



Stress-Erkrankungen: Dysregulationen der Hypothalamus-Hypophysen- Nebennierenrinden-Achse (HHNA)

Petra Pütz (Dipl.-Psych.)

Übersicht



1. Stresserkrankungen
2. Hypercortisoläme Dysregulation
 - Endokrinopathie: Cushing-Syndrom
3. Hypocortisoläme Dysregulation
 - Endokrinopathie: Addison-Krankheit

Stressbezogene Erkrankungen



- Stressbezogene Gesundheitsbeschwerden sind für mehr als ___ % aller Fälle von Arbeitsunfähigkeit in den Ländern Nordeuropas verantwortlich.
- ___ % der Arztbesuche in Allgemeinarztpraxen erfolgen aufgrund von psychischen Beschwerden.
- ___ Millionen Menschen in der europäischen WHO-Region leiden pro Jahr an Majorer Depression. Jeder ___ Mensch in Europa wird im Laufe seines Lebens eine Depression bekommen. Tendenz steigend, auch bereits bei Jugendlichen.
- Die WHO prognostiziert, dass im Jahr 2020 werden Depressionen der ___ häufigste Grund für Arbeitsausfälle sein.

Stressbezogene Erkrankungen



- Stressbezogene Gesundheitsbeschwerden sind für mehr als 50 % aller Fälle von Arbeitsunfähigkeit in den Ländern Nordeuropas verantwortlich.
- 30 % der Arztbesuche in Allgemeinarztpraxen erfolgen aufgrund von psychischen Beschwerden.
- 33.4 Millionen Menschen in der europäischen WHO-Region leiden pro Jahr an Majorer Depression. Jeder 5. Mensch in Europa wird im Laufe seines Lebens eine Depression bekommen. Tendenz steigend, auch bereits bei Jugendlichen.
- Die WHO prognostiziert, dass im Jahr 2020 werden Depressionen der zweithäufigste Grund für Arbeitsausfälle sein.

Stressbezogene Erkrankungen



Fertilitätsstörungen

Kardiovaskuläre Störungen

Schlafstörungen

Metabolisches Syndrom

Depression

Gastrointestinale Störungen

Posttraumatische
Belastungsstörung

Immunologische Störungen

Gereiztheit

Rheumatoide Arthritis

Konzentrations-
schwierigkeiten

Atopische Dermatitis

Burnout

Chronic Fatigue

Fibromyalgie



Kosten stressbezogener Gesundheitsprobleme

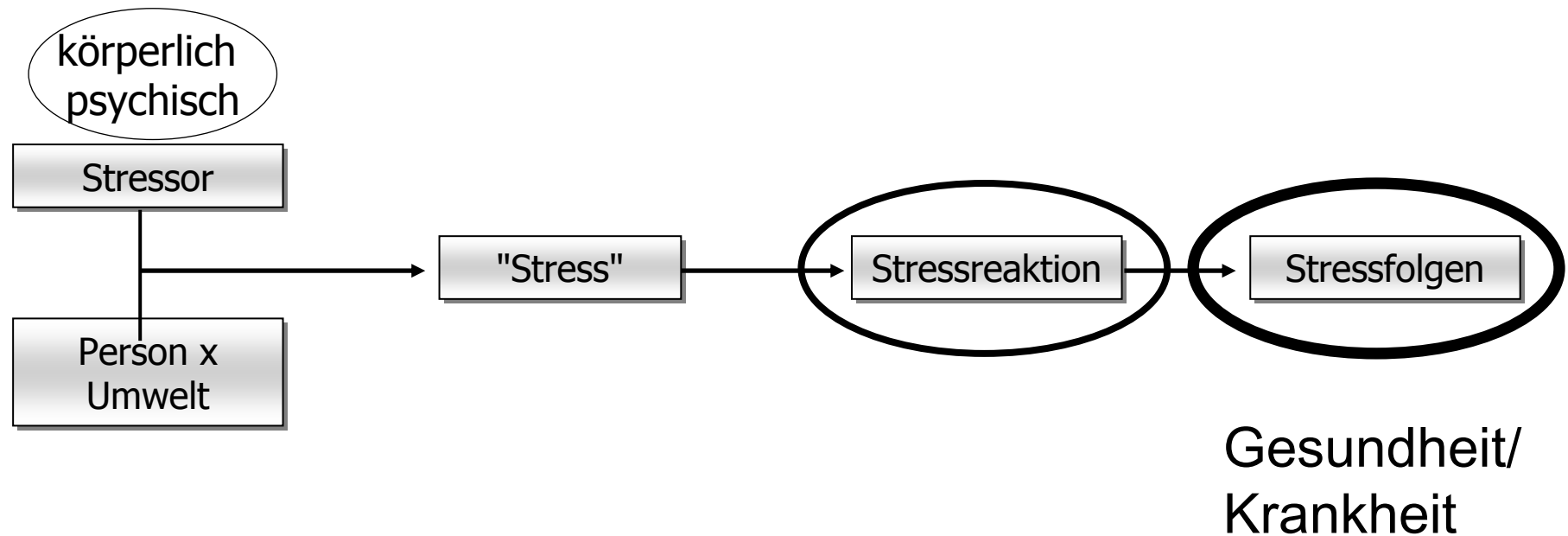


	<u>Mrd. Euro</u>	<u>BIP</u>
Schweiz	4.9	2.3%
Belgien	5.1	2.3%
Dänemark	3.0	2.7%
Deutschland	45.0	2.4%
Finnland	3.1	3.8%
UK	16.8	2.0%
Niederlande	7.5	2.5%
Italien	28	3.2%
Luxemburg	0.3	2.5%
Österreich	2.6	1.4%
Schweden	7.2	4.0%
Spanien	1.5	3.0%

