Stress

Montag 12:15 – 13:45 Uhr

HZO 80

Prof. Oliver T. Wolf

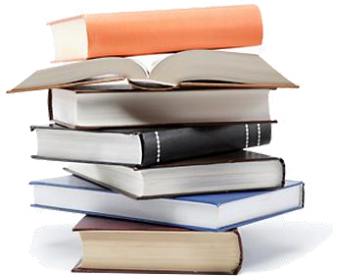
FAKULTÄT FÜR PSYCHOLOGIE
Kognitionspsychologie
www.cog.psy.ruhr-uni-bochum.de

Terminübersicht

19.10.26	Übersicht und Einführung
26.10.26	Stress und das SNS: Walter Cannon
02.11.26	Stress und die HHNA: Hans Selye
09.11.26	Stress und die HHNA: Munck und Sapolsky Die kognitive Wende: Lazarus Stress und Emotionsregulation
16.11.26	Stress und Gesundheit: McEwen und die allostatische Belastung Stress im Arbeitsleben: Siegrist und die Effort Reward Imbalance
23.11.26	Burnout (Dipl. Psych. Natalie Freund)
30.11.26	Soziale Evaluation als bedeutsamer Stressor: Dickerson & Kemeny
07.12.26	Soziale Unterstützung als Stresspuffer/Oxytozin
14.12.26	Stress und Gehirn: akute und chronische Effekte
11.01.27	Pränataler Stress und seine Folgen
(Aufzeichnung)	Frühkindlicher Stress und seine Folgen (Prof. Robert Kumsta)
18.01.27	Posttraumatische Belastungsstörung
25.01.27	Stress und Alzheimer-Demenz

Literatur

- Selye, H. (1936). A Syndrome Produced by Diverse Nocuous Agents. *Nature*, S.36.
- Fink, G. (2016). In retrospect: Eighty years of stress. *Nature*
- Birbaumer & Schmidt. *Endokrine Systeme (Hormone).* (Kapitel 7). 118-139. Biologische Psychologie, (6. Auflage). Heidelberg: Springer Verlag.



Selye & HHNA

Gliederung

- Hans Selye
- Hypothalamus-Hypophysen-Nebennieren(rinden)achse (HHNA)
- Klinische Bilder
- Speicheldiagnostik
  - Cortisol

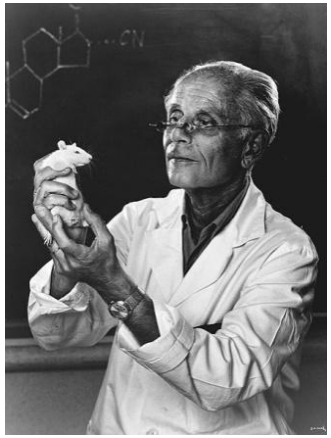
Selye & HHNA: Entstehung des Begriffs „Stress“ – Video (15:35)



Selye & HHNA: Hans Selye

- **Hans Selye**
- Hypothalamus-Hypophysen-Nebennieren(rinden)achse (HHNA)
- Klinische Bilder
- Speicheldiagnostik
  - Cortisol
  - Alpha-Amylase

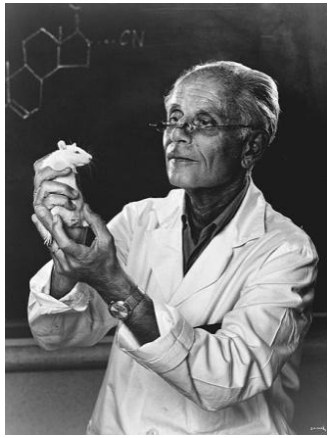
Selye & HHNA: Hans Selye



- österreichisch-kanadischer Mediziner / Endokrinologe (1907–1982)

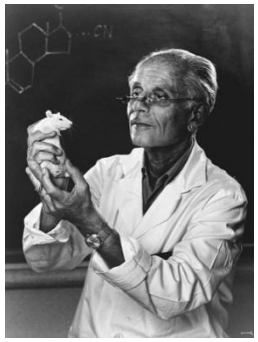
- wissenschaftliche Laufbahn:
  - 1924–1929 Studium der Medizin an der deutschen Universität in Prag
  - 1931 Promotion an der deutschen Universität in Prag
  - 1945–1975 Professor und Direktor am Institut für experimentelle Medizin und Chirurgie der Universität Montreal

Selye & HHNA: Hans Selye



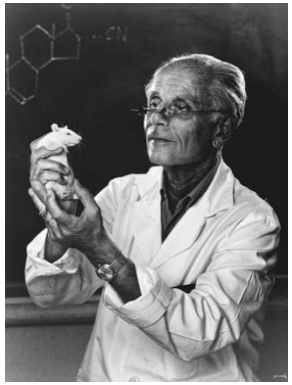
- akademische Auszeichnungen:
  - 43 Ehrendoktortitel
  - Mitglied diverser medizinischer und wissenschaftlicher Gemeinschaften
- wichtige Werke:
  - The Stress of Life (1956)
  - Stress without distress (1974)
- Einführung des Begriffs **„Allgemeines Adaptationssyndrom“**
- 1977 Gründung des „International Institute of Stress“

Selye & HHNA: Hans Selye



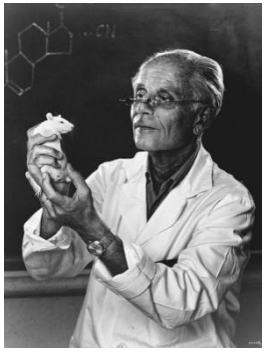
- 1907 in Wien geboren
- Sohn einer alten Ärztefamilie
- Vater ungarischer Chirurg, Mutter Österreicherin
- Medizinstudium (ab 1924) an der deutschen Karls-Universität in Prag
- Promotion in Medizin (1929) und Chemie (1931)
- 1934: Assistent von Professor James B. Collip an der kanadischen McGill-Universität in Montreal
- 1945: Gründung des Institute of Experimental Medicine and Surgery an der Universität Montreal
- später Gründung des International Institute of Stress

Selye & HHNA: Hans Selye



- in Montreal: Suche nach neuem Eierstockhormon
  - Impfung von ovariektomierten Ratten mit Eierstockextrakten von Kühen
  - bei Obduktion: erstaunlicherweise eigentümliche Trias von Erscheinungen
    - Reizung der Nebennierenrinde
    - Schrumpfung der Lymphgefäße
    - zahlreiche blutende Magengeschwüre
  - diese Veränderungen auch bei Injektionen von anderen Organen (unspezifische Reaktion)

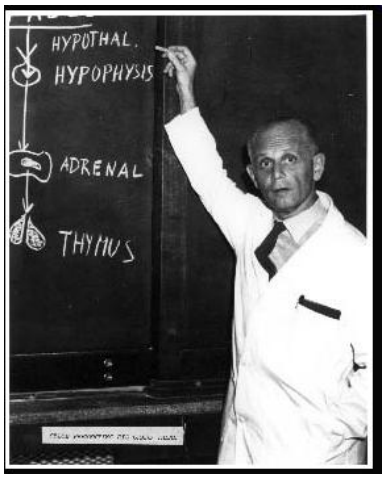
Selye & HHNA: Hans Selye



- bei unterschiedlichen Belastungen (Stressoren) typische Veränderungen

→General Adaptation Syndrome (GAS, 1936)

→Allgemeines Adaptationssyndrom (AAS)



- Vergrößerung der Nebenniere (besonders Rinde)
- Verkleinerung des Thymus
- Magengeschwüre

Selye & HHNA: Hans Selye

A Syndrome produced by Diverse Nocuous Agents

EXPERIMENTS on rats show that if the organism is severely damaged by acute non-specific noxious agents such as exposure to cold, surgical injury, production of spinal shock (transcision of the cord), excessive muscular exercise, or intoxications with sublethal doses of diverse drugs (adrenaline, atropine, morphine, formaldehyde, etc.), a typical syndrome appears, the symptoms of which are independent of the nature of the damaging agent or the pharmacological type of the drug employed, and represent rather a response to damage as such.

This syndrome develops in three stages; during the first stage, 6–48 hours after the initial injury, one observes rapid decrease in size of the thymus, spleen, lymph glands and liver; disappearance of fat tissue; œdema formation, especially in the thymus and loose retroperitoneal connective tissue; accumulation of pleural and peritoneal transudate; loss of muscular tone; fall of body temperature; formation of acute erosions in the digestive tract, particularly in the stomach, small intestine and appendix; loss of cortical lipoids and chromaffin substance from the adrenals; and sometimes hyperæmia of the skin, exophthalmos, increased lachrymation and salivation. In particularly severe cases, focal necrosis of the liver and dense clouding of the crystalline lens are observed.

In the second stage, beginning 48 hours after the injury, the adrenals are greatly enlarged but regain their lipoid granules, while the medullary chromaffin cells show vacuolization; the œdema begins to disappear; numerous basophiles appear in the pituitary; the thyroid shows a tendency towards hyperplasia (more marked in the guinea pig); general body growth ceases and the gonads become atrophic; in lactating animals, milk secretion stops. It would seem that the anterior pituitary ceases production of growth and gonadotropic hormones and prolactin in favour of increased elaboration of thyrotropic and adrenotropic principles, which may be regarded as more urgently needed in such emergencies.

If the treatment be continued with relatively small doses of the drug or relatively slight injuries, the animals will build up such resistance that in the later part of the second stage the appearance and function of their organs returns practically to normal; but with further continued treatment, after a period of one to three months (depending on the severity of the damaging agent), the animals lose their resistance and succumb with symptoms similar to those seen in the first stage, this phase of exhaustion being regarded as the third stage of the syndrome.

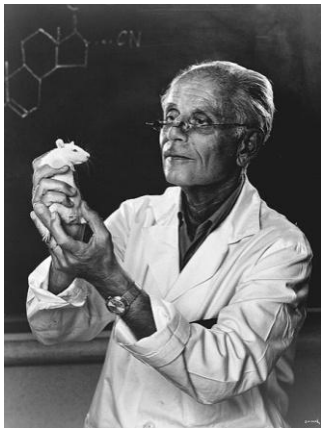
We consider the first stage to be the expression of a general alarm of the organism when suddenly confronted with a critical situation, and therefore term it the 'general alarm reaction'. Since the syndrome as a whole seems to represent a generalised effort of the organism to adapt itself to new conditions, it might be termed the 'general adaptation syndrome'. It might be compared to other general defence reactions such as inflammation or the formation of immune bodies. The symptoms of the alarm reaction are very similar to those of histamine toxicosis or of surgical or anaphylactic shock; it is therefore not unlikely that an essential part in the initiation of the syndrome is the liberation of large quantities of histamine or some similar substance, which may be released from the tissues either mechanically in surgical injury, or by other means in other cases. It seems to us that more or less pronounced forms of this three-stage reaction represent the usual response of the organism to stimuli such as temperature changes, drugs, muscular exercise, etc., to which habituation or inurement can occur.

HANS SELYE.

Department of Biochemistry,
McGill University,
Montreal, Canada.
May 18.

Selye & HHNA: Allgemeines Adaptationssyndrom (AAS, 1936)

- unspezifische Reaktion des Organismus auf Stress
- Dauer und/oder Intensität des Stressors für mögliche Schädlichkeit entscheidend
- keine Berücksichtigung von Ressourcen oder interindividuellen Unterschieden



Selye & HHNA: Allgemeines Adaptationssyndrom (AAS, 1936)

Phase I: Alarmreaktion (wiederholt sich das ganze Leben lang immer wieder)

- Schwellung der ZNS-Strukturen, die die Hormone der Nebennieren steuern,
- Schwellung der Lymphknoten,
- Erhöhung des Hormonspiegels,
- Reaktion auf spezifischen Stressor,
- Epinephrinausschüttung verbunden mit starker physiologischer Erregung und negativer Gefühlsbewegung,
- höhere Anfälligkeit gegenüber stärkerem Stressor.

(Bei längerem Anhalten der streßauslösenden Situationen werden die langsameren Komponenten des AAS ausgelöst, beginnend mit Phase II.)

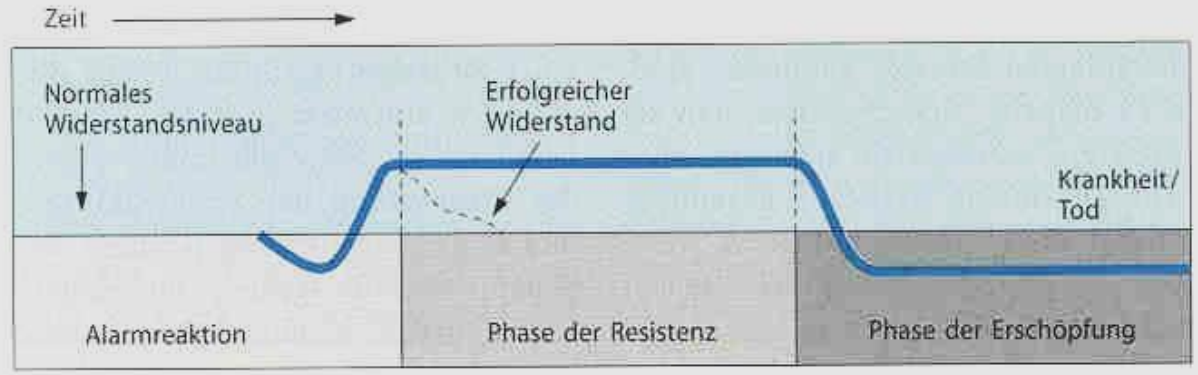
Phase II: Resistenz (wiederholt sich das ganze Leben lang immer wieder)

- Schrumpfen der ZNS-Strukturen, die die Hormone der Nebennieren steuern,
- Lymphknoten bilden sich zu normaler Größe zurück,
- gleichbleibender Hormonspiegel,
- hohe physiologische Erregung
- Gegenwirkung des parasympathischen Teils des ZNS,
- Fortbestehen des Stressors; Resistenz gegenüber weiteren Schwächungen,
- erhöhte Streßempfindlichkeit.

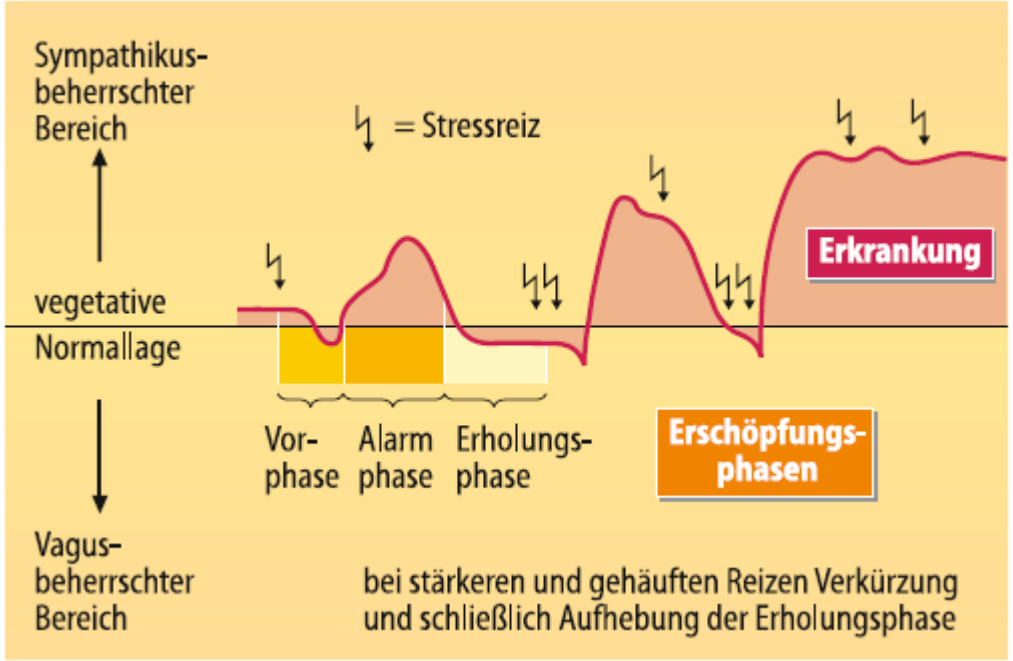
(Bei anhaltendem schwerem Streß werden hormonelle Reserven erschöpft, Ermüdung setzt ein, und der Körper tritt in Phase III ein.)

Phase III: Erschöpfung

- Erweiterung/Dysfunktion des Lymphsystems,
- Erhöhung des Hormonspiegels,
- Erschöpfung der adaptiven Hormone,
- Verminderung der Resistenz sowohl gegenüber den auslösenden als auch gegenüber anderen Stressoren,
- Gemütsverfassung: oft depressiv,
- Krankheit,
- Tod.



Selye & HHNA: Phasen der Stressreaktionen



Σ Stress führt erst nach längerer Zeit zu Störungen von spezifischen homöostatischen Körpervorgängen. Das ursprünglich als generell angesehene Stress-adaptationssyndrom ist aber sehr spezifisch vom Kontext und den Stressreizen und Bewältigungsver-haltensweisen abhängig.

