

Dysfunktion des Hypothalamus- Hypophysen-Nebennierenrinden-Systems – Hintergrundvariable relevanter kardiovaskulärer Risikofaktoren? – Beschreibung eines kooperativen Projektes

F. Lederbogen
M. Deuschle
für die KORA-Studiengruppe

Dysfunction of the Hypothalamus-Pituitary-Adrenal System – Background Variable of Relevant Cardiovascular Risk Factors? – Description of a Cooperative Project

Zusammenfassung

Ausgangspunkt des beschriebenen Projektes sind Befunde, nach denen bedeutsame Risikofaktoren für das Auftreten der koronaren Herzkrankheit (KHK) gehäuft mit Regulationsstörungen der stressresponsiven Systeme verbunden sind. Die Dysfunktion dieser Systeme könnte somit eine Hintergrundvariable darstellen, die Entstehung und Verlauf der KHK in wesentlicher Weise beeinflusst. An einer unausgewählten Bevölkerungsstichprobe soll deshalb die Hypothese getestet werden, ob die kardialen Risikofaktoren arterielle Hypertonie, Typ-2-Diabetes, viszerale Adipositas und Depression mit einer Dysfunktion eines wichtigen stressresponsiven Systems, des Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden(HHN)-Systems, assoziiert sind. Der Funktionszustand des HHN-Systems wird erfasst durch Messung der Speichelkortisolkonzentration an vier definierten Zeitpunkten eines Tages mit gewöhnlicher Aktivität. Diese Methodik erlaubt eine Charakterisierung der HHN-Aktivität in Hinblick auf basalen Tonus, Reaktivität auf einen definierten Stressor, zirkadiane Rhythmik und Gesamtaktivität. Bei der Untersuchungspopulation handelt es sich um 1250 Probanden im Alter von 50 bis 70 Jahren einer repräsentativen Stichprobe der Augsburger Bevölkerung (KORA F3). Durch die Zusammenarbeit im Rahmen dieses Projektes werden detaillierte demographische und klinische Daten einer repräsentativen Bevölkerungsstichprobe mit neuroendokrinen Fragestellungen in Verbindung gesetzt.

Schlüsselwörter

Stressresponsive Systeme · Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-System · kardiale Risikofaktoren · Speichelkortisol · Depression

Abstract

The present project is based on findings showing that important risk factors for the development of coronary heart disease are frequently associated with a dysregulation in stress-responsive systems. Accordingly, the observed dysfunction in these systems might represent a background variable with a significant effect on the development and course of coronary heart disease. Examining a random population sample we aim at testing the hypothesis whether cardiac risk factors such as arterial hypertension, type 2 diabetes, visceral obesity and depression might be associated with a dysfunction in a major stress-responsive system, namely the hypothalamic-pituitary-adrenal (HPA) system. Assessment of the functional status of this system will be carried out by measuring cortisol concentrations in saliva at four set measurement times throughout a normal day while subjects continue to carry out their usual activities. This methodology enables us to characterize HPA system activity with regard to basal tone, reactivity to a specific stressor, circadian rhythm and overall activity. Our study population includes 1250 subjects aged 50 to 70 years taken from a representative sample of the general public of the city of Augsburg, Germany (KORA F3). Through close cooperation within the framework of the present project we will be able to examine neuroendocrine issues in association with detailed demographic and clinical data of a representative population sample.

Key words

Stress-responsive systems · hypothalamic-pituitary-adrenal system · cardiac risk factors · saliva cortisol · depression

Anmerkung

Die KORA-Studiengruppe besteht aus H.-E. Wichmann (Sprecher), H. Löwel, C. Meisinger, T. Illig, R. Holle, J. John und deren Mitarbeitern, die verantwortlich für das Design und die Durchführung der KORA-Studien sind.

