

Chronischer Stress Pathophysiologie und neurobiologische Folgen

Alfred Wolf

Zusammenfassung: Biologische Stress-Antworten, primär als lebenserhaltende Reaktion für „Flucht oder Kampf“ auf Bedrohung entwickelt, kann bei wiederholter Auslösung verschiedenste, komplexe psycho-neuro-endokrine Antworten bewirken. Stressor und Stressverstärkung lösen eine individuelle Stressreaktion aus. Diese reichen von leichten Abweichungen der Homöostase bis hin zu massiven physischen und/oder psychischen ZNS- Stresszeichen (Neurostress), mit Beteiligung von Cortex, Limbischem System und Hypothalamus/Hypophyse, wo Katecholamine und ACTH/Cortisol stimuliert werden. Bei anhaltender Stressbelastung kommt es im ZNS zur Depletion der Monoamine und Stimulation proinflammatorischer Zytokine. Die Folgen sind Burn-out und Chronic fatigue (CFS). Eine moderne Stress-Diagnostik sollte psycho-soziale Ursachen, biochemische und physische Stressantworten (im Blut und Urin) definieren, um eine kausale, adäquate Stressverarbeitung zu beginnen. Jegliche Stress-Intervention und -Prävention benötigt einen integralen Einsatz, d.h. die Kombination von naturwissenschaftlicher, komplementär-naturheilkundlicher und sprechender Medizin.

Schlüsselwörter: Akuter und chronischer Stress, ACTH, Cortisol, Katecholamine, inflammatorische Zytokine, Stressfragebogen, HRV, integrale Medizin

Vor bereits 70 Jahren beobachtete SELYE das Paradoxon, dass die durch Stress aktivierten physiologischen Systeme Körperfunktionen nicht nur schützen und regenerieren, sondern auch schädigen können.

Wie ist dieser scheinbare Widerspruch verknüpft und erklärbar? Welchen Einfluss hat Stress auf die Krankheitsentstehung? Wie erklärt sich der Unterschied der Stressfolgen bei anscheinend gleicher Stressbelastung und wie kann man Stress messen?

Stress stellt primär ein lebenserhaltendes Regulationsprinzip des Körpers dar, auf bedrohliche Situationen mit einem geeigneten Reaktionsmuster vitale Erhaltungsvorgänge schnell zu aktivieren. Und zwar durch eine ausgesprochen komplexe Reaktion, welche unterschiedlichste sensorische, kognitive, emotionelle und neural-endokrine und immunologische Systeme aktiviert und beansprucht. Stressreiche Erfahrungen sind durch unterschiedlichste Arten von Trauma, Missbrauch oder „wichtigen Lebensereignissen (= Major life-events)“ oder einfachen Ärger charakterisiert.



Je nach Dauer und Wiederholungsgrad unterscheidet man den akuten Stress (= „fight or flight“), vom chronischen Stress (= Kumulation von kleineren bis mittelgradigen Alltags-Lasten). Die Auswirkungen des chronischen Stress werden meist durch entsprechende Lebensweisen wie üppige Ernährung, Tabak und Alkohol verstärkt, und durch Sport gemindert. Genetische Einflüsse auf die Stressreaktion sind aus Zwillingsstudien nicht bekannt. Zwei wichtige Determinanten bestimmen die individuelle Stressantwort (Mc Ewen 1998):

- Individuelle Wahrnehmung der Situation und der
- allgemeine Gesundheitsstatus

Abweichend von der ursprünglichen Interpretation als einer unspezifischen Anpassungsreaktion des Körpers (Selye 1936) wird Stress heute als komplexe psycho-neuro-endokrine Antwort auf diverse Auslöser gesehen (Henry 1986).

Vereinfacht dargestellt besteht der akute Stress aus drei unterschiedlichen Komponenten, die von Kaluza (2004) beschrieben wurde:

Stressor

(= **Auslöser als belastende Bedingung oder Situation**):

physisch: Schmerz, Hitze, Trauma etc.

psychisch: Partnerschaft, Familie, Umfeld (Bedrohung, Angst, Kummer, Störungen, Konflikte)

Arbeit: Leistungsforderung, Zeitdruck, Überlastung, Störungen

Stress-Verstärker: Motive und Einstellungen (z.B. Perfektionismus, kontrollierendes Verhalten, Selbst-Überforderung, Ungeduld etc.)

