
Zur Bedeutung chronischer Belastung und sozialer Unterstützung für die Entwicklung körperlicher Erkrankungen

Karl-Heinz Schulz

Einleitung

Die Vorstellung einer Störung des körperlichen Gleichgewichts und der sukzessiven Entstehung von Erkrankungen sowie eines Einflusses der „Seele“ auf körperliche Vorgänge lässt sich bis zu den alten Griechen zurückverfolgen (Hippokrates, Epikur). Claude Bernard prägte im 19. Jahrhundert den Begriff des *milieu intérieur*, eines dynamischen physiologischen Gleichgewichts: die interne Umwelt lebender Organismen müsse trotz Veränderungen in der äußeren Umwelt konstant bleiben. Hans Selye entlehnte 1936 den Begriff „Stress“ aus der Physik bzw. der Materialprüfung und verwendete ihn für die Belastung des Körpers durch sogenannte „Stressoren“. Er postulierte das „Allgemeine Adaptations-Syndrom“, eine stereotype Antwort des Körpers, insbesondere der Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-Achse, auf verschiedenartige physikalische und psychische Stressoren. Er definierte „Stress“ als die unspezifische Reaktion des Organismus auf jede Anforderung. Walter Cannon prägte einige Jahre später den Begriff der „Homöostase“, beschrieb die Kampf- und Flucht-Reaktion und wies insbesondere auf die Bedeutung des katecholaminergen Systems bei dieser Anpassung

hin. Aus psychologischer Sicht war die Einführung des Coping-Konzeptes durch Richard Lazarus in den 60er Jahren ein weiterer Meilenstein in der Stressforschung. Wird ein Ereignis nicht als irrelevant, sondern als Schaden, Verlust, Bedrohung oder Herausforderung eingeschätzt, setzen problem- und emotionsorientierte Copingprozesse ein, die eine Bewältigung bzw. Anpassung erzielen oder zu einer ungünstigen Lösung führen. Solche Konzeptionen haben die Forschung stimuliert und gezeigt, dass verschiedene Stressoren zu verschiedenen Mustern physiologischer Aktivierung führen (und nicht zu gleichartigen, wie von Selye postuliert) und dass verschiedene Bewältigungsstile autonome und endokrine physiologische Antworten moderieren können.

Das Allostase-Konzept

In neuerer Zeit hat McEwen¹ den Begriff der Allostase dem der Homöostase gegenübergestellt und hier wichtige Differenzierungen getroffen. Homöostatische Systeme halten konstante Sollwerte ein, die notwendig sind, um Körperfunktionen aufrechtzuerhalten: Beispiele sind der pH-Wert, die Körpertemperatur und der Sauerstoffpartialdruck. In allostatischen Systemen hingegen wird der Sollwert je nach den Anforderungen variiert, um den Körper an veränderte Umweltbedingungen anzupassen. Allostatische Systeme erhalten dadurch die körperliche Integrität aufrecht. Beispiele hierfür sind eine Erhöhung der Herzschlagfrequenz und des Blutdrucks bei körperlicher Aktivität oder eine stärkere Aktivität des Immunsystems bei einer Infektion.

Die Mediatoren dieser allostatischen Anpassungsreaktion sind die sogenannten „Stress-Hormone“ Kortisol und Adrenalin/Noradrenalin und die Botenstoffe des Immunsystems, die Zytokine.² Eine vermehrte Ausschüttung die-

ser Hormone hat folgende unmittelbare protektive und adaptive Auswirkungen:

- Verstärkung kardiovaskulärer Funktionen,
- Mobilisierung und Erneuerung von Energiereserven,
- Verstärkung von Immunfunktionen,
- Verbesserung kognitiver Funktionen.

Phylogenetisch betrachtet, bereitet diese „Stressreaktion“ auf Kampf- oder Fluchtverhalten vor, was jedoch unter heutigen Bedingungen meistens eine inadäquate Mobilisierung von Energiereserven bedeutet, da diese nicht in entsprechendes Verhalten umgesetzt werden. An dieser Stelle setzt die gesundheitsförderliche Wirkung körperlicher Aktivität an.³ Die Mediatoren der Stressreaktion ermöglichen die Anpassung an Belastungssituationen, indem sie die Genregulation und -expression der Zellen und Gewebe beeinflussen („primäre Effekte“). Doch dieselben Mediatoren können dem Körper auch Schaden zufügen, wenn sie zu häufig, zu lange oder zu stark sezerniert werden. Aus der regulatorischen Anpassung wird dadurch mit zunehmender Dauer allostatische Belastung („Allostatic Load“). In Abbildung 1 sind verschiedene Typen allostatischer Belastung schematisch dargestellt.

Eine Überexposition des Körpers gegenüber diesen chronisch dysregulierten Mediatoren führt zu

- Fettleibigkeit, abdomineller Fettspeicherung, Muskelschwund, Knochendemineralisierung,
- unterdrückten und deregulierten Immunfunktionen und chronischen Entzündungen (z. B. Arthritis),
- Arteriosklerose und erhöhter Herzinfarkt- und Schlaganfallswahrscheinlichkeit,
- Verschlechterung kognitiver Funktionen, insbesondere des Gedächtnisses, und erhöhter Ängstlichkeit.

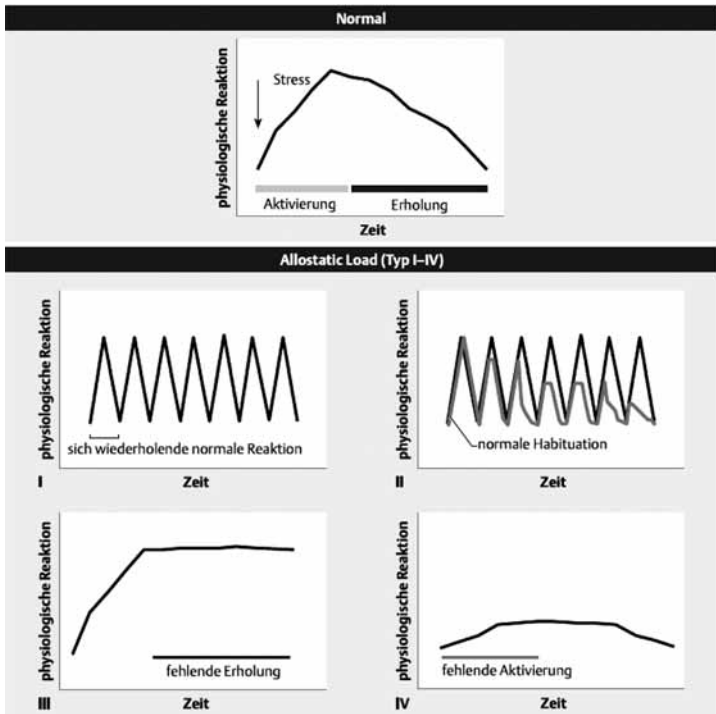


Abb. 1: Schematische Darstellung einer Stressantwort mit den Phasen „Aktivierung“ und „Erholung“ und Subtypen von Allostatic Load. Subtyp I: häufige Konfrontation mit immer neuen Stressoren. Subtyp II: Ausbleiben einer Habituation oder Adaptation in Bezug auf denselben wiederkehrenden Stressor. Subtyp III: Die Stressantwort wird nicht wieder abgeschaltet (prolongierte Aktivierung). Subtyp IV: eine nicht adäquate (hyporeaktive) Stressantwort (Schulz et al. 2005, nach McEwen 1998)

So bewirken die primären Stressmediatoren einerseits die adaptiven „primären Effekte“ (Enzymaktivierung, Proteinsynthese, Rezeptorexpression), bei inadäquater oder überschießender Aktivierung aber auch zunächst pathophysiolo-

logische Veränderungen im Herz-Kreislauf-System, im Glukose- und Fettstoffwechsel, im Immun- und im Nervensystem („sekundärer Outcome“).

