

Psycho-Neuro-Endokrinologie des Stresses: die Bedeutung für die psychosomatische Gynäkologie und Geburtshilfe

■ J. Bitzer

Abteilung für gynäkologische Sozialmedizin und Psychosomatik, Universitätsfrauenklinik Basel

Summary

Bitzer J. [Psycho-neuroendocrinology of stress: the importance for psychosomatic obstetrics and gynaecology.] *Schweiz Arch Neurol Psychiatr* 2003;154:445–52.

Understanding the neurobiological and psychoendocrinological processes in patients living under chronic stress conditions is an important part of biopsychosocially oriented medicine. The complex interaction of HPA axis, hippocampus, amygdala, paraventricular nuclei and the regulation of neurotransmitters serves the purpose of protecting the organism against threatening events by providing a flexible response through arousal and containment. In vulnerable persons high "allostatic load" leads to a persistent dysfunction of this system which manifests itself in the reversal of the primarily protective effect of glucocorticoids into a noxious effect on the brain and other tissues. The clinical consequences are manifold including psychiatric, cardiovascular and immunological diseases.

Stress vulnerability is not only determined by genetics but also seems to be influenced by early childhood neglect and abuse. The regulation of the genes for the glucocorticoid receptor in the brain is influenced by environmental factors. These facts are of utmost importance to psychosomatic obstetrics: traumata and distress augment the risk for foetal malformation, miscarriage, intrauterine growth retardation and premature delivery. Of high importance are possible effects of perinatal stress on the postnatal child development. Perinatal stress could also in human newborns lead to psychoendocrine mechanisms of increased stress vulnerability, which could in turn increase the

risk for various forms of morbidity later in life. In the field of psychosomatic gynaecology the modern stress model is applied in cases of secondary amenorrhoea, hypothalamic amenorrhoea, dysfunctional bleeding and cycle irregularities and fertility disorders as well as in the complex polycystic ovarian syndrome. Furthermore, in gynaecologic oncology the model serves to develop concepts of cure and care for cancer patients. The concepts of care are based on three pillars: prevention of stress and early detection of stress-related disorders, cognitive-behavioural and system interventions, drug therapy which includes drugs acting on the neurotransmitter system as well as drugs acting on the HPA axis reducing the action of chronic overactivity of the glucocorticoid and CRF system.

Keywords: allostatic load; CRF; HPA axis; hippocampus; amygdala; neurotransmitter response; early human development and stress; stress and pregnancy

Einleitung

Seit langer Zeit ist Stress ein Paradigma biopsychosozialen Denkens und Forschens. Bereits die von Cannon [1] beschriebene Notfallreaktion und später das von Selye [2] entwickelte Stressmodell benennen psychophysiologische Prozesse, in denen gleichzeitig verschiedene Ebenen beschrieben werden: Erlebensqualitäten, vegetative Reaktionen, motorische Reaktionen.

Aus psychosomatischer Sicht waren und sind von besonderer Bedeutung die Fragen, inwieweit und wann der Stress als psychosozial definierbare Belastung zu Krankheit führen kann und welche Umgangs- und Bewältigungsformen von Stress vor der Entwicklung von Krankheiten schützen (resilience).

Zwei wesentliche Entwicklungslinien lassen sich dabei innerhalb der Forschung unterscheiden: Da ist einerseits die *biologisch orientierte Forschung*. Cannon [1] hatte bereits das Konzept der Homöostase eingeführt, nach dem Organismen

Korrespondenz:
Prof. Dr. med. Johannes Bitzer
Abteilung für gynäkologische Sozialmedizin
und Psychosomatik
Universitätsfrauenklinik
Spitalstrasse 21
CH-4031 Basel
e-mail: jbitzer@uhbs.ch

danach streben, ihren biologischen Zustand in einem Gleichgewicht zu halten. Diese Gleichgewichtszustände werden mit Hilfe komplexer Regelkreise erreicht. In diesem Sinn wird Stress als ein organischer Zustand bezeichnet, bei dem eine deutliche Abweichung von der physischen oder psychischen Homöostase vorliegt.

Den grundlegenden biologischen Mechanismen dieses Regelkreises ist Selye [2] in seinem Phasenmodell nachgegangen. Er beschreibt das allgemeine Adaptationssyndrom folgendermassen: Zunächst kommt es zur Alarmreaktion, die differenziert wird in eine Schockphase und eine Gegenschockphase. Die Schockphase ist gekennzeichnet durch Hypothermie, Blutdruckabfall und Abfall des Muskeltonus; die Hämokonzentration ist damit im wesentlichen mit der Cannonschen Notfallreaktion identisch. Die Gegenschockphase ist bestimmt durch die Ausschüttung von ACTH und Kortisol, die in der Schockphase auftretenden Effekte werden umgekehrt. In der Widerstandsphase hat sich der Organismus an den persistierenden Stressor adaptiert, ist dabei aber stärker vulnerabel gegenüber anderen bzw. zusätzlichen Stressoren. Die endokrinen und vegetativen Reaktionen der Alarmphase bilden sich zurück. Wenn der Stressor sehr lange andauert, kommt es zur Erschöpfungsphase. Die funktionellen Ressourcen sind erschöpft, und es kommt zum Zusammenbruch des Organismus.

