



Psychobiologische Evaluation eines Stressbewältigungstrainings im Alltag

M.Sc. Psych. Martin Stoffel

Institut fuer Medizinische Psychologie im
Zentrum fuer Psychosoziale Medizin (ZPM)
UniversitaetsKlinikum Heidelberg
Bergheimer Str. 20, D-69115 Heidelberg
Tel.: +49 6221 56 8436
Mail: Martin.Stoffel@med.uni-heidelberg.de
www.medpsych.uni-hd.de

Keywords: stress, momentary assessment, daily stress, cortisol, alpha-amylase, epigenetics, NR3C1, SLC6A4, Hypothalamic–pituitary–adrenal axis, sympathoadrenomedullary system, mindfulness, mindfulness-based stress reduction

Aktuelle Studien zeigen, dass die Stressbelastung in der Allgemeinbevölkerung stetig ansteigt (Bundesanstalt für Arbeitsschutz und Arbeitsmedizin, 2012; Hapke et al. 2013; Techniker Krankenkasse, 2009) und dass diese Entwicklung mit Negativfolgen wie einer deutlich erhöhten Anzahl an Arbeitsunfähigkeitstagen einhergeht (BPTK, 2012). Dabei scheint insbesondere chronischer Stress die körperliche und seelische Gesundheit zu beeinträchtigen (Dragos & Tănăsescu, 2010; Popoli, Yan, McEwen & Sanacora, 2011; Rutters et al., 2012). Stress kann langfristig allerdings nur dann solche Auswirkungen haben, wenn das Individuum, das den Stress als solchen wahrnimmt, die eigenen, wahrgenommenen Möglichkeiten zur Bewältigung des Stressors nicht als instrumentell bewertet (Folkman, Lazarus, Dunkel-Schetter, DeLongis und Gruen, 1986). Daher besteht die Notwendigkeit zur Entwicklung und Evaluation von Interventionen zur Stressbewältigung, um nachhaltige Instrumente zur Gesundheitsförderung zu schaffen.

Bisherige Forschung bestätigt die Wirksamkeit von Stressbewältigungsansätzen wie Mindfulness Based Stress Reduction (MBSR) (Kabat-Zinn, 1982) sowie von Maßnahmen, die Entspannungstechniken und Elemente kognitiv-behavioraler Psychotherapieverfahren kombinieren (Gaab et al., 2003) auf das psychische Wohlbefinden und die körperliche Gesundheit (Gaab et al., 2003, Carlson, Speca, Faris & Patel, 2007). Eine wichtige Rolle in der Stressbewältigung spielt die Selbstregulation (Mackey & Perrew, 2014), welche als Fähigkeit verstanden werden kann, Impulse und Handlungen sowie Gedanken und Gefühle zu kontrollieren und zu steuern (Muraven & Baumeister, 2000). Es hat sich gezeigt, dass achtsamkeitsbasierte Interventionen kurzfristig (Tang et al., 2007) und über die gesamte Lebensspanne (Tang, Posner & Rothbart, 2014) die Selbstregulation verbessern können. Es ist jedoch bisher unklar, ob und wie die beschriebenen Techniken im Alltag von Personen mit erhöhtem Risiko für Stress wie MedizinerInnen und DoktorandInnen (Vollmer et al.,



2008, Dahlin & Runeson, 2007 & Fortuyn et al., 2004) wirken. Auch Trainings, deren Schwerpunkt auf sozialen Beziehungen liegt, welche, wenn als soziale Ressource gefördert, nachweislich positive Effekte auf Stressbewältigungsprozesse haben können (Ditzen & Heinrichs, 2014) und sich daher als inhaltliches Gerüst zur Entwicklung eines solchen Trainings anbieten, sind bisher nicht untersucht. Zudem gibt es bisher wenige Ansätze zur Stressbewältigung, die im Alltag ohne großen Aufwand implementiert werden können.

Ebenso wenig untersucht ist, wie sich die alltägliche Wirksamkeit von Stressbewältigung auf (epi)genetische Parameter auswirkt, welche die Sensitivität biologischer Stressachsen modifizieren (Reimold et al., 2008, Welper et al., 2014) und mit der Entwicklung von Selbstregulation assoziiert sind (Conradt et al., 2015). Die Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-Achse und die Sympatho-Adrenomedulläre-Achse (Gunnar & Quevedo, 2007) sind Stressachsen, die stark auf psychischen Stress reagieren und deren Reaktionen auf Stressoren mittels Cortisol oder Alpha-Amylase aus Speichelproben gemessen werden können (Van Stegeren, Wolf & Kindt, 2008). Diese beiden Parameter können zur Bestimmung der Wirksamkeit einer Intervention im Alltag mittels Momentary-Assessment-Ansatz parallel zu internetbasierten Kurzfragebögen erhoben werden (Trull & Ebner-Priemer, 2009).