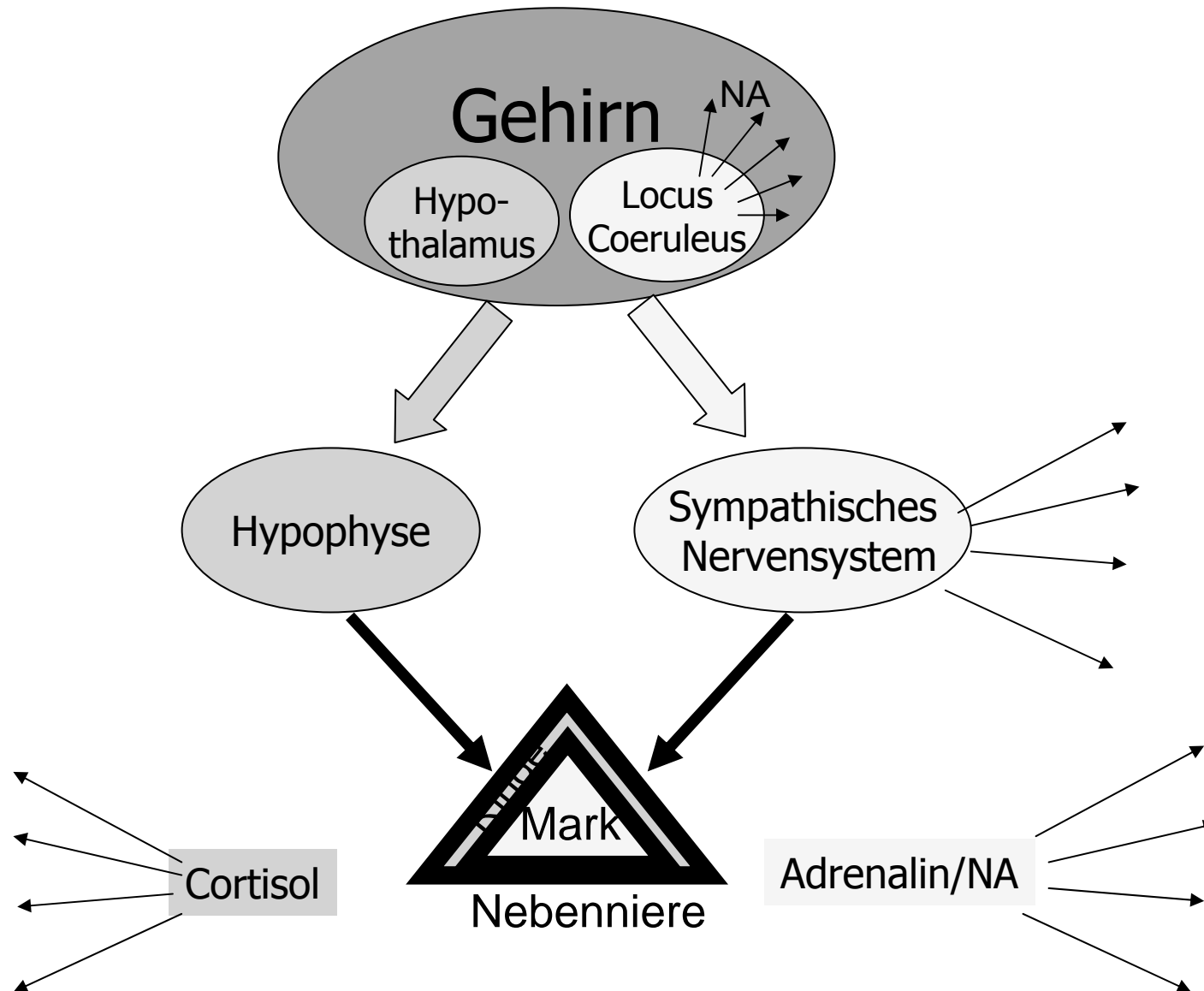


Rekurs: Die körperliche Stressreaktion

Stress: Ein Modell



Die akute Stressreaktion: 2 Hauptsysteme

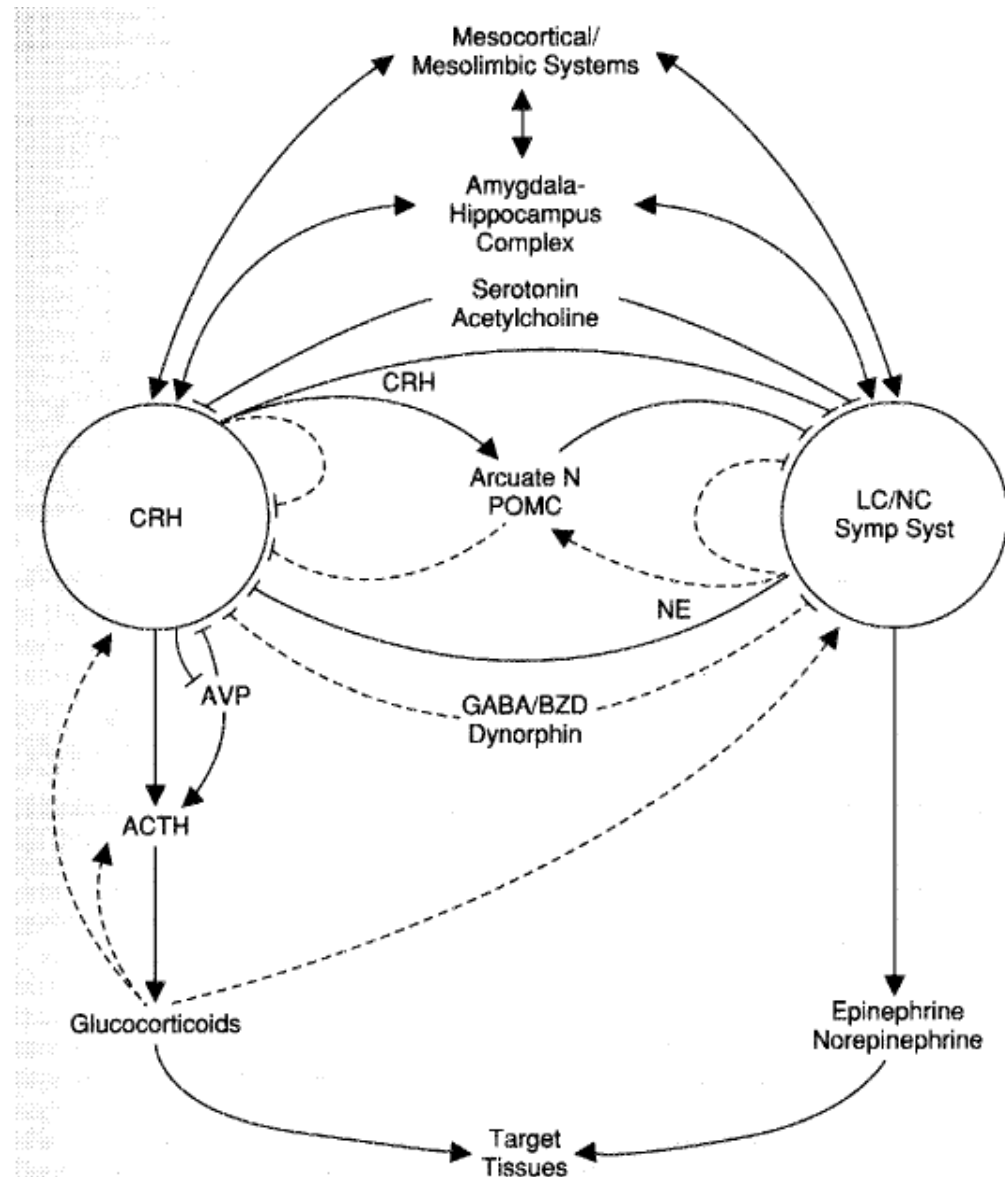


Zentralnervöse Prozesse

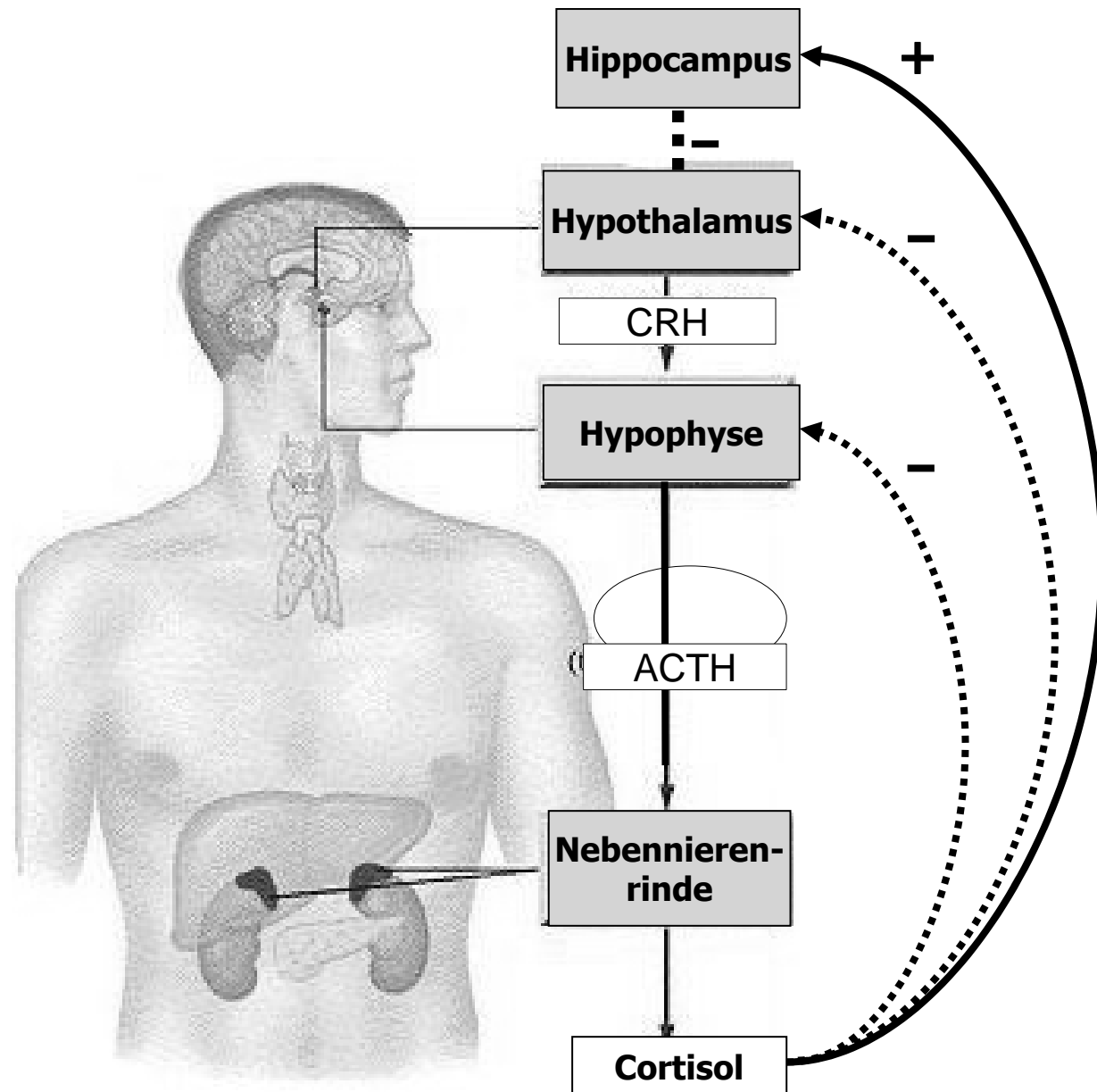


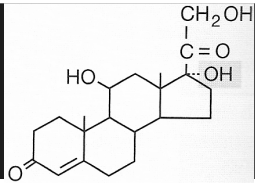
Neben den Projektionen aus dem paraventriculären Nucleus (PVN) zur Hypophyse gibt es eine Reihe weiterer wichtiger Projektionen in andere Hirnareale:

- Amygdala: emotionale Bewertung von Stressoren, Konditionierung von Angst
- Hippocampus (inhibitorischer Einfluss auf PVN/CRH System): Lernen, Gedächtnis
- Nucleus Arcuatus: Regulation Nahrungsaufnahme
- Mesocorticales und mesolimbisches dopaminerges System (präfrontaler Cortex, Nucleus accumbens): Motivation, Verstärkung, Belohnung



Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-Achse (HHNA)





Glucocorticoide: Cortisol



- **Metabolische Wirkungen:**

schnelle Bereitstellung von Energieträgern (v.a. Glucose) an Gehirn und Herz in Notfallsituationen

- Förderung der Gluconeogenese aus Aminosäuren und der Glykogensynthese in der Leber → anabole Wirkung
- Hemmung des Glukosetransports und –utilisation in Muskel- und Fettgewebe, Abbau der Proteine in Muskulatur, im lymphatischen Gewebe, in der Haut und im Knochen (Proteolyse) → katabole Wirkung
- Mobilisierung von freien Fettsäuren aus dem Fettgewebe (Lipolyse)
- Wirkt in die gleiche Richtung wie Glukagon und ist insoweit auch ein Gegenspieler des Insulins

