

1 Einleitung

In den 1930er Jahren entlehnte Hans Selye den Begriff „Stress“ aus der Physik und gab ihm eine neue, biologische Konnotation: über die eigentliche Wortbedeutung „mechanische Spannung“ hinaus bezeichnete Selye Stress nun auch als unspezifische Reaktion des Organismus auf jede Art der Belastung. Mit Selye begann nicht nur die Verbreitung dieses Begriffes, der aus dem allgemeinen Sprachgebrauch heute kaum mehr wegzudenken ist; mit seinen Arbeiten wurde auch das Forschungsinteresse an einem körpereigenen, stresssensitiven System geweckt: der Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrindenachse (HHNA).

Die HHNA - ein hierarchisch aufgebautes und mittels negativer Feedbackschleifen reguliertes Hormonsystem - ist an der Regulation einer Vielzahl physiologischer Prozesse beteiligt und von zentraler Bedeutung für die Reaktion des Organismus auf physische und psychische Belastung. Eines der charakteristischen Merkmale dieser Achse ist die große interindividuelle Variabilität, die sowohl unter basalen als auch unter stimulierten Bedingungen zu beobachten ist. Die Erforschung der Quellen dieser Varianz ist von hoher Relevanz, da eine Vielzahl von Befunden aus der jüngeren psychoneuroendokrinen Forschung belegt, dass eine dauerhafte Dysregulation dieses Hormonsystems mit der Entstehung und Aufrechterhaltung verschiedener Gesundheitsstörungen assoziiert ist. Beispiele für solche Varianzquellen sind Geschlecht, Nikotinkonsum, Einnahme oraler Kontrazeptiva, chronischer Stress oder lebensgeschichtlich frühe Stresserfahrungen. Ein weiteres, stresssensitives, körpereigenes System ist das kardiovaskuläre System, das ebenfalls einer hohen interindividuellen Varianz unterliegt. Auch für dieses System ist eine Untersuchung der Quellen dieser Variationen von hohem Forschungsinteresse.

Zur Untersuchung einer möglichen Einflussnahme genetischer Faktoren auf komplexe Merkmale können Zwillingsstudien nutzbar gemacht werden. Diese machen sich die biologische Besonderheit zunutze, dass zwei „Typen“ von Zwillingen existieren: monozygote Zwillinge, die genetisch identisch sind, und dizygote Zwillinge, die vergleichbar mit normalen Geschwistern eine genetische Ähnlichkeit von durchschnittlich 50% aufweisen. Weisen monozygote Zwillinge bezüglich eines phänotypischen Merkmals eine höhere Konkordanz auf als dizygote Zwillinge, kann davon ausgegangen werden, dass dieses Merkmal von genetischen Faktoren beeinflusst ist.

Während für das kardiovaskuläre System eine Reihe von Zwillingsstudien vorliegt, die einen prinzipiellen Einfluss genetischer Faktoren auf die basale und stimulierte Funktion dieses Systems nahe legen, ist das Wissen um genetische Faktoren, welche die Aktivität und insbesondere die Reaktivität der HHNA beeinflussen - trotz eines in den letzten Jahren anwachsenden Forschungsinteresses - noch sehr lückenhaft. An dieser Stelle setzt die vorliegende Arbeit inhaltlich an und versucht, einen weiterführenden wissenschaftlichen Beitrag zu leisten.

Insgesamt wurde bei 33 monozygoten und 25 dizygoten Zwillingspaaren neben einer Erfassung der basalen HHNA-Aktivität die Reaktivität dieses Systems auf zwei pharmakologische Provokationsverfahren überprüft. Ferner wurden alle Zwillingspaare dreimalig einer psychosozialen Belastungssituation ausgesetzt und sowohl die Reaktion der HHNA als auch die des kardiovasku-

lären Systems gemessen. Neben der Untersuchung einer möglichen Beeinflussung dieser Reaktionen durch genetische Faktoren war ebenfalls ein Vergleich der individuellen Reaktivität in den verschiedenen Untersuchungen von besonderem Interesse. Aufgrund der dreimaligen Stressbelastung war es ferner möglich, Habituationsprozesse und diesen Prozessen möglicherweise zugrunde liegende genetische Faktoren zu untersuchen. Diese Fragestellung ist insofern relevant, als dass verschiedentlich diskutiert wurde, ob eine ausbleibende Stressadaptation krankheitsrelevant sein könnte. Schließlich wurde die subjektiv empfundene chronische Stressbelastung der Probanden psychometrisch erfasst und ebenfalls in Hinblick auf mögliche genetische Einflüsse untersucht.

