Stressbelastung und einer damit verbundenen „Erschöpfung“ der Nebennieren hin. Das Risiko, an einem Burnout zu erkranken, steigt.

Ungeklärt bleibt, inwieweit sich die Cortisolwerte bei Stress, Exhausted Disease oder Burnout wirklich verändern. Während der empirischen Phase der Studie fiel bei mehreren ProbandInnen auf, dass sich die Cortisolwerte in keiner Weise mit dem subjektiven Stressempfinden decken. So wurden bei ProbandInnen mit tiefem Stressempfinden teilweise massiv erhöhte oder erniedrigte Cortisolwerte gemessen (meist zu einzelnen Messzeitpunkten), bei ProbandInnen mit massivem Stress lagen die Werte dafür im Referenzbereich. Diese Beobachtungen decken sich mit der aktuellen Studienlage zum Thema Stress und Cortisol im Kapitel 2.3. dieser Arbeit.

Das Fazit dieser Arbeit ist, dass drei osteopathische Black-Box-Behandlungen innerhalb von sechs Wochen nicht ausreichen, um objektive und/oder subjektive Messwerte von Stress, bei gesunden, aber gestressten Erwachsenen zu reduzieren. Es scheint klar zu sein, dass die auslösenden Stressfaktoren so weit wie möglich eliminiert werden müssen und auf eine ausgewogene Work-Life-Balance geachtet werden muss, um diese Werte zu normalisieren.

### 6.3. Ausblick

Wissenschaftliche osteopathische Studien sind wichtig, um die Anerkennung der Osteopathie als seriöse Behandlungsmethode voranzutreiben. Überlegungen zur Wahl des adäquaten Studientyps sind dabei von grosser Bedeutung. Möchte man der ursprünglichen osteopathischen Philosophie folgen, sind aufwändige Studien mit kompletten osteopathischen Behandlungen den Studien, bei denen der Effekt einzelner Techniken untersucht wird, vorzuziehen. Diese Studien sind jedoch nicht reproduzierbar und haben deshalb einen geringen Stellenwert in der medizinischen Wissenschaft.

Die vorliegende Pilotstudie konnte keinen wissenschaftlich anerkannten Effekt von osteopathischen Behandlungen auf das Tagesprofil des Speichelcortisols nachweisen. Solange die Validität des Speichelcortisols umstritten bleibt, muss der Einsatz dieses Messparameters gut überlegt werden. Kann labortechnisch die Validität des Speichelcortisols verbessert werden, können weiterführende Studien mit demselben Zielparameter wie folgt aussehen:

- Dieselbe Studie mit einer längeren Laufzeit und mehr Behandlungen kann unter Umständen ein klareres Ergebnis liefern.
- Dieselbe Fragestellung in einer randomisierten kontrollierten Studie mit einer Schein- oder Alternativbehandlung als Kontrolle kann spannend sein.
- Interessant ist eine Untersuchung zu genetischen Faktoren (z.B. Geschlecht) im Zusammenhang mit Stress und abweichenden Cortisolwerten.
- Der Einfluss von Black-Box-Behandlungen bei Patienten mit Hypo- oder Hypercortikolismus, Burnout oder diagnostizierter Hypertonie ist ebenfalls ein interessanter Aspekt für weitere wissenschaftliche Arbeiten.

Kann die Validität des Speichelcortisols nicht verbessert werden, ist von weiterführenden Studien mit diesem Zielparameter eher abzuraten. Eine Studie mit derselben Fragestellung, aber einem anderen Zielparameter (z.B. Adrenalin) kann ein interessanter Vergleich zu der vorliegenden Arbeit sein.

Unabhängig von der osteopathischen Forschung ist eine Meta-Analyse über die Validität des Speichelcortisols sinnvoll.



## Literaturverzeichnis

- Baecher, S., Azad, S. C., & Vogeser, M. (2013a). Inter-method comparison of salivary cortisol measurement. *Laboratoriumsmedizin*, 37(5), 269–273.  
<https://doi.org/10.1515/labmed-2013-0008>
- Baecher, S., Azad, S. C., & Vogeser, M. (2013b). Inter-method comparison of salivary cortisol measurement. *Laboratoriumsmedizin*, 37(5), 269–273.  
<https://doi.org/10.1515/labmed-2013-0008>
- Behrends, J. C., Bischofsberger, J., Deutzmann, R., Ehmke, H., Frings, S., Grissmer, S., ... Wischmeyer, E. (2012). *Physiologie* (2., überarbeitete Auflage). Stuttgart: Thieme.
- Bommas-Ebert, U., Teubner, P., Voß, R., & Krahn, V. (2011). *Kurzlehrbuch Anatomie und Embryologie ; [mit Muskeltrainer]* (3., aktualisierte und erw. Aufl). Stuttgart: Thieme.
- Born, J., Hansen, K., Marshall, L., Mölle, M., & Fehm, H. L. (1999). Timing the end of nocturnal sleep. *Nature*, 397(6714), 29–30. <https://doi.org/10.1038/16166>
- Butler, D. S., Moseley, G. L., & Sunyata. (2016). *Schmerzen verstehen: mit 99 Abbildungen*. (M. Egan-Moog, Übers.) (3. Auflage). Berlin Heidelberg: Springer.
- Champaneri, S., Xu, X., Carnethon, M. R., Bertoni, A. G., Seeman, T., DeSantis, A. S., ... Golden, S. H. (2013). Diurnal Salivary Cortisol is Associated With Body Mass Index and Waist Circumference: The Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. *Obesity (Silver Spring, Md.)*, 21(1), E56–E63. <https://doi.org/10.1002/oby.20047>
- DeSantis, A., DiezRoux, A., Hajat, A., Aiello, A., Golden, S., Jenny, N., ... Shea, S. (2012). Associations of salivary cortisol levels with inflammatory markers: the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. *Psychoneuroendocrinology*, 37(7), 1009–1018.  
<https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2011.11.009>
- Fogaça, M. de C., Carvalho, W. B., Peres, C. de A., Lora, M. I., Hayashi, L. F., & Verreschi, I. T. do N. (2005). Salivary cortisol as an indicator of adrenocortical function in healthy infants, using massage therapy. *Sao Paulo Medical Journal*, 123(5), 215–218.  
<https://doi.org/10.1590/S1516-31802005000500003>
- Fürpass, E. (2006). *The influence of osteopathy on the vegetative nervous system in chronic pain patterns*. Wiener Schule für Osteopathie.
- Goldberger, L., & Breznitz, S. (1986). *Handbook of stress: theoretical and clinical aspects* (1st Free Press pbk. ed). New York London: Collier Macmillan.
- Grossi, G., Perski, A., Ekstedt, M., Johansson, T., Lindström, M., & Holm, K. (2005). The morning salivary cortisol response in burnout. *Journal of Psychosomatic Research*, 59(2), 103–111. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychores.2005.02.009>

- Gunnar, M. R., & Donzella, B. (2002). Social regulation of the cortisol levels in early human development. *Psychoneuroendocrinology*, 27(1–2), 199–220.
- Hapke, U., Maske, U. E., Scheidt-Nave, C., Bode, L., Schlack, R., & Busch, M. A. (2013). Chronischer Stress bei Erwachsenen in Deutschland: Ergebnisse der Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland (DEGS1). *Bundesgesundheitsblatt - Gesundheitsforschung - Gesundheitsschutz*, 56(5–6), 749–754.  
<https://doi.org/10.1007/s00103-013-1690-9>
- Hartmann, C. (2016). *Gedanken zu A. T. Stills Philosophie der Osteopathie: auf dem Weg zu einer philosophischen Osteopathie*.
- Heim, C., Ehler, U., & Hellhammer, D. H. (2000). The potential role of hypocortisolism in the pathophysiology of stress-related bodily disorders. *Psychoneuroendocrinology*, 25(1), 1–35.
- Heinrich, P. C., Müller, M., Graeve, L., Löffler, G., & Petrides, P. E. (Hrsg.). (2014). *Löffler/Petrides Biochemie und Pathobiochemie* (9., vollständig überarbeitete Auflage). Berlin Heidelberg: Springer.
- Hofmann, W., Aufenanger, J., & Hoffmann, G. (Hrsg.). (2014). *Klinikhandbuch Labordiagnostische Pfade: Einführung, Screening, Stufendiagnostik* (2., aktualisierte und erweiterte Auflage). Berlin ; Boston: De Gruyter.
- Joseph, J. J., Wang, X., Diez Roux, A. V., Sanchez, B. N., Seeman, T. E., Needham, B. L., & Golden, S. H. (2017). Antecedent longitudinal changes in body mass index are associated with diurnal cortisol curve features: The multi-ethnic study of atherosclerosis. *Metabolism: Clinical and Experimental*, 68, 95–107.  
<https://doi.org/10.1016/j.metabol.2016.12.001>
- Karpman, M. S., Neculau, M., Dias, V. C., & Kline, G. A. (2013). Defining adrenal status with salivary cortisol by gold-standard insulin hypoglycemia. *Clinical Biochemistry*, 46(15), 1442–1446. <https://doi.org/10.1016/j.clinbiochem.2013.05.004>
- Keck, C., & Behre, H. M. (Hrsg.). (2002). *Endokrinologie, Reproduktionsmedizin, Andrologie: 52 Tabellen* (2., komplett überarb. Aufl.). Stuttgart: Thieme.
- Korotkov, K., Shelkov, O., Shevtsov, A., Mohov, D., Paoletti, S., Mirosnichenko, D., ... Robertson, L. (2012). Stress Reduction with Osteopathy Assessed with GDV Electrophotonic Imaging: Effects of Osteopathy Treatment. *The Journal of Alternative and Complementary Medicine*, 18(3), 251–257.  
<https://doi.org/10.1089/acm.2010.0853>
- Langelaan, S., Bakker, A. B., Schaufeli, W. B., van Rhenen, W., & van Doornen, L. J. P. (2006). Do burned-out and work-engaged employees differ in the functioning of the

