

Die neurobiologische Verankerung von Erfahrungen und ihre Auswirkungen auf das spätere Verhalten

Prof. Dr. Gerald Hüther

Leiter des Neurobiologischen Labors der Psychiatrischen Klinik der Universität Göttingen

Vortrag am 24. April 2001 bei den 51. Lindauer Psychotherapiewochen (www.lptw.de)

1. Einleitung

Die das Denken, Fühlen und Handeln des Menschen bestimmenden neuronalen Verschaltungsmuster und synaptischen Verbindungen sind weitaus plastischer als man lange Zeit angenommen hatte. Die initial angelegten, zunächst noch streng genetisch determinierten Verschaltungen werden im Verlauf der weiteren Entwicklung in Abhängigkeit von der Art ihrer Nutzung weiterentwickelt, überformt und umgebaut ("experience-dependent plasticity").

Der beim Menschen wichtigste und hinsichtlich seiner Bedeutung für die Nutzung der im Gehirn angelegten neuronalen Netzwerke und synaptischen Verschaltungen am nachhaltigsten wirksame Einfluss ist besonders schlecht operationalisierbar. Er lässt sich am Zutreffendsten mit dem Begriff "Erfahrung" umschreiben. Gemeint ist damit das im Gedächtnis eines Individuums verankerte Wissen über die in seinem bisherigen Leben entweder besonders erfolgreich oder besonders erfolglos eingesetzten, in dieser Weise immer wieder bestätigt gefundenen und deshalb auch für die Lösung zukünftiger Probleme als entweder besonders geeignet bzw. ungeeignet bewerteter Strategien des Denkens und Handelns. Solche Erfahrungen sind immer das Resultat der subjektiven Bewertung der eigenen Reaktionen auf eine wahrgenommene und als bedeutend eingeschätzte Veränderungen der Außenwelt. Sie unterscheiden sich darin von allen (passiven) Erlebnissen und (passiv) übernommenen Kenntnissen und Fertigkeiten, denen kein oder noch kein Bedeutungsgehalt für die eigene Lebensbewältigung beigemessen wird.

Aufgrund der normalerweise bereits während der frühkindlichen Entwicklung stattfindenden und im späteren Leben aktiv vollzogenen Einbettung des Menschen in ein immer komplexer werdendes soziales Beziehungsgefüge, sind die wichtigsten Erfahrungen, die ein Mensch im Lauf seines Lebens machen kann, psychosozialer Natur.

2. Angeborene Erfahrungen

Deutlich stärker als beim Menschen wird das Verhalten von Tieren von genetisch determinierten neuronalen Verschaltungen in Form artspezifischer Verhaltensprogramme gesteuert, die durch angeborene Auslösemechanismen aktiviert werden. Die für diese instinktiven Verhaltensweisen verantwortlichen genetischen Programme lassen sich in einem erweiterten Sinn als im Laufe der Entwicklungsgeschichte einer Spezies gemachte "artspezifische Erfahrungen" auffassen. Diese, nicht von einem Individuum, sondern von all seinen Vorfahren in Form eines Reproduktionsvorteils erlebte Zweckmäßigkeit bestimmter Verhaltensreaktionen wurde im Verlauf der Artentwicklung durch die bevorzugte Weitergabe der diesen Verhaltensreaktionen zugrundeliegenden genetischen Programme im "genetischen Gedächtnis" der betreffenden Art, ihrem Genpool, festgehalten.

Die Auswahl und die Verankerung besonders geeigneter genetischer Programme in diesem artspezifischen Genpool erfolgte jedoch nicht nur durch den seit Darwin

"survival of the fittest" genannten Selektionsprozess, sondern auch durch einen zweiten, ebenfalls von Darwin erkannten, bisher aber nur unzureichend beachteten evolutionären Auswahlmechanismus, die so genannte "sexuelle Selektion" (Huether, 1998).

Die gezielte Auswahl eines ganz bestimmten, aufgrund bestimmter Merkmale besonders attraktiv erscheinenden, das eigene Überleben und das der Nachkommenschaft sichernden Sexualpartners besitzt bei allen sozial organisierten Tieren mit einer relativ langen Entwicklungsphase eine ganz entscheidende Bedeutung für den Fortpflanzungserfolg eines Individuums, und damit für die Weitergabe der diesen Merkmalen zugrunde liegenden Genkombinationen. Im Verlauf der Evolution gewann diese, als Partnerwahl bezeichnete Auslese immer stärker an Bedeutung. Sie führte neben der Selektion bestimmter körperlicher Merkmale vor allem zur Selektion solcher psychischer Merkmale (und der ihnen zugrunde liegenden genetischen Anlagen) die sich als besonders geeignet für die erfolgreiche Aufzucht der Nachkommen erwiesen.

Die Maßstäbe zur Auswahl eines geeigneten Fortpflanzungspartners wurden (und werden) beim Menschen in viel stärkerem Maß als bei Tieren durch individuell (zumeist während der frühen Individualentwicklung gemachte) Erfahrungen bestimmt. (Laland, 1994).

Die Auswahl eines, für die Umsetzung dieser Erfahrungen besonders geeignet erscheinenden Reproduktionspartners hatte zwangsläufig zur Folge, dass auch die entsprechenden genetischen Anlagen beider Eltern im Genpool zunächst bestimmter Familienverbände stabilisiert und durch sexuelle Vermischung schließlich auch im Genpool von Sippen, Clans, Stämmen und Rassen verankert wurden.