Diese pathophysiologischen Veränderungen können sich bei andauernder Belastung zu manifesten Erkrankungen wie Bluthochdruck, Arteriosklerose, Obesitas/Adipositas, Diabetes, Infektionserkrankungen, Tumoren und Demenz weiterentwickeln („tertiärer Outcome“; vgl. Tab. 1; vgl. McEwen 2000; McEwen et al. 2007).

Tab. 1: Allostatistische Regulation bei akuter Anpassung an Belastungssituationen (primäre Mediatoren und primäre Effekte) und allostatistische Belastung bei inadäquater, überschießender Aktivierung der Anpassungssysteme (sekundärer und tertierärer Outcome)

<i>Allostatistische Anpassung:</i>	<i>Allostatistische Belastung:</i>
primäre Mediatoren Katecholamine Glucocorticoide Andere Hormone Cytokine Nervus vagus ↓ primäre Effekte Genregulation Genexpression in den Zielgeweben (Enzymaktivierung, Proteinsynthese, Rezeptorexpression)	sekundärer Outcome, pathophysiologische Veränderungen im Herz-Kreislaufsystem Glukosestoffwechsel Fettstoffwechsel Immunsystem Nervensystem ↓ tertierärer Outcome Bluthochdruck Arteriosklerose Obesitas/Adipositas Diabetes Infektionserkrankungen, Tumore Demenz

In Tabelle 2 werden pathophysiologische Effekte, die dauerhaft erhöhte Stresshormonkonzentrationen nach sich ziehen können, beispielhaft zusammengefasst.

Tab. 2: Mechanismen durch welche eine chronische Aktivierung der primären Mediatoren der Stressantwort das Risiko für einen Myokardinfarkt, Schlaganfall, Bluthochdruck, kardiale Arrhythmien, viszerale Obesitas und Diabetes steigern können (nach Vanitallie 2002).

<i>Stressantwort</i>	<i>Klinische Effekte</i>
Adrenalin ↑	↑ Thrombocytenaggregation → Thrombose in den Herzkranzgefäßen oder Gefäßen im ZNS → Myokardinfarkt, Insult
↑ SNS-Aktivität ↑ Noradrenalin-Sekretion ↑ Cortisol-Sekretion	↑ periphere Vasokonstriktion → ↑ peripherer Gefäßwiderstand → Bluthochdruck
↑ Adrenalin ↑ SNS-Aktivität	↑ Herzfrequenz → kardiale Erregbarkeit → ↑ Risiko kardialer Arrhythmien
↑ SNS-Aktivität ↑ Adrenalin-Sekretion ↑ Cortisol-Sekretion	↑ Insulinresistenz und Glukoneogenese → diabetische Stoffwechsellage
↑ Cortisol-Sekretion ↓ Sekretion von GH, IGF-1, LH/Testosteron, TSH/ T ₃	↑ viszerale Obesitas, Insulinresistenz, Dyslipidämie → Arteriosklerose

(GH: Wachstumshormon, IGF-1: insulinähnlicher Wachstumsfaktor 1, LH: luteinisierendes Hormon, TSH/T₃: Schilddrüsenhormone, SNS: sympathisches Nervensystem)

In Tabelle 3 werden diese Zusammenhänge für jedes Anpassungssystem getrennt systematisch dargestellt.

Tab. 3: Beispiele allostatischer Regulation in den Anpassungssystemen (kardiovaskuläres, metabolisches, Immun- und Nervensystem) und Auswirkungen dieser Effekte bei allostatischer Belastung

<i>System</i>	<i>Allostatische Regulation</i>	<i>Allostatische Belastung</i>
Kardiovaskuläres System	Orthostase, Blutdruck-erhöhung	Bluthochdruck, Herzinfarkt, Schlaganfall
Metabolisches System	Aktivierung und Aufrechterhaltung von Energiereserven, u. a. Glukose-Utilisation	Insulinresistenz, Obesitas, Adipositas, Diabetes, Muskelschwund, Arteriosklerose
Immunsystem	Entzündung, Immunantwort auf exogene und endogene Pathogene	Infektionen, chronisch-entzündliche und Autoimmunerkrankungen, Tumoren
Nervensystem	Aufmerksamkeit, Gedächtnis, neuroendokrine Regulation	neuronale Atrophie, kognitive Funktionen, Demenz, neuroendokrine Dysregulation

Die Arbeitsgruppe um McEwen hat in der Folge Allostatic-Load-Indices entwickelt, die die kumulative Belastung des Organismus widerspiegeln sollen. Neben Parametern der primären Stressmediatoren (Katecholamine und Cortisol, gemessen im 12/24-Stunden-Sammelurin) enthält dieser Index auch Parameter sekundärer Effekte dieser Mediatoren, nämlich Blutdruckwerte, das Hüfte-Taillen-Verhältnis oder den Body-Mass-Index (BMI) als Indikatoren von Übergewicht, Blutfettwerte (das Verhältnis von Cholesterin zu HDL-Lipoproteinen), das glykolisierte Hämoglobin (HbA1c) sowie das C-reaktive Protein (CRP) und Interleukin-6 als Entzündungsparameter und das Hormon Dehydroepiandrosteron, welches als Gegenspieler des Cortisols aufgefasst wird.⁴ Studien, die solch einen Index als Maß für die kumulative Belastung eingesetzt haben, konnten zeigen, dass

- allostatistische Belastung einen Prädiktor für körperlichen und kognitiven Abbau im Alter darstellt,⁵
- ein hoher Zusammenhang zwischen der Höhe dieses Index in einer Stichprobe 70- bis 79-Jähriger und der Mortalität in einem Zeitraum von sieben Jahren besteht,⁶
- Kinder, die unter stark belastenden Bedingungen aufwachsen, einen höheren Allostatic-Load-Index aufweisen (höhere Werte in kardiovaskulären und neuroendokrinen Parametern und ein höherer BMI),⁷
- ein Zusammenhang zwischen der Anzahl von Lebensereignissen in einem vierjährigen Zeitraum und physiologischer Dysregulation, gemessen durch einen Index allostatistischer Belastung, besteht.⁸