Ziel des Promotionsvorhabens ist es, Stressbewältigung mit dem Fokus auf deren Nützlichkeit im Alltag zu untersuchen. Dabei soll ein Stressbewältigungstraining im Alltag bei Hochrisikogruppen mittels Cortisol- und Alpha-Amylase, (epi)genetischen Parametern wie Methylierungsstatus, Polymorphismen und Ausprägung der Expression von stresssensitiven Genen (NR3C1 (Corticosteroidrezeptor-Gen) und SLC6A4 (Serotonintransporter-Gen) sowie Online-Fragebögen mittels Momentary-Assessment-Ansatz evaluiert werden. Von besonderer Relevanz ist der Zusammenhang zwischen stresssensitiven Genen und der endokrinen und autonomen Stressreaktivität. Des Weiteren sollen neue Ansätze zur Stressbewältigung entwickelt und untersucht werden, die einerseits den Fokus auf eine Ressourcenorientierung legen und andererseits achtsamkeitsbasierte Inhalte mit Schwerpunkt auf soziale Interaktionen beinhalten.

Die maßgebliche Hypothese ist, dass die durchgeführte Intervention zu einem adaptiveren Umgang mit Stress führt, der durch spezifische psychobiologische Mechanismen zustande kommt, in deren Folge biologische sowie psychologische Prozesse, die akute und chronische Stressreaktivität repräsentieren, so beeinflusst werden, dass ein gesundheitsförderlicher Effekt nachgewiesen werden kann, der zu gewissen Anteilen mit Hilfe veränderter Methylierung und Expression von Genen, welche die benannten Prozesse steuern und modifizieren, zu erklären ist.

Im Rahmen meiner Dissertation konzipiere ich auf der verfügbaren Literatur basierend ein Stressbewältigungstraining, führe dies mit zwei unterschiedlichen Gruppen (Medizinstudierende und Doktoranden der Universität Heidelberg) durch und evaluiere das Training mit den oben genannten psychobiologischen Parametern. Zu jeder der Populationen (Studierende und Doktoranden) wird eine eigene Kontrollgruppe erfasst. Die Kontrollgruppe wird hinsichtlich der gleichen Parameter untersucht wie die jeweilige Interventionsgruppe. Vor und nach dem Training gibt jeder Proband an zwei Tagen pro Tag 6 Speichelproben ab und füllt parallel eine kurze Alltagsbefragung aus. Die Befragungen, bzw. die Abgaben der Speichelproben beginnen jeden Tag direkt nach dem Aufstehen und erfolgen dann über den Tag verteilt in



festgelegten zeitlichen Abständen um die Cortisol-Tagesrhythmik abzubilden. Zudem werden direkt vor und nach dem Training Selbstberichtsdaten mittels Fragebögen erhoben sowie eine Blut- oder Speichelprobe für (epi-)genetische Analysen abgegeben.

Die erhobenen Daten lassen sich wie folgt klassifizieren: Es liegen Daten vor, die personengebunden und nicht veränderbar sind (z.B. Geschlecht, genetische Disposition). Zweitens liegen Daten vor, die vor und nach dem Training jeweils einmal erfasst wurden und die auf ihre Veränderung hin untersucht werden sollen (z.B. Methylierungsstatus oder chronisches Stressempfinden). Zuletzt liegen Daten vor, welche vor und nach dem Training an zwei konsekutiven Tagen 6 Mal pro Tag erfasst wurden (z.B. Cortisol, momentaner Stress). Diese erlauben Analysen der Veränderung von Verläufen des Stresserlebens im Alltag. Zur Untersuchung kommen Hierarchisch-Lineare-Modelle (u.a. als Wachstumsmodelle), inferenzstatistische Methoden (z.B. ANOVAs, t-Tests etc.), Regressions- und Korrelationsanalysen sowie deskriptive Analysen (z.B. Häufigkeiten) zum Einsatz.