Stress-Reaktion mit physischer und/ oder psychischer Aktivierung

Physiologische Reaktionen bei Akut-Stress

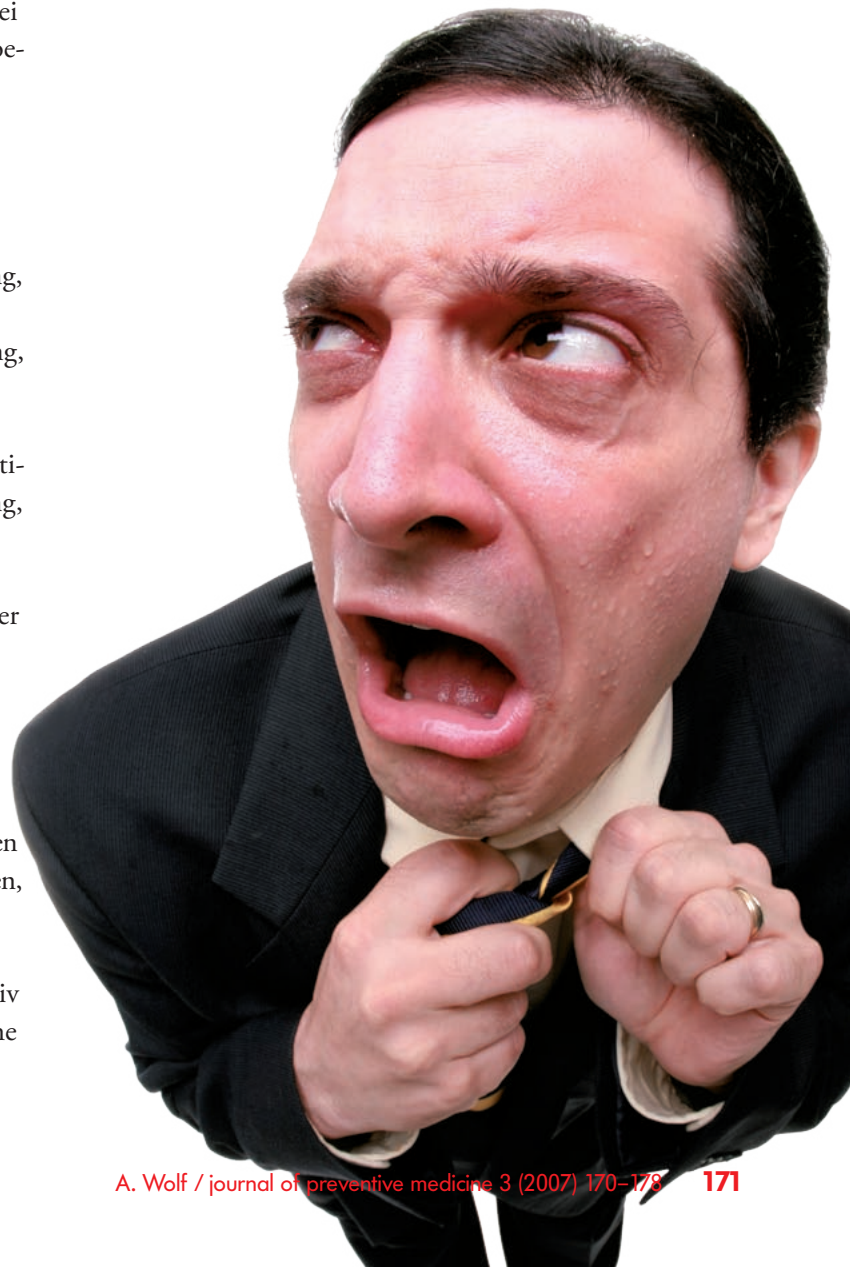
Die individuelle Stress-Antwort kann sich auf unterschiedlichen psychischen, biochemischen und organischen Ebenen abspielen, welche die individuelle Stressreaktion charakterisieren:

1. Abweichung von der Homöostase, als einfache subjektiv und objektiv feststellbare emotionelle oder körperliche Störung.

2. Physische Stress-Symptome bestehen aus einer Vielfalt unspezifischer Körperantworten. Dabei beeinflussen Stressreaktionen die Funktionen von Gefäßen (Endothel), Blut (Monocyten, Gerinnung), des Immunsystems (Inflammation), von Regeneration und Stoffwechsel (Glukose, Fette).

3. Primäre Mediatoren sind Vagus, Katecholamine, Stresshormone und Cytokine mit folgenden Symptomen:

- Aktivierung des ZNS, gesteigerte Durchblutung
- Atembeschleunigung (Bronchialdilatation)
- Anstieg des Blutdrucks, Tachycardie,
- Schwitzen,
- Kalte Extremitäten, Zunahme der Koagulolabilität
- Erhöhte Energievorhaltung (via Cortisol)
- Erhöhter Muskeltonus, Reflexsteigerung
- Kurzfristig verbesserte Immunität und Schmerztoleranz



4. Stressantwort des ZNS (= Neurostress): Im Gehirn kommt es zu einer massiven Reaktion mit Hilfe eines komplexen Zusammenspiels der Ebenen

- Großhirn (= kognitive Verarbeitung)
- Limbisches System (= Schaltstelle für Stressverarbeitung):
 - Thalamus: hier laufen die sensorischen Informationen ein und werden weitergeleitet
 - Amygdala : Verarbeitung emotionaler Inhalte
- Hypothalamus: Auslösung unbewusster vegetativer Stress-Reaktionen
 - Locus coeruleus = adrenerge Antwort (= ultraschnelle „trockene“ Stressantwort)
 - CRF als endokrine Antwort via endogene Opiate =EOP, ACTH, Cortisol (= verzögerte „feuchte“ Stress-Antwort)

Das Zusammenspiel der individuellen und situationsbezogenen Reaktion entscheidet über die Art, Intensität und Länge der Stressantwort.

Der zeitliche Ablauf ist hierarchisch entsprechend der Dauer der zugrunde liegenden biochemischen Antwort geregelt:

- Vagus: ultrakurze Reaktion (Millisekunden)
- Sympathikus: schnelle Reaktion (Sekunden)
- Endokrine Antwort: verzögert (Minuten)
- Kreislauf, Gerinnung, Stoffwechsel, Immunsystem: langsame Reaktion.

Bestimmte emotionelle Grundempfindungen (Ärger, Furcht, Hilflosigkeit) lösen entsprechende Verhaltensweisen aus (Kampf, Flucht, Unterordnung), vermittelt durch unterschiedliche Konstellationen von Neurotransmittern (Noradrenalin, Dopamin) und Hormonen (Cortisol, Adrenalin) (Psychoneuroendokrines Stressmodell, Henry 1986).

Als Neurostress werden folgerichtig charakteristische stressbedingte Veränderungen der Gehirnfunktionen durch indirekte biochemische Stresswirkung beschrieben:

Depletion monoaminerger Neurone: Repetitive Stressimpulse depletieren einerseits serotonerge und adrenerge Neuronen und erschöpfen die Monoamin-Konzentrationen von Dopamin, Noradrenalin, Serotonin im ZNS, mit gleichzeitigem Anstieg von excitatorischen (Glutamat) und/oder inhibitorischen (GABA) Aminosäuren mit den Symptomen Depressivität, Insomnie und Heisshungerattacken.