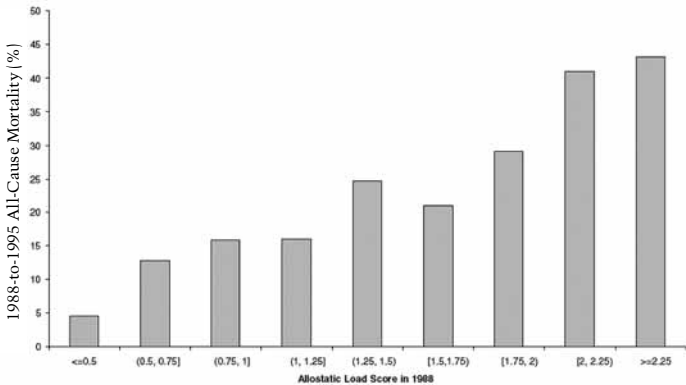


Abb. 2: Mortalitätsrate bei verschiedenen Allostatic-Load-Scores sieben Jahre zuvor. Je höher die allostatistische Belastung ausfällt, umso höher ist das Mortalitätsrisiko (nach Karlamangala et al. 2006)

Psycho-Neuro-Immunologie

Darüber hinaus zeigen zahlreiche Untersuchungen aus dem Gebiet der Psychoneuroimmunologie, dass chronische Belastungen sowohl im Zusammenhang mit einer Beeinträchtigung von Immunfunktionen wie auch mit erhöhter Erkrankungsanfälligkeit stehen.⁹

In Studien zum Zusammenhang chronischer Belastung mit Immunfunktionen¹⁰ wurden z.B. Personen nach Verwitwung bzw. Ehescheidung oder in der Pflege eines chronisch kranken Familienmitgliedes untersucht. Es zeigten sich signifikante Einschränkungen in unspezifischen wie auch spezifischen Immunfunktionen, sowohl auf zellulärer wie auch auf humoraler Ebene. Bei kurzfristigen Stressoren dagegen konnte eher eine Steigerung immunologischer Funktionen festgestellt werden. Ganz im Sinne des Konzeptes der Allostase, wonach kurzfristige Stressreaktionen adaptiv, langfristige aber pathogen sind, resümieren Segerstrom und Miller: „Increasing stressor duration resulted in a shift from potentially adaptive changes to potentially detrimental changes ...“¹¹ Die Veränderungen von Immunfunktionen unter langfristigen Stressoren sind von Relevanz für immunpathologische Vorgänge. Dies gilt insbesondere für einen vorgeschädigten Organismus: Individuen mit vorbestehenden Erkrankungen reagieren empfindlicher als Gesunde auf zusätzliche stressinduzierte Dysregulationen des Immunsystems: „... the lack of regulation in a diseased immune system may lead to more chaotic changes during stressors“.¹²

Experimentelle Infektionsstudien unter Quarantänebedingungen beim Menschen demonstrieren eindrücklich einen Zusammenhang zwischen chronischer psychischer Belastung und der Empfänglichkeit für Infektionen der oberen Luftwege.¹³ In diesen Studien wurden freiwilligen Probanden über Nasentropfen in unterschiedlicher Dosie-

rung Viren appliziert, die eine Infektion der oberen Luftwege auslösen können. Zwei Tage zuvor sowie sieben Tage danach befanden sie sich in Quarantäne. Die Kontrollgruppe erhielt nur Kochsalzlösung. Die Zuteilung der Probanden zu den Gruppen erfolgte zufällig und war den Untersuchern nicht bekannt (randomisierte, kontrollierte, quasi-experimentelle klinische Studie). Während der Quarantänezeit wurden die Probanden engmaschig beobachtet und medizinisch untersucht, insbesondere im Hinblick auf Symptome einer Infektion sowie auf spezifische antivirale Antikörper. Vor der experimentellen Infektion stufte jeder Proband das Ausmaß seiner derzeitigen Belastung anhand verschiedener psychologischer Skalen ein (bisherige kritische Lebensereignisse, wahrgenommene bestehende Belastungen, negative Stimmung). Für jeden Probanden wurde daraus anschließend ein Stress-Index ermittelt.

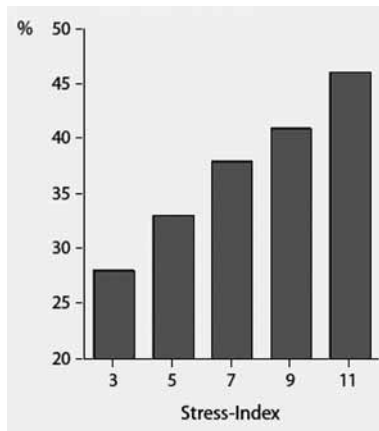


Abb. 3: Zusammenhang zwischen dem Ausmaß der psychischen Belastung („Stress-Index“) und der Anfälligkeit von Probanden für die Ausprägung von Symptomen nach einer experimentellen viralen Infektion der oberen Luftwege (Angaben des Anteils der Probanden mit Symptomen in %) (nach Cohen et al. 1991)

Das Ergebnis zeigte, dass ein ausgeprägter Zusammenhang zwischen der Manifestation von Infektionssymptomen und dem Ausmaß der psychischen Belastung der Probanden bestand (vgl. Abb. 3) – und zwar für alle verwendeten Virustypen. Auch für das Influenza-Virus ist dieser Zusammenhang durch eine entsprechende Studie nachgewiesen.¹⁴

Der Zusammenhang zwischen psychischer Belastung und einer erhöhten Infektanfälligkeit wurde schließlich auch in Studien zur Reaktivierung latenter Herpesviren unter psychischer Belastung untersucht.¹⁵ Bei Gesunden unterliegen diese Viren einer effektiven Kontrolle durch das Immunsystem, bei Immunsupprimierten und unter psychischer Belastung werden sie reaktiviert.