- **Immunsuppressive Wirkungen:**

- Unspezifische Abwehr ↓ , spezifischen Abwehr ↓ (Hemmung der Zytokin-Bildung und der Freisetzung von Histaminen)

- **Organspezifische Wirkungen:**

- Gehirn: Steigerung der Erregbarkeit gegenüber sensorischen Reizen, euphorisierende oder depressionsauslösende Wirkung, Beeinträchtigung von deklarativen Gedächtnisfunktionen
- Niere: Retention von Na⁺-Ionen und Wasser (mineralokortikoide Wirkung)
- Magenschleimhaut: Hemmung der Schleimsekretion und der Prostaglandinbildung

Wie war das noch??



die körperliche Stressreaktion





Dysregulationen der HHNA: Hyper – und Hypocortisolismus

Stressreaktion – adaptiv



- Homöostase (komplexes dynamisches Equilibrium): Der Körper ist bemüht, ein konstantes inneres Gleichgewicht aufrechtzuerhalten
- Die Aufrechterhaltung der Homöostase wird permanent durch Mikro- und Makrostressoren (intrinsische oder extrinsische, reale oder wahrgenommene Einflüsse) gestört.
- Aktivierung stress-sensitiver Systeme führt zu physiologischen Veränderungen und Verhaltensmodifikationen zwecks Bewältigung dieser Stressoren.
- Diese Veränderungen sind i.d.R. adaptiv, zeitlich begrenzt, bewirken die Wiedererlangung der Homöostase und erhöhen die Wahrscheinlichkeit des Überlebens für das Individuum.

Stressreaktion –maladaptiv!

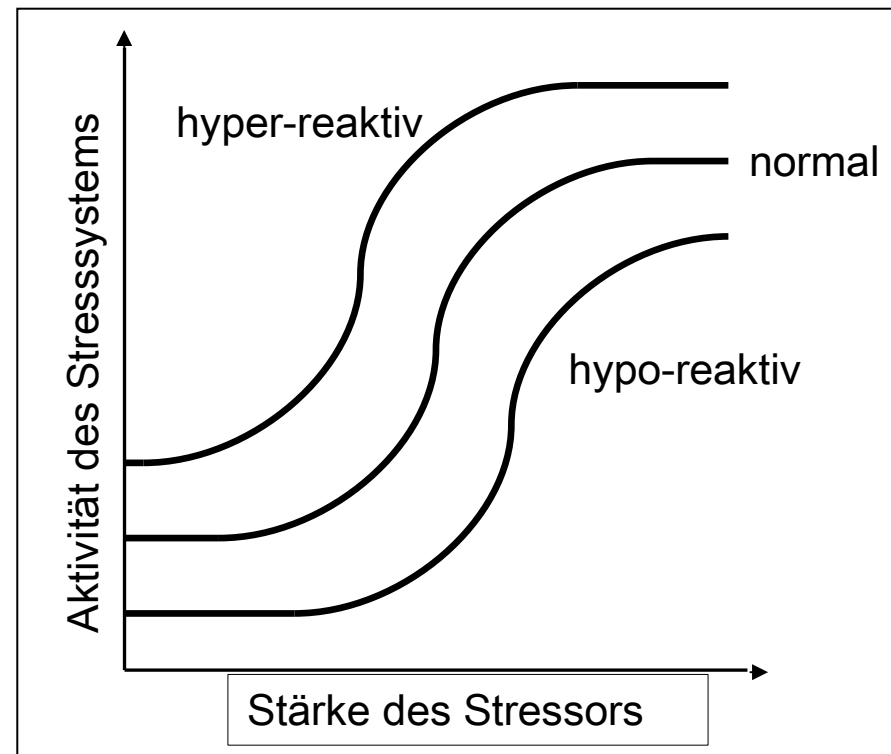


- Inadäquate, überhöhte / verminderte, zu lang anhaltende und/oder gehäufte Stressreaktionen können negative Konsequenzen auf Verhalten und physiologische Funktionen ergeben, die letztlich in Krankheitsprozessen resultieren.

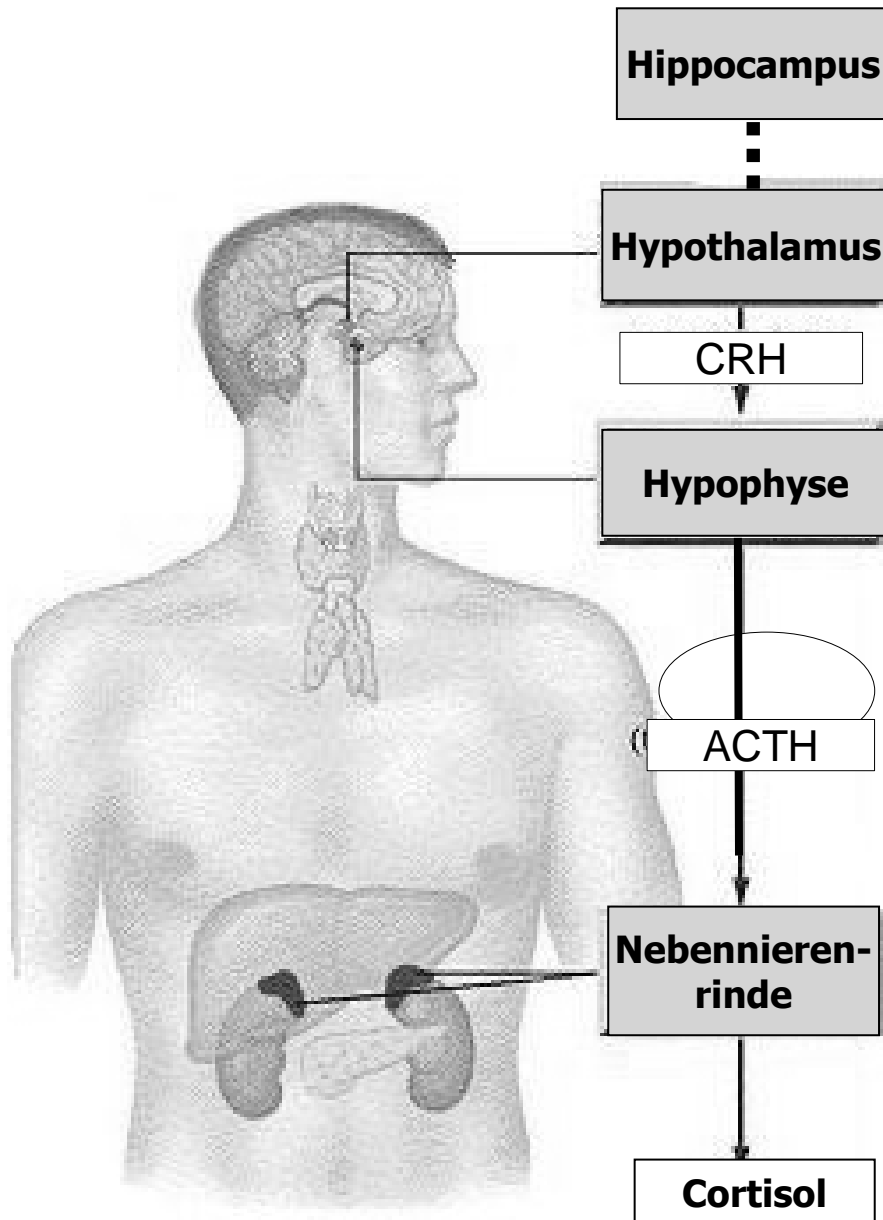
Dysregulation des Stresssystems

→ krankheitsauslösende/ -aufrechterhaltende Prozesse

Unterschiede in der Stressreaktivität



Dysregulation der HHNA



1. verstärkte / verminderte Ausschüttung von CRH, ACTH, Cortisol
2. Up- / Downregulation der jeweiligen Rezeptoren
3. Überstarkes / vermindertes Feedback

Wie kann ich solche Veränderungen messen?



1. verstärkte / verminderte Ausschüttung von ACTH, Cortisol:
Quantifizierung der Stoffmenge in Blut, Speichel, Urin
unter basalen oder stimulierten Bedingungen
2. Up- / Downregulation der jeweiligen Rezeptoren
Gabe der Vorläufersubstanz (definierte Dosis) &
Quantifizierung der Reaktion
3. Überstarkes / vermindertes Feedback
Dexamethason-Suppressionstest



Störungen mit HHNA-Bezug (Auswahl)



Erhöhte HHNA Aktivität: Hypercortisolismus

Depression

- Angststörung
- Anorexie
- Alkoholismus
- Metabolisches Syndrom

Erniedrigte HHNA Aktivität: Hypocortisolismus

- Atypische Depression
- Reizdarm-Syndrom
- Chronic Fatigue Syndrom
- Burnout
- Fibromyalgie
- Chronische Unterbauchschmerzen
- Posttraumatische Belastungsstörung
- ...

