

Gynäkologische Endokrinologie 2014 · 12:47–50
 DOI 10.1007/s10304-013-0610-2
 Online publiziert: 21. Dezember 2013
 © Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2013

L. Hollenstein · P. Stute

Abteilung für Gynäkologische Endokrinologie und Reproduktionsmedizin, Frauenklinik, Inselspital Bern, Bern

Einfluss des Alters und Geschlechts auf die hormonelle Stressreaktion

Stress ist allgegenwärtig. Die gesundheitlichen Folgen nehmen stetig zu [1]. Um Stress und seinen Folgen vorzubeugen, sind u. a. Antworten auf folgende Fragen relevant: Gibt es eine Möglichkeit, den Stress zu messen? Wie können die Auswirkungen auf den Organismus untersucht werden? Wieso reagieren wir unterschiedlich auf Stresssituationen? Wie verändert sich die Stressreaktion im Alter? Letztere ist in Anbetracht der demografischen Entwicklung eine wichtige Frage. Reagieren Männer und Frauen unterschiedlich auf Stress? Was kann gegen Stress unternommen werden?

Die physiologische Stressreaktion

Das typische Reaktionsmuster bei akutem Stress ermöglicht eine Mobilisierung des Organismus, die ihn zum Kampf oder zur Flucht befähigt [3]. Schon Walter Canon beschrieb Anfang des 20. Jahrhunderts die Fight-or-flight-Reaktion, die primitive physiologische Alarmreaktion auf äußere Bedrohungen [3]. Die Körperfunktionen, die für die Ausführung einer derartigen Bewältigungsreaktion notwendig sind, werden angeregt, während die regenerativen und reproduktiven Körperfunktionen gedrosselt werden [3].

Man unterscheidet zwei Signalwege, die bei einer Stressreaktion aktiviert werden: den sympathischen Anteil des vegetativen Nervensystems und die Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden(HHNNR)-Achse,

welche die Freisetzung von Kortisol steuert [3]. Das Nebennierenmark wird durch den Sympathikus aktiviert und hat die Aufgabe, Adrenalin und Noradrenalin freizusetzen. Die Herzfrequenz, der Blutdruck und die Atemfrequenz steigen, die Muskeldurchblutung wird erhöht, die Schmerzempfindlichkeit verringert und die Entzündungsaktivität gefördert. Energie wird dem Körper in Form von Glukose und freien Fettsäuren bereitgestellt. Gleichzeitig wird der parasympathische Anteil gehemmt, daher nehmen die Speichelsekretion sowie die Magen- und Darmmotilität ab [4]. Dieser Prozess verläuft sehr schnell. Die Folgen treten innerhalb von Sekunden auf [5].

Der Hypothalamus, der Signale von der Amygdala im limbischen System erhält, bewirkt durch Abgabe von Kortikotropin-Releasing-Hormon (CRH) die Sekretion des adrenokortikotropen Hormons (ACTH) aus der Hypophyse ins Blut. ACTH wiederum regt die Nebennierenrinde zur Bildung von Kortisol an [3]. Kortisol dient der Bereitstellung von Glukose und freien Fettsäuren und hemmt die Entzündungsreaktion sowie die Immunantwort [2]. Die Aktivierung dieser Achse dauert länger, bis zu mehreren Minuten [5].

Das bekannteste Modell zur Reaktion auf chronische Stressreize ist das von Hans Selye 1956 beschriebene allgemeine Adaptationssyndrom. Die Grundlage für Selyes Untersuchungen waren Tierexperimente zu physiologischen Reaktionen auf massiv anhaltende Stressoren wie Kälte, Dauerbewegung und Gifte [3]. Er beobachtete unabhängig vom Stressor die folgende

Trias: eine Vergrößerung und Hyperaktivität der Nebennierenrinde, eine Schrumpfung und Atrophie des lymphatischen Gewebes, d. h. von Thymus, Milz und Lymphknoten, und eine Entwicklung von Magen-Darm-Geschwüren [6]. Die Anpassung des Organismus an einen Stressor ist durch ein typisches Muster physiologischer Reaktionen gekennzeichnet, die im Zusammenhang mit dem allgemeinen Adaptationssyndrom wie folgt beschrieben werden: Die Alarmphase (6–48 h) ist insbesondere durch die Noradrenalin- und Adrenalinausschüttung sowie die Aktivierung der Kortisolsekretion aus der Nebennierenrinde gekennzeichnet. Bleibt der Stressor bestehen, folgt nach 48 h die Widerstandsphase, in der die nötigen Abwehrkräfte zur Überwindung des Stressors mobilisiert werden. Diese Phase ist zeitlich begrenzt. Kann die Hormonausschüttung nicht mehr aufrechterhalten werden, ist nach 1–3 Monaten die Erschöpfungsphase erreicht. Sie tritt ein, wenn der Organismus dem Stressor zu lange ausgesetzt bleibt oder ihm keinen Widerstand mehr entgegenzusetzen vermag [7].