Die Stichprobe besteht aus gesunden, volljährigen Studierenden und Doktoranden der Universität Heidelberg, die weniger als 20 Zigaretten pro Tag konsumieren und keine Psychopharmaka einnehmen. Es wurden insgesamt 75 bzw. 64 Probanden rekrutiert, wobei jede Gruppe mindestens 25 Personen umfasst. Diese Fallzahl ist für die angedachten statistischen Maßnahmen notwendig (Maas & Hox, 2005).

Ergebnisse im Sinne der Hypothesen würden einen objektiven Nachweis für die Wirksamkeit der konzipierten Stressbewältigungstrainings darstellen. Zudem würden die Ergebnisse neue wissenschaftliche Erkenntnisse über die Funktionalität der biopsychologischen Stresssysteme im Menschen beinhalten, welche insbesondere den Einfluss von (epi)genetischen Faktoren auf die Reaktivität biologischer Stressachsen und die Möglichkeit, diesen Einfluss über Stressbewältigung modifizieren zu können, quantifizierbar machen würden. Diese weitere Beschreibung der biologischen Determinanten von psychobiologischem Stress bietet darüber hinaus die Möglichkeit der Evaluation von klinisch-psychologischen Interventionen und ist auch in der Psychopathologieforschung von höchster Relevanz (z.B. Kang et al., 2013, van der Knaap et al., 2015). Überdies wäre es möglich, den durch Selbstberichte erfassten Einfluss von Persönlichkeitsmerkmalen und Umwelteinflüssen auf alle erfassten Parameter und deren Interaktion zu bestimmen.

Neben den erwarteten wissenschaftlichen Ergebnissen wird eine Implementierung der Trainings in den Alltag der genannten Stichproben angestrebt. Nach erfolgreicher Implementierung ist zuletzt zu erwarten, dass ein nachhaltiger Effekt der Gesundheitsförderung in den beschriebenen Populationen erreicht werden kann.



Literatur

- Bundesanstalt für Arbeitsschutz und Arbeitsmedizin (2010). *Psychische Belastung und Beanspruchung im Berufsleben: Erkennen – Gestalten*. Dortmund: BAuA.
- Bundespsychotherapeutenkammer (2012). *BPtK-Studie zur Arbeitsunfähigkeit: Psychische Erkrankungen und Burnout*. Abgerufen unter http://www.bptk.de/uploads/media/20120606_AU-Studie-2012.pdf
- Carlson, L. E., Speca, M., Farris, P. & Patel, K. D. (2007). One year pre-post intervention follow-up of psychological, immune, endocrine and blood pressure outcomes of mindfulness-based stress reduction (MBSR) in breast and prostate cancer outpatients. *Brain, Behavior, and Immunity* 21(8), 1038–1049.
- Conradt, E., Fei, M., LaGasse, L., Tronick, E., Guerin, D., Gorman, D. et al. (2015). Prenatal predictors of infant self-regulation: the contributions of placental DNA methylation of NR3C1 and neuroendocrine activity, *Frontiers in Behavioral Neurosciences*, 9(130), 1-6.
- Dahlin, M. & B. Runeson (2007), Burnout and psychiatric morbidity among medical students entering clinical training: a three year prospective questionnaire and interview-based study. *BMC Medical Education*, 7, 6.
- Ditzen, B. & Heinrichs, M. (2014). Psychobiology of social support: The social dimension of stress buffering. *Restorative Neurology and Neuroscience*, 32, 149-162.
- Dragos, D., Tanasecu, M. D. & Davilla, C. (2010). The effect of stress on the defense system, *Journal of Medicine and Life*, 3(1), 10-18.
- Folkman, S., Lazarus, R. S., Dunkel-Schetter, C., DeLongis, A. & Gruen, R. J. (1986). Dynamics of Stressful Encounter: Cognitive Appraisal, Coping, and Encounter Outcomes, *Journal of Personality and Social Psychology*, 50(5), 992-1003.
- Fortuyn, D., van Broekhoven, F., Span, P.N., Bäckström, T., Zitman, F.G. & Verkes, R.J. (2004). Effects of PhD examination stress on allopregnanolone and cortisol plasma levels and peripheral benzodiazepine receptor density. *Psychoneuroendocrinology*, 29, 1341-1344
- Gaab, J., Blättner, N., Stoyer, S., Menzi, T., Pabst, B & Ehlert, U. (2003). Randomized controlled evaluation of the effects of cognitive-behavioral stress management on cortisol responses to acute stress in healthy subjects. *Psychoneuroendocrinology*, 28, 767-779.



