



Psychiatrie und Psychotherapie sind (endlich) auf das Gehirn gekommen

Psychiatrische und psychotherapeutische Interventionen verändern die Gehirnstrukturen

Konrad Michel

Universitäre Psychiatrische Dienste (UPD), Universitätsklinik für Psychiatrie, Bern

Quintessenz

- Obschon Sigmund Freud vermutete, dass es in der Zukunft möglich sein werde, die organisch-biologischen Korrelate psychischer Vorgänge zu finden, ging im 20. Jahrhundert das Gehirn als Substrat psychischer Prozesse für die Psychiatrie weitgehend verloren. Man hatte schlichtweg keine Mittel zur Verfügung, mit denen sich funktionelle und morphologische Besonderheiten der meisten psychischen Störungsbilder in vivo erfassen liessen. Heute ist alles anders. In den letzten Jahrzehnten haben die Neurowissenschaften wesentliche Grundannahmen der Psychiatrie und der Psychotherapie radikal verändert. Nach anfänglicher Skepsis ist heute allgemein akzeptiert, dass alles Psychische auch biologisch ist.
- Zentral ist die Erkenntnis der Plastizität des Gehirns, die Tatsache, dass das Funktionieren des Gehirns durch ständige morphologische Umbauprozesse geprägt ist.
- Die modernen bildgebenden Verfahren haben in vielerlei Hinsicht das Verständnis psychischer Prozesse revolutioniert. So verstehen wir heute beispielsweise die – langfristigen – Auswirkungen, die frühe Einflüsse auf das sich entwickelnde Gehirn haben, oder auch das Zusammenspiel zwischen Genexpression und Umwelteinflüssen besser.
- Das Gehirn ist im wesentlichen eine Lernmaschine, und wir wissen erstaunlich viel über die biologischen Korrelate von Lernprozessen.
- Revolutionär ist auch, dass klinische Diagnosen wie etwa Angststörungen, Depressionen oder Psychosen mit typischen Veränderungen nicht nur der neuronalen Aktivitätsmuster, sondern auch der morphologischen Strukturen verbunden sind und, was für die Praxis der Psychiatrie von besonderer Bedeutung ist, dass psychiatrische Therapien messbare Veränderungen im Gehirn bewirken. Dies gilt für die Pharmakotherapie ebenso wie für die Psychotherapie.
- Damit sind die Psychiatrie und die Psychotherapie zu Fachgebieten geworden, die organisch-biologisch verankert sind. Die Zeiten sind vorbei, in denen die Psychiatrie als medizinisches Randgebiet belächelt und die Psychotherapie als empathische Plauderei abgetan werden konnte.

Summary

Psychiatry and psychotherapy have (at last) discovered the brain

- *Although Sigmund Freud expected that in future it would be possible to find the organic and biological correlates of mental processes, in the 20th century the brain as a substrate for mental processes was largely lost to psychiatry. There was simply no means available of identifying the special functional and morphological features of most mental disorders in vivo. Today all this has changed. In recent decades the neurosciences have radically altered the basic*

Einleitung

Die Neurowissenschaften haben in den letzten Jahren unser Verständnis der Biologie der Psyche revolutioniert. Das alte Bild des Zentralnervensystems als unveränderliches (und allenfalls degenerierendes und atrophierendes) Organ ist vollkommen und ersatzlos gestrichen worden. Das «neue» Gehirn befindet sich in Abhängigkeit von adaptiven Prozessen in einem ständigen Wandel (Plastizität). Wir wissen heute, dass neuronale Netze sich dauernd verändern, das heisst dass neue Verbindungen in Form von Synapsen entstehen, während alte verschwinden. Wir wissen auch, dass das Gehirn neurale Stammzellen besitzt, die laufend neue Nervenzellen produzieren (Neurogenese), welche in verschiedene Hirnstrukturen auswandern, um sich dort zu differenzieren.

Donald Hebb vermutete schon 1949, dass die Grundlage von Lernprozessen in der Bahnung der synaptischen Übertragung von Neuron zu Neuron liegt. Dabei spielt die Langzeitpotenzierung (LTP) eine zentrale Rolle. Es handelt sich um einen biochemischen Vorgang, bei dem eine spezifische Aktivierung benachbarter Synapsen die Synthese von Proteinen auslöst, welche lokal die Synapsenverbindung verstärken («neurons that fire together wire together»). Die Folge hiervon ist, dass für eine derart gebahnte neuronale Verbindung schon ein kleinerer präsynaptischer Input ein Aktionspotenzial auszulösen vermag. Neue Erfahrungen führen somit zu anhaltenden strukturellen Veränderungen in den synaptischen Verbindungen der aktivierten Schaltkreise.