- hypothalamic-pituitary-adrenal axis? *Scandinavian Journal of Work, Environment & Health*, 32(5), 339–348.
- Lennartsson, A.-K., Sjörs, A., Währborg, P., Ljung, T., & Jonsdottir, I. H. (2015). Burnout and Hypocortisolism - A Matter of Severity? A Study on ACTH and Cortisol Responses to Acute Psychosocial Stress. *Frontiers in Psychiatry*, 6, 8.  
<https://doi.org/10.3389/fpsy.2015.00008>
- Liem, T., Hilbrecht, H., & Schmidt, T. (2012a). Osteopathie und Wissenschaft. *Osteopathische Medizin*, 13(1), 11–18. <https://doi.org/10.1016/j.ostmed.2012.01.002>
- Liem, T., Hilbrecht, H., & Schmidt, T. (2012b). Osteopathie und Wissenschaft. *Osteopathische Medizin*, 13(1), 11–18. <https://doi.org/10.1016/j.ostmed.2012.01.002>
- Mann, K. (1992). *Alkohol und Gehirn* (Bd. 71). Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg.  
<https://doi.org/10.1007/978-3-642-84649-6>
- master.pdf. (o. J.). Abgerufen von  
<https://www.bfs.admin.ch/bfsstatic/dam/assets/1380305/master>
- McCrory, E., De Brito, S. A., & Viding, E. (2010). Research review: the neurobiology and genetics of maltreatment and adversity. *Journal of Child Psychology and Psychiatry, and Allied Disciplines*, 51(10), 1079–1095. <https://doi.org/10.1111/j.1469-7610.2010.02271.x>
- Miller, G. E., Chen, E., & Zhou, E. S. (2007). If it goes up, must it come down? Chronic stress and the hypothalamic-pituitary-adrenocortical axis in humans. *Psychological Bulletin*, 133(1), 25–45. <https://doi.org/10.1037/0033-2909.133.1.25>
- Moll, K. J., & Möller, M. (2006). *Anatomie: Kurzlehrbuch zum Gegenstandskatalog* (18., überarb. Aufl). München: Elsevier, Urban & Fischer.
- Mons, N., & Beracochea, D. (2016). Behavioral Neuroadaptation to Alcohol: From Glucocorticoids to Histone Acetylation. *Frontiers in Psychiatry*, 7.  
<https://doi.org/10.3389/fpsy.2016.00165>
- Namer. (o. J.). Integrative Behandlung der Nebennieren in der Osteopathie.
- Namer, V., & Schilling, R. (2016). Integrative Behandlung der Nebennieren in der Osteopathie. *DO - Deutsche Zeitschrift für Osteopathie*, 14(04), 23–26.  
<https://doi.org/10.1055/s-0042-112705>
- Oosterholt, B. G., Maes, J. H. R., Van der Linden, D., Verbraak, M. J. P. M., & Kompier, M. A. J. (2015). Burnout and cortisol: evidence for a lower cortisol awakening response in both clinical and non-clinical burnout. *Journal of Psychosomatic Research*, 78(5), 445–451. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychores.2014.11.003>

- Perogamvros, I., Keevil, B. G., Ray, D. W., & Trainer, P. J. (2010a). Salivary cortisone is a potential biomarker for serum free cortisol. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 95(11), 4951–4958. <https://doi.org/10.1210/jc.2010-1215>
- Perogamvros, I., Keevil, B. G., Ray, D. W., & Trainer, P. J. (2010b). Salivary cortisone is a potential biomarker for serum free cortisol. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 95(11), 4951–4958. <https://doi.org/10.1210/jc.2010-1215>
- Petermann, F. (Hrsg.). (1996). *Einzelfallanalyse* (3., verb. Aufl). München: Oldenbourg.
- Remer, T., Maser-Gluth, C., & Wudy, S. A. (2008a). Glucocorticoid measurements in health and disease--metabolic implications and the potential of 24-h urine analyses. *Mini Reviews in Medicinal Chemistry*, 8(2), 153–170.
- Remer, T., Maser-Gluth, C., & Wudy, S. A. (2008b). Glucocorticoid measurements in health and disease--metabolic implications and the potential of 24-h urine analyses. *Mini Reviews in Medicinal Chemistry*, 8(2), 153–170.
- Scharnweber Natalie. (2015). *Prozessvalidierung des Tecan Infinite Luminometers und Etablierung der Messprotokolle für die IBL Steroid Saliva Luminoeszenzassays* (Bachelorarbeit). Hochschule für angewandte Wissenschaften Hamburg.
- Schomacher, J. (2008). Gütekriterien der visuellen Analogskala zur Schmerzbewertung. *physioscience*, 4(03), 125–133. <https://doi.org/10.1055/s-2008-1027685>
- Schorr, M., Lawson, E. A., Dichtel, L. E., Klibanski, A., & Miller, K. K. (2015). Cortisol Measures Across the Weight Spectrum. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 100(9), 3313–3321. <https://doi.org/10.1210/JC.2015-2078>
- Sjörs, A., & Jonsdottir, I. H. (2015a). No alterations in diurnal cortisol profiles before and during the treatment in patients with stress-related exhaustion. *International Journal of Occupational Medicine and Environmental Health*, 28(1), 120–129. <https://doi.org/10.13075/ijomeh.1896.00208>
- Sjörs, A., & Jonsdottir, I. H. (2015b). No alterations in diurnal cortisol profiles before and during the treatment in patients with stress-related exhaustion. *International Journal of Occupational Medicine and Environmental Health*, 28(1), 120–129. <https://doi.org/10.13075/ijomeh.1896.00208>
- Sjörs, A., Ljung, T., & Jonsdottir, I. H. (2012). Long-term follow-up of cortisol awakening response in patients treated for stress-related exhaustion. *BMJ Open*, 2(4). <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2012-001091>
- Spinass und Fischli. (2001). *Endokrinologie und Stoffwechsel*. Thieme.
- Törnåge, C.-J., Skogar, Ö., Borg, A., Larsson, B., Robertsson, L., Andersson, L., ... Lökk, J. (2013). Short- and long-term effects of tactile massage on salivary cortisol concentrations in Parkinson's disease: a randomised controlled pilot study. *BMC*

- Complementary and Alternative Medicine*, 13, 357. <https://doi.org/10.1186/1472-6882-13-357>
- Tuchin, P. J. (1998). THE EFFECT OF CHIROPRACTIC SPINAL MANIPULATIVE THERAPY ON SALIVARY CORTISOL LEVELS. *Australasian Chiropractic & Osteopathy*, 7(2), 86–92.
- Vester, F. (2008). *Phänomen Streß: wo liegt sein Ursprung, warum ist er lebenswichtig, wodurch ist er entartet?* (ungekürzte, vom Autor überarb. Ausg., 19. Aufl., Orig.-Ausg). München: Deutscher Taschenbuch-Verl.
- Weber, K. G., Wiese, M., & Bayerlein, R. (2018). *Neurolymphatische Reflextherapie nach Chapman und Goodheart: Anwendung in der Manuellen Medizin, Osteopathie und Ortho-Bionomy®* (4. Aufl.). Stuttgart: Georg Thieme Verlag. <https://doi.org/10.1055/b-006-160395>
- Whelan, T. L., Dishman, J. D., Burke, J., Levine, S., & Sciotti, V. (2002). The effect of chiropractic manipulation on salivary cortisol levels. *Journal of Manipulative & Physiological Therapeutics*, 25(3), 149–153.  
<https://doi.org/10.1067/mmt.2002.122328>
- Wittchen, H.-U., & Hoyer, J. (Hrsg.). (2011). *Klinische Psychologie & Psychotherapie* (2., überarb. und erw. Aufl). Berlin: Springer.
- Wu, J.-J., Cui, Y., Yang, Y.-S., Kang, M.-S., Jung, S.-C., Park, H. K., ... Eun, S.-Y. (2014). Modulatory effects of aromatherapy massage intervention on electroencephalogram, psychological assessments, salivary cortisol and plasma brain-derived neurotrophic factor. *Complementary Therapies in Medicine*, 22(3), 456–462.  
<https://doi.org/10.1016/j.ctim.2014.04.001>