- Gunnar, M. & Quevedo, K. (2007). The Neurobiology of Stress and Development, *Annu. Rev. Psychol*, 58, 145-173.
- Hapke, U., Maske, U. E., Scheidt-Nave, C., Bode, L., Schlack, R. & Busch, M. A. (2013). Chronischer Stress bei Erwachsenen in Deutschland, *Bundesgesundheitsbl*, 56, 749-754.
- Kabat-Zinn, J. (1982). An out-patient program in behavioral medicine for chronic pain patients based on the practice of mindfulness meditation: Theoretical considerations and preliminary results. *General Hospital Psychiatry*, 4, 33 – 47.
- Kang, H-J., Kim, J-M., Stewart, R., Kim, S-Y., Bae, K-Y., Kim, S-W. et al. (2013). Association of SLC6A4 methylation with early adversity, characteristics and outcomes in depression. *Progressin Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry*, 44, 23-28.
- Maas, M. J. C. & Hox, J. J. (2005). Sufficient Sample Sizes for Multilevel Modeling. *Methodology, Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry*, 44, 23-28.
- Mackey, D. J. & Perrewe, P. L. (2014). The AAA (appraisals, attributions, adaption) model of job stress: The critical role of self-regulation, *Organizational Psychology Review*, 4(3), 258-278.
- Muraven, M. & Baumeister, R. F. (2000). Selfregulation and depletion of limited resources: Does self-control resemble a muscle?, *Psychological Bulletin*, 126, 247–259.
- Popoli, M., Yan, Z., McEwan, B. S. & Sanacora, G. (2011). The stressed synapse: the impact of stress and glucocorticoids on glutamate transmission, *Nat. Rev. Neurosci.*, 13(1), 22-37.
- Reimold, M., Batra, A., Knobel, A., Smolka, M. N., Zimmer, A., Mann, K., Heinz, A. (2008). Anxiety is associated with reduced central serotonin transporter availability in unmedicated patients with unipolar major depression: a [11C]DASB PET study. *Mol Psychiatry*, 13(6), 606-613, 557.
- Rutters, F., La Fleur, S., Lemmens, S., Born, F. Martens, M. & Adam, T. (2012). The Hypothalamic-Pituitary-Adrenal Axis, Obesity and Chronic Stress Exposure: Food and HPA-Axis, *Curr. Obes. Rep.*, 1, 199-207
- Tang, Y-Y., Ma, Y., Wang, J., Fan, Y., Feng, S., Lu, Q. et al. (2007). Short-term meditation training improves attention and self-regulation, *PNAS*, 104(43), 17152–17156.
- Tang, Y-Y., Psner, M. L. & Rothbart, M. K. (2014). Meditation improves self-regulation over the life span, *Ann. N.Y. Acad. Sci.*, 1307, 104-111.
- Techniker Krankenkasse (2009). *Bleib locker, Deutschland! – TK-Studie zur Stresslage der Nation*. Hamburg:



Techniker Krankenkasse Pressestelle

- Trull, T. J. & Ebner-Priemer, U. W. (2009). Using experience sampling methods/ecological momentary assessment (ESM/EMA) in clinical assessment and clinical research: introduction to the special section, *Psychol Assess*, 21(4), 457-462.
- Van der Knaap L. J., Riehe, H., Hudziak, J. J., Verbiest, M. M., Verhulst, F. C., Oldehinkel, A. J. et al. (2015). Adverse life events and allele-specific methylation of the serotonin transporter gene (SLC6A4) in adolescents: the TRAILS study. *Psychosom Med*, 77(3), 246-255.
- Van Steegeren, A. H., Wolf, O. T. & Kindt, M. (2008). Salivary alpha amylase and cortisol response to different stress tasks: impact of sex. *Int J Psychophysiol*, 69(1), 33-40.
- Voltmer, E., et al. (2008). Psychosocial health risk factors and resources of medical students and physicians: a cross-sectional study. *BMC Medical Education*, 2008. 8(1), 46.
- Welper, H., Aller, A., Guttenthaler, V., Höfels, S., Lennertz, L., Pfeiffer, U. et al. (2014). *Serotonintransportergen und Stressreagibilität bei unipolaren Depressionen. Rolle des HPA-Systems als Endophänotyp des Gens SLC6A4*. *Nervenarzt*, 85, 336-343.