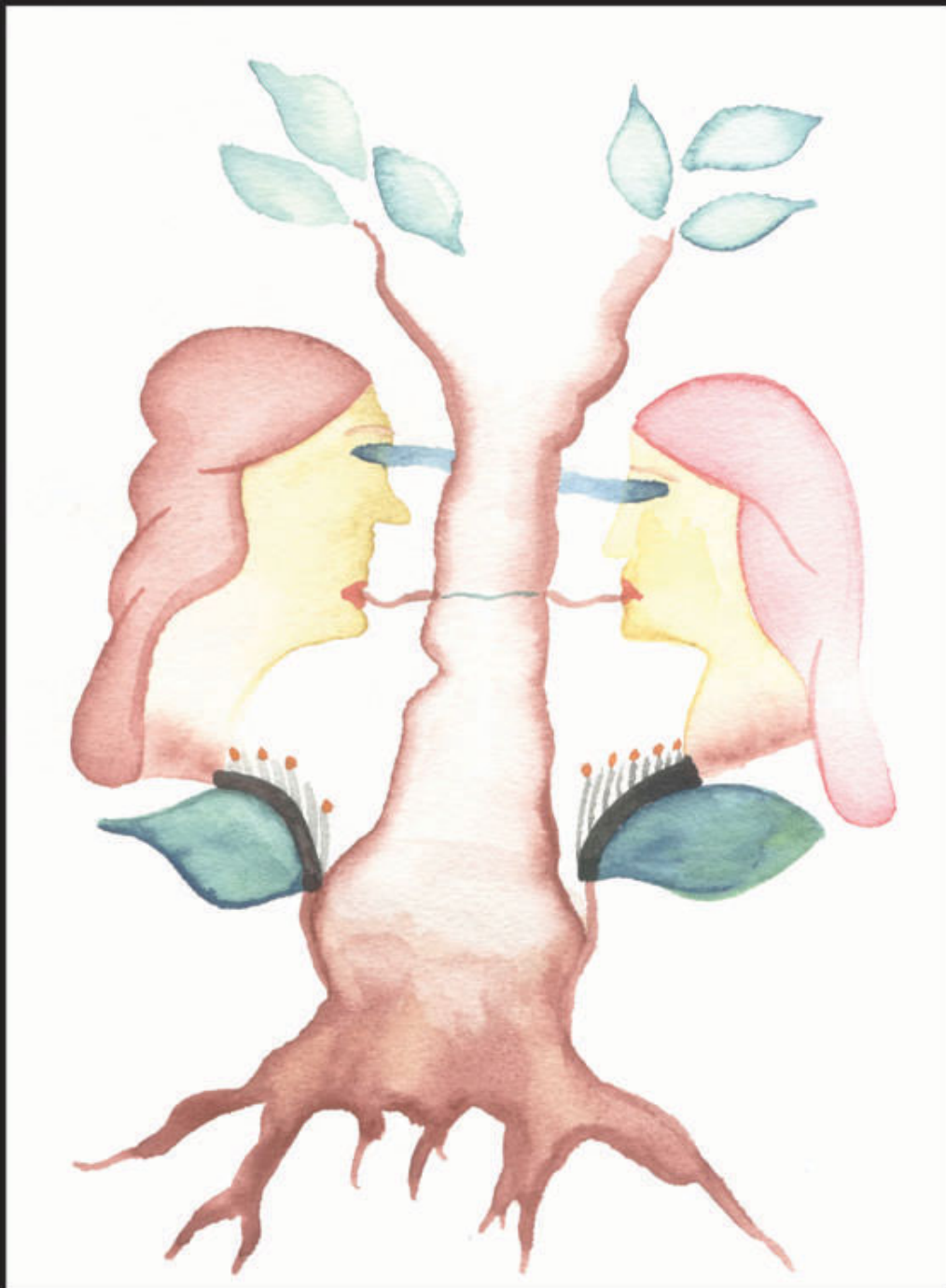


**Ilona Sabine Federenko**

**Einfluss genetischer Faktoren auf die endokrine,  
kardiovaskuläre und psychologische Stressreaktion.**

**Eine Zwillingsstudie.**



**Cuvillier Verlag Göttingen**

# **Einfluss genetischer Faktoren auf die endokrine, kardiovaskuläre und psychologische Stressreaktion. Eine Zwillingsstudie.**



Dissertation zur Erlangung der naturwissenschaftlichen Doktorwürde  
durch den Fachbereich I der Universität Trier

Betreuer:

Prof. Dr. D.H. Hellhammer

Dr. S. Wüst

vorgelegt von Ilona Sabine Federenko

Trier, im Januar 2003

### **Bibliografische Information Der Deutschen Bibliothek**

Die Deutsche Bibliothek verzeichnet diese Publikation in der Deutschen Nationalbibliografie; detaillierte bibliografische Daten sind im Internet über <http://dnb.ddb.de> abrufbar.

1. Aufl. - Göttingen : Cuvillier, 2003

Zugl.: Trier, Univ., Diss., 2003

ISBN 3-89873-757-8

Tag der Disputation: 29. April 2003

© CUVILLIER VERLAG, Göttingen 2003

Nonnenstieg 8, 37075 Göttingen

Telefon: 0551-54724-0

Telefax: 0551-54724-21

[www.cuvillier.de](http://www.cuvillier.de)

Alle Rechte vorbehalten. Ohne ausdrückliche Genehmigung des Verlages ist es nicht gestattet, das Buch oder Teile daraus auf fotomechanischem Weg (Fotokopie, Mikrokopie) zu vervielfältigen.

1. Auflage, 2003

Gedruckt auf säurefreiem Papier

ISBN 3-89873-757-8

## Danksagung

Eine so umfangreiche Arbeit wie die hier vorliegende kann nur durch die Unterstützung zahlreicher Personen realisiert werden, bei denen ich mich hiermit herzlich bedanken möchte.

Insbesondere gilt mein Dank Dr. Stefan Wüst, der als Projektleiter die Durchführung dieser Arbeit erst möglich machte. Die vielen konstruktiven Anregungen und wissenschaftlichen Auseinandersetzungen während der Durchführung, Auswertung und Erstellung dieser Arbeit waren mir eine wertvolle Hilfe; dabei kamen jedoch der Spaß und die angenehme Arbeitsatmosphäre nicht zu kurz. Bei Prof. Dr. Hellhammer bedanke ich mich ferner herzlich für die vielen kritischen Anregungen, die oft einen neuen Blickwinkel auf die Datenlage ermöglichten.

Mit dem Beginn der hier vorliegenden Arbeit wurde ich als Promotionsstipendiatin des Evangelischen Studienwerks aufgenommen. Für die finanzielle Förderung möchte ich mich herzlich bedanken; darüber hinaus werde ich die Zeit in Villigst aufgrund der vielen persönlichen Bereicherungen, die ich dort erfahren konnte, und der Freundschaften, die ich dort schließen konnte, in guter Erinnerung behalten.

Mein Dank für die stets äußerst zuverlässige und engagierte Mitarbeit bei der Durchführung der Untersuchung gilt Sonja Entringer, Robert Kumsta, Dr. Mitsue Nagamine, Christine Phillipsen, Dipl.-Psych. Marco Timmerhinrich, Alexander Uhde und Tanja Wießmann.

Für die kompetente ärztliche Betreuung der Studie bedanke ich mich herzlich bei Monika Rendenbach und Irmgard Layes. Ein besonderes Dankeschön gilt meinen Freundinnen Dr. Astrid Schmidt-Reinwald und Amrei Untiedt, die oftmals sehr kurzfristig eingesprungen sind, um die ärztliche Betreuung der Studie zu gewährleisten, und von deren medizinischem Wissen ich sehr profitieren konnte. Renate Engel, Annemie Fritzen, Gaby Marmann, Irtraud Reinert, Nicole Reinert und Ingrid Rummel-Frühauf gilt mein Dank für die sorgfältige Durchführung der Probenbestimmungen.