Andererseits gibt es die *psychologische Forschungslinie*. Darin geht es um die Fragen der verschiedenen Intensität von Belastungen, um individuelle Unterschiede der Stressantwort und um die Stressbewältigung.

Janke [3] legte eine Klassifikation von Stresssituationen vor mit vier Klassen: äussere Stressoren, Deprivation primärer Bedürfnisse, Leistungsstressoren und soziale Stressoren. Bei der Betrachtung von Lebensereignissen als Stressoren zeigte die Life-event-Forschung, dass sich der Belastungsgrad eines Ereignisses nach dem erforderlichen Anpassungsaufwand bestimmt. Typische Merkmale, die den Belastungsgrad erhöhen sind Neuheit, Unkontrollierbarkeit und Unvorhersehbarkeit.

Lazarus [4] hat mit Kollegen ein Modell entwickelt, das zu erklären versucht, welche kognitiven Prozesse bei Belastungen ablaufen. Er unterscheidet zunächst die «primary appraisal» oder die erste Bewertung, die darin besteht, dass das Ereignis dahingehend bewertet wird, wie bedeutungsvoll es ist, wie gutartig oder wie bedrohlich. Die Bewertung schliesst Fragen nach dem angerichteten oder antizipierten Schaden bzw. der antizipierten Bedrohung mit ein.

In einem zweiten Schritt, in einer sogenannten «second appraisal», wird die Situation dahingehend bewertet, ob die Person Möglichkeiten und Fähigkeiten besitzt, den Stressauslöser zu beseitigen, ob also Bewältigungsmöglichkeiten vorhanden sind. Die Bewältigung, das Coping, kann dann auf verschiedenen Ebenen stattfinden; gebräuchlich ist die Unterscheidung in problemorientiertes Coping, kognitives Coping und emotionszentriertes Coping.

Beide Forschungsrichtungen haben sich im letzten Jahrzehnt weiterentwickelt und aufeinander zubewegt im Sinne der «Neuroscience», wobei neurobiologische, endokrinologische, epidemiologische und klinische Arbeiten zusammengeführt wurden und sich neue Perspektiven eröffnen.

Stress und Gehirn

Grundlagen

Im Zentrum der Stressreaktion steht der Hypothalamus, in dem CRH produziert und ausgeschüttet wird. Dieses bewirkt in der Hypophyse die Freisetzung des ACTH, welches wiederum in der Nebennierenrinde die Produktion und die Ausschüttung der Glukokortikoide auslöst. Das periphere Schlüsselhormon ist aber das Kortisol. Wichtig ist in diesem Zusammenhang, dass Kortisol erst rund 20 Minuten nach einem Stressereignis sein Maximum erreicht [5].

Gleichzeitig setzt der Hypothalamus auch andere Neurotransmitter frei, die Katecholamine. Dazu gehören Dopamin, Noradrenalin und Adrenalin. Diese Katecholamine aktivieren den Mandelkern, die Amygdala im Gehirn und bedingen dadurch die emotionale Modulation oder Färbung des Stresserlebens.

Andere Neurotransmitter geben Signale an den Hippokampus, indem stark emotional gefärbte Ereignisse im Langzeitgedächtnis gespeichert werden.

Die Katecholamine unterdrücken die Bereiche des Gehirns, die das Kurzzeitgedächtnis und das rationale Denken steuern. Dadurch kann auf eine Gefahr rasch und intuitiv reagiert werden.

Die paradoxe Wirkung der Kortikosteroide

Kortisol hat bei der Stressreaktion, genauer bei der akuten Stressreaktion, eine Schutzwirkung für den Organismus. Durch die nach 20 Minuten einsetzende Kortisol-Wirkung erfolgt eine Aktivierung

aller Systeme im Sinne einer Fokussierung auf Kampf und/oder Flucht. Dieser Arousal-Effekt beinhaltet eine Zentralisierung des Kreislaufs, eine direkte Wirkung auf die Muskulatur und eine Aktivierung des Immunsystems.

Dies bedeutet, dass eine adrenale Insuffizienz, also ein Mangel an Kortikosteroiden, zu folgenden Problemen führt: erhöhte Vulnerabilität für entzündliche und autoimmune Reaktionen, Fieber, Gewebsschädigung durch Katecholamin-Metaboliten und Alkohol. Ausserdem kann es zu einer Verstärkung von Schreck und Angstreaktionen kommen.

