

Stress



Chronischer Stress macht krank



STRESS
Teil 3

Bei anhaltendem chronischen Stress ist es vor allem die **chronische Sympathikotonie**, die unser Leben verkürzt oder uns schwer krank macht, da dieses System keine gezielte Down-Regulation seiner Aktivität mehr durchmacht. Dadurch werden Folgeerkrankungen und die Unfähigkeit zur Entspannung, Ruhelosigkeit und Nervosität verursacht.

Zentralnervöse Veränderungen

Die Kenntnis der strukturellen, molekularbiologischen und pathobiochemischen Veränderungen des ZNS, die unter chronischer Stressbelastung auftreten können, ist Voraussetzung für das tiefere Verständnis der klinischen Symptomatik.

So sind z.B. chronische Hyperkortisolämie und Sympathikotonie auch verknüpft mit Antriebsstörungen, Angststörungen, Störungen der Motivation und Freudlosigkeit (Anhedonie) und können letztlich auch in schwere Depressionen führen, wie wir sie im Endstadium des Burnout-Syndroms vorfinden. Nicht umsonst wird diese auch als Stress-Depression bezeichnet.

Bei ihrer Entwicklung spielt eine Störung des Tryptophan-Stoffwechsels eine wichtige Rolle, denn chronischer Stress führt über eine Aktivierung proinflammatorischer Zytokine zu einer Aktivierung des Enzyms Indolamin 2,3 Dioxygenase (IDO), das Tryptophan in toxische L-Kynurenine umwandelt.

Eine erhöhte IDO-Aktivität entzieht dem Nervensystem Tryptophan, beeinträchtigt die Serotonin-Synthese und kann auf diese Weise eine depressive Symptomatik hervorrufen oder verstärken (Schröcksnadel et al., 2006).

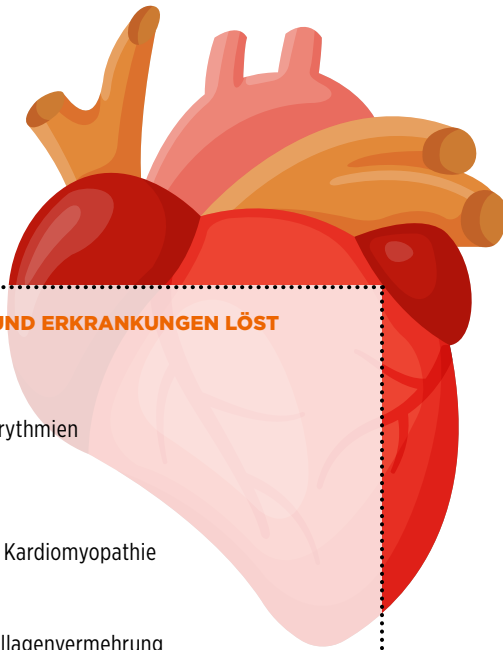
Zu den Kynureninen zählen u.a. Quinolinsäure und 3-OH-Kynurenin, die neurotoxische Effekte haben und als Agonisten an NMDA (N-Methyl-D-Aspartat)-Rezeptoren eine depressive Symptomatik fördern (Miura et al., 2008). Ihre Wirkung untermauert die Theorie, dass neben den Monoaminen auch der klassische Neurotransmitter Glutamat an der Pathogenese depressiver Erkrankungen beteiligt ist (Müller und Schwarz, 2007).

Destruktive Folgen der chronischen Hyperaktivität

Glutamat ist der im Gehirn am weitesten verbreitete, erregende Nervenbotenstoff, der an sogenannten NMDA-Rezeptoren, die über das gesamte Gehirn verteilt sind, andockt. Hier führt er zu vermehrtem Kalziumeinstrom und setzt in der Zelle Prozesse in



Dr. med. Wolfram Kersten
Facharzt für Innere
Medizin/Naturheil-
verfahren, Bamberg
Mail: dr.w.kersten@
t-online.de



FOLGENDE SYMPTOME UND ERKRANKUNGEN LÖST NORADRENALIN AUS

AM HERZEN

- Tachykardien und Tachyarrhythmien
- Myokardiale Ischämien
- Zellapoptose
- Akuten Herztod
- Dilatative und obstruktive Kardiomyopathie
- Koronare Herzerkrankung
- Dilatative Herzinsuffizienz
- Herzmuskelfibrose und Kollagenvermehrung
- Herzklappenerkrankungen

