

Basler Symposium «Frauen in der Psychiatrie»

Die gestresste Frau

Martin Hatzinger

Die psychiatrische Morbidität ist bei Frauen insgesamt nicht grösser als bei Männern, sie unterscheidet sich aber in den Häufigkeitsverteilungen der einzelnen psychischen Störungen. Als Risikofaktoren für die grössere Häufigkeit stressassoziierter psychischer Erkrankungen bei Frauen wurden geschlechtstypische Persönlichkeitsmerkmale, Coping-Stile und soziale Faktoren wie multiples Rollenverhalten oder vermehrte Gewalterfahrungen identifiziert. Die psychosozialen Befunde werden dabei heute immer mehr in die Komplexität der biologischen Stressforschung integriert, die sich zurzeit insbesondere der Stressachsenregulation und – in Bezug auf geschlechtsspezifische Aspekte – ihrer Modulation durch Hormone der gonadotropen Achse widmet.

Im klassischen Stresskonzept wird die Homöostase, das heisst das dynamische innere Gleichgewicht, das von allen Organismen angestrebt wird, durch sogenannte Stressoren gestört. Die Determinanten der Stressantwort sind entsprechend physiologische, anatomische und psychologische Faktoren (Tabelle 1). Inadäquate und/oder exzessive beziehungsweise verlängerte Stressreaktionen sind dabei Risikokonstellationen für diverse stressassoziierte Störungen, wie psychiatrische, aber auch somatische Erkrankungen wie Diabetes mellitus oder Osteoporose.

Psychische Störungen und Geschlecht

Viele stressassoziierte psychische Erkrankungen sind bei Frauen häufiger als bei Männern. Dies zeigen sowohl Studien aus den USA als auch aus Mitteleuropa (1, 2) (Tabelle 2). Die gesamte psychiatrische Morbidität ist jedoch bei Frauen nicht grösser als bei Männern, sie unterscheidet sich aber in den Häufigkeitsverteilungen der einzelnen psychischen Störungen (3). In den Konzeptualisierungen psychischer Störungen steht heute das biopsychosoziale Modell im Vordergrund. Leidenszustände und gesundheitliche Probleme werden nicht als monokausal verursacht verstanden, sondern als das Zusammenwirken



PD Dr. med.
M. Hatzinger

zahlreicher Faktoren. In der psychosozialen und soziologischen Literatur werden dabei diverse frauenspezifische Konstellationen beschrieben (3).

Persönlichkeitsmerkmale und Coping-Stile

Bereits frühzeitige Geschlechtsunterschiede in der psychischen Entwicklung einschliesslich der geschlechtsspezifischen Erziehung und Sozialisation von Knaben und Mädchen scheinen eine Rolle zu spielen. So sollen Mädchen eher zu gelernter Hilflosigkeit und geringem Selbstvertrauen erzogen werden, während Knaben eher zu aktiven Bewältigungsstrategien neigen. Frauen tendieren dazu, Konflikte zu internalisieren und mit emotionsfokussiertem, symptombezogenem Grübeln (sog. «Ruminieren») zu reagieren. Dies wird in der Regel als frauentypische Bewältigungsstrategie dargestellt, welche mit erhöhter Stressempfindlichkeit und damit einer Begünstigung stressassoziierter Erkrankungen, allen voran der Depression, in Zusammenhang gebracht wird. Männer hingegen scheinen eher zu externalisieren und entweder aktive, zum Teil aggressive, Bewältigungsstrategien zu suchen oder zu Suchtmitteln zu greifen. Frauen sind offensichtlich stärker von einem positiven Feedback abhängig als Männer. Sie entwickeln bei interpersonellen Konflikten eher Schuldgefühle und ruminierendes Verhalten, während Männer mehr zu Wut neigen und Probleme eher verdrängen. Weitere Persönlichkeitsfaktoren, die sich in verschiedenen Studien immer wieder zeigten, waren die geringere Handlungsorientiertheit von Frauen und ihr geringeres Durchsetzungsvermögen. Als Stärken werden bei Frauen häufig stärkere Extraversion, Hilfsbereitschaft, Empathiefähigkeit und Beziehungsorientierung angeführt. Diese prinzipiellen Stärken führen jedoch auch wieder zu stärkeren Belastungen aus dem sozialen Netz, was wiederum stressfördernd wirkt.