Die mit der fortschreitenden Sozialisierung einhergehende Herausbildung fester Familienverbände bildete nicht nur eine entscheidende Voraussetzung für die effiziente Abschirmung der Nachkommenschaft gegenüber allen, die Ausreifung des Gehirns dieser Nachkommen störenden Einflüssen aus der Außenwelt. Sie ermöglichte auch eine weitgehende, soziale Determination ihrer Entwicklungsbedingungen innerhalb des jeweiligen Familien- und Sippenverbandes. Erst so konnte ein bereits während der gesamten Evolution der Wirbeltiere vorhandener Selektionsdruck, der eine weniger strenge genetische Determination der im Gehirn angelegten neuronalen Verschaltungen im Genom verankerte, während der Menschwerdung voll wirksam werden.

Diese allmähliche Relaxation der ursprünglich noch sehr starren neuronalen Verschaltungsmuster im ZNS und der von ihnen gesteuerten Verhaltensprogramme ermöglichte eine immer weiterreichende und nachhaltigere Aus- und Überformung der initial angelegten, genetisch determinierten, neuronalen Verschaltungen und damit die strukturelle Verankerung der im Lauf des Lebens von einem Menschen gemachten Erfahrungen.

3. Erworbene Erfahrungen

3.1. Allgemeine systemtheoretische Überlegungen

Die Offenheit aller lebenden Systeme macht ihre innere Ordnung störanfällig für Änderungen ihrer Außenwelt. Solche Veränderungen führen jedoch normalerweise nicht zu chaotischen Störungen ihrer bisher entwickelten inneren Struktur und Organisation.

Jedes lebende System, sei es eine Zelle, ein Organismus, ein Verein oder eine ganze Gesellschaft, verfügt über eine Reihe von Mechanismen, die dazu beitragen, Veränderungen der Außenwelt abzupuffern, abzuschwächen oder auszuweichen und die in Abhängigkeit von ihrer Nutzung immer besser ausgebaut und fortentwickelt werden.

Am besten gelingt das immer dann, wenn die Störung der Außenwelt und damit das Ausmaß der im System erzeugten Unordnung gering bleibt und geeignete Reaktionen zur Beseitigung der Störung angelegt sind und aktiviert werden können, wenn es sich also für das betreffende System um eine kontrollierbare Belastung handelt.

Die zwangsläufige Konsequenz wiederholter, kontrollierbarer Belastungen ist die Bahnung, der Ausbau, die schrittweise Verbesserung der Effizienz der zur Beseitigung der Störung (des Stressors) benutzten Mechanismen. Sie führt im Falle wiederholter gleichartiger kontrollierbarer Belastungen zur Herausbildung ganz bestimmter Spezialisierungen und endet damit, dass die betreffende Störung schließlich durch eine zur Routine gewordene Reaktion abgefangen und unwirksam gemacht werden kann.

Der Ausbau von Mechanismen, die besonders geeignet sind, eine ganz bestimmte Art von Störungen der inneren Ordnung eines lebenden Systems aus der Außenwelt zu unterdrücken, hat zur Folge, dass das betreffende System gegenüber andersartigen, bisher selten aufgetretenen Störungen anfällig wird, anfälliger als ein System, das im Verlauf seiner bisherigen Entwicklung einer Vielzahl verschiedenartiger kontrollierbarer Belastungen ausgesetzt war. Die zunehmende Spezialisierung eines Systems auf die Beseitigung ganz bestimmter Störungen schränkt zwangsläufig seine Fähigkeit ein, adäquat auf andere, bisher seltener aufgetretene Veränderungen seiner Außenwelt zu reagieren. Wenn sie eintreten, kommt es zu einer wesentlich tiefgreifenderen Störung der inneren Ordnung des Systems, die nun nur noch durch die Aktivierung unspezifischer "Notfall"-Reaktionen für eine gewisse Zeit aufrechterhalten werden kann. Kann keine geeignete Abwehrstrategie aktiviert werden, bleibt die Störung also unkontrollierbar, so kommt es zu einer zunehmenden Destabilisierung des Systems und der bisher von diesem System entwickelten Spezialisierungen. Diese Destabilisierung ist die notwendige Voraussetzung für eine Neuorganisation seiner inneren Ordnung. Gelingt dem System die Reorganisation seiner inneren Strukturen unter diesen Bedingungen nicht, so führt die zunehmende Destabilisierung schließlich zum Zerfall und zur Auflösung des betreffenden Systems. Falls diese Neuordnung jedoch gelingt, so können u. U. neuartige Strategien und Reaktionen herausgeformt werden, die dazu beitragen, die innere Ordnung des betreffenden Systems wiederherzustellen und aufrechtzuerhalten. Durch die wiederholte Aktivierung und erfolgreiche Benutzung dieser Mechanismen kommt es zur Bahnung und Festigung dieser Neuentwicklungen.

Derartige durch kontrollierbare bzw. unkontrollierbare Störungen ausgelösten adaptiven Modifikationen bzw. Reorganisationen der inneren Struktur und Organisation ermöglichen die Weiterentwicklung lebender Systeme auf allen Ebenen.

Tatsächlich handelt es sich hierbei um ein generelles Entwicklungsprinzip, das beschreibt, auf welche Weise die immer wieder auftretenden (und zumeist von einem lebenden System selbst erzeugten) Veränderungen seiner äußeren und inneren Bedingungen zu entsprechenden Veränderungen ihrer inneren Struktur und Organisation führen. Es gilt als Prinzip für jedes lebende System gleichgültig, ob es sich hierbei um eine Zelle, einen Organismus, eine Population oder eine Gesellschaft handelt. Jedes System produziert bei einer Störung seiner inneren Ordnung ein charakteristisches Muster von Signalen, das gewissermaßen eine physikalische, chemische oder sprachliche Kodierung von Art und Ausmaß der Störung darstellt. Diese zuerst von bestimmten Teilbereichen des Systems generierten, allgemeinverständlichen Signale breiten sich innerhalb des Systems aus und lösen in anderen Subsystemen ihrerseits charakteristische Veränderungen der inneren Ordnung aus. Art und Ausmaß dieser, nunmehr Signal-kodierten Veränderungen sind jedoch eindeutiger definiert und lösen spezifische Antworten aus, die im Falle kontrollierbarer Störungen zur Festigung, im Falle unkontrollierbarer Störungen zur Destabilisierung der in einzelnen Bereichen des Gesamtsystems bisher etablierten inneren Struktur und Organisation führen.