Hyper- und Hypocortisolismus



Hypercortisolismus

- Endokrinopathologie:
Cushing-Syndrom
- Klinisches Bild
& Beispiele:
 - Majore Depression
 - Metabolisches Syndrom

Hypocortisolismus

- Endokrinopathologie:
Addison-Krankheit
- Klinisches Bild
& Beispiele:
Posttraumatische
Belastungsstörung,
Chronic Fatigue,
Fibromyalgie

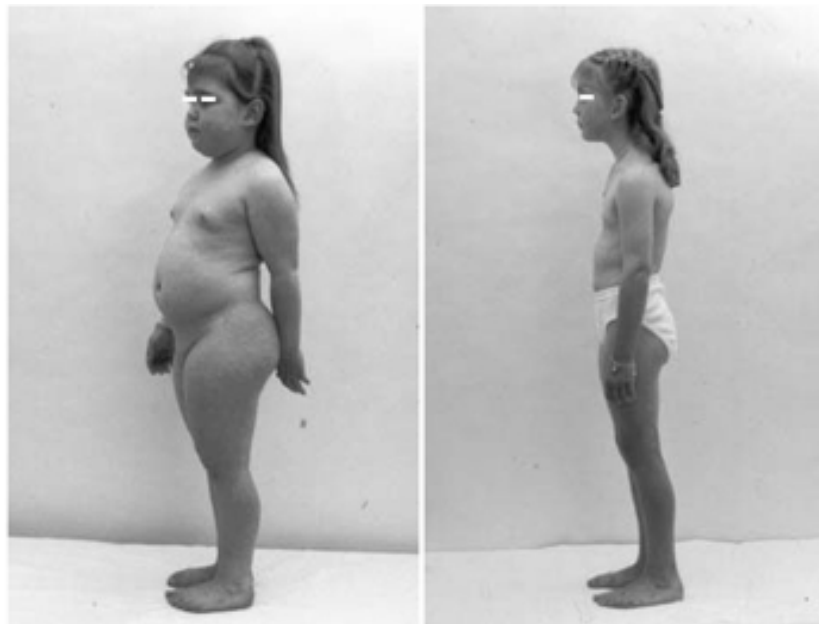


Hypercortisolismus

Endokrinopathie: Cushing Syndrom

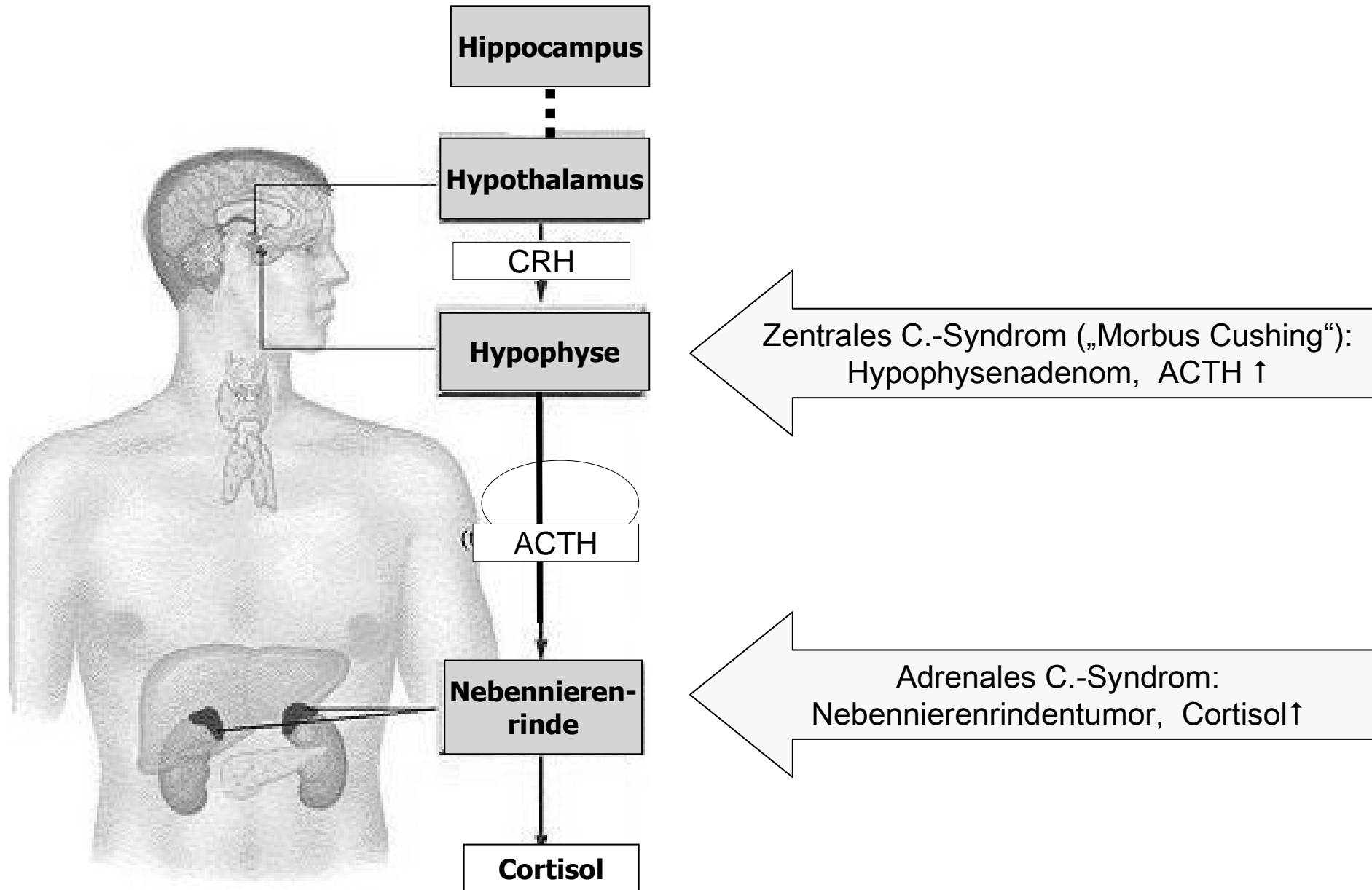


= Hormonkrankheit; Überangebot an Glucocorticoiden durch hormonbildendes Adenom/Karzinom



vor und 1 Jahr nach Herausnahme eines ACTH produzierenden Hypophysentumors

Lokalisation des Tumors

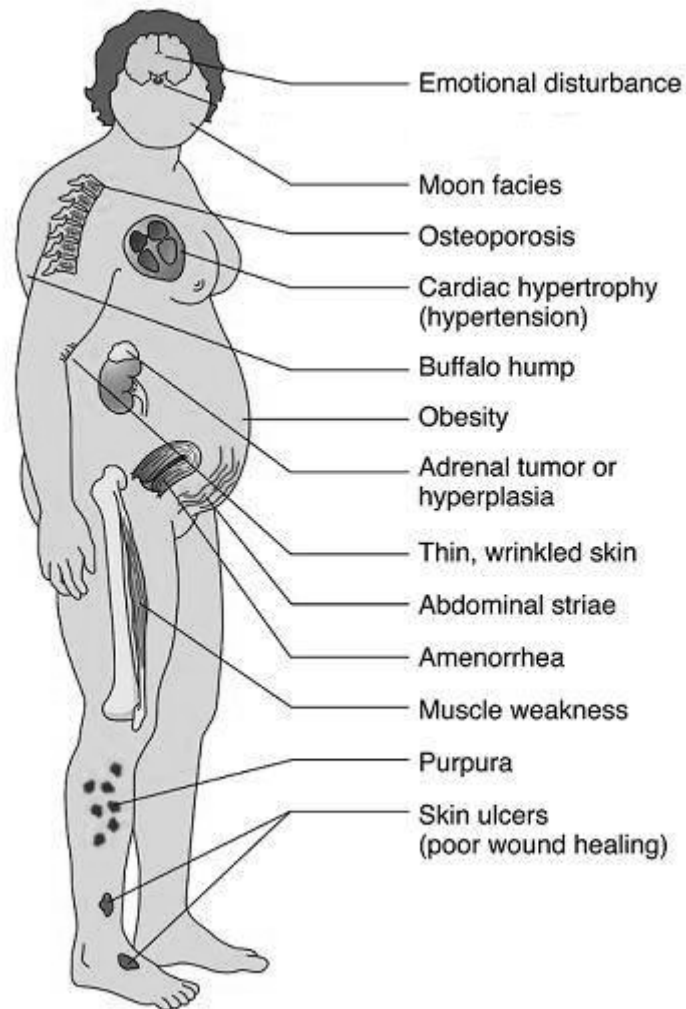


Endokrinopathie: Cushing-Syndrom



- Zentrales C.-Syndrom (Morbus Cushing):
vermehrte ACTH-Ausschüttung durch Adenome des Hypophysen-VL
- Adrenal bedingtes C.-Syndrom:
vermehrte Glucocorticoid-, gelegentlich auch Mineralcorticoid-Freisetzung aus NNR-Adenom bzw. –Karzinom
- Paraneoplastisches C.-Syndrom:
ektope ACTH-Freisetzung aus malignen Tumoren (z.B. Bronchialkarzinom, Pankreaskarzinom)
- Transitorisches/Pseudo-C.-Syndrom (Cushingoid):
nur vorübergehende Symptomatik des C.-Syndroms

Endokrinopathie: Cushing Syndrom

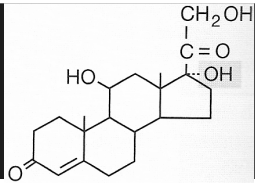


Cushing Syndrom



Klinisches Bild:

- Depressive Stimmungslage
- Fettsucht mit charakteristischer Fettverteilung (Mondgesicht, „Büffelnacken“, Stammfettsucht)
- Osteoporose (als Folge des Proteinmangels wird zu wenig Kollagen produziert)
- Bluthochdruck
- Erhöhter Blutzuckerspiegel (diabetogene Stoffwechsellage), Zuckerausscheidung im Harn
- Wasser- und Na⁺-Retention (Ödembildung)
- Hypertonie
- Starke Reduktion der Proteinsynthese
- Striae (Brüche des Coriums und der Subcutis); dünne, faltige Haut
- Schlechte Wundheilung
- Kognitive Störungen (v.a. Gedächtnis und Konzentration)



Glucocorticoide: Cortisol



- **Metabolische Wirkungen:**

schnelle Bereitstellung von Energieträgern (v.a. Glucose) an Gehirn und Herz in Notfallsituationen

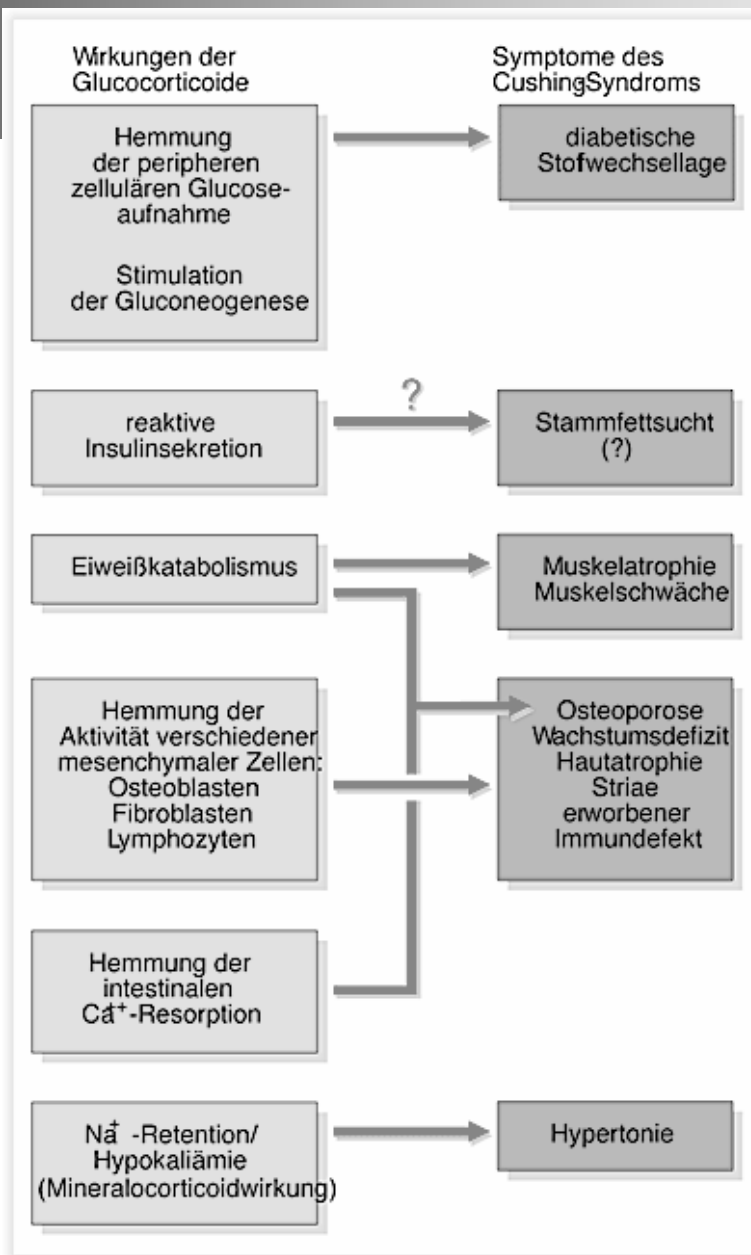
- Förderung der Gluconeogenese aus Aminosäuren und der Glykogensynthese in der Leber → anabole Wirkung
- Hemmung des Glukosetransports und –utilisation in Muskel- und Fettgewebe, Abbau der Proteine in Muskulatur, im lymphatischen Gewebe, in der Haut und im Knochen (Proteolyse) → katabole Wirkung
- Mobilisierung von freien Fettsäuren aus dem Fettgewebe (Lipolyse)
- Wirkt in die gleiche Richtung wie Glukagon und ist insoweit auch ein Gegenspieler des Insulins

- **Immunsuppressive Wirkungen:**

- Unspezifische Abwehr ↓ , spezifischen Abwehr ↓ (Hemmung der Zytokin-Bildung und der Freisetzung von Histaminen)

- **Organspezifische Wirkungen:**

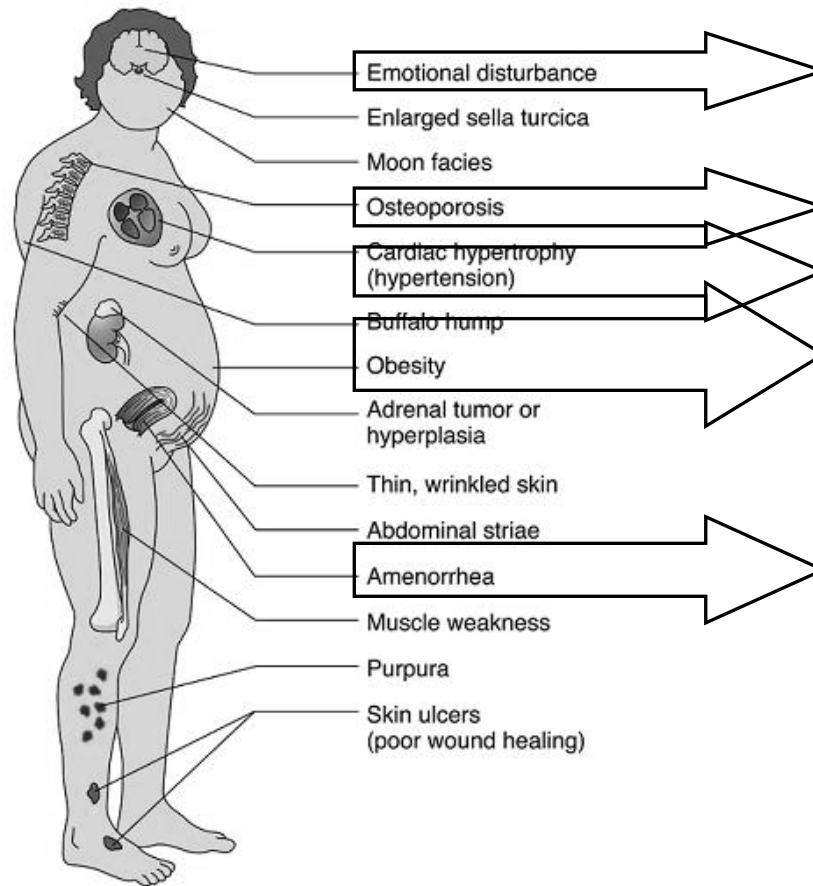
- Gehirn: Steigerung der Erregbarkeit gegenüber sensorischen Reizen, euphorisierende oder depressionsauslösende Wirkung, Beeinträchtigung von deklarativen Gedächtnisfunktionen
- Niere: Retention von Na⁺-Ionen und Wasser (mineralokortikoide Wirkung)
- Magenschleimhaut: Hemmung der Schleimsekretion und der Prostaglandinbildung