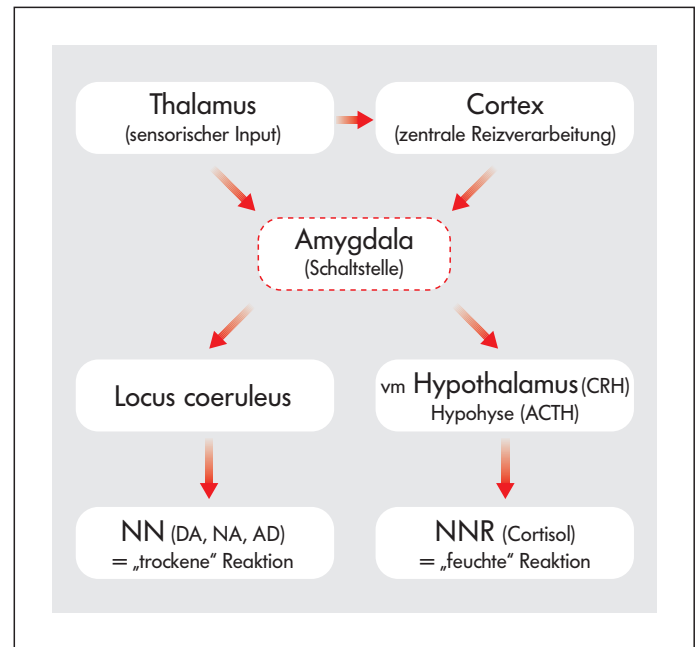


Abb. 1: Stress - Regulation im ZNS in den Bereichen Cortex (=Verarbeitung), Thalamus (Sensorische Koordination), Amygdala (=Schaltstelle) und Hypothalamus (Stress-Exekution)

Gleichzeitig werden durch den Abfall von ACTH und Cortisol die physiologische Stress-Anpassung abgeschwächt.

Immunantwort auf Stress: Eine wesentliche Folge dieser dualen Stressantwort von Katecholaminen und Cortisol ist die Veränderung der physiologischen Immunantwort mit deutlich gesteigerter Immunantwort innerhalb der ersten 4-5 Tage nach Akutstress, und markanter Minderung der zellulären Stressantwort und Expression von proinflammatorischen Cytokinen IL-6, IL 1 β , TNF α und INF γ . Diese Cytokine können per se eine ausgeprägte zentrale Fatigue auslösen (zB. IL-6) und ändern den Neurotransmitterstoffwechsel zT. beträchtlich (IFN γ blockiert die Serotonin-Genese und stimuliert die Kynurenine)

Biochemische Schritte und Charakteristika des ZNS-Stress (=Neurostress)

1. Neurotransmitter (NT): Kontinuierliche Ausschüttung von Stress-Substraten (Monoamine und CRF-Achse) mit zunehmender Erschöpfung der sekretorischen Systeme, Indirekte Hemmung der Serotonin-Biosynthese durch Stimulati-

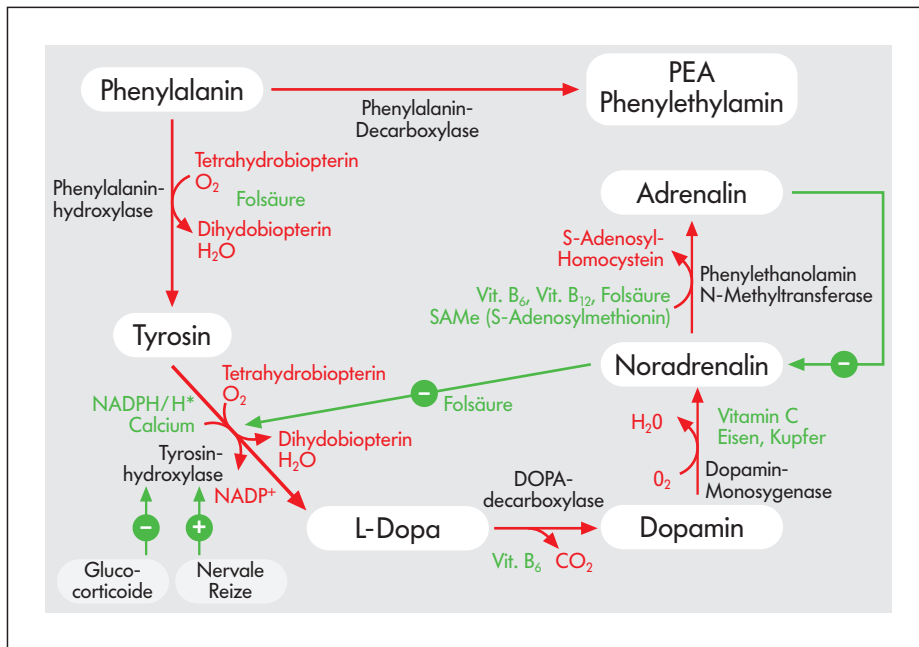


Abb. 2: Charakteristika des Katecholamin-Stoffwechsels

(wird selbst durch CRH stimuliert, als deutliche Verstärkung der Stressreaktion).

- **Serotonin** wird aus 5 OH-Tryptophan durch eine Decarboxylase gebildet und durch die Monoaminoxidase (MAO) abgebaut. Bei starker Stimulation der IDO (Indoloxigenase) wird statt Serotonin Kynurenine metabolisiert. Der Verlust von Serotonin löst die Symptome Depression, Insomnie und Craving aus.
- **Kynurenine** hemmen T-Effektorzellen und induzieren Apoptose (= Wirkmechanismus von IF γ gegen Tumor- oder virusinfizierte Zellen).
- **Neuro-Endokrin:** Kontinuierlicher Abfall von CRF, ACTH und Cortisol.

on der IDO (= Indolamin-Deoxigenase) mit bevorzugter Bildung von Kynurenine mit nachfolgender dratischer Minderung von Serotonin.