Auf der anderen Seite führen chronische Erhöhungen adrenaler Steroide zu Adipositas, Insulinresistenz, Immunsuppression und Verschlechterung des Gedächtnisses (siehe weiter unten).

Daraus ergibt sich für die Kortisol-Wirkung eine Dosis-Wirkungskurve, die einem umgekehrten U entspricht [6]: pathologische Veränderungen bei ganz niedrigen Werten, protektive Wirkung bei mittleren Werten und erneute Exazerbation pathologischer Reaktionen am äussersten Ende der Dosis und Wirkungsdauer. Diese «Paradoxie» lässt sich folgendermassen erklären: Kortikosteroide üben eine regulatorische Funktion auf die Stressantwort des Organismus insgesamt aus, indem sie einerseits die akute Stressantwort ermöglichen und andererseits die Stressreaktionen des Organismus im zeitlichen Verlauf begrenzen (containment). Dies geschieht durch Mechanismen der negativen Rückkopplung auf die hypothalamische CRH-Ausschüttung und andere Hemmungsmechanismen, welche die durch den Hypothalamus induzierten Stressreaktionen begrenzen (siehe weiter unten «Stress und Neurotransmitter»).

Werden diese «selbstregulatorischen und selbstbegrenzenden» Mechanismen gestört, dann kommt es zu dysfunktionalen erhöhten Kortikosteroid-Konzentrationen, die schädliche Auswirkungen auf den Organismus haben (siehe weiter unten «Die chronische Stressreaktion, ein klinisches Modell»).

Stress und Gedächtnis, die Rolle des Hippokampus

Aversive Erfahrungen zu speichern und in analogen Situationen abrufen zu können, stellt einen Evolutionsvorteil dar. Auf der anderen Seite führen gespeicherte aversive Erfahrungen eventuell zu einer erhöhten Arousal und einer erhöhten Grundängstlichkeit, so dass es für eine optimale Anpassung an die Umwelt erforderlich ist, dass aversive Erinnerungen entweder emotional «entkoppelt» oder «gelöscht» werden.

Von grosser Bedeutung für die Speicherung von stark emotional gefärbten Erfahrungen ist der Hippokampus. Der Hippokampus besitzt zahlreiche Glukokortikoid-Rezeptoren und unterliegt damit einer Fülle von möglichen Einflüssen durch Veränderungen der Aktivität der HPA-Achse [7].

In verschiedenen Experimenten konnte gezeigt werden, dass serotoninerge Neuronen im Hippokampus unter chronischem Stress abgebaut werden (siehe weiter unten).

Unter hohen Glukokortikoid-Konzentrationen atrophieren pyramidale Neurone des Hippokampus, vor allem die apikalen Dendriten von CA3-pyramidalen Neuronen. Dieser atrophisierende Effekt wird bei basalen Dendriten von CA3-pyramidalen Neuronen und bei CA1-pyramidalen Neuronen nicht gefunden [8]. Hohe Glukokortikoid-Konzentrationen verringern das Volumen des Hippokampus vor allem im Bereich des Gyrus dentatus.