Selye & HHNA: wissenschaftliche Entdeckungen

- mehr als 1700 Publikationen

Table 1. Stress and steroids

Topics	Initial key publications Journal, year	References
1) Stress and general adaptation syndrom	Nature, 1936; J. clin. Endocr., 1946	7, 18
2) Significance of adrenal cortex for adaptation	Science, 1937; 1955	8, 24
3) Classification of steroid (gluco- and mineralo-corticoids, luteoids, folliculoids, testoids)	Nature, 1941, 1943; Endocrinology, 1942	10, 13, 14
4) Anesthetic effect of steroids	Am. J. Physiol, 1941	11
5) Distress *vs* eustress	Can. med. Ass. J., 1976	40

Table 2. Steroid and inflammation

Topics	Initial key publications Journal, year	References
1) Effect of stress on inflammatory reactions	Am. J. Physiol., 1938; Lancet, 1940; Can. med. Ass. J., 1944	9, 15, 44
2) Discovery of anti- and proinflammatory action of gluco- and mineralo-corticoids	Can. med. Ass. J., 1940, 1949; Archs Path., 1943; Endocrinology, 1946	4, 20, 45, 46, 52
3) Development and treatment of rheumatoid lesions	Can. med. Ass. J., 1943; Lancet, 1946; Rev. Can. Biol., 1950	3, 16, 58
4) Development of 'granuloma pouch' technique	Proc. Soc. exp. Biol. Med., 1953; Br. J. Cancer, 1957	22, 25
5) Contributions to the role of mast cells and 'anaphylactoid edema'	Circulations Res., 1954; Int. Archs Allergy, 1954; Brit. J. exp. Path., 1963; Science, 1966	23, 31, 47, 55

Table 4. Stress and cardiovascular system

Topics	Initial key publications Journal, year	References
1) Production of hypertension, cardiac hypertrophy and nephrosclerosis by DOC	Can. med. Ass. J., 1942, 1943; Am. Heart J., 1944	12, 53, 54
2) Aggravation of nephro-sclerosis and experimental hypertension by sodium chloride	Proc. Soc. exp. Biol. Med., 1943; Am. Heart J., 1949	60, 61
3) Induction of infarctoid myocardial lesions (ESCN)	J. Pharmac. exp. Ther., 1958	59
4) Protection against experi-mental arteriosclerosis and ESCN by magnesium and potassium salts	Am. Heart J., 1958; Can. J. Biochem. Physiol. 1958; Am. J. Path, 1959	26, 42, 57
5) Protection against ESCN and digitoxin cardio-toxicity by amiloride and spironolactone	J. Am. med. Ass., 1968; Science, 1969	33, 56

Selye & HHNA: wissenschaftliche Entdeckungen

- zahlreiche Bücher

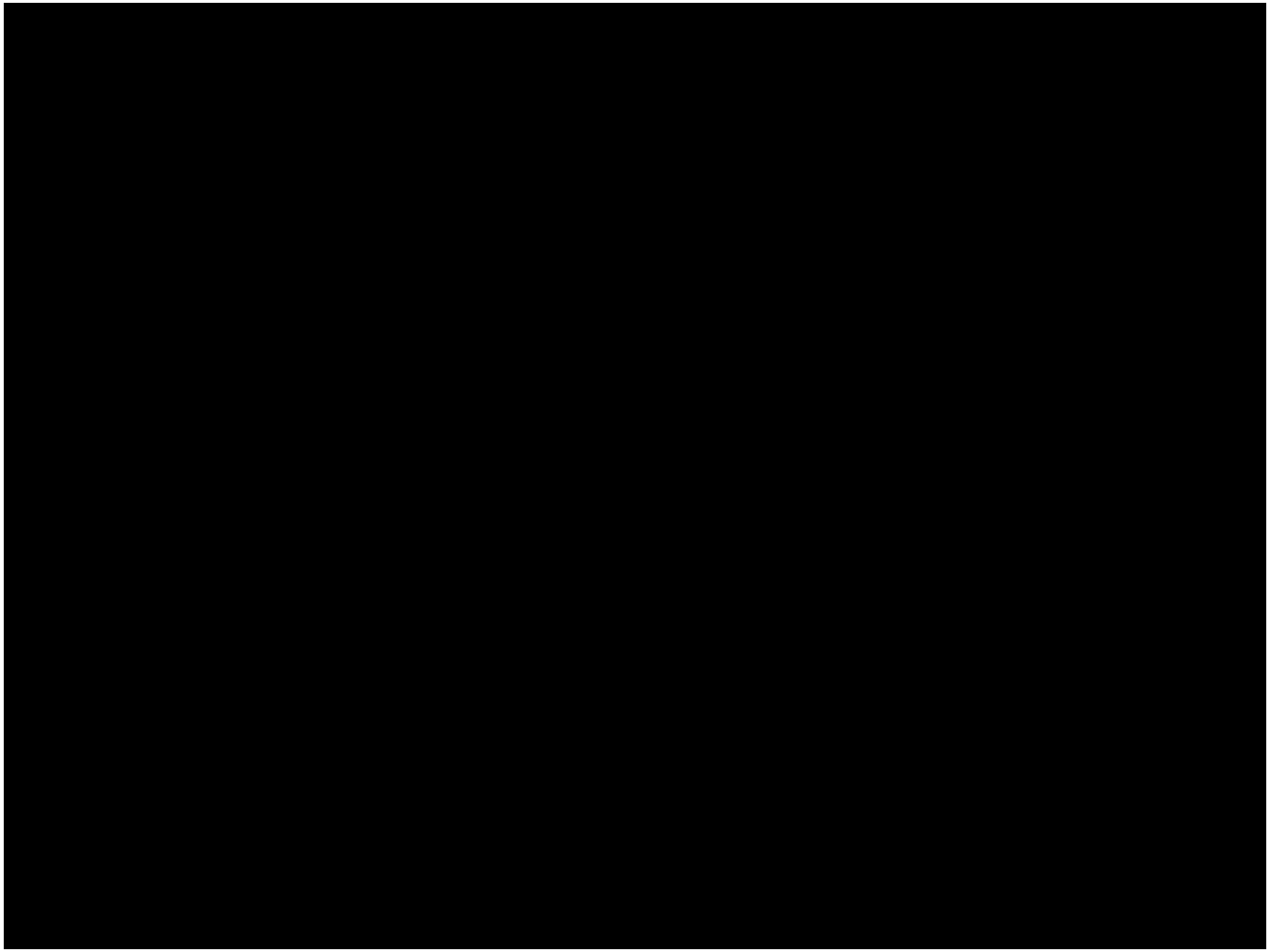
Table 1. Scientific monographs written by Hans Selye

Title	Year	Publisher	Pages	References
1) Encyclopedia of Endocrinology (Section 1). Classified index of steroid hormones and related compounds (4 vols)	1943	A.W.T. Franks Publ., Montreal	728	17040
2) Encyclopedia of Endocrinology (Section 2). The ovary (2 vols)	1946	Bond & Wright, Montreal		
3) Textbook of Endocrinology editions (1 and 2)	1947, 1949	Acta Inc., Montreal	912	–
4) On the Experimental Morphology of the Adrenal Cortex	1950	C.C. Thomas Publ., Springfield, Ill.	105	75
5) Stress	1950	Acta Inc., Montreal	1046	5500
6) Annual Reports on Stress (5 vols)	1951–6	Acta Inc., Montreal	500–800	5000–6000
7) The Chemical Prevention of Cardiac Necroses	1958	Ronald Press, New York	235	418
8) The Pluricausal Cardiopathies	1961	C.C. Thomas Publ., Springfield	438	513
9) Calciphylaxis	1962	Univ. Chicago Press, Chicago	552	997
10) The Mast Cells	1965	Butterworth, Washington	498	2268
11) Thrombohemorrhagic Phenomena	1966	C.C. Thomas Publ., Springfield	337	1300
12) Anaphylactoid Edema	1968	Warren Green, St Louis	318	1104
13) Experimental Cardiovascular Diseases (2 vols)	1970	Springer-Verlag, New York	1155	5652
14) Hormones and Resistance (2 vols)	1971	Springer-Verlag, New York	1140	4275
15) Stress in Health and Diseases	1976	Butterworth, Boston	1256	7543

Table 2. Books for the layman written by Selye

Title	Publisher	Year	Pages
1) The Story of the Adaptation Syndrome	Acta Inc., Montreal	1952	225
2) The Stress of Life, 1st edn	McGraw-Hill, New York	1956	324
3) From Dream to Discovery	McGraw-Hill, New York	1964	445
4) In Vivo	Liveright, New York	1967	168
5) Stress without Distress	Lippincott, New York	1974	171
6) The Stress of Life, 2nd edn	McGraw-Hill, New York	1976	515
7) The Stress of My Life: A Scientist's Memory	Van Nostrand Reinhold, New York	1979	267

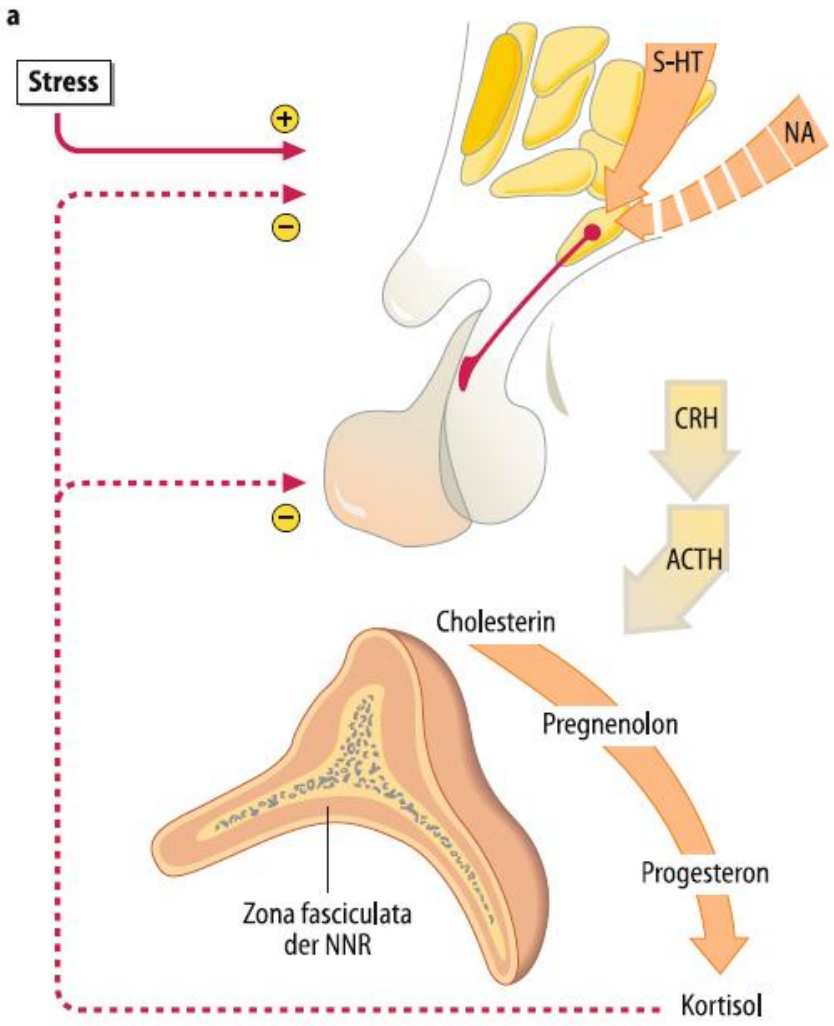
Selye & HHNA: Hans Selye – Video



Selye & HHNA: Hypothalamus-Hypophysen-Nebennieren(rinden)achse

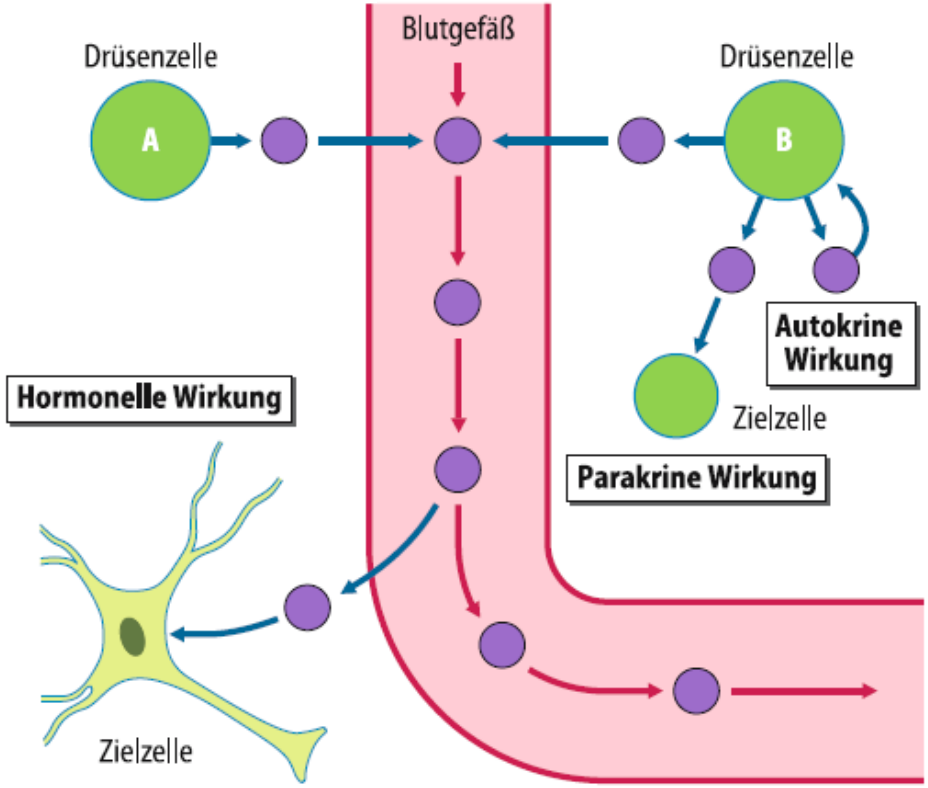
- Hans Selye
- **Hypothalamus-Hypophysen-Nebennieren(rinden)achse (HHNA)**
- Klinische Bilder
- Speicheldiagnostik
  - Cortisol
  - Alpha-Amylase

Selye & HHNA: Hypothalamus-Hypophysen-Nebennieren(rinden)achse



Selye & HHNA: Hypothalamus-Hypophysen-Nebennieren(rinden)achse

Abb. 7.2. Hormonelle, parakrine und autokrine Angriffspunkte von Hormonen. Die Drüsenzelle A produziert ein Hormon, das auf dem Blutweg an die Zielzelle gelangt (klassische Hormonwirkung, ► Abb. 7.1). Die Drüsenzelle B produziert ein Hormon, das benachbarte Zielzellen parakrin beeinflusst und gleichzeitig seine eigene Drüsenzelle autokrin modifiziert. Das in Zelle B produzierte Hormon wird gleichzeitig auch auf dem Blutweg zu weiteren Zielzellen transportiert



Selye & HHNA: Hypothalamus-Hypophysen-Nebennieren(rinden)achse

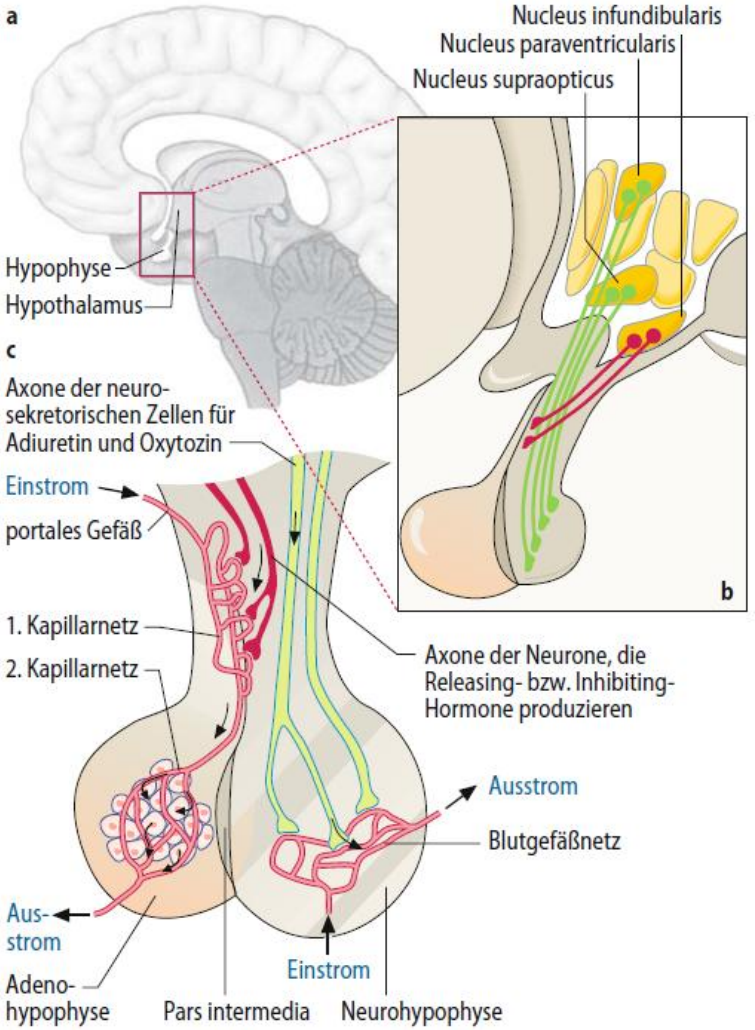


Abb. 7.8a–c. Überblick über Lage und Aufbau des hypothalamisch-hypophysären Systems. a Lage von Hypothalamus und Hypophyse an der Schädelbasis des Menschen. Als Maßstab sei angemerkt, dass der Hypothalamus ein Gewicht von etwa 5 g, die Hypophyse von etwa 0,5 g hat. **b** Die Kerngebiete der hormonproduzierenden (neurosekretorischen) Zellen des Hypothalamus und ihre Verbindungen zum portalen Kapillarnetz der Adenohypophyse und zur Neurohypophyse. **c** Anteile der Hypophyse, ihre Lagebeziehungen zueinander, ihre Gefäßversorgung und die Endigungsgebiete der hypothalamischen Axone. Die Adenohypophyse wird auch als Hypophysenvorderlappen, HVL, die Neurohypophyse als Hypophysenhinterlappen, HHL, bezeichnet. Die Adenohypophyse produziert und speichert 6 Hormone (Tabelle 7.2). Ihre Freisetzung wird von Neurohormonen aus dem Nucleus infundibularis gesteuert, die über das hintereinandergeschaltete Doppelkapillarnetz als Releasing- und Inhibiting-Hormone (Tabelle 7.1) den HVL erreichen. In der Neurohypophyse werden 2 Hormone gespeichert, und zwar in den präsynaptischen axonalen Verdickungen der die Hormone produzierenden hypothalamischen Neurone (Text)