Folge: Neurotransmitter-Mangel insbes. der monoaminergen NT Serotonin, Noradrenalin und Dopamin. Anstieg von Glutamat (excitatorischer NT) und in geringerer Masse von GABA (inhibitorisch) mit entsprechender Symptomatik.

Katecholamine:

- **Dopamin:** Präkursor von NA und AD, ist der wesentliche ZNS-Stimulator mit Auswirkung auf Motorik, Wachheit, Konzentration, endogene Motivation und endokrine Regulation von Prolaktin und hGH. DA-Mangel verursacht Fatigue, muskuläre und zentralnervöse Ermüdbarkeit, Konzentrationsstörung, Motivationsverluste, Depression und Libidomangel.
- **Adrenalin (AD)** wird aus NA/DA durch Wirkung von SAMe gebildet. Hat als Hormon physische Auswirkung auf Kreislaufaktivität (steigert Puls und Blutdruck) sowie mentale Bereitschaft und Aktivität.
- **Noradrenalin (NA)** wird als Neurotransmitter zu 90 % im locus coeruleus gebildet (NA-Neurone) und stimuliert CRH-Freisetzung und initiiert die Stress-Kaskade

2. Inflammation: Starke Stimulation der Expression proinflammatorischer Cytokine durch Stressoren mit Anstieg von TNF α , IL-6, IL-1 β und IF γ .

Folge: Cerebrale (=zentrale) Fatigue

Chronischer Stress und „allostatic load“

Wiederholt oder perpetuiert sich eine Belastungssituation ohne ausreichende Erholung, resultiert eine chronische Dauer-Stress-Belastung (= „allostatic load“, McEwen, 1998) mit zum Teil erheblichen Auswirkungen. Die psycho-neuroendokrinen Systeme werden zunächst dauerhaft maximal gefordert mit Anstieg von

- Cortisol (CRF, ACTH, EOP) und Katecholaminen
- Androgene, LH, Cytokine, Prolaktin
- Blutdruck
- Alteration der Herzfrequenz und „heart-rate-variability“ (HRV)

Bei länger anhaltender Dauerbelastung gibt es zwei Möglichkeiten: Bei „Stressadaptierten“ bleiben die hohen Stresshormon-Konzentrationen und biologischen Folgen bestehen. Bei

„Non-adaptierten“ erschöpfen sich die Stresssysteme schrittweise bis zur Depletion (ZNS, NNR) mit psychischer (Burn-out-Syndrom) und physischer Erschöpfung (adrenale Insuffizienz, Immun-Insuffizienz, Fatigue etc.).

Klinische Folgen von chronischer Stress-Belastung

ZNS: Verlust von kognitiven Leistungen (Cortisol wirkt neurotoxisch)

Herz-Kreislauf: Hypertonie, Arteriosklerose, CVD, Herzinfarkt, Schlaganfall

Muskel-Skelett: Myogelosen, FMS

Magen-Darm: Gastritis, Ulcus, Colon irritabile

Stoffwechsel: BZ-Anstieg, Hypercholesterinämie, Gewichtszunahme, Diabetes (= unverbrauchte Energie)

Immun-System: Suppression von NKZ (= Natural-Killerzellen), TH-Zellen mit vermehrten Autoimmunerkrankungen, gehäuften Infekten, Tumorprogression

Sexualität: Libidominderung, Erektionsprobleme, Infertilität und Sterilität
Gesteigertes psychisches Risikoverhalten (Genussmittel, Bewegungsarmut)

Burnout-Syndrom ist als „Psycho-vegetatives Überforderungs-Syndrom“ insbesondere bei sozial-helfenden Berufen (Ärzten, Krankenschwestern, Pflegern), Managern, Informatikern, Stewardessen, Polizisten, Lehrern, Pfarrern, sowie bei pflegenden Angehörigen gehäuft zu finden (Burisch, 1994).

Im Vordergrund steht die körperliche und psychische Erschöpfung mit folgenden Zeichen:

Physisch: Chronische Müdigkeit, muskuläre Schwäche, Leistungsminderung, Schlafstörungen, Myogelosen, Herz-Kreislauf-Störungen, ggl. Immuninsuffizienz

Psychisch: Depressivität, innere Leere, Hoffnungslosigkeit, unmotivierter Ärger, Reizbarkeit, Energieverlust („Akku ist leer“), Arbeitsunlust bis hin zur Arbeitsverweigerung

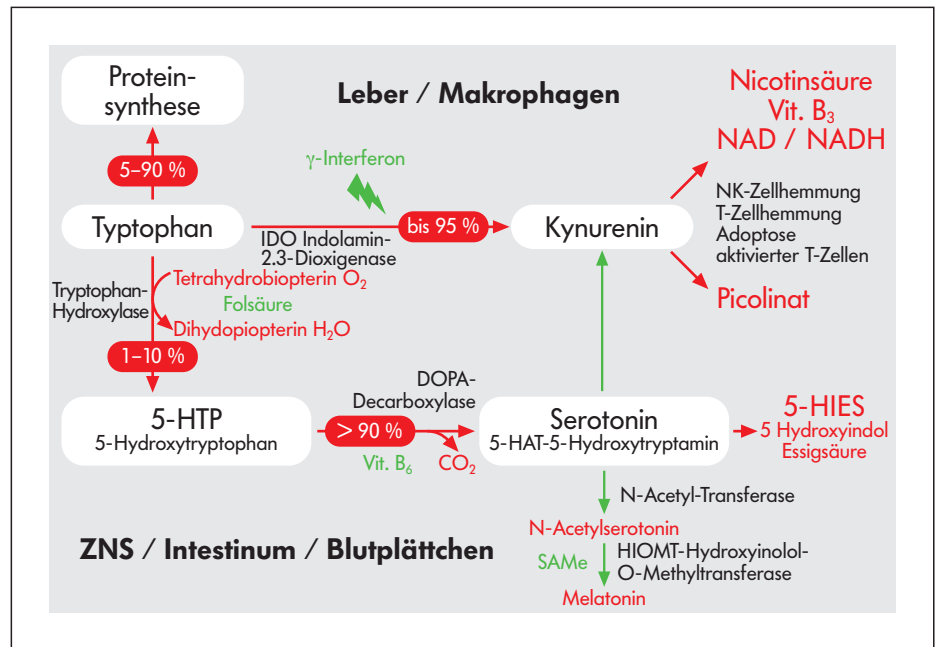


Abb. 3: Serotonin-Stoffwechsel im Stress: Hemmung der Serotonin-Produktion via Stimulation der IDO und damit Kynurenin-Biosynthese durch IFN γ , eine typische Stressfolge