3.2. Neuronale Netzwerke, globalisierende Transmittersysteme und neuronale Plastizität

Seit Beginn der 90er Jahre zeichnet sich in der neurobiologischen Forschung und im Verständnis zentralnervöser Verarbeitungsprozesse ein Paradigmenwechsel ab. Insbesondere die Einführung und der Einsatz bildgebender Verfahren hat entscheidend dazu beigetragen, die bisher an unterschiedlichsten Modellsystemen gewonnenen Erkenntnisse über die Struktur und Funktion neuronaler Netzwerke, über die Rolle globalisierender Transmittersysteme, über die Bedeutung emotionaler Aktivierungsprozesse und über die Plastizität neuronaler Verschaltungen auch oder ganz besonders im menschlichen Gehirn zu einem Gesamtbild zusammenzufügen.

So wird die Informationsverarbeitung im ZNS heute als ein gleichzeitig seriell und parallel ablaufender Prozeß der Aktivierung bzw. Hemmung multifokaler, eng miteinander verschalteter neuronaler Netzwerke verstanden. Jedes dieser Netzwerke besitzt strukturell festgelegte Verschaltungsmuster mit anderen Netzwerken, die im Verlauf der Individualentwicklung herausgebildet und zeitlebens durch die Art ihrer Nutzung umgeformt und überformt werden ("experience-dependent plasticity").

Von besonderer Bedeutung für die Verarbeitung und Verankerung emotionaler Erfahrungen sind die Verschaltungen zwischen den für die Entstehung emotionaler Errungen zuständigen neuronalen Netzwerken in den ontogenetisch und phylogenetisch älteren limbischen Hirnregionen und den für kognitive Verarbeitungsprozesse zuständigen neocortikalen Netzwerken. Hier sind die Hirnforscher auf intensive reziproke Verschaltungen zwischen den limbischen Gebieten (cingulärer Cortex, Hypothalamus, Hippocampus und Amygdala) und einer Vielzahl anderer Hirnstrukturen (im Hirnstamm, im Striatum, im paralimbischen und neocortikalen Regionen) gestoßen (Carmichael und Price, 1995; Pandya und Yeterian, 1996). In Tierversuchen konnte gezeigt werden, daß diese komplexen Verschaltungen entscheidend an der Regulation motivationaler, affektiver und emotionaler Reaktion beteiligt sind (Rolls, 1990; Dias et al., 1996). Sie bilden offenbar auch beim Menschen das neurobiologische Substrat, das für die Integration äußerer und innerer Zustandsbilder verantwortlich ist und die gleichzeitige sensorische, cognitive und autonome Verarbeitung und Verankerung emotionaler Erfahrungen ermöglicht (Tucker et al., 1995; Damasio, 1996).

Die Aktivität und die Effizienz der in verschiedenen Bereichen des ZNS operierenden, lokalen Netzwerke wird durch "überregionale" Systeme mit weitreichenden und z. T. überlappenden Projektionen beeinflusst und aufeinander abgestimmt ("harmonisiert", vgl. Übersicht in Mesulam, 1990; Spoon, 1992). Diese Systeme unterscheiden sich – aufgrund der unterschiedlichen Reichweite ihrer Projektionen – durch das Ausmaß der von ihnen erzeugten "globalisierenden" Wirkungen sowie – aufgrund der unterschiedlichen Wirkungen der von ihnen benutzten Signalstoffe (Azetylcholin, Catecholamine, Histidin, Peptide, Serotonin) – auch hinsichtlich der von ihnen jeweils ausgelösten Effekte. Manche dieser überregionalen, harmonisierenden Transmittersysteme sind tagsüber ständig aktiv und kaum durch äußere Faktoren beeinflussbar (z. B. serotonerges System, vgl. Übersichten in Jacobs und Fornal, 1991; Jacobs und Azmitia, 1992). Andere werden erst mit der Wahrnehmung neuartiger Reize aktiviert (noradrenerges System, vgl. Übersichten in Cole und Robbins, 1992).

Neben ihrer Funktion als Modulatoren der in weit auseinanderliegenden lokalen Netzwerken generierten neuronalen Aktivität haben diese großen, globalen Transmittersysteme eine weitere trophische, stabilisierende Funktion: Die in den distalen Projektionsgebieten ausgeschütteten Transmitter stimulieren die Produktion und Freisetzung von Wachstumsfaktoren durch benachbarte Astrocyten und nachgeschaltete Nervenzellen und tragen in jeweils charakteristischer Weise zur Stabilisierung bzw. Bahnung der in den und zwischen den lokalen Netzwerken angelegten synaptischen Verschaltungen bei.