Hypercortisolismus



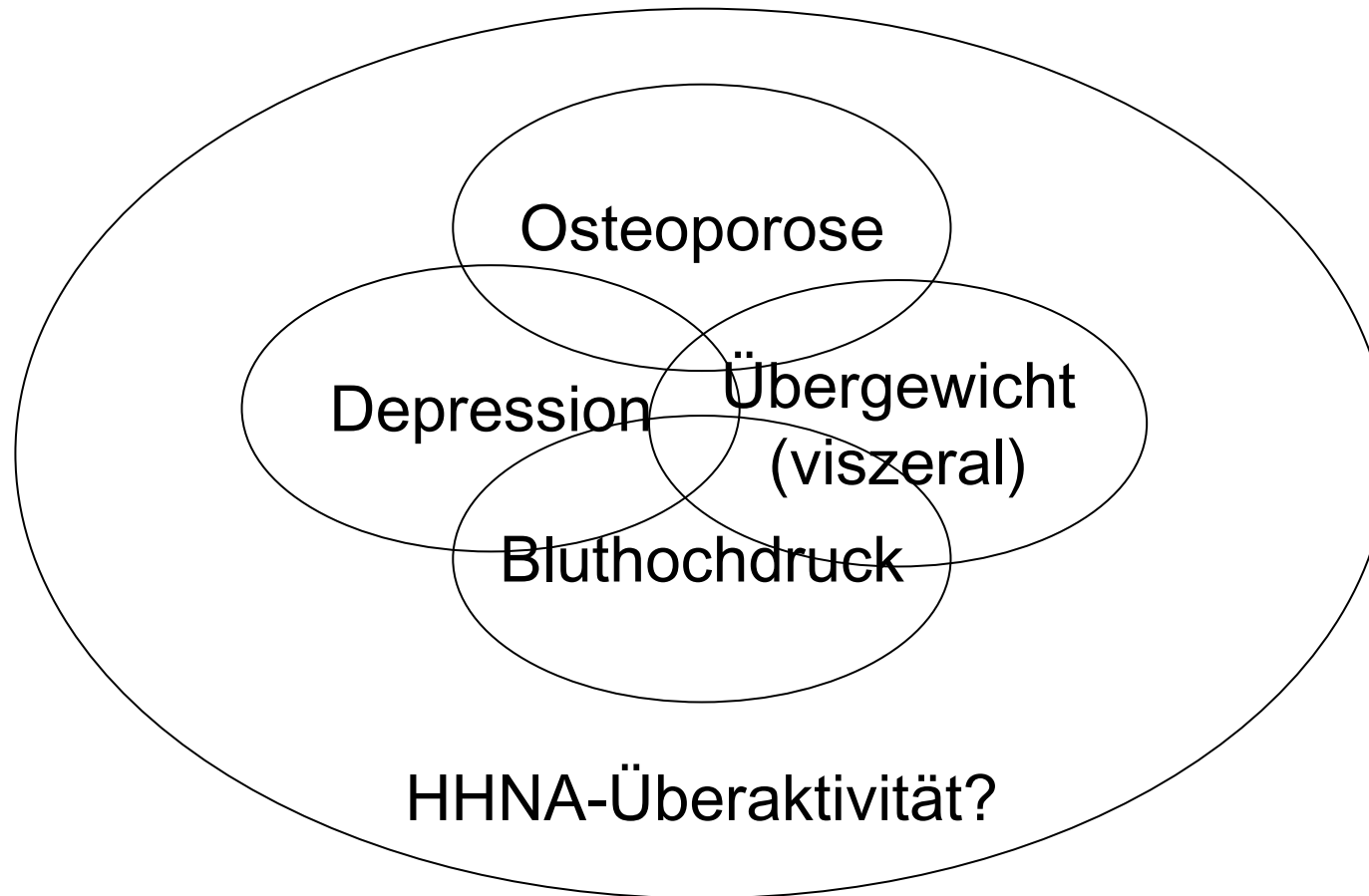
Cushing-Syndrom



Hypercortisolämie Störungen

- Depressive Stimmungslage
- Osteoporose
- erhöhtes Risiko für Herz-Kreislaufkrankungen
- Gewichtszunahme, insb. viszerales Fett
- hypothalamische Amenorrhoe (Anorexie), Libidoverlust

Hypercortisolismus: Eine Untergruppe?



Hypercortisolismus - Depression



Neuroendokrine Hinweise auf eine Dysregulation der HHNA:

- CRF wird verstärkt ausgeschüttet, CRF-Rezeptoren sind herunterreguliert:
 - Erhöhte CRH Spiegel im Liquor bei depressiven Patienten
 - Erhöhte CRH mRNA Expression (u.a. im PVN)
 - Verminderung zentraler CRH-Rezeptoren im frontalen Cortex
 - Verminderte ACTH Antwort nach CRH-Stimulation → eingeschränkte CRH Rezeptor Funktion als Folge chronisch erhöhter CRH Freisetzung
- ACTH & Cortisolwerte sind erhöht in Blut (und Speichel)
- das negative Feedback ist verringert:
Non-Suppression im Dexamethason Suppressionstests, → Down-Regulation der Glucocorticoid-Rezeptor (GR) Funktion als Folge chronisch erhöhter Cortisol Freisetzung

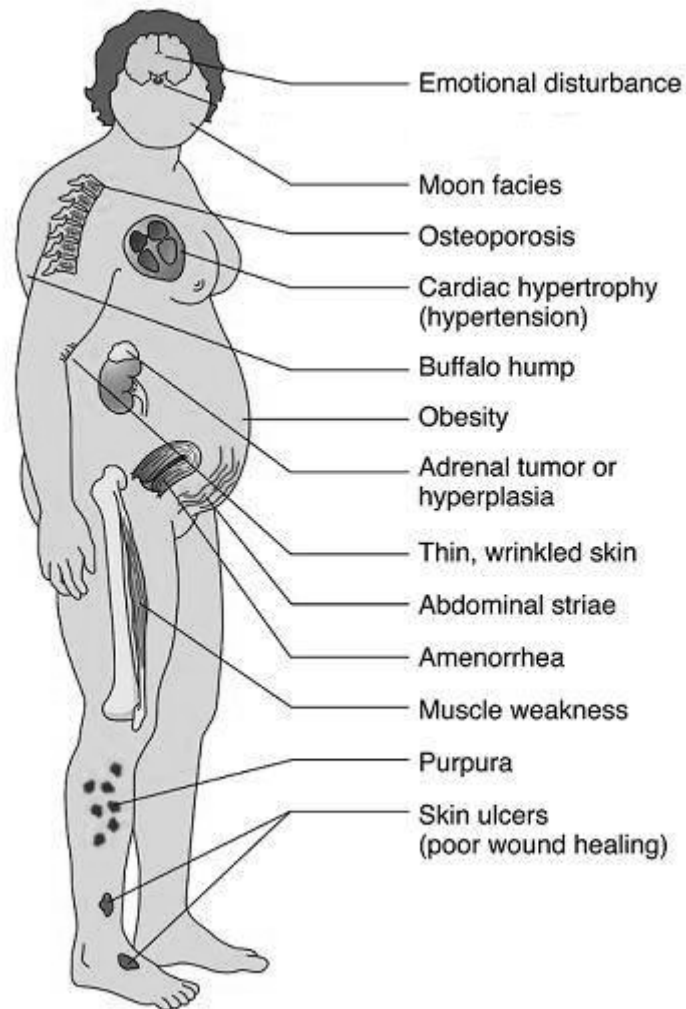
Wie war das noch??



Hypercortisolismus



Endokrinopathie: Cushing Syndrom





Hypocortisolismus

Hyper- und Hypocortisolismus



Hypercortisolismus

- Endokrinopathologie:
Cushing-Syndrom
- Klinisches Bild
& Beispiele:
 - Majore Depression
 - Metabolisches Syndrom

Hypocortisolismus

- Endokrinopathologie:
Addison-Krankheit
- Klinisches Bild
& Beispiele:
Posttraumatische
Belastungsstörung,
Chronic Fatigue,
Fibromyalgie