Institutsangaben

Zentralinstitut für Seelische Gesundheit, Mannheim

Korrespondenzadresse

Dr. med. Florian Lederbogen · Zentralinstitut für Seelische Gesundheit J5 · 68159 Mannheim

Bibliografie

Gesundheitswesen 2005; 67 Sonderheft 1: S94 – S97 © Georg Thieme Verlag KG Stuttgart · New York
DOI 10.1055/s-2005-858264
ISSN 0949-7013

Inzidenz und Prävalenz der koronaren Herzkrankheit (KHK) werden wesentlich von umschriebenen Krankheiten und Verhaltensweisen, so genannten Risikofaktoren, bestimmt [1]. Bei der Pathogenese mehrerer Risikofaktoren wie der arteriellen Hypertonie, der viszeralen Adipositas oder der mentalen Depression kommt einer Dysfunktion der stressresponsiven Systeme eine wichtige Bedeutung zu. Auch scheint die Aktivität dieser Systeme den Verlauf der KHK, beispielsweise nach einer relevanten Komplikation wie dem akuten Myokardinfarkt, wesentlich zu bestimmen. Es liegt daher die Vermutung nahe, dass eine gestörte Funktion dieser Systeme eine Hintergrundvariable darstellt, die das kardiale Risiko substanziell beeinflusst, dies jedoch nicht in direkter Aktion bewirkt, sondern über die Beteiligung an Genese und Verlauf risikoe erhöhender Erkrankungen.

Stressresponsive Systeme

Die stressresponsiven Systeme werden zentral gesteuert und koordinieren die kurzfristige Anpassung des Organismus an wechselnde Umweltbedingungen [2]. Sie lassen sich definierten Strukturen im ZNS zuordnen; die Steuerung der Peripherie erfolgt über neurale und hormonelle Wege. Die zwei wichtigen Einheiten der stressresponsiven Systeme stellen das Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden(HHN)-System und das sympathoadrenale System dar. Bei der Stressantwort werden in der Regel beide Systeme aktiviert; ein zentrales Stueerelement, der „Dirigent des Stress-Orchesters“, ist das Corticotropin-releasing-Hormon (CRH). Die zentralen Stress-Systeme modulieren über ihre weit verzweigten Neurone eine Vielzahl anderer Funktionen wie Aufmerksamkeit, Informationsverarbeitung, Handlungsplanung und Emotionalität. Die Systeme, die kardiovaskuläre Steuerung, Wachstum, Reproduktion und Immunantwort regulieren, werden ebenfalls nachhaltig beeinflusst. Möglicherweise im Rahmen wiederholter oder dauerhafter Aktivierungen oder aufgrund einer Störung in einer frühen Phase seiner Reifung [3] kann es bei suszeptiblen Personen zu einer Funktionsstörung der stressresponsiven Regelkreise kommen. Es lassen sich phänomenologisch mehrere Formen dieser Dysfunktion beschreiben.

Dysfunktion der stressresponsiven Systeme

Eine Dysfunktion der stressresponsiven Systeme kann entweder den basalen Tonus oder die Reaktivität auf einen definierten Stressor betreffen. Unterschiedliche Kombinationen wurden beschrieben:

1. höherer basaler Tonus, überschießende Reaktivität: Aufgrund bislang nicht vollständig verstandener Prozesse findet sich eine gesteigerte Aktivität der CRH-produzierenden Neurone im Hypothalamus. Die Auswirkungen lassen sich in Hinblick auf das HHN-System unter anderem an dauerhaft höheren Serumkonzentrationen von Adrenokortikotropin (ACTH) und Kortisol erkennen. Auffallend ist auch eine überschießende Antwort verschiedener Systeme, vor allem der Herz-Kreislauf-Regulation, auf Stressoren wie mentale oder körperliche Belastung. Diese Regulationsstörung lässt sich daran erkennen, dass nach einer definierten Belastung höhere und länger anhaltende Steigerungen von Blutdruck, Herzfrequenz und anderen Parametern auftreten.
2. normaler basaler Tonus, überschießende Reaktivität: Liegt die Störung der stressresponsiven Systeme nur in subtiler

Form vor, wird lediglich eine überschießende Antwort auf Stressoren, aber keine Auffälligkeit des basalen Tonus gefunden.

3. starrer basaler Tonus, geringe Reaktivität: Diese Form der Dysfunktion der stressresponsiven Systeme zeichnet sich vor allem durch eine aufgehobene zirkadiane Rhythmik aus, erkennbar an niedrigen morgendlichen Serumkortisolkonzentrationen und relativ hohen Abendwerten. Physiologische Belastungen führen möglicherweise zu verminderten Anstiegen der Kortisolkonzentration.