Sowohl die Ausformung der reziproken cortikolimbischen Verschaltungen als auch die die Ausreifung dieser globalisierenden Transmittersysteme ist in besonderem Maße während der frühkindlichen Entwicklung, aber wohl auch noch im erwachsenen Hirn durch verschiedene Faktoren beeinflussbar. Eine besondere Rolle spielen hierbei psychosoziale Belastungen, die sowohl mit einer Aktivierung emotionaler limbischer Netzwerke wie auch bestimmter globalisierender Transmittersysteme einhergehen und über die Stimulation einer neuroendokrinen Streßreaktion entscheidend an der adaptiven Modifikation und Reorganisation neuronaler Verschaltungen beteiligt sind (Huether, 1996; Huether, 1998).

3.3. Auslöser von Angst und Streß

Die stammesgeschichtlich älteren Anteile und Mechanismen der neuroendokrinen Stressreaktion des Menschen sind weitgehend mit denen aller anderen Säugetiere identisch.

Die Wahrnehmung neuartiger und durch assoziative Verarbeitung als bedrohlich eingestuft Reizkonstellationen geht mit der Generierung eines unspezifischen Aktivitätsmusters in gedächtnisspeichernden, assoziativen kortikalen und subkortikalen Strukturen einher. Eine besondere Rolle spielt hierbei der präfrontale Cortex, eine Region die insbesondere für die Interpretation sensorischer multimodaler Eingänge und für antizipatorische Phänomene verantwortlich ist. Die Aktivierung dieser assoziativen Cortexareale bewirkt die Generierung eines charakteristischen Aktivierungsmusters im limbischen System. Innerhalb des limbischen Systems ist die Amygdala von besondere Bedeutung, da hier die eingehenden Erregungsmuster

durch Aktivierung angeborener, phylogenetisch alter neuronaler Netzwerke mit einer affektiven Qualität versehen werden (Davis, 1992). Durch absteigende Projektionen insbesondere zu den noradrenergen Kerngebieten im Hirnstamm kommt es zur Aktivierung noradrenerger kortikaler, limbischer und hypothalamischer Projektionen und zur Stimulation des peripheren sympathischen und adrenomedullären Systems (Lachuer et al. 91; Zigmond et al. 1995).

Aufsteigende Fasern dieser noradrenergen Neurone verstärken die Aktivierung im Bereich der Amygdala und der hypothalamischen Kerngebiete, sowie - über Aktivierung mesokortikaler dopaminergischer Projektionen - im Bereich des präfrontalen. Auf diese Weise entsteht ein sich aufschaukelndes Erregungsmuster zwischen Cortex, limbischem System und den zentralen noradrenergen Kerngebieten, das - wenn es nicht durch andere Eingänge unterdrückt wird - zur Aktivierung der neurosekretorischen Zellen im Nucleus paraventricularis und damit zur Stimulation der HPA-Achse führt (Chrousos and Gold, 1992; Cullinan et al. 1995).

Zu langanhaltenden Aktivierungen der HPA-Achse und zu langfristigen Erhöhungen zirkulierender Glucocorticoidspiegel kommt es immer dann, wenn die Streßbelastung sich als unkontrollierbar erweist, d. h. wenn keine der vorhandenen Verhaltens- (incl. Verdrängungs-) Strategien auch nur ansatzweise geeignet ist, das ursprüngliche Gleichgewicht wiederherzustellen.

Bei Versuchstieren beobachtet man unter diesen Bedingungen ein Phänomen, das "behavioural inhibition" genannt wird. Die wiederholte Konfrontation mit verschiedenen unkontrollierbaren Stressoren führt zu einem Zustand von "learned helplessness" und dient als Tiermodell für depressive Erkrankungen (Katz et al., 1981).

Gegenüber diesen unkontrollierbaren Stressbelastungen zeichnen sich kontrollierbare Belastungen dadurch aus, daß zwar Verhaltens- (incl. Verdrängungs-) Strategien zur Vermeidung oder Beseitigung des Stressors verfügbar sind, die Effizienz der vorhandenen Kompensations- und Regelmechanismen jedoch (noch) nicht ausreicht, um die Aktivierung einer neuroendokrinen Stressreaktion zu verhindern. Unter diesen Bedingungen kommt es zu einer präferentiellen Aktivierung des zentralen noradrenergen und des peripheren SAM-Systems und (wenn überhaupt) nur zu einer kurzzeitigen Stimulation der HPA-Achse (Huether, 1996; Huether et al. 1996).

Vieles spricht dafür, dass die an Versuchstieren gewonnenen Vorstellungen über die Mechanismen der zentralnervösen Aktivierung der neuroendokrinen Stressantwort in ihren Grundzügen auch für den Menschen gelten. Die Besonderheiten der Stressreaktion beim Menschen ergeben sich aus der enormen Ausdehnung des assoziativen Cortex und der daraus resultierenden Fähigkeit zur langfristigen Speicherung äußerst komplexer Gedächtnisinhalte, zur Bewertung und Kontrolle von Emotionen und zur Steuerung situationsgerechten Verhaltens. Wichtige, die Stressantwort bestimmende Faktoren, die von der tierexperimentellen Stressforschung erst in den letzten Jahren erkannt wurden, etwa die Bedeutung der Vorerfahrung eines Individuums mit einem bestimmten Stressor, das Ausmaß der von einem Individuum empfundenen Kontrollierbarkeit eines Stressors, oder der Einfluss von sozialen Faktoren ("social support", "social status") auf die Stressantwort spielen beim Menschen eine weitaus größere Rolle als bei Versuchstieren und sind entscheidend für die enorme interindividuelle Varianz seiner Stressantwort.