Viel moralische und fachliche Unterstützung erhielt ich während der Durchführung der Studie und der Erstellung des Manuskriptes von meinen Freunden und Kollegen Dr. Andrea Gierens, Dipl.-Psych. Judith Heße, Dr. Brigitte Kudielka, Dipl.-Psych. Katrin Matzen, Dipl.-Psych. Iris Schmidt, Dipl.-Psych. Wolff Schlotz, Dr. Nicole Schommer, Dipl.-Biol. Juliane Sticken, Dr. Dieter Wagner und Dipl.-Psych. Katja Wingefeld. Für die stets angenehme Arbeitsatmosphäre gilt meinen beiden „Bürokolleginnen“ Dr. Kristin von Auer und Dipl.-Psych. Margarete Rieger ein herzliches Dankeschön.

Bedanken möchte ich mich auch bei meinen Eltern für die viele Unterstützung auf dem Weg bis hierher.

Ein ganz besonders großes Dankeschön gilt meinem Mann Ingo für alle Hilfe, Geduld und Rücksichtnahme, insbesondere während der schwierigeren Phasen dieser Arbeit.

*Das Bild auf der Titelseite wurde von Andreas Bromberg eigens für diese Arbeit erstellt. Vielen Dank dafür.*

# Inhaltsverzeichnis

Danksagung .....	i
Inhaltsverzeichnis.....	ii
Abbildungsverzeichnis.....	vii
Quellenverzeichnis der Abbildungen .....	x
Tabellenverzeichnis.....	xi
Abkürzungsverzeichnis.....	xiii
<b>1 Einleitung .....</b>	<b>1</b>
<b>2 Grundlagen .....</b>	<b>3</b>
<b>2.1 Stress: Definitionen und Modellvorstellungen .....</b>	<b>3</b>
2.1.1 Definitionsansätze und definitorische Probleme.....	3
2.1.2 Die Entwicklung des Stresskonzeptes aus biologischer Sicht .....	4
<b>2.2 Endokrinologische Grundlagen.....</b>	<b>5</b>
2.2.1 Aufbau der Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrindenachse .....	5
2.2.1.1 Der Hypothalamus .....	5
2.2.1.2 Die Hypophyse .....	6
2.2.1.3 Die Nebenniere.....	7
2.2.1.4 Physiologische Effekte von Cortisol .....	8
2.2.2 Regulation der Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrindenachse .....	10
2.2.2.1 Nervale und humorale Regulation.....	11
2.2.2.2 Regulation durch Feedbackschleifen .....	11
2.2.2.3 Circadiane Rhythmik.....	13
2.2.2.4 Beurteilung der basalen HHNA-Aktivität .....	14
2.2.3 Die Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrindenachse unter stimulierten Bedingungen .....	15
2.2.3.1 Stimulation der HHNA durch physische Belastung.....	15
2.2.3.2 Modulation der HHNA durch pharmakologische Provokationstests.....	16
2.2.3.2.1 Der ACTH <sub>1-24</sub> -Test .....	17
2.2.3.2.2 Der Dexamethason-Suppressionstest.....	17
2.2.3.3 Stimulation der HHNA durch psychische Belastung.....	18
2.2.3.4 Modulation der HHNA durch chronische psychische Belastung .....	19
2.2.3.5 Die Modulation der HHNA durch wiederholte psychische Belastung.....	21
2.2.3.5.1 Tierexperimentelle Befunde .....	21
2.2.3.5.2 Überlegungen zur Übertragbarkeit tierexperimenteller Befunde auf den Menschen.....	26
2.2.3.5.3 Humanexperimentelle Befunde.....	26
2.2.4 Intervenierende Variablen der Aktivität der Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrindenachse .....	30
2.2.4.1 Lebensalter.....	31
2.2.4.2 Geschlecht .....	31
2.2.4.3 Sexualsteroiden und Zyklusphase .....	32
2.2.4.4 Nikotin .....	32
2.2.4.5 Körperzusammensetzung .....	33
2.2.4.6 Geburtsgewicht und Schwangerschaftsdauer .....	33
2.2.4.7 Psychologische Konzepte.....	34

<b>2.3</b>	<b>Kardiovaskuläre Grundlagen .....</b>	<b>35</b>
2.3.1	Aufbau und Aufgaben des kardiovaskulären Systems .....	35
2.3.2	Die Herzfunktion .....	36
2.3.2.1	Herzaktion .....	37
2.3.2.2	Erregungsleitungssystem.....	37
2.3.2.3	Nervale Beeinflussung der Herzaktion .....	37
2.3.2.4	Parameter der Herzarbeit: die Herzrate .....	38
2.3.3	Der Blutdruck.....	39
2.3.3.1	Zur Physiologie des Blutdrucks.....	39
2.3.3.2	Regulation des Blutdrucks .....	40
2.3.3.2.1	Kurzfristige Mechanismen.....	40
2.3.3.2.2	Mittelfristige Mechanismen .....	40
2.3.3.2.3	Langfristige Mechanismen .....	41
2.3.3.3	Gesamtkontrolle der Kreislaufregulation .....	41
2.3.4	Herzrate und Blutdruck unter einmaliger und wiederholter Belastung .....	42
2.3.5	Intervenierende Variablen der kardiovaskulären Aktivität.....	45
2.3.5.1	Lebensalter.....	45
2.3.5.2	Geschlecht .....	46
2.3.5.3	Sexualsteroidoide und Zyklusphase .....	46
2.3.5.4	Nikotin .....	47
2.3.5.5	Körperzusammensetzung .....	47
2.3.5.6	Geburtsgewicht.....	48
2.3.5.7	Psychologische Konzepte.....	48
<b>2.4</b>	<b>Genetische Grundlagen .....</b>	<b>50</b>
2.4.1	Die Untersuchung genetischer Einflüsse auf komplexe Merkmale .....	51
2.4.1.1	Tierexperimentelle Ansätze .....	51
2.4.1.2	Humanexperimentelle Ansätze .....	51
2.4.2	Die Zwillingsmethode in der humangenetischen Forschung .....	52
2.4.2.1	Mechanismen der Zwillingsentstehung .....	53
2.4.2.1.1	Zygotität.....	53
2.4.2.1.2	Häufigkeit von Zwillingsgeburten .....	53
2.4.2.2	Diagnose der Zygotität.....	54
2.4.2.3	Prinzip der Zwillingsmethode .....	55
2.4.2.3.1	Zwillingsdesigns .....	55
2.4.2.3.2	Grenzen der Zwillingsforschung.....	56
2.4.2.3.3	Erblichkeit.....	58
2.4.3	Zwillingsstudien .....	59
2.4.3.1	Zwillingsstudien zur Erblichkeit der Hormone der HHNA.....	60
2.4.3.2	Zwillingsstudien zur Erblichkeit der Herzrate und des Blutdrucks.....	65
2.4.3.3	Zwillingsstudien zur Erblichkeit der psychologischen Stressreaktion .....	71
<b>3</b>	<b>Herleitung der Hauptfragestellungen.....</b>	<b>73</b>