# TABELLENVERZEICHNIS

Tabelle 1: Wirkungen der Glucokortikoide .....	20
Tabelle 2: Alter der ProbandInnen. Deskriptive Daten .....	33
Tabelle 3: Grundlinienwert der Cortisolkonzentration im Speichel (ng/ml). Deskriptive Daten. .....	43
Tabelle 4: subjektives Stressempfinden zu den drei Messterminen (VAS) und Differenzwerte der Ergebnisse aus Messung 2 und Messung 1, sowie aus Messung 3 und Messung 2 .....	49
Tabelle 5: Kendall's Tau als Mass der Korrelation zwischen subjektivem Stressempfinden und der Speichelcortisolkonzentration zu den einzelnen Messterminen .....	50
Tabelle 6: ProbandInnen mit referenzgemässen morgendlichen Cortisolkonzentrationen, sowie Anzahl von Über- und Unterschreitungen zu den drei Messterminen .....	51
Tabelle 7: Morgendliche Cortisolkonzentration im Speichel (ng/ml) bei der Grundlinienmessung (Messung 1) , nach interventionsfreien sechs Wochen (Messung 2) und nach der sechswöchigen Interventionsphase (Messung3) und Veränderung während der interventionsfreien sechs Wochen (Messung 2 – Messung 1) und während der Interventionsphase (Messung 3 – Messung 2). Deskriptive Daten. ....	54
Tabelle 8: ProbandInnen mit referenzgemässen mittäglichen Cortisolkonzentrationen, sowie Anzahl von Über- und Unterschreitungen zu den drei Messterminen .....	55
Tabelle 9: Mittägliche Cortisolkonzentration im Speichel (ng/ml) bei der Grundlinienmessung (Messung 1), nach interventionsfreien sechs Wochen (Messung 2) und nach der sechswöchigen Interventionsphase (Messung 3) und Veränderung während der interventionsfreien sechs Wochen (Messung 2 – Messung 1) und während der Interventionsphase (Messung 3 – Messung 2). Deskriptive Daten. ....	58
Tabelle 10: ProbandInnen mit referenzgemässen abendlichen Cortisolkonzentrationen, sowie Anzahl von Über- und Unterschreitungen zu den drei Messterminen .....	59
Tabelle 11: Abendliche Cortisolkonzentration im Speichel (ng/ml) bei der Grundlinienmessung (Messung 1), nach interventionsfreien sechs Wochen (Messung 2) und nach der sechswöchigen Interventionsphase (Messung 3) und Veränderung während der interventionsfreien sechs Wochen (Messung 2 – Messung 1) und während der Interventionsphase (Messung 3 – Messung 2). Deskriptive Daten .....	62

# ABBILDUNGSVERZEICHNIS UND -NACHWEIS

Abbildung 1: Aufbau der Nebenniere (Spinas und Fischli, 2001, S56), Copyright by Georg Thieme Verlag AG; mit Lizenzgenehmigung der Thieme Gruppe vom 13.09.2018 .....	11
Abbildung 2: Regelkreis HHN-System (freies Foto aus Google Bilder) .....	14
Abbildung 3: Normaler Tagesverlauf von Cortisol (frei auf <a href="http://www.swisshealthmed.de">www.swisshealthmed.de</a> ).....	15
Abbildung 4: Flussdiagramm der Stichprobengrösse .....	31
Abbildung 5: Anteil an Männern und Frauen in der Stichprobe .....	32
Abbildung 6: Alter der ProbandInnen. Box- und Whisker-Plot.....	33
Abbildung 7: Diagramm der Erhebungszeitpunkte und -intervalle.....	38
Abbildung 8: Grundlinienwert der morgendlichen Cortisolkonzentration im Speichel (ng/ml). Box- und Whiskerplots. ....	44
Abbildung 9: Grundlinienwert der mittäglichen Cortisolkonzentration im Speichel (ng/ml). Box- und Whiskerplots. ....	45
Abbildung 10: Grundlinienwert der abendlichen Cortisolkonzentration im Speichel (ng/ml). Box- und Whiskerplots .....	46
Abbildung 11: Subjektives Stressempfinden zu den drei Messterminen (VAS). Box- und Whiskerplots. ....	47
Abbildung 12: Veränderung des subjektiven Stressempfindens während der interventionsfreien sechs Wochen (Messung 2 – Messung 1) und während der Interventionsphase (Messung 3 – Messung 2).....	48
Abbildung 13: Morgendliche Cortisolkonzentration im Speichel (ng/ml) bei der Grundlinienmessung (Messung 1), nach der interventionsfreien sechs Wochen (Messung 2) und nach der sechswöchigen Interventionsphase (Messung 3). Box- und Whiskerplots.....	52
Abbildung 14: Veränderung der morgendlichen Cortisolkonzentration im Speichel (ng/ml) während der interventionsfreien sechs Wochen (Messung 2 – Messung 1) und während der Interventionsphase (Messung 3 – Messung 2).....	53
Abbildung 15: Mittägliche Cortisolkonzentration im Speichel (ng/ml) bei der Grundlinienmessung (Messung 1), nach interventionsfreien sechs Wochen (Messung 2) und nach der sechswöchigen Interventionsphase (Messung 3). Box- und Whiskerplots.....	56
Abbildung 16: Veränderung der mittäglichen Cortisolkonzentration im Speichel (ng/ml) während der interventionsfreien sechs Wochen (Messung 2 – Messung 1) und während der Interventionsphase (Messung 3 – Messung 2).....	57

Abbildung 17: abendliche Cortisolkonzentration im Speichel (ng/ml) bei der Grundlinienmessung (Messung 1), nach interventionsfreien sechs Wochen (Messung 2) und nach der sechswöchigen Interventionsphase (Messung 3). Box- und Whiskerplots.....	60
Abbildung 18: Veränderung der abendlichen Cortisolkonzentration im Speichel (ng/ml) während der interventionsfreien sechs Wochen (Messung 2 – Messung 1) und während der Interventionsphase (Messung 3 – Messung2).....	61



# ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

M	Arithmetischer Mittelwert
SD	Standardabweichung
SE	Standardfehler
ED	Exhausted Disease
ACTH	Adenocorticotropes Hormon
CRH	Corticotropin-Releasing-Hormon
HHN	Hypothalamus-Hypophyse-Nebenniere
VAS	Visuelle Analogskala

Verwendete Variablenkürzel

		Messung 1	Messung 2	Messung 3	Messung 2-Messung 1	Messung 3 - Messung 2
<b>Speichelcortisol- konzentration</b>	<b>morgens</b>	M1_mo	M2_mo	M3_mo	D_M12_mo	D_M23_mo
	<b>mittags</b>	M1_mi	M2_mi	M3_mi	D_M12_mi	D_M23_mi
	<b>abends</b>	M1_ab	M2_ab	M3_ab	D_M12_ab	D_M23_ab
<b>subjektives Stressempfinden</b>		M1_VAS	M2_VAS	M3_VAS	D_M12_VAS	D_M23_VAS

## **Anhang A: Probandensuche/Informationsblatt**

### **Osteopathische Studie zur Erlangung des Masters of Science**

#### **Effekt von osteopathischen Behandlungen auf das Tagesprofil der Speichelkortisolkonzentration**

##### **Für diese Studie suche ich Männer und Frauen ab 18 Jahren**

Bluthochdruck, Diabetes, Depressionen oder Burnout werden unter anderem als Zivilisations- oder Wohlstandskrankheiten bezeichnet und können durch veränderte Cortisolwerte im Körper hervorgerufen werden. Deren Auftreten und Häufigkeit hängt vermutlich mit den Lebensgewohnheiten in den Industrieländern zusammen und kostet die Arbeitgeber und Krankenkassen jährlich sehr viel Geld.

