

8 Biopsychologische Grundlagen

C. Kirschbaum, M. Heinrichs

8.1 Biopsychologie und Klinische Psychologie – 194

8.2 Anatomie und Funktion des Nervensystems – 194

- 8.2.1 Organisation des Nervensystems – 194
- 8.2.2 Zellen des Nervensystems – 195
- 8.2.3 Informationsübermittlung im Nervensystem – 196
- 8.2.4 Das zentrale Nervensystem – 198
- 8.2.5 Das autonome Nervensystem – 202

8.3 Endokrinologische Grundlagen – 204

- 8.3.1 Endokrine Drüsen und Hormone – 205
- 8.3.2 Hormonrezeptoren – 206
- 8.3.3 Steuerung der Hormonproduktion und Hormonfreisetzung – 206

8.4 Immunologische Grundlagen – 213

- 8.4.1 Erste Abwehrreihe: Physische Barrieren – 214
- 8.4.2 Zweite Abwehrreihe: Angeborene Immunität – 214
- 8.4.3 Dritte Abwehrreihe: Adaptive Immunität – 216
- 8.4.4 Psychoneuroimmunologie – 217

8.5 Gene und Verhalten – 219

Literatur – 221



8.1 Biopsychologie und Klinische Psychologie

In den meisten Lehrbüchern zur Klinischen Psychologie und Psychotherapie wird auf ein gesondertes Kapitel zu den biopsychologischen Grundlagen verzichtet. Das hat in vielen Fällen sicher mit dem Selbstverständnis von Klinischer Psychologie und Psychotherapie zu tun. Warum sollen wir uns mit biologischen Grundlagen herumschlagen, wenn unsere Methoden der Diagnostik und Therapie letztlich psychologischer Art sind? Reicht es für angehende klinisch Tätige nicht völlig aus, in Studium und Psychotherapieausbildung umschriebene Pflichtveranstaltungen zu Biopsychologie oder Physiologie zu absolvieren? Und schließlich: Ist das Verständnis des Zusammenhangs biologischer Vorgänge nicht doch Sache der Medizin? Solche Fragen klingen immer noch nicht ganz abwegig – wenn da nicht vielen Erkenntnissen aus den Bio- und Neurowissenschaften so unmittelbare Relevanz für die Psychologie zukäme.

8

Wichtig

Insbesondere für die Beurteilung von Ursache (Ätiologie) sowie Entstehung und Verlauf (Pathogenese) unterschiedlicher Störungsbilder ist ein Gesamtverständnis der biopsychosozialen Zusammenhänge inzwischen unverzichtbar. Eine verstärkte Einbeziehung biologischer Mechanismen hat unmittelbare Implikationen für die Weiterentwicklung vorhandener sowie die Prüfung neuer Ansätze der Diagnostik, Prävention und Therapie.

Das vorliegende Kapitel ist nicht als »Schnelldurchlauf« durch die Biopsychologie gedacht und kann ein vertieftes Studium der einschlägigen Fachliteratur nicht ersetzen. Ziel dieses Kapitels ist es, einen Überblick über die vier wichtigsten physiologischen Systeme zu geben. Nur unter Berücksichtigung dieser fundamentalen biologischen Grundlagen können die im weiteren Verlauf dieses Lehrbuches vorgestellten Störungen und deren Behandlung angemessen betrachtet und verstanden werden. So helfen uns beispielsweise neuere Erkenntnisse zur Rolle von Hippocampus und Amygdala in der Verarbeitung traumatischer Erfahrungen (zentrales Nervensystem) die Entstehung und Aufrechterhaltung einer posttraumatischen Belastungsstörung besser zu verstehen. Das Wissen über die vegetativen Mechanismen der Angst (autonomes Nervensystem) kann die Verlaufsdagnostik einer Exposition verbessern und somit die Therapie optimieren. Positive soziale Interaktion vermag die Freisetzung des Hormons Kortisol unter psychischem Stress zu reduzieren (endokrines System), und psychosozialer Stress spiegelt sich messbar in Veränderungen verschiedener Immunparameter wider (Immunsystem).

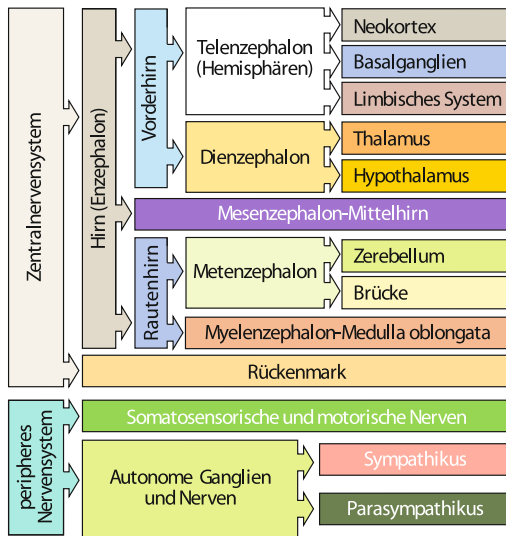
Wie auf den folgenden Seiten dargestellt, können wir beispielsweise über das Gehirn durchaus bewusst das »autonome« Nervensystem steuern (Biofeedback), umgekehrt kann das Immunsystem (Zytokine) unser Gehirn direkt beeinflussen und dort genau das induzieren, was wir als Krankheitsgefühl erleben. Das zentrale Anliegen dieses Kapitels ist daher vor allem ein integratives Verständnis dieser einzelnen Subsysteme, welche sich im lebenden Organismus kaum als autonome Teilbereiche eindeutig voneinander abgrenzen lassen, zu vermitteln. Ein Überblick über die peripherphysiologischen, zentralnervösen und psychoendokrinen Messmethoden in der klinisch-psychologischen und verhaltensmedizinischen Forschung und Praxis findet sich bei Heinrichs und Kaiser (2003).

8.2 Anatomie und Funktion des Nervensystems

Das Verstehen von menschlichem Erleben und Verhalten setzt Kenntnisse über Aufbau und Funktionsprinzipien des Nervensystems voraus. Im Folgenden werden Anatomie und Kommunikationswege dieses schnellen Informationssystems vorgestellt.

8.2.1 Organisation des Nervensystems

Das Nervensystem lässt sich in ein **zentrales Nervensystem (ZNS)** und ein **peripheres Nervensystem** unterteilen (Abb. 8.1). Während das ZNS Gehirn und Rückenmark einschließt, fasst man alle außerhalb des ZNS liegenden Nervenstrukturen unter dem Oberbegriff peripheres Nervensystem zusammen. Diese peripheren Anteile des Nervensystems bestehen ihrerseits wieder aus zwei Teilsystemen, dem **somatischen Nervensystem** und dem **vegetativen bzw. autonomen Nervensystem**, welche beide Informationen vom ZNS empfangen (afferente Nerven oder Afferenzen) und Informationen an dieses senden können (efferente Nerven oder Efferenzen). Die Kommunikation mit der physikalischen und sozialen Umwelt (Sensorik und Motorik) wird vom somatischen Nervensystem gesteuert (z. B. Schmerzwahrnehmung oder Skelettmuskelbewegung), während die Regulierung der Organfunktionen im Körper Aufgabe des autonomen Nervensystems ist (z. B. Magen-Darm-Motilität). Das autonome Nervensystem lässt sich in zwei anatomisch und funktionell unterscheidbare Anteile aufteilen, in **Sympathikus** und **Parasympathikus**. Dabei übernehmen die sympathischen Nerven in der Regel eine mobilisierende und aktivierende Funktion (z. B. bei Stress), wohingegen die parasympathischen Nerven



■ **Abb. 8.1.** Organisation des Nervensystems mit den wichtigsten Hirnabschnitten und Kerngebieten. (Aus Birbaumer & Schmidt, 2006)

weitgehend für den »Normalbetrieb« sowie für Aufbau von Energiereserven verantwortlich sind.

Bevor wir auf die anatomischen Bestandteile der Nerven im Einzelnen zu sprechen kommen, sollen zunächst die wichtigsten Schutzmechanismen des ZNS erläutert werden. Als zentrale Schaltstationen für das gesamte Nervensystem werden Gehirn und Rückenmark besonders geschützt. Neben den knöchernen Strukturen des Schädels und der Wirbelsäule sind die Nerven von drei schützenden **Hirnhäuten** (Meninges) umgeben. Unterhalb des Schädelknochens befindet sich zunächst eine dicke, harte Hirnhaut (Dura mater), welcher nach innen eine bindegewebshaltige Membran anliegt (Arachnoidea). Darunter befindet sich der sog. Subarachnoidalraum, der neben großen Blutgefäßen auch Zerebrospinalflüssigkeit enthält. Die Hirnhaut, die sowohl das Gehirn als auch das Rückenmark direkt überzieht, bezeichnet man als Pia mater. Die Zerebrospinalflüssigkeit bietet neben ihrer Stoffwechselfunktion einen wirksamen Schutz gegen mechanische Reize (z. B. Erschütterungen), da das gesamte ZNS in ihr schwimmt. Diese Flüssigkeit wird laufend in kleinen Blutgefäßgeflechten (Plexus choroidei) erneuert, welche sich in den vier großen, mit Zerebrospinalflüssigkeit gefüllten Kammern im Gehirn (Ventrikel) befinden.

Einen weiteren Schutz des ZNS stellt die **Blut-Hirn-Schranke** dar. Darunter versteht man das besonders dichte Netz von Blutgefäßen (Kapillarnetz), welches das gesamte Nervensystem durchzieht; im Gegensatz zu peripheren Blutkapillaren wird hier durch die fußartigen Fortsätze von Gliazellen der Übertritt von Molekülen aus der Blutbahn in das Nervensystem verhindert. Die Wirksamkeit von Psy-

chopharmaka hängt also maßgeblich davon ab, wie gut sie die Blut-Hirn-Schranke überwinden können, also aus dem Blut durch die flüssigkeitsgefüllten extrazellulären Spalträume (Interstitium) der Neurone und Gliazellen in ein Neuron gelangen. Dass dies auch für die Erforschung der Verhaltensrelevanz von Hormonen wichtig ist, wird im Abschnitt zu den endokrinologischen Grundlagen (► Abschn. 8.3) noch zu zeigen sein.

Wie aber erfolgt nun die Übertragung von Informationen in den verschiedenen Teilen des Nervensystems? Welche Kommunikationsmittel kommen dabei zum Einsatz? Die folgenden Abschnitte geben einen Überblick.

8.2.2 Zellen des Nervensystems

Bei den Zellen des Nervensystems lassen sich Nervenzellen (Neurone) von solchen Zellen unterscheiden, die vor allem Stütz- und Versorgungsfunktionen haben (Gliazellen).

Neurone

Die Neurone sind die eigentlichen Kommunikationsträger des Organismus. Sie sorgen im Gehirn wie im gesamten

Gut zu wissen

Aufbau und Aufgabe der Neurone

Neurone verfügen trotz ihrer enormen Vielfalt in Form und Größe in ihrer Grundstruktur über einen Zellkörper (Soma) und daraus abgehenden Neuronenfortsätzen (Axon und Dendriten). Die Aufgabe des Axons ist die Weiterleitung elektrischer Signale (Aktionspotenziale) vom Soma zu anderen Zellen (Neurone, Muskel- oder Drüsenzellen). Diese Weiterleitung erfolgt am ausgewölbten Ende eines Axons, dem präsynaptischen Endknöpfchen. Das Auftreffen eines Aktionspotenzials über das Axon bewirkt hier die Freisetzung chemischer Botenstoffe (Neurotransmitter) in den Zwischenraum zwischen Endknöpfchen und benachbarter Zelle (synaptischer Spalt), welche erregende oder hemmende Wirkung auf die postsynaptische Membran der aufnehmenden Zelle ausüben kann. Der Begriff Synapse umschreibt dabei alle drei Strukturen: präsynaptisches Endknöpfchen, synaptischen Spalt und postsynaptische Membran. Im Axon befindliche Röhrenchensysteme (Mikrotubuli) ermöglichen außerdem den Transport von Substanzen (z. B. Neurotransmitter). Die vielfältigen anderen Fortsätze eines Neurons neben dem Axon bezeichnet man als Dendriten, welche vor allem für die Aufnahme von Signalen anderer Neurone zuständig sind. Ihre mitunter reichhaltigen Verzweigungen dienen dabei vor allem einer Erweiterung potenzieller Kontaktflächen.

Körper dafür, dass Informationen empfangen, weitergeleitet und übertragen werden können. Je nach ihrer Funktion lassen sich folgende Neurone unterscheiden:

- Motoneurone (efferente Signale vom ZNS zu den Muskelfasern),
- sensorische Neurone (afferente Signale vom Körper zum ZNS) und
- Interneurone (Verknüpfung zwischen Neuronen im ZNS).

Damit stellen Neurone die entscheidende Schnittstelle zwischen Gehirn, Organen und Drüsen dar, welche uns ein unmittelbares anatomisches Korrelat für die emotionale und kognitive Beeinflussung körperlicher Vorgänge liefert (z. B. vegetative Wirkung von Entspannungsübungen).

Innerhalb des ZNS wird eine Ansammlung von Zellkörpern als Kern oder Nukleus bezeichnet, im peripheren Nervensystem spricht man hingegen von einem Ganglion. Auch die Bündelung von mehreren Axonen wird innerhalb und außerhalb des ZNS unterschiedlich benannt: im ZNS spricht man von Tractus, im peripheren Nervensystem von Nerven.

Gliazellen

Obwohl phylogenetisch verwandt mit den Neuronen, spielen Gliazellen für die unmittelbare Informationsverarbeitung keine Rolle. Gliazellen (im peripheren Nervensystem sog. Satellitenzellen) dienen insbesondere als Stützgewebe, und repräsentieren rund die Hälfte unseres Gehirnvolumens. Die unterschiedlichen Gliazelltypen üben aber neben der anatomischen Stützfunktion (u. a. Ausfüllen neuronaler Zelldefekte, sog. Gliaarben) auch verschiedene funktionelle Wirkungen aus, wie die Absorption und Entsorgung toter Zellen und Zelltrümmer oder den Schutz von Neuronen vor toxischen Substanzen.

8.2.3 Informationsübermittlung im Nervensystem

Um zu verstehen, wie Menschen denken, fühlen und handeln und inwieweit diese Fähigkeiten therapeutisch beeinflussbar sind, ist ein Grundverständnis für die bemerkenswerte Funktionalität des Nervensystems von großer Wichtigkeit. Nach der Vorstellung der »Hardware« im vorangegangenen Abschnitt, soll im Folgenden dargestellt werden, wie Signale im Neuron entstehen, weitergeleitet und schließlich auf benachbarte Neurone übertragen werden. Ein detaillierter Überblick findet sich bei Birbaumer und Schmidt (2006).

Ruhepotenzial

Die Information, die entlang eines Axons weitergeleitet wird, besteht aus kurzen Änderungen elektrischer Energie. Die Verteilung der elektrischen Ladungen über einer Zellmembran ergibt sich aus der Potenzialdifferenz zwischen dem Zellinneren und der Außenseite der Zelle (Membranpotenzial). Im Ruhezustand befinden sich mehr negativ geladene Teilchen (Ionen) im Inneren der Zelle und mehr positive Teilchen an der Außenseite. Diese negative elektrische Ladung über der Membran wird als Ruhepotenzial bezeichnet und liegt beim Menschen und anderen Säugtieren zwischen -55 und -100 mV. Proteine in der Zellmembran, die aktiv Natriumionen aus der Zelle und Kaliumionen in die Zelle transportieren, sorgen für die Aufrechterhaltung des Ruhepotenzials (Natrium-Kalium-Pumpe).

Wichtig

Das Ruhepotenzial stellt die Grundvoraussetzung dafür dar, dass Neurone Informationen überhaupt aufnehmen, verarbeiten und weiterleiten können.

Spezialisierte Proteinmoleküle (Ionenkanäle) überwachen dabei die selektive Ein- und Auswanderung bestimmter Ionen (Natrium, Na^+ ; Kalium, K^+ ; Calcium, Ca^{++} ; Chlorid, Cl^-), wobei einige ständig geöffnet sind, andere sich in Abhängigkeit vom Spannungspotenzial der Membran öffnen und schließen können.

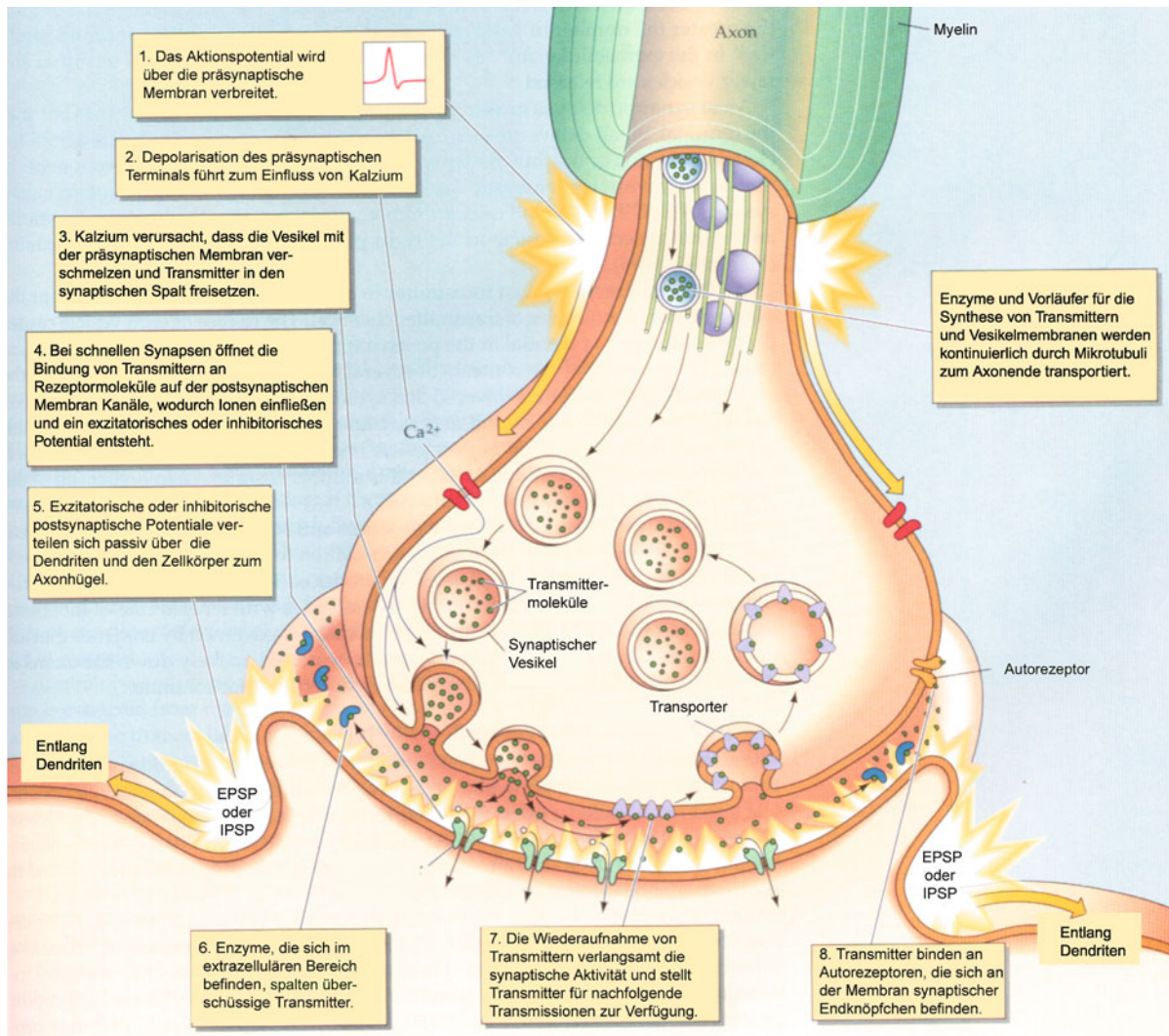
Aktionspotenzial

Wird ein Neuron gereizt, ändern sich an seiner Membran die Ionenleitfähigkeit und das elektrische Potenzial. Überschreitet das Potenzial eine gewisse Schwelle, so kommt es zu einem Aktionspotenzial.