Im folgenden Kapitel (Kap. 2) werden nach einer kurzen Darstellung des hier zugrunde liegenden Stressbegriffes die für diese Arbeit relevanten endokrinologischen, kardiovaskulären und genetischen Grundlagen aufgezeigt. Im Anschluss daran wird in Kapitel 3 das Rational für diese Studie entwickelt und die wesentlichen Fragestellungen, die dieser Studie zugrunde liegen, formuliert. Eine Beschreibung der relevanten Methoden erfolgt in Kapitel 4. Der sich anschließende Ergebnisteil (Kap. 5) gliedert sich in sieben größere Abschnitte. Nach einer Beschreibung der Charakteristika der erhobenen Stichprobe, werden im zweiten Abschnitt die Verläufe der erhobenen endokrinen und kardiovaskulären Indikatoren dargestellt, wobei auch auf die psychometrischen Daten eingegangen wird. Im dritten Abschnitt wird der Frage nach möglichen Zusammenhängen zwischen den eingesetzten Untersuchungen nachgegangen. Nach einer Untersuchung möglicher Moderatorvariablen der endokrinen und kardiovaskulären Aktivität wird im fünften Abschnitt das Habitationsgeschehen untersucht. In Abschnitt sechs wird mit der Darstellung der beobachteten Einflüsse genetischer Faktoren schließlich die Kernfrage dieser Arbeit behandelt. Im letzten Abschnitt dieses Kapitels wird unter Bezugnahme auf die in Kapitel 3 formulierten Fragestellungen eine Zusammenfassung der Ergebnisse vorgenommen; der darüber hinausgehende wesentliche Erkenntnisgewinn wird in einem eigenen Unterabschnitt besprochen. In Kapitel 6 wird die Bedeutung der Ergebnisse dieser Arbeit inhaltlich und methodenkritisch reflektiert. Abgeschlossen wird diese Arbeit im Sinne eines Ausblicks mit Überlegungen zur Relevanz der Befunde für die psychobiologische Forschung.

2 Grundlagen

Im folgenden Kapitel wird der theoretische Bezugsrahmen für die hier vorliegende Untersuchung geschaffen. Einleitend erfolgt eine kurze Darstellung des zugrunde liegenden Stressbegriffes (Kap. 2.1). Zwei wichtige stressreaktive Systeme, namentlich die Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrindenachse (HHNA) und das kardiovaskuläre System, sind Untersuchungsgegenstand der vorliegenden Arbeit. Aufbau und Funktion dieser beiden Systeme werden daher in den nächsten beiden Abschnitten beschrieben (Kap. 2.2 und 2.3). Ein Schwerpunkt wird dabei auf die Funktion dieser Systeme unter stimulierten Bedingungen gesetzt. Die besondere Bedeutung genetischer Faktoren für diese beiden Systeme wird in einem abschließenden Abschnitt (Kap. 2.4) ausgeführt.

2.1 Stress: Definitionen und Modellvorstellungen

2.1.1 Definitionsansätze und definitorische Probleme

Während umgangssprachlich unter „Stress“ in der Regel alltägliche Belastungssituationen verstanden werden, ist die Verwendung des Begriffes in der wissenschaftlichen Stressforschung weniger einheitlich. Aufgrund der unterschiedlichen Definitionen, Modellvorstellungen und Untersuchungsansätze, die sich aus verschiedenen wissenschaftstheoretischen Grundpositionen und fachwissenschaftlichen Perspektiven heraus entwickelt haben, kann Stressforschung nicht als eine geschlossene Forschungsrichtung betrachtet werden (Nitsch, 1981).

In einem Versuch der Klassifikation verschiedener Definitionsansätze unterscheidet Nitsch (1981) reiz-, reaktions-, zustands- und beziehungsorientierte Definitionen. Während reizorientierte Definitionen, wie sie zum Beispiel in der Life-event-Forschung dominieren, Stress ausgehend von bestimmten Situationsbedingungen feststellen (Stress als unabhängige Variable), wird Stress in reaktionsorientierten Definitionen nachträglich über physiologische, psychologische oder verhaltensmäßige Reaktionen operationalisiert (Stress als abhängige Variable). Zustandsorientierte Definitionen versuchen diese beiden Ansätze zu integrieren, indem sie Stress als organismischen Zustand verstehen, der einerseits definierbare Antezedenzen und andererseits Folgen für das Anpassungsverhalten hat (Stress als intervenierende Variable). Beziehungsorientierte Definitionen berücksichtigen darüber hinaus den aktiven Anteil einer Person am Stressgeschehen, also zum Beispiel die aktive Wahl einer bestimmten Umwelt, die das Auftreten bestimmter Stressoren begünstigen kann. Eine zweite Möglichkeit der Klassifikation von Stressdefinitionen sieht Nitsch (1981) in der Unterscheidung von Definitionen, die Stress als ausschließlich extreme und negative Reize betrachten und solchen Definitionen, die Stress auch einen positiven Funktionssinn zuschreiben. Eine dritte Klassifikationsmöglichkeit bezieht sich auf den Betrachtungsschwerpunkt, der in einer Untersuchung gesetzt wird, und der auf dem Organismus, der Persönlichkeit oder dem sozialen System liegen kann. Daraus leitet sich entsprechend ein biologischer, psychologischer oder sozialpsychologisch-soziologischer Stressbegriff ab. Nitsch (1981) betont, dass trotz dieser theoretischen Abgrenzung nur eine integrative Betrachtung psychophysischer und sozialer Aspekte dem Stressgeschehen wirklich Rechnung tragen kann.