Selye & HHNA: Hypothalamus-Hypophysen-Nebennieren(rinden)achse

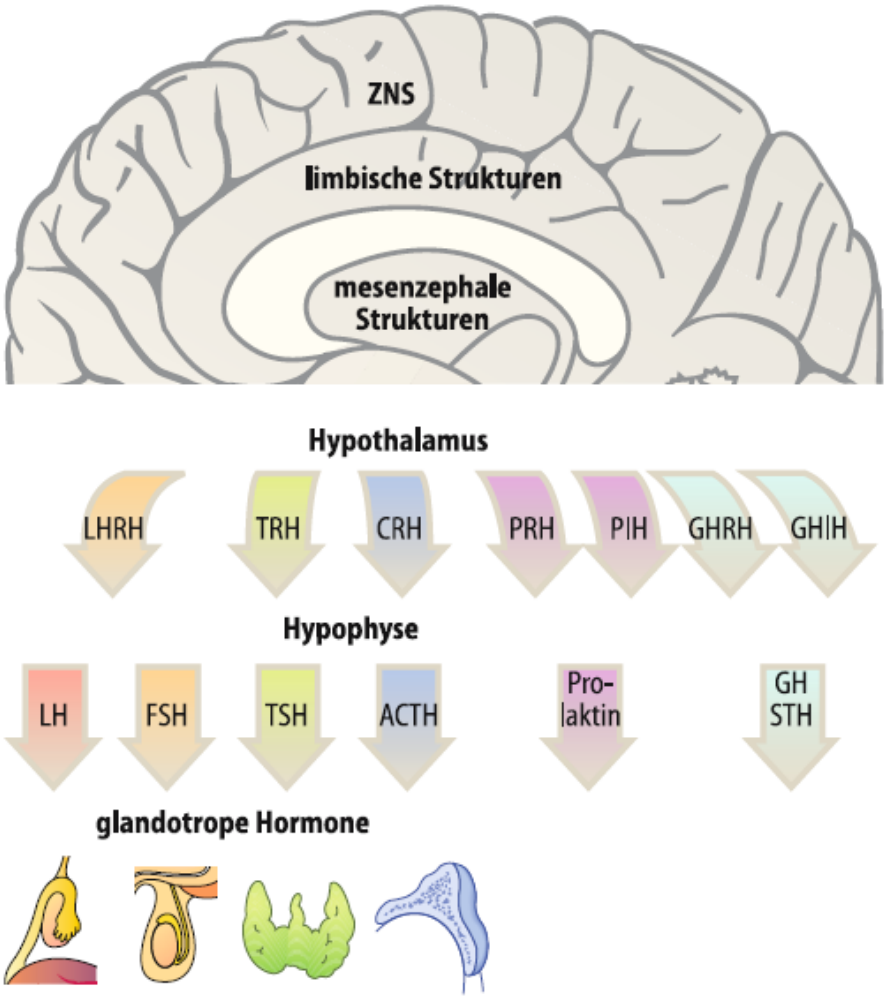
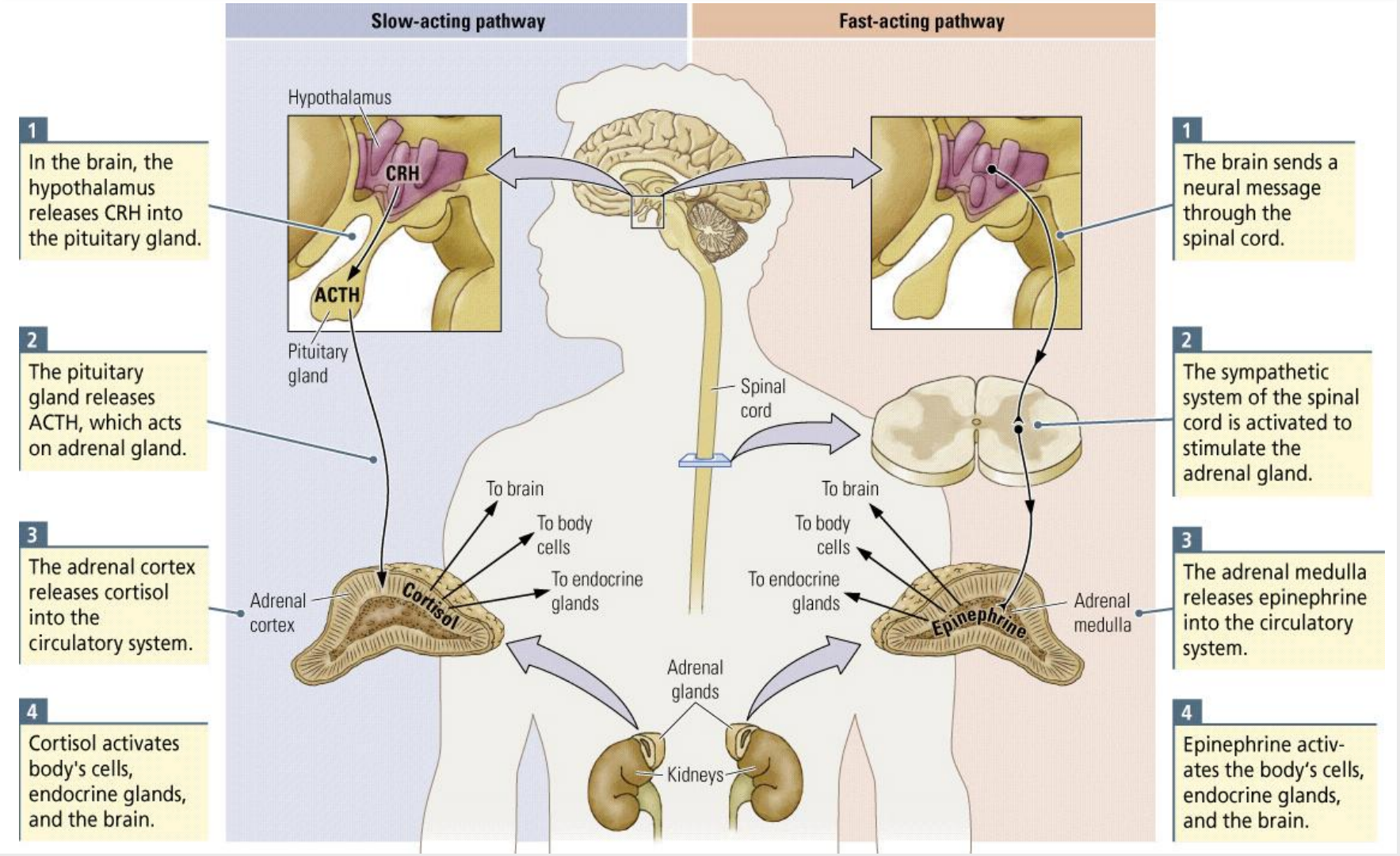


Abb. 7.9. Das hypothalamisch-adenohypophysäre System als Nahtstelle (Interface) zwischen dem Zentralnervensystem und der Körperperipherie. Zur Nomenklatur der Hormone Tabelle 7.1 und 7.2. Die 4 glandotropen Hormone LH, FSH, TSH und ACTH haben jeweils nur ein Zielorgan im Körper, nämlich jeweils eine Drüse (darunter im Umriss angeordnet). Die beiden anderen Hormone, Prolaktin und Wachstumshormon (GH = STH) wirken an Zellen vieler Organe. Anders als die glandotropen Hormone werden Prolaktin und Wachstumshormon nicht nur von Releasing- (Liberine), sondern auch von Inhibiting-Hormonen (Statine) des Hypothalamus kontrolliert. Auf die Bedeutung der zentralnervösen Strukturen aus dem Mesenzephalon, dem limbischen System und dem Großhirn wird im Text näher eingegangen

Tabelle 7.2. Hypophysenvorderlappenhormone

Kurzbezeichnung	Name	Wirkung auf
Glandotrope Hormone		
ACTH	Adrenokortikotropes Hormon (Synonym: Kortikotropin	Nebennierenrinde
TSH	Thyreoidea-stimulierendes Hormon	Schilddrüse
FSH	Follikel-stimulierendes Hormon	Gonaden
LH	Luteinisierendes Hormon	Gonaden
Nicht-glandotrope Hormone (Effektorhormone)		
GH	Wachstumshormon (»growth hormone«) (Synonym: Somatotropes Hormon, STH)	Alle Körperzellen
	Prolaktin	Viele Körperzellen (Mamma, Gonaden)

Selye & HHNA: Hypothalamus-Hypophysen-Nebennieren(rinden)achse



Selye & HHNA: HHNA – unspezifische Stressreaktion?

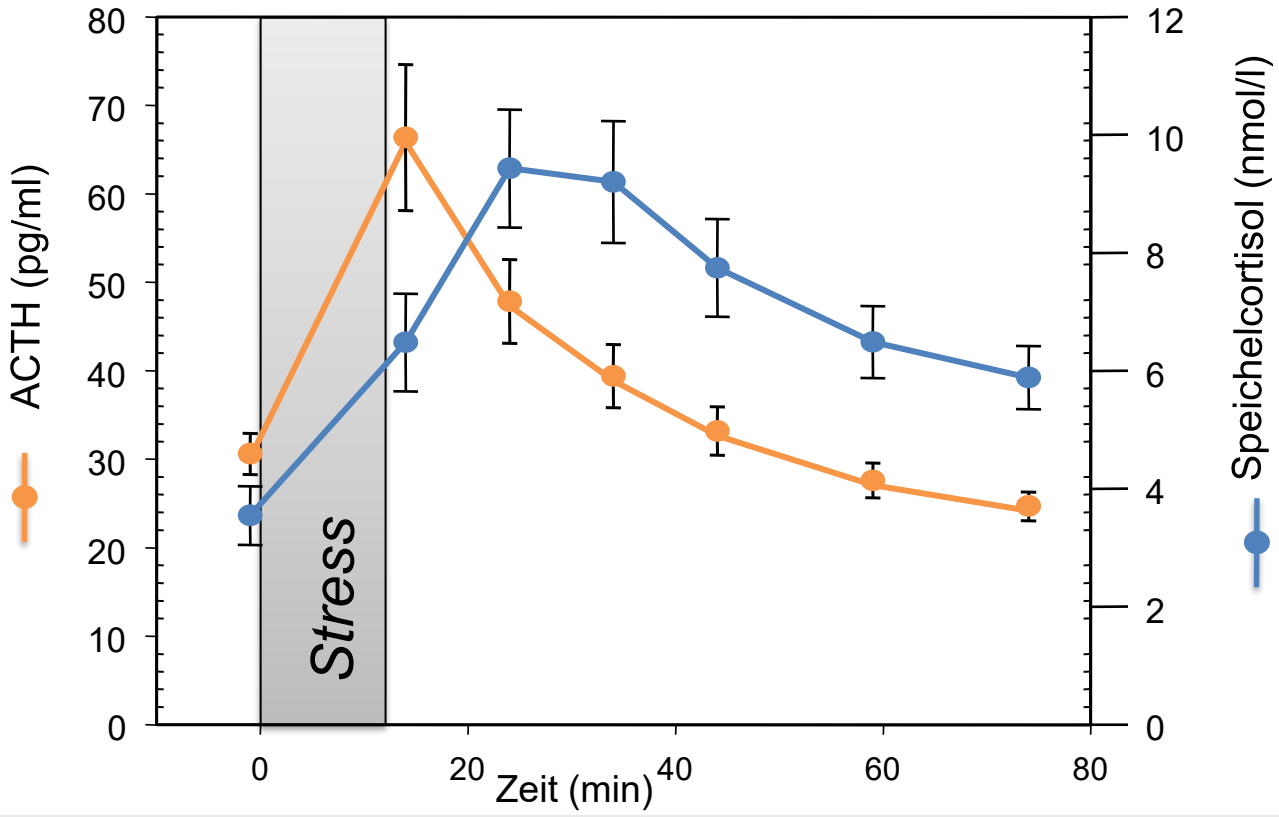
(Goldstein & Kopin, 2007)

	HPA	AHS	SNS
Cold Exposure, No Hypothermia	0	+	+++
Active Escape/Avoidance	+	+	++
Hemorrhage, No Hypotension	+	+	++
Surgery	+	+	++
Exercise	+	++	+++
Cold Exposure, Hypothermia	+	++	++++
Social Stress in Monkey	++	++	++
Laboratory Mental Challenge	++	++	+
Hemorrhagic Hypotension	+++	+++	+
Passive/Immobile Fear	++	+++	+
Public Performance	++	+++	+
Pain	++	+++	++
Exercise to Exhaustion	++	+++	++++
Glucoprivation	+++	++++	+
Fainting	++	++++	0
Immobilization in Rat	++++	++++	++++
Cardiac Arrest	+++	++++	++

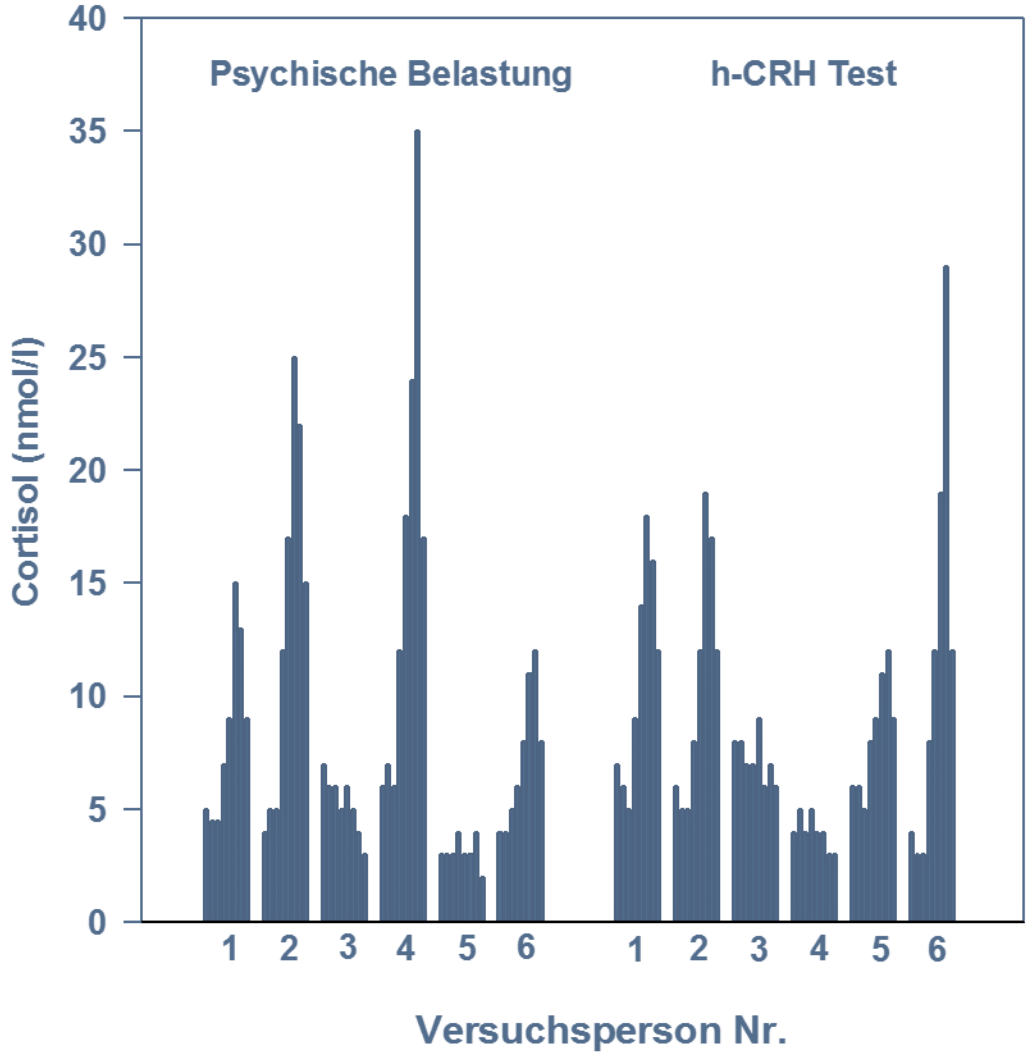
Figure 7. Relative intensities of activation of the HPA axis, adrenomedullary hormonal system (AHS) and sympathetic noradrenergic system (SNS) during exposure to different stressors, based on literature review.

Selye & HHNA: ACTH & Cortisol

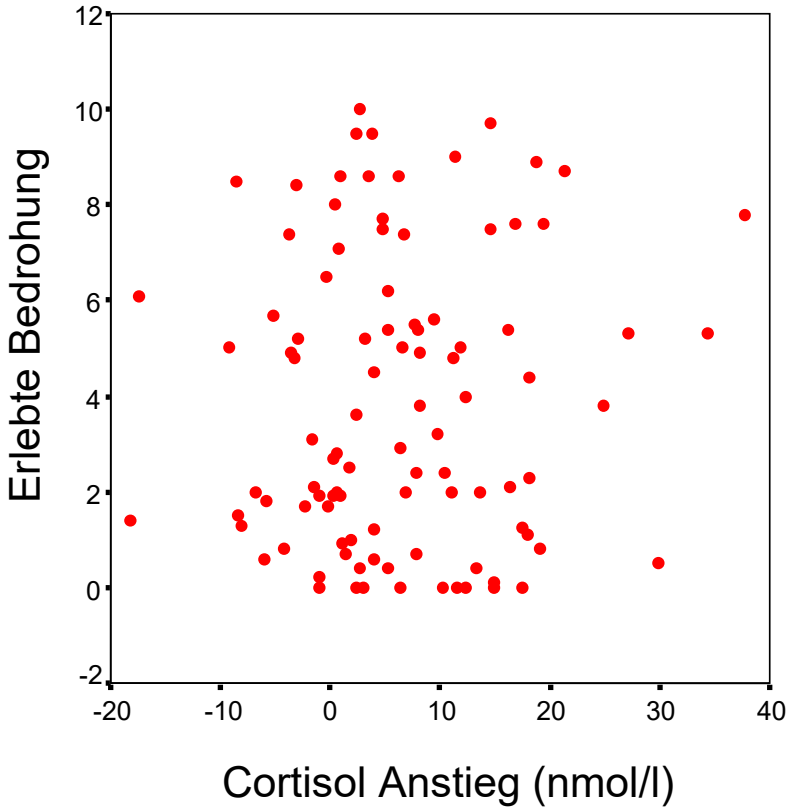
- ACTH- und Cortisolreaktionen auf moderaten psychosozialen Stress