Eine Frage, mit der sich die experimentelle Stressforschung bisher kaum beschäftigt hat, ist die nach den normalen Auslösern und der Häufigkeit der Aktivierung der Stressreaktion unter den jeweiligen, artspezifischen Lebensbedingungen. Bei allen sozial organisierten Säugetieren und insbesondere beim Menschen ist psychosozialer Konflikt die wichtigste und häufigste Ursache für die Aktivierung der Stressreaktion. Vor allem unkontrollierbarer Stress spielt im Leben des Menschen eine besondere Rolle. Besonders exponiert sind Individuen mit einem unzureichend entwickelten Repertoire an sozialen Verhaltens-(Coping-)Strategien. Aber auch rasche, unerwartete Veränderungen des sozialen Rahmens, für den erfolgreiche Coping-Strategien entwickelt wurden, etwa Veränderungen des sozialen Beziehungsgefüges durch Verlust eines Partners oder durch einen raschen Wandel kultureller und sozialer Normen sind Ursachen für unkontrollierbare Belastungen der betroffenen Personen.

Eine weitere häufige Ursache für unkontrollierbaren Stress ist die Unerreichbarkeit von vorgestellten Zielen und die Unerfüllbarkeit von als zwingend empfundenen Bedürfnissen

und Wünschen innerhalb des gegebenen soziokulturellen Kontexts. Ebenso wie ein Defizit an relevanter Information die Ursache für inadäquates Verhalten und damit psychosozialen Stress darstellt, kann auch ein Informationsüberschuss zu Handlungsunfähigkeit und damit einhergehenden unkontrollierbaren Stressbelastungen führen, weil es nicht gelingt, die vorhandenen Informationen hinsichtlich ihrer aktuellen Relevanz zu klassifizieren. Schließlich ist nur der Mensch aufgrund seiner assoziativen Fähigkeiten in der Lage, sich ein Szenario vorzustellen, das eine Stressbelastung nicht nur beinhaltet, sondern die entsprechende neuroendokrine Reaktion tatsächlich auslöst. Da das furchterregende Szenario nur in der Vorstellungswelt existiert, ist keine adäquate Reaktion möglich und eine unkontrollierbare Stressreaktion unausweichlich.

3.4. Folgen von Angst und Stress

Der Nachweis von Kortikoidrezeptoren im Gehirn hat den Blick für ein Phänomen geschärft, das bisher in der Stressforschung kaum beachtet wurde: Das Gehirn ist nicht nur der Ausgangspunkt, sondern auch das wichtigste Zielorgan der Stressreaktion.

Mit der schrittweisen Aufklärung der an der Auslösung der neuroendokrinen Stressreaktion beteiligten Mechanismen ist darüber hinaus deutlich geworden, dass die durch einen Stressor im ZNS ausgelösten Reaktionen (z.B. verstärkte Katecholaminausschüttung im Zuge der Aktivierung noradrenerger Kerngebiete, vermehrte Ausschüttung von CRF und Vasopressin durch intra- und extrahypothalamische Axone, Stimulation der Endorphinausschüttung z. B. durch ACTH produzierende Zellen der Adenohypophyse) in der Lage sind, die im Verlauf der Stressreaktion ablaufenden zentralnervösen Verarbeitungsprozesse auf vielfältige Weise zu beeinflussen.

Auch die stressinduzierte Stimulation des sympathischen Nervensystems und der Ausschüttung von Noradrenalin und Adrenalin aus dem Nebennierenmark hat eine ganze Reihe direkter und indirekter Effekte auf das ZNS (Gold and McCarty, 1995). Sie reichen von Änderungen der Hirndurchblutung über die vermehrte Bereitstellung von Substraten für den Energiestoffwechsel bis hin zu Änderungen der Verfügbarkeit von Vorstufen für die Katecholamin- und Serotoninsynthese.

Durch ansteigende Spiegel zirkulierender Glukokortikoide kommt es nicht nur zu einer direkten Aktivierung von Glukokortikoidrezeptoren im ZNS mit weitreichenden und oft langfristigen Konsequenzen für die Funktion der betreffenden Nerven- und Gliazellen (Duman, 1995; Joels and DeKloet, 1992; McEwen et al., 1993). Auch indirekte, Glukokortikoid-vermittelte periphere Effekte (Abfall der Sexualhormonspiegel, Suppression der Synthese und Ausschüttung von Mediatoren der intrazellulären Kommunikation wie Prostaglandine und Zytokine, Änderungen der Substratversorgung etc.) können zu langfristigen Veränderungen der Struktur und Funktion neuronaler Verschaltungen im ZNS führen (McEwen und Sapolsky, 1995).

Welche dieser Mechanismen im Zuge einer Streßbelastung aktiviert und welche langfristigen Veränderungen dadurch ausgelöst werden, hängt von der Art der Belastung ab, der sich eine bestimmte Person ausgesetzt sieht, also von der individuellen Bewertung der Kontrollierbarkeit des Stressors. Zu einer kontrollierbaren Stressreaktion kommt es immer dann, wenn die bisher angelegten Verschaltungen zwar prinzipiell zur Beseitigung der Störung geeignet, aber einfach noch nicht effizient genug sind, um diese vollständig und gewissermaßen routinemäßig zu beantworten. Eine derartige Stress-Belastung ist besser mit dem Begriff "Herausforderung" zu beschreiben.

Sie beginnt, wie jede Reaktion auf einen psychischen Stressor, mit einer unspezifischen Aktivierung kortikaler und limbischer Hirnstrukturen, die zur Stimulation des zentralen und peripheren noradrenergen Systems führt ("arousal").