Wie nach einer experimentellen Virusinfektion kann auch nach einer Impfung durch das Monitoring spezifischer Antikörper beobachtet werden, wie effizient das Immunsystem gegen ein Antigen reagiert. Kiecolt-Glaser et al. untersuchten, ob eine bestehende chronische Belastung, nämlich die Pflege eines chronisch kranken Familienangehörigen (Morbus Alzheimer und andere Demenzen, 8,5 Std. pro Tag, im Mittel bei Beginn der Studie seit sieben Jahren) die Entwicklung einer Immunantwort nach einer Influenza-Impfung beeinträchtigt.¹⁶ Pflegende wurden mit einer hinsichtlich Geschlecht, Alter und sozioökonomischem Status gleichgestellten Kontrollgruppe verglichen. In der Vergleichsgruppe war niemand in der Familie pflegebedürftig. Die chronisch belasteten Pflegenden entwickelten zu 35–50 % eine signifikante Immunantwort, die Vergleichsgruppe dagegen zu 65–80 %. Dies Ergebnis konnte in weiteren unabhängigen Studien repliziert werden.¹⁷ Darüber hinaus zeigen methodisch solide Studien, dass sowohl nach Impfungen gegen Hepatitis-B- bzw. Rubella-Viren als auch nach Verabreichung antibakterieller Vakzine (Pneumokokken, Meningitis) psychische Belastungen die Ausbildung einer adäquaten Immunantwort stark einschränken.¹⁸

Auch bei der Wundheilung ist eine adäquate Aktivität des Immunsystems Voraussetzung für die Genesung.¹⁹ Kiecolt-Glaser et al. untersuchten den Zusammenhang von Wundheilung und psychischer Belastung in einer Stichprobe von Personen, die chronisch kranke Familienangehörige pflegten (chronisch belastete Gruppe), sowie in einer parallelisierten Vergleichsgruppe.²⁰ Den Teilnehmern beider Gruppen wurde eine 3,5 mm große Wunde am nicht dominanten Unterarm gesetzt und anschließend die Dauer des Heilungsprozesses erfasst. In der belasteten Gruppe lag diese im Mittel bei 49 Tagen, in der Vergleichsgruppe bei 39 Tagen. Dieser Zusammenhang konnte in der Folge in weiteren Studien mehrfach repliziert werden.²¹ Ebrecht et al. zeigten, dass für die langsamere Wundheilung erhöhte Konzentrationen des Stresshormons Cortisol ausschlaggebend sind.²²

Onkologische Erkrankungen

Neuere Befunde zu Stressreaktion und Immunfunktion bei Frauen mit Brustkrebs lassen sich gut in den theoretischen Rahmen von Allostase und Allostatic Load einordnen. Eine erhöhte Inzidenz für Brustkrebs in der Familiengeschichte ist nach dem Alter der wichtigste Prädiktor für das Auftreten von Brustkrebs.²³ Heute wird der genetische Anteil an den ätiologischen Bedingungen für die Krebsentstehung auf 5–10 % geschätzt.²⁴ Außer genetischen spielen also weitere Umwelt- und verhaltensbedingte Faktoren eine Rolle bei der Krebsentstehung. Cohen et al. ermittelten in einer Stichprobe von Töchtern von Brustkrebspatientinnen erhöhte Konzentrationen von Cortisol und Katecholaminen und erniedrigte Immunfunktionen im Vergleich zu einer Gruppe von nach Alter und Geschlecht gematchten gesunden Frauen ohne ein solches familiäres Risiko.²⁵

Darüber hinaus konnte bei Frauen mit erhöhtem Brustkrebsrisiko eine stärkere endokrine Stressreaktion nach einem Stresstest gezeigt werden. Die Frauen mit erhöhtem Brustkrebsrisiko wiesen außerdem eine deutlich verlangsamte Erholungskurve nach Beendigung des 15-minütigen Stressors auf.²⁶ James et al. berichteten eine stärkere Katecholaminreaktivität auf alltäglichen Arbeitsstress in einem natürlichen Setting bei Frauen mit familiärem Risiko für Brustkrebs.²⁷ Dies Ergebnis wurde in einer weiteren Stichprobe von Frauen mit erhöhtem Brustkrebsrisiko hinsichtlich erhöhter Cortisolreaktivität auf arbeitsbedingten Stress komplementiert.²⁸

Sephton et al. zeigten, dass diejenigen Frauen mit metastasierendem Brustkrebs, deren Cortisolkonzentrationen im Tagesverlauf langsamer abfallen, die also im Cortisoltagessprofil höheren Cortisolkonzentrationen ausgesetzt sind, eine höhere 7-Jahres-Mortalität aufweisen.²⁹ Die Cortisolkonzentration stellt also einen Prädiktor für das Langzeitüberleben dar. Dementsprechend belegen epidemiologische Studien, dass Frauen, die stärkeren psychischen Belastungen ausgesetzt waren, eine höhere Wahrscheinlichkeit für die Entwicklung von Brustkrebs aufweisen.³⁰

Alterungsprozesse

Nicht nur die Entwicklung von Erkrankungen, sondern auch Alterungsprozesse können durch chronische psychische Belastungen beeinflusst werden. Epel et al. verglichen die Telomerlänge von Frauen, die ein chronisch krankes Kind zu pflegen hatten, mit der von Vergleichsfamilien ohne kranke Kinder.³¹ In der chronisch belasteten Gruppe wurde eine signifikant kürzere Länge der Telomere mononukleärer Zellen des peripheren Blutes festgestellt. Die Zellen dieser Frauen waren umgerechnet 9–17 Jahre „äl-

ter“ als diejenigen der Vergleichsgruppe. Dies Ergebnis konnte in einer Folgestudie repliziert werden. Untersucht wurden in dieser Studie Angehörige, die einen Alzheimer-Patienten pflegten. Hier zeigte sich, dass die Telomere der Pflegenden kürzer waren als die der nicht belasteten Vergleichsgruppe, und zwar in einem Maße, das einer kürzeren Lebensdauer der Zellen von 4–8 Jahren entsprach.³² Ebenso wies eine Stichprobe depressiver Patienten im Vergleich zu Gesunden eine kürzere Telomerlänge auf.³³ Der Tagesrhythmus des Cortisols ist bei diesem Krankheitsbild häufig gestört. Umgekehrt konnte in einer Pilotstudie gezeigt werden, dass eine Veränderung des Lebensstils (gesündere Ernährung, mehr Bewegung, „stress management“ etc.) die Aktivität des Enzyms Telomerase steigert, das der Verkürzung der Telomere entgegenwirkt.³⁴ In-vitro-Studien belegen, dass das Stresshormon Cortisol zu einer Verkürzung der Telomere von Lymphozyten beiträgt.³⁵

Widerstandsfähigkeit – soziale Unterstützung

Akute, alltägliche und chronische Belastungen sind ubiquitär und gehören zum Leben dazu wie das Salz in der Suppe. Deshalb kann es angesichts der dargestellten Befunde nicht darum gehen, Belastungen zu vermeiden und ein Leben ohne Stress zu führen; vielmehr sollten interne und externe Ressourcen realisiert und mobilisiert werden. Diese wirken den vielfältigen Belastungen entgegen und bestimmen in ihrer Gesamtheit die Widerstandsfähigkeit gegenüber Belastungen. Auf der biologischen Ebene besteht eine individuell unterschiedlich ausgeprägte Stressreaktivität, die u. a. genetisch bedingt ist, aber auch durch die individuelle Entwicklung determiniert ist. Auch verschiedene Persönlichkeitsmerkmale, die in der „Positiven Psychologie“³⁶ ausführlich behandelt werden, wie Kohärenzsinn, Selbstwirksamkeit,