##### <sup>7.</sup>**Worum geht es?**

Könnte mit der vorliegenden Studie nachgewiesen werden, dass osteopathische Behandlungen bei klinisch gesunden, aber chronisch unter Stress stehenden Personen die Werte des Speichelcortisols im Tagesprofil positiv beeinflussen, so könnte die Osteopathie in der Prävention dieser Krankheiten einen hohen Stellenwert einnehmen und in der Folge mithelfen, die Gesundheitskosten zu reduzieren.

##### <sup>8.</sup>**Wer kann teilnehmen?**

Frauen und Männer ab 18 Jahren, die grundsätzlich gesund sind, sich aber gestresst fühlen oder an körperlichen Beschwerden leiden, die ihnen die Energie rauben.

Es dürfen kein übermässiges Über- oder Untergewicht, kein Alkoholismus und keine Schwangerschaft vorliegen.

##### <sup>9.</sup>**Was müssen Sie tun?**

Abgabe von insgesamt drei Tagesspeichelproben im Abstand von je sechs Wochen.

Drei osteopathische Behandlungen à 45 Minuten im Abstand von je drei Wochen (zwischen der zweiten und dritten Tagesspeichelprobe)

Sowohl die Analyse des Speichelcortisols durch ein anerkanntes Labor wie auch die osteopathischen Behandlungen sind für Sie kostenlos.

Die Studie läuft von Januar bis Juli 2018

##### <sup>10.</sup>**Wo können Sie sich melden?**

Ulrike Hämmerli (Osteopathin D.O. GDK anerkannt), Seestrasse 14a, 8712 Stäfa

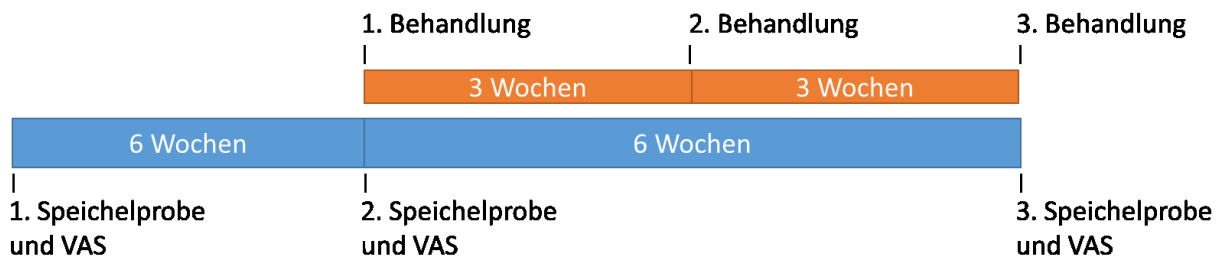
## Anhang B: Einverständniserklärung

für die Teilnahme an der Masterthese von Ulrike Hämmerli mit dem Titel

### Effekt von osteopathischen Behandlungen auf das Tagesprofil der Speichelcortisolkonzentration

Im Rahmen der Masterthese von Ulrike Hämmerli (dipl. Physiotherapeutin und Osteopathin DO und GDK anerkannt) an der Donau Universität Krems werden bei 20 Studienteilnehmern je drei Tagesprofile des Speichelcortisols miteinander verglichen. Als zweite Variabel dient ein VAS zum subjektiven Stressempfinden, das zum selben Zeitpunkt wie die Speichelentnahme stattfindet.

Ablauf der Studie:



Eine Teilnahme an der Studie kann deshalb von Nutzen sein, da mögliche krankheitsbringende Folgen eines veränderten Cortisolwerts im Speichel erkannt und bestenfalls behandelt werden können.

Eine osteopathische Black Box Behandlung wird auf den momentanen Befund des Studienteilnehmers abgestimmt und birgt somit ein nur sehr geringes Risiko. Wie bei jeder osteopathischen Behandlung kann es jedoch zu kurzfristigen Reaktionen kommen, die in der Regel innerhalb von 24 Stunden abklingen. Sollte dies nicht der Fall sein, kann die Studienleiterin kontaktiert und das weitere Vorgehen mit ihr abgeklärt werden.

Die Teilnahme an der Studie ist freiwillig und kostenlos.

Der Studienteilnehmer hat zu jedem Zeitpunkt der laufenden Studie das Recht, ohne Angabe von Gründen die Zustimmung zur Teilnahme zu widerrufen, ohne dass dadurch für den Teilnehmer Nachteile entstehen.

Die Anonymität und Vertraulichkeit der Datenaufbewahrung und –verarbeitung werden jederzeit gewährleistet.

Bei Fragen können Sie sich jederzeit an Ulrike Hämmerli unter Tel 079 ... ..oder e-mail [info@haemmerli.biz](mailto:info@haemmerli.biz) wenden.

Auch an die Ethikkommission des Kantons Zürich, welcher die Studie zur Genehmigung vorgelegt wurde, können Fragen oder Beschwerden gerichtet werden.

Mit meiner Unterschrift bestätige ich, dass ich den Text der Einverständniserklärung gelesen und verstanden habe. Ich konnte zur Studie Fragen stellen und diese wurden in befriedigender Weise beantwortet. Auf Grundlage der erhaltenen Informationen nehme ich freiwillig an der Studie teil.

Eine Kopie der unterzeichneten Einverständniserklärung wird dem Studienteilnehmer ausgehändigt.

Ort und Datum

Unterschrift der/des Studienteilnehmers

Ort und Datum

Unterschrift Ulrike Hämmerli

## Anhang C: Befundschema

Name

Geb-Datum

Studiennummer

---

Neurovegetative Situation/Stress

Sonstige Beschwerden

- Parietal
- Cranial
- Viszeral
- Herz/Kreislauf
- Venolymphatisch
- Immunologisch
- Endokrin
- Metabol
- Psyche

Sind Sie schwanger?

Anorexie oder Adipositas?

Alkoholismus?

Depression?

Fühlen Sie sich gesund?

Medikamente?

Operationen?

Unfälle?

Krankheiten und fam. Disposition

## Anhang D: Messwerte der Speichelcortisoluntersuchung und VAS

Proband	Tagesprofil			VAS
	Morgen	Mittag	Abend	
Referenzwert (ng/ml)	3-9	0.6-2.3	0.2-0.6	0-10
1	4.64	0.83	0.32	1.8
	3.3	0.38	0.12	1.9
	2.59	0.91	0.24	3.6
2	4.19	1.35	0.75	3.6
	4.76	1.99	1.27	1.4
	1.78	0.83	2.33	3.5
3	6.21	1.73	0.38	5.8
	5.58	1.1	0.42	7.4
	5.53	0.88	0.51	7.7
4	5.16	1.28	0.39	4.7
	6.03	1.92	1.19	4.5
	4.59	0.44	1.85	4
5	3.68	1.17	0.47	1.6
	4.72	1.83	0.39	3.1
	2.46	1.22	0.31	2.2
6	1.98	0.72	0.44	6.1
	2.59	0.54	0.23	6
	2.55	0.49	0.49	6.1
7	6.75	0.52	0.46	4.6
	2.29	1.32	0.25	5.2
	6.03	0.58	0.14	5.3
8	2.05	0.52	0.42	1.2
	1.06	0.72	0.18	1.2
	1.55	1.08	0.24	3.4
9	1.14	4.75	0.75	8.3
	3.49	0.93	0.38	6.7
	3.34	1.08	0.42	6.1
10	4.52	1.12	0.2	1.1
	4.66	0.83	0.28	1.2
	2.45	0.83	0.26	1.6
11	2.57	0.92	0.57	4.8
	3.76	1.46	0.56	8
	4.88	0.7	0.51	5.1
12	4.65	1.48	0.88	2.7
	3.09	1.81	0.88	6.7
	1.51	0.8	0.44	5.4

Proband	Tagesprofil			VAS
	Morgen	Mittag	Abend	
Referenzwert (ng/ml)	3-9	0.6-2.3	0.2-0.6	0-10
13	3.08	0.7	0.34	5.8
	2.34	1.11	0.27	6.3
	2.08	0.6	0.2	6.9
14	3.23	1.25	0.66	4.5
	8.15	0.85	2.11	2
	7.65	3.93	0.31	2.6
15	0.76	4.32	0.65	7
	1.74	0.44	0.36	6.7
	4.44	0.29	0.28	6.1
16	7.67	0.57	0.34	2.6
	6.85	0.92	0.49	5.4
	5.25	0.68	0.74	3.2
17	5.44	0.41	0.41	2
	5.05	0.82	0.38	1.4
	7.74	0.51	0.53	4
18	6.22	1.28	0.48	6
	5.99	0.61	0.68	2
	4.03	3.05	0.95	3
19	2.47	3.4	0.27	4.6
	3.07	0.42	0.51	4.4
	0.63	0.41	0.57	4.6
20	1.93	0.92	0.39	4.6
	5.23	0.73	0.25	7.1
	8.7	0.77	0.33	5.5