Assoziation kardiovaskulärer Risikofaktoren mit einer Dysfunktion der stressresponsiven Systeme

Wichtige kardiale Risikofaktoren sind mit einer dauerhaften oder intermittierenden übermäßigen Aktivitätssteigerung der stressresponsiven Systeme verbunden. Die Vermutung, dass diese Veränderung ein erhöhtes kardiales Risiko bedingt, wird durch die gute Wirksamkeit der β -adrenergen Antagonisierung bei der Akut- und Langzeittherapie der KHK gestützt.

Arterielle Hypertonie

In der Frühphase der Erkrankung wurden wiederholt Zeichen der überhöhten Aktivierung der stressresponsiven Systeme festgestellt [4]. Eine erhöhte Reagibilität auf verschiedene Stressoren (mentaler Stress, physische Belastung) bei Nachkommen von Hypertonikern [5–7] weist auf eine relevante genetische Determinierung der Blutdruckantwort auf verschiedene Stressoren hin. Molekulargenetische Untersuchungen einer schottischen Bevölkerungsstichprobe ergaben, dass höhere individuelle und familiäre Blutdruckwerte mit spezifischen Allelen des Glukokortikoidrezeptorgens verbunden sind [8]. Auch diese Befunde stützen die Vermutung, dass das HHN-System eine wichtige Determinante der Blutdruckregulation darstellt.

Typ-2-Diabetes/Insulinresistenz/viszerale Adipositas

Diese Erkrankungen erhöhen das kardiale Risiko in erheblichem Ausmaß und werden als Kernsymptome des metabolischen Syndroms angesehen [9, 10]. Einer gestörten Funktion der stressregulierenden Systeme, insbesondere des HHN-Systems, wird eine zentrale Rolle bei Entstehung und Verlauf dieses Syndroms zugeschrieben [11, 12].

Depression

Die Bedeutung der Depression für Entstehung und Verlauf der koronaren Herzerkrankung findet zunehmende Beachtung. Nach den Ergebnissen sorgfältig angelegter Longitudinalstudien unausgewählter Bevölkerungsstichproben kann als gesichert gelten, dass Depression einen eigenständigen kardialen Risikofaktor darstellt (Übersicht: [13]). Die Faktoren, die diese Risikoehöhung vermitteln, sind bislang nicht eindeutig identifiziert [14]. Da die Überaktivität der stressresponsiven Systeme bei der Mehrzahl der Patienten mit einer relevanten Depression detailliert beschrieben wurde [15], ist es nahe liegend, diesen Faktor als wichtige Variable bei der Vermittlung der Risikoehöhung zu postulieren. Die Zunahme des relativen Risikos, an einer KHK zu erkranken, ist bei Vorliegen einer Depression vergleichbar der durch andere, „klassische“ Risikofaktoren bedingten Gefährdung. Auch nach einem überstandenen Myokardinfarkt sind depressive Syndrome mit einer ungünstigeren kardialen Prognose verbunden [16].

Eine Dysfunktion der stressresponsiven Systeme wurde aber nicht nur in Zusammenhang mit kardiovaskulären Risikofaktoren gefunden. Eine erhöhte Stressreaktivität von Patienten mit manifester KHK ist ein häufig replizierter Befund der psychophysiologischen Forschung. Ein markantes Beispiel hierfür ist, dass bei Patienten mit einer koronaren Herzkrankheit mentaler Stress (Kopfrechnen) im Katheterlabor zu einer ausgeprägten Konstriktion atherosklerotisch veränderter Koronargefäße führen kann [17].

Hypothese

Aufgrund der oben dargestellten Überlegungen wurde folgende Hypothese aufgestellt: In einer unausgewählten Bevölkerungsstichprobe sind die kardialen Risikofaktoren arterielle Hypertonie, viszerale Adipositas, Typ-2-Diabetes und Depression mit einer Dysfunktion des HHN-Systems assoziiert.

Bestimmung des Funktionszustandes der stressresponsiven Systeme

Die Bestimmung des Funktionszustandes der stressresponsiven Systeme sollte zum einen die zirkadian regulierte basale Aktivität, zum anderen die Reaktivität auf einen definierten Stressor abbilden. Als Messmethode für die beschriebene Untersuchung wurde die Analyse der Speichelkortisolkonzentration gewählt.