Wichtig

Aktionspotenziale stellen das zentrale Kommunikationsmittel des Nervensystems dar.

Hintergrund ist eine Verringerung des negativen Ruhepotenzials in positive Richtung (Depolarisation). Wird dabei ein kritischer Potenzialwert überschritten (Schwellenpotenzial), werden die Na^+ -Kanäle aktiviert, was mit einem kurzfristigen Anstieg der Na^+ -Leitfähigkeit in die Zelle einhergeht. Dabei führt das Erreichen des Schwellenpotenzials unabhängig von der Stärke des auslösenden Reizes nach dem »Alles-oder-Nichts-Gesetz« stets zu der für die jeweilige Zellart typischen Zellantwort. Ein Aktionspotenzial tritt also auf oder nicht auf und hat immer die gleiche Form. Eine Kodierung der Reizintensität erfolgt somit über die



■ **Abb. 8.2.** Schematische Darstellung einer Synapse und der chemischen Signalübertragung zwischen Neuronen. (Aus Ehlert, 2003)

Frequenz der Aktionspotenziale. Schließlich kollabiert das negative Membranpotential und weist vorübergehend ein positives Potential auf (»overshoot«). Gleichzeitig sinkt jedoch die Na^+ -Leitfähigkeit wieder (nach weniger als 0,1 ms), während die K^+ -Leitfähigkeit zunimmt. In der Folge wird das Ruhepotential wieder aufgebaut (Repolarisationsphase), wobei das Membranpotential kurzfristig das Ruhepotential in negativer Richtung überschreitet (Hyperpolarisation). Dieser gesamte Vorgang dauert nur etwa 2 ms. Unmittelbar nach einem Aktionspotential ist die Auslösung eines erneuten Aktionspotenzials für etwa 1–2 ms nicht möglich (absolute Refraktärzeit). Die Fortleitung eines Aktionspotenzials entlang des Axons erreicht mit konstanter Größe das synaptische Endknöpfchen, wo dann die synaptische Übertragung stattfindet.

Synaptische Übertragung

Synaptische Übertragung bezeichnet die chemische Signalübertragung zwischen Neuronen mit Hilfe von Botenstoffen. ■ Abb. 8.2 gibt einen schematischen Überblick über die Anatomie einer typischen Synapse und den Ablauf der chemischen Signalübertragung.

Das Eintreffen eines Aktionspotenzials am präsynaptischen Endknöpfchen bewirkt dort die Öffnung von Ca^{2+} -Kanälen, in deren Folge ein vermehrter Einstrom von Ca^{2+} die Ausschüttung (Exozytose) von Überträgerstoffen (Neurotransmitter) aus den synaptischen Vesikeln stimuliert (■ Abb. 8.2, Schritte 1–3). Diese Neurotransmitter diffundieren zunächst durch den synaptischen Spalt und bewirken an spezifischen Rezeptormolekülen der postsynaptischen Membran nachgeschalteter Neurone eine Änderung

der Ionenkanäle (■ Abb. 8.2, Schritt 4). Dort können sie die rezeptive Membran entweder depolarisieren (also das Ruhepotenzial positiver machen) oder hyperpolarisieren (also das Ruhepotenzial weiter negativieren). Postsynaptische Depolarisationen, welche die Wahrscheinlichkeit eines Aktionspotenzials erhöhen, werden als **exzitatorische postsynaptische Potenziale (EPSP)** bezeichnet. Entsprechend werden postsynaptische Hyperpolarisationen als **inhibitorische postsynaptische Potenziale (IPSP)** bezeichnet, da sie die Wahrscheinlichkeit eines Aktionspotenzials verringern. Sowohl EPSP als auch IPSP breiten sich auf den Dendriten oder auf dem Zellkörper passiv aus (■ Abb. 8.2, Schritt 5). Die Feuerrate des Axons des postsynaptischen Neurons wird durch die relative Aktivität der exzitatorischen und inhibitorischen Synapsen auf der Membran seiner Dendriten und seines Zellkörpers bestimmt (neuronale Integration).

Zwei Mechanismen sind dafür verantwortlich, dass die chemische Signalübertragung durch ein Neurotransmittermolekül auch wieder abgeschaltet wird. Der häufigste Mechanismus ist die Wiederaufnahme (Reuptake) in die präsynaptischen Endknöpfchen, wo die Neurotransmitter wieder in Vesikel verpackt werden. Dagegen werden Neuropeptide im synaptischen Spalt durch Enzyme abgebaut. Auch solche enzymatischen Abbauprodukte können nun wieder vom präsynaptischen Endknöpfchen aufgenommen und zur Synthese neuer Neurotransmittermoleküle verwendet werden (■ Abb. 8.2, Schritte 6 und 7). Eine zusätzliche autoregulative Kontrollmöglichkeit der synaptischen Übertragung ist die Bindung von Neurotransmittern an der präsynaptischen Membran (Autorezeptor) (■ Abb. 8.2, Schritt 8).

Wichtig

Bei der synaptischen Übertragung stellen die **Neurotransmitter** die Schlüssel zu Erregung und Hemmung im Nervensystem dar.

Wir kennen heute über 70 verschiedene Neurotransmitter und es werden ständig neue Transmitter und Rezeptoren entdeckt. Zu den niedermolekularen Neurotransmittern zählen neben dem zuerst entdeckten Acetylcholin noch die Aminosäuren [z. B. Glutamat, Gammaaminobuttersäure (GABA)], die Monoamine (z. B. Dopamin, Serotonin, Noradrenalin) sowie lösliche Gase (z. B. Stickoxid). Die Neuropeptide werden hingegen als höhermolekulare Neurotransmitter (z. B. endogene Opiate, Peptidhormone) bezeichnet.

Das zunehmende Wissen über die Anatomie und Funktionalität der synaptischen Übertragung hat die Entwicklung pharmakologisch wirksamer Substanzen enorm be-

einflusst. Dabei bezeichnet man Substanzen, welche die Aktivierung der Synapsen eines bestimmten Neurotransmitters erleichtern, als **Agonisten**. Substanzen, welche die Aktivierung der synaptischen Rezeptoren eines bestimmten Neurotransmitters hingegen hemmen, nennt man **Antagonisten**. Für weitere Details zur psychopharmakologischen Bedeutung sei auf ► Kap. 9 verwiesen.

8.2.4 Das zentrale Nervensystem

Um die Arbeitsweise des Gehirns in der klinischen Anwendung optimal berücksichtigen zu können, ist eine Vertrautheit mit der Grundstruktur des zentralen Nervensystems erforderlich. Nach einem Überblick über Gesamtorganisation und Zellen des Nervensystems sowie über die Mechanismen der Informationsübertragung in den vorhergehenden Abschnitten, sollen im Folgenden die Anatomie und Funktionalität der wichtigsten zentralnervösen Strukturen vorgestellt werden.

Neuroanatomische Richtungsbezeichnungen

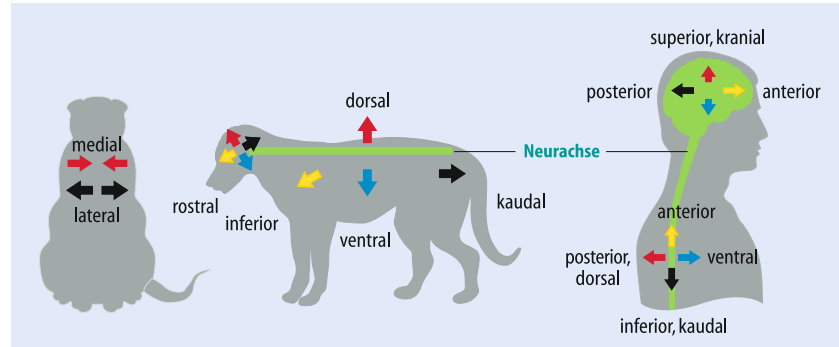
Für das Verständnis von hirndiagnostischen Informationen und eine präzise klinische und wissenschaftliche Kommunikation sollen zunächst einige Fachbegriffe zur anatomischen Orientierung eingeführt werden. Während die gedachte Linie durch Rückenmark und Gehirn (Neurachse) die Orientierung im Nervensystem von Wirbeltieren einfach macht, verkompliziert der aufrechte Gang und die damit verbundene veränderte Haltung des Gehirns in Bezug auf die Wirbelsäule die Richtungsbezeichnungen beim Menschen. ■ Abb. 8.3 gibt einen Überblick über die wichtigsten Termini.

Man unterscheidet außerdem drei Ansichten oder Schnittebenen des Gehirns. Der Frontalschnitt (auch Koronar- oder Transversalschnitt) verläuft parallel zum Gesicht, der Horizontalschnitt verläuft parallel zum Erdboden und der Sagittalschnitt ermöglicht die seitliche Aufsicht auf das Gehirn (rechtwinklig zum Erdboden und parallel zur Neurachse).

Rückenmark

Das Rückenmark liegt durch die knöchernen Strukturen der Wirbelkörper und die Zerebrospinalflüssigkeit geschützt in der Wirbelsäule. Im Horizontalschnitt lassen sich zwei abgegrenzte Zonen unterscheiden. Der schmetterlingsförmige Kernbereich besteht vor allem aus neuronalen Zellkörpern und unmyelinisierten Interneuronen und wird wegen seiner grauen Färbung **graue Substanz** genannt. Der die graue Substanz umgebende Bereich, der vor allem aus myelinisierten afferenten und efferenten Axonen besteht, heißt wegen seiner undurchsichtigen

■ **Abb. 8.3.** Anatomische Richtungsbezeichnungen. (Aus Birbaumer & Schmidt, 2006)



weißen Färbung **weiße Substanz**. Alle Spinalnerven treten in die Wirbelsäule zwischen den Wirbeln an 31 Stellen ein. Während die dorsalen Ausläufer der grauen Substanz (Hinterhörner) ausschließlich sensorische Afferenzen aus Muskeln, Haut und Gelenken aufnehmen (Hinterwurzeln), beinhalten die ventralen Ausläufer der grauen Substanz (Vorderhörner) motorische und vegetative Efferenzen (Vorderwurzeln). Auf Ebene des Rückenmarks erfolgt funktionell sowohl die Verarbeitung einfacher Reflexe als auch die Verschaltung von Informationen des Gehirns in den Körper sowie die Aufnahme peripherer Informationen in das zentrale Nervensystem. Insbesondere für das Verständnis und die Therapie chronischer Schmerzen spielt die funktionelle Neuroanatomie des Rückenmarks eine zentrale Rolle. ■ Abb. 8.4 zeigt schematisch die Lage und die wichtigsten Strukturen von Gehirn und Rückenmark.

Hauptabschnitte des Gehirns

Die Grobeinteilung des Gehirns geht auf seine phylogenetische Entwicklung zurück. Dabei werden Vorderhirn, Mittelhirn und Rautenhirn anatomisch und funktionell unterschieden. Aus ontogenetischer Perspektive lassen sich von anterior nach posterior vor der Geburt schließlich fünf Hauptabschnitte beschreiben:

- Telenzephalon und Diencephalon (Vorderhirn),
- Mesenzephalon (Mittelhirn) sowie
- Metenzephalon und Myelenzephalon (Rautenhirn).

Dabei weist das Telenzephalon (Endhirn) von allen Hirnabschnitten bei den Wirbeltieren und beim Menschen die stärkste Größenzunahme auf. Die übrigen vier Hirnabschnitte werden auch als Hirnstamm zusammengefasst. Die genannten fünf Abschnitte des Gehirns werden im Folgenden anatomisch und funktionell kurz vorgestellt.

Myelenzephalon

Das Myelenzephalon (Nachhirn) besteht im Wesentlichen aus neuronalen Fasern, welche dem Informationsfluss

zwischen Gehirn und Körper dienen. Wegen seiner dem Rückenmark aufsitzenden Position spricht man auch von **Medulla oblongata** (verlängertes Mark; ■ Abb. 8.4). Gerade im klinisch-psychologischen Kontext wichtige Funktionen wie die Regulation von Schlaf, Herz-Kreislauf-Funktionen, Atemreflexen oder Aufmerksamkeitssteuerung werden hier in einem Geflecht von zahlreichen Kernen mitgesteuert, welches als **Formatio reticularis** bezeichnet wird. Wegen seiner Bedeutung in der Modulation von Aktivierungsvorgängen spricht man auch vom **aufsteigenden retikulären Aktivierungssystem** (ARAS).

Metenzephalon

Auch das superior vom Myelenzephalon gelegene Metenzephalon (Hinterhirn) beinhaltet zahlreiche auf- und absteigende neuronale Fasern sowie einen Teil der Formatio reticularis. Die auf Höhe des Metenzephalons liegende ventrale Auswölbung heißt **Pons** (Brücke) und schaltet neben ihrer Bedeutung für Schlaf und Wachheit unter anderem Informationen vom Kortex zum Zerebellum um. Auf der dorsalen Seite des Pons schließt sich an der Rückseite des Hirnstamms das **Zerebellum** (Kleinhirn) an (■ Abb. 8.4), welches für die Kontrolle sensomotorischer Leistungen von zentraler Bedeutung ist. Bei gerade einem Zehntel der gesamten Hirnmasse enthält die durch starke Faltung erreichte große Gesamtoberfläche des Zerebellums mehr als die Hälfte der Neurone des Gehirns. In Abstimmung mit motorischen Kortexarealen und den motorischen Kernen des Hirnstamms ist es vor allem für koordinierte Bewegungsabläufe (z. B. schnelle Zielmotorik, Körperhaltung) zuständig. Neuere Studien verweisen auch auf eine Beteiligung an unterschiedlichen Wahrnehmungsleistungen und kognitiven Verarbeitungen.

Mesenzephalon

Das Mesenzephalon (Mittelhirn) wird in die beiden Abschnitte Tectum und Tegmentum unterteilt. Das **Tectum** steht in direkter Verbindung mit dem auditiven und visuellen System. Das **Tegmentum** umfasst neben dem ro-

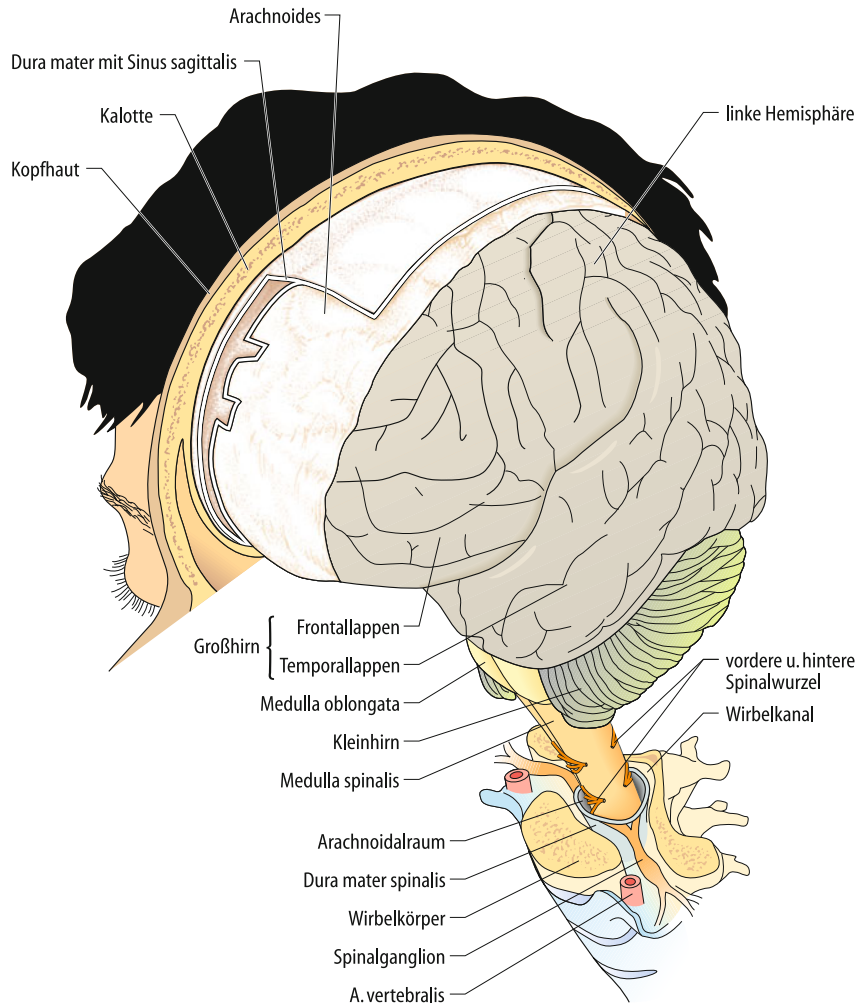


Abb. 8.4. Überblick über die Lage von Gehirn und Rückenmark. (Aus Birbaumer & Schmidt, 2006)

tralen Ende der Formatio reticularis auch die Substantia nigra und den Nucleus ruber, welche wichtige Komponenten des motorischen Systems darstellen. Die Degeneration von Neuronen in der Substantia nigra, deren Axone in die Basalganglien projizieren, verursacht die Parkinson-Krankheit. Die ebenfalls im Tegmentum gelegene Substantia grisea centralis (zentrales Höhlengrau), die überwiegend aus neuronalen Zellkörpern (graue Substanz) besteht, hat eine wesentliche Funktion für artspezifisches Verhalten und verfügt über Neurone mit spezifischen Rezeptoren für Opiate, welche die analgetische (schmerzreduzierende) Wirkung von Opiaten vermitteln.