Soziale Faktoren

Die sozialen Einflussfaktoren betreffen die Rollenverteilung (Partnerschaft, Kinder, Familie, Haushalt, Beruf), den sozialen Status, den daraus resultierenden sozialen Stress, Gewalt und Missbrauchserfahrung, das Vorhandensein einer sozialen Unterstützung sowie Armut. Frauen stehen oft real in Abhängigkeitsverhältnissen – ohne Möglichkeit der eigenen Beeinflussung und Kontrolle. Diese Konstellation ist zwar geschlechtsunspezifisch, das heisst, Benachteiligungen stellen sowohl bei Männern wie Frauen Risikosituationen dar, Frauen sind jedoch häufiger davon betroffen. Aufgrund des sozialen Rollenverständnisses sind Frauen zahlreichen Stressoren ausgesetzt, die oft in einer allgemeinen Überlastung münden. Insbesondere wenn die einzelnen Rollenverständnisse miteinander konkurrieren, entstehen erhebliche Rollenkonflikte. Als frauenspezifische Konflikte werden vor allem Rollenübergänge und Ambivalenzen angesehen.

Tabelle 1: Determinanten der Stressantwort

physiologisch

- neuroanatomische Zentren (Amygdala, Hippocampus, präfrontaler Kortex)
- sympathisches Nervensystem
- «Stressachse» (hypothalamisch-hypophysäre-adrenokortikale Achse)

psychologisch

- Vorhersagbarkeit
- Kontrolle
- Bewältigungsstrategien

Tabelle 2: Geschlechtsspezifische Verteilung psychischer Störungen (2)

	Frauen	Männer	Quotient
affektive Störungen	20,8%	12,8%	1,6%
Angststörungen	20,3%	8,3%	2,5%
Essstörungen	4,9%	1,1%	4,5%
somatoforme Störungen	2,3%	0,2%	11,5%
Alkoholmissbrauch/-abhängigkeit	7,0%	25,1%	0,3%
Drogenmissbrauch/-abhängigkeit	3,0%	6,1%	0,5%
Tabakabhängigkeit	18,5%	19,1%	0,9%
Gesamtrate			
– total	39,4%	38,3%	1,0%
– ohne Substanzabhängigkeit	35,7%	19,4%	1,8%

Das hypothalamisch-hypophysäre Nebennierenrinden-(HPA-)System

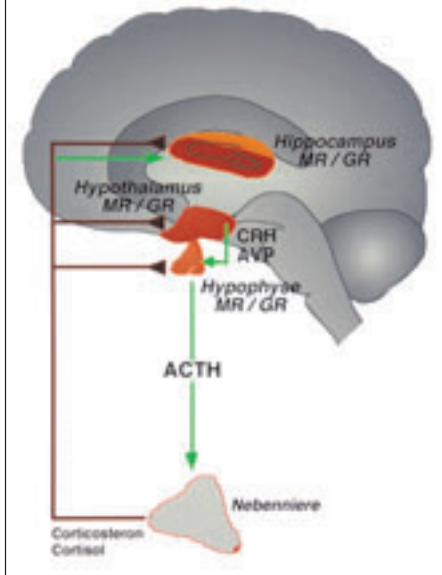


Abbildung: Die hypothalamisch-hypophysär-adrenokortikale Achse; die hypothalamischen Neuropeptide Arginin-Vasopressin (AVP) und Corticotropin Releasing Hormon (CRH) sind die Schlüsselhormone für die Kontrolle der hypophysär-adrenokortikalen Aktivität (Corticotropin [ACTH] und Cortisol). Cortisol vermittelt die negative Rückkopplung über ein im ZNS lokalisiertes, binäres Rezeptorsystem, die Mineralokortikoid-(MR) und Glukokortikoidrezeptoren (GR).

Frau und Depression

Frauen sind für stressassoziierte Erkrankungen wie Depressionen vor allem während ihrer gebärfähigen Jahre zwischen der Adoleszenz und der Menopause sehr vulnerabel. Ebenfalls ist in dieser Zeit die Wahrscheinlichkeit höher, sexueller und häuslicher Enttäuschung oder Gewalt ausgesetzt zu sein oder beruflich und finanziell benachteiligt zu werden. Die erwähnten typisch weiblichen Persönlichkeitsfaktoren wie interpersonelle Dependenz und das soziale Rollenverständnis mit entsprechendem Coping werden als mögliche Gründe für das höhere Morbiditätsrisiko für Depressionen angeführt. Männer geben in Untersuchungen signifikant weniger depressive Symptome an und sind deutlich weniger in ärztlicher Behandlung zu finden als Frauen, was mit der sozialen Rolle und auch mit der kulturellen Einstellung zusammenhängen mag. Bei Kindern scheinen sich insbesondere stressassoziierte Symptome häufiger bei Mädchen zu manifestieren als bei Buben. So sind Angstsymptome bei Mädchen häufiger, und es zeigt sich ein Zusammenhang zwischen dem frühen Auftreten von Angstsyndromen und der späteren Entwicklung eines depressiven Syndroms.