Bezug nehmend auf die dritte von Nitsch (1981) vorgeschlagene Klassifikationsmöglichkeit setzt diese Arbeit ihren Schwerpunkt auf einen biologischen Stressbegriff. Im Folgenden werden daher die wichtigsten Entwicklungen des Stresskonzeptes aus biologischer Sicht kurz skizziert.

2.1.2 Die Entwicklung des Stresskonzeptes aus biologischer Sicht

Die Erkenntnis, dass ein relativ konstantes „milieu interieur“ wesentlich für die Aufrechterhaltung des Lebens ist, geht zurück auf den Physiologen Claude Bernard (1813-1878). Verschiedene Autoren (z.B. Kopin, 1995) betrachten diese Einsicht als grundlegend für die Entwicklung einer systematischen biologischen Stressforschung, die im ersten Drittel des vergangenen Jahrhunderts mit den Arbeiten von Walter Cannon ihren Anfang nimmt. Cannon (1929, zit. nach Nitsch, 1981), der den Begriff der „Homöostase“ prägte, geht von einer unspezifischen Stressreaktion auf unterschiedliche äußere oder innere Reize aus und betrachtet das sympatho-adrenale System als verantwortlich für eine solche Reaktion.

Durch die Arbeiten von Hans Selye rückt bereits ein Jahrzehnt später die HHNA in den Mittelpunkt des Forschungsinteresses (Selye, 1936). Selye versteht Stress als „unspezifische Reaktion des Organismus auf jede Anforderung“ (Selye, 1976, in deutscher Übersetzung: Selye, 1981). In zahlreichen Untersuchungen zeigt er, dass der Organismus auf verschiedene Stressoren mit einer Freisetzung von Glucocorticoiden reagiert. Die Extremfolgen einer dauerhaften Stressexposition beschreibt er basierend auf seinen tierexperimentellen Beobachtungen in einer charakteristischen Triade („Stresstrias“): (1) Vergrößerung der Nebennierenrinde, (2) Schrumpfung aller lymphatischen Strukturen und (3) Geschwüre in Magen und Zwölffingerdarm (Selye, 1937). Den zeitlichen Ablauf einer Stressreaktion stellt er in einem dreiphasigen Modell dar, das er als „Allgemeines Adaptationssyndrom“ bezeichnet. Die erste Phase („alarm reaction“) ist durch verschiedene körperliche Stressreaktionen gekennzeichnet, unter anderem durch einen Anstieg der Glucocorticoid-Spiegel. Überlebt der Organismus diese Phase, folgt das Widerstandsstadium („stage of resistance“), in der die Symptome der Alarmreaktion verschwinden oder sich in das Gegenteil umkehren. Hält die Einwirkung des gleichen Stressors zu lange an, stellen sich in der dritten Phase („stage of exhaustion“) die Symptome der ersten Phase wieder ein, sind jedoch dann irreversibel und führen zum Tod des Organismus (Selye, 1976, in deutscher Übersetzung: Selye, 1981).

Selyes Konzept der Unspezifität der Stressreaktion geriet insbesondere durch die Arbeiten von John Mason zunehmend unter Kritik. Mason konnte unter anderem zeigen, dass die Ausschüttung von Cortisol nicht durch jeden beliebigen Stressor beeinflusst werden kann. Zentral für die Aktivierung der HHNA sind nach seiner Theorie emotionale Reaktionen auf einen Stressor und nicht der Stressor selbst (Mason, 1974). Als besonders geeignet für die Aktivierung der HHNA betrachtet Mason neben der Antizipation negativer Folgen die Situationselemente „novelty, uncertainty, or unpredictability“ sowie die Personenelemente „involvement or trying“ (Mason, 1968).