➤ **Akuter Stress ist generell nicht schädlich.**

Häufig ist eine bestimmte Reaktion auch sinnvoll und notwendig [5]. Erst eine Stressreaktion, die zu lange oder zu häufig ohne physiologische Notwendigkeit auftritt, kann pathogen wirken [5]. Die Überbeanspruchung der Stresssysteme kann schädigend wirken, indem sich durch die dauerhaft erhöhte

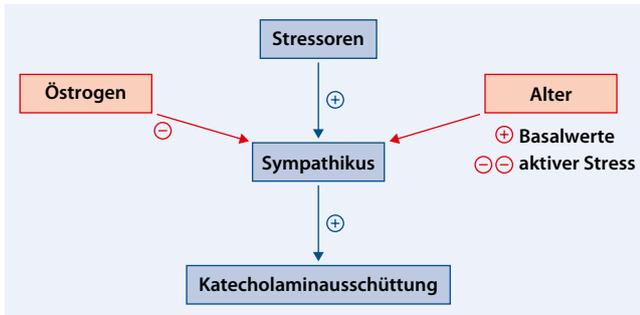


Abb. 1 ◀ Der sympathische Teil des vegetativen Nervensystems. Im Alter nimmt die sympathische Grundaktivität zu [9], die Reaktion auf einen akuten Stressor verändert sich nicht [9, 14]. Östrogene scheinen die sympathische Aktivität zu hemmen [15]

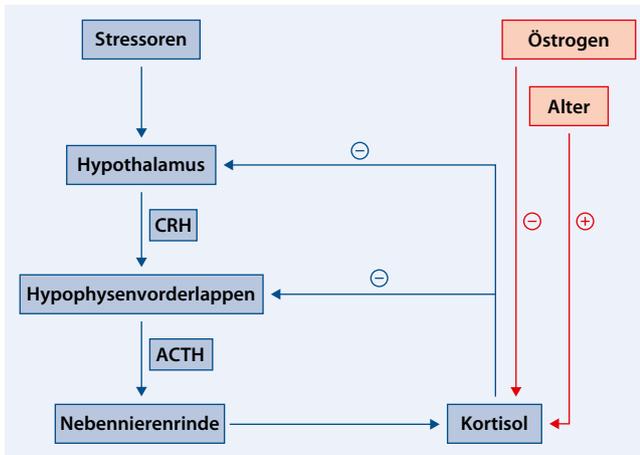


Abb. 2 ◀ Die Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-Achse. Im Alter nehmen die Basalwerte von Kortisol zu [13], auch die Werte unter akutem Stress steigen an [16]. Östrogene scheinen die Kortisolausschüttung zu hemmen [15, 16]. ACTH Adrenokortikotropes Hormon; CRH Kortikotropin-Releasing-Hormon

Sympathikusaktivierung das Risiko für Erkrankungen des Herz-Kreislauf-Systems und Magen-Darm-Trakts erhöht [8]. Die erhöhten Adrenalin- und Noradrenalinwerte begünstigen die Entwicklung einer Arteriosklerose, eines Diabetes mellitus und von Thrombosen [2]. Auch Kortisol hat längerfristig negative Auswirkungen. Erhöhte Kortisolspiegel gehen mit einer Insulinresistenz und Osteoporose einher [2].

Einfluss des Geschlechts und Alters auf die hormonelle Stressreaktion

Basalwerte

Die Grundaktivität des sympathischen Nervensystems ist im Alter erhöht (Abb. 1; [9]). Die Ursache ist noch nicht geklärt, es gibt jedoch verschiedene Hypothesen. Am Herzen konnte gezeigt werden, dass die Rückaufnahme von Noradrenalin in die sympathischen Nervenendigungen vermindert ist [10]. Für andere Organe wurde dies nicht bestätigt [9]. Eine weitere Ursache könnte in der Abnahme des sympatholytischen Effekts der

α_2 -Rezeptoren an der präsynaptischen Endigung liegen [9]. Es wird auch diskutiert, ob eine direkte Erhöhung der ZNS-generierten Sympathikusinnervation im Alter Grund für die erhöhte Noradrenalin-Konzentration ist [9]. Für die Aktivität des sympathischen Nervensystems ist entscheidend, dass die Projektion von Noradrenalin in das basale Vorderhirn adäquat erfolgt [11]. Es zeigte sich, dass der Noradrenalinumsatz bei älteren Probanden doppelt so hoch ist wie bei jüngeren [9].