Kognitiv: Verlust von Kognition und Kreativität, Zynismus, Negativismus, Soziophobie, Empathieverlust, Interesselosigkeit und Rückzugstendenz (beruflich, privat)

Endokrin: adrenale Insuffizienz (erniedrigtes DHEAS, Cortisol), verminderte Reproduktionshormone (Mann: LH, Testosteron, Frau: LH, Estradiol)

Inhalt und Schweregrad der Burnout-Symptomatik ist individuell determiniert und kann sich organisch ausgesprochen variabel mit unterschiedlichsten Befunds- und Symptomkombinationen darstellen.

Chronic Fatigue Syndrom (CFS) stellt eine weitere, meist mit erheblicheren subjektiven Einschränkungen einhergehende Pathologie dar, die sich aus chronischem Stress mit Beteiligung des Immunsystems entwickeln kann.

Stress-Diagnostik

Gestresste Patienten/innen benötigen ein angemessenes Spek-

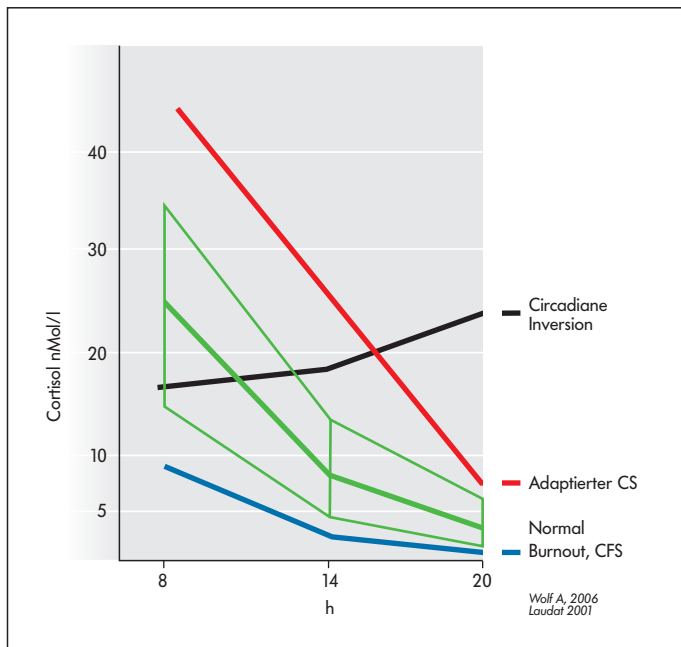


Abb. 4: Typische Verläufe von salivalem Cortisol mit Normalbereich, bei adaptiertem Stresszustand, Burnout (die endokrinen Stressantworten sind erschöpft) und bei auffälliger kompletter Inversion des Tagesrhythmus (circadiane inversion).

trum an verbalen und somatischen Maßnahmen zur Aufdeckung und Lösung der zugrunde liegenden Konflikte und Auslöser. Um dem komplexen Problem gerecht zu werden, ist eine erweiterte medizinische Qualität in Form der „integralen Medizin“ erforderlich. Und zwar mit Verknüpfung von „sprechender“ mit „naturwissenschaftlicher“ Medizin.

Dabei werden sowohl verbale subjektive Einschätzungen der Stress-Auslöser (= Stressoren), der Stress-Verstärker (Stress-Test), als auch diagnostische Methoden zur Messung und Bestimmung von Art und Intensität der entsprechenden Stress-Reaktion eingesetzt.

Folgendes Vorgehen hat sich bewährt:

Allgemeine und psychosoziale Anamnese (Frage nach Beschwerden, Auslöser, Konfliktfaktoren)

Körperliche Untersuchung

Stress-Test: Subjektive Einschätzung von Stressoren und Stress-Verstärkern:

- Allgemeiner Stress-Fragebogen (nach Brantley) nach allgemeinen Stressreaktionen
- Körperliche Stress-Signale
- Fragebogen nach externen Stressoren und endogenen

Stress-Verstärkern (Frage-Liste nach Kaluza 2004)

- Ernährungs- und Sport-Anamnese, Genussmittel, Medikamente

Die Fragebogentests stellen die Grundlage der wichtigen Stress-Verarbeitungsmethoden dar: häufige Stressoren wie „Druck, Hetze, Arbeitsüberlastung“ lassen sich oft durch andersartiges Zeit- und Arbeitsmanagement günstig beeinflussen, betriebliche Probleme durch Mediatoren/Moderatoren und Teamgespräche mindern bzw. lösen.

Zur Minderung der endogenen Stressoren wie

- Gefühl der Schwäche
- Angst
- Abgrenzungsprobleme
- überhöhte Selbstanforderungen und
- Perfektionismus

sind häufig kognitiv-verhaltenstherapeutische oder psychotherapeutische Assistenz erforderlich. Auf jeden Fall sollte der Patient/-in von einem erfahrenen Stresstherapeuten gecoacht werden.