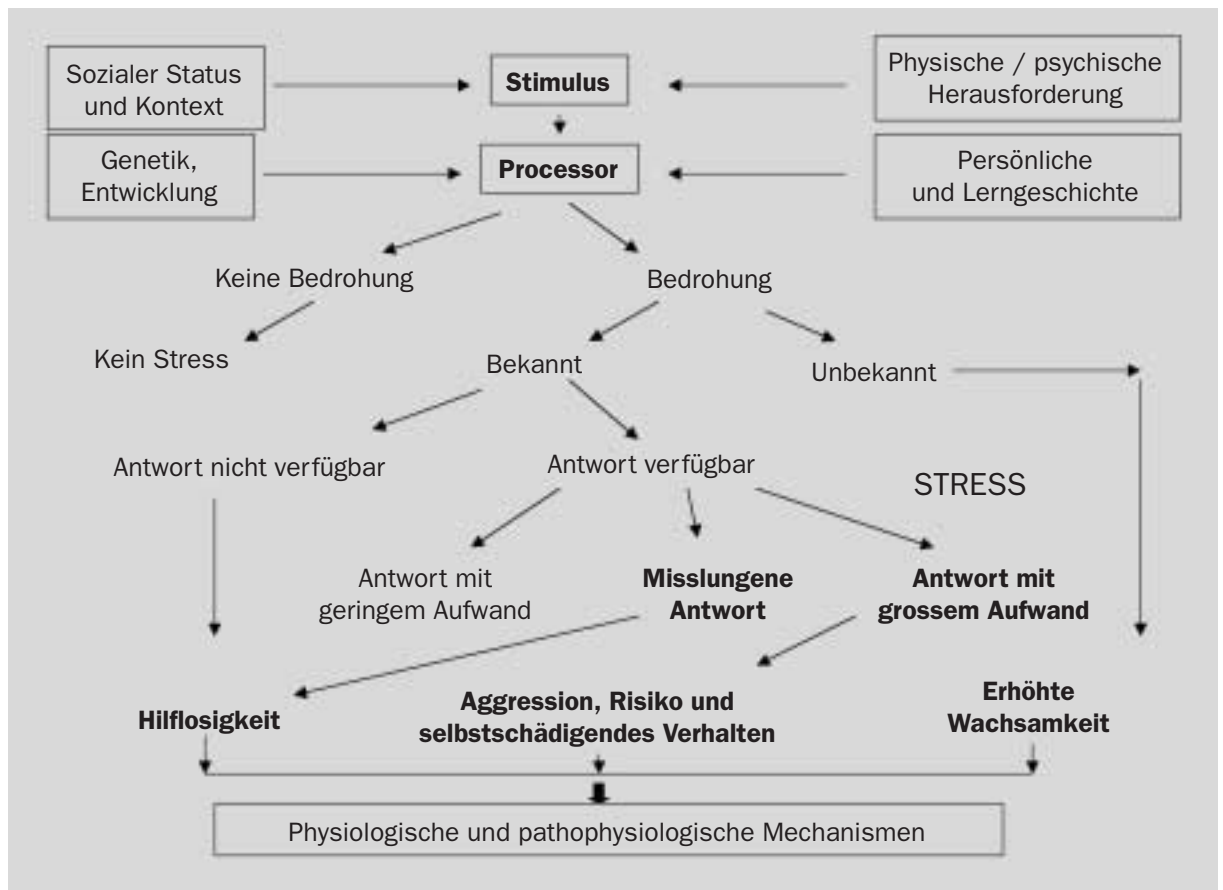
Diese Veränderungen sind von klinischer Bedeutung und erklären zumindest zum Teil die unter chronischem Stress auftretenden Verschlechterungen kognitiver Funktionen, die ihrerseits Teil eines die gesamte Person umfassenden Circulus vitiosus sind.

Stress und Neurotransmitter

Stressoren aktivieren den Serotonin-Turnover und damit ein System, das gleichzeitig anxiogene und anxiolytische Effekte zeigt. Serotonin spielt eine zentrale Rolle beim «Angstlernen» und «Angsterinnern». Die primäre Trennung dieser beiden Qualitäten besteht zwischen den Kernen der dorsalen und der medianen Raphe. Die von der dorsalen Raphe ausgehende Innervation der Amygdala und des Hippokampus vermittelt anxiogene Effekte, wahrscheinlich via 5-HT₂-Rezeptoren; auf der anderen Seite gelangen Nervenfasern von den Kernen der medianen Raphe zum Hippokampus, die 5-HT_{1A}-Rezeptoren erreichen. Die Stimulation dieser Rezeptoren erleichtert die Auflösung von zuvor gelernten Assoziationen mit aversiven Ereignissen bzw. unterdrückt die Bildung von neuen Assoziationen. Damit wird eine «resilience», Widerstandsfähigkeit, gegen aversive Reize gefördert.

Glukokortikoide spielen eine komplexe Rolle bei der Regulation des 5-HT-Systems. Bei kurzzeitigem Glukokortikoid-Anstieg wird der 5-HT-Turnover insgesamt gesteigert, was mit einer erhöhten Gedächtnisleistung einhergeht. Bei chronischer Erhöhung kommt es jedoch zu einer Verschiebung der Balance zugunsten der 5-HT₂-

Abbildung 1 Modell der chronischen Stressreaktion (modifiziert nach Mc Ewen [12]).



Rezeptor-vermittelten Wirkung am Neocortex auf Kosten der 5-HT_{1A}-vermittelten Signale im Hippokampus [9]. Das bedeutet, dass es unter chronischem Stress zu einer Minderung des Volumens des Hippokampus kommt sowie einer Minderung der 5-HT_{1A}-Rezeptoren, die für eine Extinktion aversiver Erinnerungen verantwortlich sind oder dazu beitragen [10].

Was Noradrenalin anbelangt, so ist bekannt, dass wiederholter Stress die Tyrosin-Hydroxylase induziert, das geschwindigkeitslimitierende Enzym der Noradrenalin- und Adrenalinsynthese. Wiederholter Stress erhöht also die Noradrenalin-

Sekretion mit den bekannten vegetativen Folgen. Glukokortikoide spielen dabei eine hemmende Rolle, indem sie die Katecholamin-Synthese und Sekretion mindern [11].

