

Stresshormon gegen Angsterkrankungen?

Ein translationaler Forschungsansatz

Dominique de Quervain


Abteilung für Psychiatrische Forschung, Universität Zürich

Gedächtnisblockade unter Stress

Wer kennt es nicht? Man befindet sich gestresst in einer Prüfung und kann sich nicht mehr an das Gelernte erinnern. Kaum ist die Prüfung vorbei, gelingt der Abruf des Wissens meist problemlos wieder.

Stress löst bekanntermassen eine ganze Kaskade von biologischen Reaktionen aus. So werden beispielsweise die Stresshormone Adrenalin und Cortisol freigesetzt, aber auch viele andere Parameter werden durch Stress beeinflusst. Welche dieser Faktoren sind nun aber für die Abrufblockade unter Stress verantwortlich?

Von Nagern zu Menschen

Wir sind dieser Frage zunächst in einer tierexperimentellen Studie nachgegangen und konnten zeigen, dass die Glukokortikoide (Kortikosteron bei der Ratte, Cortisol beim Menschen) für diese stressinduzierten Gedächtnisdefizite verantwortlich sind [1] (Abb. 1 ). So liessen sich diese Defizite mit Metyrapon, einer Substanz, welche die Glukokortikoid-Synthese hemmt, verhindern, und die Injektion von Kortikosteron verursachte identische Erinnerungslücken wie Stress. Diese

Untersuchungen wurden bei Ratten durchgeführt, deren Gedächtnisaufgabe darin bestand, sich die Lokalisation einer Plattform in einem Wasserbecken zu merken. Lassen sich solche Erkenntnisse überhaupt auf den Menschen übertragen? Dies wollten wir in einer nächsten Studie mit gesunden Versuchspersonen herausfinden [2]. Die Gedächtnisaufgabe bestand darin, 60 Wörter in einer vorgegebenen Zeit zu lernen und am nächsten Tag so viele wie möglich wiederzugeben. Eine Stunde vor diesem Abruftest erhielten die Probanden entweder 25 mg Cortison (welches im Körper zu Cortisol umgewandelt wird) oder Plazebo. In der Tat fanden wir, dass auch beim Menschen erhöhte Glukokortikoidwerte den Gedächtnisabruf behindern (Abb. 1). In weiteren tier- und humanexperimentellen Studien hatten wir zusätzlich Hinweise gefunden, dass dieser Hormoneffekt durch eine temporäre Hemmung des Hippokampus – einer für das Gedächtnis wichtigen Hirnstruktur – zustande kommt.

Maladaptiv vs adaptiv

Da die Glukokortikoidwerte erst etwa zehn Minuten nach einem Stressbeginn erhöht sind, ist der Gedächtnisabruf unmittelbar nach einem unvor-

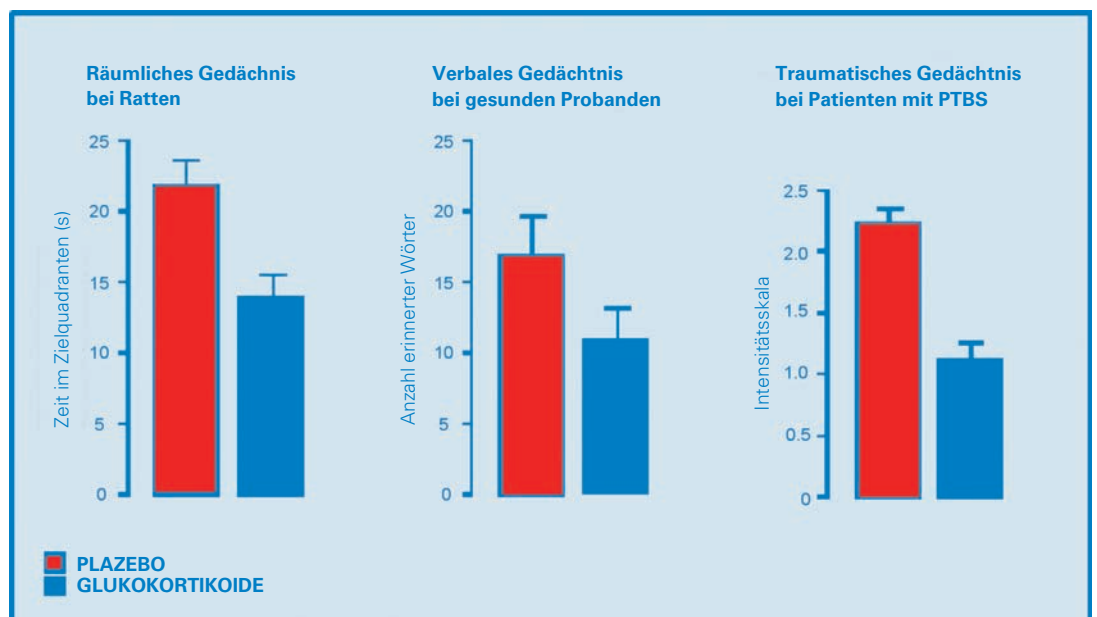


Abbildung 1

Effekte von Glukokortikoidgaben auf den Gedächtnisabruf.

hergesehenen Stressereignis nicht beeinträchtigt. Im Falle einer Prüfung wissen wir allerdings schon lange im voraus, wann diese stattfinden wird, und betreten deshalb den gefürchteten Prüfungsraum mit maximal hohen Hormonwerten. Die Evolution hat uns für solche Situationen offensichtlich nicht vorbereitet, und es scheint, dass diese zentralen Cortisoleffekte in der heutigen Zeit eher eine Last sind. Hinzu kommt die weitverbreitete Annahme, dass ein Hormon, welches unter Stress vermehrt ausgeschüttet wird, zwangsläufig negative Konsequenzen haben müsse. Doch die hemmende Wirkung auf den Gedächtnisabruf könnte durchaus auch protektive und adaptive Effekte haben, denn sie könnte uns davor bewahren, dass aversive Gedächtnisinhalte, wie beispielsweise traumatische Erinnerungen, überhand nehmen. Deshalb könnte eine Erhöhung der Glukokortikoid-Spiegel insbesondere bei Patienten mit einer posttraumatischen Belastungsstörung oder Phobien von therapeutischem Nutzen sein.