Biochemisch-physische Stress-Untersuchungen:

- Allgemein: Routine-Labor, TSH, Selen, Zink, 25 OH-Vitamin D₃, CRP hs, Homocystein
- Biochemisch-Endokrin:
 - Serum: Cortisol, DHEAS, ACTH, LH, Testosteron (♂), eventuell Serotonin, Pregnenolon-Sulfat
 - Speichel: Cortisol Tagesprofil (8, 14, 20 h), DHA (8, 20 h)

Die Vorteile einer Speicheluntersuchung sind nicht nur in der Bestimmung des freien, biologisch wirksamen Cortisol und DHEAS, sondern auch in der Unabhängigkeit der Maßnahme von Arztbesuchen zu sehen. Die Untersuchung ist überall und jederzeit durchführbar und erbringt exzellente Resultate zum Stressgeschehen und erlauben exakte Differentialdiagnosen.

- 2. Morgen-Urin: Katecholamine (A,NA, DA), Serotonin, GABA, Glutamat

Der 2. Morgen-Urin spiegelt am besten die Tagesaktivität wider und ist somit ein geeigneter Indikator der endogenen Katecholamin-Sekretion und -Aktivität.

- Bei zusätzlichen Schlafstörungen: Melatonin (tagsüber), besser: Speichel-Melatonin (20, 22, 2 h)

Physikalische Parameter:

- Blutdruck (im Sitzen nach 10 min Ruhe)
- Heart-rate-Variability = HRV (Bestimmung der Vagus/Sympathikus-Aktivität durch Herzfrequenz-Messung via EKG), möglichst unter „Alltags-Bedingungen“ über 24 Stunden.
- Bestimmung des Oxidationsstatus TOC (= total oxidative concentration)
- Anthropomorphie: BMI, Taillenumfang
- Weitergehende Untersuchungen je nach individueller Symptomatik und Befunden:
Bei BMI > 26 und Taillenumfang > 87 cm (Frauen) bzw. > 102 cm (Männer):
 Stoffwechseluntersuchung (Fettstoffwechsel, oGT), biochemische Arteriosklerose-Diagnostik : Homocystein, Fibrinogen, PAI 1, Lp (a) etc.
 Leistungsdiagnostik (VO₂ max, Steptest, Lactat-Test), Gefäß-Diagnostik (Doppler).
 Diese Diagnostik ist vor allem notwendig, um akute lebensgefährliche Situationen für das Individuum präliminar zu erkennen und zu vermeiden (Prävention versus Intervention)
Bei Fatigue und Zeichen des stimulierten bzw. insuffizienten Immunsystems (CFS): Immunologische Diagnostik (Lymphozyten-Differenzierung, Immunglobuline), Ferritin, Zn, Se (Serum), Infektionsserologie (EBV, Borrelien, HHV 6 etc.)

Das Erkennen von Stressoren und seiner Verstärker ist ebenso wichtig, wie das Erkennen der individuellen biochemischen und physikalischen Stress-Zeichen. Sämtliche Befunde dienen einerseits in einem longitudinal ausgerichteten Setting als Orientierungspunkt. Andererseits dient dieses konkrete Befundcluster der konkreten Motivation und Verbesserung die Langzeit-Compliance.

Therapeutische Methoden und grundsätzliche Überlegungen

Das Auslösen vertrauter, verinnerlichter Reaktionen und Muster ist selbst bei negativen Auswirkungen für jeden Betroffenen nur mit großer Anstrengung zu erreichen. Grundsätzlich sind Maßnahmen auf drei Ebenen notwendig:

Psychisch-emotionell

Erkennen von Stressoren (= alltäglichen Belastungen im persönlichen und beruflichen Umfeld) sowie den persönlichen „Stress-Verstärkern“ (= Stress verschärfenden Gedanken und Einschätzungen).

Erlernen von Problemlösungen (oft als mittelfristige therapeutische Intervention durch Coaching oder Psychotherapie/psychologen/in), sowie Umdeuten von Stressverstärkern.

Erlernen von Entspannungstechniken, wie Yoga, progressive Muskelentspannung nach Jakobsen, Meditation, autogenes Training, zum täglichen Einsatz mindestens über 30 Minuten.

Vorteilhaft, da einfach erlernbar und überall anwendbar, erscheint eine „Achtsamkeits-Meditation“ aus der Schule der Mindfulness-Based-Medicine (MBM), die an vielen amerikanischen Stresskliniken gegen Stresswirkungen wissenschaftlich erprobt und gesichert wirksam ist.

Somatische „Ordnungstherapie“

Der Begriff – entlehnt aus der Kneipp'schen Gesundheitslehre – bedeutet hier die Wiederherstellung der biorhythmischen, chronobiologischen Ordnung. (Siehe auch Fauteck 2006).

In therapeutischer Hinsicht bedeutet dies die Verlagerung der aktiven Arbeit auf den Sonntag, Reduktion der körperlichen und kognitiven Tätigkeit am Abend, Gebrauch von entspannenden kreativen Tätigkeiten wie Musikhören, aktives Musizieren, kreatives Lesen, aktive Entspannung (Meditation etc.). Außerdem wenig passive „Berieselung“ wie Fernsehen etc. als erste Therapiemaßnahmen.

Körperliche Aktivität und Sport: Einrichtung von möglichst täglichen aeroben Sporteinheiten nach eigener Wahl, vorzugsweise Nordic Walking, leichtes Joggen, Radfahren etc.

Bei einer Gesamtzeit von 2,5 bis 3,0 Stunden für Männer und 3,5 bis 4,0 Stunden pro Woche für Frauen sind Gesundheitsvorteile wissenschaftlich gesichert.

Ausdauersport gehört zu den verlässlichen Entspannungsmaßnahmen mit zusätzlichem Benefit für Herz-Kreislauf, Senkung eines erhöhten Blutdrucks, Gewichtsregulierung und Malignomprotektion.