Sobald im Zuge dieser unspezifischen Aktivierung eine Möglichkeit zur Lösung der betreffenden Anforderung gefunden wird, so kommt es mit der Aktivierung der an dieser Verhaltensreaktion beteiligten neuronalen Verschaltungen zum Erlöschen der initialen unspezifischen Aktivierung. Vor allem die verstärkte Ausschüttung von Noradrenalin in den initial aktivierten kortikalen und limbischen Hirnregionen führt zu einer ganzen Reihe von funktionellen und metabolischen Veränderungen in Nerven- und Gliazellen, die direkt oder indirekt dazu beitragen, dass es

zu einer Stabilisierung und einer Verbesserung der Effizienz der in die Antwort involvierten neuronalen Verschaltungen kommt (Boyeson and Krobert, 1992; Cole and Robbins, 1992; Stone et al., 1992). Wiederholt auftretende, kontrollierbare psychosoziale Belastungen (oder besser: Herausforderungen) führen so zu einer sukzessiven Stabilisierung, Bahnung und verbesserten Effizienz der in die Antwort involvierten neuronalen Netzwerke und Verschaltungen. Dieser zentralnervöse Anpassungsprozeß ist in gewisser Weise vergleichbar mit peripheren Anpassungen an physische Stressoren, etwa der durch Kältebelastung induzierten Verdichtung des Haarkleides. Sehr komplexe, verschiedenartige und vielseitige kontrollierbare Belastungen sind offenbar notwendig, um die individuellen genetischen Möglichkeiten zur Strukturierung eines entsprechend komplexen Gehirns nutzen zu können.

Wenn eine Belastung auftritt, für die eine Person keine Möglichkeit einer Lösung durch ihr eigenes Handeln sieht, an der sie mit all ihren bisher erworbenen Reaktionen und Strategien scheitert, so kommt es zu einer sog. "unkontrollierbaren Stressreaktion". Sie ist durch eine langanhaltende Aktivierung kortikaler und limbischer Strukturen sowie des zentralen und peripheren noradrenergen Systems gekennzeichnet, die sich wechselseitig so weit aufschauelt, dass es schließlich auch zur Aktivierung des HPA-Systems mit einer massiven und lang anhaltenden Stimulation der Cortisolausschüttung durch die Nebennierenrinde kommt. Solche unkontrollierbaren Belastungen haben andere, weitreichendere Konsequenzen auf die im Gehirn angelegten Verschaltungen als die soeben beschriebenen kontrollierbaren Stressreaktionen.

Beobachtungen an Versuchstieren deuten darauf hin, dass vor allem die aus unkontrollierbaren Belastungen resultierenden massiven und langanhaltenden Erhöhungen der Glucocorticoid-Spiegel zur Destabilisierung der bereits angelegten synaptischen Verbindungen und neuronalen Netzwerke führt (Uno et al., 1989; Sapolsky, 1990; Fuchs et al., 1995).

Im Zuge unkontrollierbarer Belastungen wird die Noradrenalinausschüttung vermindert (Tsuda and Tanaka, 1985), der cerebrale Energieumsatz gehemmt (Bryan and Lehmann, 1988) und die Bildung neurotropher Faktoren unterdrückt (Smith et al., 1995). Halten derartige Belastungen länger an, so kann es sogar zur Degeneration noradrenerger Axone im Kortex (Nakamura et al., 1991) und zum Absterben von Pyramidenzellen im Hippokampus (Sapolsky, et al., 1985) kommen. Verhaltensbiologische Untersuchungen zeigen in diesem Zusammenhang einen sehr interessanten Effekt: Hohe Spiegel von Glucokortikoiden, wie sie physiologischerweise bei unkontrollierbaren Streß erreicht werden, fördern die Auslöschung von erlernten Verhaltensreaktionen und führen zur Elimination vor allem solcher Verhaltensweisen, die für eine erfolgreiche Beendigung des Stress-Reaktionsprozesses ungeeignet sind (van Wimersma-Greidanus and Rigter, 1989).

Die Aneignung neuer Bewertungs- und Bewältigungsstrategien, grundlegende Veränderungen im Denken, Fühlen und Handeln werden durch die vorangehende Destabilisierung und Auslöschung unbrauchbar gewordener Muster erst ermöglicht. Es ist in diesem Zusammenhang bezeichnend, dass vor allem Umbruchphasen wie die Pubertät, die zu psychosozialen Neuorientierungen zwingen, besonders häufig mit langanhaltenden, unkontrollierbaren psychischen Belastungen einhergehen.

Damit tragen beide Arten von Stressreaktionen, also die kontrollierbaren Herausforderungen wie auch die unkontrollierbaren Belastungen, in jeweils spezifischer Art und Weise, zur Strukturierung des Gehirns, d. h. zur Selbstorganisation neuronaler Verschaltungsmuster im Rahmen der jeweils vorgefundenen äußeren, psychosozialen Bedingungen bei: Herausforderungen stimulieren die Spezialisierung und verbessern die Effizienz bereits bestehender Verschaltungen.

Sie sind damit wesentlich an der Weiterentwicklung und Ausprägung bestimmter Persönlichkeitsmerkmale beteiligt. Schwere, unkontrollierbare Belastungen ermöglichen durch die Destabilisierung einmal entwickelter, aber unbrauchbar gewordener Verschaltungen die Neuorientierung und Reorganisation von bisherigen Verhaltensmustern.

Die von unkontrollierbaren Belastungen getriggerten langanhaltenden neuroendokrinen Reaktionen können offenbar über die von ihnen ausgelöste Destabilisierung neuronaler

Verschaltungsmustern in limbischen und kortikalen Hirnregionen zu u. U. sehr grundsätzlichen Veränderungen des Denkens, Fühlens und Handelns einer Person führen. Das Ersetzen eines alten, unter dem Einfluss bisheriger Anforderungen stabilisierten assoziativen Verschaltungsmusters durch ein neues kann dazu führen, dass bisher unkontrollierbare psychosoziale Konflikte kontrollierbar werden. Ein derartiger Reorganisationsprozess ist jedoch immer mit dem Risiko der Entgleisung und des unkompensierbaren Verlustes bestimmter Fähigkeiten im Bereich des Denkens, Fühlens oder Handelns behaftet (Huether et al., 1999, Huether, 1997).