<b>4</b>	<b>Methoden .....</b>	<b>79</b>
<b>4.1</b>	<b>Probanden.....</b>	<b>79</b>
<b>4.2</b>	<b>Untersuchungsverfahren .....</b>	<b>80</b>
4.2.1	Allgemeine Versuchsbedingungen.....	80
4.2.2	Provokationsverfahren.....	81
4.2.2.1	Der ACTH <sub>1-24</sub> -Test zur Beurteilung adrenaler Sensitivität und Kapazität .....	81
4.2.2.2	Der Dexamethason-Suppressionstest zur Beurteilung der Feedback-Sensitivität ...	82
4.2.2.3	Psychosoziale Stimulation durch den Trierer Sozialstress Test (TSST) .....	83
4.2.3	Indikatoren basaler HHNA-Aktivität.....	85
4.2.3.1	Aufwachreaktion .....	85
4.2.3.2	Tageskurzprofil .....	85
4.2.4	Erhebung situativer psychologischer Parameter .....	85
4.2.4.1	Der Mehrdimensionale Befindlichkeitsfragebogen .....	85
4.2.4.2	Messung der Zustandsangst.....	86
4.2.5	Erhebung überdauernder psychologischer Parameter .....	87
4.2.5.1	Trierer Inventar zur Erfassung von chronischem Stress.....	87
4.2.5.2	Perceived Stress Scale.....	88
4.2.5.3	Messinstrument zur Erfassung der Stressanfälligkeit.....	88
4.2.5.4	Interaktions-Angst-Fragebogen.....	89
4.2.5.5	Allgemeine Depressionsskala.....	90
4.2.5.6	Rosenberg Self-Esteem Skala.....	90
4.2.5.7	Frankfurter Selbstkonzeptskalen.....	91
4.2.5.8	Freiburger Persönlichkeitsinventar.....	92
4.2.6	Messung der Körperzusammensetzung.....	93
<b>4.3</b>	<b>Analyseverfahren.....</b>	<b>93</b>
4.3.1	Bestimmung der endokrinen Parameter.....	93
4.3.1.1	Freies Cortisol im Saliva .....	93
4.3.1.2	Gesamtcortisol im Plasma .....	94
4.3.1.3	Adrenocorticotropes Hormon (ACTH) im Plasma.....	95
4.3.1.4	Corticosteroid-bindendes Globulin (CBG) im Serum .....	95
4.3.1.5	Dexamethason im Plasma .....	96
4.3.2	Bestimmung der kardiovaskulären Parameter .....	96
4.3.2.1	Herzrate.....	96
4.3.2.2	Blutdruck .....	96
4.3.3	Zygositätsdiagnostik .....	97
<b>4.4</b>	<b>Statistische Methoden.....</b>	<b>98</b>
4.4.1	Datenaggregation .....	98
4.4.1.1	Flächen- und Anstiegsmaße .....	98
4.4.1.2	Responsekriterium.....	99
4.4.1.3	Kennwert für Habituationsneigung .....	99
4.4.2	Testung von Zusammenhangs- und Unterschiedshypothesen.....	101
4.4.2.1	Varianzanalysen und t-Tests .....	101
4.4.2.2	Effektstärken und Teststärken .....	101
4.4.2.3	Nonparametrische Verfahren.....	102
4.4.2.4	Korrelation und Regression .....	102



4.4.3	Untersuchung der Erbllichkeit.....	103
4.4.3.1	Strukturgleichungsmodelle.....	103
4.4.3.2	Intrapaarkorrelationen und Heritabilitätsschätzungen .....	104
<b>5</b>	<b>Ergebnisse .....</b>	<b>106</b>
<b>5.1</b>	<b>Stichprobenbeschreibung .....</b>	<b>106</b>
<b>5.2</b>	<b>Endokrine, kardiovaskuläre und psychometrische (Re-)Aktivität.....</b>	<b>107</b>
5.2.1	Der ACTH <sub>1-24</sub> -Test .....	107
5.2.1.1	Freies und Gesamtcortisol .....	107
5.2.1.2	Einfluss von CBG.....	108
5.2.1.3	Subjektive Befindlichkeit .....	109
5.2.2	Der Trierer Sozialstress Test .....	110
5.2.2.1	Freies Cortisol, Gesamtcortisol und ACTH .....	110
5.2.2.2	Einfluss von CBG.....	113
5.2.2.3	Kardiovaskuläre Reaktivität .....	114
5.2.2.4	Subjektive Befindlichkeit .....	116
5.2.3	Aufwachreaktionen und Tageskurzprofile .....	118
5.2.3.1	Freies Cortisol .....	118
5.2.3.2	Dexamethason-Restkonzentration und ACTH-Spiegel .....	120
<b>5.3</b>	<b>Zusammenhänge zwischen den Untersuchungen .....</b>	<b>122</b>
5.3.1	Zusammenhänge zwischen den endokrinen Variablen .....	122
5.3.1.1	ACTH <sub>1-24</sub> -Test und TSST .....	123
5.3.1.2	ACTH <sub>1-24</sub> -Test und Aufwachreaktion sowie Tageskurzprofil (basal und nach Dexamethasongabe) .....	125
5.3.1.3	TSST und Aufwachreaktion sowie Tageskurzprofil (basal und nach Dexamethason) .....	127
5.3.1.4	Zusammenhänge zwischen basaler und durch Dexamethason supprimierter Aufwachreaktion sowie Tageskurzprofil .....	128
5.3.2	Zusammenhänge zwischen endokrinen und kardiovaskulären Maßen .....	128
5.3.3	Zusammenhänge der endokrinen und kardiovaskulären Maße zu den überdauernden psychologischen Parametern.....	129
5.3.3.1	Der ACTH <sub>1-24</sub> -Test .....	129
5.3.3.2	Der TSST .....	129
5.3.3.3	Aufwachreaktion und Tageskurzprofil .....	130
<b>5.4</b>	<b>Mögliche Moderatorvariablen .....</b>	<b>131</b>
5.4.1	Lebensalter.....	131
5.4.2	Habituellem Nikotinkonsum .....	133
5.4.3	Körperzusammensetzung .....	134
5.4.4	Geburtsgewicht und Schwangerschaftsdauer .....	135
<b>5.5</b>	<b>Habituation der Stressreaktion.....</b>	<b>136</b>
5.5.1	Die Darstellung der Habituationsneigung .....	136
5.5.2	Einfluss der Habituationsneigung auf die endokrinen Parameter .....	140
5.5.2.1	Der Einfluss der Habituationsneigung auf den ACTH <sub>1-24</sub> -Test.....	140



5.5.2.2	Der Einfluss der Habituationsneigung auf den TSST .....	141
5.5.2.3	Einfluss der Habituationsneigung auf den Dexamethason-Suppressionstest.....	143
5.5.3	Einfluss der Habituationsneigung auf die kardiovaskulären Parameter .....	143
5.5.4	Zusammenhang der Habituationsneigung mit psychologischen Variablen .....	145
<b>5.6</b>	<b>Erblichkeit der untersuchten Merkmale .....</b>	<b>146</b>
5.6.1	Die Erblichkeit der endokrinen Maße .....	146
5.6.1.1	Der ACTH <sub>1-24</sub> -Test .....	146
5.6.1.2	Der TSST .....	149
5.6.1.3	CBG .....	152
5.6.1.4	Aufwachreaktion und Tageskurzprofil unter basalen Bedingungen .....	153
5.6.1.4.1	Intrapaarkorrelationen und Heritabilitätsschätzungen .....	154
5.6.1.4.2	Zwei Studien: Auswertung der Erblichkeiten mittels Strukturgleichungsmodellen ..	156
5.6.1.4.2.1	Stichprobe .....	156
5.6.1.4.2.2	Erblichkeit.....	157
5.6.1.5	Der Dexamethason-Suppressionstest.....	159
5.6.2	Die Erblichkeit der kardiovaskulären Maße .....	162
5.6.3	Die Erblichkeit des psychometrisch erhobenen Stresses .....	165
5.6.3.1	Intrapaarkorrelationen und Heritabilitätsschätzungen .....	165
5.6.3.2	Drei Studien: Auswertung der Erblichkeiten mittels Strukturgleichungsmodellen ...	166
5.6.3.2.1	Stichprobe .....	166
5.6.3.2.2	Erblichkeit.....	166
<b>5.7</b>	<b>Zusammenfassung der Ergebnisse.....</b>	<b>169</b>
5.7.1	Überprüfung der formulierten Fragestellungen und Hypothesen .....	169
5.7.2	Sonstige Befunde .....	173
<b>6</b>	<b>Diskussion .....</b>	<b>175</b>
<b>6.1</b>	<b>Inhaltliche Diskussion.....</b>	<b>175</b>
6.1.1	Endokrine und kardiovaskuläre Aktivität und Reaktivität .....	175
6.1.2	Zusammenhänge zwischen den Untersuchungen .....	179
6.1.3	Moderatorvariablen.....	182
6.1.4	Habituation der Stressreaktion.....	184
6.1.5	Genetische Befunde .....	190
<b>6.2</b>	<b>Methodenkritische Diskussion .....</b>	<b>198</b>
<b>6.3</b>	<b>Ausblick .....</b>	<b>200</b>
<b>7</b>	<b>Literatur.....</b>	<b>202</b>

## Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1:	Der Hypothalamus. Links: Lage und Struktur; rechts: Nuclei .....	5
Abbildung 2:	An der hypothalamischen Regulation der Hypophyse beteiligte Funktions- elemente .....	6
Abbildung 3:	Lage und Struktur der Nebenniere .....	7
Abbildung 4:	Schematische Darstellung der Wirkmechanismen des Glucocorticoidrezeptors ...	9
Abbildung 5:	Physiologische Glucocorticoid- und Mineralocorticoidwirkungen auf den menschlichen Organismus .....	10
Abbildung 6:	Regulation der HHNA unter Berücksichtigung der modulierenden Substanzen ..	11
Abbildung 7:	Vereinfachte Darstellung der Feedbackschleifen der HHNA.....	12
Abbildung 8:	Tageszeitabhängige Cortisol-, ACTH-, und CRH-Produktion.....	13
Abbildung 9:	Das kardiovaskuläre System .....	36
Abbildung 10:	Zusammenfassende Darstellung des Ablaufs des ACTH <sub>1-24</sub> -Tests zur Beurteilung adrener Sensitivität und Kapazität .....	82
Abbildung 11:	Zusammenfassende Darstellung des Ablaufs des TSST .....	84
Abbildung 12:	AUC zu den drei TSST-Expositionen: Schematische Darstellung der Ermittlung der Habituationsneigung.....	100
Abbildung 13:	AUC-Grenzwerte zur Unterscheidung von Habituierten, Sensitivierten und Intermediären .....	100
Abbildung 14:	Verlauf des freien Cortisols und des Gesamtcortisols nach Stimulation mit 1 µg und 250 µg ACTH <sub>1-24</sub> in der Gesamtgruppe .....	108
Abbildung 15:	Verlauf des freien Cortisols und des Gesamtcortisols im ACTH <sub>1-24</sub> -Test bei Probanden mit hohen und niedrigen CBG-Werten .....	109
Abbildung 16:	Subjektive Einschätzung der Stimmung, Wachheit und Ruhe vor Stimulation mit 1 µg ACTH <sub>1-24</sub> und nach Stimulation mit 250 µg ACTH <sub>1-24</sub> durch den MDBF in der Gesamtgruppe.....	110
Abbildung 17:	Verlauf des freien Cortisols, des Gesamtcortisols und des ACTHs bei dreimaliger psychosozialer Stimulation mit dem TSST in der Gesamtgruppe ...	110
Abbildung 18:	Verlauf der Gesamtcortisolspiegel im Plasma im über die drei Expositionen gemittelten TSST bei Probanden mit hohen und niedrigen CBG-Werten.....	114
Abbildung 19:	Verlauf der Herzrate sowie des systolischen und diastolischen Blutdrucks bei dreimaliger psychosozialer Stimulation mit dem TSST in der Gesamtgruppe ...	115
Abbildung 20:	Subjektive Einschätzung der Stimmung, Wachheit und Ruhe vor Stimulation mit 1 µg ACTH <sub>1-24</sub> und nach Stimulation mit 250 µg ACTH <sub>1-24</sub> durch den MDBF .....	117
Abbildung 21:	Zustandsangst (STAI-state) vor und nach den drei TSST-Expositionen .....	117
Abbildung 22:	Aufwachreaktionen und Tageskurzprofile unter nicht stimulierten Bedingungen an vier Wochentagen und einmalig nach Gabe von Dexamethason .....	118
Abbildung 23:	Zusammenhang zwischen den freien Cortisolspiegeln und dem Dexamethason bzw. dem ACTH .....	120
Abbildung 24:	Aufwachreaktion und Tageskurzprofil nach Dexamethasongabe bei Probanden mit hohen und niedrigen ACTH-Werten am Morgen des Untersuchungstages .....	122

Abbildung 25: Verlauf der freien und der Gesamtcortisolspiegel im ACTH <sub>1-24</sub> -Test bei High und Low Respondern im Sensitivitätstest .....	124
Abbildung 26: Verlauf der freien und der Gesamtcortisolspiegel im über die drei Untersuchungstage gemittelten TSST bei High und Low Respondern im 1 µg ACTH <sub>1-24</sub> -Test.....	125
Abbildung 27: Verlauf der Freien Cortisolspiegel in der Aufwachreaktion und im Tageskurzprofil nach Dexamethasongabe bei High und Low Respondern im 1 µg ACTH <sub>1-24</sub> -Test.....	126
Abbildung 28: Verlauf der freien Cortisolspiegel im Tageskurzprofil bei High und Low Respondern .....	127
Abbildung 29: Der Einfluss des Lebensalters auf den Verlauf des freien und des Gesamtcortisols im ACTH <sub>1-24</sub> -Test .....	132
Abbildung 30: Reaktion des freien Cortisols, des Gesamtcortisols und des ACTHs auf Stimulation mit dem TSST (gemittelt über die drei Expositionen) bei Rauchern und Nichtrauchern.....	133
Abbildung 31: Aufwachreaktion und Tageskurzprofil nach Gabe von 0.5 mg Dexamethason am Vorabend bei Rauchern und Nichtrauchern.....	134
Abbildung 32: Reaktion des systolischen und des diastolischen Blutdrucks auf Stimulation mit dem TSST (gemittelt über die drei Expositionen) bei Personen mit hohem und niedrigem BMI .....	135
Abbildung 33: Der Einfluss der Schwangerschaftsdauer auf den Verlauf der freien Cortisolspiegel im ACTH <sub>1-24</sub> -Test.....	136
Abbildung 34: Verlauf des freien Cortisols im Speichel getrennt nach Habituierten, Sensitivierern und Intermediären nach dreifacher Stimulation mit dem TSST ..	137
Abbildung 35: Verlauf des Gesamtcortisols im Plasma und des ACTHs im Plasma getrennt nach Habituierten, Sensitivierern und Intermediären nach dreifacher Stimulation mit dem TSST .....	138
Abbildung 36: Herzratenverlauf getrennt nach Habituierten, Sensitivierern und Intermediären nach dreifacher Stimulation mit dem TSST .....	140
Abbildung 37: Verlauf der freien Cortisolspiegel und des Gesamtcortisols im ACTH <sub>1-24</sub> -Test in Abhängigkeit von der Habituationsneigung.....	141
Abbildung 38: Verlauf der freien Cortisolspiegel und des Gesamtcortisols im TSST 1 in Abhängigkeit von der Habituationsneigung .....	142
Abbildung 39: Zusammenhang zwischen der freien Cortisolreaktion (AUC) im TSST 1 und der Habituationsneigung .....	142
Abbildung 40: Verlauf der freien Cortisolspiegel in der Aufwachreaktion und im Tageskurzprofil nach Dexamethasongabe in Abhängigkeit von der Habituationsneigung .	143
Abbildung 41: Reaktivität des systolischen und des diastolischen Blutdrucks in Abhängigkeit von der Habituationsneigung.....	144
Abbildung 42: Veränderung der Zustandsangst durch die dreimalige TSST-Exposition bei Habituierten, Sensitivierern und Intermediären.....	145
Abbildung 43: Intrapaar Korrelationen bei monozygoten und dizygoten Zwillingspaaren bezüglich der Gesamtfreisetzung (AUC) und des Anstiegs (PEAK) von freiem Cortisol und Gesamtcortisol nach Stimulation mit 1 µg und 250 µg ACTH <sub>1-24</sub> ...	148
Abbildung 44: Intrapaar Korrelationen der Einzelwerte im freien Cortisol und im Gesamtcortisol des ACTH <sub>1-24</sub> -Tests bei monozygoten und dizygoten Zwillingspaaren ..	148