Die Ernährung sollte an die „mediterrane Kost“ (= komplexe Kohlenhydrate, Vermeiden von Süßem, pflanzliche Öle, als Eiweißquelle Fisch, mageres weißes Fleisch, magere

Milchprodukte, wenig Alkohol) adaptiert werden. Spezielle Ernährungspläne bei Übergewicht, bei Prädiabetes und Diabetes, sowie bei biografischen familiären Risiken sind unbedingt ratsam.

Substrat-Therapie

Zur Beschleunigung des Behandlungsergebnisses ist nicht selten eine Substrat-Substitution der deutlich deprivierten Systeme sinnvoll.

An folgende Substitute ist dabei zu denken:

Bei Schlafstörungen, Depressivität: Bei chronischem Stress sind häufig Serotonin und Pregnenolon-Sulfat im Serum deutlich vermindert. Obgleich es sich bei dem gemessenen Serotonin um das thrombocytäre Produkt handelt, besteht aus klinisch empirischer Sicht eine gute Korrelation zwischen Serotonin-Mangel-Symptomen und Serum-Werten, so dass ein „steady-state“ in den unterschiedlichen Kompartimenten anzunehmen ist.

Zur Optimierung des Serotonin-Spiegels eignen sich L-Tryptophan (bei deutlich geringerer Bioverfügbarkeit von 1-3 %) 500 mg täglich abends, sowie 5-Hydroxy-Tryptophan (5HTP hat deutlich höhere Bioverfügbarkeit) 200-500 mg tägl. verteilt auf 2 Dosierungen. Serotonin schützt das ZNS vor Stresseinflüssen. Diese Substitution ist meist über mindestens zwei bis vier Monate notwendig. Anfangs sollten auch über mindestens vier Wochen – je nach Untersuchungsdaten – inhibitorische Aminosäuren (Glutamin, wird zu GABA metabolisiert) und Neuromodulatoren (Taurin, Theanin) verordnet werden.

Nach dieser Initialzeit ist eine Kontrolle sinnvoll mit entsprechender Anpassung der Dosis.

In seltenen Fällen können vorübergehend auch Serotonin-Wiederaufnahmehemmer (SSRI) notwendig werden.

Bei vermindertem Pregnenolon-Sulfat im Serum sollte zu Schutz und Funktionsbesserung des ZNS das Neurosteroid Pregnenolon in einer Dosierung von 30 – 100 mg tägl. morgens verordnet werden.

Neben Serotonin, das in Melatonin verstoffwechselt wird sollte bei festgestelltem Melatonin-Mangel auch Melatonin - vorzugsweise in „slow-release-Form“ - zur Wiederherstellung der Schlafqualität verordnet werden.

Starke Stressempfindlichkeit: Bei erniedrigtem DHEAS sollte bei beiden Geschlechtern DHEA dosisangepasst zur Verbesserung der Stressverarbeitung verordnet werden. (Dosis: Männer 10-50 mg, Frauen 5 – 25 mg tägl. morgens)

Bei gestörtem Biorhythmus (im Cortisol-Tagesprofil) wird neben der Ordnungstherapie mit Wiederherstellung des Tag/Nacht-Rhythmus oft der Einsatz von Melatonin und bei Hypocortizismus von Hydrocortison (angepasst rhythmisch von 5-10 mg) erforderlich.

Hormonsubstitution bei Männern: Bei reduziertem freien Testosteron und LH und Androgenmangelzeichen (Verlust von Antrieb, Libido, Erektilität, Gewichtszunahme) kann man zur Verbesserung von Motivation und Antrieb Testosteron transdermal in einer Dosierung von 25 – 50 mg tägl. morgens raten. Voraussetzung ist ein niedrig-normaler PSA-Wert und eine palpatorisch und sonografisch unauffällige Prostata.

Hormonsubstitution bei Frauen: Die stressbedingte Hormonstörung erkennt man an Zyklusstörungen, erniedrigtem Serum-Estradiol (meist < 25 pg/ml) und einem FSH/LH-Quotienten >2.

In diesen Fällen sollte bei längerer Dauer die Auswirkung auf den Knochen geklärt werden. Und zwar durch Osteodensitometrie und Messung von osteokatabolen Markern (β -Crosslabs im Serum) sowie 25 OH-Vit D₃. Außerdem empfiehlt sich eine Substitution mit Estradiol (vorzugsweise transdermal); zusätzlich natives Progesteron oder Didrogeston.

Bei oxidativem Stress: Verordnung von antioxidativen Vitaminen bestehend aus Vitamin C, B-Komplex (niedrig dosiert), Vitamin E, α -Liponsäure, Biotin, Coenzym Q₁₀, Folsäure, Selen.

Spurenelemente: Zink (z.B. Zn-orat oder -histidinat) täglich morgens nüchtern, Magnesium, sowie Calcium und Vitamin D₃.

Stress ist eine in den westlichen Industrienationen verbreitete und meist völlig unterschätzte biologisch konsumierende Reaktionskaskade mit vielfältigen psycho-endokrinen und somatisch risikoreichen Pathologien. Erstmals wurde in der Interheart-Studie (2004) Stress als Faktor und Ursache von Herzinfarkt nahezu gleich häufig mit Nikotin-Usus und Fettstoffwechselfathologien ermittelt. In der regulären medizinischen Sprechstunde hat weder die Diagnostik noch die Stressverarbeitung und -minderung konzeptionell Platz. Das

verbesserte neuro-psycho-endokrine Wissen und die progressiven Diagnose- und Therapie-Methoden lassen Hoffnung aufkommen, in der Zukunft das komplexe Bild von Stressreaktionen exakter zu diagnostizieren und konkrete Hilfen anbieten zu können. Das Konzept der „Integralen Medizin!“ kann für dieses herausfordernde, vielgestaltige Thema durch Zusammenführung von „sprechender“ und „naturwissenschaftlicher“ Medizin den Weg weisen.