4. Schlussfolgerungen

Die Gefahr der Bahnung sehr einseitiger, das Denken, Fühlen und Handeln eines Menschen bestimmender neuronaler Verschaltungsmuster ist um so größer, je häufiger ganz bestimmte Strategien der Angstbewältigung von einem Menschen im Lauf seiner Entwicklung immer wieder eingesetzt und subjektiv als besonders erfolgreich bewertet werden.

Beispiele für derartige bis zur psychischen Abhängigkeit gebahnte Bewältigungsstrategien sind Karrieresucht, Erfolgssucht, Geltungssucht, Streitsucht, Prunksucht, Vergnügungs- (Ablenkungs)sucht, Spiel-(Aufregungs-)such. Häufig werden auch bestimmte, durch die Nahrungsaufnahme ausgelöste zentralnervöse Effekte zur Angstbewältigung genutzt und bis zur Abhängigkeit gebahnt (Esssucht, Magersucht). Das gleiche gilt für Drogen und Medikamente, die aufgrund ihrer anxiolytischen, sedierenden oder euphorisierenden Wirkungen zur Angstbewältigung eingesetzt werden (Medikamentensucht, Drogensucht).

5. Therapeutische Konsequenzen

Die diesen vielfältigen Abhängigkeiten jeweils zugrunde liegende strukturelle Verankerung in Form tief gebahnte assoziativer Verschaltungsmuster ist durch therapeutische Interventionen nur schwer auflösbar. Die Abhängigkeiten müssen dazu die wiederholte Erfahrung machen, dass ich ihre – zumeist aus psychosozialen Konflikten resultierenden – Ängste auch auf andere als die bisher "bewährte" Weise erfolgreich bewältigen lassen. Nur so lassen sich alternative Strategien des Denkens, Fühlens und Handelns allmählich ebenfalls strukturell verankern. Die Gefahr des automatischen Zurückgreifens auf die ursprünglichen, älteren und daher tiefer gebahnten Strategien bleibt jedoch vor allem in Zeiten psychischer Krisen ständig präsent. Eine Auflösung dieser bis zur Abhängigkeit gebahnten neuronalen Verschaltungen lässt sich wahrscheinlich erst durch die Streßreaktion erreichen. Sie geht mit einer langanhaltenden Erhöhung der Cortisolsekretion einher und führt zur Destabilisierung bereits etablierter assoziativer Verschaltungen. Schwere seelische Krisen, Verzweiflung, Ohnmacht und Hilflosigkeit bieten so eine Chance zur Reorganisation und zu einem Neuanfang.

Misslingt er oder kann er nicht rechtzeitig genug eingeleitet werden, so wächst die Gefahr der Manifestation von stressbedingten psychischen oder somatischen Erkrankungen.

Literatur

Boyeson, M.G., Krobert, K.A.: Cerebellar norepinephrine infusions facilitate recovery after sensorimotor cortex injury. *Brain Res. Bull.* 29, 435-439 (1992)

Bryan, R.M., Lehmann, R.A.W.: Cerebral glucose utilization after aversive conditioning and during conditioned fear in rat. *Brain Res.* 444, 17-24 (1988)

Carmichael S.T., Price J.L.: Limbic connections of the orbital and medial prefrontal cortex in macaque monkeys. *J. Comp. Neurol.* 363, 615-641 (1995)

Chrousos, G.P., Gold, P.W.: The concepts of stress and stress system disorders *Am. Med. Ass.* 267, 1244-1252 (1992)

Cole, B.J., Robbins, T.W.: Forebrain norepinephrine: Role in controlled information processing in the rat. *Neuropsychopharmacology* 7, 129-141 (1992)

Cullinan, W.E., Herman, J.P., Helmreich, D.L. and Watson jr, St.: A Neuroanatomy of Stress. In: M.F. Friedman, D.S. Charney, A.Y. Deutch (Eds): Neurobiological and Clinical Consequences of Stress. Lippincot-Raven, Philadelphia, New York 1995, pp 3-26

Damasio A.R.: The somatic marker hypthesis and the possible functions of the prefrontal cortex. *Philos. Trans. R. Soc. Lond. B. Biol. Sci.* 351, 1413-1420 (1996)

Davis, M.: The role of the amygdala in conditioned fear. In: Aggleton, J.P. (Ed): The Amygdala. Neurobiological Aspects of Emotion. Memory and Mental Dysfunction. Wiley Liss, New-York, 1992, pp. 255-306

Dias R., Robbins T.W., Roberts A.C.: Dissociation in prefrontal cortex of affective and attentional shifts. *Nature* 380, 69-72 (1996)

Duman, R.S.: Regulation of intracellular signal transduction and gene expression by stress. In: M.F. Friedman, D.S. Charney, A.Y. Deutch (Eds): Neurobiological and Clinical Consequences of Stress. Lippincot-Raven, Philadelphia, New York 1995, pp 27-44.