Abbildung 45: Intraparkorrelationen bei monozygoten und dizygoten Zwillingspaaren bezüglich der Gesamtfreisetzung (AUC) von freiem Cortisol, Gesamtcortisol und im ACTH in den drei TSST-Expositionen und gemittelt über die drei Expositionen .....	150
Abbildung 46: Intraparkorrelationen bei monozygoten und dizygoten Zwillingspaaren bezüglich des Anstiegsmaßes (PEAK) von freiem Cortisol, Gesamtcortisol und im ACTH in den drei TSST-Expositionen und gemittelt über die drei Expositionen .....	151
Abbildung 47: Intraparkorrelationen der Einzelwerte im freien Cortisol in TSST 1, TSST 2 und TSST 3 bei monozygoten und dizygoten Zwillingspaaren.....	151
Abbildung 48: Intraparkorrelationen der Einzelwerte im freien Cortisol, Gesamtcortisol und im ACTH bei monozygoten und dizygoten Zwillingspaaren .....	152
Abbildung 49: Verlauf des freien Cortisols und des Gesamtcortisols gemittelt über alle drei TSST-Expositionen. Zu den einzelnen Messzeitpunkten aufgedeckte signifikante Intraparkorrelationen der monozygoten Zwillingspaare wurden entsprechend markiert.....	152
Abbildung 50: Intraparkorrelationen der monozygoten und dizygoten Zwillingspaare für die vier Aufwachreaktionen (AUC, MInc). .....	154
Abbildung 51: Intraparkorrelationen der monozygoten und dizygoten Zwillingspaare für die vier Tageskurzprofile (SUMM, DIFF) .....	155
Abbildung 52: Intraparkorrelationen der Einzelwerte im freien Cortisol der Aufwachreaktion und des Tageskurzprofils, gemittelt über die vier Untersuchungstage .....	156
Abbildung 53: Intraparkorrelationen bei monozygoten und dizygoten Zwillingspaaren bezüglich der Gesamt- und Anstiegsmaße in der Aufwachreaktion (AUC, MInc) und im Tageskurzprofil (SUMM, DIFF) nach Dexamethasongabe. ....	160
Abbildung 54: Intraparkorrelationen der Einzelwerte im freien Cortisol der Aufwachreaktion und des Tageskurzprofils nach Dexamethasongabe. ....	161
Abbildung 55: Intraparkorrelationen bei monozygoten und dizygoten Zwillingspaaren im Dexamethason-Suppressionstest.....	162
Abbildung 56: Intraparkorrelationen bei monozygoten und dizygoten Zwillingspaaren bezüglich des Gesamtmaßes (AUC) für die Herzrate, den systolischen und den diastolischen Blutdruck in den drei TSST-Expositionen und gemittelt über die drei Expositionen.....	163
Abbildung 57: Intraparkorrelationen bei monozygoten und dizygoten Zwillingspaaren bezüglich des Anstiegsmaßes (Inc <sub>Stehen</sub> ) für die Herzrate, den systolischen und den diastolischen Blutdruck in den drei TSST-Expositionen und gemittelt über die drei Expositionen.....	164
Abbildung 58: Intraparkorrelationen der einzelnen Untersuchungsabschnitte in der Herzratenreaktion von TSST 1, TSST 2 und TSST 3 bei monozygoten und dizygoten Zwillingspaaren. ....	164
Abbildung 59: Intraparkorrelationen der einzelnen Untersuchungsabschnitte in der Herzratenreaktion, im systolischen und im diastolischen Blutdruck bei monozygoten und dizygoten Zwillingspaaren gemittelt über die drei TSST-Expositionen. ....	165

## Quellenverzeichnis der Abbildungen

- Abbildung 1: Aus: Kupfermann, I. (1991). Hypothalamus and Limbic System: Peptidergic Neurons, Homeostasis, and Emotional Behavior. In E. R. Kandel & J. H. Schwartz & T. M. Jessell (Eds.), *Principles of Neural Science* (3 ed., p. 738). Norwalk, CT: Appleton & Lange. (Adaptierte Version aus: Nieuwenhuys, R., Voogd, J. & van Huijzen, Chr. (1981). *The Human Central Nervous System: A Synopsis and Atlas*, 2 rev. ed. (pp. 17, 297). Berlin: Springer.)  
Genehmigter Nachdruck: The McGraw Hill Companies, Springer Verlag.
- Abbildung 2: Aus: Kupfermann, I. (1991). Hypothalamus and Limbic System: Peptidergic Neurons, Homeostasis, and Emotional Behavior. In E. R. Kandel & J. H. Schwartz & T. M. Jessell (Eds.), *Principles of Neural Science* (3 ed., p. 741). Norwalk, CT: Appleton & Lange.  
Genehmigter Nachdruck: The McGraw Hill Companies.
- Abbildung 3: Aus: Kaplan, N. M. (1988). The Adrenal Glands. In J. E. Griffin & S. R. Ojeda (Eds.), *Textbook of Endocrine Physiology* (p. 246). Oxford: Oxford University Press. (Teilweise adaptierte Version aus: Guyton, A.C. (1986). *Textbook of Medical Physiology* (7 ed., p. 909). Philadelphia: Saunders.)  
Genehmigter Nachdruck: Oxford University Press, Elsevier Science.
- Abbildung 4: Aus: Reichardt, H. M. & Schütz, G. (1998). Glucocorticoid signalling--multiple variations of a common theme. *Mol Cell Endocrinol*, 146(1-2), p. 3.  
Genehmigter Nachdruck: Elsevier Science.
- Abbildung 5: Aus: Hatz, H. J. (1998). *Glucocorticoide. Immunologische Grundlagen, Pharmakologie und Therapierichtlinien* (p. 76). Stuttgart: Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft.  
Genehmigter Nachdruck: Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH.
- Abbildung 6: Aus: Kirschbaum, C. & Hellhammer, D. H. (1999). Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrindenachse. In C. Kirschbaum & D. Hellhammer (Eds.), *Enzyklopädie der Psychologie. Psychoendokrinologie und Psychoimmunologie* (Vol. 3, p. 92). Göttingen: Hogrefe.  
Genehmigter Nachdruck: Hogrefe-Verlag.
- Abbildung 7: Aus: Darlington, D. N. & Dallman, M. F. (1990). Feedback Control in Endocrine Systems. In K. L. Becker (Ed.), *Principles and Practice of Endocrinology and Metabolism* (p. 40). Philadelphia: Lippincott.  
Genehmigter Nachdruck: Lippincott Williams & Wilkins.
- Abbildung 8: Aus: Hatz, H. J. (1998). *Glucocorticoide. Immunologische Grundlagen, Pharmakologie und Therapierichtlinien* (p. 119). Stuttgart: Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft.  
Genehmigter Nachdruck: Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH.
- Abbildung 9: Aus: Schandry, R. (1998). *Lehrbuch Psychophysiologie. Körperliche Indikatoren psychischen Geschehens* (p. 124). Weinheim: Beltz.  
Genehmigter Nachdruck: Verlagsgruppe Beltz.