AN DER LUNGE

- Pulmonal arterielle Hypertonie
- Lungenödem

IM MAGEN-DARMTRAKT

- Minderdurchblutung
- Hypoperistaltik
- Stress-Ulzera

IM IMMUNSYSTEM

- reduzierte NK-Zell-Grundaktivität mit erhöhter Infektanfälligkeit
- Unzureichenden „Respiratory Burst“ der Immunzellen und daher Förderung chronisch entzündlicher Erkrankungen
- Th1/Th2-Switch mit sekundär erhöhter Allergiebereitschaft
- Zellapoptose von Makrophagen, Lymphozyten, Leukozyten
- Chron. Entzündungsbereitschaft durch Zytokinfreisetzung mit sekundären Entzündungen an Gelenken, Muskeln, Bändern und Sehnen

GERINNUNGSSTÖRUNGEN

- Hyperkoagulabilität
- Thrombose

ENDOKRINOLOGIE

- Reduktion der Sekretion von Prolaktin, HGH, fT3 und fT4

NORADRENALIN VERMITTELTE ZELLAPOPTOSEN SIND NACHGEWIESEN AN

- Kleinhirnneuronen
- Gefäßendothelzellen
- Kardiomyozyten
- Myozyten
- Thymozyten
- Kupfer'schen Sternzellen
- Knorpelzellen
- Osteoblasten
- Pluripotenten Stammzellen

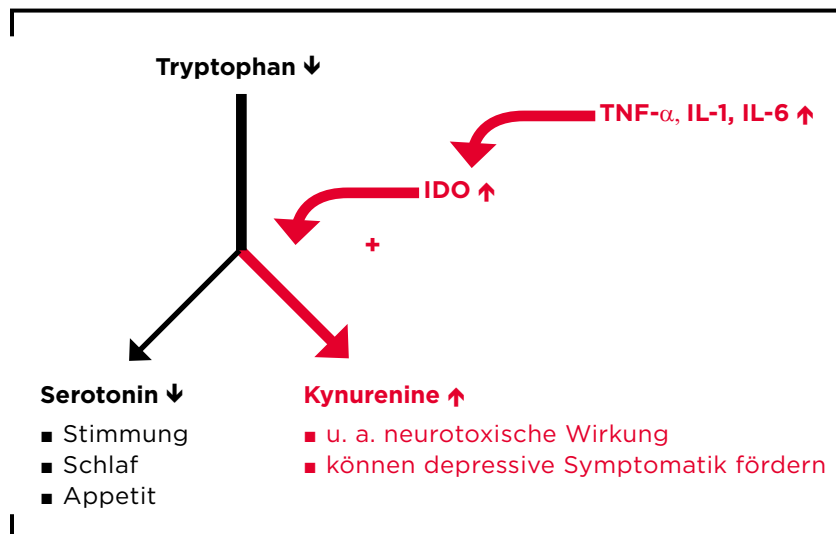
Gang, die letztlich zu vermehrter Stickstoffradikalbildung im Endoplasmatischen Retikulum und in den Mitochondrien, und in der Folge zu entsprechenden Zellschäden führen können. Die Glutamatacitotoxizität steht in engem Zusammenhang mit der Entwicklung des Parkinson-Syndroms und führt hier zusätzlich zur Fehlfaltung von Proteinen, die toxischer Natur sind und die Zelle, gegebenenfalls bis zur Zellapoptose, schädigen. Dieser Mechanismus spielt auch bei anderen Neurologischen Systemerkrankungen, wie z.B. dem Alzheimersyndrom und der Amyotrophen Lateralsklerose (ALS), eine wesentliche Rolle.

Glutamat ist aber auch Überträgerstoff für akustische Signale im Innenohr. Bei hohen Lärmbelastungen kann es zu einer überschießenden Glutamatbildung gegebenfalls mit Hörsturz oder Entwicklung eines Tinnitus kommen.

Noradrenalin spielt eine zentrale Rolle im Zusammenhang mit der Entwicklung schwerer chronischer Erkrankungen infolge chronischer Stressbelastung. Da es als Überträgerstoff sowohl des Zentralen als auch Peripheren Sympathischen Nervensystems nahezu alle Organe und deren Zellen aktivieren kann, sind die potenziellen Schäden bei chronischer Sympathikotonie äußerst vielfältig.