Biologische Aspekte

Neben der psychosozialen Perspektive mit den psychologischen und diversen sozialen Faktoren spielen biologische Aspekte eine wichtige Rolle in der Genese stressassoziiierter Erkrankungen bei Frauen.

In erster Linie fokussieren die Erkenntnisse der letzten Jahre auf neuroendokrinen Regelkreisen, das heisst der Stressachse, der hypothalamisch-hypophysären-adrenokortikalen (HPA-)Achse sowie den gonadalen Hormonregelkreisen (hypothalamisch-gonadale Achse, HPG-Achse). Die hormonelle Stressantwort, wie sie vom limbischen System an die untergeordneten Schaltstellen, das heisst die HPA-Achse, weitergegeben wird, läuft nach einem charakteristischen Muster ab: Sobald das Grosshirn Gefahr registriert, gelangen via limbisches System Impulse zum Hypothalamus, wo die entsprechenden Neuropeptide für die Anpassung an akute und chronische Stresssituationen synthetisiert und bei Bedarf ins hypophysäre Portalblut abgegeben werden, wo sie über die Hypophyse die peripheren Hormone Corticotropin (ACTH) und Cortisol steuern (*Abbildung*). Der Körper gerät in Bereitschaft, entweder zu kämpfen oder zu fliehen. Beim gesunden Menschen lässt die Cortisolbildung nach, sobald die schwierige Situation vorbei ist. Die Rückbildung der Stressantwort erfolgt dabei über ein komplexes System: Neben diversen anderen Faktoren greift das periphere Effektorhormon Cortisol selbst auf sämtlichen Ebenen im Sinne einer negativen Rückkopplung hemmend auf die übergeordneten Zentren ein, am wichtigsten ist dabei erneut das limbische System mit dem Hippocampus.

Molekularbiologisch werden die Cortisol-effekte im ZNS über ein binäres Rezeptorsystem, die Mineralokortikoid-(MR) und Glukokortikoidrezeptoren (GR), vermittelt.

Im Hinblick auf das Geschlecht wird diese hormonelle Stressantwort durch die HPG-Achse moduliert. Bei gesunden Probandinnen konnten hierbei in klinischen Untersuchungen gezeigt werden, dass Progesteron zu einer gesteigerten Stressantwort beiträgt (4). Im Gegensatz zu Gestagenen scheinen Östrogene eher die Stressantwort von Cortisol zu dämpfen (5, 6) (*Tabelle 3*). Die Interaktion zwischen den beiden Hormonachsen ist dabei gegenseitig (*Tabelle 4*). Zusammengefasst haben ovariäre Steroide eine modulierende Rolle in der HPA-Achsen-Regulation. Die genaue Art und Lokalisation des Antagonismus findet hierbei auf mehreren Ebenen statt.

Stressachse, Geschlecht und Depression

In pathophysiologischer Hinsicht wird eine gestörte Stressachsenregulation vor allem mit der Erkrankung Depression in Verbindung gebracht. Diverse Befunde bestätigten in den vergangenen beiden Dekaden diesen Zusammenhang (*Tabelle 5*). Dabei scheint die HPA-Achsenregulation prädiagnostischen Wert sowohl für das Therapieansprechen als auch für den Langzeitverlauf zu besitzen (7). Gemäss vielen klinischen und präklinischen Befunden scheint die HPA-Achse beim weiblichen Geschlecht stärker fehlreguliert zu sein (*Tabelle 6*). Angesichts der psychosozialen Risikokonstellation bei Frauen spielt dieser Zusammenhang zwischen Stress, Auftreten von Depression und Dominanz des weiblichen Geschlechts eine wichtige Rolle.

Tabelle 3: Geschlechtsspezifische Unterschiede der «Stressachse» bei gesunden Männern und Frauen

- Männer: Östrogene erhöhen die Stressantwort (13)
- Frauen: geringere Empfindlichkeit auf Cortisol während der Luteal- als während der Follikularphase (14)
- Frauen: DST*-Suppression während der Lutealphase schwächer als in der Follikularphase (15)
- Frauen: Progesteron hemmt DST*-Feedback (16)

*DST: Dexamethason-Suppressionstest; Dexamethason bindet überwiegend an kortikotrope Zellen der Hypophyse und übt durch Hemmung der Pro-Opiomelanocortin-Synthese (Vorstufe von Corticotropin [ACTH]) eine negative Rückkopplung aus. Mit diesem Test kann die Feedback-Sensitivität der Achse Hypothalamus-Hypophyse-Nebennierenrinde auf hypophysärer Ebene beurteilt werden.