Diencephalon

Die beiden Strukturen des Diencephalons (Zwischenhirn) sind der Thalamus und der Hypothalamus, die zwar phylogenetisch eng verwandt sind, aber anatomisch und funk-

tionell unterschiedliche Strukturen bilden. Die zweiteilige Struktur des **Thalamus** liegt dem Mesenzephalon beider Hirnhemisphären auf und besteht aus einer Ansammlung von Kernen. Der Thalamus bildet diverse Arbeitseinheiten mit dem Kortex und enthält sensorische Kerne, die eine Vielzahl visueller, auditorischer und somatosensorischer Informationen umschalten. Als letzter Abschnitt vor dem Kortex hat der Thalamus auch eine wichtige Rolle bei der Steuerung von Aufmerksamkeitsprozessen. Der direkt unterhalb des Thalamus gelegene **Hypothalamus** ist gewissermaßen der Brückenkopf des autonomen Nervensystems (► Abschn. 8.2.5) und reguliert die Erhaltung der Homöostase des Organismus unter wechselnden Bedingungen. Der Hypothalamus steuert sowohl motivationale Zustände als auch zahlreiche vitale Funktionen, wie Hunger, Durst, Reproduktionsverhalten oder Körpertemperatur. Neben engen neuronalen Verbindungen mit dem für Emotionen

zentralen limbischen System, steuert der Hypothalamus auch die Freisetzung von Hormonen aus der vorderen und hinteren Hypophyse (Hirnanhangsdrüse) (► Abschn. 8.3.1). Im Abschnitt über die endokrinologischen Grundlagen werden aktuelle Forschungsbefunde für die Verhaltensrelevanz dieser vom Hypothalamus überwachten Hormonsekretionen in der Hypophyse vorgestellt (z. B. bei Stress oder sozialer Interaktion).

Telenzephalon

Den größten und phylogenetisch jüngsten Abschnitt des Gehirns bildet das Telenzephalon (Endhirn). Es ist für die komplexesten Leistungen des Gehirns zuständig (z. B. Willkürbewegungen, Lernen, Sprache, Problemlösen). Das Telenzephalon besteht aus den beiden zerebralen Hemisphären, welche vom zerebralen Kortex bedeckt werden und über Kommissurbahnen (Corpus callosum) im Austausch miteinander stehen. Zwei zum Telenzephalon zählende wichtige weitere Strukturen sind die Basalganglien und das limbische System. Die starken Windungen des zerebralen Kortex (Vertiefungen oder Sulci sowie Auftreibungen zwischen benachbarten Sulci oder Gyri) dienen dabei der Oberflächenvergrößerung, weshalb etwa zwei Drittel der kortikalen Fläche verdeckt sind. Weil hier die vorherrschende Zellform neuronale Zellkörper sind, weist der Kortex ein graubraunes Aussehen auf (graue Substanz). Unmittelbar unterhalb des zerebralen Kortex verlaufen viele Millionen Axone, die die Verbindungen zu tiefer gelegenen Hirnbereichen sichern. Wegen der hohen Dichte an Myelin um die Axone herum spricht man von weißer Substanz.

Der **zerebrale Kortex** beider Hemisphären wird grob in vier Lappen (Lobi) unterteilt:

- Lobus frontalis (Frontal- oder Stirnlappen),
- Lobus parietalis (Parietal- oder Scheitellappen),
- Lobus temporalis (Temporal- oder Schläfenlappen) und
- Lobus occipitalis (Okzipital- oder Hinterhauptlappen).

In beiden Hemisphären verläuft zwischen Lobus frontalis und Lobus parietalis eine Furche, die Sulcus centralis heißt. Zu den größten Gyri gehören der vor dem Sulcus centralis gelegene Gyrus praecentralis sowie der auf der gegenüberliegenden posterioren Seite gelegene Gyrus postcentralis. Der Gyrus praecentralis steuert vor allem willkürliche motorische Reaktionen (primärer motorischer Kortex) und weist auf seiner Oberfläche eine Repräsentation des Körpers auf, wobei motorisch dominante Körperregionen, wie Hände oder Mund, vergleichsweise größere Areale belegen. Somatosensorische Informationen, wie beispielsweise Berührung, Schmerz oder Temperatur, gelangen zum Gyrus postcentralis (primärer somatosensorischer Kortex), wo

die entsprechenden Körperteile ähnlich dem primären motorischen Kortex entsprechend der Sensitivität der jeweiligen Körperareale unterschiedlich groß repräsentiert sind. Motorische und sensorische Leistungen beider Gyri werden in der der jeweiligen Körperhälfte gegenüberliegenden Hemisphäre (kontralateral) verarbeitet. Der primäre visuelle Kortex liegt im Lobus occipitalis und der primäre auditorische Kortex ist im Lobus temporalis lokalisierbar. Alle übrigen Regionen bezeichnet man als Assoziationsareale, welche vor allem komplexe kognitive Leistungen ermöglichen.

Weitere wichtige subkortikale Strukturen des Telenzephalons sind das limbische System und die Basalganglien. Die **Basalganglien** setzen sich aus dem Nucleus caudatus und dem Putamen (zusammengefasst als Striatum) sowie dem Pallidum zusammen. In enger Zusammenarbeit mit Thalamus, Hirnstamm, motorischem Kortex und Rückenmark koordinieren die Basalganglien insbesondere die Planung von räumlich-zeitlichen Bewegungsprogrammen. Das **limbische System** hat seinen Namen aufgrund der saumartigen Gruppierung um den Thalamus (lat. »limbus« = Saum). Dieser Kernstruktur wird die zentrale Steuerung von Emotion und Motivation zugeschrieben. Gemeinsam

Gut zu wissen

Zur klinischen Relevanz des limbischen Systems

Ogleich das limbische System weder anatomisch noch funktional als abgegrenztes System betrachtet werden kann, werden doch einige gerade in der klinischen Psychologie relevante Strukturen hierunter subsumiert. So rechnet man etwa Amygdala, Hippocampus, Mamillarkörper, Gyrus cinguli, Septum und Fornix dazu. Die im anterioren Gyrus temporalis gelegene **Amygdala** (Mandelkern) besteht aus einer Ansammlung mandelförmiger Kerne, welche u. a. über Verbindungen mit Hypothalamus und Hirnstamm an der neuroendokrinen und behavioralen Stress- und Angstreaktion beteiligt ist. Aufgrund tierexperimenteller Studien kann hier auch eine Art emotionales Gedächtnis lokalisiert werden, welches beispielsweise für das Erlernen von Angstreaktionen eine zentrale Rolle spielt. Dysfunktionale Lernerfahrungen, wie sie für die Entstehung von Angststörungen angenommen werden, haben hier ihre neurophysiologische Entsprechung. Posterior von der Amygdala liegt der **Hippocampus**, welcher im Gegensatz zur Amygdala vor allem deklarative Gedächtnisaufgaben hat. Da der Hippocampus eine hohe Dichte an Glukokortikoidrezeptoren aufweist, reagiert er sehr sensitiv auf das Stresshormon Kortisol unter verschiedenen Belastungssituationen (z. B. chronischer Stress, Psychotrauma).

mit subkortikal gelegenen hypothalamischen Strukturen ist das limbische System vor allem verantwortlich für die in nordamerikanischen Lehrbüchern gerne genannten »vier Fs« (die wir der deutschsprachigen Leserschaft nicht vor-enthalten wollen): »fighting« (Kämpfen), »feeding« (Nahrungsaufnahme), »fleeing« (Flucht) und »f...« (Sexualverhalten).

8.2.5 Das autonome Nervensystem

Im Gegensatz zum somatischen Nervensystem, welches die sensorische und motorische Kommunikation mit der Umwelt sicherstellt (z. B. Nerven der Skelettmuskeln und Sinnesorgane) und weitgehend unter willkürlicher Kontrolle steht, kommt dem autonomen Nervensystem die Regulierung der Organfunktionen im Körper zu. Es innerviert die glatte Muskulatur aller Organsysteme sowie das Herz und die Drüsen und regelt somit zentrale Funktionen von Atmung, Kreislauf, Verdauung, Drüsensekretion, Körpertemperatur und Fortpflanzung. Das autonome Nervensystem sorgt damit ebenso wie das endokrine System (► Abschn. 8.3) für die Kontrolle und Steuerung des inneren Milieus. Das autonome Nervensystem hat seinen Namen aufgrund des weitgehenden Entzugs der direkten, willkürlichen Kontrolle. Autonomes und somatisches Nervensystem sind in der Körperperipherie anatomisch und funktionell weitgehend getrennt. Im zentralen Nervensystem bestehen jedoch zwischen beiden Systemen enge Verknüpfungen (z. B. Hypothalamus).

Das autonome Nervensystem lässt sich in Sympathikus, Parasympathikus und Darmnervensystem unterteilen. Obwohl die meisten Organe sowohl vom Sympathikus als auch vom Parasympathikus innerviert werden, lässt sich die vereinfachte Vorstellung einer prinzipiell antagonistischen Funktionsweise nicht aufrechterhalten. Während die Organantwort auf die Stimulation durch beide Systeme zum Beispiel bei der Herzaktivität tatsächlich gegensätzlich ist, werden etwa die Speicheldrüsen fast gleichartig von Sympathikus und Parasympathikus stimuliert. Generell aber gilt, dass die Funktionsfähigkeit der vegetativen Organe von einem reibungslosen Miteinander von Sympathikus und Parasympathikus abhängt (funktionaler Synergismus). ■ Abb. 8.5 gibt eine schematische Übersicht über das autonome Nervensystem mit den jeweiligen Zielorganen von Sympathikus und Parasympathikus.

Sympathikus

Eine Stimulation des Sympathikus geht in den meisten Organsystemen mit einer Aktivierungssteigerung einher (z. B. bei Stress). Anatomisch betrachtet ist der Sym-

pathikus aus einer zweizelligen Neuronenkette aufgebaut (■ Abb. 8.5, linke Seite). Dabei liegt jeweils ein Neuron noch innerhalb des zentralen Nervensystems im Brustmark (Thorakalmark) oder Lendenmark (Lumbalmark) und ein zweites außerhalb des Rückenmarks in einem sog. Ganglion (► Abschn. 8.2.2). Entsprechend bezeichnet man Erstere als präganglionäre Neurone und Letztere als postganglionäre Neurone. Die segmental zum Rückenmark verlaufende Ganglienketten wird Grenzstrang genannt. Aus dem Rückenmark ziehen die präganglionären Fasern zur Peripherie, wo sie in den Ganglien synaptisch auf postganglionäre Fasern umgeschaltet werden. Die Signalübertragung in den Ganglien erfolgt mit Acetylcholin als Überträgerstoff (cholinerge Nervenzellen) und die Erregung des Zielorgans (auch Erfolgsorgan oder Effektor) mit Noradrenalin (adrenerge Nervenzellen) (Ausnahme: Schweißdrüsen). Die Organe des Kopfes, des Brust- und Bauchraums sowie der oberen Extremitäten werden durch postganglionäre Neurone versorgt, welche durch präganglionäre Neurone aus dem Brustmark innerviert werden. Präganglionäre Neurone aus dem Lendenmark innervieren den Beckenraum und die unteren Extremitäten.

Das Nebennierenmark ist phylogenetisch betrachtet eine kuriose Mischung aus Ganglion und Hormondrüse, da seine endokrinen Zellen umgewandelte sympathische Ganglienzellen sind. Entsprechend stimulieren präganglionäre Axone des Sympathikus innerhalb des Nebennierenmarks die Freisetzung von Adrenalin (ca. 80%) und Noradrenalin (ca. 20%) in die Blutbahn. Über adrenerge Rezeptoren kommt es dann zur Stimulation derselben Zielorgane wie bei der Stimulation durch postganglionäre sympathische Fasern. Damit spielt das Nebennierenmark eine wichtige Rolle bei der schnellen Bereitstellung von Energie (u. a. Mobilisation von freien Fettsäuren und Glukose). Das Nebennierenmark als sympathisch gesteuerte endokrine Drüse gilt als bedeutende Schnittstelle für kardiovaskuläre Risiken chronischer Stressbelastungen.

Parasympathikus

Die Aktivität des Parasympathikus überwiegt im Ruhezustand und unterstützt beispielsweise Funktionen wie Verdauung oder Reproduktion. Die Ganglien des Parasympathikus liegen in der Nähe oder sogar innerhalb des jeweiligen Organs. Die präganglionären Neurone befinden sich im Kreuzmark (Sakralmark) sowie im Hirnstamm (■ Abb. 8.5, rechte Seite). Im Gegensatz zum Sympathikus erfolgt die Signalübertragung sowohl im Ganglion als auch direkt am Zielorgan cholinerg, weshalb die präganglionären Axone vergleichsweise lang sind. Die parasympathische Innervation des gesamten Brust- und Bauchraums erfolgt durch den Nervus vagus (X. Hirnnerv), der auch bei vielen

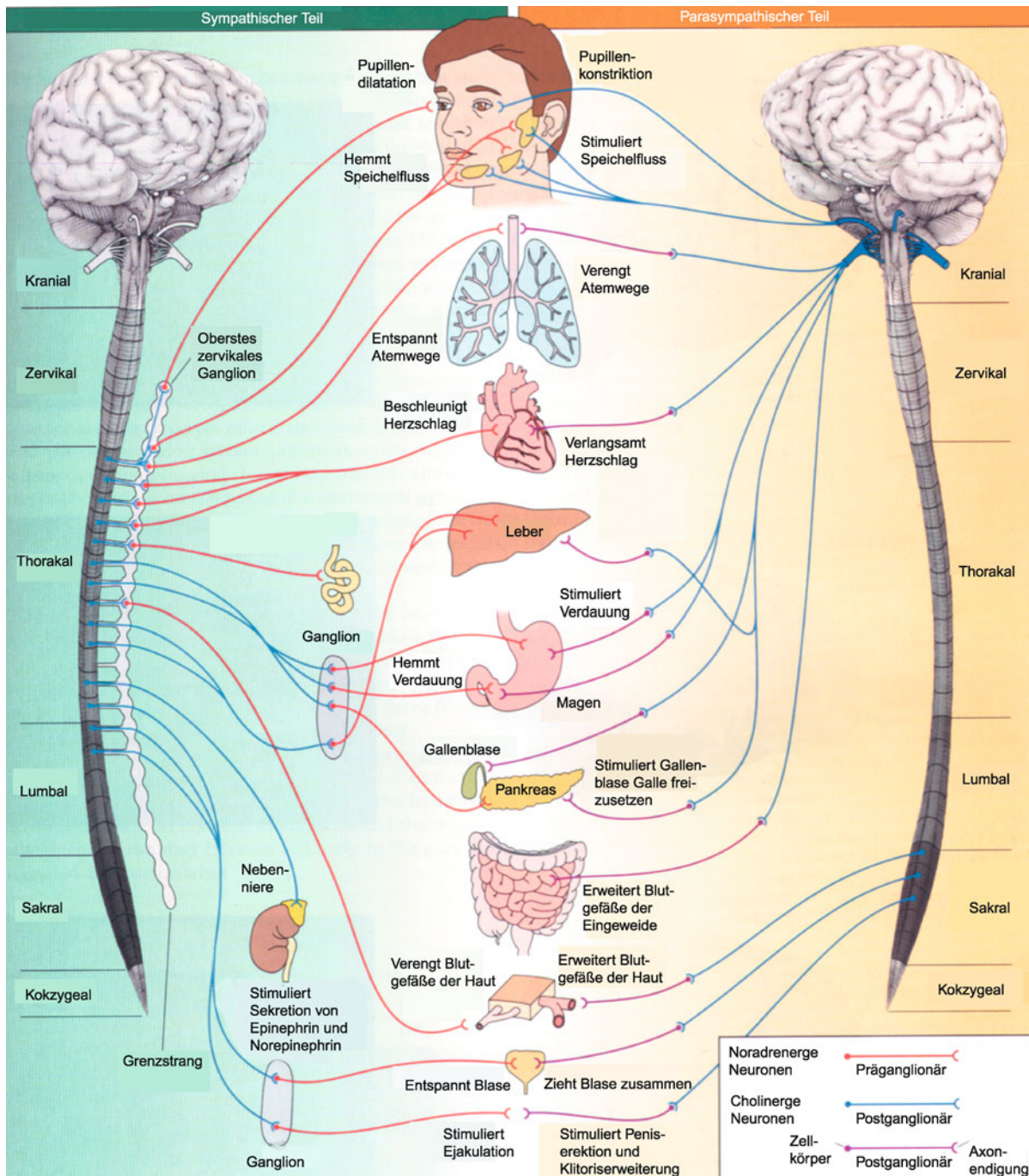


Abb. 8.5. Autonomes Nervensystem mit Zielorganen von Sympathikus und Parasympathikus. (Aus Ehlert, 2003)

funktionalen Störungsbildern (z. B. Colon irritabile oder Reizdarmsyndrom) eine diagnostisch wie therapeutisch zentrale Rolle spielt. Während der Sympathikus alle Gefäße innerviert, werden die glatte Gefäßmuskulatur der Arterien und Venen sowie die Schweißdrüsen nicht durch den Parasympathikus innerviert.

Darmnervensystem

Das Darmnervensystem könnte man als das eigentliche »autonome« Nervensystem bezeichnen. Die Kontrolle und Koordination einer Vielzahl von Aktivitäten des gastrointestinalen Trakts (Magen-Darm-Trakt) ist auch ohne sympathische oder parasympathische Innervation möglich. Zu

Exkurs

Biofeedback oder: Wie autonom ist eigentlich das autonome Nervensystem?

Auch wenn es keine direkte Verbindung zwischen Kortex und autonom innervierten Organsystemen gibt, so existieren doch neuroanatomische Schnittstellen, die eine bewusste Beeinflussung der Organfunktionen ermöglichen. Dazu sind zwei Voraussetzungen notwendig: eine afferente Verbindung aus den peripheren Organsystemen zu den kortikalen Strukturen des Gehirns sowie umgekehrt eine efferente Verbindung vom Kortex auf die autonome Ebene vegetativer Strukturen.

Die Existenz der afferenten Verbindungen wird besonders deutlich am Beispiel des Nervus vagus. Etwa 80% aller Nervenfasern in den Vagusnerven stellen afferente Nerven dar (viszerale Afferenzen) und unterstreichen die enorme sensorische Bedeutung des autonomen Nervensystems. Mechanosensitive Afferenzen bewirken über den Dehnungszustand der Wände der Hohlorgane normalerweise eine reflektorische Wiederherstellung des Organgleichgewichts auf der Ebene von Rückenmark und Hirnstamm. Im Falle eines besonderen homöostatischen Regulationsbedarfs (z. B. bei Organschädigung) aktivieren viszerale Afferenzen aber indirekt im Hirnstamm auch höhere Strukturen des zentralen Nervensystem, einschließlich des Kortex, was eine bewusste Wahrnehmung

viszeraler Informationen und eine behaviorale Erregungskontrolle ermöglicht.