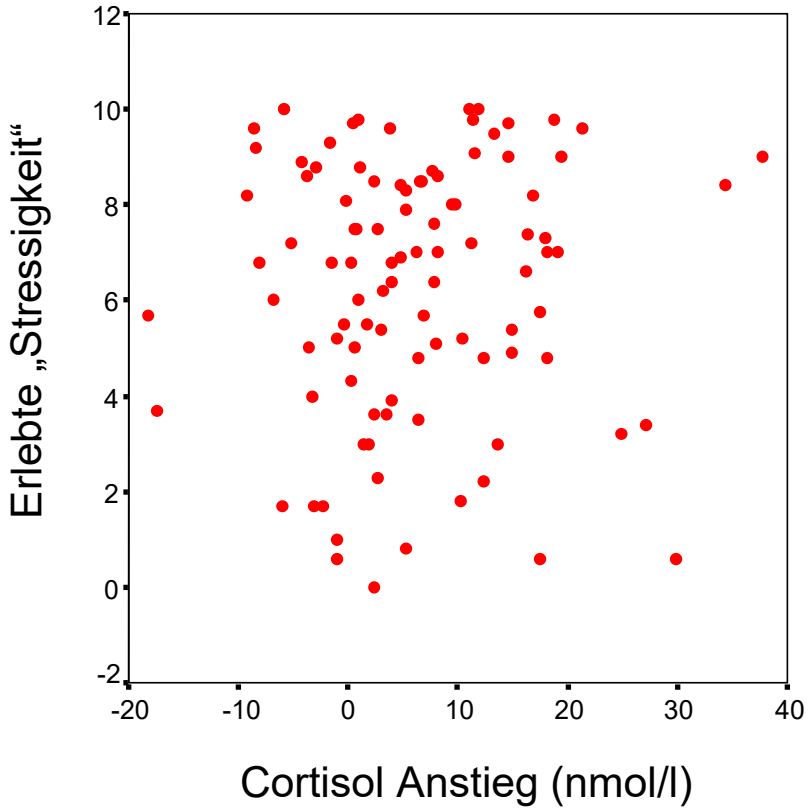


Selye & HHNA: Variabilität der Cortisolreaktion

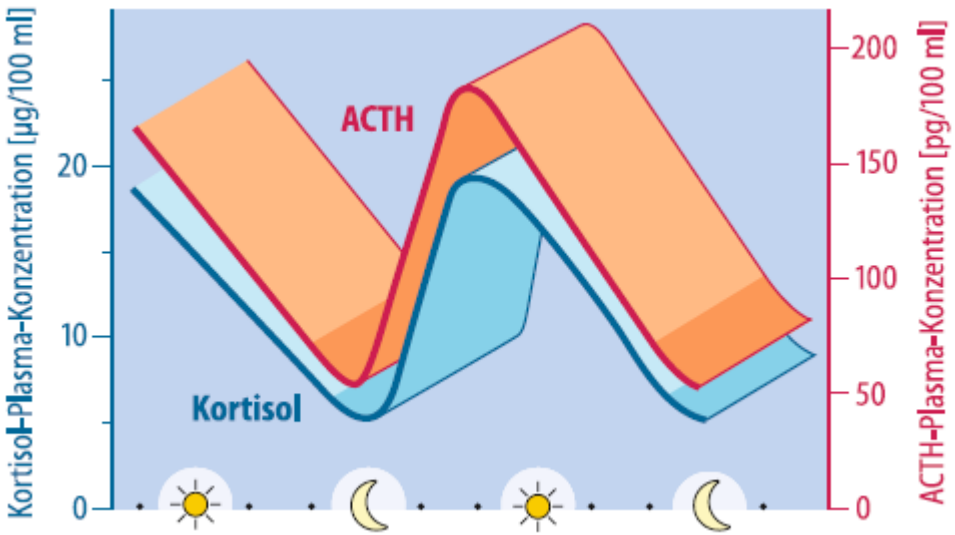


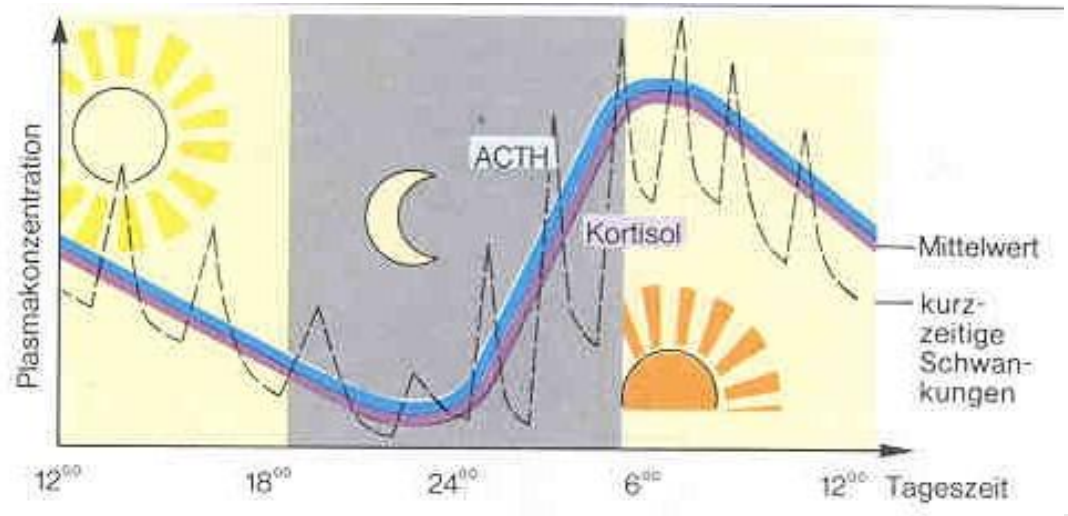
Selye & HHNA: subjektive & hormonelle Belastungsmarker





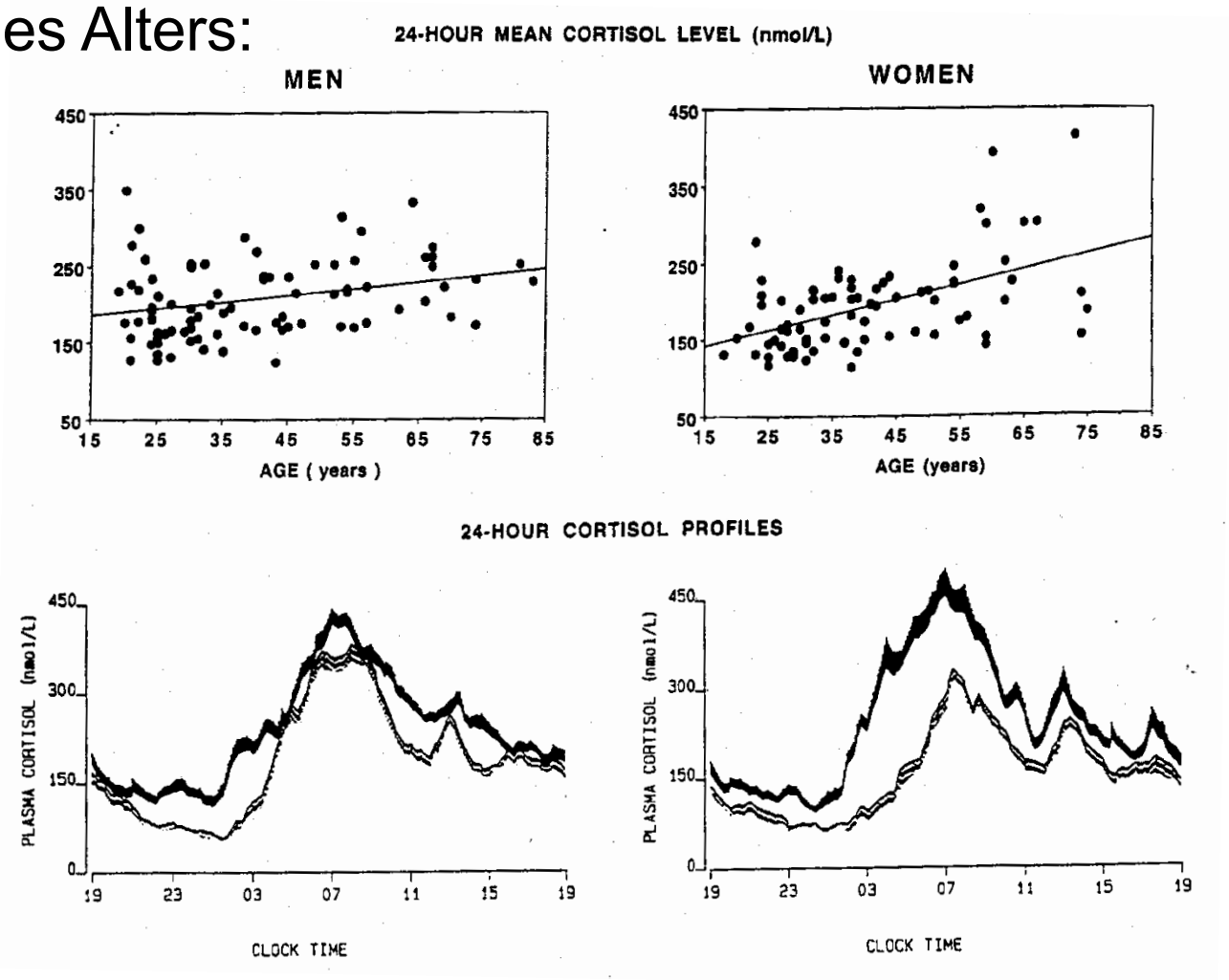
Selye & HHNA: circadianer Rhythmus der HHNA



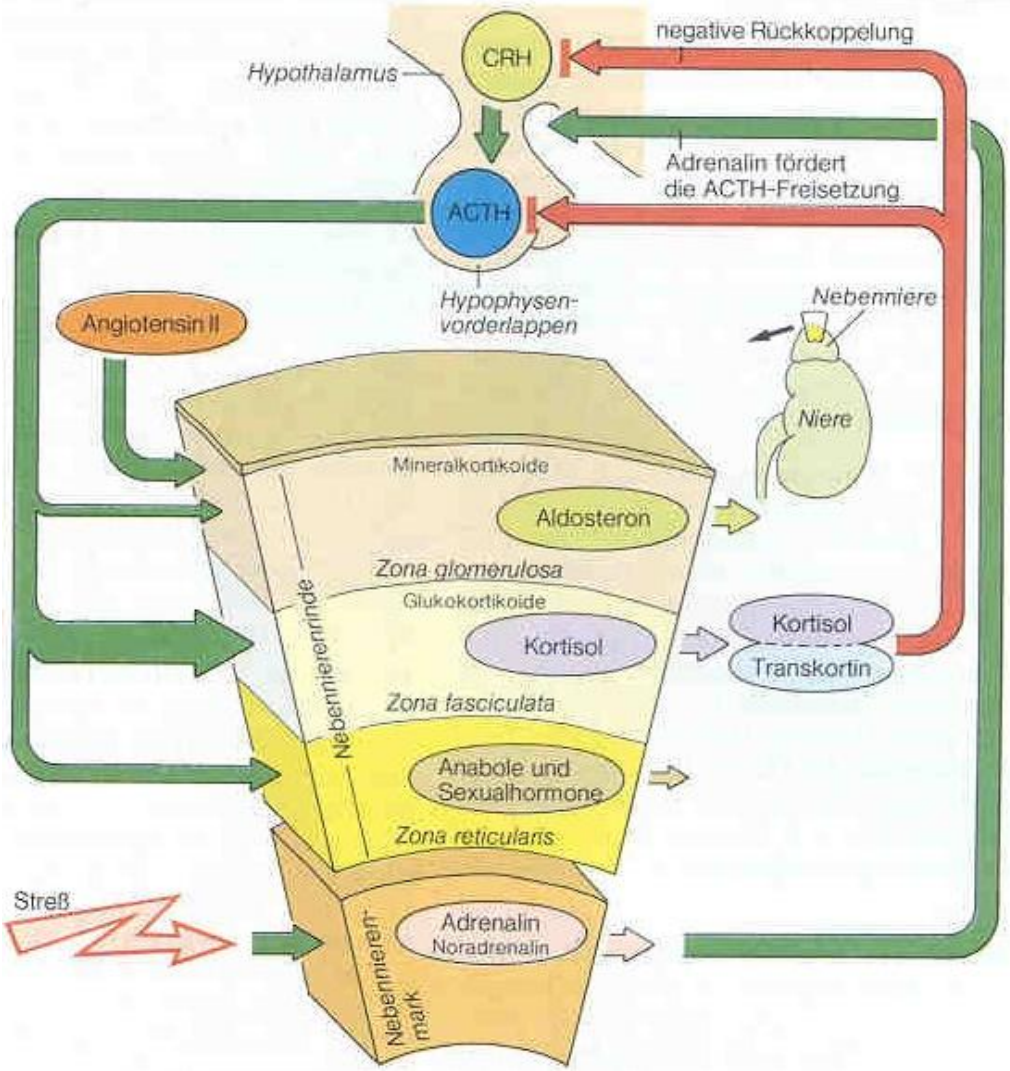


Selye & HHNA: 24-Stunden-„Cortisolprofil“ (Van Cauter et al., 1996)

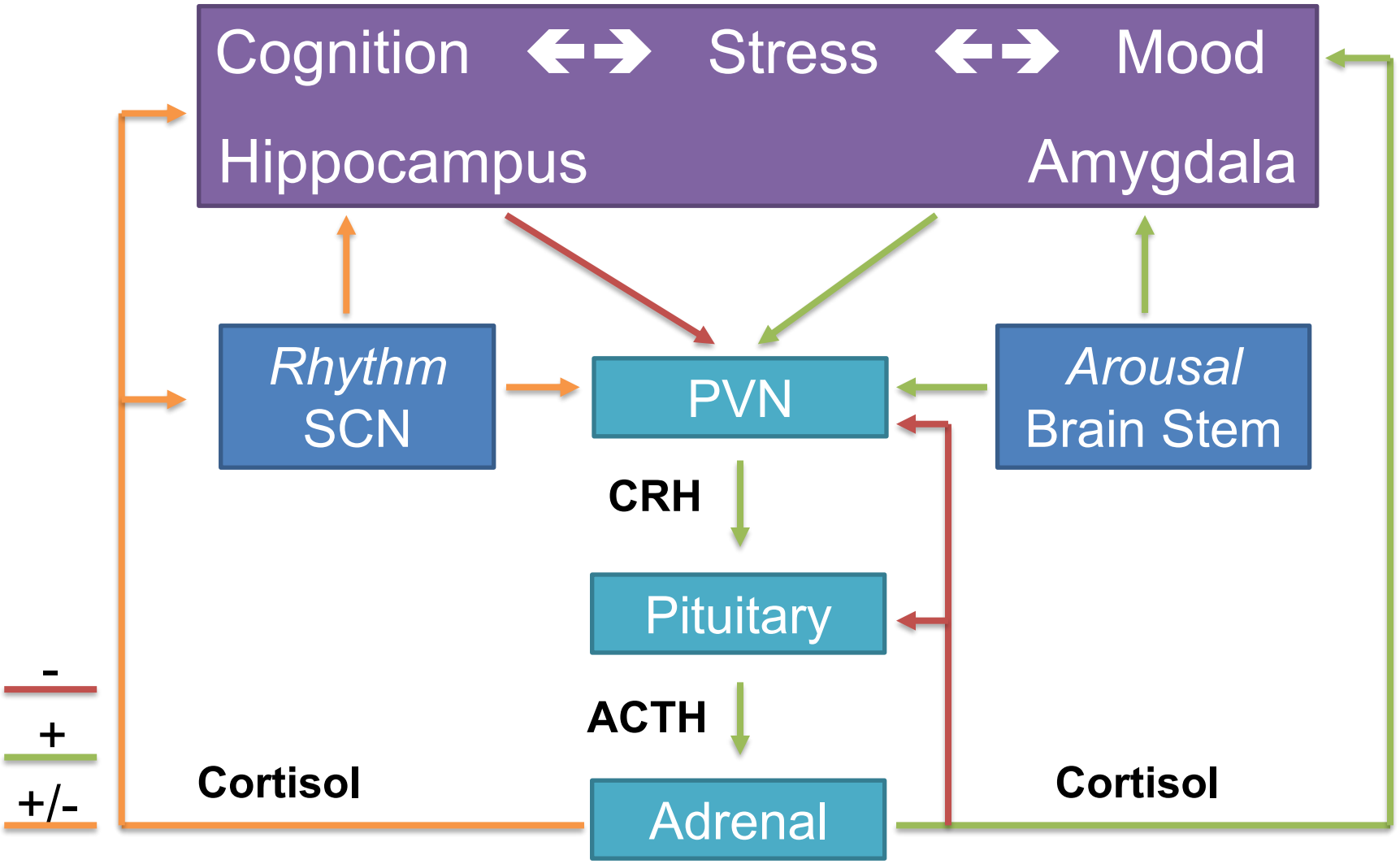
Einfluss des Alters:



Selye & HHNA: Rückkopplungen der HHNA



Selye & HHNA: HHNA – Rückkopplungen (modifiziert nach De Kloet et al., 1998)



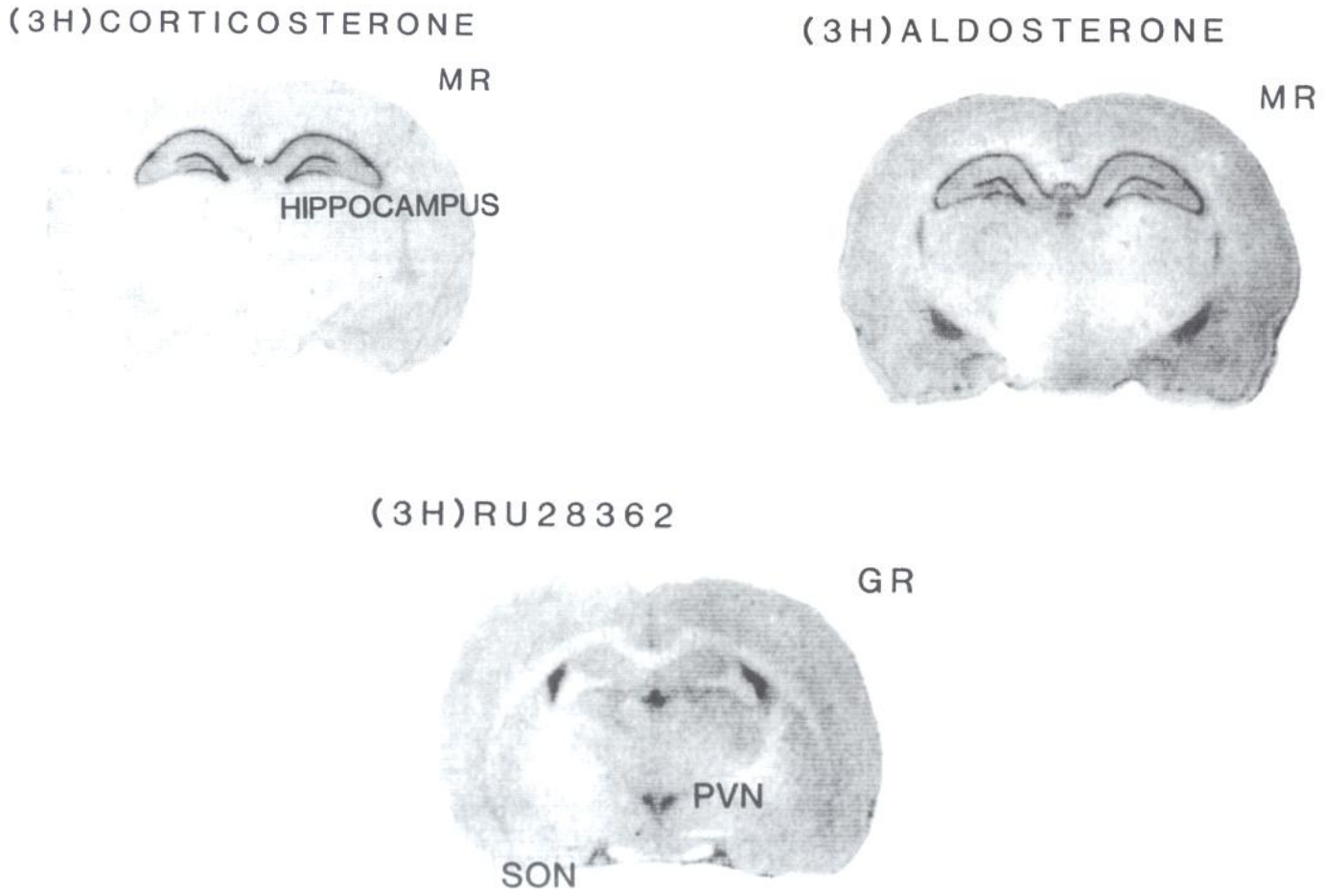
Selye & HHNA: zwei Rezeptoren für Cortisol