Optimismus und positive Affektivität, reduzieren die individuellen Auswirkungen von Belastungen. Schließlich tragen auch soziale Beziehungen dazu bei, belastende Lebensbedingungen erträglicher zu gestalten. Hier kommt dem sozialen Netz und der sozialen Unterstützung eine zentrale Bedeutung zu. In seinem epochalen Artikel in der Zeitschrift *Science* resümierte House: „Prospective studies, which control for baseline health status, consistently show increased risk of death among persons with a low quantity, and low quality, of social relationships.“³⁷ Berkman und Syme stellten schon 1979 fest, dass das Mortalitätsrisiko in einem Zeitraum von neun Jahren für sozial isolierte Personen 2- bis 4,5-fach erhöht ist gegenüber sozial eingebundenen Personen.³⁸ In der Folge wurden zahlreiche weitere Studien zu dieser Thematik durchgeführt. So ist das Risiko an Demenz zu erkranken, bei Einsameren deutlich erhöht.³⁹ Case et al. stellten fest, dass für einsamere kardiologische Patienten die Wahrscheinlichkeit, nach einem Herzinfarkt innerhalb von sechs Monaten ein erneutes kardiales Ereignis zu bekommen, signifikant erhöht ist.⁴⁰ Einsamkeit war in einer weiteren Studie ein signifikanter Prädiktor für das 1-Monats- und 5-Jahres-Überleben nach Bypass-Operation⁴¹ und verdoppelt das Mortalitätsrisiko bei Patienten mit koronarer Gefäßerkrankung unabhängig von der Schwere der Erkrankung.⁴²

Dementsprechend fragt House: „Social isolation kills, but how and why?“⁴³ Der derzeitige Forschungsstand erlaubt es, die protektive Wirkung sozialer Unterstützung bzw. die aggravierende Auswirkung von Einsamkeit auf folgende Faktoren zurückzuführen:

- Soziale Unterstützung erleichtert den Zugang zu einem weiten Bereich von Ressourcen: durch das soziale Netz erhält der Einzelne Zugang zu einem breiten Spektrum ihm nicht unmittelbar zur Verfügung stehender potenzieller Hilfsquellen. Einsamen Personen fehlt diese Möglichkeit der Hilfesuche und Unterstützung.

- Soziale Unterstützung bedeutet auch soziale Kontrolle: Gesundheitsverhalten wird durch gegenseitige Beachtung und Aufmunterung gefördert, gesundheitsgefährdende Verhaltensweisen dadurch weniger ausgeübt.
- Cacioppo et al. zeigten, dass Einsamere auch deutlich weniger schlafen und eine geringere Schlafqualität haben („Lonely days invade the night ...“).⁴⁴
- Einsamere zeigen auch stärkere akute Cortisolreaktionen auf einen Stressor.⁴⁵
- Und schließlich kann soziale Isolation selbst als ein Stressor aufgefasst werden, während soziale Affiliation die Oxytocinausschüttung fördert.⁴⁶
- In Imaging-Studien konnte darüber hinaus gezeigt werden, dass sozialer Verlust und Einsamkeitsgefühle dieselben Hirnregionen aktivieren wie körperlicher Schmerz.⁴⁷

Oxytocin

Oxytocin wird heute zunehmend – über seine Bedeutung als Schwangerschaftshormon hinaus – auch als Bindungs- und Anti-Stress-Hormon erkannt.⁴⁸ In einer Studie aus dem Gebiet der ökonomischen Psychologie konnte gezeigt werden, dass die intranasale Applikation von Oxytocin das Vertrauen in den Verhandlungspartner erhöht und damit einhergehend die Bereitschaft zu riskanteren Entscheidungen.⁴⁹ Auch das Einfühlungsvermögen und das Verständnis des Gegenübers werden durch Oxytocingaben verbessert.⁵⁰ Bei deprivierten Kindern, die in einem Heim aufwuchsen, sind die Oxytocinkonzentrationen erniedrigt gegenüber Kindern, die in Familien aufwuchsen. Darüber hinaus steigt die Hormonkonzentration bei den deprivierten Kindern nach einer innigen 30-minütigen Interaktion mit ihrer Adoptivmutter weniger stark an.⁵¹ Oxytocin verringert die Aktivierung der Amygdala von Versuchspersonen, die

angstinduzierenden Stimuli ausgesetzt wurden.⁵² Slattery und Neumann beschreiben, wie Oxytocin nicht nur Angstreaktionen mindert, sondern auch die physiologischen Stressreaktionen der Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-Achse und des sympathischen Nervensystems abschwächt.⁵³ Es besitzt demnach einen „Anti-Stress-Effekt“, indem die Responsivität der Stress-Achsen herabgesetzt wird.

In einer fürsorglichen, positiven Paarbeziehung ist die Konzentration dieses Hormons bei beiden Partnern erhöht.⁵⁴ Die Häufigkeit von zärtlichen Umarmungen durch den Partner steht in einem hohen positiven Zusammenhang mit der Oxytocinkonzentration und dem Blutdruck bei Frauen.⁵⁵ Die höhere Oxytocinkonzentration in engeren Partnerschaften kann wiederum die Beziehung stärken, indem das Einfühlungsvermögen und die Kooperationsbereitschaft verstärkt werden, sodass sich hier ein positives Rückmeldesystem abzeichnet. Oxytocin trägt also einerseits zur positiven Bindung bei und verstärkt diese und wird andererseits durch diese Bindung selbst auch induziert. Der positive Effekt hoher Oxytocinkonzentrationen im Zusammenhang mit dem Blutdruck konnte bisher nur bei Frauen gezeigt werden.⁵⁶ Darüber hinaus hemmt Oxytocin die Proliferation verschiedener Krebszelllinien wie Brust-, Endometrium-, Glia- und Knochenkrebszellen.⁵⁷

Fazit

Chronische Stressreaktionen können in allen körperlichen Anpassungssystemen (kardiovaskuläres, metabolisches, Immun- und Nervensystem) zu sekundären pathophysiologischen Veränderungen führen und pathologische Prozesse einleiten (tertiärer Outcome: z. B. Bluthochdruck, Insulinresistenz, chronisch-entzündliche Erkrankungen, neuronale

Atrophie). Solche Prozesse sind für die Veränderung von Immunfunktionen und immunologisch vermittelten Erkrankungen besonders gut belegt (Infektionserkrankungen, Wundheilung, Tumorerkrankungen). Eine Operationalisierung von allostatischer Belastung in einem Index, zusammengesetzt aus primären Mediatoren der Stressreaktion sowie Parametern sekundärer Veränderungen im Stoffwechsel und Immunsystem, stellt einen guten Prädiktor für das Langzeitüberleben und für körperliche und geistige Abbauprozesse im Alter dar. Alterungsprozesse selbst sind auf der Ebene der Chromosomen (Telomere) chronischer psychologischer Belastung unterworfen, sodass chronisch stark Belastete auf der zellulären Ebene um viele Jahre voraltern. Das Ausmaß subjektiver Belastung wird nicht nur durch die jeweiligen Stressoren determiniert, sondern durch sogenannte Resilienzfaktoren mit beeinflusst. Diese wirken der Stressreaktion entgegen und können auf der individuellen (interne Ressourcen: biologische Voraussetzungen und Persönlichkeitsfaktoren) wie der sozialen Ebene (externe Ressourcen: soziales Netzwerk und soziale Unterstützung) ausgemacht werden. Das Ausmaß von sozialer Unterstützung bzw. Einsamkeit zeigt einen hohen Zusammenhang zur Mortalität und Morbidität, wirkt sich auf die Entwicklung einer Demenz aus und ist ein Prädiktor für das Überleben nach kardialen Ereignissen. Ein Mediator der positiven Effekte sozialer Unterstützung ist das Hormon Oxytocin, dessen Bedeutung für das Sozialverhalten und das Stressgeschehen zunehmend erkannt wird.