## Anhang E: Darstellung der statistischen Daten

### E1: Deskriptive Daten und Dichtefunktionen

#### Alter

##### *Deskriptive Daten*

	Alter [Jahre]
valid (n)	20
missing (n)	0
valid (%)	100
missing (%)	0
min	19
P25	31.75
median	48.5
P75	55
max	68
mean	44.2
standard deviation	14.6
95% CI lower	37.4
95% CI upper	51
standard error (mean)	3.3
Shapiro-Wilk W	0.9235
Shapiro-Wilk p	<b>0.1157</b>

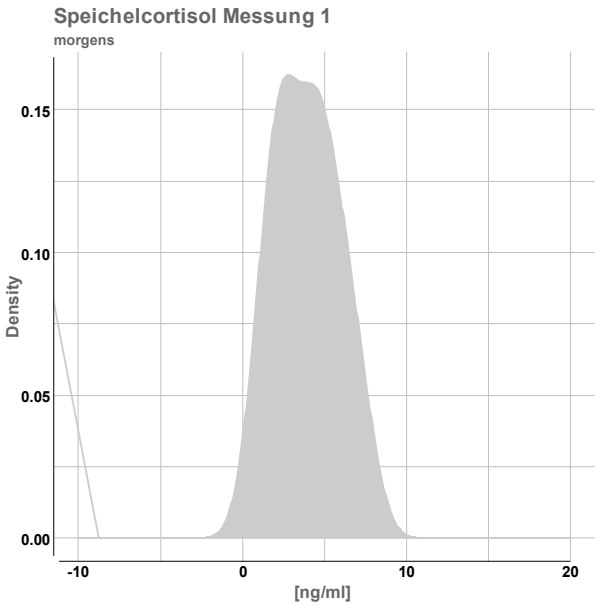


# Speichelcortisolkonzentration

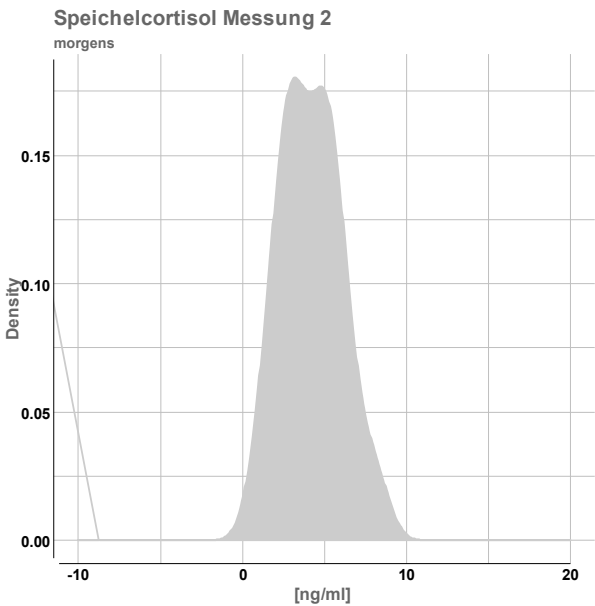
## Morgendliche Messungen

### Dichtefunktionen

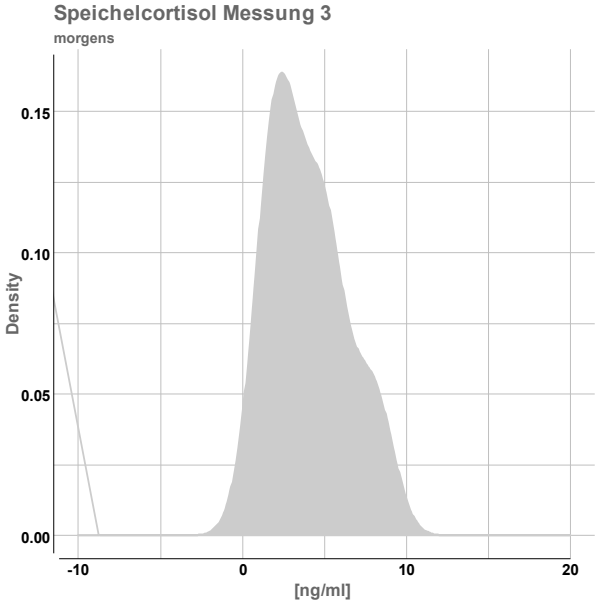
#### Messung 1



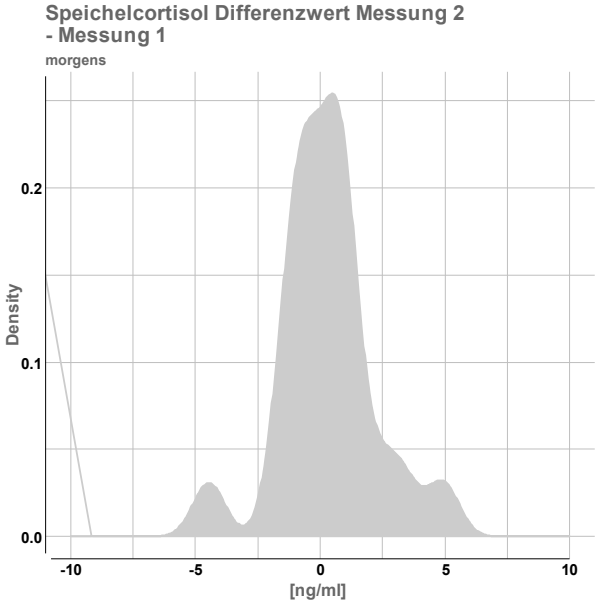
#### Messung 2



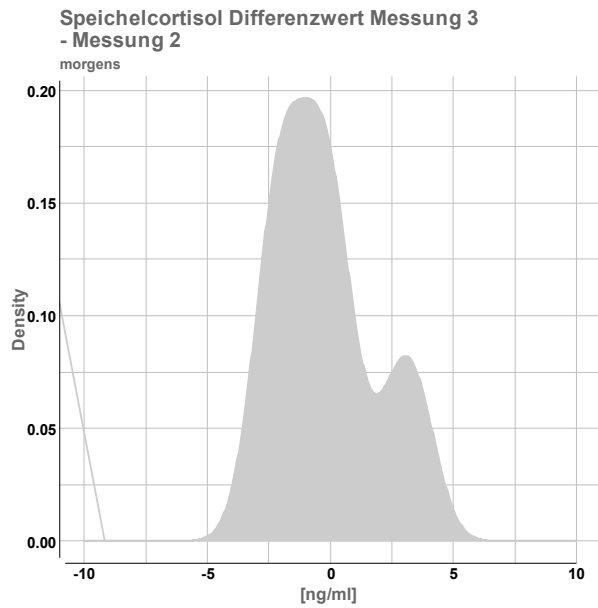
Messung 3



Messung 2 – Messung 1



## Messung 3 – Messung 2



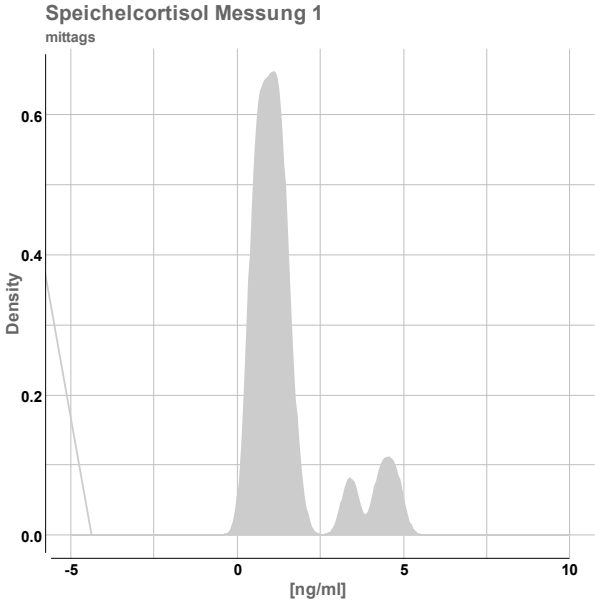
### Deskriptive Daten

	Speichelcortisol Messung 1	Speichelcortisol Messung 2	Speichelcortisol Messung 3	Speichelcortisol Differenzwert Messung 2 - Messung 1	Speichelcortisol Differenzwert Messung 3 - Messung 2
	morgens [ng/ml]				
valid (n)	20	20	20	20	20
missing (n)	0	0	0	0	0
valid (%)	100	100	100	100	100
missing (%)	0	0	0	0	0
min	0,76	1,06	0,63	-4,46	-2,98
P25	2,365	2,95	2,3575	-0,76	-1,69
median	3,935	4,21	3,685	0,355	-0,38
P75	5,23	5,3175	5,32	0,995	0,6475
max	7,67	8,15	8,7	4,92	3,74
mean	3,917	4,188	3,989	0,27	-0,198
standard deviation	1,947	1,825	2,297	1,938	2,025
95% CI lower	3,006	3,333	2,914	-0,637	-1,146
95% CI upper	4,828	5,042	5,064	1,178	0,749
standard error (mean)	0,435	0,408	0,514	0,433	0,453
Shapiro-Wilk W	0,9723	0,9805	0,9397	0,9443	0,917
Shapiro-Wilk p	0,8019	0,9401	0,2367	0,2888	0,0868