RUB

- **Typ I** oder **Mineralocorticoidrezeptor** (MR)
  - hohe Affinität für Cortisol
  - basal bereits recht viel besetzt

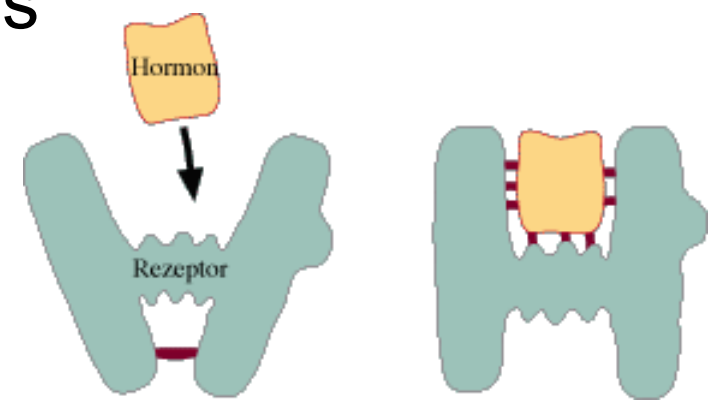
- **Typ II** oder **Glukocorticoidrezeptor** (GR)
  - geringere Affinität für Cortisol
  - nur unter Stress in größerem Umfang besetzt

Selye & HHNA: Glukocorticoid-rezeptoren im ZNS der Ratte



Selye & HHNA: Wirkungsweise von Glukocorticoidrezeptoren

- Veränderung der Struktur des Rezeptors durch Hormon



- Bildung eines Dimers durch zwei Rezeptoren
  → Andocken an DNA (an sogenannte Hormone Response Elements)



Selye & HHNA: Wirkungsweise von Hormonen

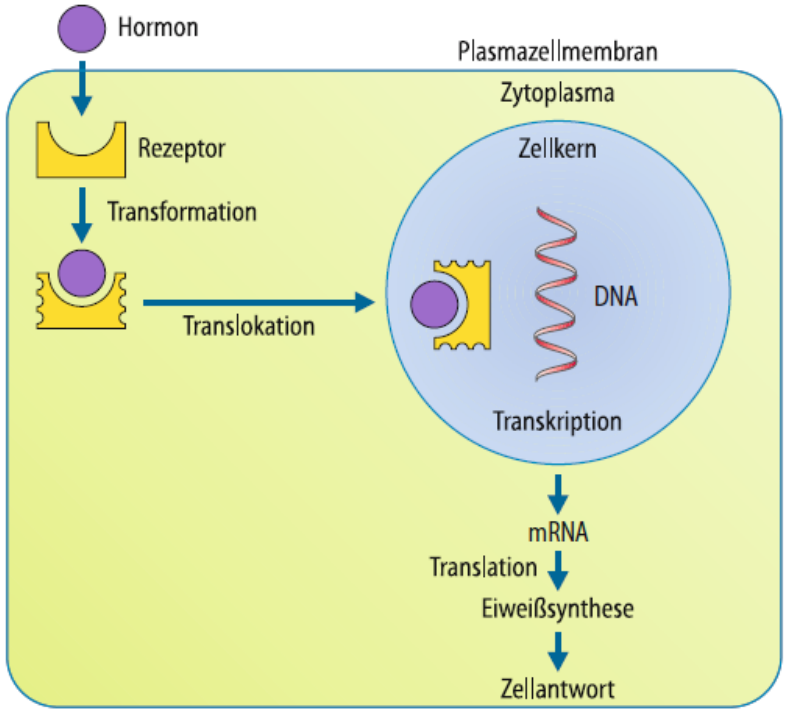
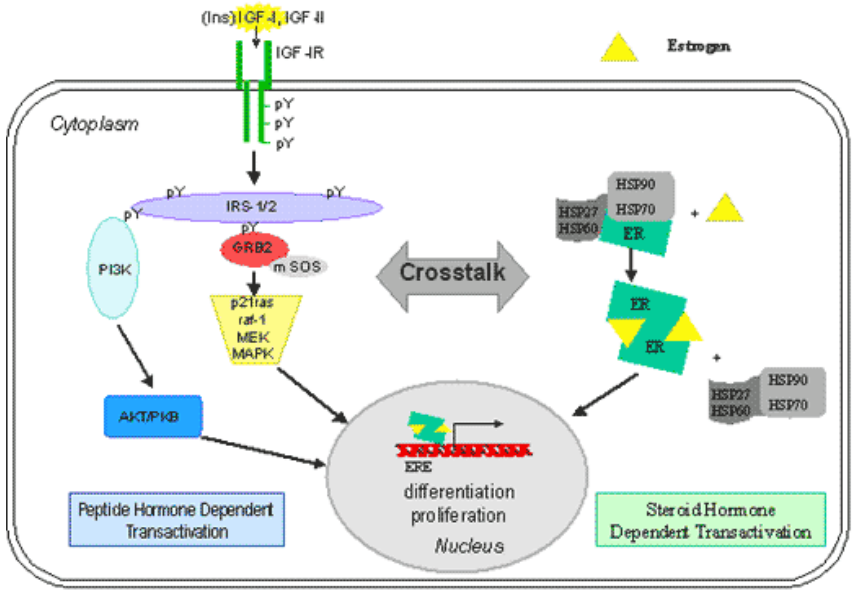


Abb. 7.4. Wirkung eines Hormons mit intrazellulärem Rezeptor (im Zytoplasma oder im Zellkern). Das Hormon diffundiert durch die Plasmazellmembran und bindet sich an den Rezeptor. Der Hormon-Rezeptor-Komplex wird dann in den Kern transloziert (bzw. befindet sich dort) und beeinflusst die DNA-Synthese des Zellkerns. Damit wird die Transkriptionsrate der genetischen Information zu messenger-RNA (mRNA) verändert. Dies bewirkt eine veränderte Eiweißsynthese über den Prozess der Translation. Die Folge ist eine veränderte Zellfunktion



Selye & HHNA: Mineralocorticoid- & Glukocorticoidrezeptoren

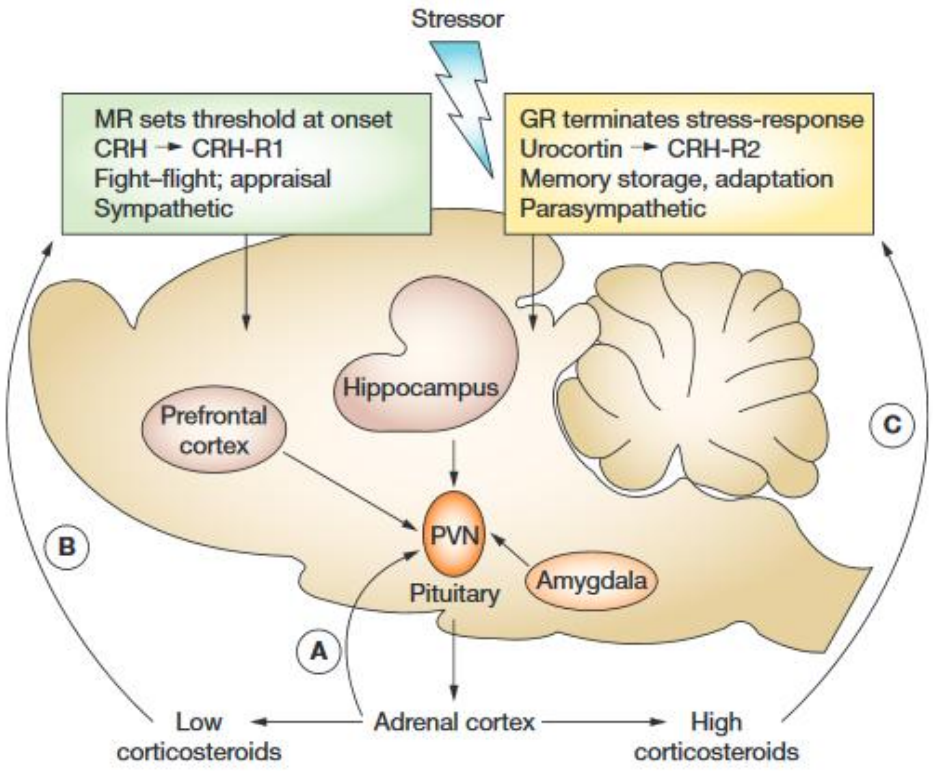


Figure 1 The brain as regulator and target of corticosteroids. (**A**) Stressful stimuli stimulate, through afferent pathways, the CRH and vasopressin neurons in the PVN that orchestrate behavioral, autonomous and neuroendocrine response patterns.[90] Physical stressors (e.g. pain, blood loss, heat and cold) directly stimulate the PVN via ascending aminergic pathways. Psychological stressors require processing in limbic–cortical brain structures (e.g. hippocampus, amygdala and prefrontal cortex) that communicate trans-synaptically with the PVN. The neuroendocrine response pattern enhances the secretory bursts of cortisol (primates) or corticosterone (rodents) from the adrenal cortex. The corticosteroids feed back on the brain circuits that have produced their own secretion and prevent them from overexcitation.[9,24,77] These actions exerted by the steroids are mediated by (**B**) MRs and (**C**) GRs. Under psychosocial stress conditions MRs set the threshold at the onset of the stress response by facilitating appraisal processes, which—through CRH-R1—determine the extent of CRH action on HPA activation, sympathetic nervous system responses and fight–flight behavior. The rising corticosterone levels after stress progressively activate GRs, which facilitate adaptation, promote memory storage and hence prepare for coping with future events. CRH-R2 activation by urocortins and parasympathetic nervous activity is thought to synergize with GRs to promote recovery.[9] MRs and GRs operate in complementary fashion through a (non)genomic mechanism to facilitate adaptation; imbalance is thought to enhance vulnerability to stress-related psychiatric illness. Abbreviations: CRH, corticotropin-releasing hormone; CRH-R1, CRH receptor 1; GR, glucocorticoid receptor; MR, mineralocorticoid receptor; PVN, paraventricular nucleus.

Selye & HHNA: MR & GR im Gehirn

Box 1 Characteristics of mineralocorticoid and glucocorticoid receptors.

Mineralocorticoid receptors

- Restricted to limbic neurons—hippocampus, septum and amygdala
- High affinity for corticosterone and cortisol
- Low affinity membrane receptor
- Promiscuous; bind naturally occurring glucocorticoids, mineralocorticoids aldosterone and deoxycorticosterone, and progesterone
- Substantially occupied, even under basal resting conditions

Glucocorticoid receptors

- Widely expressed in limbic–cortical brain structures, glial cells and neurons
- Tenfold lower affinity for cortisol and corticosterone
- Selective for synthetic and naturally occurring glucocorticoids
- Progressively occupied after stress and during the ultradian or circadian rise

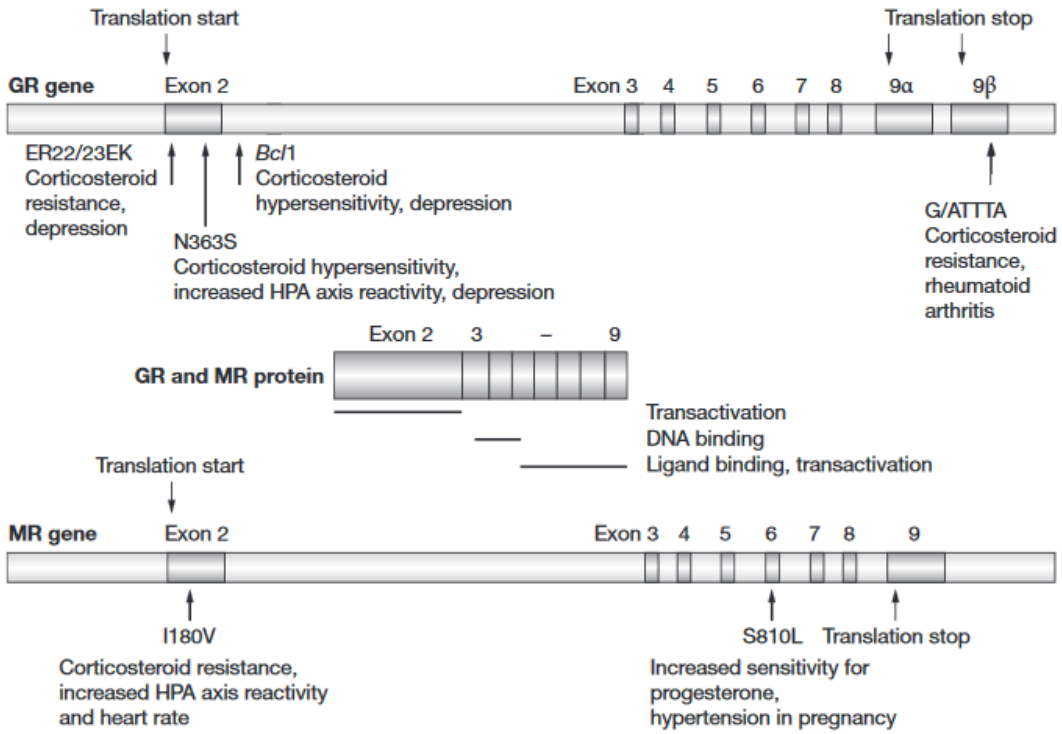
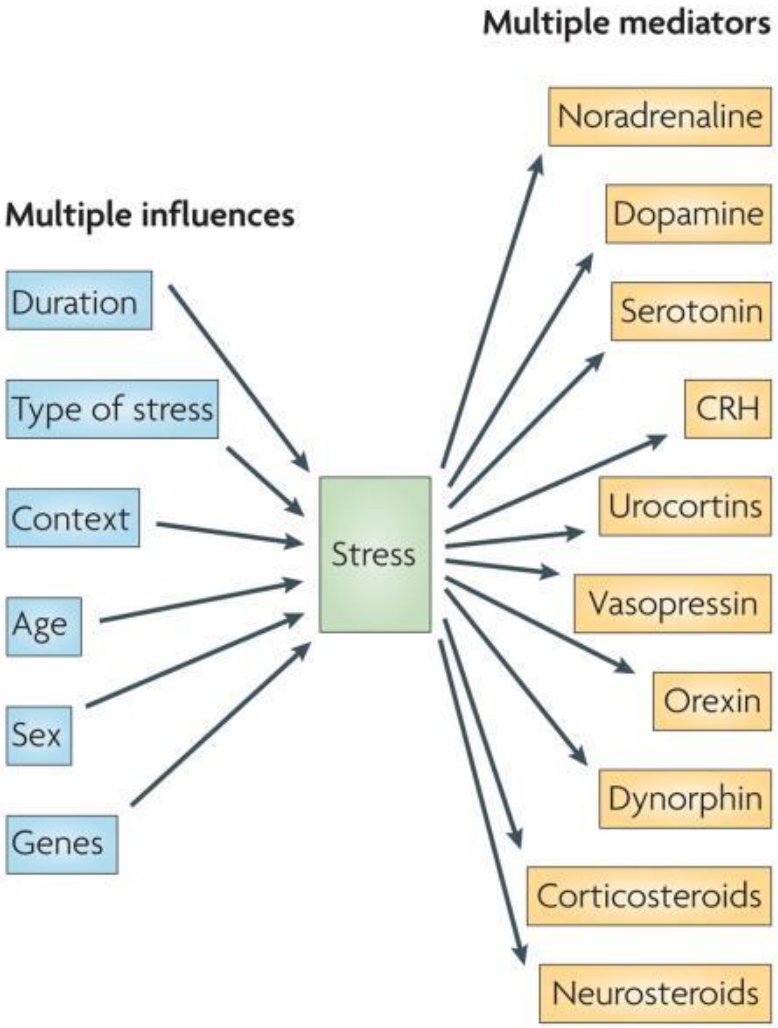
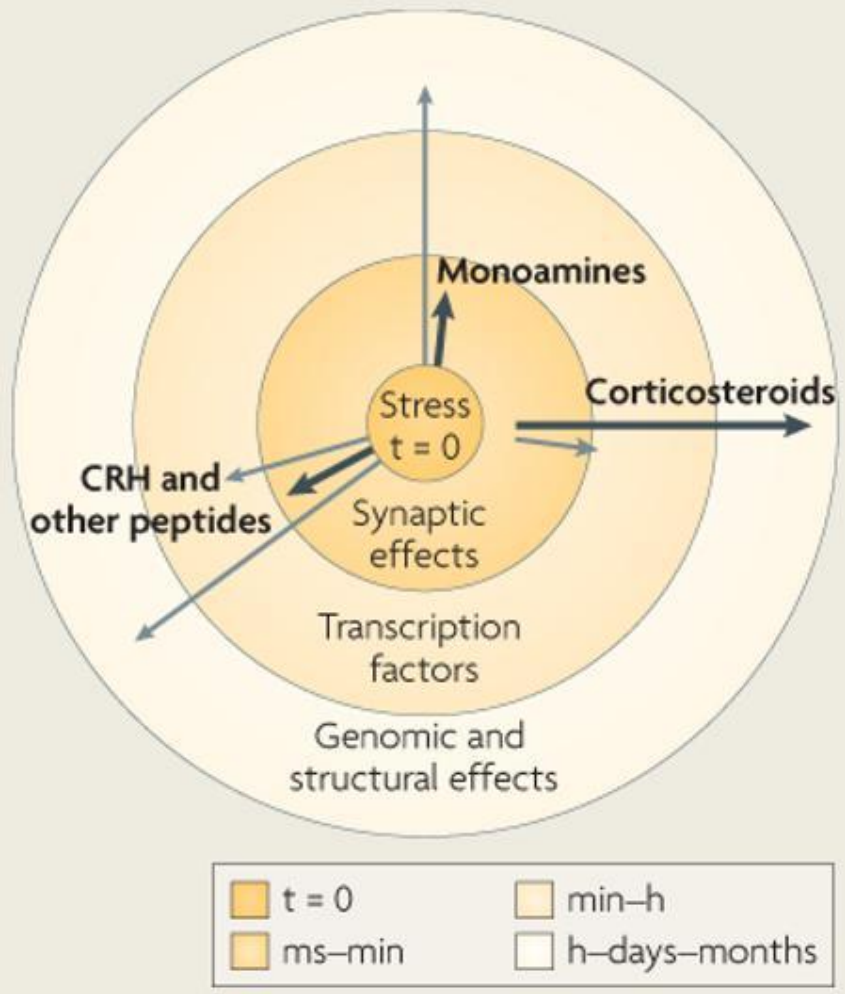


Figure 3 Variants in human MR and GR genes. The GR gene shows alternative splicing: either exon 9α or 9β can join exon 8, giving rise to GRα or GRβ. Indicated are functional single-nucleotide polymorphisms (SNPs) leading to amino acid changes in the GR (ER22/23EK, N363S) or in the MR (I180V, S810L),[88,89] and SNPs involved in messenger RNA stabilization (G/ATTTA for GR). The function of the GR *Bcl*1 (also termed *CCND1* [cyclin D1]) site is still unknown. The MR and GR protein can roughly be divided into three functional parts: a transcriptionally active domain, the DNA-binding domain and the ligand-binding domain, which also harbors a transcriptionally active domain. Specific effects and associations with pathology are indicated next to each SNP. Abbreviations: GR, glucocorticoid receptor; HPA, hypothalamic–pituitary–adrenal; MR, mineralocorticoid receptor.