Literatur

- Anand, P. / Kunnumakkara, A. B. / Sundaram, C. / Harikumar, K. B. / Tharakan, S. T. / Lai, O. S. / Sung, B. / Aggarwal, B. B.: Cancer is a preventable disease that requires major lifestyle changes. In: *Pharmaceutical Research* 25 (2008), 2097–2116.
- Arver, B. / Du, Q. / Chen, J. / Luo, L. / Lindblom, A.: Hereditary

- breast cancer: A review. In: *Seminars in Cancer Biology* 10 (2000), 271–288.
- Baumgartner, T. / Heinrichs, M. / Vonlanthen, A. / Fischbacher, U. / Fehr, E.*: Oxytocin shapes the neural circuitry of trust and trust adaptation in humans. In: *Neuron* 58 (2008), 639–650.
- Berkman, L. F. / Syme, S. L.*: Social networks, host resistance, and mortality: A nine-year follow-up study of alameda county residents. In: *American Journal of Epidemiology* 109 (1979), 186–204.
- Brummett, B. H. / Barefoot, J. C. / Siegler, I. C. / Clapp-Channing, N. E. / Lytle, B. L. / Bosworth, H. B. / Williams, R. B. Jr. / Mark, D. B.*: Characteristics of socially isolated patients with coronary artery disease who are at elevated risk for mortality. In: *Psychosomatic Medicine* 63 (2001), 267–272.
- Burns, V. E. / Carroll, D. / Ring, C. / Drayson, M.*: Antibody response to vaccination and psychosocial stress in humans: relationships and mechanisms. In: *Vaccine* 21 (2003), 2523–2534.
- Cacioppo, J. T. / Hawkley, L. C. / Berntson, G. G. / Ernst, J. M. / Gibbs, A. C. / Stickgold, R. / Hobson, J. A.*: Do lonely days invade the nights? Potential social modulation of sleep efficiency. In: *Psychological Science* 13 (2002), 384–387.
- Case, R. B. / Moss, A. J. / Case, N. / McDermott, M. / Eberly, S.*: Living alone after myocardial infarction. Impact on prognosis. In: *Journal of the American Medical Association* 267 (1992), 515–519.
- Cassoni, P. / Sapino, A. / Marrocco, T. / Chini, B. / Bussolati, G.*: Oxytocin and oxytocin receptors in cancer cells and proliferation. In: *Journal of Neuroendocrinology*, 16 (2004), 362–364.
- Choi, J. / Fauce, S. R. / Effros, R. B.*: Reduced telomerase activity in human T lymphocytes exposed to cortisol. In: *Brain, Behavior, and Immunity* 22 (2008), 600–605.
- Christian, L. M. / Graham, J. E. / Padgett, D. A. / Glaser, R. / Kiecolt-Glaser, J. K.*: Stress and wound healing. In: *Neuroimmunomodulation* 13 (2006), 337–346.
- Cohen, M. / Klein, E. / Kuten, A. / Fried, G. / Zinder, O. / Pollack, S.*: Increased emotional distress in daughters of breast cancer patients is associated with decreased natural killer cytotoxic activity, elevated levels of stress hormones and decreased secretion of TH1 cytokines. In: *Journal of Cancer* 100 (2002), 347–354.

- Cohen, S. / Tyrrell, D. A. / Smith, A. P.: Psychological stress and susceptibility to the common cold. In: *New England Journal of Medicine* 325 (1991), 606–612.
- Cohen, S. / Doyle, W. J. / Skoner, D. P.: Psychological stress, cytokine production, and severity of upper respiratory illness. In: *Psychosomatic Medicine* 61 (1999), 175–180.
- Damjanovic, A. K. / Yinhu, Y. / Glaser, R. / Kiecolt-Glaser, J. K. / Nguyen, H. / Laskowski, B. / Zou, Y. / Beversdorf, D. Q. / Weng, N. P.: Accelerated telomere erosion is associated with a declining immune function of caregivers of Alzheimer's disease patients. In: *Journal of Immunology* 179 (2007), 4249–4254.
- Dettenborn, L. / James, G. D. / van Berge-Landry, H. / Valdimarsdottir, H. B. / Montgomery, G. H. / Bovbjerg, D. H.: Heightened cortisol responses to daily stress in working women at familial risk for breast cancer. In: *Psychosomatic Medicine* 69 (2005), 167–179.
- Domes, G. / Heinrichs, M. / Michel, A. / Berger, C. / Herpertz, S. C.: Oxytocin improves „mind-reading“ in humans. In: *Biological Psychiatry* 61 (2007), 731–733.
- Donaldson, Z. R. / Young, L. J.: Oxytocin, vasopressin, and the neurogenetics of sociality. In: *Science* 322 (2008), 900–904.
- Ebrecht, M. / Hextall, J. / Kirtley, L. G. / Taylor, A. / Dyson, M. / Weinman, J.: Perceived stress and cortisol levels predict speed of wound healing in healthy male adults. In: *Psychoneuroendocrinology*, 29 (2004), 798–809.
- Eisenberger, N. I. / Lieberman, M. D. / Williams, K. D.: Does rejection hurt? An fMRI study of social exclusion. In: *Science* 302 (2003), 290–292.
- Eisenberger, N. I. / Taylor, S. E. / Gable, S. L. / Hilmert, C. J. / Lieberman, M. D.: Neural pathways link social support to attenuated neuroendocrine stress responses. In: *NeuroImage* 35 (2007), 1601–1612.
- Epel, E. S. / Blackburn, E. H. / Lin, J. / Dhabhar, F. S. / Adler, N. E. / Morrow, J. D. / Cawthon, R. M.: Accelerated telomere shortening in response to life stress. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the USA* 101 (2004), 17312–17315.
- Evans, G. W.: A multimethodological analysis of cumulative risk and allostatic load among rural children. In: *Developmental Psychology* 39 (2003), 924–933.