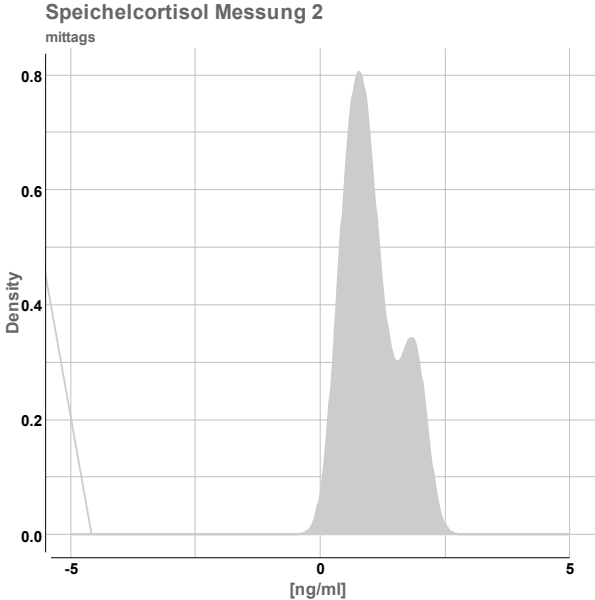
# Mittägliche Messungen

## Dichtefunktionen

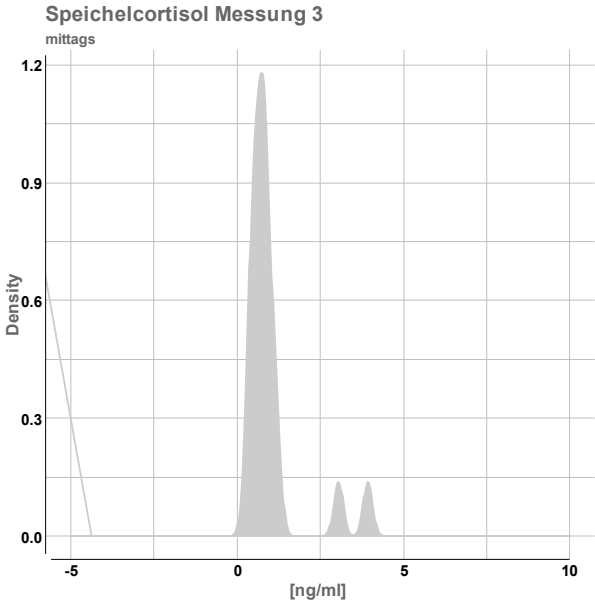
### Messung 1



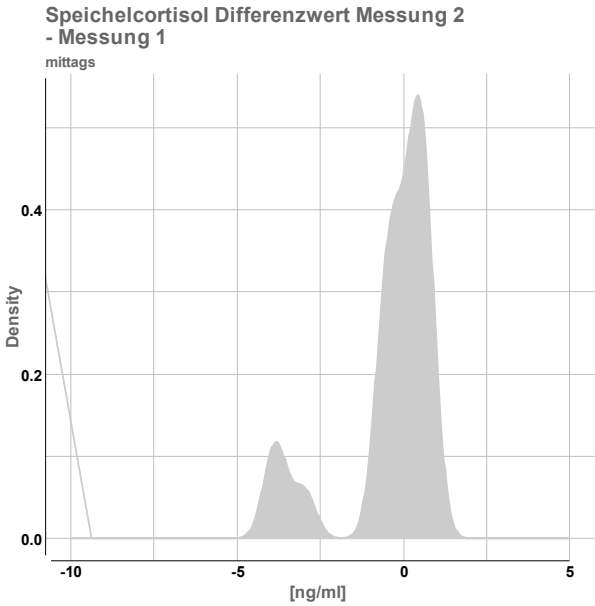
### Messung 2



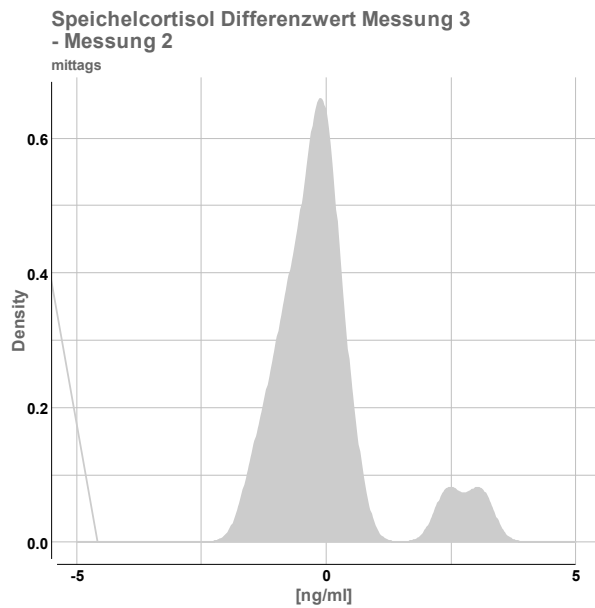
### Messung 3



### Messung 2 – Messung 1



## Messung 3 – Messung 2



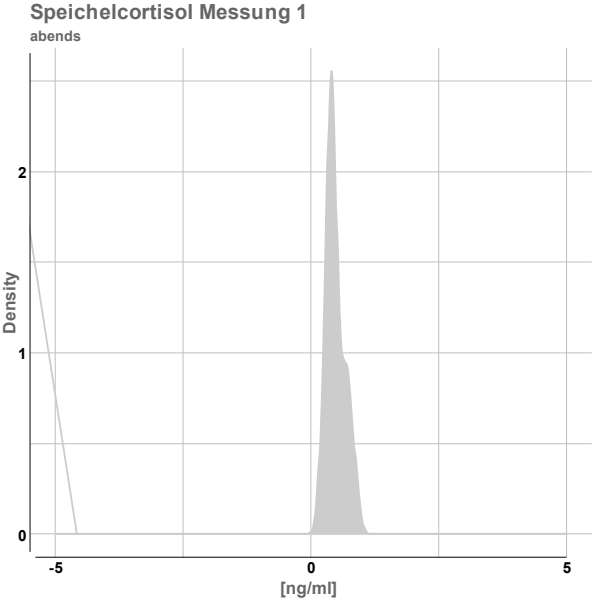
### Deskriptive Daten

	Speichelcortisol Messung 1	Speichelcortisol Messung 2	Speichelcortisol Messung 3	Speichelcortisol Differenzwert Messung 2 - Messung 1	Speichelcortisol Differenzwert Messung 3 - Messung 2
	Mittags [ng/ml]				
valid (n)	20	20	20	20	20
missing (n)	0	0	0	0	0
valid (%)	100	100	100	100	100
missing (%)	0	0	0	0	0
min	0,41	0,38	0,29	-3,88	-1,48
P25	0,715	0,6925	0,5625	-0,495	-0,6425
median	1,145	0,885	0,785	0,01	-0,185
P75	1,3825	1,355	0,9525	0,4425	0,0675
max	4,75	1,99	3,93	0,8	3,08
mean	1,462	1,036	1,004	-0,426	-0,032
standard deviation	1,234	0,519	0,895	1,434	1,086
95% CI lower	0,885	0,793	0,585	-1,097	-0,541
95% CI upper	2,039	1,28	1,423	0,246	0,476
standard error (mean)	0,276	0,116	0,2	0,321	0,243
Shapiro-Wilk W	0,7177	0,9034	0,6234	0,7252	0,8115
Shapiro-Wilk p	0,0001	0,0479	<0,0001	0,0001	0,0013