Speichelkortisol

Die Kortisolkonzentration im Speichel entspricht in engen Grenzen der Konzentration an freiem Kortisol im Serum und lässt sich zuverlässig und nicht-invasiv bestimmen (Übersichten: [18, 19]). Das Steroidhormon ist gegenüber äußeren Einflüssen unempfindlich und bleibt nach Abnahme bei Raumtemperatur mindestens zwei Wochen stabil. Bei ähnlichen äußeren Bedingungen ist die intraindividuelle Variabilität der Tag-zu-Tag-Werte gering; insbesondere die Kortisolkonzentration nach dem Aufwachen und vor dem Aufstehen zeigt eine hohe Stabilität und gilt als zuverlässiges Maß für den basalen Tonus des Systems. Ein Messzeitpunkt 30 Minuten nach dem Aufstehen zeigt die Antwort des Systems auf eine Aktivierung durch Orthostase und äußere Reize an.

Die Bestimmung von Speichelkortisol wurde bereits in größeren Kollektiven zur Analyse der HHN-Funktion eingesetzt und hat seine Tauglichkeit bewiesen. Der Zusammenhang zwischen HHN-Dysfunktion und der Prävalenz kardiovaskulärer Risikofaktoren einer unausgewählten Bevölkerungsstichprobe wurde bislang lediglich an einer kleinen Kohorte untersucht [20].

Sympathoadrenales System

Eine zuverlässige Messmethode, die den Funktionszustand des sympathoadrenalen Systems in basalen und stressreaktiven Zuständen abbildet und in einer epidemiologischen Untersuchung eingesetzt werden kann, ist den Untersuchern nicht bekannt. Die Messung der Herzfrequenz wurde diskutiert, aber aufgrund der Vielzahl anderer Variablen, die sie beeinflussen, als zu unsicher verworfen.

Ablauf der Untersuchung

Die beschriebene Untersuchung stellt ein Zusatzmodul der von dem GSF-Forschungszentrum für Umwelt und Gesundheit im Rahmen der KORA-Plattform durchgeführten Untersuchung einer repräsentativen Bevölkerungsstichprobe dar (Follow-up F3 [2004/05] des 3. MONICA-Surveys S3 [1994/95]). Durch diese Zusammenarbeit stehen detaillierte Daten zu demographischen, klinischen, anthropometrischen, laborchemischen und anderen relevanten Variablen zur Verfügung. Im Rahmen des Projektes wird bei einer Teilstichprobe (n = 1250) zusätzlich der Funktionszustand des HHN-Systems bestimmt. Als primärer Zielparameter wurde das Ausmaß des Anstieges der Speichelkortisolkonzentration nach einer standardisierten Aktivierung festgelegt. Diese Aktivierung wird durch das morgendliche Aufstehen nach der Nachtruhe erreicht.

Geeignete Probanden werden im Studienzentrum über Ziele und Ablauf der Studie informiert. Zur Sammlung der Speichelkortisolproben werden den Probanden vorbereitete Sets mit nach Hause gegeben. Diese enthalten ein Informationsschreiben, eine Dokumentation der Abnahme, vier Speichelröhrchen sowie eine freigestempelte Versandtasche. Die Sammlung erfolgt durch die Probanden an einem „normalen“ Wochentag. Nach Abnahme schicken die Probanden die Speichelproben mit der Post an das Zentralinstitut für Seelische Gesundheit in Mannheim. Dort werden sie erfasst und bis zur endgültigen Analyse bei -80°C gelagert. Praktikabilität und Zuverlässigkeit des Untersuchungsablaufes wurden in einem Pilotprojekt an zirka 100 Probanden getestet.

Einschlusskriterien

Als einziges Einschlusskriterium wurde ein Alter von 50 bis 70 Jahren definiert. Der Hintergrund hierfür ist die erwartete höhere Prävalenz an Risikofaktoren in dieser Population. Die obere Altersbegrenzung erfolgte, da bei der Sammlung der Speichelkortisolproben durch über 70-Jährige eine höhere Ausfallrate erwartet wird.