Die Arbeiten von Selye und Mason waren wegbereitend für die heutige Forschung. Seit Selye (1937) die Bedeutung der HHNA in Zusammenhang mit Stress erkannte, nahm das Forschungs-

interesse an dieser Thematik rapide zu. Mason (1968) leistete mit seiner Arbeit einen erheblichen Beitrag zum Verständnis der Stimuli, die für eine HHNA-Aktivierung notwendig sind.

2.2 Endokrinologische Grundlagen

Im folgenden Kapitel sollen die im vorliegenden Kontext relevanten endokrinologischen Grundlagen vermittelt werden. Dazu werden zunächst Aufbau (Kap. 2.2.1) und Regulation (Kap. 2.2.2) der HHNA dargestellt. Das dritte Unterkapitel (Kap. 2.2.3) beschäftigt sich mit der HHNA unter stimulierten Bedingungen, wobei hier ein Schwerpunkt auf Untersuchungen zur wiederholten Stimulation dieses endokrinen Systems gesetzt wird. Abschließend werden einige moderierende Variablen der Aktivität der HHNA dargestellt (Kap. 2.2.4).

2.2.1 Aufbau der Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrindenachse

Die HHNA ist ein hierarchisch aufgebautes Hormonsystem, dessen drei grundlegende Ebenen, namentlich der Hypothalamus (Kap. 2.2.1.1), die Hypophyse (Kap. 2.2.1.2) und die Nebennierenrinde (Kap. 2.2.1.3) im Folgenden beschrieben werden. In einem eigenen Unterkapitel (Kap. 2.2.1.4) werden die physiologischen Effekte von Cortisol, dem Endprodukt der HHNA, dargestellt.

2.2.1.1 Der Hypothalamus

Der Hypothalamus ist eine unterhalb der Thalamuskerngelegene, im Diencephalon lokalisierte Hirnstruktur, die bei einem Gewicht von etwa fünf Gramm weniger als ein Prozent des gesamten Hirnvolumens ausmacht (Birbaumer & Schmidt, 1989; Kupfermann, 1991). Eine wichtige Aufgabe des Hypothalamus ist seine Funktion als Bindeglied zwischen zentralnervösen und endokrinen Aktivitäten. Die weit reichenden Funktionen dieser Hirnstruktur werden möglich durch zahlreiche Faserverbindungen, die intrahypothalamisch und zu Regionen außerhalb des Hypothalamus vorliegen (Birbaumer & Schmidt, 1989; Everitt & Hökfelt, 1986; Hellhammer, 1983).

Der Hypothalamus besteht aus mehr als zwei Dutzend Nuclei, in denen die für den Hypothalamus charakteristischen neurosekretorischen Zellen meist gruppenweise lokalisiert sind (von Faber & Haid, 1995; vgl. Abbildung 1).

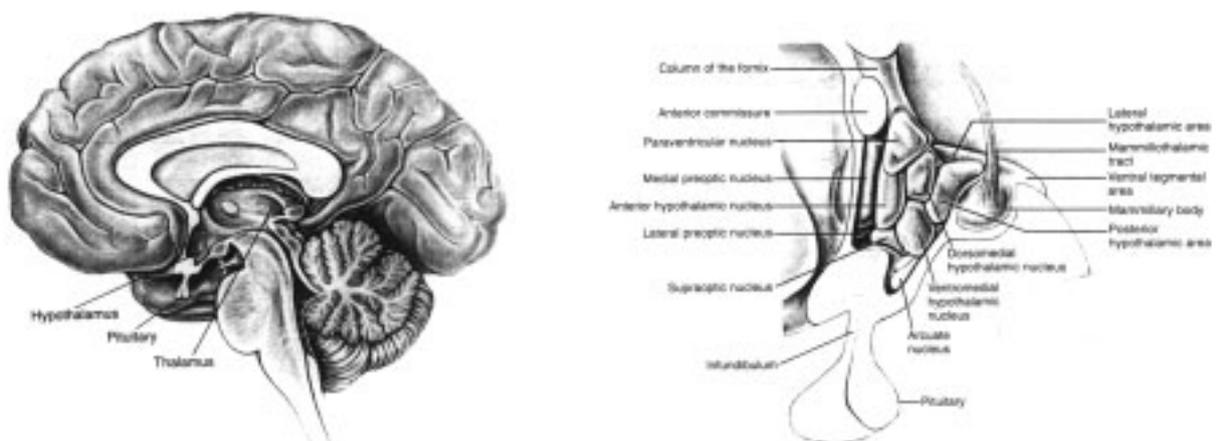


Abbildung 1: Der Hypothalamus. Links: Lage und Struktur; rechts: Nuclei (aus: Kupfermann, 1991, S. 738).