Umgekehrt besteht aber auch eine zumindest indirekte efferente Verbindung über den Weg efferenter Innervationen aus dem Kortex auf autonome Steuerzentren, beispielsweise auf der Ebene der Ganglien. Im Rahmen der Biofeedbacktherapie macht man sich diese neuroanatomischen Schnittstellen zwischen zentralem und autonomem Nervensystem als »bewussten« Zugang zum vermeintlich »autonomen« Nervensystem zunutze. Ziel einer Biofeedbackanordnung ist es, dass Vorgänge im Körper für die Person zunächst wahrnehmbar gemacht werden, zu denen man eigentlich keinen Zugang hat. Physiologische Parameter (z. B. Schließmuskeltraining bei Enkopresis, Hauttemperatur) werden gemessen und durch einen Computer als visuelles oder auditorisches Signal zurückgemeldet. Auch zentralnervöse Prozesse wie evozierte Hirnpotenziale lassen sich mittels Biofeedback rückmelden und verändern. Signalveränderungen (z. B. Reduktionen der Muskelspannung bei Spannungskopfschmerz) werden wie in einem Computerspiel durch Punkte oder Symbole belohnt. Patienten erlernen so durch »Versuch-und-Irrtum«-Strategien, mit denen sie das Signal, und damit den zugrunde liegenden physiologischen Prozess, selbst steuern können.

den Aufgaben des Darmnervensystems gehört sowohl die Steuerung der glatten Muskulatur (z. B. Durchmischung und Weitertransport des Darminhaltes) als auch die Regulierung verschiedener sekretorischer und endokriner Systeme. Die Neurone des Nervensystems liegen in den Wänden des gastrointestinalen Trakts. Man unterscheidet Neurone, welche auf Dehnung und Kontraktion der Darmwand reagieren (sensorische Neurone) von Neuronen, die die glatte Darmmuskulatur innervieren (motorische Neurone). Interneurone sorgen für die Verschaltung afferenter und motorischer Neurone. Diese Nomenklatur verschiedener Neuronentypen erinnert an diejenige des eingangs vorgestellten zentralen Nervensystems. Das »Gehirn des Darmes« verfügt dabei über genauso viele Neurone wie das gesamte Rückenmark. Die Aufgabe von Sympathikus und Parasympathikus ist demnach eine vorwiegend modulierende.

8.3 Endokrinologische Grundlagen

Als zweites der drei großen Kommunikationsnetzwerke des Körpers nutzt das endokrine System lösliche Botenstoffe zur Regulation von Gehirn und peripheren Organen. Im Gegensatz zu den Neurotransmittern wirken diese Botenstoffe in der Regel nicht im synaptischen Spalt, sondern üben ihre Wirkungen über membranständige oder im Zytoplasma befindliche Rezeptoren an entfernten Zielorganen aus. Die Botenstoffe des endokrinen Systems, **Hormone** (griech. »hormon« = bewegen, in Gang setzen), werden in spezialisierten Drüsenzellen produziert. Da diese Drüsenzellen ihre Produkte gewöhnlich in die Blutbahn absondern, werden sie als endokrine (griech. »endo« = nach innen gerichtet; »krinein« = ausschütten) Drüsen bezeichnet. Über das Blut erreichen die Hormone praktisch jede einzelne Zelle unseres Organismus, wo sie über spezifische Bindungsstellen (Rezeptoren) die Aktivität des Zielgewebes verändern können.

Während Veränderungen im zentralen und peripheren Nervensystem innerhalb von Bruchteilen einer Sekunde erfolgen, wirken Hormone über Minuten bis Stunden und Tage. Somit stellt das endokrine System Wachstum

und Funktion des Organismus über relativ lange Zeiträume sicher.

Wichtig

Hormone tragen wesentlich zur Entwicklung und Reifung des Körpers bei (organisierende Effekte), fördern die Aufrechterhaltung von lebenswichtigen Fließgleichgewichtsprozessen (homöostatische Effekte), verändern die Aktivität von Neuronen und peripheren Zellen (aktivierende Effekte) und tragen maßgeblich zur Reproduktionsfähigkeit von Tier und Mensch bei (reproduktive Effekte).

Hierbei ist zu bemerken, dass Hormone meist mehr als eine Funktion erfüllen. So steuert beispielsweise das Steroidhormon Testosteron wichtige Aspekte der Hirnorganisation in den ersten Lebensmonaten, bevor es Jahre später die Fortpflanzung des Mannes ermöglicht. Verhaltenssteuernde und kognitive Effekte von Testosteron sind darüber hinaus in vielen Lebensabschnitten zu beobachten.

Kommt es zu einer kurzfristigen Störung oder Überlastung des Organismus, z. B. durch Stress, erfolgt eine konzentrierte Reaktion der hormonproduzierenden Drüsen, um den Körper vor schädlichen Veränderungen des inneren Milieus zu schützen und zusätzliche Energien

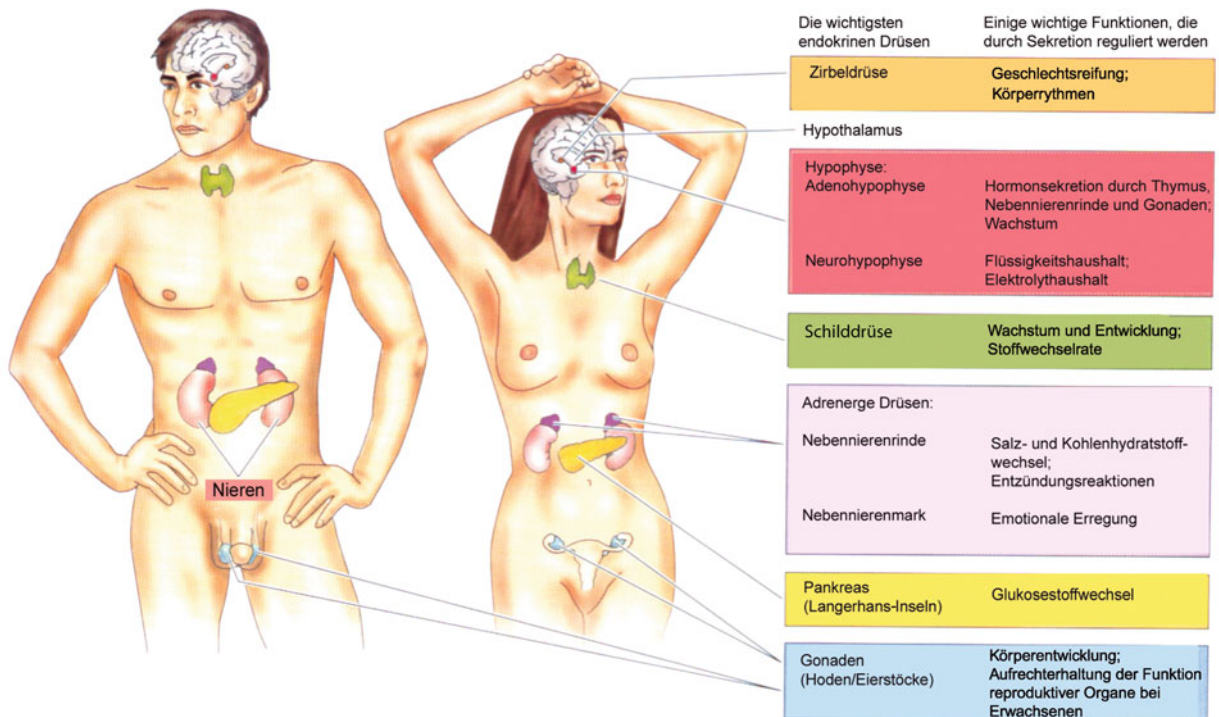
bereit zu stellen. Lang anhaltende Über- oder Unterproduktion von Hormonen in Folge von Stress können zur Entwicklung verschiedener Krankheiten beitragen (McEwen, 1998). Die Aktivität des endokrinen Systems ist sowohl im »Normalbetrieb« als auch im »Ausnahmestand« eng mit Nerven- und Immunsystem verflochten.

8.3.1 Endokrine Drüsen und Hormone

Spezialisierte Hormondrüsen finden sich in vielen verschiedenen Körperabschnitten. So stellen Zellen in Hypothalamus, Hypophyse, Zirbeldrüse, Schilddrüse, Thymus, Nebennierenrinde und -mark, Hoden, Eierstöcke, Bauchspeicheldrüse und im Magen-Darmtrakt Wirkstoffe her, die über den Blutstrom andere Organe erreichen.

■ Abb. 8.6. stellt die wichtigsten Hormondrüsen des Menschen dar.

Entsprechend ihrer chemischen Bauweise, werden Hormone in Protein- bzw. Peptidhormone, Steroide und Aminhormone unterteilt. Protein- und Peptidhormone bestehen aus unterschiedlich langen Aminosäureketten (Peptidhormone bis zu 100 Aminosäuren; Proteinhormone >100 AS), Amine werden durch enzymatischen Umbau einer einzigen Aminosäure zu aktiven Hormo-



■ Abb. 8.6. Hormondrüsen im Körper. (Aus Ehlert, 2003)

nen, während alle Steroidhormone sich aus dem Cholesterin ableiten. Welche Amin- oder Steroidhormone eine Zelle schließlich produziert, entscheidet nur die Gegenwart oder Abwesenheit von spezifischen Enzymen im Zellplasma. Die enzymatische Ausstattung wird wiederum durch Expression der entsprechenden Gene in der einzelnen Zelle gesteuert. So produziert ein Zelltyp im Pankreas (Bauchspeicheldrüse) das Hormon Insulin, während eine benachbarte Zelle das Peptidhormon Glukagon herstellt. ■ Tab. 8.1 führt wichtige Hormone und ihre Produktionsorte auf.

8.3.2 Hormonrezeptoren

Gemäß ihrer chemischen Struktur üben Hormone ihre Wirkungen auf das Zielgewebe über spezifische Rezeptoren auf der Zellmembran oder im Zellinneren aus. Hierbei gilt die Regel, dass Protein-, Peptid- und Aminhormone Bindungsstellen an der Zellmembran besetzen, während Steroide über intrazelluläre Rezeptoren Botschaften übertragen. Allerdings gibt es auch Ausnahmen dieser Regel: So wirken die Aminhormone der Schilddrüse T3 und T4 vornehmlich über intrazelluläre Rezeptoren, die zur Superfamilie der Kernrezeptoren gehören. Auf der anderen Seite werden vermehrt Befunde berichtet, dass Steroidhormone neben ihrer klassischen Wirkung über intrazelluläre Rezeptoren auch schnelle Effekte über membranständige Rezeptoren besitzen. Eine derartige Bindungsstelle findet sich auf einer Untereinheit des GABA_A-Rezeptors. Wird diese Bindungsstelle von einem Steroidhormon besetzt, strömen vermehrt Chloridionen in die Zelle ein. So können einige Steroide angstlösende oder -unterdrückende Wirkung entfalten.

G-Protein-gekoppelte Rezeptoren

Im Schlüssel-Schloss-Prinzip werden aus dem Blutstrom Protein-, Peptid- oder Aminhormone von Rezeptoren, die in der Zellmembran stecken, gebunden. Diese sog. G-Protein-gekoppelten Rezeptoren verändern nach Hormonbindung ihre Gestalt, und lösen im Zellinneren ein zweites Signal aus: Durch Aktivierung eines Enzyms wird die Bildung eines »second messengers« ausgelöst. Hierbei führt die Bindung des Hormons zur Bildung von cAMP (zyklisches Adenosinmonophosphat), cGMP (zyklisches Guanosinmonophosphat) oder Phosphoinositiden. Diese Second Messenger greifen in zahlreiche Stoffwechselprozesse der Zelle ein, u. a. wird die Proteinsynthese moduliert oder die Reaktionsbereitschaft des Gewebes verändert.

Nicht G-Protein-gekoppelte Membranrezeptoren

Vor kurzem wurden die spezifischen Rezeptoren für Insulin, Insulin-ähnlicher Wachstumsfaktor (IGF-1) und weitere Wachstumsfaktoren näher charakterisiert. Sie gehören der Superfamilie sog. Rezeptor-Tyrosinkinasen (RTK) an. Nach Bindung des Hormons an den extrazellulären Teil des Rezeptors wird intrazellulär Tyrosinkinase als Second Messenger stimuliert. Wie bei den G-Protein-gekoppelten Rezeptoren führt eine hormonelle Aktivierung der RTK zu zahlreichen metabolischen Effekten, die häufig den Eiweiß- und Glukosestoffwechsel stimulieren. Daher gelten IGF-1 und andere Wachstumsfaktoren im Sport als Dopingmittel. Prolaktin, Wachstumshormon (GH) und Botenstoffe des Immunsystems (Zytokine) übermitteln ihre Signale über einen dritten membranständigen Rezeptortyp: Hier wird ein anderes Enzym (Janus-Kinase; JAK) als Second Messenger aktiviert.

Steroidrezeptoren

Die fettlöslichen, relativ kleinen Steroidhormone können passiv die Doppellipidmembran der Zelle überwinden, um im Zytosol ihre spezifischen Rezeptoren zu finden. Nach Bindung wandert der Hormonrezeptorkomplex in den Zellkern ein, bindet sich an eine spezifische Stelle auf der DNA und moduliert die Eiweißsynthese (genomischer Effekt). Auf diesem Weg hemmt Kortisol beispielsweise in Zellen des Immunsystems die Produktion von Entzündungsmediatoren (Interleukin-6, TNF- α) und verhindert so Organschäden durch ungebremste Entzündungen. Natürlich können Steroidhormone auch die Eiweißsynthese fördern. So etwa führt Testosteron zu Wachstum von Muskelzellen durch vermehrte Proteinsynthese. Wie schon erwähnt, gibt es auch nichtgenomische Effekte von Steroidhormonen. Hier besetzen Steroide Bindungsstellen auf Rezeptoren, die sich in der Zellmembran befinden. Ein Beispiel für die nichtgenomischen Steroideffekte sind die GABA-vermittelten anxiolytischen Effekte von Neurosteroiden. Andere membranständige Steroidrezeptoren werden derzeit biochemisch und funktionell charakterisiert.

8.3.3 Steuerung der Hormonproduktion und Hormonfreisetzung

Die Produktion und Freisetzung vieler Hormone erfolgt in sog. Hormonachsen. Eine Stimulation hormonproduzierender Zellen im Hypothalamus durch afferente Nervenbahnen löst die Freisetzung sog. Releasing- und Inhibiting-Hormone aus. Diese Peptide gelangen über ein engmaschiges Kapillargeflecht (Pfortadersystem) in den Vorderlappen der Hypophyse (Adenohypophyse), wo sie

Tabelle 8.1. Einteilung von Hormonen aufgrund ihrer chemischen Struktur

Hormonklasse	Hormon	Produktionsort
Protein- oder Peptidhormone	Releasing- und Inhibiting-Hormone, z. B. Kortikotropin- (CRH), Gonadotropin- (GnRH), Thyreotropin-releasing-Hormon (TRH)	Hypothalamus
	Oxytozin	
	Vasopressin	
	Orexine	
	Adrenokortikotropin (ACTH)	Hypophyse
	β-Endorphin	
	Follikel-stimulierendes Hormon (FSH)	
	Luteinisierendes Hormon (LH)	
	Prolaktin	
	Wachstumshormon (GH)	
	Thyreotropin-stimulierendes Hormon (TSH)	
	Thymopoetin	Thymus
	Glukagon	Pankreas, A-Zellen
	Insulin	Pankreas, B-Zellen
	Leptin	Fettzellen
	Ghrelin	Magen
	Cholezystokinin (CCK)	Dünndarm
	Atriales natriuretisches Peptid (ANP)	Herz
	Enkephalin	Nebennierenmark
	Insulinlike Growth Factor 1 (IGF-1)	Leber
Steroidhormone	Aldosteron	Nebennierenrinde
	Kortisol	
	Dehydroepiandrosteron (DHEA)	
	Testosteron	Hoden
	Östradiol	Eierstöcke, Follikel
	Progesteron	Uterus
Aminhormone	Melatonin	Zirbeldrüse (Epiphyse)
	Noradrenalin	Nebennierenmark
	Adrenalin	
	Trijodthyronin (T3)	Schilddrüse
	Thyroxin (T4)	
Arachidonsäure-Abkömmlinge	Prostaglandine	(fast alle Körpergewebe)
	Tromboxane	
	Leukotriene	

Anmerkung: Die Tabelle enthält nur beispielhaft einige Vertreter der jeweiligen Hormonklassen. Eine komplette Liste aller endokrinen Botenstoffe wäre an dieser Stelle nicht angebracht. Auf eine Beschreibung der Hormoneffekte wurde bewusst verzichtet. Alle hier aufgelisteten Hormone haben vielfältige Wirkungen im Körper; ein Herausgreifen einzelner Effekte würde in aller Regel eine unzulässige Überbewertung und Vereinfachung darstellen.

Exkurs

Es muss nicht immer Blut sein:**Ambulante Hormonmessung im Speichel**

Da Steroide passiv in alle Körperzellen gelangen, können diese nicht nur im Blut, sondern auch in anderen Flüssigkeiten in nahezu identischer Konzentration gemessen werden. Diese Erkenntnis führte Mitte der 80er Jahre dazu, Kortisol und andere Steroidhormone vermehrt im Speichel zu messen (Kirschbaum & Hellhammer, 1989). Die Vorteile liegen auf der Hand: Die Proben können schmerz- und stressfrei gewonnen werden, aufwändige Laborprozeduren erübrigen sich. So lassen heute viele Kliniker von ihren Patienten selbstständig Proben gewinnen, die anschließend auf dem Postweg in das Labor geschickt werden können. Viele wissenschaftliche Untersuchungen favorisieren mittlerweile die Kortisolmessung im Speichel. Mit Hilfe dieser Methode werden in großen epidemiologischen Studien (z. B. Whitehall II, British Birth Cohort Study, Rotterdam Study) Zusammenhänge zwischen Korti-

sol, psychischem Stress, sozioökonomischem Status, Berufsbelastung, sozialer Unterstützung u.a.m. erforscht.

Die Probengewinnung ist denkbar einfach: Eine kleine Zelluloserolle wird für wenige Sekunden in der Mundhöhle bewegt und saugt so Speichel auf. Sie wird anschließend in ein Plastikröhrchen gesteckt und bis zur Analyse dort aufbewahrt. Alternativ kann auch Speichel direkt in ein Probengefäß abgegeben werden. Da die meisten Steroidhormone bei Raumtemperatur mehrere Tage bis Wochen stabil sind, können Proben selbst unter schwierigsten Bedingungen für Studienzwecke gesammelt und aufbewahrt werden. So wurden Proben mühelos von Raumfahrern, Marathonläufern, Antarktisforschern oder tibetanischen Mönchen gesammelt und Wochen später dem untersuchenden Labor zugestellt. Klinische Psychologen wenden die Hormonmessung im Speichel vermehrt bei Patienten mit Depression, Erschöpfungssyndrom, posttraumatischer Belastungsstörung und Phobien an.