Fuchs, E., Uno, H., Flügge, G.: Chronic psychosocial stress induces morphological alterations in hippocampal pyramidal neurons of tree shrew. *Brain Res.* 673, 275-282 (1995)

Gold, P.E., and McCarty, R.C.: Stress regulation of memory processes: Role of peripheral catecholamines and glucose. In: M.F. Friedman, D.S. Charney, A.Y. Deutch (Eds): Neurobiological and Clinical Consequences of Stress. Lippincot-Raven, Philadelphia, New York 1995, pp 151-162

Huether G., Doering S., Rüger U., Rüter E., Schüssler G.: The stress-reaction process and the adaptive modification and reorganization of neuronal networks. *Psychiatry Res.* 87, 83 – 95 (1999)

Huether G.: Stress and the adaptive self-organization of neuronal connectivity during early childhood. *Int. J. Devl. Neuroscience* 16, 297-306 (1998)

Huether G: *Biologie der Angst: Wie aus Streß Gefühle werden.* Vandenhoeck & Ruprecht, Göttingen, 1997.

Huether G., Doering, S., Rüger, U., Rüter, E., Schüssler, G.: Psychische Belastungen und neuronale Plastizität: Ein erweitertes Modell des Streß-Reaktions-Prozesses als Grundlage für das Verständnis zentralnervöser Anpassungsprozesse. *Zsch. psychosom. Med.* 42 102-127 (1996).

Huether G.: The Central Adaptation Syndrome: Psychosocial stress as a trigger for adaptive modifications of brain structure and brain function. *Prog. Neurobiol.* 48 569-612 (1996).

Jacobs B.L., Azmitia E.: Structure and function of the brain serotonin system. *Physiol. Rev.* 72, 165-229 (1992)

Jacobs B.L., Fornal C.A.: Activity of brain serotonergic neurons in the behaving animal. *Pharmacol. Rev.* 43, 563-578

Joëls, M., DeKloet, E.R.: Control of neuronal excitability by corticosteroid hormones. *Trends Neurol. Sci.* 15, 25-30 (1992).

- Katz, R.J., Roth, K.A., Carrol, B.J.: Acute and chronic stress effects an open field activity in the rats. Implication for a model of depression, *Neurosci. Biobehav. Rev.* 5 247-251 (1981)
- Lachuer, J., Gaillet, S., Barbagli, B., Buda, M., Tappaz, M.: Differential early time course activation of the brain stem catecholaminergic groups in response to various stress, *Neuroendocrinology* 53, 589-596 (1991)
- Laland, K.N.: Sexual selection with a culturally transmitted mating preference. *Theoretical Population Biology* 45, 1-15 (1994)
- McEwen, B., Sapolsky, P.M. Stress and cognitive function. *Current Opinion in Neurobiol.* 5, 205-216 (1995)
- McEwen, B.S., Cameron, H., Chao., H.M, et al.: Adrenal steroids and plasticity of hippocampal neurons: Towards an understanding of underlying cellular and molecular mechanisms. *Cell. Molec. Neurobiol.* 13, 457-482 (1993).
- Mesulam M. M.: Large-scale neurocognitive networks and distributed processing for attention, language and memory. *Ann. Neurol.* 28, 597-613 (1990)
- Nakamura, S., Kitayama, I., Murase, S.: Electrophysiological evidence for axonal degeneration of locus coeruleus neurons following long-term forced running stress. *Brain Res. Bull.* 26, 759-763 (1991)
- Pandya D.N. Yeterian E.H.: Comparison of prefrontal architecture and connections. *Philos Trans R. Soc. Lond. B. Biol. Sci.* 351, 1423-1432 (1996)
- Rolls E.T.: A theory of emotion, and its application to understanding the neural basis of emotion. *Cognition & Emotion* 4, 161-190 (1990)
- Sapolsky, R.M., Krey, L., McEwen, B.S.: Prolonged glucocorticoid exposure reduces hippocampal neuron number: Implications for aging. *J. Neurosci.* 5, 1222-1227 (1985)
- Sapolsky, R.M.: Glucocorticoids, hippocampal damage and the glutamatergic synapse. *Prog. Brain Res.* 86, 13-23 (1990).
- Smith, M.A., Makino., S., Kvetnansky., R., Post, R.M. Stress and glucocorticoids affect the expression of brain-derived neurotrophic factor and neurotrophin-3 m-RNAs in the hippocampus. *J. Neurosci.* 15, 1768-1777 (1995)
- Spoont M.R.: Modulatory role of serotonin in neural information processing: implications for human psychopathology. *Psychol. Bull.* 112, 330-350 (1992)
- Stone, E.A., John, S.M., Bing, G.Y., Zhang, Y.: Studies on the cellular localization of biochemical responses to catecholamines in the brain. *Brain Res. Bull.* 29, 285-288 (1992)
- Tsuda, A., and Tanaka, M.: Differential changes in noradrenaline turnover in specific regions of rat brain produced by controllable and uncontrollable shocks. *Behav. Neurosci.* 99, 802-817 (1985).
- Tucker D.M., Luu P., Pribram K.H.: Social and emotional self-regulation. *Ann NY Acad. Sci.* 769, 213-239 (1995)
- Uno, H., Tarara, R., Else, J., Suleman, M., Sapolsky, R.: Hippocampal damage associated with prolonged and fatal stress in primates. *J. Neurosci.* 9, 1705-1711 (1989)

Van Wimersma-Greidanus, T.B., Rigter, H.: Hormonal regulation of learning.
In: Psychoendocrinology, F.R. Bush, S. Levine, (Eds) Academic Press, San Diego 1989,
pp. 271-306

Zigmond J.M., Finlay J.M. and Sved A.F.: Neurochemical Studies of Central noradrenergic
responses to acute and chronic stress: Implications for normal and abnormal behaviour.
In: M.F. Friedman, D.S. Charney, A.Y. Deutch (Eds): Neurobiological and Clinical Consequences
of Stress. Lippincot-Raven, 1995, pp 45-60

Prof. Dr. Dr. Gerald Hüther