Die chronische Stressreaktion, ein klinisches Modell

Chronischer Stress ist häufig gekennzeichnet durch eine Summation verschiedener Faktoren: hohe Arbeitsbelastung, Beziehungsschwierigkeiten, lang anhaltende Bedrohung durch Krieg, Gewalt usw. Mc Ewen charakterisiert chronischen Stress folgendermassen: «Chronic stress, including chronic anxiety and psychosocial stressors, generates a condition called allostatic load, in which there is a hidden toll on the body through the persistent activation of the same physiological systems that normally cope with stressors.» (S. 515, [12])

Im nachstehenden Modell (modifiziert nach Mc Ewen) sind die Elemente der chronischen Stressreaktion mit den möglichen klinischen Folgen ausgeführt (Abb. 1 und Tab. 1) [12].

Im ersten Schritt wird die Person mit einer körperlichen oder psychosozialen Veränderung

Tabelle 1 Physiologische und pathophysiologische Mechanismen.

interaktive Mediatoren	Effektoren	Erkrankungen
neural	Zentralnervensystem	Angst, Depression kognitive Störung
neuroendokrin	kardiovaskuläres System	koronare Herzkrankheit, Infarkt
Immunsystem	Fettgewebe, Muskeln	Adipositas, Diabetes, Hypertonie
allostatische Last	gastrointestinales System, Haut, Lunge	Karzinome, Kolitis, Asthma

unterschiedlichster Art konfrontiert, die einen Aufforderungs- bzw. Reizcharakter besitzt. Diese Information wird vom Gehirn verarbeitet, wobei der Verarbeitungsmodus von genetischen Dispositionen, Lernerfahrungen, sozioökonomischem Status, Geschlecht und anderen Variablen abhängt.

Je nach Ergebnis der Interpretation des Stimulus resultieren verschiedene Reaktionen des Patienten / der Patientin: Wird der Stimulus nicht als Bedrohung empfunden oder als bekannt und leicht bewältigbar eingeschätzt, dann findet keine wesentliche physiologische Stressreaktion statt.

Anders sieht es bei Veränderungen aus, die als unbekannt, schwer kontrollierbar oder schwer lösbar erscheinen. Drei mögliche Reaktionen (Antworten) werden unterschieden:

- a) Keine Bewältigungsreaktion verfügbar. Dies führt zu Angst und Hilflosigkeit.
- b) Misslungene Bewältigungsreaktion (Versuch), die zu Aggression, Angst und erhöhter Vigilanz führen kann.
- c) Bewältigungsreaktion mit hohem energetischem, psychophysiologischem Aufwand. Dies kann zu erhöhter Vigilanz, Angst und Erschöpfung führen.

Alle drei Reaktionen (Antworten) haben physiologische Begleitreaktionen, die ihrerseits den Belastungsgrad erhöhen. Die physiologischen und pathophysiologischen Mechanismen spielen sich auf mehreren Ebenen ab: Auf der Ebene des *Zentralnervensystems* kann es zu chronischen Angstzuständen, Depression und Verschlechterung der kognitiven Funktion kommen. Auf der *neuro-endokrinen Ebene* findet sich durch die beschriebenen Veränderungen des kardiovaskulären Systems ein erhöhtes Risiko für koronare Herzkrankheit und Myokard-Ischämie durch die chronische Tonisierung. Durch veränderte Reaktionen des *Immunsystems* kann es im Bereich des Fett- und Bindegewebes zu Adipositas, Diabetes und Hypertonie kommen. Andererseits können auch in anderen Körpersystemen krankhafte Veränderungen auftreten. Die *allostatische Last* (siehe oben) führt damit zu einer «unphysiologischen» Dauerbeanspruchung des Körpers mit pathophysiologischen Veränderungen in verschiedenen Organsystemen.

Vor dem Hintergrund dieses Modells wird deutlich, dass chronischer Stress für Erkrankungen ganz verschiedener Fachrichtungen eine pathogenetische Bedeutung besitzt.

Frühkindliche Entwicklung und Stress

Epidemiologische Befunde

Seit mehr als 10 Jahren zeigen zahlreiche Forschungsarbeiten einen Zusammenhang zwischen frühkindlichen Traumata insbesondere Missbrauchserfahrungen und der späteren Entwicklung von generalisierten Angstzuständen, Panikstörungen und posttraumatischen Belastungsstörungen.

1997 publizierten McCauley et al. [13] eine Studie an 1131 Personen in einer Übersicht. Davon gaben 424 (22%) an, in der Kindheit missbraucht worden zu sein. Die Gruppe mit Missbrauch hatte signifikant häufiger körperliche Symptome, einen höheren Score für Depression, Angst und interpersonelle Erkränkbarkeit, Drogen- und Alkoholabusus sowie eine höhere Rate von Selbstmordversuchen als auch eine höhere Inzidenz von psychiatrischen Hospitalisationen.