Stärker benutzte Hirnareale nehmen – ähnlich der Muskulatur bei körperlichem Training – an Volumen zu. Eine solche Volumenvermehrung ist vor allem beim Hippocampus auffällig. Der Hippocampus ist diejenige Hirnregion, welche für das kontextuelle (visuell-räumliche, zeitliche, emotionale usw.) Abspeichern und Abrufen von Gedächtnisinhalten verantwortlich ist. So hat eine Meisenart, die überall Verstecke für ihre Nahrungsvorräte anlegt, im Vergleich zu Meisen, die das nicht tun, einen grösseren Hippocampus. Londoner Taxifahrer besitzen einen grösseren

assumptions of psychiatry and psychotherapy. After initial scepticism it is generally accepted nowadays that whatever is psychological is also biological.

- *Central is the discovery of the brain's plasticity – the fact that brain function is characterized by constant morphological reorganisation processes.*
- *Modern imaging techniques have revolutionized our understanding of mental processes in many ways. Thus, we now understand the – long term – effects of earlier influences on the developing brain, and also the interplay of gene expression and environmental influences.*
- *Essentially the brain is a learning machine, and we know a surprisingly much about the biological correlates of learning processes.*
- *Another revolutionary finding is that clinical diagnoses such as anxiety disorders, depression or psychotic disorders are associated with typical alterations not only of neuronal activity patterns but also of morphological structures, and – a factor of particular importance for the practice of psychiatry – that psychiatric therapies bring about measurable changes in the brain. This is true of pharmacotherapy and psychotherapy alike.*
- *Psychiatry and psychotherapy have thus become biologically-anchored specialties. The days are past when psychiatry was smiled upon as a marginal medical field and psychotherapy as empathic small talk.*

rechten Hippocampus als Londoner, die nicht Taxi fahren, und die Volumenzunahme korreliert mit der Dauer der beruflichen Tätigkeit. Musiker verfügen über grössere sensomotorische Projektionsfelder für die spezifischen motorischen Funktionen, etwa für das Geige spielen, oder auch besser ausgebildete Projektionsfelder im primären auditorischen Cortex. Aus Tierexperimenten weiss man, dass körperliche Aktivität, insbesondere wenn sich das Tier in einer interessanten Umgebung mit mehr Auslauf, mehr sozialen Interaktionen usw. («enriched environment») befindet, die Neurogenese im Hippocampus fördert.

All diese Prozesse geschehen nicht ohne Steuerung durch die DNA, das heisst durch Genexpression. Diese löst die Produktion von Proteinen aus, die ihrerseits die biochemischen Abläufe steuern und überhaupt die morphologischen Veränderungen erst ermöglichen. Gene sind sozusagen unsere Software, die sämtliche biochemischen Prozesse, seien es interne oder auf externe Bedingungen reagierende, das heisst alle adaptiven Vorgänge steuert. Für den Homo sapiens gilt ganz besonders: Das Gehirn ist ein soziales Organ – der Mensch wächst in ein komplexes soziales Beziehungsgefüge hinein. Die wichtigsten Lernprozesse, die wir durchmachen, um uns in diesem Leben zurechtzufinden, sind psychosozialer Natur.

Frühe Einflüsse stellen Weichen

Jedes Gehirn hat seine eigene individuelle Entwicklungsgeschichte. Man nimmt an, dass schon die (psychophysiologische) Verfassung der Mut-