8

auf endokrine Drüsenzellen treffen. Die Bindung eines Releasing- oder Inhibiting-Hormons bewirkt hier die Produktion und Ausschüttung von tropischen Hormonen (die wichtigsten: ACTH, Prolaktin, GH, TSH, LH, FSH), welche über den Blutstrom im Körper verteilt werden. Einige von ihnen lösen eine dritte Hormonantwort am peripheren endokrinen Gewebe aus (TSH führt zur Bildung der Schilddrüsenhormone T3 und T4), während andere im gesamten Organismus Effekte zeigen. So etwa bindet das aus dem Hypophysenvorderlappen ausgeschüttete Wachstumshormon (»growth hormone«, GH) an Rezeptoren in praktisch allen Körpergeweben und vermittelt muskelaufbauende und das Wachstum fördernde Effekte. Gleichzeitig führt GH in der Leber zur Ausschüttung von Insulin-ähnlichem Wachstumsfaktor 1 (IGF-1), der zahlreiche GH-Effekte an den Zielorganen vermittelt.

■ Tab. 8.2 gibt einen Überblick über die hypothalamischen Hormonachsen.

Zwei hypothalamische Peptidhormone nehmen indes einen anderen Weg: Hergestellt im supraoptischen Kerngebiet werden Vasopressin und Oxytozin über axonalen Transport in den Hypophysenhinterlappen (Neurohypophyse) gebracht, wo sie direkt in das periphere Blut ausgeschüttet werden. Über die Blutbahn gelangen sie schließlich an ihre primären peripheren Zielorgane (Vasopressin: Nieren; Oxytozin: Gebärmutter und Brustdrüsen).

Neben diesen Hormonachsen existieren im Organismus zahlreiche andere endokrine Drüsen, deren Produkte ohne weitere »Umschaltung« auf das Zielgewebe einwirken. Bei diesen Drüsen handelt es sich um die Epiphyse (Zirbeldrüse; Hormon: Melatonin), den Thymus (Hormon: Thymosin), den Pankreas (Bauchspeichel-

■ **Tabelle 8.2.** Die Hypothalamus-Hypophysen-Hormonachsen

Hypothalamus	Hypophyse	Effektorhormon(e)
Kortikotropin-Releasing-Hormon (CRH)	Adrenokortikotropes Hormon (ACTH)	Kortisol, Aldosteron
Thyreotropin-Releasing-Hormon (TRH)	Thyreotropin-stimulierendes Hormon (TSH)	T3, T4
Gonadotropin-Releasing-Hormon (GnRH)	Follikelstimulierendes Hormon (FSH)	Östradiol, Testosteron
	Luteinisierendes Hormon (LH)	
Somatotropin-Releasing-Hormon (GHRH)	Wachstumshormon (GH)	IGF-1
Somatostatin (GHIH)		
Prolaktin-Releasing-Hormon (PRH)	Prolaktin	–

Studienbox

Oxytozin – Ein »soziales« Hormon gegen Stress?

Menschliches Leben ist ohne soziale Interaktionen nicht vorstellbar. Entsprechend sind verschiedene Formen sozialen Verhaltens Gegenstand unterschiedlicher Wissenschaften – von der Biologie bis zur Psychologie. Während beispielsweise die Entwicklungspsychologie schon vor knapp 40 Jahren aufgrund empirischer Studien die Existenz unterschiedlicher sozialer Bindungsstile postulierte (Bowlby, 1969), ist zu den biologischen Mechanismen prosozialen Verhaltens bislang wenig bekannt. Gibt es ein spezifisches biologisches System zur Regulierung sozialen Verhaltens? Inwieweit wäre die Entschlüsselung eines solchen Systems für die Klinische Psychologie und Psychotherapie relevant? Das zentralnervöse Oxytozinsystem gibt uns in den letzten Jahren überraschende Antworten auf diese Fragen.

Aus tierexperimentellen Studien ist bekannt, dass das Neuropeptid Oxytozin neben seiner bekannten Bedeutung für Geburt und Stillen eine herausragende Rolle bei der Steuerung des sozialen Bindungsverhaltens spielt (z. B. Mutter-Kind-Bindung, Paarbindung; Carter, 1998; Insel & Young, 2001). Jegliche Form positiven Annäherungsverhaltens scheint bei Säugetieren durch Oxytozin moduliert zu werden. Außerdem wurden angst- und stressreduzierende Effekte durch intrazerebroventrikuläre Oxytozingabe nachgewiesen (Windle, Shanks, Lightman & Ingram, 1997). Damit zielt das Wirkungsspektrum von Oxytozin im Gehirn auf die psychopathologische Schnittmenge einer Vielzahl von Störungen: Probleme im Sozialverhalten sowie Angst und Stress in sozialen Situationen. Aber lassen sich diese beeindruckenden Befunde aus der tierexperimentellen Forschung auch beim Menschen zeigen?

Da Neuropeptide nicht ohne weiteres die Blut-Hirn-Schranke (► Abschn. 8.2.1) überwinden können, wurden in jüngsten Untersuchungen zu behavioralen Effekten von Oxytozin beim Menschen vor allem zwei Paradigmen eingesetzt. Zum einen macht man sich die durch den Saugreflex des Babys induzierte endogene Stimulation von Oxytozin bei stillenden Frauen zunutze. Hier zeigte sich in einer Reihe von Studien, dass Stillen 30 Minuten vor psychosozialem oder körperlichem Stress die endokrine Stressreaktion bei stillenden Frauen signifikant reduziert (Überblick bei Heinrichs, Neumann & Ehler, 2002). Ein weiteres, klinisch bedeutsameres Paradigma ist die exogene Stimulation mittels intranasaler Applikation eines Neuropeptids, welche eine Überwindung der Blut-Hirn-Schranke ermöglicht (Born, Lange, Kern,

McGregor, Bickel & Fehm, 2002; Heinrichs & Domes 2008). Mit dieser Methode wurden inzwischen Effekte von Oxytozin sowohl auf soziale Interaktionen als auch auf die Stressreaktivität beim Menschen untersucht.

Um die Effekte von Oxytozin auf prosoziales Verhalten erstmals beim Menschen zu prüfen, wurde ein sog. Vertrauensspiel durchgeführt. Dabei haben zwei Spieler jeweils 12 geldwerte Punkte und Spieler 1 hat nun die Möglichkeit 0, 4, 8 oder 12 Punkte an Spieler 2 zu transferieren. Der überwiesene Betrag wird dann vom Experimentator verdreifacht. Spieler 2 beendet schließlich das Spiel mit einem beliebigen Rücktransfer zwischen 0 und der maximalen Anzahl an Punkten. Da nun immer 16 Probanden gleichzeitig in einem Raum über Computer miteinander verbunden sind, absolviert jeder Spieler insgesamt 4 solcher Spiele mit 4 verschiedenen Spielpartnern. Alle Transferentscheidungen sowie die Geldauszahlung bleiben anonym. Das größte soziale Risiko trägt in einer solchen Versuchsanordnung natürlich Spieler 1: Er weiß nicht, mit wem er es zu tun hat und es gehört viel Vertrauen in eine fremde Person dazu, größere Geldbeträge zu überweisen ohne zu wissen, inwieweit man etwas zurückerhält. Was bewirkt nun eine höhere zentralnervöse Verfügbarkeit von Oxytozin (24 I.E., intranasal) im Vergleich zu Placebo? Wenn Spieler 1 intranasal Oxytozin erhalten hat, überweist er signifikant mehr Punkte an Spieler 2 als unter Placebo (Kosfeld, Heinrichs, Zak, Fischbacher & Fehr, 2005). Fast die Hälfte der Personen der Oxytozingruppe (45%) gibt sogar in allen vier zu absolvierenden Spielen immer sämtliche 12 Punkte an den Spieler 2 (► Abb. 8.7a, »Vertrauensexperiment«). Lässt sich diese Wirkung von Oxytozin nun als ein erhöhtes soziales Vertrauen interpretieren? Oder erhöht Oxytozin vielleicht nur die allgemeine Risikobereitschaft? Um dies zu prüfen, wurde in einer Kontrollstudie die Person von Spieler 2 mit Wissen von Spieler 1 durch ein Computerprogramm ersetzt, welches die gleichen Rückzahlungswahrscheinlichkeiten – und damit das gleiche Risiko – bietet wie ein realer Mitspieler (Kosfeld et al. 2005). In dieser Variante des Spiels ohne jede soziale Interaktion hat Oxytozin keine vertrauensfördernde Wirkung mehr (► Abb. 8.7b, »Risikoexperiment«). Damit hat Oxytozin auch beim Menschen eine ausgeprägt prosoziale Funktion und könnte eine zentrale Rolle für soziales Annäherungs- und Bindungsverhalten haben.

Hat Oxytozin zusätzlich zu den prosozialen Effekten auch – wie in der tierexperimentellen Forschung gezeigt – stress- und angstreduzierende Effekte in sozialen Stresssituationen? Um dies zu prüfen, wurde Probanden randomi-



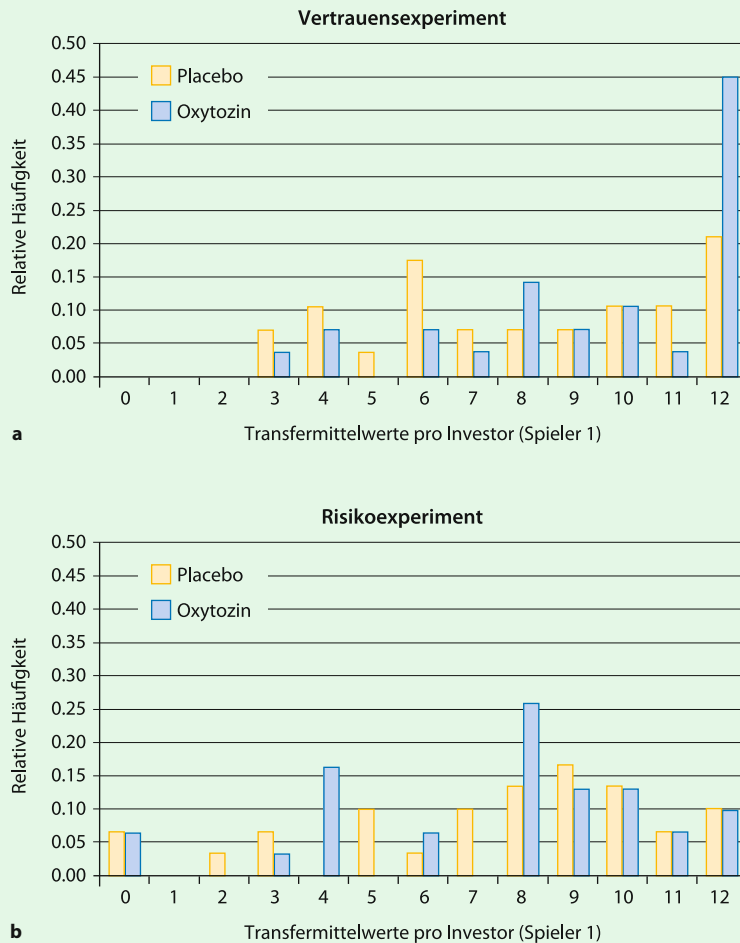


Abb. 8.7a, b. Transferentscheidungen der Investoren (Spieler 1) im Vertrauens- und Risikoexperiment (Mittelwerte von insgesamt vier Transfers). **a** Vertrauensexperiment: relative Häufigkeit der mittleren Transferbeträge nach intranasaler Oxytozin- oder Placebogabe (n=58). **b** Risikoexperiment: relative Häufigkeit

der mittleren Transferbeträge nach intranasaler Oxytozin- oder Placebogabe (n=61). Nur unter realer sozialer Interaktion (Vertrauensexperiment) bewirkt Oxytozin signifikant höhere Transfers im Vergleich zu Placebo ($p=0,03$). (Nach Kosfeld et al. 2005)

siert und doppelblind entweder Oxytozin (24 I.E.) oder Placebo intranasal appliziert. Um mögliche Zusammenhänge mit sozialer Unterstützung zu erfassen, wurde außerdem nach dem Zufallsprinzip die Hälfte der Versuchsteilnehmer gebeten, ihre beste Freundin oder ihren besten Freund mitzubringen (soziale Unterstützung), während die andere Hälfte alleine kam. Anschließend wurden alle Probanden mit einem standardisierten psychosozialen Stressor konfrontiert (»Trier Social Stress Test«, ▶ Kasten). Die Ergebnisse zeigen, dass soziale Unterstützung zu einer signifikant niedrigeren endokrinen (Kortisol) und psychischen Stressantwort (Angst, Unruhe) führt (Heinrichs, Baumgartner, Kirschbaum & Ehler, 2003). Die

Kombination von zusätzlicher Oxytozinverfügbarkeit im Gehirn und sozialer Unterstützung bewirkte jedoch die geringsten Stressreaktionen: Probanden mit beiden protektiven Faktoren zeigten die geringsten Kortisol-Stress-Reaktionen und die niedrigsten subjektiven Angst- und Stressreaktionen im Verlauf des Stresstests (Abb. 8.8).

Die aktuellen Befunde aus der Humanforschung bestätigen die aus der Tierforschung bekannte prosoziale und stressprotektive Wirkung von Oxytozin. Die Ergebnisse zeigen auf, dass das komplexe Zusammenspiel von Nervensystem, Hormonsystem und Verhalten im klinischen Kontext zukünftig nicht nur psychologisch, sondern auch biologisch messbar und modifizierbar ist. In aktuellen kli-

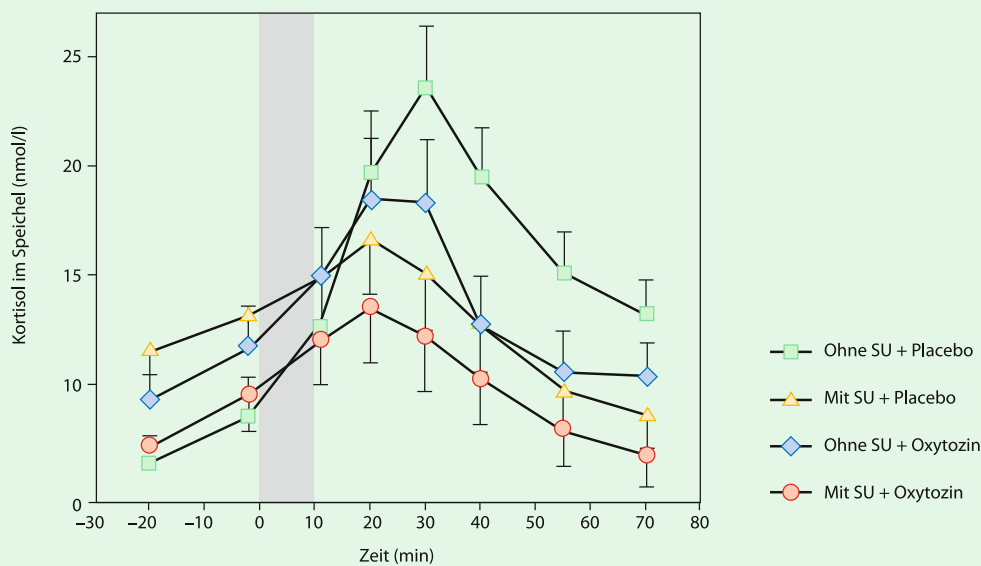


Abb. 8.8. Kortisolkonzentrationen im Speichel vor und nach dem »Trier Social Stress Test« (TSST). Die Probanden erhielten randomisiert zugeteilt entweder Oxytozin (intranasal) oder Placebo sowie entweder soziale Unterstützung (SU) oder keine soziale Unterstützung vor Stress (Interaktionseffekt soziale Unter-

stützung x Zeit: $p < 0,001$; Interaktionseffekt soziale Unterstützung x Oxytozin x Zeit: $p < 0,01$). Der grau markierte Bereich kennzeichnet die Zeit der Stressexposition; SU soziale Unterstützung. (Nach Heinrichs et al. 2003)

nischen Studien wird derzeit geprüft, inwieweit eine Kombination von Oxytozinapplikation und Psychotherapie den Behandlungserfolg bei psychischen Störungen mit sozialen Defiziten (vor allem soziale Phobie, Autismus,

Borderline-Persönlichkeitsstörung), welche bislang tlw. nur eingeschränkt therapierbar sind, verbessern kann (Überblick bei Heinrichs, von Dawans & Domes, 2009).

drüse; Hormone: Glukagon und Insulin), die Leber (zahlreiche Hormone, u. a. IGF-1), das Nebennierenmark (Hormone: u. a. Noradrenalin, Adrenalin, Enkephalin) sowie den Magen-Darm-Trakt (zahlreiche Hormone, u. a. Ghrelin, Leptin).

Von besonderer Bedeutung für die Klinische Psychologie ist die Tatsache, dass Hormone häufig neben ihren »klassischen« Effekten in der Peripherie ganz andersartige Wirkungen im Gehirn haben können. So etwa führt Oxytozin in der glatten Uterusmuskulatur zu Kontraktionen, die den Geburtsvorgang unterstützen; nach der Geburt fördert das Peptidhormon den Milcheinschuss in die mütterliche Brust. Dagegen übt Oxytozin, das nicht über den Hypophysenhinterlappen in die Peripherie gelangt, sondern als Neurotransmitter im ZNS ausgeschüttet wird, verschiedene prosoziale Effekte aus (► Kasten, S. 209 ff).

Die psychoendokrinologische Forschung der letzten Jahre hat das Verständnis der zugrunde liegenden psychobiologischen Mechanismen vieler psychischer Störungen nachhaltig verbessert. Eine Vielzahl dieser

Störungen geht mit charakteristischen dysfunktionalen Veränderungen der Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-Achse (HHNA) einher (z. B. posttraumatische Belastungsstörung, Depression; Überblick bei Ehlert, Gaab & Heinrichs, 2001). Entscheidend ist dabei, dass solche Veränderungen meist nicht im Ruhezustand bei einmaliger Messung eines Hormons erfassbar sind, sondern erst unter Aktivierung (z. B. Stresskonfrontation) sichtbar werden. Während die dazu notwendigen Expositionen in vivo im Rahmen der Therapie vor allem in der Verhaltenstherapie seit langem etabliert sind, ist die klinische und psychometrische Diagnostik nach wie vor meist »abstrakt«. Klinische Interviews oder Fragebögen bieten eben nur einen eingeschränkten Einblick in die psychischen und physiologischen Vorgänge in akut belastenden Situationen. Da Stressreaktivität und Stressresistenz jedoch störungsübergreifende Themen sind, wäre eine verbesserte Differenzialdiagnostik ein wichtiger Schritt hin zu einer spezifischeren Therapieindikation. Im ► Kasten »Biopsychosoziale Stressdiagnostik« wird ein Diagnose-

Exkurs

Biopsychosoziale Stressdiagnostik: der »Trier Social Stress Test«

Psychosoziale Belastungen stellen Risikofaktoren für Ätiologie und Pathogenese einer Reihe psychischer, psychosomatischer und somatischer Störungen dar. Während die langfristigen gesundheitlichen Auswirkungen in der Fachliteratur inzwischen gut beschrieben sind, ist zu den zugrunde liegenden Mechanismen stressabhängiger Störungen wenig bekannt.