## Tabellenverzeichnis

Tabelle 1:	Indices für die Gesamtfreisetzung und den Anstieg der erhobenen kardiovaskulären und endokrinen Maße in den einzelnen Untersuchungen .....	99
Tabelle 2:	Einfaktorielle Varianzanalysen mit Messwiederholung auf dem Faktor „Probe“ für die Reaktion des freien Cortisols, des Gesamtcortisols und des ACTHs in den drei psychosozialen Belastungssituationen .....	111
Tabelle 3:	Zweifaktorielle Varianzanalysen mit Messwiederholung auf beiden Faktoren (Tag x Probe) für die Reaktion des freien Cortisols, des Gesamtcortisols und des ACTHs in allen drei psychosozialen Belastungssituationen (Haupteffekt Tag) .....	112
Tabelle 4:	Einfaktorielle Varianzanalysen mit Messwiederholung für die Reaktion des freien Cortisols im Speichel, des Gesamtcortisols und des ACTHs in allen drei psychosozialen Belastungssituationen (Haupteffekt Zeit) .....	114
Tabelle 5:	Einfaktorielle Varianzanalysen mit Messwiederholung für den Verlauf des freien Cortisols im Speichel an allen vier Untersuchungstagen (Haupteffekt Probe) .....	118
Tabelle 6:	Spearman-Rangkorrelationen zwischen den über die drei TSST gemittelten AUCs im freien Cortisol, Gesamtcortisol und im ACTH sowie einzelnen Skalen von RSE, FSKN, FPI und IAF .....	130
Tabelle 7:	Intrapaar-Korrelationskoeffizienten und Erblichkeitsschätzungen für das Gesamtmaß AUC im freien und im Gesamtcortisol des ACTH <sub>1-24</sub> -Tests .....	147
Tabelle 8:	Intrapaar-Korrelationskoeffizienten und Erblichkeitsschätzungen für das Anstiegsmaß PEAK im freien und im Gesamtcortisol des ACTH <sub>1-24</sub> -Tests .....	147
Tabelle 9:	Intrapaar-Korrelationskoeffizienten und Erblichkeitsschätzungen für das Gesamtmaß AUC im freien Cortisol, im Gesamtcortisol und im ACTH in den drei Einzelexpositionen, gemittelt über alle Tage und bezüglich der Habituationsneigung .....	149
Tabelle 10:	Intrapaar-Korrelationskoeffizienten und Erblichkeitsschätzungen für das Anstiegsmaß PEAK im freien Cortisol, im Gesamtcortisol und im ACTH für die drei TSST-Expositionen und gemittelt über alle Tage .....	150
Tabelle 11:	Intrapaar-Korrelationskoeffizienten und Erblichkeitsschätzungen für das CBG an den vier Untersuchungstagen und gemittelt über die TSST-Expositionen sowie gemittelt über alle vier Untersuchungstage .....	153
Tabelle 12:	Intrapaar-Korrelationskoeffizienten und Erblichkeitsschätzungen für die Aufwachreaktion an vier Untersuchungstagen .....	154
Tabelle 13:	Intrapaar-Korrelationskoeffizienten und Erblichkeitsschätzungen für das Tageskurzprofil an vier Untersuchungstagen .....	155
Tabelle 14:	Parameterschätzungen für das Gesamt- und Anstiegsmaß der Aufwachreaktion .....	157
Tabelle 15:	Parameterschätzungen für das Gesamt- und Anstiegsmaß des Tageskurzprofils .....	158
Tabelle 16:	Parameterschätzungen für die einzelnen Messzeitpunkte in der Aufwachreaktion und im Tageskurzprofil .....	159
Tabelle 17:	Intrapaar-Korrelationskoeffizienten und Erblichkeitsschätzungen für die im Dexamethason-Suppressionstest erhobenen Parameter Aufwachreaktion (AUC, MnInc), Tageskurzprofil (SUMM, DIFF), Dexamethason und ACTH .....	160

---

Tabelle 18:	Intrapaar-Korrelationskoeffizienten und Erblichkeitsschätzungen für die AUC der im TSST erhobenen kardiovaskulären Maße Herzrate sowie systolischer und diastolischer Blutdruck.....	162
Tabelle 19:	Intrapaar-Korrelationskoeffizienten und Erblichkeitsschätzungen für den $Inc_{Stehen}$ der im TSST erhobenen kardiovaskulären Maße Herzrate sowie systolischer und diastolischer Blutdruck .....	163
Tabelle 20:	Intrapaar-Korrelationskoeffizienten und Erblichkeitsschätzungen für die stressbezogenen Fragebögen TICS, MESA und PSS .....	165
Tabelle 21:	Parameterschätzungen für die Fragebogenskalen von TICS, PSS und MESA.	167
Tabelle 22:	Multivariate Parameterschätzungen für die Fragebogenskalen des TICS.....	168
Tabelle 23:	Erblichkeitsschätzungen für die Skalen des TICS .....	168



## Abkürzungsverzeichnis

A	additive genetische Varianz
Abb.	Abbildung
a-BFD	abdominelle Körperfettverteilung (englisch: abdominal body fat distribution)
ACTH	adrenocorticotropes Hormon
ADH	Adiuretin
ADS	Allgemeine Depressionsskala
AM	arithmetisches Mittel
AmpFLP	amplifizierbarer Fragmentlängenpolymorphismus
AUC	Fläche unter der Kurve (englisch: area under the curve)
AV-Knoten	Atrioventrikularknoten
AVP	Arginin-Vasopressin
BMI	Body Mass Index
bpm	Schläge pro Minute (englisch: beats per minute)
C	durch gemeinsame Umwelt aufgeklärte Varianz
c <sup>2</sup>	durch gemeinsame Umwelt aufgeklärte Varianz
°C	Grad Celsius
ca.	circa
cAMP	cyclisches Adenosinmonophosphat
CBG	Corticosteroid-bindendes Globulin
CO <sub>2</sub>	Kohlendioxid
CRH	Corticotropin Releasing Hormon
DBP	diastolischer Blutdruck
dest.	destilliert
Dex	Dexamethason
df	Freiheitsgrade (englisch: degrees of freedom)
DHEA	Dehydroepiandrosteron
DHEA-S	Dehydroepiandrosteronsulfat
DIFF	Differenzwert
DIZ	Daten- und Informationszentrum
dl	Deziliter
DM	Deutsche Mark
DNA	Desoxyribonukleinsäure
DST	Dexamethason-Suppressionstest
DZ	dizygot
DZF	dizygot weiblich (englisch: dizygotic female)
DZM	dizygot männlich
DZO	dizygot gegengeschlechtlich (englisch: dizygotic opposite sex)
E	durch spezifische Umwelt aufgeklärte Varianz und Messfehler
e <sup>2</sup>	durch spezifische Umwelt aufgeklärte Varianz und Messfehler
EDTA	Äthylendiamintetraessigsäure (englisch: Ethylene Diamine Tetra-Acetate)
ERIN	TICS-Skala Belastende Erinnerungen
f.	folgende
ff.	folgende
FFM	fettfreie Masse
FPI	Freiburger Persönlichkeitsinventar
FPI-R	Freiburger Persönlichkeitsinventar, revidierte Fassung
FSKN	Frankfurter Selbstkonzeptskalen