Die Adrenalinausschüttung aus dem Nebennierenmark ist im Alter um bis zu 40% vermindert [9]. Der Grund dafür ist unklar, wahrscheinlich ist die Abnahme multifaktoriell bedingt. Eine Verminderung der Nervenaktivität zum Nebennierenmark und eine Reduktion der Adrenalinsynthese und -speicherung werden diskutiert [9]. Da die Clearance von Adrenalin im Alter aber um 20% vermindert ist, nimmt der Plasmaspiegel nur leicht ab [9].

Die Kortisolausschüttung erfolgt in einem zirkadianen Rhythmus, was die Messungen aufwendig macht und den Vergleich zwischen den einzelnen Studien erschwert [12]. Seeman et al. [13] konnten zeigen,

dass die Basalwerte des Speichelkortisols, die das ungebundene, freie Kortisol im Plasma widerspiegeln, im Alter erhöht sind (Abb. 2). Geschlechtsspezifische Unterschiede gab es bei der jüngeren Vergleichsgruppe: Prämenopausale Frauen hatten tiefere durchschnittliche Kortisolspiegel als Männer im gleichen Alter, wofür v. a. die tiefen Morgenmaxima verantwortlich zu sein scheinen (Abb. 2; [9]).

Akuter Stress

Es ist umstritten, ob sich die Aktivität des sympathischen Nervensystems bei Stress im Alter verändert. Seals u. Esler [9] stellten keinen Unterschied fest. Die arterielle Noradrenalin-Konzentration veränderte sich bei älteren und jüngeren Versuchspersonen gleich stark [11]. Hier wurde der absolute Wert betrachtet und nicht der relative Anstieg. Dieser war bei älteren Probanden geringer, weil wie oben beschrieben die Basalwerte im Alter höher sind [9]. Die Messung des α -Amylase-Spiegels im Speichel, ein Wert für die Aktivität des sympathischen Nervensystems, zeigte keinen Unterschied zwischen den verschiedenen Altersgruppen (Abb. 1; [14]).

Kajantie u. Phillips [15] zeigten auf, dass die Stressantwort des vegetativen Nervensystems, gemessen an der Blutdruckamplitude und der Noradrenalin-Ausschüttung, bei Frauen vor der Menopause weniger stark ist. Nach der Menopause bestand kein Unterschied mehr zu den Werten der Männer [15]. Eine Theorie dafür ist, dass Östrogene die sympathische Antwort bei Stress abschwächen (Abb. 1; [15]). Dafür spricht die Feststellung, dass eine Hormontherapie mit Östradiol bei perimenopausalen Frauen zu einer Reduktion des Blutdrucks und der Katecholamine führte [15]. Die Adrenalinwerte im Zusammenhang mit einer Stressreaktion betragen bei älteren Probanden 33–44% der Werte von jüngeren Probanden [11]. Bei älteren Probanden sind also nicht nur die Basalwerte von Adrenalin niedriger, sondern auch die Ausschüttung bei akutem Stress.

Eine Metaanalyse von Otte et al. [16] schloss 45 Studien ein, welche die Kortisolausschüttung auf psychosoziale, physiologische oder pharmakologische Stressoren untersuchten. Im Vergleich zur jün-

geren Kontrollgruppe mit einem Durchschnittsalter von 28 Jahren zeigte die ältere Gruppe mit einem Durchschnittsalter von 69 Jahren einen um 42% höheren Kortisolanstieg (■ **Abb. 2**). Als Grund für die erhöhte Antwort bei älteren Menschen wird ein Verlust von Mineralokortikoid- und Glukokortikoidrezeptoren im Hippocampus vermutet. Dies führt zu einem Feedback-Verlust mit inadäquater Inhibition auf dieser Ebene [16]. Aber auch Kortisol selbst schädigt den Hippocampus, wodurch der Effekt zusätzlich verstärkt wird [16]. Als weitere Ursache wird der Einfluss von proinflammatorischen Zytokinen diskutiert [16]. So ist beispielsweise Interleukin-6, das die Kortikotropin-Releasing-Faktor (CRF)-Freisetzung im Hippocampus stimuliert, im Alter erhöht [16].