ter (Depression, Stress) einen Einfluss auf die Entwicklung des fötalen Gehirns hat. Nach der Geburt verarbeitet das Gehirn eine riesige Menge an neuen Eindrücken und versucht, diese zu ordnen und Regeln zu erkennen. Solche Lernprozesse beschäftigen vor allem den präfrontalen Cortex (PFC), der beim Homo sapiens sapiens wesentlich grösser ist als bei anderen Säugern (29% der Gehirnmasse; im Vergleich dazu beträgt dieser Anteil bei Schimpansen 17%, bei Hunden 6,9% und bei Katzen 3,4%). Für das Erlernen der zahlreichen Aspekte des sozialen Verhaltens ist insbesondere der orbitofrontale Cortex (OFC) als Teil des PFC zuständig. Dieser entwickelt sich grösstenteils erst nach der Geburt. Eine wesentliche Aufgabe des orbitofrontalen Cortex ist die emotionale Regulierung. Speziell vom sechsten bis zum zwölften Lebensmonat entwickeln sich hier unzählige Synapsen. Wiederholte, regelhafte Erfahrungen werden als neuronale Bahnen angelegt. Dadurch bilden sich langfristige neuronale Grundstrukturen, welche durch die ersten Erfahrungen von sozialen Interaktionen geprägt sind. Es existiert somit ein neurobiologisches Korrelat der frühen Mutter-Kind-Interaktion. Im dritten Lebensjahr ist die Zahl der Synapsen am höchsten, wesentlich höher als im Erwachsenenleben, danach folgt eine Phase des massiven Zurückstutzens («pruning») und Säuberns der nichtfunktionellen synaptischen Verbindungen.

Das neurobiologische Selbst

Lerninhalte werden als neuronale Repräsentationen abgespeichert. Diese sind charakterisiert durch erinnerungsspezifische Muster von neuronalen Netzen, welche sich beim Vorgang des Erinnerns durch assoziative Prozesse reaktivieren bzw. rekonstruieren lassen. Ein einzelnes Neuron «weiss» nichts. Eine Bedeutung ergibt sich erst durch die gleichzeitige Aktivierung bzw. Deaktivierung verschiedener Neuronen.

Das Prinzip der neuronalen Repräsentationen interaktioneller Erfahrungen im Kindesalter weist eine offensichtliche Parallele zum psychoanalytischen Modell der Repräsentation eines internalisierten Objektes (z.B. der Mutter) auf. Im Lauf der Entwicklung bildet sich eine Repräsentation des Selbst und des Nicht-Selbst aus, die stark durch die frühen Erfahrungen sozialer Interaktionen geprägt ist. John Bowlby benutzte schon vor mehr als 30 Jahren den Begriff der inneren «working models», die sich im Lauf der kindlichen Entwicklung als Repräsentation der interaktionellen – und individuellen – Entwicklungsgeschichte ausbilden. Dabei spielt das in der Bindungstheorie postulierte Bindungsverhalten eine wesentliche Rolle: Sicher gebundene Kinder haben – auch im Erwachsenenleben – bessere Voraussetzungen, emotionale Impulse

steuern zu können, was neurobiologisch bedeutet, dass die Bahnen, welche das emotionale Gehirn steuern, besser ausgebildet sind.

Wir leben dauernd unsere Geschichte, ob wir wollen oder nicht. Das erwachsene Selbst ist eine Instanz, die simultan Vergangenheit, Gegenwart und Zukunft interpretiert und miteinander verbindet, meist ohne ins Bewusstsein zu gelangen – alles neurobiologische Prozesse. Erinnerungen, die für die Selbstrepräsentation wichtig sind, werden vor allem im präfrontalen Cortex abgelegt und bearbeitet. Es ist kein Zufall, dass der PFC diejenige Region ist, die in der Gehirnentwicklung am spätesten reift. Auch wenn im Erwachsenenleben die Grundstrukturen des Selbst relativ resistent gegen Veränderung sind, stellt das Selbst eine dynamische Struktur dar, die sich durch neue Erfahrungen modifizieren kann. Dies lässt sich am besten mit dem Begriff des narrativen Selbst illustrieren: Die ganz persönliche – neuronal gespeicherte – Geschichte unseres Selbst (unserer biographischen Selbstrepräsentation) wird im Lichte neuer Erfahrungen dauernd umgeschrieben – was natürlich für die therapeutische Tätigkeit von grundlegender Bedeutung ist.

Adaptive Prozesse

Lernen ist keineswegs ein bloss kognitiver Prozess. Zahlreiche kortikale und subkortikale Bereiche sind daran beteiligt. Die emotionale und motivationale Gestimmtheit spielt für Lernprozesse eine entscheidende Rolle. Zum Beispiel hilft die Aktivierung des basolateralen Kerns der Amygdala beim Anlegen von Gedächtnisinhalten im PFC und im Hippocampus. Die dopaminergen mesolimbisch-mesokortikalen Bahnen sind für die Funktion des PFC und insbesondere für die Motivation, wichtige Ziele zu verfolgen, von entscheidender Bedeutung. Das vernetzte Gehirn ist ständig damit beschäftigt, aus den lebensgeschichtlich angelegten Erfahrungen Voraussagen abzuleiten und das aktuelle Handeln zu steuern. Hierbei bildet die emotionale Gestimmtheit die Grundlage adaptiver Vorgänge – je nachdem «fühlen» wir, ob etwas gut oder nicht gut ist für uns –, Vorgänge, die grösstenteils unbewusst ablaufen. Für affektive Zustände gilt genauso: «All functions of mind reflect functions of brain» [1], das heisst, Gefühlszustände sind nur denkbar, wenn entsprechende neuronale Netze aktiviert werden.