---

FSKU	Frankfurter Selbstkonzeptskalen, Skala Kontakt- und Umgangsfähigkeit
FSST	Frankfurter Selbstkonzeptskalen, Skala Standfestigkeit gegenüber Gruppen
g	Gramm
g	Zentrifugalwirkung
gen.	genetisch
ges.	gesamt
GR	Glucocorticoidrezeptor
GRE	glucocorticoid response element
h	Stunde
h <sup>2</sup>	Heritabilität
H0	Nullhypothese
H1	Alternativhypothese
HAB	Habituationsneigung
h-CRH	humanes CRH
HE	Haupteffekt
HHNA	Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrindenachse
hnRNA	heterogene nukleäre Ribonukleinsäure
HR	Herzrate
11 $\beta$ -HSD	11 $\beta$ -Hydroxysteroid-Dehydrogenase
HSP	Heat-Shock Protein
i.m.	intramuskulär
IAF	Interaktions-Angst-Fragebogen
IE	Interaktionseffekt
Inc	Anstieg (englisch: increase)
IQ	Intelligenzquotient
K <sup>+</sup>	Kaliumion
Kap.	Kapitel
kg	Kilogramm
kHz	Kilohertz
km	Kilometer
kPA	Kilopascal
l	Liter
m	Meter
Md	Median
MDBF	Mehrdimensionaler Befindlichkeitsfragebogen
MESA	Messinstrument zur Erfassung der Stressanfälligkeit
mg	Milligramm
$\mu$ A	Mikroampere
$\mu$ g	Mikrogramm
$\mu$ l	Mikroliter
min.	Minute
ml	Milliliter
MLS	Multi-Lokus-Systeme
mmHg	Millimeter Quecksilber
MnInc	Mittlerer Anstieg (englisch: mean increase)
MR	Mineralocorticoidrezeptor
mRNA	messenger Ribonukleinsäure
MZ	monozygot
MZF	monozygot weiblich (englisch: monozygotic female)

---

MZM	monozygot männlich
n	Anzahl Versuchsteilnehmer
n.s.	nicht signifikant
NA <sup>+</sup>	Natriumion
ng	Nanogramm
nGRE	negative glucocorticoid response element
nm	Nanometer
nmol	Nanomol
NNM	Nebennierenmark
NNR	Nebennierenrinde
17-OHCS	17-Hydroxycorticosteron
$\omega^2$	Effektstärke
p	Wahrscheinlichkeit
PCR	Polymerase-Kettenreaktion (englisch: Polymerase chain reaction)
pg	Pikogramm
pH	pondus Hydrogenii
POMC	Proopiomelanocortin
PSS	Perceived Stress Scale
PVN	Nucleus paraventricularis
r	Korrelationskoeffizient
r	Radius
react	Reaktanz
res	Resistenz
R <sup>2</sup>	Determinationskoeffizient
r <sub>i</sub>	Intrapaarkorrelation
RFLP	Restriktionsfragment-Längenpolymorphismus
RNA	Ribonukleinsäure
RSE	Rosenberg Self-Esteem Skala
s	Streuung
s	Sekunde
S.	Seite
SATSA	Swedish Adoption/ Twin Study of Aging
SBP	systolischer Blutdruck
SD	Standardabweichung (englisch: standard deviation)
SE	Standardfehler (englisch: standard error)
SLS	Single-Lokus-Systeme
s.o.	siehe oben
SOBZ	TICS-Skala Soziale Belastung
SORG	TICS-Skala Sorgen
SOZA	TICS-Skala Mangel an sozialer Anerkennung
STAI	State-Trait-Angstinventar
STR	Short Tandem Repeats
SUMM	Summenwert
TAI	Test Anxiety Inventory
TICS	Trierer Inventar zur Erfassung von chronischem Stress
TSST	Trierer Sozialstress Test
U	Umdrehung
u.s.w.	und so weiter
UEBE	TICS-Skala Arbeitsüberlastung

unveröff.	unveröffentlicht
UNZU	TICS-Skala Arbeitsunzufriedenheit
US	Vereinigte Staaten (englisch: United States)
V	Volt
vgl.	vergleiche
VNTR	Variable Number of Tandem Repeats
VO <sub>2max</sub>	maximale Sauerstoffaufnahme
vs.	versus
WHO	Weltgesundheitsorganisation (englisch: World Health Organization)
WHR	Waist-to-hip ratio
Wt	Gewicht
zit.	zitiert
z.B.	zum Beispiel
ZNS	Zentrales Nervensystem

# 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).

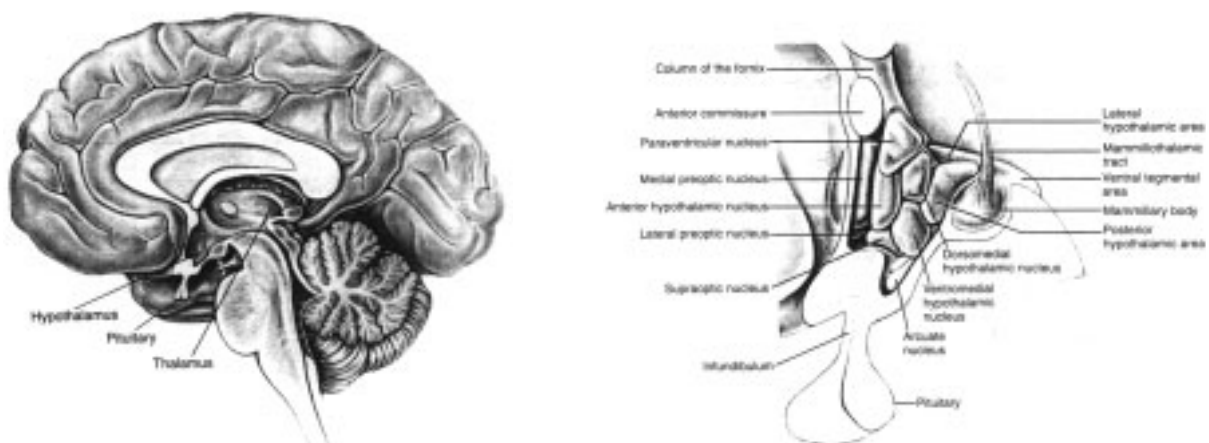


Abbildung 1: Der Hypothalamus. Links: Lage und Struktur; rechts: Nuclei (aus: Kupfermann, 1991, S. 738).

Nervale Stimulation des Nucleus paraventricularis (PVN) führt zu einer vermehrten Produktion von Corticotropin-Releasing Hormon (CRH) in den parvozellulären hypothalamischen Neuronen. Über Faserbündel, die vom PVN zur Eminentia mediana projizieren, gelangt CRH in den Pfortaderkreislauf, ein lokales Blutgefäßsystem zwischen Hypothalamus und Adenohypophyse (Kupfermann, 1991; Robinson, 1986; Sladek & Sladek, 1995). Neben CRH, das als primärer Aktivator der HHNA gilt, sind weitere corticotrophe Substanzen (vgl. Kap. 2.2.2.1) an der Stimulation der HHNA beteiligt (Kirschbaum & Hellhammer, 1999), wobei dem Vasopressin (AVP) eine besondere Rolle zuzukommen scheint, da es in einigen parvozellulären Neuronen mit CRH kolokalisiert ist (Whitnall et al., 1987b). Isoliert kann AVP nur in sehr geringem Maße die Freisetzung von ACTH stimulieren, es potenziert jedoch deutlich den stimulierenden Effekt von CRH in vivo und in vitro (Übersicht z.B. bei Aguilera & Rabadan-Diehl, 2000; Scott & Dinan, 1998). Im Gegensatz zu CRH, das auch an der Regulation der HHNA unter basalen Bedingungen beteiligt ist, scheint die regulatorische Rolle des AVP auf die Funktion der HHNA unter stimulierten Bedingungen beschränkt zu sein (Paulmyer-Lacroix et al., 1995). Aus tier- (deGoeij et al., 1992; Whitnall et al., 1987a) und humanexperimentellen Untersuchungen (Paulmyer-Lacroix et al., 1995) ist ein Anstieg der CRH und AVP kolokalisierenden Neurone unter Stressbedingungen bekannt. Die vasopressinerge HHNA-Regulation scheint insbesondere in Zusammenhang mit der Aufrechterhaltung der corticotropen Responsivität bei hohen zirkulierenden Glucocorticoidspiegeln unter chronischen Stressbedingungen von Bedeutung zu sein (Aguilera, 1994; Aguilera & Rabadan-Diehl, 2000).