Endokrinologische Ergebnisse

Diesen epidemiologischen Studien folgten später neurobiologische Untersuchungen, die zum Ziel hatten, Veränderungen der endokrinen Reaktionsmuster im Zusammenhang mit Belastungen zu erkennen und insbesondere der Frage nachzugehen, inwieweit diese veränderten Reaktionsmuster andauern und auch nach Ende der Belastung zu einer veränderten endokrinen Reagibilität beitragen. Im Zentrum der Forschung stand dabei der Corticotropin release factor (CRF). Man fand erhöhte CRF-Werte bei Patienten mit Depression, posttraumatischem Stresssyndrom und Angststörungen.

Weitere Veränderungen im Zusammenhang mit der HPA-Achse waren folgende [14]:

- Erhöhte Kortisol-Spiegel bei Patienten mit Major depression, erniedrigte Kortisol-Spiegel bei posttraumatischen Belastungsstörungen und keine Veränderung bei Panikstörungen.
- Verminderter ACTH-Anstieg auf CRF-Stimulation bei der Depression mit variablen Antworten beim posttraumatischen Stresssyndrom und bei der Panikstörung.
- Im Dexametasonsuppressionstest verminderte Kortisol-Suppression bei der Depression mit einer erhöhten Reaktion beim posttraumatischen Stresssyndrom und einer Verminderung bei der generalisierten Angststörung.

Die ausführliche Untersuchung der HPA-Achse zeigt also eine dauerhafte veränderte Reagibilität und ein verändertes Muster im Sinne einer chronischen Erhöhung des Kortisols mit einer Vermin-

derung der negativen Rückkoppelungsvorgänge und damit einer verminderten Anpassungsfähigkeit des HPA-Systems.

Neurobiologische Untersuchungen

Meaney mit Kollegen [15] hat die möglichen Mechanismen dieser Veränderungen untersucht. In seinen bereits klassischen Versuchen bei Ratten konnte er zeigen, dass eine intensivere Fürsorge (increased maternal licking/grooming) die Freisetzung von Serotonin auf der Ebene des Hippokampus stimuliert, wodurch die Expression des Glukokortikoid-Rezeptors ermöglicht wird. Mütterliche Fürsorge stimuliert auch die verstärkte Expression des Transkriptionsfaktors NGFI-A in den Neuronen des Hippokampus, und dieser Effekt wird blockiert durch 5-HT₇-Rezeptorantagonisten. Von besonderer Bedeutung ist, dass mütterliche Fürsorge und Pflege die Bindung von NGFI-A und AP-2 an die Promoterregion des menschlichen Glukokortikoid-Rezeptorgens fördern. Gleichzeitig zeigt sich eine Hypomethylierung der DNA-Sequenzen, die mit der NGFI-A-Bindungsregion assoziiert sind. Genau diese Promotersequenz wird nun unterschiedlich im Hippokampus neu geborener Ratten exprimiert, je nachdem ob sie von Low-licking oder High-licking Grooming Müttern versorgt wurden. Aus diesen Befunden geht hervor, dass mütterliche Pflege zu lang andauernden und strukturellen Veränderungen in der Regulatorsequenz des Glukokortikoid-Rezeptorgens der Ratte führen, wodurch wiederum langfristige Veränderungen des Genexpressionsmusters bedingt sind, welche die Grundlage der unterschiedlichen Stressantworten legen. Mit anderen Worten, die Gensequenzen, die den Glukokortikoid-Rezeptor im Hypokampus kodieren, unterliegen dem Einfluss des Pflegeverhaltens der Rattenmutter, wodurch in der Folge die Dichte der Glukokortikoid-Rezeptoren und damit die Regulationsfähigkeit des Systems verändert wird.

Die Bedeutung für die psychosomatische Gynäkologie und Geburtshilfe: Zukunftsperspektiven der Forschung

Psychosomatische Geburtshilfe

In der Geburtshilfe findet das moderne Stresskonzept vielfältige Anwendung. So konnte gezeigt werden, dass chronischer Stress das Risiko für Frühgeburtslichkeit erhöht und damit zu einem

zentralen Problem moderner perinataler Medizin beiträgt.

Eine weitere mögliche Folge chronischen Stresses bezieht sich auf die Entwicklung einer schwangerschaftsinduzierten Hypertonie. Obgleich hier immunologische Mechanismen auf der Grundlage des Übertrittes fetaler Zellen in den mütterlichen Organismus eine zentrale Rolle spielen, bleibt der Kofaktor Stress für die akute Exazerbation eines hypertonen Geschehens von Bedeutung.

Die beschriebenen Zusammenhänge zwischen frühkindlichem, eventuell auch bereits pränatalem Stress und der Entwicklung späterer erhöhter Vulnerabilität und Morbidität haben für die Geburtshilfe und Gynäkologie aus verschiedenen Gründen eine grosse Bedeutung.