Selye & HHNA: „The neuro-symphony of stress“ (Joëls & Baram, 2009)



Selye & HHNA: zeitliches Profil der Stressantworten (Joëls & Baram, 2009)



Selye & HHNA: schnelle & langsame Reaktionen auf Stress

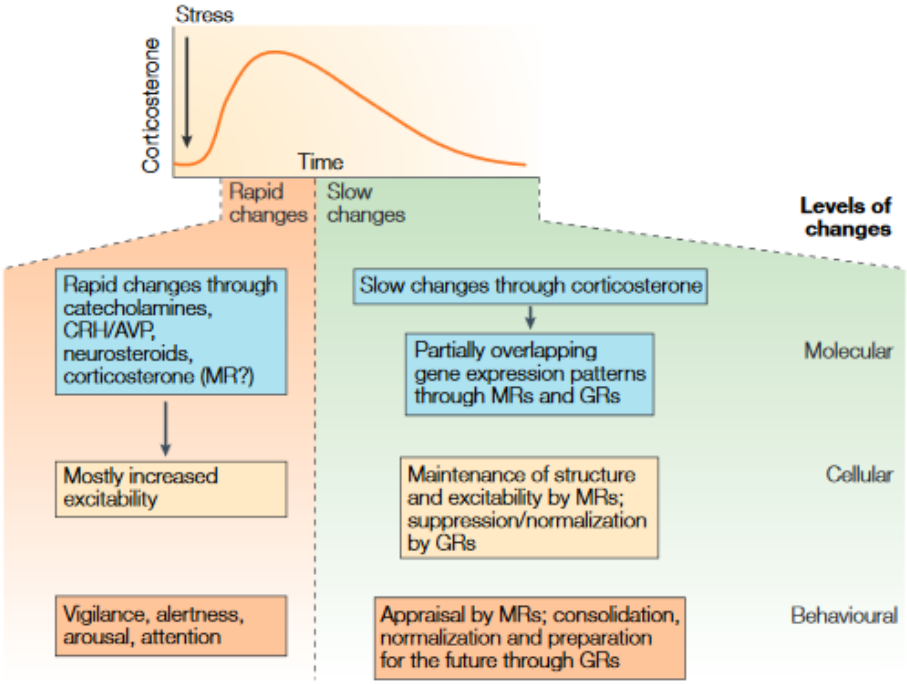


Figure 1 | **Time course of cellular responses to stress hormones.** Activation of the hypothalamic–pituitary–adrenocortical (HPA) axis by stress leads to a temporary rise in circulating corticosteroid levels, as exemplified by the changes in hormone levels over time shown in the graph (see also BOX 1). The hormone levels are usually normalized by 2 h after the onset of the stress. In the early phases of the stress response, when the corticosteroid levels rise, fast-acting agents (such as catecholamines, neuropeptides and possibly corticosterone itself) contribute to an adequate response to the stressor, which leads to enhanced vigilance, alertness, arousal and attention. Gradually, gene-mediated corticosteroid effects take over through the transcriptional regulation of specific sets of genes by the mineralocorticoid and glucocorticoid receptors (MRs and GRs, respectively). This affects cellular function in cells that carry these receptors, such as CA1 hippocampal cells. Typically, the dose-dependence curve of these cells for the hormone is U-shaped. The MR- and GR-mediated actions affect structural integrity and excitability, and proceed in a coordinated manner, which is linked in time to a particular stage of information processing. The MR is mostly responsible for the maintenance of the stress-related neural circuits, and is implicated in the appraisal of sensory information and its organization, whereas the GR is important for the normalization of homeostasis and the storage of information in preparation for future use. AVP, vasopressin; CRH, corticotropin-releasing hormone.

Selye & HHNA: Klinische Bilder

- Hans Selye
- Hypothalamus-Hypophysen-Nebennieren(rinden)achse (HHNA)
- **Klinische Bilder**
- Speicheldiagnostik
  - Cortisol
  - Alpha-Amylase

Selye & HHNA: Klinische Bilder

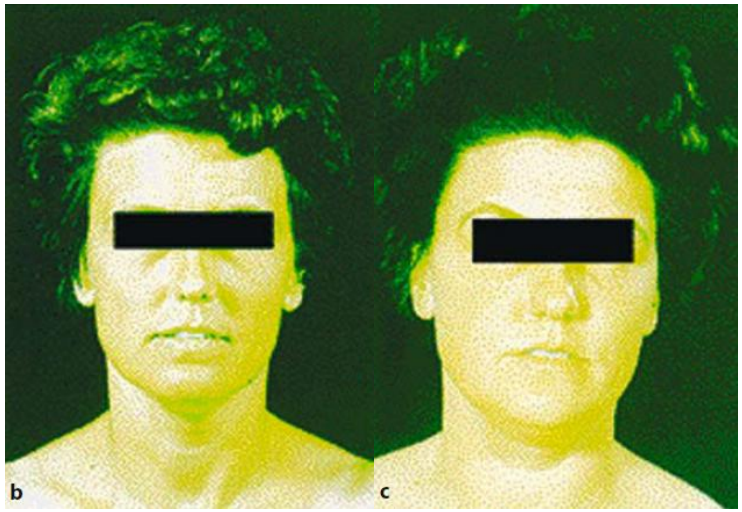
Box 7.5. Über- und Unterfunktionen der Nebennierenrinde

Erhöhte Kortisolspiegel, Cushing-Syndrom: Die wichtigsten klinischen Zeichen einer chronischen Steigerung des Kortisolspiegels sind: Fettsucht mit charakteristischer Fettverteilung (Stammfettsucht, Mondgesicht, **a** in der Abbildung), erhöhter Blutzuckerspiegel (prädiabetogene Stoffwechsellage), vermehrter Eiweißabbau, Wasser- und Kochsalzretention (Ödembildung), Entkalkung der Knochen (Osteoporose), hoher Blutdruck (Hypertonie) und Depressionen sowie kognitive Störungen. Die erhöhte Kortisolfreisetzung kann Folge einer Geschwulst der Nebenierenrinde oder des HVL sein (»peripheres« bzw. »zentrales« Cushing-Syndrom).

Verminderte Kortisolspiegel, adrenogenitales Syndrom (Abschn. 25.4.4): Hier bewirkt ein genetischer Defekt, dass statt Kortisol ein Androgen in der Nebennierenrinde gebildet wird. Das Androgen wirkt bei Mädchen virilisierend und ruft bei Knaben eine vorzeitige Pubertät hervor. Durch die fehlende Rückkopplung wird vom HVL vermehrt ACTH freigesetzt, das die falsche Hormonsynthese der Nebennierenrinde nur noch weiter antreibt. Therapeutische Gaben von Kortisol unterbrechen diesen Circulus vitiosus. Da aber vor und nach der Geburt eine Maskulinisierung des Gehirns erfolgte, haben periphere Kortisolgaben oft keinen Einfluss mehr auf die sexuelle Orientierung, die bei Frauen häufiger auf das weibliche Geschlecht gerichtet ist, unabhängig vom genetischen oder äußerlich sichtbaren Geschlecht.

Verminderte Aldosteronspiegel, Addison-Krankheit: Eine Verminderung aller Hormone der Nebennierenrinde kennzeichnet die Addison-Krankheit, bei der jedoch der Ausfall der Mineralokortikoide das Krankheitsbild beherrscht. Es kommt zu schweren Störungen im Salz-Wasser-Haushalt (Aufgaben des Aldosterons in Abschn. 12.3.3). Zusätzlich tritt eine vermehrte Hautpigmentierung (»Bräune«) der Haut auf (**b** in der Abbildung). Diese ist dadurch bedingt, dass bei der ACTH-Synthese ein Polypeptid »nebenher« entsteht, nämlich das Melanozyten-stimulierende Hormon, MSH. Da die ACTH-Freisetzung mangels hemmender Rückkopplung stark erhöht ist, wird auch vermehrt MSH freigesetzt. Dies bewirkt die verstärkte Pigmentierung der Haut, die, wie Abbildung **c** zeigt, durch Therapie wieder verschwindet.





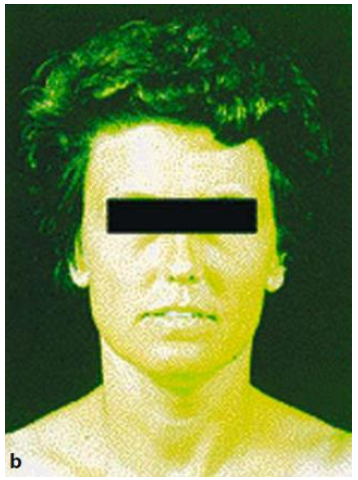
Selye & HHNA: Klinische Bilder – Video „Morbus Cushing“



Selye & HHNA: Klinische Bilder

- **Addison**: kein Cortisol auf Grund von Defekten der Nebenniere
  → mit GCs substituiert

- **Cushing**: zu viel Cortisol auf Grund von Tumoren
  → pharmakologische oder operative Behandlung



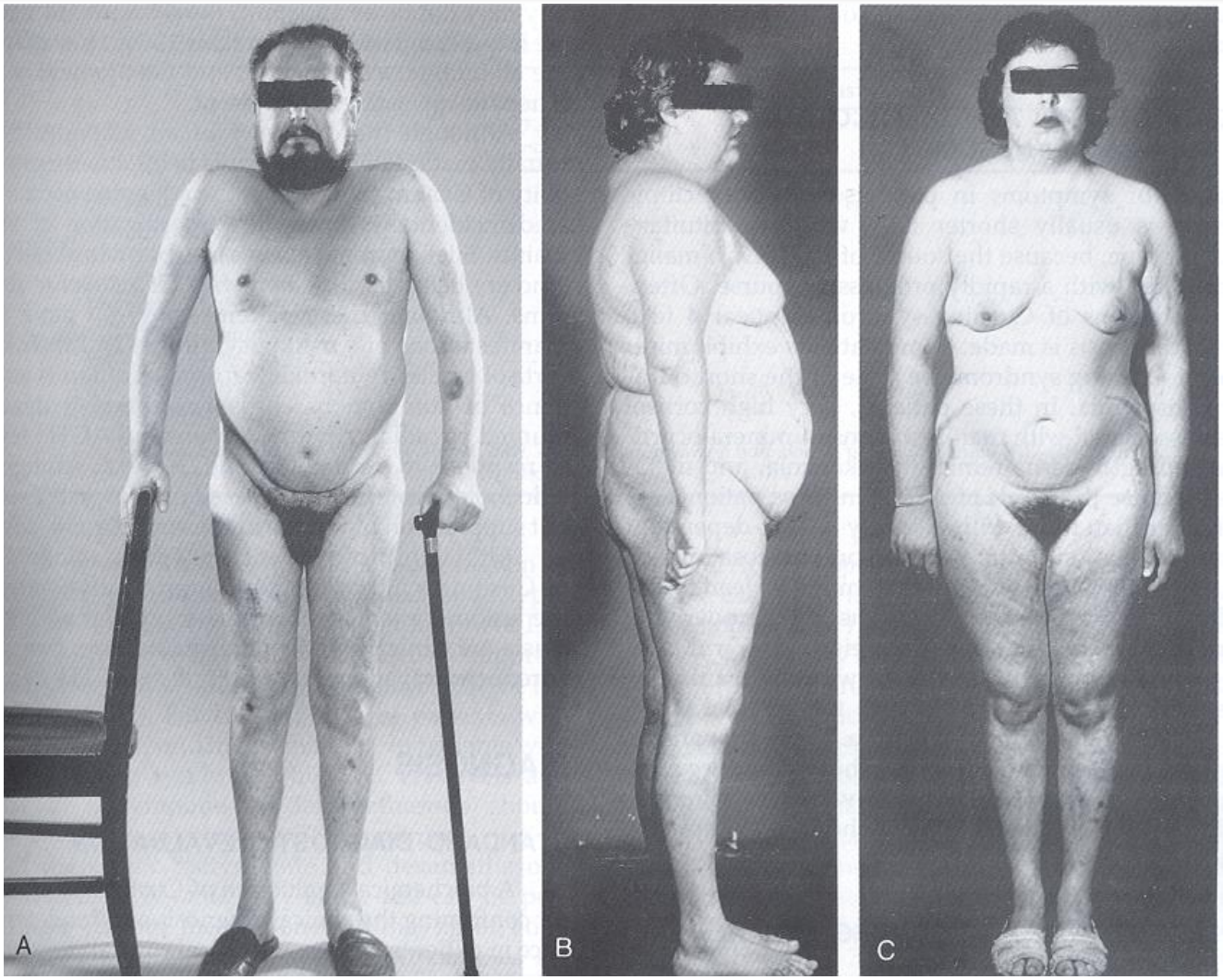


Selye & HHNA: Klinische Bilder – Morbus Cushing

- endokrinologische Störung, bei der auf Grund eines Tumors in der Nebennierenrinde (NNR) oder der Hypophyse zu viel Cortisol produziert wird

- **Symptome**:
  - Mondgesicht, Stammfett, Diabetes
  - Depressivität, Schreckhaftigkeit, Aufmerksamkeits- & Gedächtnisprobleme

Selye & HHNA: Klinische Bilder – Morbus Cushing



Selye & HHNA: Speicheldiagnostik

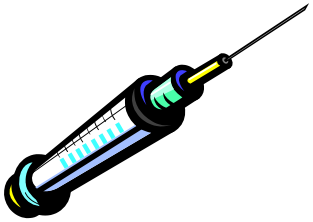
RUB

- Hans Selye
- Hypothalamus-Hypophysen-Nebennieren(rinden)achse (HHNA)
- Klinische Bilder
- **Speicheldiagnostik**
  - Cortisol
  - Alpha-Amylase

Selye & HHNA: Speicheldiagnostik

- Messung von Stressbotenstoffen aus:

Blut



Speichel



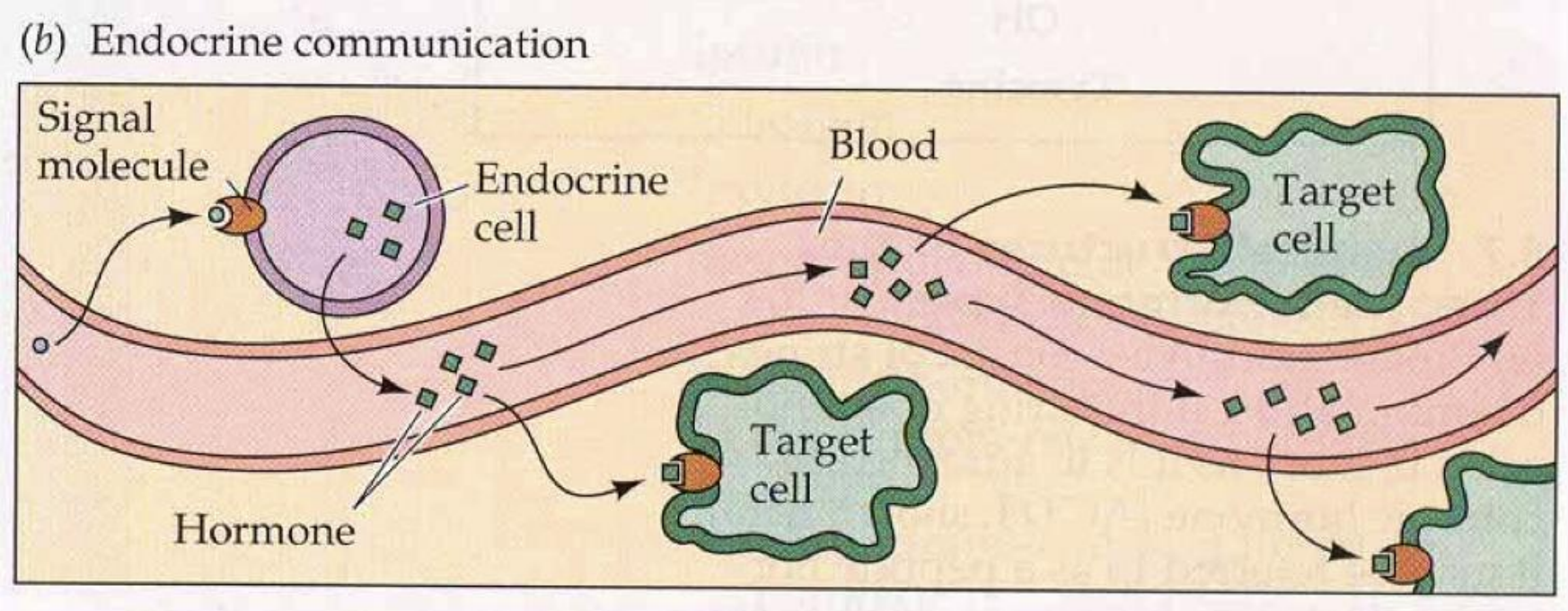
Urin



Haar



Selye & HHNA: Speicheldiagnostik – Weg der Hormone in den Speichel



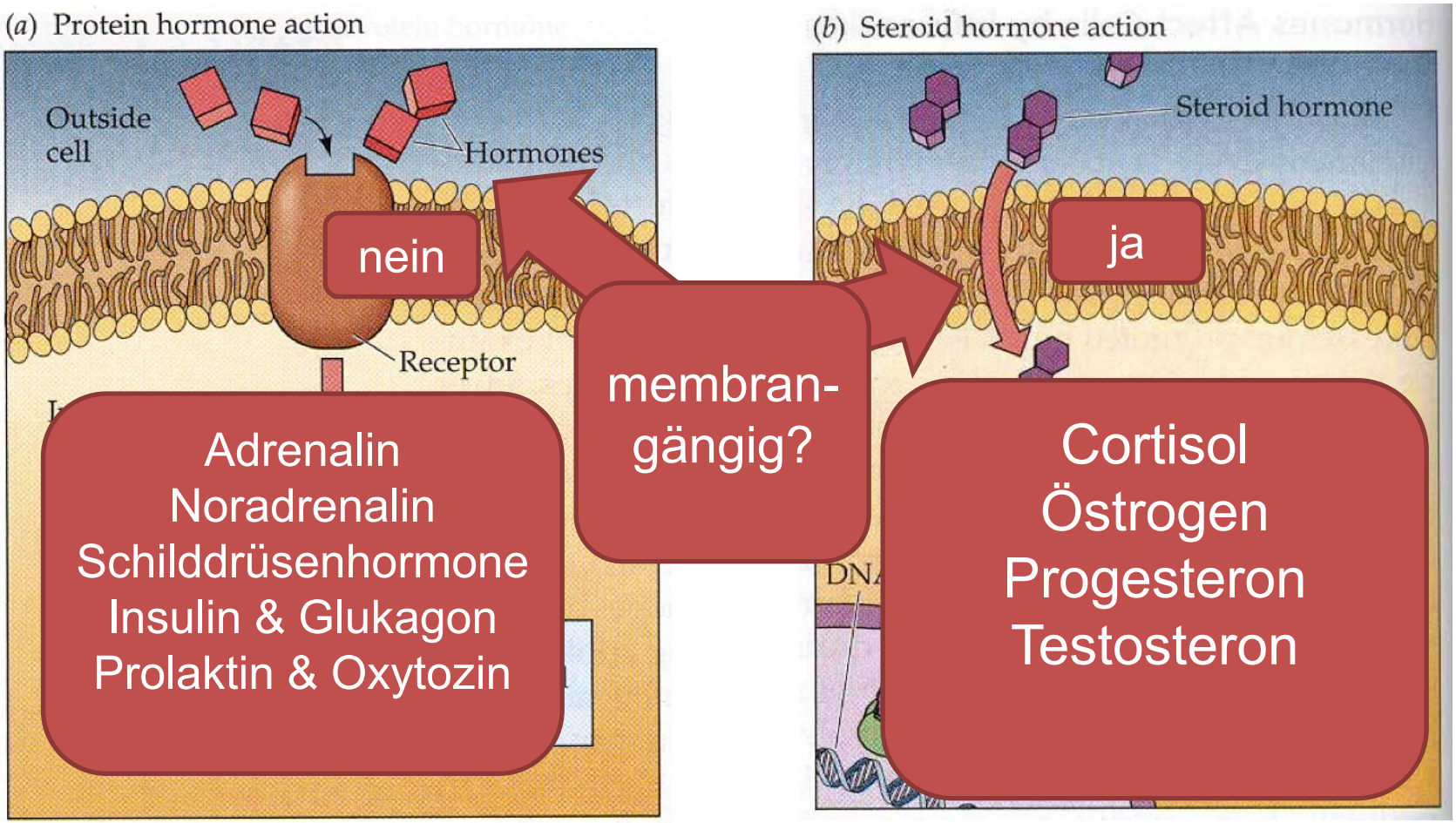
Selye & HHNA: Speicheldiagnostik – Weg der Hormone in den Speichel

- Frage: Wie kommen Hormone in den Speichel?

- **besser**: **Welche** Hormone gelangen in den Speichel?

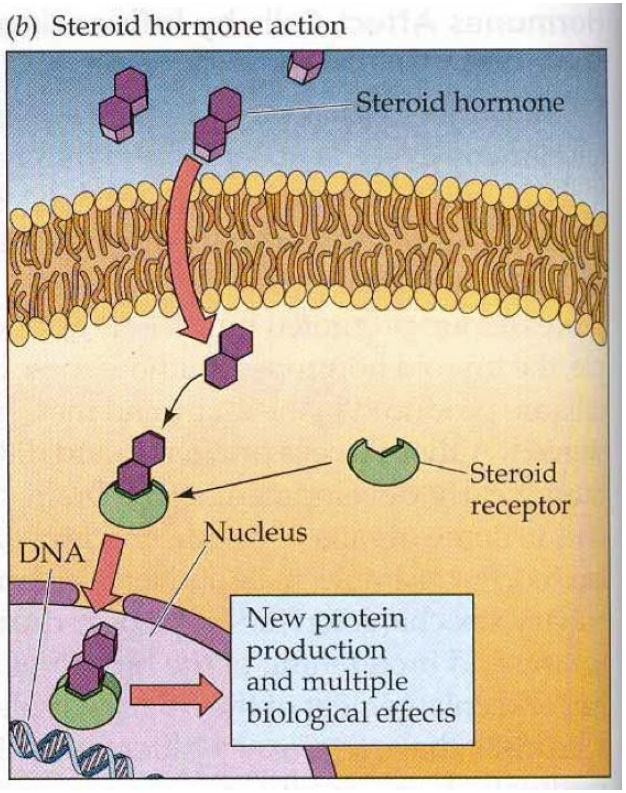


Selye & HHNA: Speicheldiagnostik – Weg der Hormone in den Speichel



Selye & HHNA: Speicheldiagnostik – Weg der Hormone in den Speichel

- nur Steroidhormone gelangen in den Speichel
  - fettlöslich
  - Übertritt aus dem Blutplasma in den Speichel



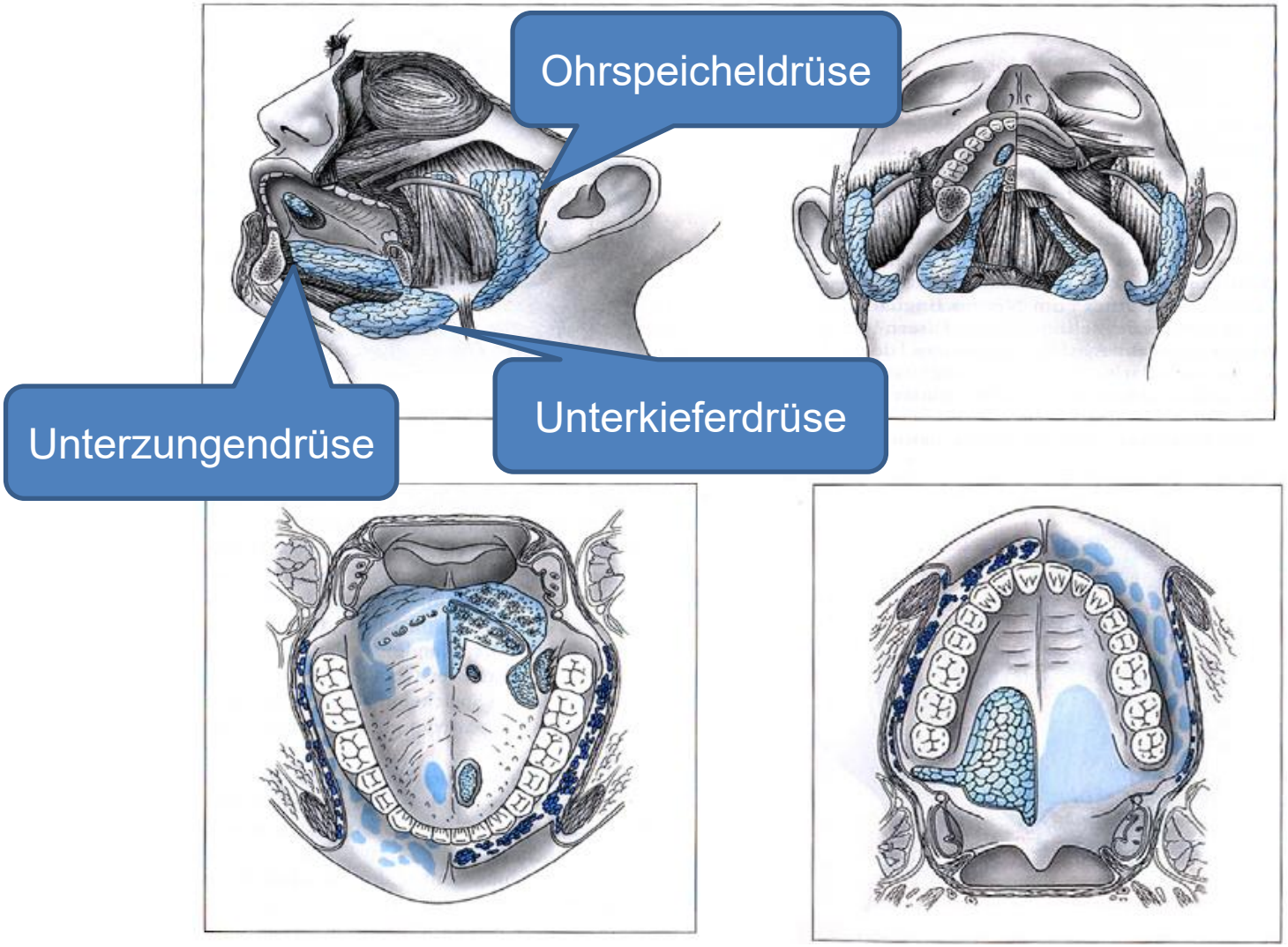
Selye & HHNA: Speicheldiagnostik – Weg der Hormone in den Speichel

- drei große, paarig angelegte Speicheldrüsen:

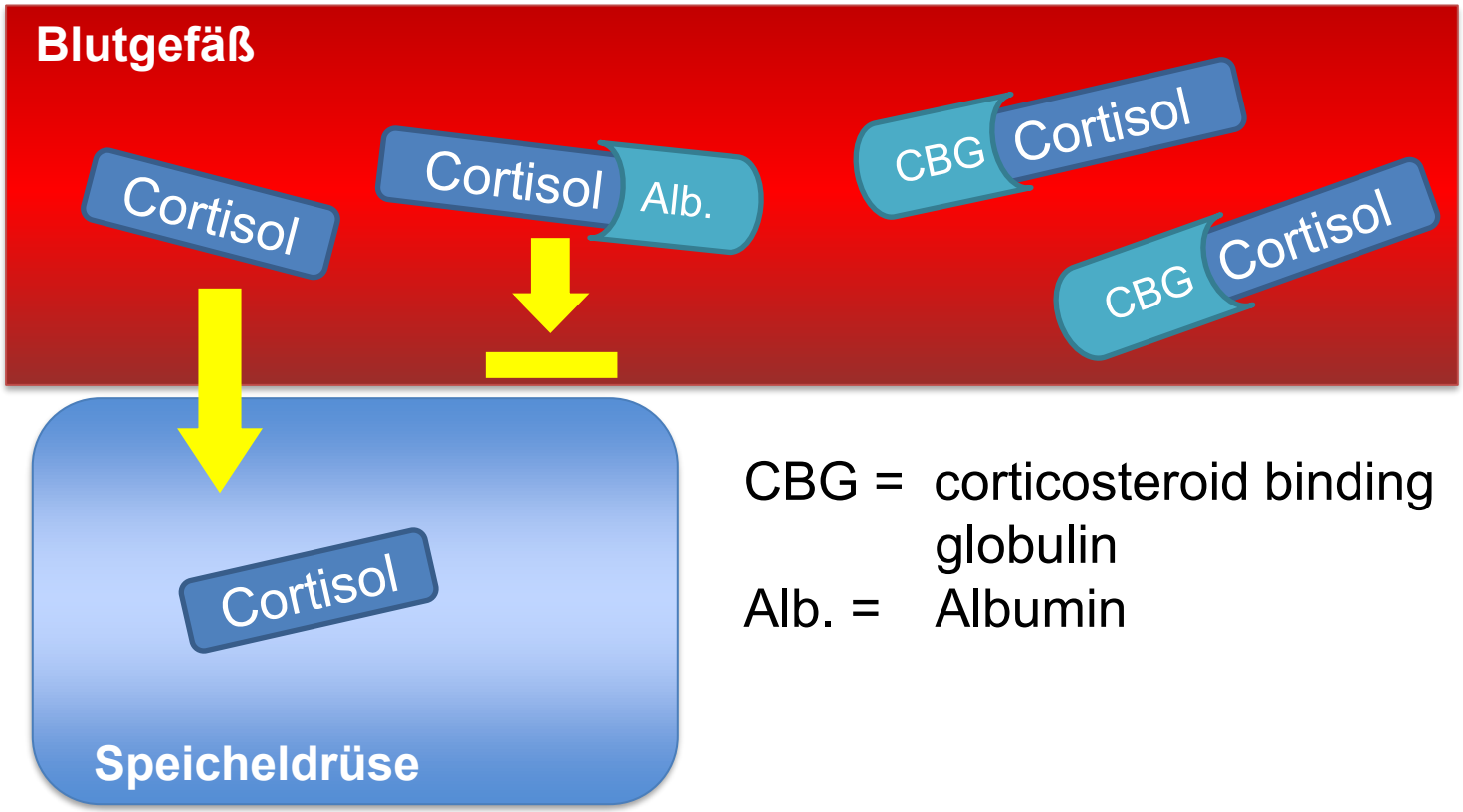
  1. Glandula Parotis (Ohrspeicheldrüse)
  2. Glandula Submandibularis (Unterkieferdrüse)
  3. Glandula Sublingualis (Unterzungendrüse)
  – weitere kleine Drüsen

- Produktion von bis zu 1,5 l Speichel pro Tag

Selye & HHNA: Speicheldiagnostik – Weg der Hormone in den Speichel



Selye & HHNA: Speicheldiagnostik – Weg der Hormone in den Speichel



CBG = corticosteroid binding globulin

Alb. = Albumin

Selye & HHNA: Speicheldiagnostik – Weg der Hormone in den Speichel

RUB

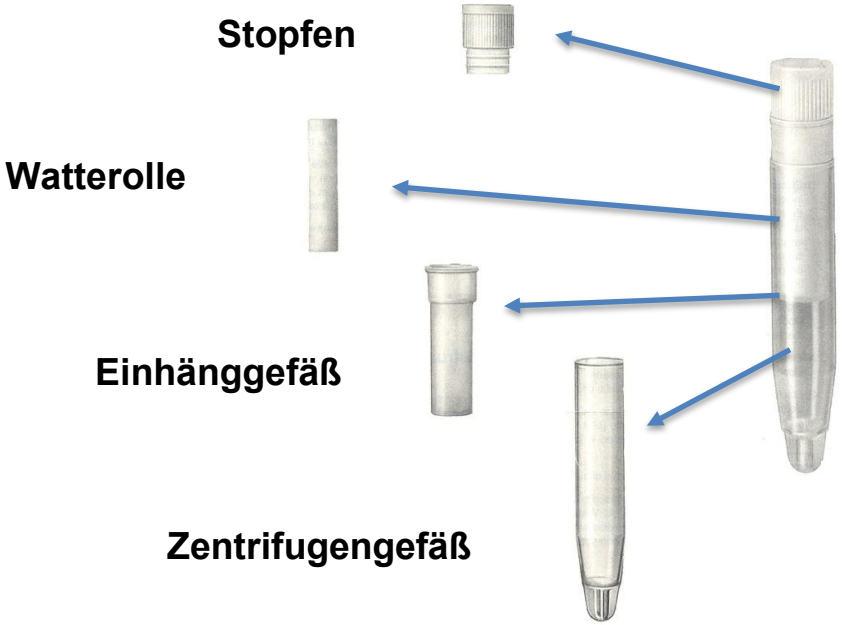
- ungebundene Steroidhormone → Speichel
  - ca. 10% des gesamten Cortisols **frei**
  - auch gültig für Geschlechtshormone:
    - SHBG = sex hormone binding globulin
      → Bindung von Testosteron & Östrogen

- nur ungebundene Hormone biologisch aktiv

Selye & HHNA: Speichelsammlung mittels Salivetten

- Bestimmung von (u.a.)
  - freiem **Cortisol** (Marker für HHNA)
  - **α-Amylase** (Marker für SNS)





Selye & HHNA: Speichelsammlung mittels Salivetten

RUB

Exkurs

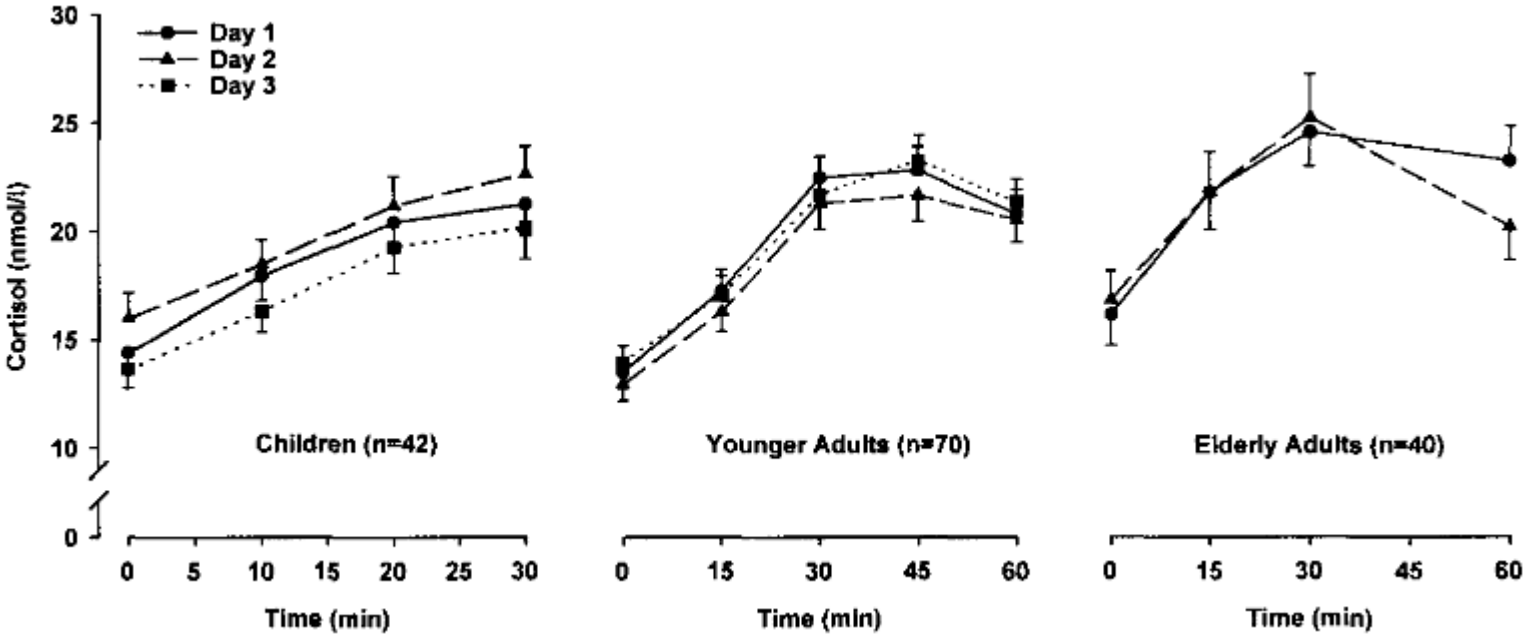
Es muss nicht immer Blut sein:
Ambulante Hormonmessung im Speichel

Da Steroide passiv in alle Körperzellen gelangen, können diese nicht nur im Blut, sondern auch in anderen Flüssigkeiten in nahezu identischer Konzentration gemessen werden. Diese Erkenntnis führte Mitte der 80er Jahre dazu, Kortisol und andere Steroidhormone vermehrt im Speichel zu messen (Kirschbaum & Hellhammer, 1989). Die Vorteile liegen auf der Hand: Die Proben können schmerz- und stressfrei gewonnen werden, aufwändige Laborprozeduren erübrigen sich. So lassen heute viele Kliniker von ihren Patienten selbstständig Proben gewinnen, die anschließend auf dem Postweg in das Labor geschickt werden können. Viele wissenschaftliche Untersuchungen favorisieren mittlerweile die Kortisolmessung im Speichel. Mit Hilfe dieser Methode werden in großen epidemiologischen Studien (z. B. Whitehall II, British Birth Cohort Study, Rotterdam Study) Zusammenhänge zwischen Kortisol, psychischem Stress, sozioökonomischem Status, Berufsbelastung, sozialer Unterstützung u.a.m. erforscht.