Literatur:

1. *Bieger WP, Neuner A*, Die Pathophysiologie von Neurostress (2006) OM4:12-16
2. *Bieger WP*. Neurostress: Diagnostik (2006). OM 4:25-27
3. *Burisch M (1994)*. Das Burnout-Syndrom. Springer, Berlin, Heidelberg
4. *Fauteck JD (2006)* Chronobiologie: Leben mit der inneren Uhr. OM.Zs f Orthomol Med 3:6-12
5. *Fischer JE (2003)* Arbeit, Stress und kardiovaskuläre Erkrankungen. Therapeutische Umschau 60:689-696
6. *Henry JP (1986)*. Neuroendocrine patterns of emotional response. In: Plutchik H, Kellerman H (eds), Emotion: Theory, Research and Experiences. Academic Press, San Diego, Vol 3, p 37-60
7. *Kaluza G (2004)*. Stressbewältigung. Trainingsmanual zur psychologischen Gesundheitsförderung. Springer, Berlin, Heidelberg.
8. *Lazarus RS (1966)*. Psychological stress and the coping process. McGraw Hill, New York
9. *McEwen BS, Biron CA, Brunson KW et al.* The role of adrenocorticoids as modulators of immune function in health and disease : neural, endocrine and immune reactions (1997) Brain Res Rev 23:79-113
10. *McEwen BS (1998)*. Protecting and damaging effects of stress mediators. N Engl J Med 338:171-179
11. *Rosengren A, Hawken S, Ounpuu S, et al*, for the INTERHEART investigators (2004) Association of psychosocial risk factors with risk of acute myocardial infarction in 11 119 cases and 13 648 controls from 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. Lancet 364:953-962.
12. *Selye H (1936)*. A syndrome produced by diverse noxious agents. Nature 138:32
13. *Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S*, on behalf of the INTERHEART Study Investigators (2004) Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. Lancet 364:937-952.

Prof. Dr. Alfred Wolf

Facharzt für Gynäkologie und Endokrinologie, Studium an den Universitäten Würzburg und Mainz, promoviert 1970, Habilitation 1979, apl. Professor der Universität Ulm seit 1986, 1989-1993 Chefarzt Frauenklinik KKH Böblingen, seit 1993 in Schwerpunktpraxis und Praxisklinik für Gynäkologie und Endokrinologie in Ulm, Spezialgebiete: Endokrinologie, Lebensstil-Therapie, Alterungs-forschung, Entwicklung von Methoden zur Prävention und AntiAging-Medizin.

*Prof. Dr. Alfred Wolf, Dr. Christopher Wolf,
Dr. Simone Claudi-Böhm
Medizinisches Zentrum Ulm
Frauenstraße 65, 89073 Ulm
Tel.: 0731 920160, Fax: 0731 9201630
email: info@medizinisches-Zentrum-ulm.de*



Thea M.

Endlich wieder am Ball.

Klinisch messbare Verbesserung
des Wohlbefindens

Ca. 4 Monate anhaltender Effekt

Keine Resorptionsverluste im
Magen-Darm-Trakt



Medivitan® N baut auf!

Medivitan® N. Zusammensetzung: Arzneilich wirksame Bestandteile: 4 ml Injektionslösung I enthalten: Hydroxocobalamin 1 mg; Pyridoxinhydrochlorid 5 mg, 1 ml Injektionslösung II enthält: Folsäure, Mononatriumsalz 1,1 mg. **Sonstige Bestandteile** (Injektionslösung I und II): Natriumhydroxid, Lidocainhydrochlorid (wasserfrei), Wasser für Injektionszwecke. **Anwendungsgebiete:** Kombiniertes Mangel an Vitamin B6-, Vitamin B12- und Folsäure, der ernährungsmäßig nicht behoben werden kann. **Gegenanzeigen:** Vorliegen einer entzündlichen Gewebsveränderung im Applikationsgebiet. Verdacht auf Folsäureüberempfindlichkeit, Überempfindlichkeit gegen Lokalanästhetika vom Amid-Typ. Megaloblastenanämie infolge eines isolierten Vitamin B12-Mangels, isolierter Folsäuremangel. **Nebenwirkungen:** Sehr selten (< 0,01%) wurde bei parenteraler Anwendung von Hydroxocobalamin über Akne, ekzematöse und urtikarielle Arzneimittelreaktionen sowie über anaphylaktische bzw. anaphylaktoide Reaktionen berichtet. Sehr selten (< 0,01%) können allergische Überempfindlichkeitsreaktionen (Hautreaktionen, Urtikaria, Schockzustände) auf Folsäure oder auf Lidocain auftreten. Gelegentlich (> 0,1%) kann es zu lokalen Unverträglichkeiten kommen. Folsäure kann in hohen Dosen gelegentlich (> 0,1%) zu gastrointestinalen Störungen führen. **Wechselwirkungen:** Therapeutische Dosen von Pyridoxinhydrochlorid können die Wirkung von L-Dopa abschwächen. Es bestehen Wechselwirkungen mit INH, D-Penicillamin, Cycloserin. Die Wirkung von Folsäureantagonisten können durch Medivitan® N abgeschwächt oder sogar aufgehoben werden. Die Metabolisierungsrate von Lidocain wird durch Morphin-ähnliche Analgetika verringert. Lidocain schwächt im Applikationsgebiet die Sulfonamidwirkung ab. Zunahme der Krampfbereitschaft unter antikonvulsiver Therapie, insbesondere bei Anwendung hoher Dosen Folsäure. **Dosierungsanleitung:** s. Gebrauchsinformation. **Darreichungsformen und Packungsgrößen:** 8 Fertigspritzen, 16 Fertigspritzen, 24 Fertigspritzen (Klinikpackung), 8 Doppelampullen, 16 Doppelampullen, 24 Doppelampullen (Klinikpackung). **Verschreibungspflichtig.**