### 2.2.1.2 Die Hypophyse

Unmittelbar unter dem Diencephalon liegt eingebettet in die Sella turcica, einem knöchernen nach oben offenen Hohlraum, die Hypophyse (vgl. Abbildung 2). Diese über das Infundibulum mit dem Hypothalamus verbundene, etwa 13 x 9 x 6 mm große und 0.6 g schwere Struktur lässt sich anatomisch in die Neuro- und Adenohypophyse unterteilen, wobei letztere etwa 80% der Größe der Hypophyse ausmacht (Kuhlmann & Straub, 1986; Thapar et al., 1995; von Faber & Haid, 1995). Die Hypophyse ist Produktions- und Speicherort von acht lebenswichtigen Hormonen (Birbaumer & Schmidt, 1989).

Durch das Pfortadersystem gelangen CRH und AVP zur Adenohypophyse, wo sie an hoch affine, membranständige Rezeptoren der corticotropen Zellen binden. Die dortige Bildung von zyklischem Adenosinmonophosphat

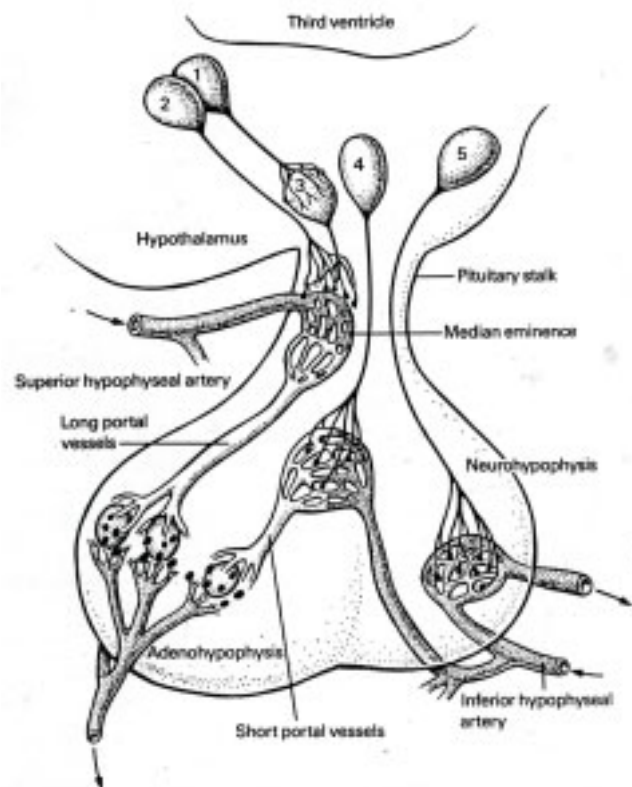


Abbildung 2: An der hypothalamischen Regulation der Hypophyse beteiligte Funktionselemente (aus: Kupfermann, 1991, S. 741).

(cAMP) führt im Folgenden zur Synthese von Proopiomelanocortin (POMC), das durch Enzyme im Zytoplasma in die Fragmente ACTH und  $\beta$ -Endorphin gespalten wird. Nach Sekretion von ACTH aus der Hypophyse zirkuliert dieses Peptid in biologisch aktivem Zustand im Blutkreislauf und unterliegt, da es nicht an Transportmoleküle gebunden ist, mit einer Halbwertszeit von weniger als zehn Minuten einem raschen enzymatischen Abbau (Kirschbaum & Hellhammer, 1999; Schürmeyer, 1992; Silbernagl & Despopoulos, 1991; Wilckens & Schulte, 1994).

### 2.2.1.3 Die Nebenniere

Die Nebennieren (vgl. Abbildung 3) liegen anteromedial zur Spitze der Nieren und haben bei einer Größe von etwa 5 x 2.5 x 0.6 cm ein Gewicht von etwa 4 g, das sich jedoch unter Stress um bis zu 50% erhöhen kann (Rittmaster & Arab, 1995). Funktional und anatomisch lässt sich die Nebenniere in zwei Gewebeabschnitte unterteilen: das Nebennierenmark (NNM) und die Nebennierenrinde (NNR), wobei die NNR etwa 80% bis 90% der Größe der Nebenniere ausmacht (Kaplan, 1988). Die NNR, deren Aufgabe die Bildung von Steroidhormonen ist, besteht ihrerseits aus drei Zonen: der äußeren Zona glomerulosa, der inneren Zona reticularis und der größten, mittleren Zona fasciculata, die für die Synthese und Sekretion der Glucocorticoide verantwortlich ist (Kirschbaum, 1991).

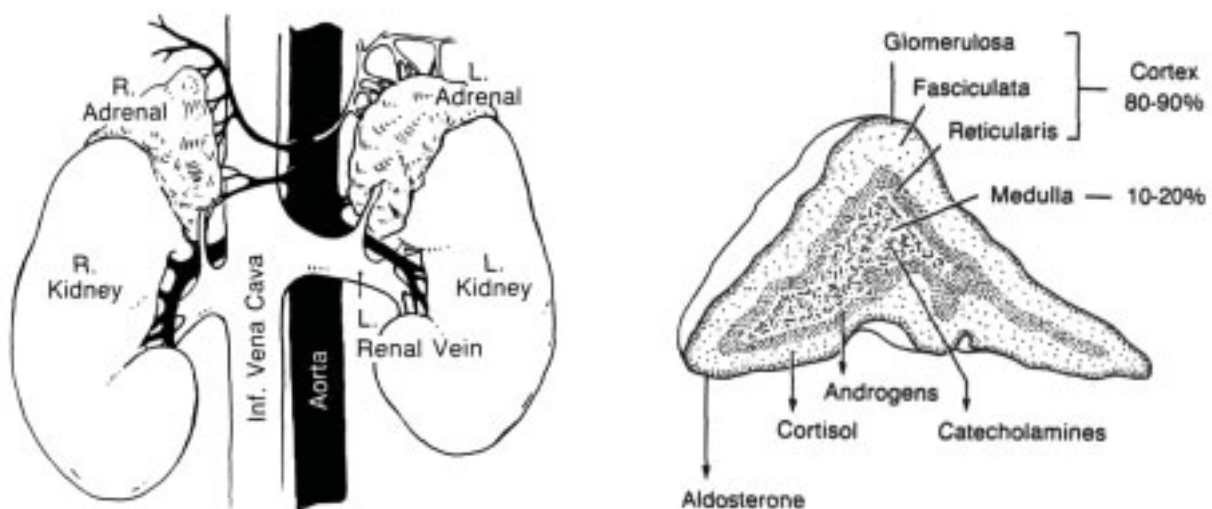


Abbildung 3: Lage und Struktur der Nebenniere (aus: Kaplan, 1988, S. 246).

Gelangt das ACTH-Molekül zur NNR, bindet es dort an spezifische Rezeptoren. Daraufhin wird in der Zona fasciculata Cholesterin, der Ausgangsstoff für die Synthese aller Steroidhormone, durch die Aktivität verschiedener Enzyme über mehrere Zwischenprodukte in Cortisol und Corticosteron umgewandelt. Die beiden Glucocorticoide Cortisol und Corticosteron werden beim Menschen etwa im Verhältnis 7:1 synthetisiert (Kaplan, 1988; Kirschbaum & Hellhammer, 1999). Direkt im Anschluss an seine Synthese wird Cortisol in die Blutbahn ausgeschüttet. Unter basalen Bedingungen sind etwa zwei Drittel des in der Blutbahn zirkulierenden Cortisols an das Corticosteroid-bindende Globulin (CBG) und 15% bis 20% an Albumin gebunden, das eine geringere Affinität, aber eine höhere Kapazität für Cortisol aufweist (Kirschbaum & Hellhammer, 1999; White et al., 1995). Weitere 5% des Cortisols sind an Erythrozyten gebunden (Hiramatsu & Nisu-