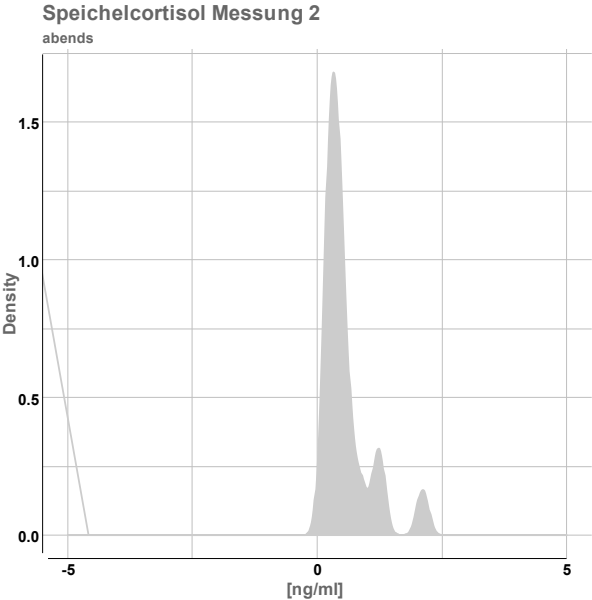
### Abendliche Messungen

**Dichtefunktionen**

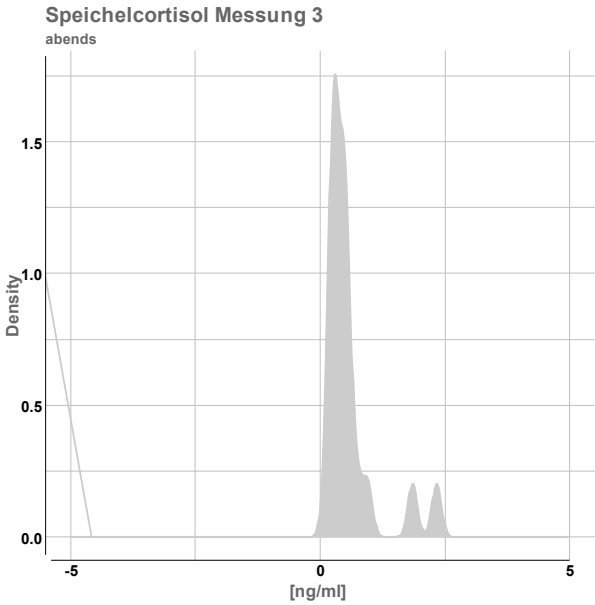
Messung 1



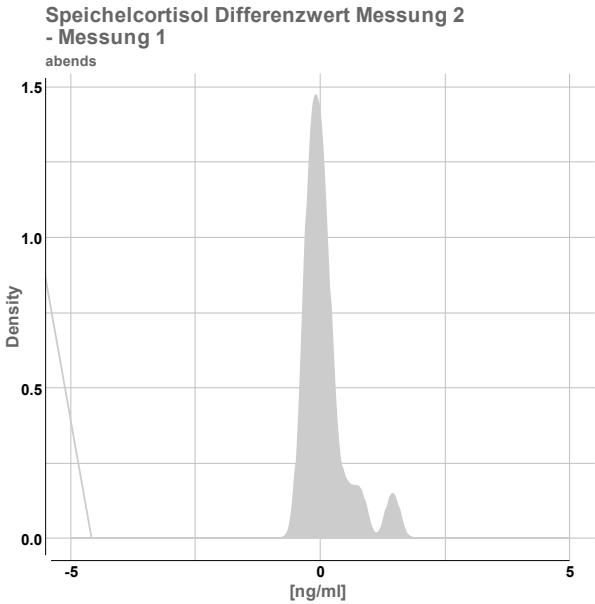
Messung 2



Messung 3

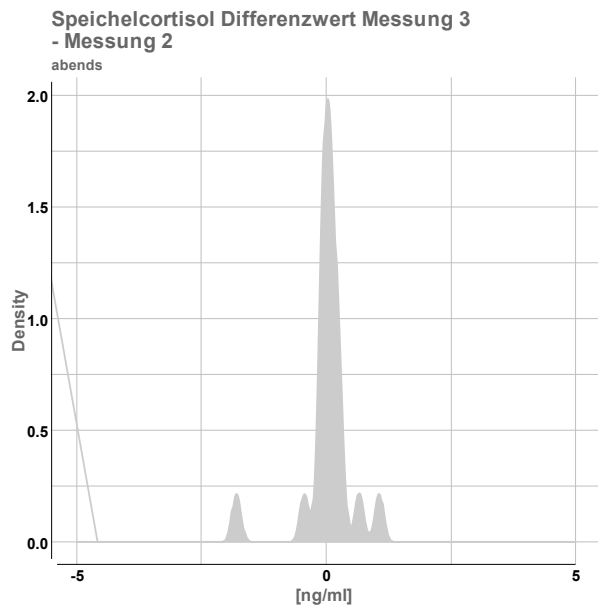


Messung 2 – Messung 1





## Messung 3 – Messung 2



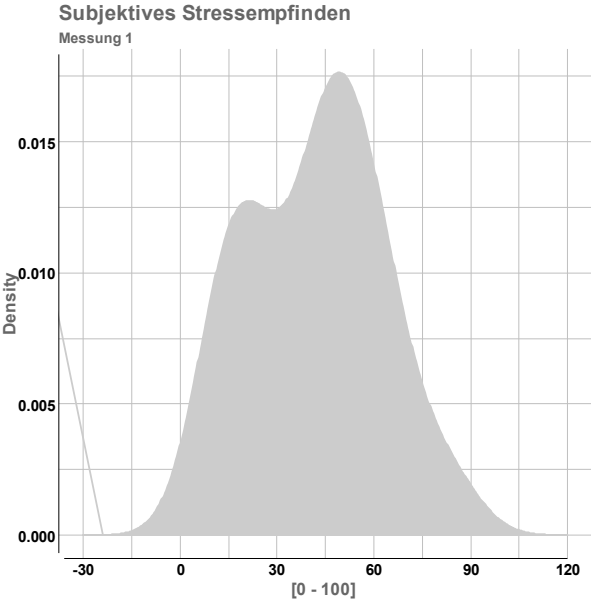
### Deskriptive Daten

	Speichelcortisol Messung 1	Speichelcortisol Messung 2	Speichelcortisol Messung 3	Speichelcortisol Differenzwert Messung 2 - Messung 1	Speichelcortisol Differenzwert Messung 3 - Messung 2
	abends [ng/ml]				
valid (n)	20	20	20	20	20
missing (n)	0	0	0	0	0
valid (%)	100	100	100	100	100
missing (%)	0	0	0	0	0
min	0,2	0,12	0,14	-0,37	-1,8
P25	0,37	0,265	0,275	-0,2025	-0,0725
median	0,43	0,385	0,43	-0,02	0,06
P75	0,59	0,59	0,54	0,1625	0,175
max	0,88	2,11	2,33	1,45	1,06
mean	0,478	0,56	0,582	0,082	0,023
standard deviation	0,178	0,48	0,556	0,426	0,527
95% CI lower	0,395	0,335	0,322	-0,118	-0,224
95% CI upper	0,562	0,785	0,843	0,281	0,269
standard error (mean)	0,04	0,107	0,124	0,095	0,118
Shapiro-Wilk W	0,9332	0,7517	0,6678	0,7901	0,7484
Shapiro-Wilk p	0,1778	0,0002	<0,0001	0,0006	0,0002