Der Alterseffekt ist bei Frauen und Männern unterschiedlich. Bei den Frauen stiegen die Werte durchschnittlich um 65%, bei den Männern um 24% an [16]. Auch hier könnte eine mögliche Erklärung der abschwächende Effekt der Östrogene auf die Kortisolantwort sein (■ **Abb. 2**; [16]). Eine Hormontherapie nach der Menopause führt zu einer verminderten Kortisolantwort [16]. Die gegenseitige Wirkung ist aber sehr komplex und hängt auch von der Dauer der Exposition und dem Wechselspiel mit anderen Geschlechtshormonen ab [16]. So zeigten Kirschbaum et al., dass eine kurzfristige Behandlung von jungen Männern mit Östradiol das Kortisol bei akutem Stress ansteigen ließ [17]. Prämenopausale Frauen weisen in der Follikelphase eine weniger aktive HHNNR-Achse auf [15]. In der Lutealphase aber waren die Kortisolspiegel bei akutem Stress ähnlich hoch wie die der gleichaltrigen Männer [15].

Chronischer Stress

Aus klinischer Sicht ist insbesondere der chronische Stress von Interesse, da er mit stressassoziierten Erkrankungen einhergeht [2]. Meist wird chronischer Stress subjektiv eingeschätzt, also mit Fragebogen. Wie aber misst und vergleicht man die hormonelle Reaktion? Die etablierten Methoden zur Bestimmung des Kortisolspiegels sind die Plasma-, Speichel-, und Urinanalyse. Sie

Gynäkologische Endokrinologie 2014 · 12:47–50 DOI 10.1007/s10304-013-0610-2
© Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2013

L. Hollenstein · P. Stute

Einfluss des Alters und Geschlechts auf die hormonelle Stressreaktion

Zusammenfassung

Akuter und chronischer Stress. Akuter Stress ist generell nicht schädlich, sondern häufig eine sinnvolle Reaktion. Bei chronischem Stress kommt es zu einer Daueraktivierung des sympathischen Anteils des vegetativen Nervensystems und der Hypothalamus-Hypophysen-Nebennieren-Achse, was langfristig mit gesundheitlichen Risiken einhergeht.

Einfluss von Alter und Geschlecht. Die sympathische Grundaktivität sowie die Basalwerte von Kortisol nehmen mit dem Alter zu. Im Alter verändert sich die sympathische Reaktion auf einen akuten Stressor nicht. Prämenopausal haben Frauen eine schwächere Stresshormonausschüttung auf akuten Stress als gleichaltrige Männer, postmenopausal ist kein geschlechtsspezifischer Unterschied mehr vorhanden. Östrogene scheinen

also protektiv zu sein. Die Kortisolausschüttung steigt bei akutem Stress im Alter um 42% an. Bei Frauen ist der Anstieg stärker als bei Männern.

Haaranalyse auf Kortisol. Mit der Haaranalyse besteht die Möglichkeit, über einen längeren Zeitraum die Kortisolausschüttung nachzuweisen, was mit etablierten Verfahren wie der Plasma- oder Speichelkortisolmessung und der Urinanalyse nicht möglich ist. Bevor die Haarkortisolanalyse im klinischen Alltag zum Einsatz kommen kann, bedarf es jedoch einer alters- und geschlechtsspezifischen Validierung der Methode.

Schlüsselwörter

Akuter Stress · Chronischer Stress · Haaranalyse · Kortisol · Menopause

The impact of age and sex on hormonal stress reaction

Abstract

Acute and chronic stress. In general, acute stress is a necessary and useful reaction. Chronic stress permanently activates the sympathetic nervous system and the hypothalamic-pituitary-adrenal axis leading to increased long-term health risks.

Impact of age and sex. Basal sympathetic nervous system activity and cortisol secretion increase with aging. In elderly people sympathetic nervous system activity following an acute stressor remains unchanged. During premenopause the extent of stress hormone secretion following an acute stressor is less than in men; however, after menopause the sex-related differences disappear; therefore, estrogens seem to be protective. Corti-

sol secretion increases by 42% following an acute stress reaction. Women show a larger increase than men.