- Glaser, R. / Kiecolt-Glaser, J. K. / Speicher, C. E. / Holliday, J. E.: Stress, loneliness and changes in herpesvirus latency. In: *Journal of Behavioral Medicine* 8 (1985), 249–260.
- Glei, D. A. / Goldman, N. / Chuang, YL. / Weinstein, M.: Do chronic stressors lead to physiological dysregulation? Testing the theory of allostatic load. In: *Psychosomatic Medicine* 69 (2007), 769–776.
- Gold, S. M. / Zakowski, S. G. / Valdimarsdottir, H. B. / Bovbjerg, D. H.: Stronger endocrine responses after brief psychological stress in women at familial risk of breast cancer. In: *Psychoneuroendocrinology* 28 (2003), 584–593.
- Grewen, K. M. / Girdler, S. S. / Amico, J. / Light, K. C.: Effects of partner support on resting oxytocin, cortisol, norepinephrine, and blood pressure before and after warm partner contact. In: *Psychosomatic Medicine* 67 (2005), 531–538.
- Gruenewald, T. L. / Seeman, T. E. / Ryff, C. D. / Karlamangla, A. S. / Singer, B. H.: Combinations of biomarkers predictive of later life mortality. In: *Proceedings of the National Academy of Sciences of the USA* 103 (2006), 14158–14163.
- Herlitz, J. / Wiklund, I. / Caidahl, K. / Hartford, M. / Haglid, M. / Karlsson, B. W. / Sjöland, H. / Karlsson, T.: The feeling of loneliness prior to coronary artery bypass grafting might be a predictor of short-and long-term postoperative mortality. In: *European Journal of Vascular and Endovascular Surgery* 16 (1998), 120–125.
- House, J.S. / Landis, K.R. / Umberson, D.: Social relationships and health. In: *Science* 241 (1988), 540–545.
- House, J. S.: Editorial: Social isolation kills, but how and why? In: *Psychosomatic Medicine* 63 (2001), 273–274.
- James, G. D. / van Berge-Landry, H. / Valdimarsdottir, H. B. / Montgomery, G. H. / Bovbjerg, D. H.: Urinary catecholamine levels in daily life are elevated in women at familial risk of breast cancer. In: *Psychoneuroendocrinology* 29 (2004), 831–838.
- Karlamangla, A. S. / Singer, B. H. / McEwen, B. S. / Rowe, J. W. / Seeman, T. E.: Allostatic load as a predictor of functional decline. MacArthur studies of successful aging. In: *Journal of Clinical Epidemiology* 55 (2002), 696–710.
- Karlamangla, A. S. / Singer, B. H. / Seeman, T. E.: Reduction in allostatic load in older adults is associated with lower all-cause

- mortality risk: MacArthur studies of successful aging. In: *Psychosomatic Medicine* 68 (2006), 500–507.
- Kiecolt-Glaser, J. K. / Marucha, P. T. / Malarkey, W. B. / Mercado, A. M. / Glaser, R.: Slowing of wound healing by psychological stress. In: *Lancet* 346 (1995), 1194–1196.
- Kiecolt-Glaser, J. K. / Glaser, R. / Gravenstein, S. / Malarkey, W. B. / Sheridan, J.: Chronic stress alters the immune response to influenza virus vaccine in older adults. In: *Proceedings of the National Academy of Sciences of the USA* 93 (1996), 3043–3047.
- Kirsch, P. / Esslinger, C. / Chen, Q. / Mier, D. / Lis, S. / Siddhanti, S. / Gruppe, H. / Mattay, V. S. / Gallhofer, B. / Meyer-Lindenberg, A.: Oxytocin modulates neural circuitry for social cognition and fear in humans. In: *Journal of Neuroscience* 25 (2005), 11489–11493.
- Kosfeld, M. / Heinrichs, M. / Zak, P. J. / Fischbacher, U. / Fehr, E.: Oxytocin increases trust in humans. In: *Nature* 435 (2005), 673–676.
- Light, K. C. / Grewen, K. M. / Amico, J. A.: More frequent partner hugs and higher oxytocin levels are linked to lower blood pressure and heart rate in premenopausal women. In: *Biological Psychology*, 69 (2005), 5–21.
- Lillberg, K. / Verkasalo, P. K. / Kaprio, J. / Teppo, L. / Helenius, H. / Koskenvuo, M.: Stressful life events and risk of breast cancer in 10,808 women: A cohort study. In: *American Journal of Epidemiology* 157 (2003), 415–423.
- McEwen, B. S.: Protective and damaging effects of stress mediators. In: *New England Journal of Medicine* 338 (1998), 171–179.
- McEwen, B. S.: The neurobiology of stress: From serendipity to clinical relevance. In: *Brain Research* 886 (2000), 172–189.
- McEwen, B. S.: Physiology and neurobiology of stress and adaptation: Central role of the brain. In: *Physiological Reviews* 87 (2007), 873–904.
- Miller, G. E. / Cohen, S. / Pressman, S. / Barkin, A. / Rabin, B. S. / Treanor, J. J.: Psychological stress and antibody response to influenza vaccination: When is the critical period for stress, and how does it get inside the body? In: *Psychosomatic Medicine* 66 (2004), 215–223.
- Ornish, D. / Lin, J. / Daubenmier, J. / Weidner, G. / Epel, E. / Kemp, C. / Magbanua, M. J. / Marlin, R. / Yglecias, L. / Carroll, P. R. / Blackburn, E. H.: Increased telomerase activity and comprehen-

- sive lifestyle changes: A pilot study. In: *Lancet Oncology* 9 (2008), 1048–1057.
- Padgett, D. A. / Sheridan, J. F. / Dorne, J. / Berntson, G. G. / Candelora, J. / Glaser, R.*: Social stress and the reactivation of latent herpes simplex virus type 1. In: *Proceedings of the National Academy of Sciences of the USA* 95 (1998), 7231–7235.
- Panksepp, J.*: Feeling the pain of social loss. In: *Science* 302 (2003), 237–239.
- Schulz, K. H. / Heesen, C. / Gold, S. M.*: Das Stresskonzept von Allostase und Allostatic Load: Einordnung psychoneuroimmunologischer Forschungsbefunde an Beispielen zur Autoimmunität und Onkologie [The concept of allostasis and allostatic load: Psychoneuroimmunological findings]. In: *Psychotherapie Psychosomatik Medizinische Psychologie* 55 (2005), 452–461.
- Schulz, K. H. / Gold, S.*: Psychische Belastung, Immunfunktionen und Krankheitsentwicklungen. Die psychoneuroimmunologische Perspektive. [Psychological stress, immune function and disease development. The psychoneuroimmunologic perspective]. In: *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz* 49 (2006), 759–772.
- Seeman, T. E. / Singer, B. H. / Ryff, C. D. / Dienberg Love, G. / Levy-Storms, L.*: Social relationships, gender, and allostatic load across two age cohorts. In: *Psychosomatic Medicine* 64 (2002), 395–406.
- Seeman, T. E. / Crimmins, E. / Huang, M. H. / Singer, B. / Bucur, A. / Gruenewald, T. / Berkman, L. F. / Reuben, D. B.*: Cumulative biological risk and socio-economic differences in mortality: MacArthur studies of successful aging. In: *Social Science & Medicine* 58 (2004), 1985–1997.
- Segerstrom, S. C. / Miller, G. E.*: Psychological stress and the human immune system: A metaanalytic study of 30 years of inquiry. In: *Psychological Bulletin* 130 (2004), 601–630.
- Sephton, E. / Sapolsky, R. M. / Kraemer, H. C. / Spiegel, D.*: Diurnal cortisol rhythm as a predictor of breast cancer survival. In: *Journal of the National Cancer Institute*, 92 (2000), 994–1000.
- Simon, N. M. / Smoller, J. W. / McNamara, K. L. / Maser, R. S. / Zalta, A. K. / Pollack, M. H. / Nierenberg, A. A. / Fava, M. / Wong, K. K.*: Telomere shortening and mood disorders: Preliminary support for a chronic stress model of accelerated aging. In: *Biological Psychiatry* 60 (2006), 432–435.