Tabelle 4: Interaktionen der Stressachse

HPA-Achse → HPG-Achse

Corticotropin Releasing Hormon (CRH)

- *neuroanatomisch:* CRH-Axone bilden Synapsen an LHRH-Neuronen
- *funktionell:* hemmt Freisetzung von LHRH

Cortisol

- *funktionell:* hemmt LHRH-Freisetzung; hemmt Sexualhormonproduktion

HPG-Achse → HPA-Achse

Sexualhormone

- *neuroanatomisch:* Östrogen- und Androgenrezeptoren-Kolokalisation im paraventriculären Nucleus (5 «E-responsive elements», mindestens 1 «A-responsive element») (17)
- *funktionell:* Effekt auf CRH-Genexpression

HPA: hypothalamisch-hypophysär-adrenokortikale Achse
 HPG: hypothalamisch-hypophysär-gonadale Achse
 LHRH: LH-Releasing Hormone

Ätiopathogenese: Anlage und Umwelt

Gemäss aktuellen Hypothesen zur Entstehung psychiatrischer Erkrankungen wird die multifaktorielle Genese, das heisst eine Kombination veranlagungsbedingter (Genetik) und entwicklungsgeschichtlicher Faktoren, als verursachendes Prinzip favorisiert. Umweltfaktoren bestimmen dabei gemäss epidemiologischen Untersuchungen, ob eine Erkrankung zum Ausbruch kommen wird oder nicht. So spielt die Lebensgeschichte, insbesondere die Entwicklung im Kindesalter, eine Rolle bei der Entstehung psychiatrischer Störungen. Auch diesbezüglich gibt es nun Befunde aus der Stressachsenforschung: So wurden Tiere postnatal repetitiv Stresssituationen ausgesetzt und als erwachsene Tiere erneut untersucht. Die Tiere, die in der frühkindlichen Phase gestresst wurden, hatten auf funktioneller Ebene eine viel höhere Stressachsenregulation und damit einhergehend ein verändertes Angstverhalten.

Tabelle 5: Klinische Befunde zu Fehlfunktionen der Stressachse bei Depression (18)

- erhöhte Basalsekretion von Cortisol über 24 Stunden
- keine Suppression im Dexamethason-Suppressionstest (DST)
- verminderte ACTH-Antwort im CRH-Stimulationstest
- Vergrösserung der Nebennierenrinde
- abnormer, kombinierter DEX/CRH-Stimulationstest
- erhöhte Konzentration von CRH im Liquor
- verminderte Anzahl von CRH-Bindungsstellen im frontalen Kortex bei Suizidenten
- erhöhte CRH-Expression im paraventriculären Nucleus des Hypothalamus
- erhöhte Vasopressinexpression im paraventriculären Nucleus des Hypothalamus
- Veränderung der Glukokortikoid-Rezeptor-Funktion bei Patienten mit Depression

ACTH: Cortisol; CRH: Corticotropin Releasing Hormon;
DEX: Dexamethason

Tabelle 6: Stressachse und Geschlecht bei Depression

- Cortisolspiegel bei Frauen höher (19)
- Postmenopausale Frauen haben eine höhere DST*-Resistenz als prämenopausale Frauen (20).
- DEX/CRH-Test bei Frauen stärker gestört (21)

*DST: Dexamethason-Suppressionstest; DEX: Dexamethason

Wenn man sie also in einer für sie vulnerablen Phase bestimmten Stressbedingungen unterzogen hatte, so blieben diese funktionellen Veränderungen als Narbe ein Leben lang eingepreßt (8, 9).

Ein Versuch, diese Befunde in die Klinik zu tragen, war die Untersuchung von Frauen, die in der Kindheit Traumata erlebt haben, zum Beispiel sexuellen Missbrauch, Gewalterfahrung und so weiter. Diese Frauen wurden als Erwachsene mit einem psychologischen Stresstest abgeklärt. Frauen, die eine frühkindliche Traumataerfahrung hatten, erfuhren die stärkste neurobiologische Auslenkung unter dieser Stresssituation. Das System war also sensibler auf äussere Stressoren und brauchte länger, um sich zu erholen (10).