Depression, Angststörung und posttraumatische Belastungsstörung kommen häufiger bei Frauen als bei Männern vor. Gleichzeitig finden sich diese Störungen auch während der Schwangerschaft und können sich dann potentiell auf das sich entwickelnde Kind im Mutterleib auswirken.

In einem Überblick beschreibt Wadhwa mit Kollegen [16], dass sich Stress über die ganze Schwangerschaft auf die fetale Entwicklung in unterschiedlichen Schwangerschaftsstadien auswirkt. Betroffen sind sowohl Fertilität und Befruchtung, Frühabort, fetale strukturelle und funktionale Entwicklung als auch die Gestationslänge, das Geburtsgewicht, die neonatale neurologische Entwicklung, neonatale Komplikationen, die kognitive, affektive und verhaltensbezogene Entwicklung des Kindes und Psychopathologien im Kindes- und Jugendalter.

Dies impliziert, dass in der Schwangerenbetreuung die Erfassung des mütterlichen Stresses sowie ein darauf bezogenes Beratungsangebot mit spezifischen stressreduzierenden Interventionen immer wichtiger werden. Es bedarf jedoch weiterer intensiver Forschung über die Einflussmechanismen von chronischem Stress auf die fetale Entwicklung und Möglichkeiten der Prävention bzw. «harm reduction». Es stellt sich hier also die Aufgabe einer frühen Prävention.

Psychosomatische Gynäkologie

Neben der psychosomatischen Geburtshilfe mit den Aspekten einer frühen Prävention von stressbedingter Vulnerabilität und Erkrankungen spielt das moderne Stresskonzept eine wichtige Rolle bei verschiedenen gynäkologischen Problemstellungen [17].

Ganz im Vordergrund stehen stressbedingte Veränderungen des Menstruationszyklus. Die

sogenannte idiopathische hypothalamische Amenorrhoe ist ein Paradigma der Wechselwirkung von psychischem Erleben (Stress, Belastung) und Veränderung der hypophysär-ovariellen Reaktion. Andere Syndrome, bei denen ein Zusammenhang zwischen Distress und gynäkologisch-endokriner Reaktion beobachtet werden kann, sind das polyzystische Ovar-Syndrom, die funktionelle Infertilität und dysfunktionelle Blutungen.

In der Onkologie geht es darum, durch Coping-orientierte Beratungen und Betreuungen den möglichen negativen Wirkungen von Stress auf die Immunkompetenz entgegenzuwirken. Verschiedene Untersuchungen konnten zeigen, dass durch kognitiv-verhaltenstherapeutische und vor allem systemische Interventionen sich nicht nur die Lebensqualität, sondern auch die Dauer des rezidivfreien Intervalls verlängert.

Bei der Behandlung somatoformer Störungen zeigt sich ebenfalls, dass die Interventionen, die darauf ausgerichtet sind, physiologische bzw. pathophysiologische Stressreaktionen zu mindern, auch zu einer Minderung von Schmerzerleben und dysfunktionalen Störungen beitragen können.

Die präventiven und therapeutischen Strategien beim Umgang mit stressbedingten Erkrankungen: Notwendigkeit einer multidisziplinären Vernetzung

Wie zuvor dargelegt, haben die letzten Jahre ein vertieftes Verständnis für die Mechanismen und Auswirkungen des chronischen Stresses bei Patientinnen gebracht. Dies war nur möglich auf der Grundlage multidisziplinärer Forschungsprojekte (siehe weiter oben). Auch die möglichen Lösungen bedürfen einer multidisziplinären Vernetzung und Zusammenarbeit von Neurologen, Psychiatern, Endokrinologen, Allgemeinmediziner, Sozialtherapeuten usw.

Im folgenden sind die wichtigsten Säulen präventiver und therapeutischer Strategien und Verfahren dargestellt:

Die *erste Säule* betrifft die Früherkennung stressbedingter Störungen und damit verbundener erhöhter Stressvulnerabilität. Dies gilt für alle Ärzte und Ärztinnen und umfasst die Sensibilisierung für die oben beschriebenen Symptome und Merkmale einer allostatischen Belastung (allostatic load). Wichtige Fragen in diesem Zusammenhang sind:

- Wann und wie entstehen additive und summative Belastungseffekte?
- Welche Verhaltensmerkmale deuten auf eine chronische Stressreaktion hin?
- Wann und wie erholen sich Patientinnen?

Die *zweite Säule* betrifft die beratenden und psychotherapeutischen Interventionen. Kognitiv-verhaltenstherapeutische Konzepte zusammen mit der Anwendung von Relaxationstechniken haben eine gute Wirksamkeit bei der Reduktion stressbedingter Reaktionen gezeigt und helfen den Patientinnen, Belastungen besser zu bewältigen. Jede Konsultation kann durch Unterstützung, Bestätigung und Dialogbereitschaft stressmindernd wirken und die Kompetenz im Umgang mit Stress erhöhen. Systemische Interventionen vermögen den Patientinnen zu helfen, ihr Beziehungsumfeld aktiv zu beeinflussen und zu gestalten, und damit die beziehungsbedingten Belastungen zu mindern.