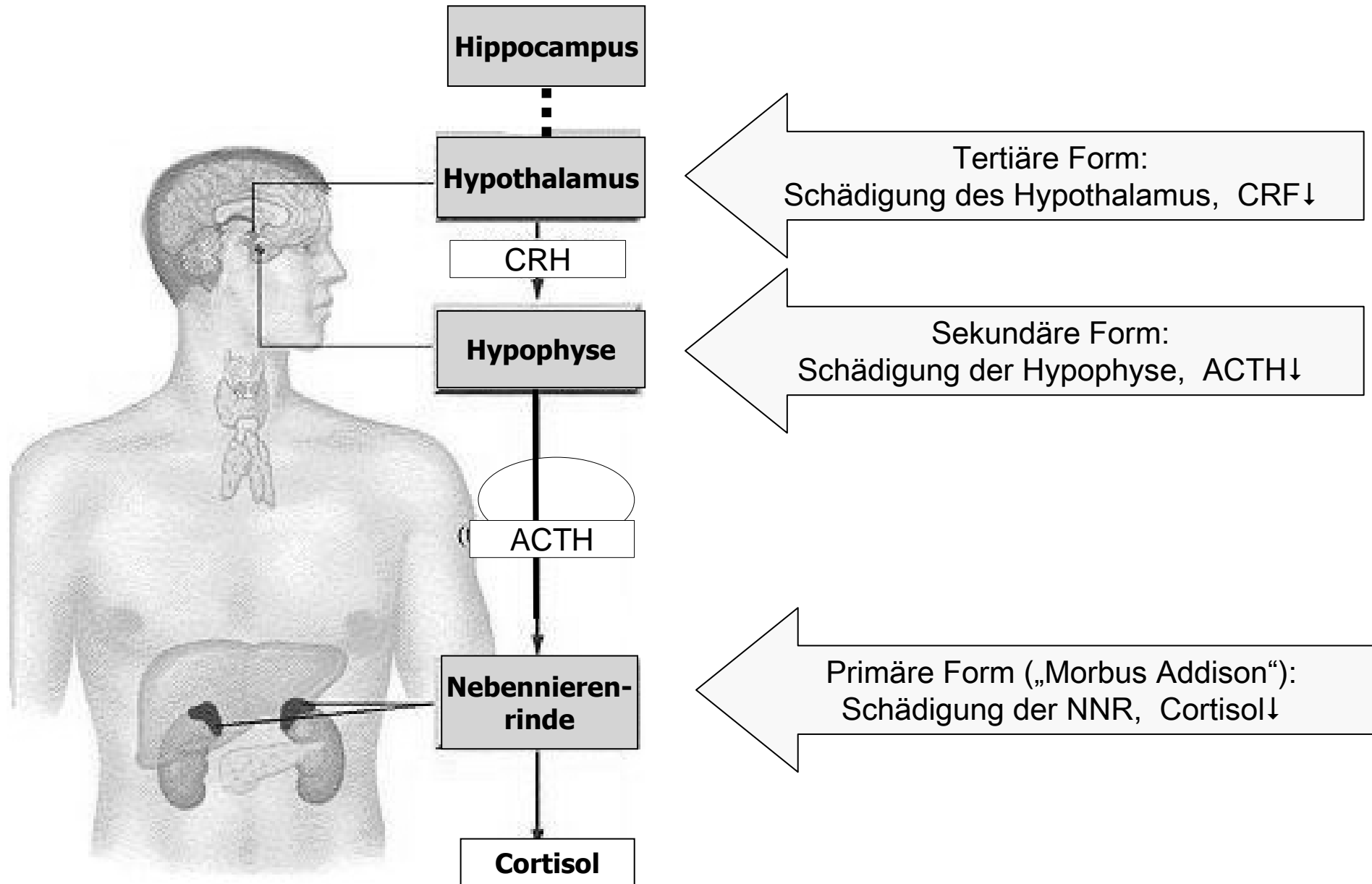
Endokrinopathologie: Addison-Krankheit



= Mangel an NNR-Hormonen

- Primäre Form: Schädigung der NNR durch Autoimmunreaktionen, Infektionen, Infarkte, Blutungen der NNR, Karzinometastasen u.a.
- Sekundäre Form: Ausfall der hypophysären ACTH-Ausschüttung infolge Zerstörung der ACTH-produzierenden Zellen
- Tertiäre Form: Störung im Bereich der hypothalamischen Regulationszentren
- Addison-Krise: Auftreten einer zusätzlichen schweren Belastung (meist durch bakterielle oder virale Infekte bedingt) bei einem Patienten mit Morbus Addison, bei denen der Körper vermehrt Cortisol benötigt

Endokrinopathie: Addison-Krankheit



Morbus Addison: Klinisches Bild



Cortisolmangel (Hypocortisolismus):

- Anhaltende Erniedrigung des Blut-Glucosespiegels: Angst, cerebrale Störungen, Übelkeit, Schweißausbrüche, Herzklopfen
- Störungen des Eiweiß- und Fettstoffwechsels: Gewichtsabnahme, Muskelschwäche
- Verstärkte Ausschüttung von POMC (Proopiomelanokortin) → ACTH ↑ und MSH (Melanotropin) ↑ → bronzartige/graubraune Verfärbung der Haut („Bronzkrankheit“), ACHTUNG: nur bei primärer Addison-Krankheit!
- Müdigkeit, Schwäche

Aldosteronmangel:

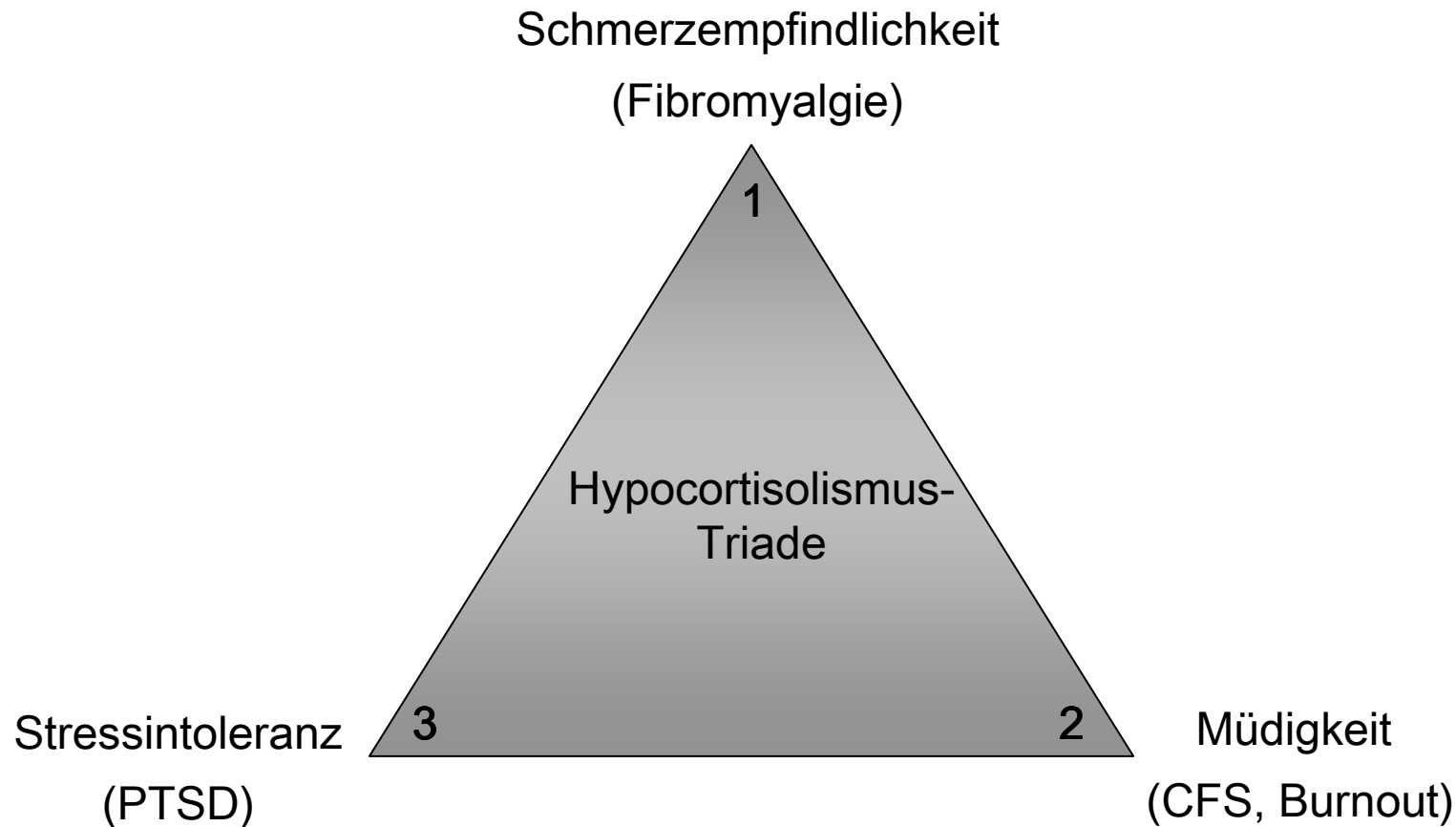
Exkurs: Aldosteron ist das wichtigste Mineralokortikoid und wird ebenfalls in der Nebennierenrinde gebildet,

- Störung der Elektrolythaushaltes (Hyponatriämie, Hypochlorämie, Hyperkaliämie)
- Störung des Wasserhaushaltes
→ Dehydration, Muskelschwäche, Herzrhythmusstörungen

Hypocortisolismus



Symptomtriade:



→Beträchtliche Überlappungen zwischen diesen Störungen lassen eine gemeinsame zugrundeliegende Pathologie vermuten.



Schmerzempfindlichkeit (v.a. Fibromyalgie)



- Cortisol hemmt die Prostaglandinsynthese
→ Disinhibition der Prostaglandine
- Prostaglandine sind bedeutsame Mediatoren der Schmerzwarnnehmung
→ Systemische Senkung der Schmerzschwelle, so dass Schmerzsymptome "wandern"
- Bei chronischen Schmerzen kann der Hypocortisolismus auch entzündliche Vorgänge auch Rückenmarksebene fördern, welche dazu beitragen können, dass sich Schmerzen chronifizieren

Stressintoleranz (v.a. PTSD)



- Cortisol übt einen inhibitorischen Einfluss auf den Locus Coeruleus und die NA-Ausschüttung im ZNS aus
→ ist diese Hemmung eingeschränkt, fehlt dem Patienten eine wichtige "Stressbremse"
- Möglicherweise Erklärung für Stressintoleranz, Reizbarkeit, Sensibilität auf sensorische Reize (Lärm, etc.) bei Patienten mit Hypocortisolismus
→ Es wird diskutiert, ob diese Mechanismen an Intrusionen beteiligt sind, wie sie bei PTSD beobachtet werden

Müdigkeit (v.a. Chronic Fatigue Syndrom, Burnout)



- Cortisol übt einen hemmenden Einfluss auf das Immunsystem aus, um eine überschießende Immunantwort zu verhindern ("Wasserschaden durch die Feuerwehr vorbeugen")
 - Disinhibition der Immunfunktion, die eine Entwicklung von Autoimmunerkrankungen, chronisch entzündlichen Prozessen und Allergien nach sich ziehen kann
- Durch die fehlende Hemmung von Zytokinen wie Interleukin 1 und 6, kann – wie bei Fieber – mittelbar das sog. "Sickness-Behavior" ausgelöst werden:
 - Abgeschlagenheit
 - Initiativlosigkeit
 - Müdigkeit

Wingenfeld et al.(2003): Patienten mit PTSD haben eine erniedrigte HHNA-Reaktion auf Stress