Cortisol measurement in hair. Cortisol measurement in hair provides a possibility to assess cortisol secretion for a longer period of time which is not possible with established methods, such as plasma cortisol, saliva cortisol and urine analysis. However, an age and sex-specific validation of the technique is mandatory prior to clinical use.

Keywords

Acute stress · Chronic stress · Hair analysis · Hydrocortisone · Menopause

spiegeln die Hormonkonzentration zum Zeitpunkt der Messung (Plasma, Speichel) oder über einen bestimmten Zeitraum wieder, meist über 24 h (Urin) [18].

Die hohe Variabilität der HHNNR-Achse ist ein erhebliches Problem, wenn es darum geht, Informationen zur Ausschüttung von Kortisol über einen längeren Zeitraum zu gewinnen. Die Kortisolspiegel schwanken stark und sind abhängig von verschiedenen Faktoren. Zu diesen zählen die zirkadiane Rhythmik, Genussmittel wie Nikotin und Alkohol,

die Nahrungsaufnahme und sportliche Betätigung [18]. Eine Möglichkeit wären wiederholte Messungen zu verschiedenen Tageszeiten und über einen längeren Zeitraum. Die Durchführung wäre aber aufwendig und in einem größeren Kollektiv schwierig [18].

Seit ungefähr einem Jahrzehnt beschäftigten sich Forschungsgruppen damit, endogene Produkte wie Kortisol im Haar nachzuweisen und so einen Biomarker für chronischen Stress zu finden. Bei

exogenen Produkten wie Drogen und Alkohol ist diese Methode bereits etabliert. Nachdem Kortisol in menschlichem Haar nachgewiesen werden konnte [19], zeigten verschiedene Studien, dass das Speichelkortisol mit der Haarkortisolkonzentration korreliert – je länger der Zeitraum der Speichelsammlung war, desto eindeutiger war die positive Korrelation [12, 20, 21].

» Das Speichelkortisol korreliert mit der Kortisolkonzentration im Haar

In einer Studie von Stalder u. Kirschbaum [18] wurden Patienten mit einer bekannten veränderten adrenokortikalen Aktivität untersucht. Bei Patienten mit Cushing-Syndrom bestand ein erhöhter, bei Patienten mit Morbus Addison ein tiefer Haarkortisolspiegel. Wie sich zeigen ließ, bestand bei der Analyse einzelner Fälle ein Zusammenhang zwischen dem klinischen Verlauf und den Haarkortisolkonzentrationen im beobachteten Zeitraum [18]. Da die Langzeitexposition mit Kortikosteroiden bislang nur unzureichend beurteilt werden kann, wird vermutet, dass Patienten häufig übertherapiert sind [22]. In der Zukunft könnte die Analyse der Haarkortisolkonzentration eine Methode zur besseren Überwachung der Hormontherapie bei Patienten mit Kortisolsubstitution werden.

Demografische Faktoren wie Alter und Geschlecht wurden auch bezüglich ihres Einflusses auf die Haarkortisolkonzentration untersucht. So fanden Dettenborn et al. [23] bei jüngern Kindern und älteren Erwachsenen eine erhöhte Haarkortisolkonzentration, männliche Probanden zeigten durchschnittlich höhere Werte als weibliche. Andere Studien konnten diesen Effekt bisher jedoch nicht bestätigen. Die Hoffnung ist groß, dass die Haarkortisolanalyse zukünftig viel zum Verständnis der Pathophysiologie der chronischen Stressreaktion und zu einem erfolgreichen Management von Stress beitragen wird. Vorab ist jedoch die alters- und geschlechtsspezifische Validierung der Methode notwendig [22].

Fazit für die Praxis

- Chronischer Stress ist mit einem langfristig erhöhten Erkrankungsrisiko verbunden.
- Die Reaktion auf chronischen Stress ist möglicherweise alters- und geschlechtsspezifisch.
- Um kausale Präventionsmodelle entwickeln zu können, ist zunächst eine alters- und geschlechtsspezifische Validierung von Messmethoden des chronischen Stresses notwendig.

Korrespondenzadresse

L. Hollenstein

Abteilung für Gynäkologische Endokrinologie und Reproduktionsmedizin, Frauenklinik, Inselspital Bern
 Effingerstr. 102, 3010 Bern
 Schweiz
 laura.hollenstein@students.unibe.ch

Einhaltung ethischer Richtlinien

Interessenkonflikt. L. Hollenstein und P. Stute geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Dieser Beitrag beinhaltet keine Studien an Menschen oder Tieren.