Die Probengewinnung ist denkbar einfach: Eine kleine Zelluloserolle wird für wenige Sekunden in der Mundhöhle bewegt und saugt so Speichel auf. Sie wird anschließend in ein Plastikröhrchen gesteckt und bis zur Analyse dort aufbewahrt. Alternativ kann auch Speichel direkt in ein Probengefäß abgegeben werden. Da die meisten Steroidhormone bei Raumtemperatur mehrere Tage bis Wochen stabil sind, können Proben selbst unter schwierigsten Bedingungen für Studienzwecke gesammelt und aufbewahrt werden. So wurden Proben mühelos von Raumfahrern, Marathonläufern, Antarktisforschern oder tibetanischen Mönchen gesammelt und Wochen später dem untersuchenden Labor zugestellt. Klinische Psychologen wenden die Hormonmessung im Speichel vermehrt bei Patienten mit Depression, Erschöpfungssyndrom, posttraumatischer Belastungsstörung und Phobien an.

Selye & HHNA: Cortisolspiegel am Morgen (Pruessner, Wolf et al., 1997)

- deutlicher Anstieg nach dem Aufwachen
  → „Cortisol Awakening Response (CAR)“



Selye & HHNA: Trierer Inventar zur Erfassung von chronischem Stress (TICS-K)

1. Arbeitsüberlastung

01 Zeiten, in denen ich dringend benötigte Erholung aufschieben muss
03 Ich habe zu wenig Zeit, um meine täglichen Aufgaben zu erfüllen
21 Zeiten, in denen ich zu viele Verpflichtungen zu erfüllen habe

2. Soziale Überlastung

11 Zeiten, in denen ich mich zu viel um die Probleme anderer kümmern muss
18 Ich muss mich zuviel mit Angelegenheiten anderer beschäftigen
28 Zeiten, in denen mir die Verantwortung für andere zur Last wird

3. Überforderung

12 Ich kann meine Aufgaben nur unzureichend erfüllen, obwohl ich mein Bestes gebe
16 Ich werde den Anforderungen bei meiner Arbeit nicht mehr gerecht
27 Obwohl ich mich bemühe, erfülle ich meine Aufgaben *nicht* so, wie es sein sollte

4. Mangel an sozialer Anerkennung

02 Ich bekomme zu wenig Anerkennung für das, was ich leiste
20 Obwohl ich mein Bestes gebe, wird meine Arbeit nicht gewürdigt
23 Für meinen Einsatz werde ich nicht angemessen belohnt

5. Arbeitsunzufriedenheit

08 Mir fehlen interessante Aufgaben, die meinen Tag ausfüllen
13 Zeiten, in denen mir Aufgaben fehlen, die mir sinnvoll erscheinen
24 Ich muss Arbeiten machen, bei denen meine Fähigkeiten kaum zum Einsatz kommen

6. Soziale Spannungen

04 Es gibt Meinungsverschiedenheiten zwischen mir und anderen, die zu Spannungen führen
09 Ich habe Streit mit anderen, weil diese etwas anderes wollen als ich
26 Ich habe unnötigen Streit mit anderen Personen

Selye & HHNA: Trierer Inventar zur Erfassung von chronischem Stress (TICS-K)

7. Leistungsdruck bei der Arbeit

05 Ich habe Arbeiten zu erledigen, bei denen ich sehr viel Verantwortung für andere Menschen trage
14 Ich habe Arbeiten zu erledigen, bei denen ich andere nicht enttäuschen darf
29 Ich habe Aufgaben zu erledigen, bei denen ich mir keinen Fehler erlauben darf

8. Leistungsdruck bei der Kommunikation

06 Situationen, in denen ich mich anstrengen muss, das Vertrauen anderer zu gewinnen
15 Kontakte mit anderen Personen, bei denen ich einen guten Eindruck hinterlassen muss
22 Situationen, in denen ich mich anstrengen muss, anderen zu gefallen

9. Soziale Isolation

19 Zeiten, in denen ich keine Möglichkeiten habe, mich mit anderen auszusprechen
25 Zeiten, in denen mir Kontakte zu anderen Menschen fehlen
30 Zeiten, in denen mir Freunde fehlen, mit denen ich etwas unternehmen kann

Skala „Besorgnisneigung“

07 Befürchtung, dass irgendetwas Unangenehmes passiert
10 Zeiten, in denen ich sorgenvolle Gedanken *nicht* unterdrücken kann
17 Zeiten, in denen mir die Sorgen über den Kopf wachsen

Selye & HHNA: CAR & Arbeitsüberlastung (Schulz et al., 1998)

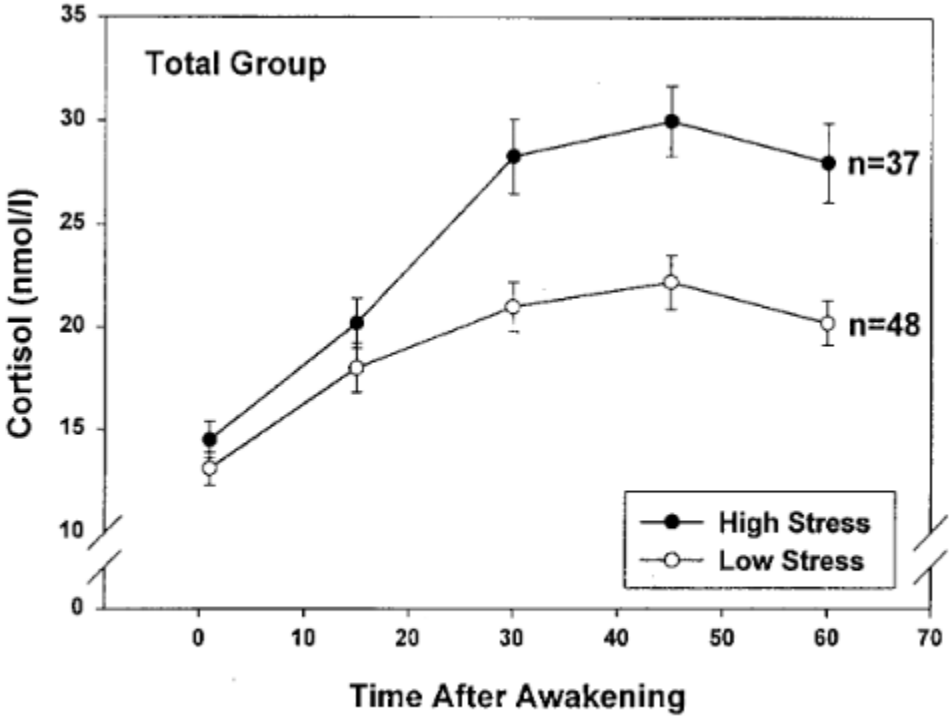


Fig. 1 — Time course of cortisol levels (arithmetic mean across 3 days in nmol/l ± SE) during the first hour after awakening for subjects differing in level of chronic work overload

Selye & HHNA: CAR & (chronischer) Stress (Wüst et al., 2000)

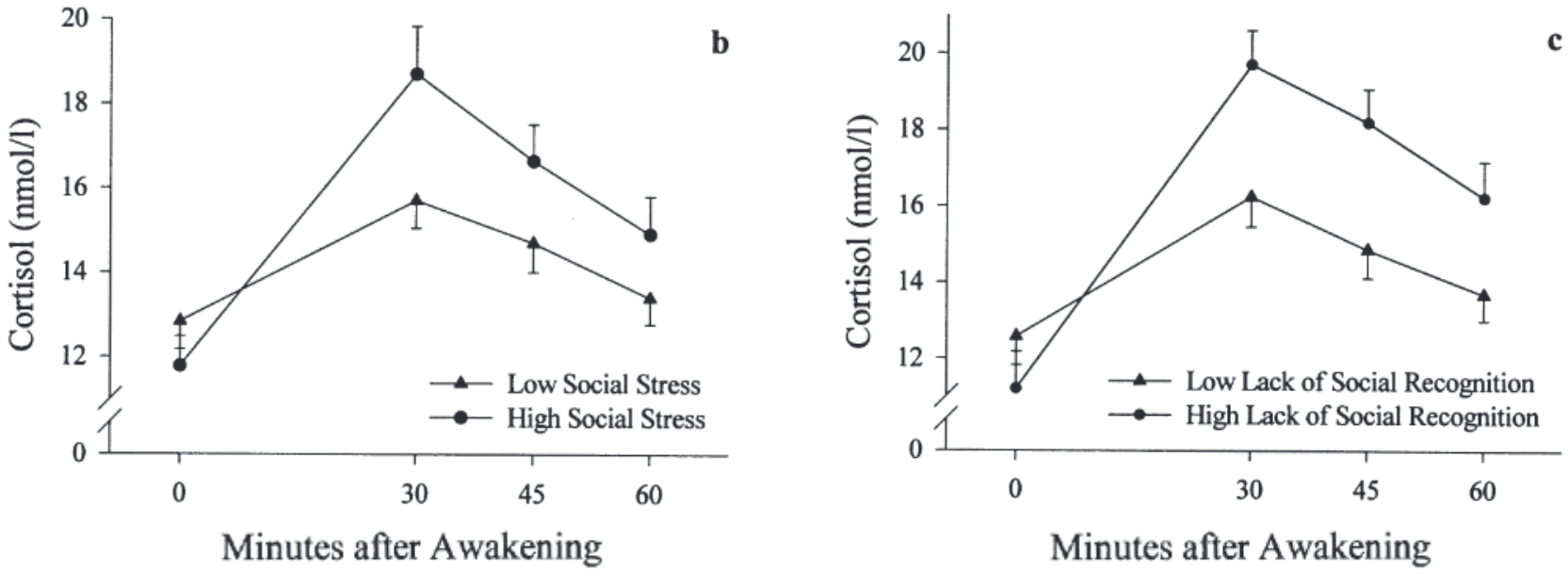


Fig. 2. Mean salivary cortisol levels (±SE) after awakening in adult subjects scoring either high or low on one out of three scales of the 'Trier Inventory for the Assessment of Chronic Stress' (assignment by median-split). (a) worries (low load: n=48; high load: n=54), (b) social stress (low: n=44; high: n=58), (c) lack of social recognition (low: n=46; high: n=56).

Selye & HHNA: Cortisol & die Anzahl von Stressoren (Smyth et al., 1998)

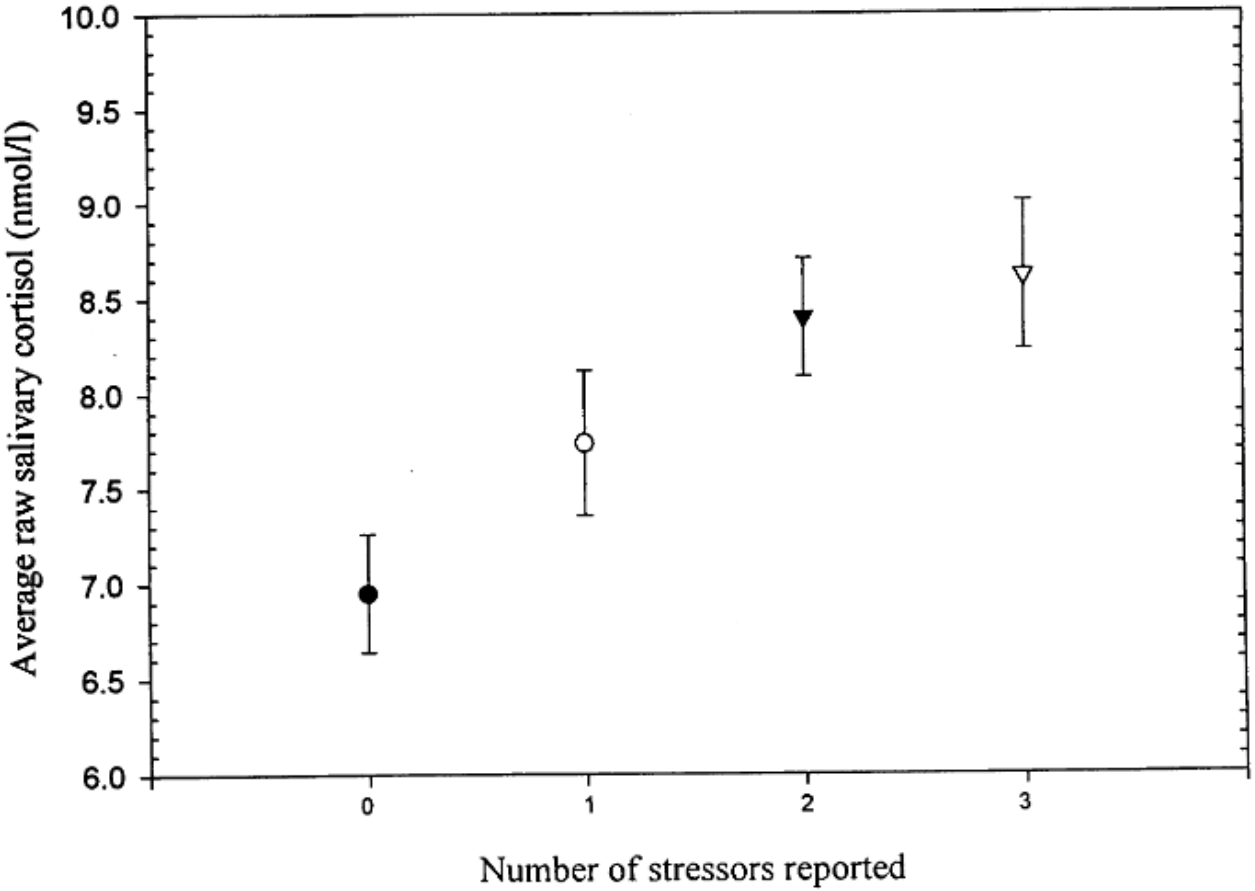
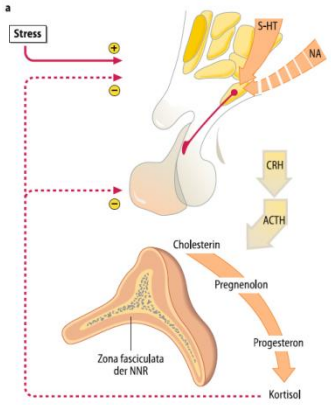


Fig. 1. Average raw cortisol levels (with SD) by presence of daily stressors. No stressors; one stressor (prior event, anticipated stressor, current problem); two stressors (prior + anticipated, prior + current, anticipated + current); all three stressors (prior + current + anticipated).

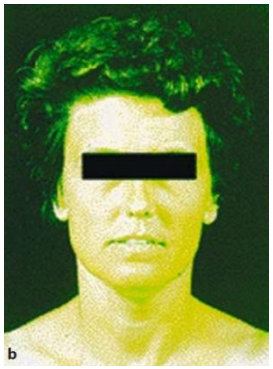
Zusammenfassung

- **Hans Selye**: Allgemeines Adaptationssyndrom

- **Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-Achse (HHNA)**
  - circadianer Rhythmus
  - Rezeptortypen für Cortisol: MR & GR



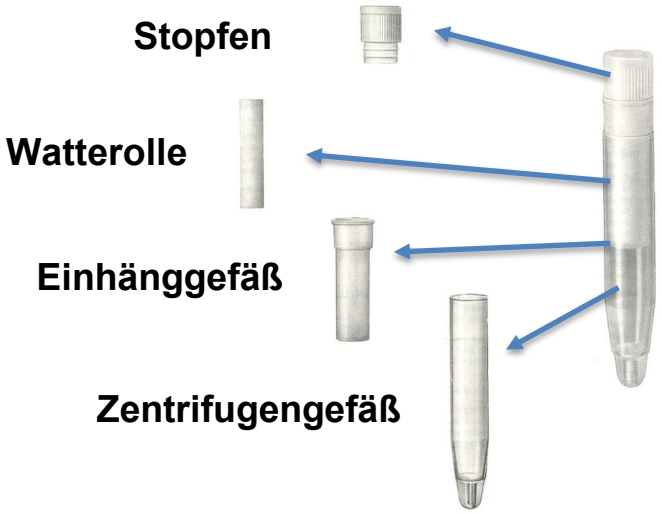
- **klinische Bilder**
  - Morbus Addison
  - Morbus Cushing





Zusammenfassung

- **Speicheldiagnostik**
  - freies Cortisol
  - Alpha-Amylase



- **Cortisol Awakening Response** (CAR): Zusammenhang mit
  - Arbeitsüberlastung
  - chronischem Stress

Terminübersicht

19.10.26	Übersicht und Einführung
26.10.26	Stress und das SNS: Walter Cannon
02.11.26	Stress und die HHNA: Hans Selye
09.11.26	Stress und die HHNA: Munck und Sapolsky Die kognitive Wende: Lazarus Stress und Emotionsregulation
16.11.26	Stress und Gesundheit: McEwen und die allostatische Belastung Stress im Arbeitsleben: Siegrist und die Effort Reward Imbalance
23.11.26	Burnout (Dipl. Psych. Natalie Freund)
30.11.26	Soziale Evaluation als bedeutsamer Stressor: Dickerson & Kemeny
07.12.26	Soziale Unterstützung als Stresspuffer/Oxytozin
14.12.26	Stress und Gehirn: akute und chronische Effekte
11.01.27	Pränataler Stress und seine Folgen
(Aufzeichnung)	Frühkindlicher Stress und seine Folgen (Prof. Robert Kumsta)
18.01.27	Posttraumatische Belastungsstörung
25.01.27	Stress und Alzheimer-Demenz