- Welche charakteristischen psychobiologischen Auffälligkeiten zeigen Patienten mit bestimmten Störungen unter Stress?
- Gibt es innerhalb einer störungsspezifischen Patientenpopulation Subgruppen von Patienten, welche sich nur aufgrund ihrer biologischen Stressreaktion zeigen?
- Welche Effekte haben verschiedene Präventions- und Interventionsmethoden auf die Stressreaktivität?

Mit konventionellen Methoden klinisch-psychologischer Diagnostik können diese Fragen nicht beantwortet werden. Ein in der Stressforschung seit langem etabliertes Verfahren kann hier zusätzliche Informationen liefern.

Der »Trier Social Stress Test« (TSST) ermöglicht die Konfrontation von Personen mit einer psychosozialen Belastungssituation unter standardisierten Laborbedingungen (Kirschbaum, Pirke & Hellhammer, 1993). Dazu wird der Versuchsperson zunächst in einem Testraum ein zweiköpfiges »Gremium« vorgestellt, vor dem sie nach einer Vorbereitung von 5 Minuten (Antizipationsphase) eine fünfminütige freie Rede halten muss. Inhaltlich wird zumeist ein Bewerbungsgespräch simuliert, in dem der Bewerber seine Stärken unter Beweis stellen soll. Die Beobachtungspersonen werden der Testperson als in Verhaltensbeobachtung geschulte Experten vorgestellt, welche für den Verlauf des Tests eine neutrale, distanzierte Haltung einnehmen. Ferner tragen eine auf die Person gerichtete Videokamera und ein Mikrophon zur Verstärkung der sozialen Bewertungswahrnehmung bei. Nach der Rede werden die Versuchsteilnehmer außerdem aufgefordert, für weitere 5 Minuten eine Kopfrechenaufgabe durchzuführen (serielle Subtraktionsaufgabe, z. B. von 2034 in 17er-Schritten rückwärts zählen). Bei jedem Fehler wird der Kandidat unverzüglich vom

Gremium darauf hingewiesen und gebeten, wieder von vorne zu beginnen.

Üblicherweise werden je nach Fragestellung wiederholt psychische Befindlichkeit (z. B. Stimmung, Angst), stressensitive Hormone in Blut oder Speichel (z. B. Kortisol, Adrenalin) sowie kontinuierliche psychophysiologische Ableitungen (z. B. Herzrate) gemessen. Wie in zahlreichen Untersuchungen gezeigt werden konnte, induziert der TSST zuverlässig subjektive und physiologische Stressreaktionen, insbesondere signifikante Anstiege von Angst und Unruhe sowie Kortisol, ACTH, Noradrenalin, Adrenalin oder Herzrate (► Kasten »Oxytozin – Ein »soziales« Hormon gegen Stress?«). Der TSST wird seit vielen Jahren weltweit in zahlreichen Studien im Rahmen der Stressforschung an gesunden Probanden sowie an unterschiedlichen Patientenkollektiven (u. a. Depression, posttraumatische Belastungsstörung, Angststörungen) eingesetzt. Dabei wurden die beiden Elemente »soziale Bewertung« und »Unkontrollierbarkeit« als stärkste Prädiktoren für die erhöhte neuroendokrine Stressantwort identifiziert (Dickerson & Kemeny, 2004).

Welche Möglichkeiten bietet der TSST für die Klinische Psychologie und Psychotherapie?

Eine wichtige Anwendungsmöglichkeit besteht beispielsweise in einer biopsychologischen Erweiterung der Differenzialdiagnostik. So ist es für alle klinisch Tätigen unbefriedigend, dass zwei Patienten mit ähnlicher Biographie und identischer psychopathologischer Diagnose auf eine therapeutische Intervention sehr unterschiedlich ansprechen. Zwei Patienten mit sozialer Phobie unterscheiden sich vielleicht nicht in ihrem Verhalten während der sozialen Bewertungssituation im TSST, wohl aber in ihrer endokrinen Stressreaktion. Was aber würde das für Diagnostik und Therapie bedeuten? Eine Erweiterung der Diagnostik um valide biopsychologische Reaktionsmaße könnte zukünftig die Therapieindikation optimieren (z. B. kognitive Verhaltenstherapie oder Psychopharmaka) und damit die Kosten langwieriger »Trial-and-Error«-Therapien für Patient und Gesundheitssystem reduzieren helfen. Wenngleich der routinemäßige Einsatz eines standardisierten Stresstests in der klinischen Praxis bislang nicht etabliert ist, können solche biopsychologischen Ansätze zukünftig einen wichtigen Beitrag zur Spezifizierung und Individualisierung der Therapie liefern.

verfahren zur Stressreaktivität vorgestellt, das gleichsam ein Beispiel dafür gibt, welche Synergieeffekte zwischen Biopsychologie und Klinischer Psychologie möglich sind.

Die HPA-Achse: Wenn zuviel oder zuwenig Aktivität krank macht

Seit den frühen experimentellen Studien von Hans Selye in den 30er Jahren, steht die Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-Achse (HHNA; engl. HPA) im Fokus biopsychologischer und medizinischer Stressforschung. Lange bevor man das hypothalamische Steuerhormon Kortikotropin-Releasing-Hormon (CRH) oder das hypophysäre adrenokortikotrope Hormon (ACTH) entdeckt hatte, wies der aus Österreich stammende »Vater des Stressbegriffs« auf die besondere Bedeutung des Nebennierenrindenhormons Kortisol für pathologische Veränderungen infolge von physischen oder chemischen Noxen, Stressoren genannt, hin.

Psychische Belastung, Schmerzen, Unter- bzw. Überernährung und zahlreiche andere Faktoren können zu einer nachhaltigen Verstellung der CRH-ACTH-Kortisol-Achse führen und die Anfälligkeit für psychische oder körperliche Beschwerden erhöhen (Kirschbaum & Hellhammer, 1999). Während das CRH im ZNS anxiogene Wirkungen besitzt und das Auftreten von Depressionen oder Angststörungen fördert (de Kloet, Joels & Holsboer, 2005), trägt eine Über- oder Unterproduktion von Kortisol zu zahlreichen peripheren Erkrankungen wie Hypertonie, koronarer Herzerkrankung oder dem metabolischen Syndrom bei (McEwen, 1998). Neben bedeutenden Wirkungen auf verschiedenste Stoffwechselvorgänge tragen die starken immunsuppressiven Effekte von Kortisol zu einer erhöhten Krankheitsanfälligkeit unter chronischer Belastung bei. So können erhöhte Kortisolspiegel Infektionskrankheiten begünstigen, da wichtige zelluläre und humorale Abwehrprozesse unterdrückt werden. Auf der anderen Seite fördert eine zu geringe Kortisolproduktion unter Belastung, Hand in Hand mit einer überschießenden Reaktivität des autonomen Nervensystems, einen ungünstigen Krankheitsverlauf bei Neurodermitis, allergischem Asthma und anderen chronisch-entzündlichen oder autoimmunologischen Erkrankungen.

Warum berichten Patienten mit Neurodermitis (oder anderen chronisch-entzündlichen Erkrankungen) häufig über ein Wiederaufflammen ihrer Symptomatik nach Stress?

Vermutlich ist die Yin-Yang Regulation von autonomem Nervensystem und HPA-Achse defekt. So reagieren diese atopischen Patienten mit einer überschießenden Sympathikus-Reaktion auf Stress und sind gleichzeitig nicht in der Lage durch eine angemessene Ausschüttung von

Studienbox

Über welche intrazellulären Mechanismen kann psychischer Stress in körperliche Beschwerden übersetzt werden?

Zur Beantwortung dieser Frage untersuchten Bierhaus et al. (2003), wie Stress die zelluläre Entzündungsreaktion anstößt und unter Kontrolle hält. Gesunden Versuchspersonen wurde vor und nach dem »Trier Social Stress Test« (TSST; ► Kasten) wiederholt Blut abgenommen, um die Aktivität des Transkriptionsfaktors NFκB (Nukleärer Faktor Kappa B) zu messen. Transkriptionsfaktoren befinden sich im Zellplasma in inaktiver Form und wandern nach Eintreffen eines aktivierenden Signals in den Zellkern. Dort binden sie sich an bestimmte Abschnitte der DNA und fördern oder hemmen das Ablesen (Transkribieren) bestimmter Gene. Der Transkriptionsfaktor NFκB spielt im Entzündungsgeschehen eine zentrale Rolle, da er die Produktion von Entzündungsmediatoren wie Interleukin-6 (IL-6) oder Tumornekrosefaktor α (TNF-α) steuert. Wie Bierhaus et al. (2003) zeigen konnten, löst psychischer Stress innerhalb von wenigen Minuten eine Aktivierung von NFκB aus, der eine Ausschüttung von Entzündungsmediatoren folgt. Urheber dieser rapiden Hochregulation der intrazellulären Reaktionskaskade ist das autonome Nervensystem: Das unter Stress ausgeschüttete Noradrenalin führt innerhalb von Sekunden zur Aktivierung von NFκB und stößt somit die Entzündungsreaktion an. Kurze Zeit später (20–120 min) greift die HPA-Achse regulierend ein und beendet das Entzündungsgeschehen durch eine Ausschüttung von Kortisol, bevor der Körper Schaden nimmt.

Kortisol die Entzündungsreaktion rechtzeitig zu beenden, bevor die Zellen in der Haut oder Lunge Schaden anrichten.

8.4 Immunologische Grundlagen

Als drittes Kommunikationsnetzwerk unseres Organismus dient das Immunsystem dem Aufspüren und Vernichten von körperfremden Stoffen sowie der Erkennung und Zerstörung entarteter eigener Zellen. Mit einer Vielzahl unterschiedlicher Moleküle und Zellen soll das Immunsystem den Körper vor Krankheitserregern schützen und die Individualität unserer Existenz gewährleisten. Zu den Bestandteilen des Immunsystems zählen die primären und sekundären lymphatischen Organe, das Lymphsystem und das Blut. In den primären lymphatischen Organen (Knochenmark und Thymus) werden aus pluripotenten Stammzellen

alle weißen Blutkörperchen (Leukozyten) gebildet. Sie stellen die Zellen des angeborenen und des adaptiven Immunsystems dar. Aus Knochenmark und Thymus wandern die reifen Zellen ins Blut, in Haut, Magen, Darm, Lunge oder Gehirn. Besonders viele Leukozyten lagern sich dicht gepackt in die sekundären lymphatischen Organe ein (Blut, Milz, Lymphknoten, Peyer'sche Platten, Blinddarm, Mandeln). Hier treten viele immunkompetente Zellen erstmalig mit Pathogenen in Kontakt, die über den Lymphstrom (Gewebswasser aus dem Zwischenzellraum, Interstitium) oder von Antigen präsentierenden Zellen hierher geschafft wurden.

Im Normalfall funktioniert dieses Abwehrsystem so perfekt, dass wir der Aktivität des Immunsystems gar nicht gewahr werden. Ein Dornenstich bei der Gartenarbeit oder eine Schürfwunde beim Fußballspiel genügen, um Millionen mikroskopisch kleiner Erreger Einlass in den Körper zu gewähren. Einige von ihnen hätten sicher das Potenzial, uns ernsthaft krank zu machen. Gleichzeitig verändern sich täglich einige unserer Körperzellen derart, dass sie ein ungebremstes Wachstum entwickeln. Werden diese Zellen nicht rechtzeitig erkannt und zerstört, so erkranken wir an Krebs. Für diese komplexen Erkennungs- und Abwehrleistungen stehen drei Abwehrreihen zur Verfügung:

- physische Barrieren,
- das angeborene Immunsystem und
- das adaptive Immunsystem.

Gut zu wissen

Da viele Immunfunktionen in der Kulturschale (in vitro, ex vivo) nachgestellt oder beobachtet werden können, nahm man lange an, das Immunsystem funktioniere autonom, d. h. ohne maßgebliche Steuerung oder Modulation durch das Gehirn. Doch genauso wenig wie das autonome Nervensystem unabhängig vom ZNS agiert, arbeitet das Immunsystem ohne maßgebliche Beeinflussung durch das Nervensystem. Zahllose Forschungsergebnisse aus einem noch jungen Wissenschaftszweig, der Psychoneuroimmunologie (► Abschn. 8.4.4), belegen eindrucksvoll, dass das Immunsystem in einem ständigen Dialog mit dem Gehirn steht.

8.4.1 Erste Abwehrreihe: Physische Barrieren

So banal es klingt, so unverzichtbar ist ihr Beitrag zur erfolgreichen Abwehr von Pathogenen: An der unverletzten Haut unseres Körpers scheitern die meisten Erreger – sie gelangen nicht ins Körperinnere und bleiben so ungefährlich für den Organismus. Gelangen Erreger jedoch über

Nase, Mund, Auge, Scheide oder Darm ins Innere, so sorgen die Schleimhäute für eine erste Abwehr. Lösliche Bestandteile in den Schleimhäuten (z. B. Lysozyme) und Salzsäure (im Magen) bauen die Zellwand von Bakterien ab und machen sie so unschädlich. Zusätzlich verhindern das Nasenepithel und das Flimmerepithel der Atemwege das Eindringen von größeren Fremdstoffen.

8.4.2 Zweite Abwehrreihe: Angeborene Immunität

Im Laufe der Evolution haben sich viele Organismen durch den Selektionsdruck in ihrem Erscheinungsbild oder ihren Funktionen verändert und sich so an die Umwelt angepasst. Allerdings tragen viele Krankheitserreger heute noch die gleichen molekularen Strukturmerkmale auf ihren Oberflächen wie vor Jahrmillionen. Diese Strukturmerkmale (sog. »pathogen associated molecular pattern«, PAMP) werden über spezifische Rezeptoren (sog. »pattern recognition receptors«, PRR) gebunden. Diese können frei im Plasma zirkulieren (lösliche Rezeptoren) oder in die Membran von Zellen des angeborenen Immunsystems eingebaut sein. Zu diesen Zellen gehören u. a. die im Blut »patrouillierenden« Monozyten, Granulozyten und natürlichen Killerzellen sowie die im Gewebe residierenden Makrophagen. ■ Abb. 8.9 gibt einen Überblick über die Zellen der angeborenen und der adaptiven Immunität.

Sofort nach Bindung des Pathogens an diese Rezeptoren beginnen die Zellen der angeborenen Immunität mit der Vernichtung des Erregers. Eindringene Bakterien und andere fremde Organismen werden von den Phagozyten (Granulozyten, Makrophagen) in deren Zytoplasma aufgenommen und dort verdaut. Nachdem die Phagozyten einige Dutzend bis Hunderte von Bakterien »gefressen« haben, sterben sie ab. Der aus Wunden stammende gelb- bis grünliche Eiter besteht vornehmlich aus abgestorbenen neutrophilen Granulozyten. Oft benötigen diese Phagozyten zusätzliche Hilfe von anderen Immunzellen, um die aufgenommenen Bakterien vollständig zu verdauen. Hierzu senden beispielsweise Makrophagen einen Botenstoff – Interleukin 1 – aus, um Zellen des spezifischen Immunsystems anzulocken. Diese können u. a. durch Ausschüttung von Interleukin 2 die Fressaktivität des Makrophagen stimulieren. Die von den Zellen des Immunsystems produzierten Botenstoffe (Zytokine), dienen der Kommunikation innerhalb des Immunsystems sowie zwischen Immunsystem und dem ZNS.

Wenn körpereigene Zellen mit einem Erreger infiziert sind oder sich in eine Tumorzelle verwandelt haben, ist es Aufgabe der natürlichen Killerzellen, diese Zellen zu erkennen und zu vernichten. Die natürlichen Killerzellen verfü-

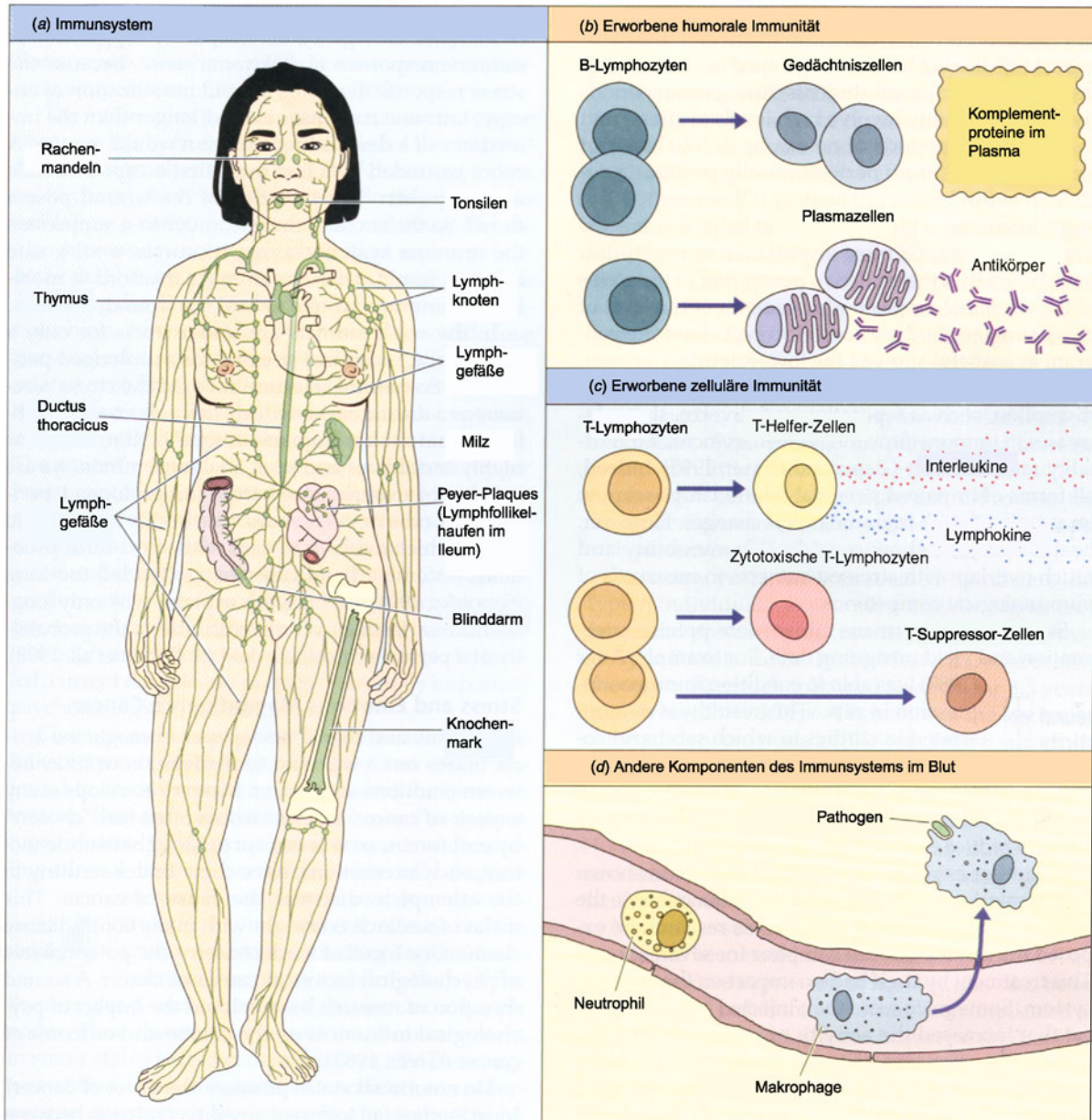


Abb. 8.9. Die wichtigsten Komponenten des Immunsystems. Die verschiedenen Komponenten des Immunsystems (a) schützen den Menschen durch drei verschiedene Zellklassen: B-Lymphozyten (b) produzieren Antikörper, um eindringende Mikroben zu bekämpfen;

T-Lymphozyten (c) setzen Hormone frei und stimulieren dadurch B-Zellen sich zu teilen, T-Zellen wandeln sich auch in zytotoxische T-Zellen um, die gemeinsam mit den Makrophagen (d) direkt fremdes Gewebe oder Mikroben angreifen. (Aus Ehlert, 2003)

gen über verschiedene Membranrezeptoren, über die sie veränderte körpereigene Zellen ausmachen und sich an diese binden können. Durch Einschleusung von Proteinen, die mit der Zellmembran verschmelzen (Perforine), bricht die natürliche Killerzelle eine ringförmige Pore in die angegriffene Zelle (»tödlicher Kuss«). Da sie nun keine osmotische Schranke mehr aufrechterhalten kann, geht die betroffene Zelle zugrunde.