Standardisierte Messung von Speichelkortisol

Zur Beurteilung des Aktivitätszustandes des HHN-Systems werden im Tagesverlauf vier Speichelkortisolproben gesammelt:

1. Probe morgens nach dem Aufwachen und vor dem Aufstehen,
2. Probe 30 Minuten nach dem Aufstehen,
3. Probe 8 Stunden nach dem Aufstehen (in der Regel nachmittags) und
4. Probe 14 Stunden nach dem Aufstehen, nach einer Stunde Ruhe (in der Regel abends).

Durch diese Abnahmezeitpunkte ergeben sich Informationen zur basalen Aktivität (Probe 1), zirkadianen Regulation (Probe 1, 3 und 4), Gesamtaktivität („area under the curve“, Probe 1 – 4) sowie zur Reaktivität auf Aktivierung (Probe 2 vs. 1). Bei Probe 3 und 4 werden die Probanden um die Angabe gebeten, ob sie in der Stunde vor dem Sammeln Zeitdruck und Anspannung („Stress“) verspürt haben.

Zum Sammeln der Proben dienen Baumwollstreifen, die beim Kauen Speichel aufnehmen und anschließend in verschließbaren Plastikröhrchen aufbewahrt werden (Salivetten®). Die Lagerung der Proben erfolgt im Kühlschrank der Probanden, der Versand über den Postweg in das zentrale Labor in Mannheim. Die Kortisolkonzentration in den Salivetten ist bei Raumtemperatur über

zwei Wochen stabil, so dass dieses Vorgehen das erforderliche Maß an Praktikabilität und Zuverlässigkeit verbindet.

Mögliche Bedeutung der Studie

Der Nachweis einer Verbindung zwischen HHN-Dysfunktion und wichtigen kardiovaskulären Risikofaktoren wäre von erheblicher Bedeutung für das pathophysiologische Verständnis von Entstehung und Verlauf der koronaren Herzkrankheit. Es könnte eine Zielvariable für eine therapeutische Intervention identifiziert werden, welche ähnlich erfolversprechend sein könnte wie die Aufhebung der peripheren Effekte der sympathoadrenalen Aktivierung durch Betablocker.

Die Bestimmung der HHN-Aktivität in o.g. Teilstichprobe könnte darüber hinaus die Basis für die prospektive Untersuchung der Inzidenz kardialer Ereignisse in Abhängigkeit von der HHN-Funktion darstellen. Eine Identifikation klinischer Ereignisse wäre über das Augsburgische Herzinfarktregister oder über eine weitere Follow-up-Untersuchung der Stichprobe möglich.

Danksagung

Diese Untersuchung wird gefördert durch die GSF.

Der Artikel nimmt besonders Bezug auf folgende Beiträge dieses Sonderheftes von Das Gesundheitswesen: [21 – 27].

Literatur

- 1 Tunstall-Pedoe H, Kuulasmaa K, Mahonen M et al. Contribution of trends in survival and coronary-event rates to changes in coronary heart disease mortality: 10-year results from 37 WHO MONICA project populations. Monitoring trends and determinants in cardiovascular disease. *Lancet* 1999; 353: 1547 – 1557
- 2 Chrousos GP, Gold PW. The concepts of stress and stress system disorders. Overview of physical and behavioral homeostasis. *JAMA* 1992; 267: 1244 – 1252
- 3 Meaney MJ. Maternal care, gene expression, and the transmission of individual differences in stress reactivity across generations. *Annu Rev Neurosci* 2001; 24: 1161 – 1192
- 4 Al'Absi M, Lovallo WR, McKey BS et al. Borderline hypertensives produce exaggerated adrenocortical responses to mental stress. *Psychosom Med* 1994; 56: 245 – 250
- 5 Fredrikson M, Tuomisto M, Bergman-Losman B. Neuroendocrine and cardiovascular stress reactivity in middle-aged normotensive adults with parental history of cardiovascular disease. *Psychophysiology* 1991; 28: 656 – 664
- 6 Matthews KA, Woodall KL, Allen MT. Cardiovascular reactivity to stress predicts future blood pressure status. *Hypertension* 1993; 22: 479 – 485
- 7 Noll G, Wenzel RR, Schneider M et al. Increased activation of sympathetic nervous system and endothelin by mental stress in normotensive offspring of hypertensive parents. *Circulation* 1996; 93: 866 – 869