Glukokortikoide bei PTBS

Die posttraumatische Belastungsstörung (PTBS) ist gekennzeichnet durch intensive, schmerzhaft erinnerte Erinnerungen an ein traumatisches Erlebnis (z.B. Unfall oder Vergewaltigung). Bis heute gestaltet sich die Therapie der PTBS als äusserst schwierig und oft unbefriedigend. In einer doppelblinden, plazebokontrollierten Pilotstudie hat sich nun gezeigt, dass die orale Behandlung mit Cortisol (10 mg/die) über einen Monat zu einer Reduktion der traumatischen Erinnerungen führt [3] (Abb. 1). Die Cortisoltherapie führt jedoch nicht zu einem Vergessen des traumatischen Ereignisses, vielmehr wird durch die Hormonwirkung die Intensität der traumatischen Erinnerung vermindert. Dadurch könnte ein normaler Verarbeitungsprozess ermöglicht werden. Die niedrige Dosierung von 10 mg Cortisol pro Tag verursacht keine klinisch relevanten Nebenwirkungen. Bei den oft erniedrigten endogenen Cortisolspiegeln bei PTBS-Patienten kann diese niedrig dosierte Cortisolbehandlung gar als Substitutionstherapie betrachtet werden.

Glukokortikoide bei Phobien

Phobien wie beispielsweise die Spinnenphobie oder die soziale Phobie sind weit verbreitet. Ge-

meinsames Merkmal aller Phobien ist eine ausgeprägte und unverhältnismässige Angst vor bestimmten Objekten oder Situationen. Dabei führt ein phobischer Stimulus (z.B. das Betrachten einer Spinne bei der Spinnenphobie oder das Halten eines öffentlichen Vortrages bei der sozialen Phobie) zu einer Reaktivierung eines Angstnetzwerkes im Gehirn (Angstgedächtnis).

In zwei doppelblinden, plazebokontrollierten Untersuchungen hatten wir die Effekte von Glukokortikoiden bei Patienten mit verschiedenen Phobien untersucht [4]. Bei Patienten mit sozialer Phobie wurde Cortison (25 mg) eine Stunde vor einem frei gehaltenen Vortrag oral verabreicht. Verglichen mit Plazebo, führte Cortison zu einer signifikanten Verminderung der Angst beim Vortragen. Ferner haben wir Hinweise gefunden, dass Patienten, welche aufgrund der gefürchteten Situation mit einer hohen körpereigenen Cortisolausschüttung reagieren, auch weniger Angst entwickeln. Dies deutet auf einen protektiven Effekt von Cortisol hin. In einer weiteren Untersuchung wurde Patienten mit Spinnenphobie wiederholt Cortisol (10 mg) vor der Präsentation eines Spinnenfotos verabreicht. Verglichen mit Plazebo, führte die Cortisolbehandlung zu einer sukzessiven Abnahme der Angst. Die angstlösende Wirkung war selbst zwei Tage nach der letzten Einnahme von Cortisol noch zu beobachten, was darauf hindeutet, dass Cortisol die Extinktion der phobischen Angst begünstigt. Aufgrund dieser Wirkung ist die Anwendung von Glukokortikoiden insbesondere in Kombination mit Verhaltenstherapie vielversprechend.

Ausblick

Es ist wichtig zu betonen, dass die oben erwähnten klinischen Studien vorerst als erste Hinweise auf eine positive Wirkung von Glukokortikoiden bei PTBS und Phobien zu verstehen sind. Nun braucht es weitere, gross angelegte klinische Studien, um die therapeutische Wirksamkeit von Glukokortikoiden (als Monotherapie und in Kombination mit Psychotherapie) in der Behandlung von Angsterkrankungen zu untersuchen. Unsere Arbeitsgruppe hat soeben begonnen, Patienten mit Akrophobie, sozialer Phobie und PTBS in solche Studien einzuschliessen.

Korrespondenz:

Prof. Dr.
Dominique de Quervain
Universität Zürich
Abteilung für Psychiatrische
Forschung
Lenggstrasse 31
CH-8032 Zürich
quervain@bli.unizh.ch

Literatur

- 1 De Quervain DJ, Roozendaal B, McGaugh JL. Stress and glucocorticoids impair retrieval of long-term spatial memory. *Nature*. 1998;394(6695):787-90.
- 2 De Quervain DJ, Roozendaal B, Nitsch RM, McGaugh JL, Hock C. Acute cortisone administration impairs retrieval of long-term declarative memory in humans. *Nat. Neurosci.* 2000; 3(4):313-14.
- 3 Aerni A, Traber R, Hock C, Roozendaal B, Schelling G, Passotiropoulos A, Nitsch RM, Schnyder U, De Quervain DJ.

Low-dose cortisol for symptoms of posttraumatic stress disorder. *Am. J. Psychiatry*. 2004;161(8):1488-90.

- 4 Soravia LM, Heinrichs M, Aerni A, Maroni C, Schelling G, Ehlert U, Roozendaal B, De Quervain DJ. Glucocorticoids reduce phobic fear in humans. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 2006;103(14):5585-90.