Eine ähnliche Wirkung besitzt eine Reihe von Proteinen, die ebenfalls zur angeborenen Immunität gehören: das Komplementsystem. Diese Eiweiße lagern sich in der Membran von Zellen an, bilden eine ringartige Struktur und stanzen letztlich ein Loch in diese Zellen, wodurch sie osmotisch bedingt untergehen.

Das Immunsystem verfügt seit Geburt über diese (und andere) Möglichkeiten, Pathogene unschädlich zu machen

und entartetes eigenes Körpergewebe zu entfernen. Weder Qualität noch Geschwindigkeit oder Effektivität dieser Immunantwort wird durch wiederholte Konfrontation mit den gleichen Erregern verbessert. Auch ein »immunologisches Gedächtnis« wird nicht angelegt. Aus diesen Gründen wird dieser Teil des Immunsystems als »angeboren« oder »nicht adaptiv« bezeichnet.

8.4.3 Dritte Abwehrreihe: Adaptive Immunität

Im Laufe der Evolution entwickelte sich bei vielen Spezies ein höchst effektives Abwehrsystem, welches aufgrund spezifischer Erkennung und Ausschaltung von Pathogenen einen oft lebenslangen Schutz vor einer Vielzahl von Krankheiten gewährt. Als Beispiel seien die sog. Kinderkrankheiten hier aufgeführt: In der Regel erkranken wir nur einmalig an Masern, Röteln, Mumps oder Scharlach. Sobald wir in unseren ersten Lebensjahren diese Krankheiten einmal überstanden haben, ist der Körper meist bis ins hohe Alter immun gegen die Erreger (meistens Viren!). Um diesen Immunschutz zu erlangen, müssen spezifische Lymphozyten (eine Untergruppe der Leukozyten) in einem ersten Kontakt mit den Krankheitserregern sog. Gedächtniszellen (oder »Memory«-Zellen) bilden. Bei einem sekundären Kontakt mit demselben Erreger sorgen diese Gedächtniszellen für eine rasche und spezifische Immunantwort, die das Auftreten von Krankheitssymptomen verhindert. Die hier hauptverantwortlichen T-Lymphozyten (T-Zellen) und B-Lymphozyten (B-Zellen) besitzen eine spezifische Erkennungsstruktur in ihrer Membran (T- bzw. B-Zellrezeptoren), welche in der Regel nur eine oder wenige ähnlich gebaute Teilstrukturen erkennen und diese im Schlüssel-Schloss-Prinzip binden. Die einzelnen Zellen sind Spezialisten für kleine Teilbereiche der Pathogenoberflächen; häufig werden Strukturen in einer Größe von nur 6–8 Aminosäuren spezifisch von einer einzigen Zelle erkannt und gebunden. So kann ein Virusprotein, welches über zahlreiche unterschiedliche Oberflächenmerkmale verfügt, mitunter von Dutzenden verschiedener T- oder B-Lymphozyten attackiert werden. Vermutlich verfügen wir für jede in der Natur vorkommende Kombination von Stoffen eine oder mehrere spezifische T- und B-Zellen. Schätzungen zufolge sind das mehrere Milliarden verschiedener Zellen! T- und B-Lymphozyten gehen aus einer gemeinsamen Vorläuferzelle im Knochenmark hervor. Während der eine noch unreife Zelltyp im Knochenmark weiter ausgebildet wird, wandert der zweite Zelltyp in den Thymus ein, um dort seine spezifische Funktion zu erhalten. Entsprechend dem Reifungsort (»bone marrow« = Knochenmark oder Thy-

mus) werden die reifen Zellen als B- bzw. T-Lymphozyten bezeichnet.

T-Lymphozyten

Neben dem für das Pathogen bzw. Antigen spezifischen Rezeptor verfügen T-Lymphozyten über ein weiteres Oberflächenmerkmal, welches in unmittelbarer Nähe zum sog. T-Zellrezeptor in der Membran liegt. Besitzt ein T-Lymphozyt ein CD-4-Oberflächenantigen (CD = »cluster of differentiation«), so handelt es sich bei dieser Zelle um eine sog. T-Helferzelle; exprimiert die Zelle hingegen ein CD-8-Antigen, so nennt man sie eine T-Killerzelle.

T-Helferzellen unterstützen die Pathogenvernichtung durch andere Zellen des Immunsystems und sorgen für die Koordination der Abwehr. Bindet eine T-Helferzelle über ihren spezifischen Rezeptor eine komplementäre Struktur, so produziert die Zelle lösliche Stoffe (Lymphokine), die u. a. Fresszellen zu einer erhöhten Aktivität stimulieren und das Wachstum anderer Lymphozyten fördern. Gleichfalls vermitteln T-Helferzellen die Immunantwort gegen zellvermittelte Entzündungsreaktionen.

Die Aufgabe von **T-Killerzellen** ist das Erkennen und Vernichten von Bakterien sowie die Vernichtung von viral bzw. tumorös veränderten körpereigenen Zellen. Hierzu bindet die T-Killerzelle über den spezifischen Rezeptor so-

Gut zu wissen

Bei Zerstörung: Aids – Ein Beispiel für die Bedeutung von T-Lymphozyten für die Gesundheit

Wie bedeutend die Funktion von T-Lymphozyten für den gesamten Organismus ist, lässt sich am eindrucksvollsten an Aids (»acquired immunodeficiency syndrome«) demonstrieren. Bei einer Infektion mit dem HIV (»human immunodeficiency virus«) dockt das Virus an den CD-4-Rezeptor an und verschafft sich so Eintritt in die Wirtszelle. Im Folgenden bemächtigt sich das HIV der Proteinmaschinerie der T-Helferzelle, um zahllose Replikate des Virus von dieser herstellen zu lassen. Da nun die zum normalen Funktionieren notwendigen Eiweiße nicht mehr von der T-Helferzelle in ausreichender Zahl hergestellt werden können, geht die T-Helferzelle unter. Sinkt die Anzahl der T-Helferzellen im Organismus unter eine kritische Marke (<200 Zellen pro Mikroliter Blut), so kann die normale zelluläre Abwehr von Krankheitserregern nicht aufrechterhalten werden. Der Patient leidet nun an verschiedensten opportunistischen Infektionen, die ein gesunder Organismus mühelos übersteht. Aids-Patienten sterben meist an diesen opportunistischen Infektionen (z. B. Lungenentzündung) oder an den Nebenwirkungen von Aids-Medikamenten (Leberversagen durch Proteaseinhibitoren).

wie das CD-8-Molekül fest an die komplementäre Struktur und initiiert die Zell-Lyse. Ähnlich wie bei den natürlichen Killerzellen versetzen auch T-Killerzellen einen »Todeskuss« durch das Einschleusen von Perforinen in die Membran der attackierten Zelle. Darüber hinaus wird der programmierte Zelltod (Apoptose) in der gebundenen Zelle aktiviert.

B-Lymphozyten

Die im Knochenmark herangereiften B-Zellen (oder B-Lymphozyten) besitzen genau wie T-Zellen hochspezifische Rezeptoren in ihren Membranen, mit denen sie die passenden Gegenstücke von Stoffen oder Membranen anderer Zellen binden können. Die zentrale Aufgabe von B-Lymphozyten ist die Produktion von Antikörpern, die körperfremdes Material neutralisieren und für eine effiziente Vernichtung durch andere Leukozyten aufbereiten. Nach erfolgter Bindung einer komplementären Struktur und Unterstützung durch T-Helferzellen wandert die B-Zelle in die Milz oder in den nächstgelegenen Lymphknoten ein, um sich hier in rascher Folge zu vermehren. Es entstehen Millionen identischer Tochterzellen, die sich entweder zu Gedächtniszellen oder zu Antikörper-produzierenden Plasmazellen entwickeln.

Plasmazellen sind wahre Hochleistungseiweißfabriken: Sie stoßen bis zu 2000 identische Antikörper pro Sekunde aus! Die Y-förmigen Antikörper sind molekulare Adaptermoleküle, die zwei Antigen-bindende Domänen (die beiden »Arme« des Y-förmigen Moleküls, Fab-Fragment) sowie eine Struktur aufweisen, das von anderen körpereigenen Abwehrzellen gebunden werden kann (Fc-Fragment). Die gebildeten Antikörper setzen sich auf die entsprechenden Oberflächen von Viren und Bakterien und verhindern so das Eindringen in die Wirtszellen. Gleichzeitig markieren sie die Pathogene und erleichtern Fresszellen die Zerstörung der Krankheitserreger. Bei erstmaliger Infektion mit einem Erreger dauert es mehrere Tage oder Wochen, bis ausreichend viele Antikörper verfügbar sind und die zellulär vermittelte Zerstörung der Erreger erfolgt. Häufig geht diese Zeit einher mit Fieber und anderen Krankheitssymptomen, die das Wirken der Pathogene oder die Aktivität des Immunsystems anzeigen.

Nach überstandener Primärkontakt verfügt ein immunkompetenter Organismus über eine ausreichende Anzahl von **B-Gedächtniszellen**, die bei einer erneuten Infektion mit dem gleichen Erreger so rasch den Antikörperspiegel ansteigen lassen, dass ein Krankheitsausbruch verhindert wird. Der Organismus ist nun immun gegen den Erreger. Dieses Prinzip wird bei der Impfung angewandt: Ein abgeschwächter Erreger wird direkt in die Blutbahn oder über den Magen-Darm-Trakt in den Körper gebracht und löst eine symptomfreie bzw. -arme Erstinfektion aus. Die hier-

bei gebildeten Gedächtniszellen sorgen im Ernstfall (der Sekundärinfektion mit einem hochinfektösen Erreger) für eine massive Abwehrreaktion in kürzester Zeit. Über diese aktive Immunisierung können wir uns – in gewissem Umfang – vor zahlreichen Krankheiten schützen. Antikörper spielen auch eine mitunter lebenswichtige Rolle bei der passiven Immunisierung. »Antiseren«, die beispielsweise nach dem Biss einer giftigen Schlange gespritzt werden, sind nichts anderes als ein konzentriertes Gemisch von Antikörpern gegen das spezifische Toxin!

8.4.4 Psychoneuroimmunologie

Lange Zeit galt das Immunsystem als ein weitgehend autonom agierender Komplex von Zellen und löslichen Stoffen, die der Abwehr von körperfremdem Material dienen. Genährt wurde die Überzeugung durch die tagtägliche Beobachtung von Immunologen und Mikrobiologen, dass

Studienbox

Ein Brausebonbon stärkt das Immunsystem

Um den Nachweis zu erbringen, dass auch der Mensch Immunreaktionen lernen kann, führten Buske-Kirschbaum, Kirschbaum, Stierle, Lehnert und Hellhammer (1992) folgenden Versuch durch: Sie gaben gesunden jungen Erwachsenen an fünf aufeinander folgenden Tagen ein Brausebonbon, das diese zwischen den angefeuchteten Lippen halten mussten (neutraler Stimulus, NS). Zeitgleich wurde ihnen eine geringe Dosis von Adrenalin unter die Haut gespritzt (unkonditionierter Reiz, US). Die Messung der natürlichen Killerzellaktivität ergab, dass die Injektion von Adrenalin zu einer verstärkten Zerstörung von Tumorzellen *in vitro* bei diesen Probanden führte. Die Paarung von Brausebonbon und Adrenalininjektion erfolgte an vier aufeinander folgenden Tagen. Am fünften Tag jedoch erhielten die Probanden zwar wiederum das Brausebonbon, allerdings wurde ihnen an diesem Tag eine neutrale Kochsalzlösung injiziert. Die natürliche Killerzellaktivität stieg wiederum an, der neutrale Reiz war zu einem konditionierten Reiz geworden. Dass es sich hierbei um eine eindeutig gelernte Reaktion handelte, belegten die verschiedenen Kontrollgruppen, die Buske-Kirschbaum et al. parallel untersuchten. Selbst in einem differenziellen Konditionierungsparadigma konnte eine erlernte Immunreaktion von dieser Arbeitsgruppe gezeigt werden. Überraschenderweise haben die Erkenntnisse aus dieser Grundlagenforschung bis heute keine Anwendung in der Klinik gefunden.

Immunreaktionen auch fern jeder Nervenzelle erfolgen. Es ist einfach, in der Kulturschale die Neutralisierung durch Antikörper zu beobachten, oder Krebszellen von Killerzellen abtöten zu lassen. Doch diese simplen Fakten sagen nichts über die komplexen Wechselwirkungen zwischen Immunsystem und ZNS aus. Seit mehr als drei Jahrzehnten akkumuliert eine mittlerweile unüberschaubare Zahl experimenteller Belege aus biomedizinischer und biopsychologischer Forschung, die eine enge Verschränkung der drei großen Kommunikationssysteme des Organismus dokumentieren (Ader, Felten & Cohen, 2001). Das Immunsystem erhält ständig Informationen und Instruktionen aus dem Gehirn und beeinflusst seinerseits Verhalten und Befinden von Tier und Mensch nachhaltig. Häufig erfolgt

dieser »cross talk« über die Botenstoffe des Hormonsystems.

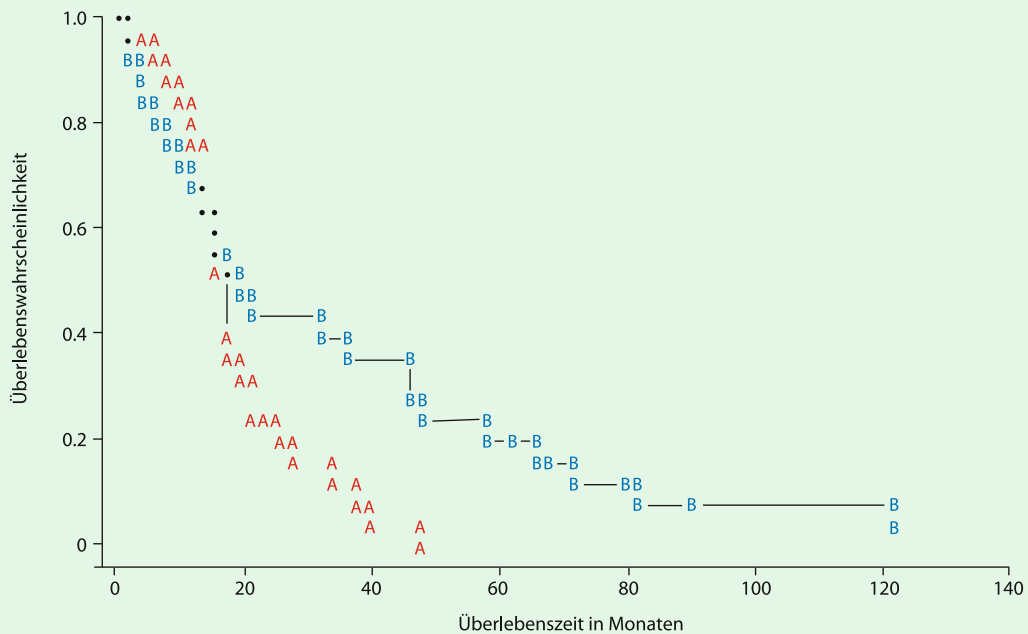
Abgesehen von schlecht dokumentierten frühen Arbeiten russischer Forschungsgruppen wurde die Psychoneuroimmunologie als experimentelle Wissenschaftsdisziplin 1975 aus der Taufe gehoben. Robert Ader und Nicolas Cohen beobachteten bei Mäusen, dass eine Immunsuppression klassisch konditioniert werden kann. Dazu paarten sie die Präsentation von gesüßtem Wasser (neutraler Reiz) mit einer Injektion der immunsuppressiven Substanz Zyklophosphamid (unkonditionierter Reiz). Bereits nach einmaliger Paarung führte die erneute Präsentation von gesüßtem Wasser zu einer deutlich geringeren Antikörperproduktion nach Injektion von Schafserythrozyten (Ader & Cohen,

Studienbox

Psychologische Gruppentherapie in der Brustkrebsnachsorge

Eigentlich wollte er nach eigenen Angaben nur den »lächerlichen Cocktail-Party-Quatsch« wissenschaftlich widerlegen. Nach Abschluss einer ersten kontrollierten Studie konnte der an der Stanford Universität arbeitende Psychiater David Spiegel seinen Daten zunächst selbst nicht glauben. Spiegel, Bloom, Kraemer und Gottheil (1989) hatten eine Gruppe von 86 Patientinnen mit metastasierendem Brustkrebs nach Operation und Bestrahlung zufällig in zwei Gruppen aufgeteilt. Die eine Gruppe

nahm einmal pro Woche über ein Jahr an einer unterstützenden Gruppentherapie mit Selbsthypnose gegen Schmerzen teil, die zweite Gruppe erhielt keine Behandlung. Beide Patientengruppen unterzogen sich weiterhin einer onkologischen Standardtherapie. Die Effektivität der Gruppentherapie konnten Spiegel et al. eindrucksvoll durch eine Verdoppelung der Überlebenszeit demonstrieren. Während die Patientinnen in der Kontrollgruppe im Mittel nur 18,9 Monate überlebten, starben die Patientinnen in der Interventionsgruppe im Mittel erst nach 36,6 Monaten (■ Abb. 8.10).