Noradrenalin setzt hier an spezifischen Adrenorezeptoren an und führt einerseits über zyklisches AMP und die Proteinkinase A zur vermehrten NF-Kappa-B-Bildung, die wiederum die vermehrte Ausschüttung proinflammatorischer Zytokine veranlasst. Diese setzen einen Teufelskreis durch Aktivierung der Stickstoffmonoxidsynthase (NOS) in Gang, der zur vermehrten Bildung von Stickstoffmonoxid und letztlich Peroxinitrit führt, einem hochaggressiven Stickstoffradikal, das wiederum die vermehrte NF-Kappa-B-Bildung induziert, und den Teufelskreis von Neuem startet. Damit aber nicht genug, denn Noradrenalin führt gleichzeitig auch zu einem vermehrten Kalzium-Einstrom, der bei zu hoher NoradrenalinKonzentration ebenfalls oxidativen und nitrosativen Stress, d.h. die vermehrte Bildung von Sauerstoff- und Stickstoffradikalen, fördern kann.

Noradrenalin hat also die Fähigkeit im Rahmen einer schweren chronischen Sympathikotonie

Abb. 1: Zytokin-bedingte Aktivierung der IDO

Die Zytokin-bedingte Aktivierung der IDO (Indolamin 2,3-Dioxygenase) als Ursache der Stress-Depression sowie gleichzeitig vermehrter Bildung toxischer Kynurenine.

Zellen auf allen Ebenen zu schädigen oder ihren Untergang auszulösen. Bei schweren Erkrankungen kann es durch eine Überstimulation des Sympathischen Nervensystems zu folgenden schweren Konsequenzen kommen:

- Immunsystem: reduzierte NK-Zell-Grundaktivität, Th1/Th2- Switch, Zellapoptose
- Stoffwechsel: Hyperglykämie, Hyperlaktatämie, Lipolyse
- Knochenmark : Anämie
- Skelettmuskel: Zellapoptose, erhöhte Zytokinausschüttung

Weitere zytotoxische Effekte des **Noradrenalins**:

- Dosisabhängige Apoptose von Kleinhirn-Neuronen der Maus.
- Dosisabhängige Apoptose an Endothelzellen neonataler Ratten.
- NA induziert über die Up-Regulation des NIX-Proteins (regelt den Abbau von Mitochondrien durch Mitophagy) Organfibrosen (z.B. Kardiomyopathie, Myokardhypertrophie) durch Fibroblastenproliferation und erhöhte Kollagen- und Fibronectin-Expression.
- NA erhöht den oxidativen Stress in Mitochondrien von Kardiomyozyten.
- NA kann dosisabhängig die Apoptose von Lymphozyten und Thymozyten einleiten.

- NA vermittelte Stimulation der basolateralen Amygdala löst Angst und Panikattacken aus.
- Proliferation und Apoptose von Kupfer'schen Sternzellen der Leber.
- Osteoarthritis durch dosisabhängige Störung des Knorpelzellstoffwechsels.
- DNA Schädigung von embryonalen pluripotenten Stammzellen.
- Erhöhte Sensitivität im Magen-Darmtrakt.
- Reduzierte Wundheilung durch verminderte Motilität von Granulozyten.
- Reduziert IgA-Spiegel an der Schleimhaut des Nasenrachenraums und des Darmes.

Literatur beim Verfasser.

Mögliche Interessenkonflikte: Der Autor hat keine deklariert.

FAZIT

Die Forschungsergebnisse der Stress- und Hirnforschung belegen unzweifelhaft, dass chronischer Stress jedweder Art, gegebenenfalls forciert durch genetische oder epigenetische Faktoren, evtl. auch verstärkt durch spezifische, sozialisationsbedingte Persönlichkeitsfaktoren (Perfektionsstreben, hoher Ehrgeiz, Verausgabungsbereitschaft, unzureichende Distanzierungsfähigkeit etc.) die Hauptursache einer großen Zahl von chronischen Zivilisations-Erkrankungen und einer damit einhergehenden, deutlichen Reduzierung der Lebenserwartung ist.