Literatur

1. Greber S et al (2010) Stress bei Schweizer Erwerbstätigen, Stressstudie 2010. Staatssekretariat für Wirtschaft SECO
2. Buddeberg C (2004) Psychosoziale Medizin, 3. Aufl. Springer, Berlin, Kap. zu Psychophysiologie: 18.1, 18.2, 18.3, 18.4, 18.9. http://studmed.unibe.ch/StudPDF/V_1_9h4.11.2013_KV1_RolandvonKael480Rvs.pdf
3. Kaluza G (2012) Körperliche Stressreaktionen und die Folgen für die Gesundheit (Internet). http://rd.springer.com/chapter/10.1007/978-3-642-28195-2_2/fulltext.html. Zugegriffen: 11. Mai 2013
4. Klinker R, Pape H-C, Kurtz A, Silbernagl S (2010) Physiologie. Thieme, Stuttgart
5. Faller H, Lang H (2010) Medizinische Psychologie und Soziologie. Springer, Berlin Heidelberg
6. Myers DG (2008) Psychologie (Internet). Springer DE. <http://books.google.com/books?id=DFNaiswz3eUC&pgis=1>. Zugegriffen: 29. Mai 2013
7. Selye H (1950) Stress and the general adaptation syndrome. *Br Med J* 1:1383–1392
8. Schüler J, Dietz F (2004) Kurzlehrbuch Medizinische Psychologie und Soziologie. Thieme, Stuttgart
9. Seals DR, Esler MD (2000) Human ageing and the sympathoadrenal system. *J Physiol* 528(Pt 3):407–417

10. Esler M, Kaye D, Thompson J et al (1995) Effects of aging on epinephrine secretion and regional release of epinephrine from the human heart. *J Clin Endocrinol Metab* 80:435–442
11. Lambert GW, Kaye DM, Thompson JM et al (1998) Internal jugular venous spillover of noradrenaline and metabolites and their association with sympathetic nervous activity. *Acta Physiol Scand* 163:155–163
12. D'Anna-Hernandez KL, Ross RG, Natvig CL, Laudenslager ML (2011) Hair cortisol levels as a retrospective marker of hypothalamic-pituitary axis activity throughout pregnancy: comparison to salivary cortisol. *Physiol Behav* 104:348–353
13. Seeman TE, Singer B, Wilkinson CW, McEwen B (2001) Gender differences in age-related changes in HPA axis reactivity. *Psychoneuroendocrinology* 26:225–240
14. Almela M, Hidalgo V, Villada C et al (2011) Salivary alpha-amylase response to acute psychosocial stress: the impact of age. *Biol Psychol* 87:421–429
15. Kajantie E, Phillips DIW (2006) The effects of sex and hormonal status on the physiological response to acute psychosocial stress. *Psychoneuroendocrinology* 31:151–178
16. Otte C, Hart S, Neylan TC et al (2005) A meta-analysis of cortisol response to challenge in human aging: importance of gender. *Psychoneuroendocrinology* 30:80–91
17. Kirschbaum C, Schommer N, Federenko I et al (1996) Short-term estradiol treatment enhances pituitary-adrenal axis and sympathetic responses to psychosocial stress in healthy young men. *J Clin Endocrinol Metab* 81:3639–3643
18. Stalder T, Kirschbaum C (2012) Analysis of cortisol in hair—state of the art and future directions. *Brain Behav Immun* 26:1019–1029
19. Raul JS, Cirimele V, Ludes B, Kintz P (2004) Detection of physiological concentrations of cortisol and cortisone in human hair. *Clin Biochem* 37:1105–1111
20. Sauvé B, Koren G, Walsh G et al (2007) Measurement of cortisol in human hair as a biomarker of systemic exposure. *Clin Invest Med* 30:E183–E191
21. Xie Q, Gao W, Li J et al (2011) Correlation of cortisol in 1-cm hair segment with salivary cortisol in human: hair cortisol as an endogenous biomarker. *Clin Chem Lab Med* 49:2013–2019
22. Russell E, Koren G, Rieder M, Van Uum S (2012) Hair cortisol as a biological marker of chronic stress: current status, future directions and unanswered questions. *Psychoneuroendocrinology* 37:589–601
23. Dettenborn L, Tietze A, Kirschbaum C, Stalder T (2012) The assessment of cortisol in human hair: associations with sociodemographic variables and potential confounders. *Stress* 15:578–588