In einer weiteren Untersuchung konnte nachgewiesen werden, dass bereits bei fünfjährigen Kindern Fehlregulationen der HPA-Achse vorhanden sind und dass diese bereits in diesem Alter Geschlechtsunterschiede aufweisen. Mädchen haben im Vergleich zu Knaben eine höhere Aktivität der HPA-Achse. Interessanterweise waren die erhöhten Stresshormonaktivitäten in einer geschlechtstypischen Weise mit psychopathologischen Auffälligkeiten assoziiert: Während Mädchen mit hoher Stresshormonproduktion ein internalisierendes, ängstliches und emotionales Verhalten zeigten, korrelierte eine hohe Stressachsenaktivität bei Knaben mit externalisierendem und impulsivem Verhalten (11).

Gonadale Steroide scheinen bereits sehr früh in der Entwicklung einen modulierenden Einfluss zu haben. So zeigten Tierexperimente, dass hohe Spiegel gonadaler Steroide in der prä- beziehungsweise perinatalen Periode dazu beitragen, bleibende Geschlechtsunterschiede in der zentralen Organisation der Stresshormonregulation zu provozieren.

Der Beitrag genetischer Faktoren zur Entstehung von stressassoziierten psychiatrischen Störungen ist ebenfalls aufgrund epidemiologischer Forschungsbefunde evident. Kürzlich wurden genetische Faktoren identifiziert, die die hormonelle Stressantwort massgeblich und in einer geschlechtsabhängigen Weise beeinflussen. So ist ein genetischer Polymorphismus im Glukokortikoidrezeptor in Abhängigkeit vom Geschlecht mit einer gegenteiligen Hormonreaktion auf psychosozialen Stress assoziiert (12).

Zusammenfassung

Stressregulation, psychische Störungen und Geschlecht stehen in einer komplexen Interaktion. In den aktuellen, integrativen biopsychosozialen Modellen spielen dabei psy-

chologische Determinanten, soziale Faktoren und die biologische Stressregulation eine Rolle. Im Hinblick auf die grössere Häufigkeit von stressassoziierten psychischen Erkrankungen wurden bei Frauen geschlechtstypische Persönlichkeitsmerkmale, Coping-Stile und soziale Faktoren wie multiples Rollenverhalten oder vermehrte Gewalterfahrungen als Risikokonstellationen identifiziert. Die psychosozialen Befunde werden dabei heute immer mehr in die Komplexität der biologischen Stressforschung, namentlich der Untersuchung der Stressachsenregulation und ihrer Modulation durch Hormone der gonadotropen Achsen, integriert. Dabei stehen wir zurzeit an der Schwelle der Integration der Genom- in die klinische Forschung. Die Grundlage für die bisherigen Forschungsstrategien bestand darin, das klinische Erscheinungsbild, zum Beispiel im Falle von psychischen Störungen, möglichst genau mithilfe einer psychopathologischen Beschreibung, das heisst einer klinischen Phänotypisierung zu definieren. Die HPA-Achse bietet nun die Möglichkeit, eine funktionale Phänotypisierung auf neurobiologischer Ebene hinzuzufügen.

Die funktionale Phänotypisierung in Verbindung mit der Genotypisierung soll uns dabei helfen, komplexe Zusammenhänge in der Entstehung von psychiatrischen Störungen zu erhellen. Dabei ist zu betonen, dass Gene nicht «Blaupausen» im engeren Sinne der Ingenieurwissenschaften sind. Vielmehr ist unsere genetische Ausstattung mit einem Rezept zu vergleichen, das wir für das Leben mit auf den Weg bekommen. In welcher Art und Weise es dazu dient, aktuelle Situationen zu bewältigen, hängt ganz wesentlich davon ab, wie es sich mit den Einflüssen, die sich aus früheren und besonders den ganz frühen Lebenserfahrungen ergeben, zu einer sinnvollen oder oft auch weniger sinnvollen Reaktionsgestalt formt. Diese Wechselwirkungen zu erforschen ist die grosse Herausforderung kommender Jahre. ♦

Korrespondenzadresse:

PD Dr. med. Martin Hatzinger
Chefarzt Stv.
Psychiatrische Poliklinik
Universitätsspital
Petersgraben 4
4031 Basel
Tel. 061-265 51 20
Fax 061-265 45 88
E-Mail: mhatzinger@uhbs.ch

Potenzielle Interessenkonflikte: keine

Literaturliste auf Anfrage beim Verlag erhältlich:
info@rosenfluch.ch