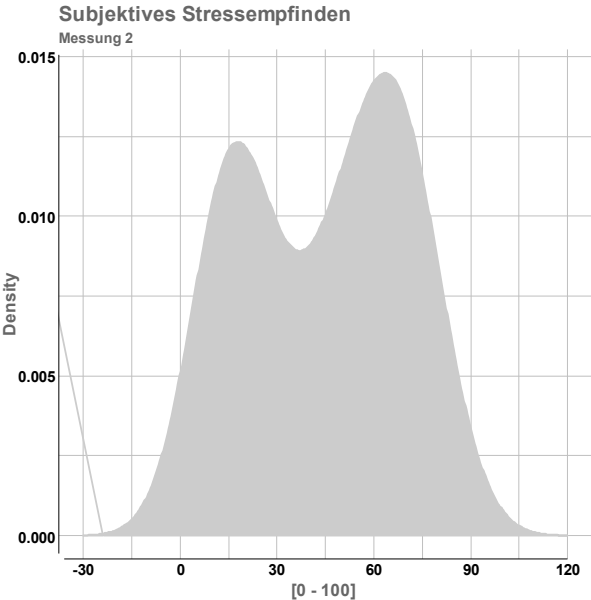
# Subjektives Stressempfinden

## Dichtefunktionen

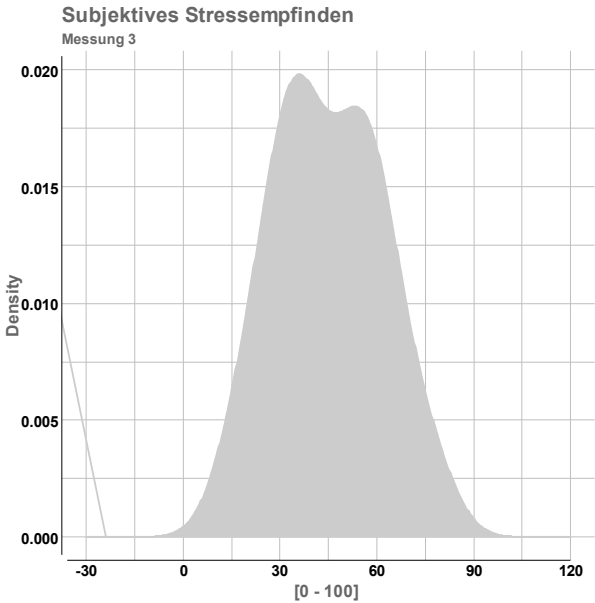
Messung 1



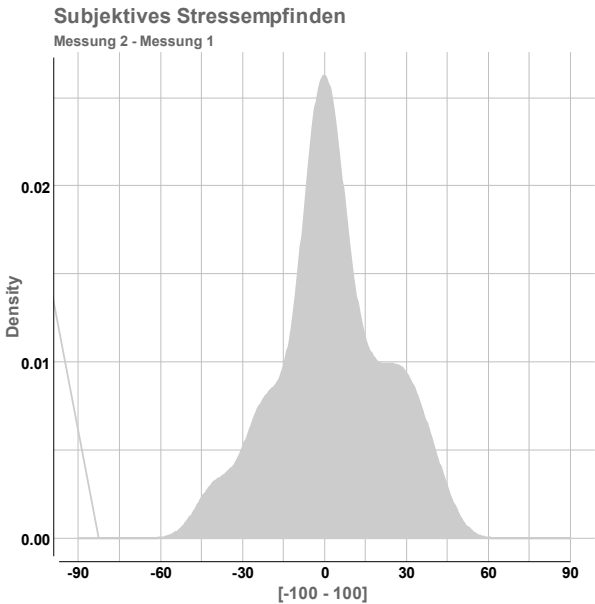
Messung 2



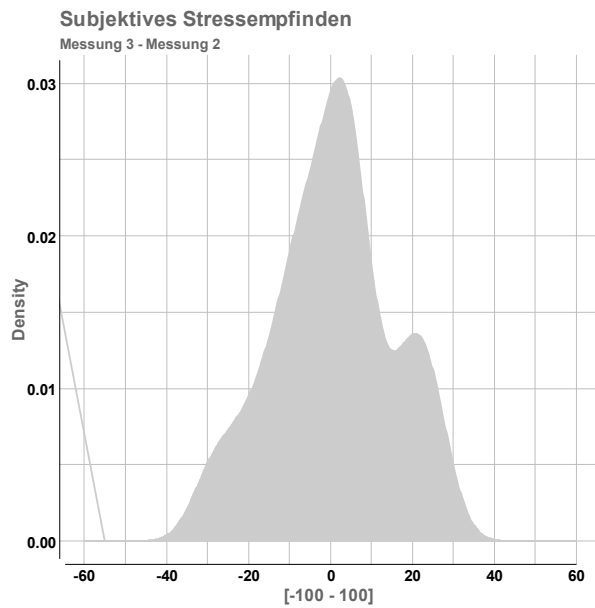
### Messung 3



### Messung 2 - Messung 1



## Messung 3 - Messung 2



### Deskriptive Daten

	Subjektives Stressempfinden	Subjektives Stressempfinden	Subjektives Stressempfinden	Subjektives Stressempfinden	Subjektives Stressempfinden
	Messung 1	Messung 2	Messung 3	Messung 2 - Messung 1	Messung 3 - Messung 2
valid (n)	20	20	20	20	20
missing (n)	0	0	0	0	0
valid (%)	100	100	100	100	100
missing (%)	0	0	0	0	0
min	1,1	1,2	1,6	-4	-2,9
P25	2,45	1,975	3,35	-0,375	-0,675
median	4,6	4,85	4,3	0,05	0,15
P75	5,8	6,7	5,65	1,525	0,7
max	8,3	8	7,7	4	2,6
mean	4,2	4,4	4,5	0,3	0,1
standard deviation	2	2,4	1,6	2	1,5
95% CI lower	3,2	3,3	3,7	-0,7	-0,6
95% CI upper	5,1	5,6	5,3	1,2	0,7
standard error (mean)	0,5	0,5	0,4	0,4	0,3
Shapiro-Wilk W	0,9511	0,8854	0,9774	0,9697	0,9787
Shapiro-Wilk p	0,3837	<b>0,0222</b>	0,896	0,7481	0,9158

## E2: Korrelationsuntersuchungen (Kendall's Tau)

### Subjektives Stressempfinden versus Speichelcortisolkonzentration

Messung 1

*Morgens*

Kendall's rank correlation tau

data: M1\_mo and M1\_VAS

$z = -1.301$ , p-value = 0.1933

alternative hypothesis: true tau is not equal to 0

sample estimates:

tau

-0.212778

*Mittags*

Kendall's rank correlation tau

data: M1\_mi and M1\_VAS

$z = 1.9219$ , p-value = **0.05462**

alternative hypothesis: true tau is not equal to 0

sample estimates:

tau

0.316355

*Abends*

Kendall's rank correlation tau

data: M1\_ab and M1\_VAS

$z = 1.2053$ , p-value = 0.2281

alternative hypothesis: true tau is not equal to 0

sample estimates:

tau

0.1983921

Messung 2

*Morgens*

Kendall's rank correlation tau

data: M2\_mo and M2\_VAS

$z = -0.13023$ , p-value = 0.8964

alternative hypothesis: true tau is not equal to 0

sample estimates:

tau

-0.02139313

*Mittags*

Kendall's rank correlation tau

data: M2\_mi and M2\_VAS

$z = 0.71629$ ,  $p\text{-value} = 0.4738$

alternative hypothesis: true tau is not equal to 0

sample estimates:

tau

0.1176622

*Abends*

Kendall's rank correlation tau

data: M2\_ab and M2\_VAS

$z = 0.19555$ ,  $p\text{-value} = 0.845$

alternative hypothesis: true tau is not equal to 0

sample estimates:

tau

0.03225993

Messung 3

*Morgens*

Kendall's rank correlation tau

data: M3\_mo and M3\_VAS

$z = 0.45534$ ,  $p\text{-value} = 0.6489$

alternative hypothesis: true tau is not equal to 0

sample estimates:

tau

0.0744723

*Mittags*

Kendall's rank correlation tau

data: M3\_mi and M3\_VAS

$z = -1.9535$ , p-value = **0.05076**

alternative hypothesis: true tau is not equal to 0

sample estimates:

tau

-0.3208602

*Abends*

Kendall's rank correlation tau

data: M3\_ab and M3\_VAS

$z = -0.68407$ , p-value = 0.4939

alternative hypothesis: true tau is not equal to 0

sample estimates:

tau

-0.1126009



## **E3: Inferenzstatistik**

### **Subjektives Stressempfinden**

*Friedman-Test auf signifikante Unterschiede im subjektiven Stressempfinden zwischen zumindest zwei der drei Messungen*

Friedman rank sum test

Friedman chi-squared = 2.0519, df = 2, p-value = 0.3584

### **Speichelcortisolkonzentration**

*ilcoxon-Vorzeichen-Rangsummentests auf Unterschiede in der Veränderung der Speichelcortisolkonzentration während der ersten 6 Wochen ohne Intervention und den 6 InterventionswochenW*

Morgens

Wilcoxon signed rank test

data: D\_M12\_mo and D\_M23\_mo

V = 137, p-value = 0.2455

alternative hypothesis: true location shift is not equal to 0

Mittags

Wilcoxon signed rank test

data: D\_M12\_mi and D\_M23\_mi

V = 96, p-value = 0.7562

alternative hypothesis: true location shift is not equal to 0

Abends

Wilcoxon signed rank test with continuity correction

data: D\_M12\_ab and D\_M23\_ab

V = 55, p-value = 0.1913

alternative hypothesis: true location shift is not equal to 0