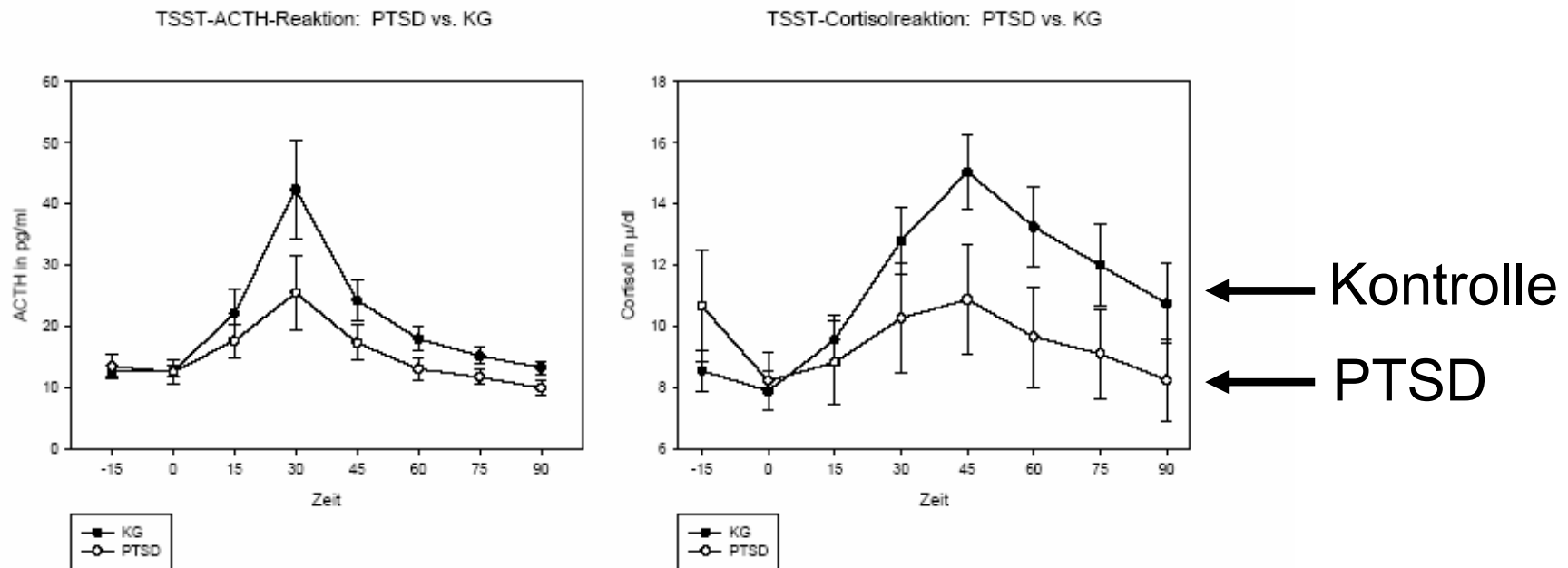


Abbildung 9: Die ACTH- und Cortisol-Reaktion im TSST für die PTSD-Patientinnen und die KG

Wingenfeld et al.(2003): Patienten mit Fibromyalgie haben eine erniedrigte HHNA-Reaktion auf Stress

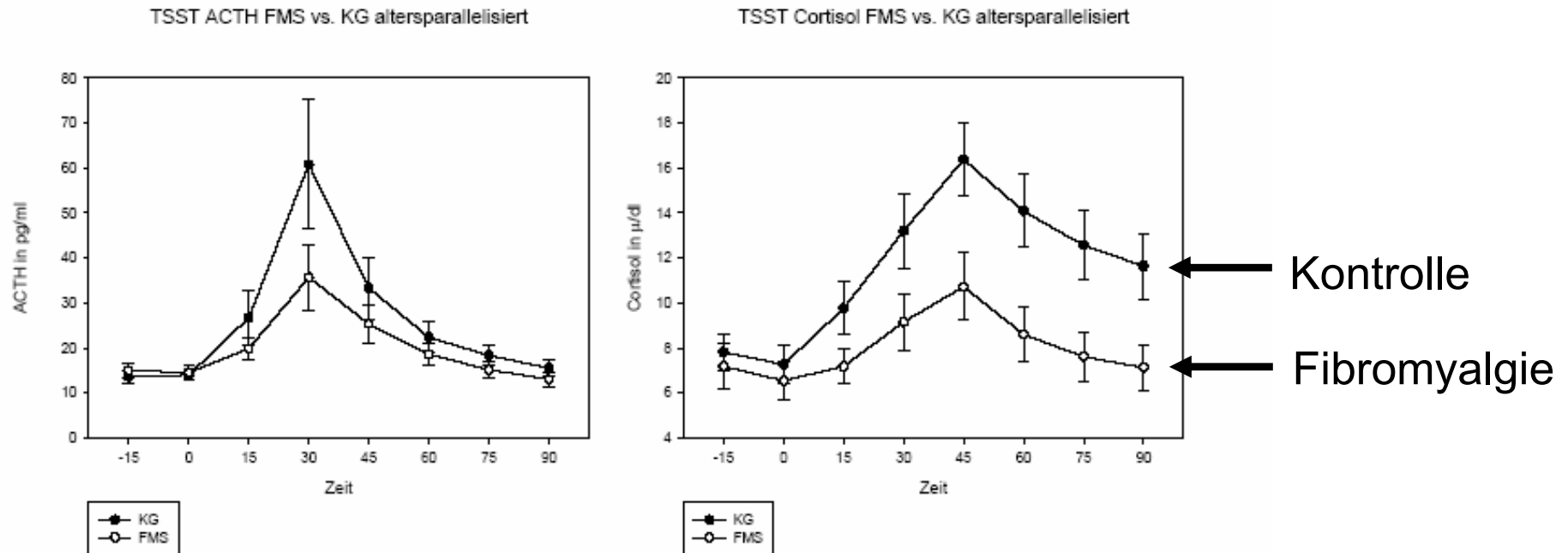


Abbildung 15: Die ACTH- und Cortisol-Reaktion im TSST für die FMS-Patientinnen und die KG

Wie war das noch??



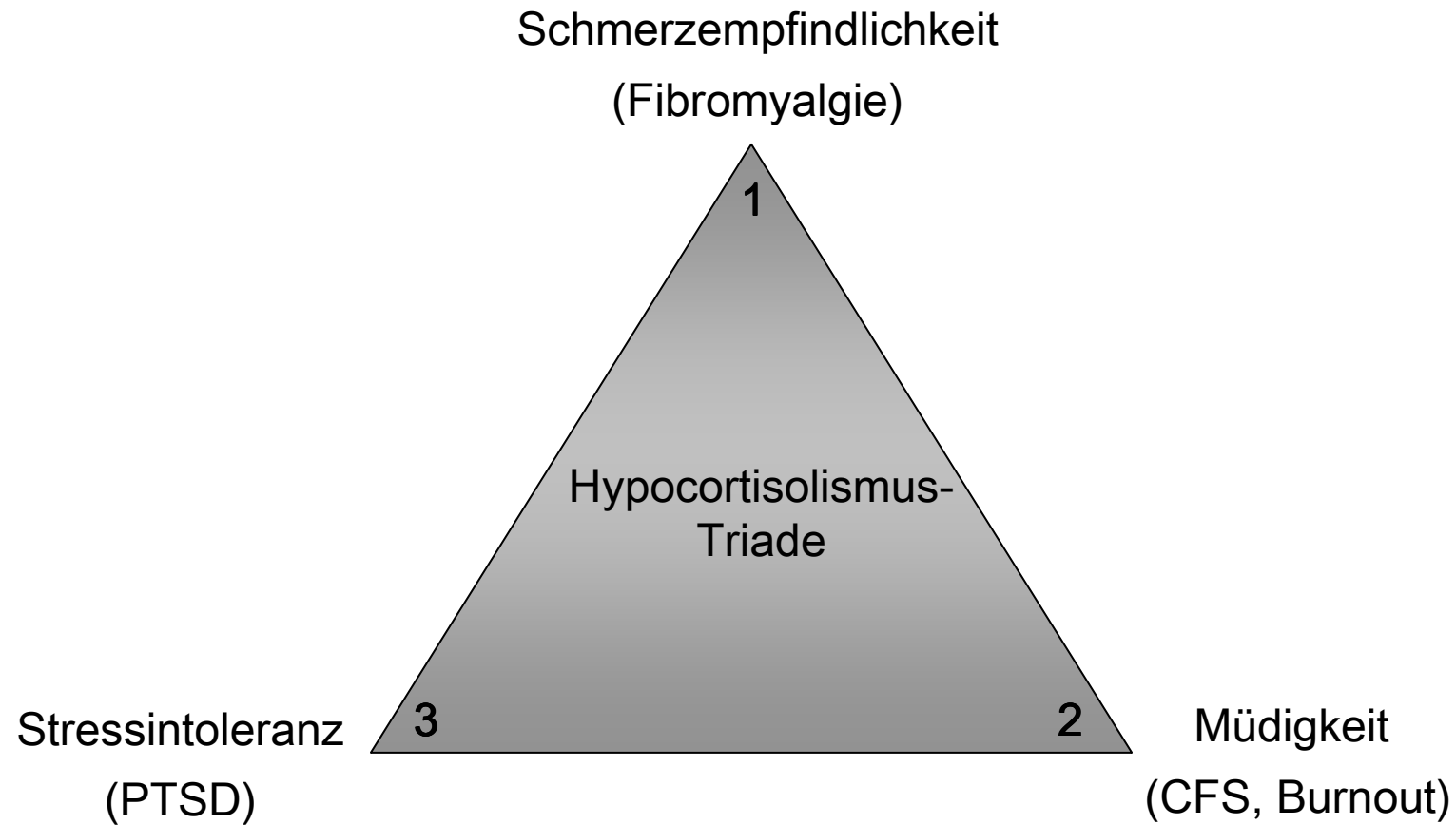
Hypocortisolismus



Hypocortisolismus



Symptomtriade:





Vielen Dank für die Aufmerksamkeit
& einen entspannten Tag!