- 8 Watt GC, Harrap SB, Foy CJ et al. Abnormalities of glucocorticoid metabolism and the renin-angiotensin system: a four-corners approach to the identification of genetic determinants of blood pressure. *J Hypertens* 1992; 10: 473 – 482
- 9 Kaplan NM. The deadly quartet. Upper-body obesity, glucose intolerance, hypertriglyceridemia, and hypertension. *Arch Intern Med* 1989; 149: 1514 – 1520
- 10 Reaven GM, Lithell H, Landsberg L. Hypertension and associated metabolic abnormalities – the role of insulin resistance and the sympathoadrenal system. *N Engl J Med* 1996; 334: 374 – 381
- 11 Björntorp P. Visceral obesity: A „Civilisation Syndrome“. *Obesity Res* 1993; 1: 206 – 222
- 12 Chrousos GP. The role of stress and the hypothalamic-pituitary-adrenal axis in the pathogenesis of the metabolic syndrome: neuro-endocrine and target tissue-related causes. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2000; 24 (Suppl 2): S50 – 55
- 13 Glassman AH, Shapiro PA. Depression and the course of coronary artery disease. *Am J Psychiatry* 1998; 155: 4 – 11
- 14 Lederbogen F, Deuschle M, Heuser I. Depression – ein kardiovaskulärer Risikofaktor. *Internist* 1999; 40: 1119 – 1121
- 15 Deuschle M, Schweiger U, Weber B et al. Diurnal activity and pulsatility of the hypothalamus-pituitary-adrenal system in male depressed patients and healthy controls. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82: 234 – 238
- 16 Bush DE, Ziegelstein RC, Tayback M et al. Even minimal symptoms of depression increase mortality risk after acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 2001; 88: 337 – 341
- 17 Yeung AC, Vekshtein VI, Krantz DS et al. The effect of atherosclerosis on the vasomotor response of coronary arteries to mental stress. *N Engl J Med* 1991; 325: 1551 – 1556
- 18 Kahn JP, Rubinow DR, Davis CL et al. Salivary cortisol: a practical method for evaluation of adrenal function. *Biol Psychiatry* 1988; 23: 335 – 349
- 19 Kirschbaum C, Hellhammer DH. Salivary cortisol in psychobiological research: an overview. *Neuropsychobiology* 1989; 22: 150 – 169
- 20 Rosmond R, Dallman MF, Björntorp P. Stress-related cortisol secretion in men: relationships with abdominal obesity and endocrine, metabolic and hemodynamic abnormalities. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83: 1853 – 1859
- 21 Löwel H, Döring A, Schneider A et al. The MONICA Augsburg surveys – basis for prospective cohort studies. *Gesundheitswesen* 2005; 67 S1: S13 – S18
- 22 Holle R, Happich M, Löwel H et al. KORA – A research platform for population based health research. *Gesundheitswesen* 2005; 67 S1: S19 – S25
- 23 Wichmann HE, Gieger C, Illig T et al. KORA-gen – Resource for population genetics, controls and a broad spectrum of disease phenotypes. 2005; 67 S1: S26 – S30
- 24 Löwel H, Meisinger C, Heier M et al. The population-based Acute Myocardial Infarction (AMI) Registry of the MONICA/KORA study region of Augsburg. *Gesundheitswesen* 2005; 67 S1: S31 – S37
- 25 Ladwig KH, Marten-Mittag B, Baumert J et al. Psychosoziale Belastungsfaktoren als Risiko für das Auftreten einer koronaren Herzkrankung – Eine Bestandsaufnahme unter besonderer Berücksichtigung der KORA-Forschungsplattform. *Gesundheitswesen* 2005; 67 S1: S86 – S93
- 26 Berger K, Roesler A, Kretzschmar K. The association between white matter lesions, stroke and activities of daily living – The MEMO Study on KORA Platform Augsburg. *Gesundheitswesen* 2005; 67 S1: S172 – S175
- 27 Braune BT, Berger K. The influence of depressive mood on activities of daily living and health care utilization in the elderly – The MEMO study on the KORA Platform Augsburg. *Gesundheitswesen* 2005; 67 S1: S176 – S179