■ **Abb. 8.10.** Überlebenswahrscheinlichkeit (Kaplan-Meier Survival Plot) von Kontrollpersonen (A, n=36) und behandelten Personen (B, n=50). (Spiegel, Bloom, Kraemer & Gottheil, 1989)

1975). Dieser klassischen Studie folgten rasch vergleichbare Beobachtungen in anderen Tiermodellen zur Konditionierbarkeit von Immunreaktionen. Allerdings konnte erst im Jahre 1992 gezeigt werden, dass auch das menschliche Immunsystem konditioniert werden kann (► Kasten).

Neben vielen Studien zur Immunkonditionierung trugen zwei weitere Forschungsfelder maßgeblich zum Verständnis bei, wie Gehirn und Immunsystem interagieren. In dem einen Ansatz konnten verschiedene Arbeitsgruppen schon in den frühen 80er Jahren zeigen, dass die beiden Systeme direkt miteinander »verdrahtet« sind: Verschiedene Organe des Immunsystems (u. a. Thymus, Milz) weisen eine Innervation durch das autonome Nervensystem auf, die durch die Existenz klassischer chemischer Synapsen gekennzeichnet ist. Zahlreiche Neurotransmitter kontrollieren die Aktivität des Immunsystems: Werden diese effizienten Bahnen stimuliert oder gehemmt, erfolgen eindrucksvolle Veränderungen in unterschiedlichsten Immunparametern.

Des Weiteren belegen Stressstudien die enge Vernetzung von ZNS, endokrinem System und Immunsystem, wobei Stress sowohl akut als auch chronisch die Aktivität des Immunsystems verändern kann. So führt kurzzeitige, akute Belastung (physischer Stress, mentale Belastung) häufig zu einer Ausschwemmung von immunkompetenten Leukozyten in die Blutbahn. Somit scheint systemisch die Abwehrkraft zunächst gestärkt zu werden. Dauert der Stress jedoch an und mangelt es der Person an Kontrollierbarkeit der widrigen Umstände, werden durchweg immunsuppressive Effekte berichtet. So sinkt die Teilungsfreudigkeit von Lymphozyten nach dem Tod des Lebenspartners, es verschlechtert sich die Kontrolle über virusinfizierte Zellen bei Pflegern von Alzheimer-Patienten, es sinkt die Geschwindigkeit der Wundheilung unter monatelangem Prüfungstress. Allerdings können gezielte Interventionen auch eine verbesserte Immunfunktion bewirken, die sogar von klinischer Relevanz ist.

8.5 Gene und Verhalten

Nach der fast vollständigen Entzifferung des genetischen Kodes des Menschen im Jahr 2000 schien für Laien das Buch der Ursachen von Erleben und Verhalten geschrieben zu sein. Viele erwarteten, dass Genetiker nun endlich die Antwort auf die Frage geben könnten, welche der 20–30.000 Gene den Menschen depressiv, schizophren oder ängstlich machen. Mit der raschen Entwicklung gentechnischer Methoden wurde die Hoffnung genährt, dass diese »defekten« oder »schlechten« Erbanlagen einfach repariert oder korrigiert werden könnten. Wenngleich der therapeutische Einsatz gentechnischer Manipulationen in einigen

Fällen sicher Linderung für die Betroffenen in Zukunft bringen könnte, zeigt sich zunehmend deutlicher, wie seelische Gesundheit und Psychopathologie als Resultat einer engen Gen-Umwelt-Interaktion entstehen. Nur äußerst selten bewirkt ein einzelnes Gen allein den Ausbruch einer Krankheit. Beispiele für solche monogenetischen Ursachen finden sich bei der Mukoviszidose, Typ-1-Diabetes mellitus und der Huntington-Krankheit. Störungen des Verhaltens und Erlebens sind nach heutigem Wissen ausnahmslos multifaktorielle Phänomene. Hierbei können einzelne Gene sicher einen Beitrag zur Vulnerabilität der Person beitragen, aber erst in Interaktion mit anderen Faktoren – vornehmlich aus der Umwelt – wirken sich diese Erbfaktoren günstig oder schädlich aus.

Paradigmatisch für diese Perspektive zeigt eine Studie von Caspi et al. (2003), dass eine erhöhte Inzidenz von depressiven Episoden oder Suizidgedanken nur dann genetisch mitbedingt ist, wenn die betroffene Person sowohl eine bestimmte Erscheinungsform eines relevanten Gens besitzt *als auch* in der frühen Kindheit körperliche und/oder sexuelle Gewalt erlebt hat (► Kasten).

Auf eine ganz andere Form der Gen-Umwelt-Interaktion weisen tierexperimentelle Daten der Arbeitsgruppe um Michael Meaney von der McGill-Universität in Montreal hin. Meaney untersucht seit vielen Jahren die biologischen und psychologischen Auswirkungen von mütterlichem Pflegeverhalten und Stress in den ersten Lebenstagen auf die körperliche und psychische Entwicklung. Er konnte wiederholt zeigen, dass Ratten, die in ihren ersten drei Lebenswochen täglich für nur 3–15 Minuten von ihren Müttern getrennt wurden (»handling«), im weiteren Verlauf ihres Lebens ganz anders auf Stress reagieren als Tiere, die ungestört aufwuchsen. Diese Tiere sind im weiteren Lebenslauf deutlich stressresistenter und gesünder als die unbehandelten Tiere. Werden die Jungtiere jedoch nicht 3–15 Minuten, sondern 3–6 Stunden von ihren Müttern entfernt (bei gleicher Wärme- und Nahrungszufuhr!), so entwickeln sie eine große Stressvulnerabilität mit übersteigter HPA-Reaktivität und größerer Krankheitsanfälligkeit (Francis & Meaney, 1999). Wodurch werden aus diesen Jungtieren entweder stressanfällige oder stressresistente Individuen? Es ist das mütterliche Pflegeverhalten. Werden die Tiere nur kurz von der Mutter entfernt (<15 Minuten), so reagiert die Mutter auf das zurückgekehrte Tier mit deutlich mehr positivem physischen Kontakt (Lecken und Putzen). Dieses Pflegeverhalten führt bei diesen Jungtieren zu zahlreichen Veränderungen in verschiedenen Neurotransmittersystemen, welche zusammengefasst einen stressprotektiven Effekt besitzen. Rattenmütter lassen sich grob in zwei Kategorien einteilen: solche, die ein intensives Pflegeverhalten (verstärktes Lecken und Putzen der Jungen) zeigen und andere, die eher wenig physischen Kontakt ge-

Studienbox

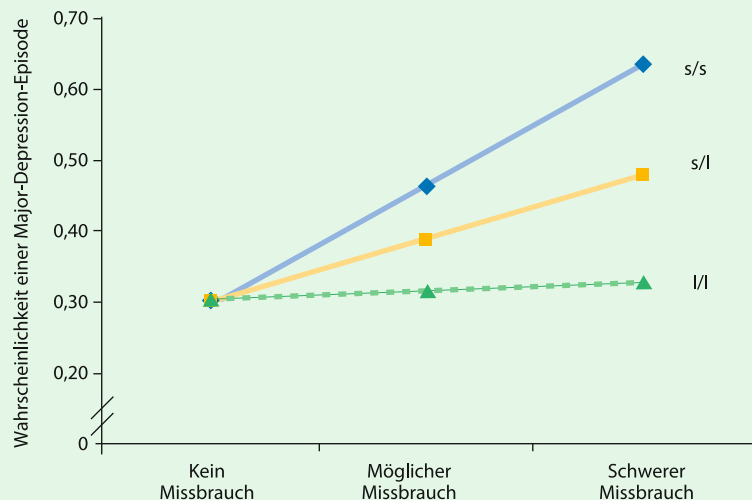
Psychopathologie als Ergebnis von Gen-Umwelt-Interaktionen

Caspi et al. (2003) werteten Daten aus einer prospektiven Längsschnittstudie aus, die 1972 in dem kleinen neuseeländischen Städtchen Dunedin ihren Anfang nahm. Damals wurden 1037 Babys in ein Forschungsprojekt der Universität von Otago aufgenommen, welches die Entwicklung und Gesundheit des Menschen detailliert erforschen soll. In der letzten Untersuchungswelle 1998–99 konnten 96% der ursprünglichen Kohorte 26 Jahre nach ihrer Geburt erneut untersucht werden. Es zeigte sich, dass ein für die Wirkung des Neurotransmitters Serotonin wichtiges Gen nur in enger Interaktion mit frühkindlichen Erlebnissen die Entwicklung von Psychopathologie im Erwachsenenalter bestimmt. Das hier untersuchte Gen, das festlegt, wie viele Serotonintransportermoleküle im Gehirn produziert werden und wie effektiv Serotonin aus dem synaptischen Spalt wieder in die präsynaptische Endigung aufgenommen wird, existiert in mindestens drei

verschiedenen Varianten (oder Polymorphismen). So können wir von unseren Eltern kein, ein oder zwei Kopien der sog. kurzen Allelform geerbt haben. Der Genotyp wird entsprechend mit I/I, s/I, oder s/s bezeichnet.

Personen mit zwei Kopien der kurzen Allelform waren nach Caspi et al. wesentlich häufiger von Depression und Suizidgedanken betroffen, wenn sie in ihrer Kindheit Missbrauch erlebt hatten, als die Träger des s/I- oder I/I-Genotyps (Abb. 8.11). Besonders bemerkenswert ist jedoch zum einen die Beobachtung, dass Personen mit zwei Kopien der Langform (I/I) völlig unabhängig von ihrer Missbrauchsgeschichte eher gering gefährdet waren. Zum zweiten sticht heraus, dass der 5-HTTLPR Genotyp völlig irrelevant war, wenn die Kinder behütet und ohne bedeutsame Gewalterfahrung aufwuchsen. Obgleich die Ergebnisse der Studie von Caspi et al. (2003) in anderen Populationen zunächst nicht repliziert werden konnten, haben sie die Aufmerksamkeit auf die große Bedeutung von Gen-Umwelt-Interaktionen für die psychische Entwicklung gelenkt.

Abb. 8.11. Auswirkung von frühkindlichem Missbrauch auf Depressionen in Abhängigkeit vom 5-HTTLPR-Genotyp. (Aus Caspi et al. 2003)



ben. Interessanterweise wird die Eigenschaft, die Nachkommen mit mehr oder weniger Pflegeverhalten zu versorgen, von der Mutter auf die Töchter vererbt.

Wie Meaney's Arbeitsgruppe herausfand, verändert das Pflegeverhalten der Mütter ein Gen, das eng mit der biologischen Stressantwort verbunden ist (Weaver et al. 2004). Innerhalb der ersten Lebenswoche führt intensives Pflegeverhalten zu einer verstärkten Methylierung der DNA in der Promotorregion des Glukokortikoidrezeptors. Diese vergleichsweise kleine genetische Veränderung durch das mütterliche Verhalten determiniert die Anfälligkeit für

Stress im weiteren Verlauf des Lebens der jungen Ratte. Diese erstmalige Demonstration eines sog. epigenetischen Effekts von Verhalten wird sicher eine Vielzahl von Untersuchungen anregen, in denen direkte Auswirkungen von Umweltfaktoren (z. B. Verhalten) auf unsere Gene aufgezeigt werden. Wenn diese im Tierexperiment gewonnenen Erkenntnisse auch für den Menschen Gültigkeit besitzen, sind wir nicht wehrlos unserem Erbgut ausgeliefert. Erst in der Interaktion mit günstigen oder ungünstigen Umweltbedingungen scheint sich unser Phänotyp vor dem erbten genetischen Hintergrund zu entwickeln.

Fragen

1. Wie erfolgt die Kommunikation zwischen Nervenzellen?
2. Was versteht man unter Biofeedback?
3. Inwieweit können Hormone direkte Verhaltenseffekte beim Menschen haben? Bitte nennen Sie ein Beispiel.
4. Was versteht man unter der zweiten Abwehrreihe des Immunsystems?
5. Kennen Sie einen Nachweis für die Wirksamkeit psychotherapeutischer Intervention auf das Immunsystem?

Prüfen Sie Ihr Wissen

- Abschn. 8.1.3
- Kasten »Biofeedback«, S. 204
- Kasten »Trier Social Stress Test«, S. 212 und »Oxytozin«, S. 209–211
- Abschn. 8.4.2
- Kasten »Psychologische Gruppentherapie in der Brustkrebsnachsorge«, S. 218

Literatur

Weiterführende Literatur

Ein ausführlicher Überblick über die einzelnen physiologischen Teilsysteme des Menschen und ihre Bedeutung für klinisch-psychologische Problembereiche findet sich bei Birbaumer und Schmidt (2006). Der didaktisch hervorragende »Klassiker« zur Biologischen Psychologie vermittelt einen leichten Einstieg in die biologischen Grundlagen.

- Ader, R. & Cohen, N. (1975). Behaviorally conditioned immunosuppression. *Psychosomatic Medicine*, 37, 333–340.
- Ader, R., Felten, D.L. & Cohen, N. (2001). *Psychoneuroimmunology* (3rd ed.). London: Academic Press.
- Bierhaus, A., Wolf, J., Andrassy, M., Rohleder, N., Humpert, P.M., Petrov, D. et al. (2003). A mechanism converting psychosocial stress into mononuclear cell activation. *Proceedings of the National Academy of Sciences USA*, 100, 1920–1925.
- Birbaumer, N. & Schmidt, R.F. (2006). *Biologische Psychologie* (6. Aufl.). Berlin: Springer.
- Born, J., Lange, T., Kern, W., McGregor, G.P., Bickel, U. & Fehm, H.L. (2002). Sniffing neuropeptides: a transnasal approach to the human brain. *Nature Neuroscience*, 5, 514–516.
- Bowlby, J. (1969). *Attachment and loss: Vol. 1 Attachment*. New York: Basic Books.
- Buske-Kirschbaum, A., Kirschbaum, C., Stierle, H., Lehnert, H. & Hellhammer, D.H. (1992). Classical conditioning of natural killer cell activity (NKCA). in humans. *Psychosomatic Medicine*, 54, 123–132.
- Carter, C.S. (1998). Neuroendocrine perspectives on social attachment and love. *Psychoneuroendocrinology*, 23, 779–818.
- Caspi, A., Sugden, K., Moffitt, T.E., Taylor, A., Craig, I.W., Harrington, H. et al. (2003). Influence of life stress on depression: moderation by a polymorphism in the 5-HTT gene. *Science*, 301, 386–389.
- de Kloet, E.R., Joels, M. & Holsboer, F. (2005). Stress and the brain: from adaptation to disease. *Nature Reviews Neuroscience*, 6, 463–475.
- Dickerson, S.S. & Kemeny, M.E. (2004). Acute stressors and cortisol responses: a theoretical integration and synthesis of laboratory research. *Psychological Bulletin*, 130, 355–391.
- Ehlert, U., Gaab, J. & Heinrichs, M. (2001). Psychoneuroendocrinological contributions to the etiology of depression, posttraumatic stress disorder, and stress-related bodily disorders: The role of the hypothalamus-pituitary-adrenal axis. *Biological Psychology*, 57, 141–152.
- Francis, D., Diorio, J., Liu, D. & Meaney, M.J. (1999). Nongenomic transmission across generations of maternal behavior and stress responses in the rat. *Science*, 286, 1155–1158.
- Heinrichs, M., Baumgartner, T., Kirschbaum, C. & Ehlert, U. (2003). Social support and oxytocin interact to suppress cortisol and subjective responses to psychosocial stress. *Biological Psychiatry*, 54, 1389–1398.
- Heinrichs, M. & Domes, G. (2008). Neuropeptides and social behavior: Effects of oxytocin and vasopressin in humans. *Progress in Brain Research*, 170, 337–350.
- Heinrichs, M. & Kaiser, J. (2003). Messmethoden der Verhaltensmedizin – Diagnostik und Evaluation anhand psychologischer und biologischer Parameter. In U. Ehlert (Hrsg.), *Verhaltensmedizin* (S. 133–164). Berlin: Springer.
- Heinrichs, M., Neumann, I. & Ehlert, U. (2002). Lactation and stress: Protective effects of breast-feeding in humans. *Stress*, 5, 195–203.
- Heinrichs, M., von Dawans, B. & Domes, G. (2009). Oxytocin, vasopressin, and human social behavior. *Frontiers in Neuroendocrinology*, 30, 548–557.
- Insel, T.R. & Young, L.J. (2001). The neurobiology of attachment. *Nature Review Neuroscience*, 2, 129–36.
- Kirschbaum, C. & Hellhammer, D.H. (1989). Salivary cortisol in psychobiological research: an overview. *Neuropsychobiology*, 22, 150–169.
- Kirschbaum, C. & Hellhammer, D.H. (1999). Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrindenachse. In C. Kirschbaum & D.H. Hellhammer (Hrsg.), *Enzyklopädie der Psychologie: Psychoendokrinologie und Psychoimmunologie* (S. 79–140). Göttingen: Hogrefe.
- Kirschbaum, C., Pirke, K.M. & Hellhammer, D.H. (1993). The »Trier Social Stress Test« – a tool for investigating psychobiological stress responses in a laboratory setting. *Neuropsychobiology*, 28, 76–81.
- Kosfeld, M., Heinrichs, M., Zak, P., Fischbacher, U. & Fehr, E. (2005). Oxytocin increases trust in humans. *Nature*, 435, 673–676.
- McEwen, B. (1998). Protective and damaging effects of stress mediators. *New England Journal of Medicine*, 338, 171–179.
- Spiegel, D., Bloom, J.R., Kraemer, H.C. & Gottheil, E. (1989). Effect of psychosocial treatment on survival of patients with metastatic breast cancer. *Lancet*, 8668, 888–891.
- Weaver, I.C.G., Cervoni, N., Champagne, F.A., Alessio, A.C.D., Sharma, S., Seckl, J.R. et al. (2004). Epigenetic programming by maternal behavior. *Nature Neuroscience*, 7, 847–854.
- Windle, R.J., Shanks, N., Lightman, S.L. & Ingram, C.D. (1997). Central oxytocin administration reduces stress-induced corticosterone release and anxiety behavior in rats. *Endocrinology*, 138, 2829–2834.