- Slattery, D. A. / Neumann, I. D.: No stress please! Mechanisms of stress hyporesponsiveness of the maternal brain. In: *Journal of Physiology* 586 (2008), 377–385.
- Snyder, C. R. / Lopez, S. J.: *Handbook of positive psychology*. Oxford 2002.
- Stone, A. A. / Bovbjerg, D. H. / Neale, J. M. / Napoli, A. / Valdimarsdottir, H. / Cox, D. / Hayden, F. G. / Gwaltney, J. M. Jr.: Development of common cold symptoms following experimental rhinovirus infection is related to prior stressful life events. In: *Behavioral Medicine* 18 (1992), 115–120.
- Tracey, K. J.: The inflammatory reflex. In: *Nature* 420 (2002), 853–859.
- Üvnas-Moberg, K. / Petersson, M.: Oxytocin, a mediator of anti-stress, well-being, social interaction, growth and healing. In: *Zeitschrift für Psychosomatische Medizin und Psychotherapie* 51 (2005), 57–80.
- Vanitallie, T. B.: Stress: A risk factor for serious illness. In: *Metabolism* 51 (2002), 40–45.
- Vedhara, K. / Cox, N. K. / Wilcock, G. K. / Perks, P. / Hunt, M. / Anderson, S. / Lightman, S. L. / Shanks, N. M.: Chronic stress in elderly carers of dementia patients and antibody response to influenza vaccination. In: *Lancet* 353 (1999), 627–631.
- Wilson, R. S. / Krueger, K. R. / Arnold, S. E. / Schneider, J. A. / Kelly, J. F. / Barnes, L. L. / Tang, Y. / Bennett, D. A.: Loneliness and risk of Alzheimer disease. In: *Archives of General Psychiatry* 64 (2007), 234–240.
- Wisner Fries, A. B. / Ziegler, T. E. / Kurian, J. R. / Jacoris, R. / Pollak, S. D.: Early experience in humans is associated with changes in neuropeptides critical for regulating social behaviour. In: *Proceedings of the National Academy of Sciences of the USA* 102 (2005), 17237–17240.

Anmerkungen

¹ McEwen 1998.

² Zytokine sind zuckerhaltige Proteine, die das Wachstum und die Differenzierung von Körperzellen regulieren. Es handelt sich um eine Gruppe von Peptiden, die vor allem die Proliferation und Differenzierung von Zielzellen einleiten bzw. regulieren. Viele Zyto-

kine spielen eine wichtige Rolle bei immunologischen Reaktionen. Hierzu zählen z. B. die Interleukine und Interferone.

³ Vgl. den Beitrag von Herbert und Deborah Löllgen in diesem Band.

⁴ Seeman et al. 2002 und 2004.

⁵ Karlamangala et al. 2002.

⁶ Vgl. Abb. 3; Karlamangala et al. 2006; vgl. auch Gruenewald et al. 2006.

⁷ Evans 2003.

⁸ Gleib et al. 2007.

⁹ Vgl. Schulz et al. 2006

¹⁰ Segerstrom / Miller 2004.

¹¹ Segerstrom / Miller 2004, 618.

¹² Segerstrom / Miller 2004, 613.

¹³ Cohen et al. 1991; Stone et al. 1992.

¹⁴ Cohen et al. 1999.

¹⁵ Glaser et al. 1985; Padgett et al. 1998.

¹⁶ Kiecolt-Glaser et al. 1996.

¹⁷ Vedhara et al. 1999; Miller et al. 2004.

¹⁸ Für eine Übersicht vgl. Burns et al. 2003.

¹⁹ Tracey 2002.

²⁰ Kiecolt-Glaser et al. 1995.

²¹ Für eine Übersicht vgl. Christian et al. 2006.

²² Ebrecht et al. 2004.

²³ Arver et al 2000.

²⁴ Anand et al, 2008.

²⁵ Cohen et al. 2002.

²⁶ Gold et al. 2003.

²⁷ James et al. 2004.

²⁸ Dettenborn et al. 2005.

²⁹ Sephton et al. 2000.

³⁰ Vgl. z. B. Lillberg et al. 2003.

³¹ Epel et al. 2004. – Telomere sind die einzelsträngigen Chromosomenenden und Marker für das biologische Alter einer Zelle (ihres Potenzials zu weiteren Teilungen). Mit jeder Zellteilung werden die Telomere verkürzt. Unterschreitet die Telomerlänge ein kritisches Minimum, kann sich die Zelle nicht mehr weiter teilen, oft tritt dann der programmierte Zelltod oder ein permanenter Wachs-

tumsstopp ein (Seneszenz). Das Enzym Telomerase kann die Verkürzung wieder ausgleichen.

³² Damjanovic et al. 2007.

³³ Simon et al. 2006.

³⁴ Ornish et al. 2008.

³⁵ Choi et al. 2008.

³⁶ Snyder / Lopez 2002.

³⁷ House et al. 1988, 540.

³⁸ Berkman / Syme 1979.

³⁹ Wilson et al. 2007.

⁴⁰ Case et al. 1992.

⁴¹ Herlitz et al. 1998.

⁴² Brummett et al. 2001.

⁴³ House 2001.

⁴⁴ Cacioppo et al. 2002.

⁴⁵ Eisenberger et al. 2007.

⁴⁶ Kirsch et al. 2005.

⁴⁷ Panksepp, 2003; Eisenberger et al. 2003.

⁴⁸ Üvnas-Moberg / Petersson, 2005; Donaldson / Young 2008.

⁴⁹ Kosfeld et al. 2005, vgl. auch Baumgartner et al. 2008.

⁵⁰ Domes et al. 2007.

⁵¹ Wismer Fries et al. 2005.

⁵² Kirsch et al. 2005.

⁵³ Slattery / Neumann 2008.

⁵⁴ Grewen et al. 2005.

⁵⁵ Light et al. 2005.

⁵⁶ Grewen et al. 2005; Light et al. 2005.

⁵⁷ Cassoni et al. 2004.