Die *dritte Säule* umfasst die medikamentösen Interventionen. Diese zielen auf eine Beeinflussung der oben beschriebenen Veränderungen im Bereich der Neurotransmitter. SSRIs, eventuell mit noradrenergen Wirkungskomponenten, kommen zum Einsatz. Ebenso kann die medikamentöse Beeinflussung durch Anxiolytika die klinische Ausprägung des Stresssyndroms mindern.

Interessant sind in diesem Zusammenhang endokrine Ansätze. Hier geht es einerseits um eine Beeinflussung der Kortisol-Rezeptoren durch Rezeptoragonisten oder Antagonisten wie zum Beispiel Mifepriston. Es wurde gezeigt, dass dieses Antiprogesteron bei einer Dosierung von 600 mg eine antiglukokortikoide Wirkung besitzt und therapeutisch vor allem bei depressiven Psychosen verwendet werden kann [18]. Schliesslich stellt die Entwicklung von CRF-Antagonisten eine vielversprechende Erweiterung des therapeutischen Spektrums dar.

Literatur

- 1 Cannon WB. The emergency function of the adrenal medulla in pain and the major emotions. *Am J Physiol* 1914;33:356–72.
- 2 Selye H. A syndrome produced by diverse noxious agents. *Nature* 1936;138:32–42.
- 3 Janke W. Psychophysiologische Grundlagen des Verhaltens. In: Kerkjarto MV, Hrsg. *Medizinische Psychologie*. Berlin: Springer; 1974. S. 1–101.
- 4 Lazarus RS. *Stress, Appraisal, and Coping*. New York: Springer; 1984.
- 5 Henry JP. Neuroendocrine patterns of emotional response. In: Plutchik R, Kellerman H, editors. *Emotion: Theory, Research, and Experiences*. Vol. 3. San Diego: Academic Press; 1986. p. 37–60.
- 6 Mc Ewen BS, Sakai RR, Spencer RL. Adrenal steroid effects on the brain: versatile hormones with good and bad effects. In: Schulkin J, editor. *Hormonally Induced Changes in Mind and Brain*. San Diego, CA: Academic Press; 1993. p. 157–89.

-
- 7 Landfield P. Modulation of brain aging correlates by long-term alterations of adrenal steroids and neurally active peptides. *Prog Brain Res* 1987;72:279–300.
-
- 8 Watanabe Y, Gould E, Mc Ewen BS. Stress induces atrophy of apical dendrites of hippocampal CA3 pyramidal neurons. *Brain Res* 1992;588:341–5.
-
- 9 Chalmers DT, Kwak SP, Mansour A. Corticosteroids regulate brain hippocampal 5-HT receptor mRNA expression. *J Neurosci* 1993;13:914–23.
-
- 10 Mendelson S, Mc Ewen BS. Autoradiographic analyses of the effects of adrenalectomy and corticosterone on 5-HT_{1A} and 5-HT_{1B} receptors in the dorsal hippocampus and cortex of the rat. *Neuroendocrinology* 1992;55:444–50.
-
- 11 Nisenbaum L, Zigmond M, Sved A. Prior exposure to chronic stress results in enhanced synthesis and release of hippocampal norepinephrine in response to a novel stressor. *J Neurosci* 1991;11:1478–84.
-
- 12 Mc Ewen BS. Stress and neuroendocrine function. In: Wolkowitz OM, Rothschild AJ, editors. *Psychoneuroendocrinology*. Washington, London: American Psychiatric Publishing; 2003. p. 513–36.
-
- 13 McCauley J, Kern DE, Kolodner K, Dill L, Schroeder AF, DeChant HK, et al. Clinical characteristics of women with a history of childhood abuse: unhealed wounds. *JAMA* 1997;277:1362–8.
-
- 14 Heim C, Nemeroff CB. The role of childhood trauma in the neurobiology of mood and anxiety disorders: preclinical and clinical studies. *Biol Psychiatry* 2001;49:1023–39.
-
- 15 Weaver IC, Szyf M, Meaney MJ. From maternal care to gene expression: DNA methylation and the maternal programming of stress responses. *Endocr Res* 2002;28:699–705.
-
- 16 Sandman CA. Maternal stress, HPA activity, and fetal/infant outcome. *Ann N Y Acad Sci* 1997;814:266–75.
-
- 17 Bitzer J. Somatization disorders in obstetrics and gynecology. *Arch Women Ment Health* 2003;6:99–107.
-
- 18 Belanoff JK. Rapid reversal of psychotic depression using mifepristone. *J Clin Psychopharmacol* 2001;21:516–21.
-