Bei vielen psychischen Störungen spielen die Auswirkungen von Stress, insbesondere von längerdauernden Stresszuständen, eine zentrale Rolle. Im Gehirn finden sich Mineralkortikoid- und Glukokortikoidrezeptoren. Die ersteren sind von Bedeutung für die Bewertung bedrohlicher Situationen («fight-flight»-Reaktionsmuster), die letzteren für die Adaptation und das Entwickeln

und Anlegen von Verhaltensmustern zur Bewältigung neuer Situationen. Problematisch wird es, wenn unsere Bewältigungsmöglichkeiten überfordert werden und das hormonelle Stresssystem der Belastung nicht gewachsen ist. Daraus resultiert eine Überaktivität des Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrindensystems («HPA-Achse»), bedingt durch die vermehrte Produktion des Kortikotropin freisetzenden Hormons (CRH). CRH wird übermässig produziert, wenn die negative Rückkoppelung durch die Glukokortikoidrezeptoren versagt. Dies wiederum ist der Fall, wenn in einer Stresssituation weder eine Bewältigung der Bedrohung noch eine Adaptation gelingt. Typisch für das langfristig gestresste Gehirn ist die fehlende Suppression von Kortikotropin und Cortisol nach einer Verabreichung des synthetischen Glukokortikoides Dexamethason. Im «gestressten» Gehirn ist die neurale Aktivität im limbischen System, vor allem in der Amygdala, erhöht, während sie im PFC und Hippocampus reduziert ist. Wenn es ums Überleben geht, greifen wir also offenbar auf evolutionär frühe Strukturen zurück, während wir die – neueren – «Luxusaktivitäten» herunterfahren. Bei längerdauernden Stresszuständen – wie auch bei Depressionen – wird durch die erhöhte Konzentration von Stresshormonen die Rate der Synapsenneubildungen, vor allem im PFC und im Hippocampus, drastisch gesenkt, ebenso die Neubildung von Neuronen aus den neuronalen Stammzellen. Die Apoptose (programmierter Zelltod) wird ebenfalls reduziert, ein Hinweis auf eine generell beeinträchtigte neuronale Plastizität und damit auf eine geringere Fähigkeit zur Adaptation. Langfristig erhöhte Glukokortikoidspiegel haben zahlreiche weitere Auswirkungen, etwa die Suppression der Synthese von Mediatoren der intrazellulären Kommunikation wie etwa der Prostaglandine und der Zytokine oder den Abfall der Sexualhormonspiegel.

Es sind vor allem traumatische Erlebnisse in der Entwicklungszeit, welche das Adaptationssystem überfordern und auch im Erwachsenenleben zu einer generell erhöhten Stressbereitschaft, überschiessenden Reaktionen des limbischen Systems und damit der HPA-Achse führen. Die Amygdala als Alarmzentrale nimmt bedrohliche Situationen extrem schnell – und leider recht undifferenziert – wahr, was sich in einer sofortigen psychophysiologischen Reaktion (Herzklopfen, Schwindel, Engegefühl usw.) äussert. Die Aktivierung der Amygdala auf während ganz kurzer Zeit (lediglich während einiger Millisekunden, so dass sie nicht bewusst wahrgenommen werden konnten) gezeigte Bilder von bedrohlichen Gesichtsausdrücken wurde mit bildgebenden Verfahren demonstriert. Der Gegenspieler zur Amygdala ist der PFC als eine Art Online-Arbeitsspeicher, in dem emotionale Impulse, Körperempfindungen, Wahrnehmungen, kognitive Prozesse und zahlreiche, im Lauf des

Lebens angesammelte Gedächtnisinhalte dynamisch miteinander verknüpft werden. Im PFC sind die kortikalen Strukturen angelegt, die uns überhaupt erst ermöglichen, bedrohliche Situationen differenzierter zu bewerten und allenfalls die Reaktion der Amygdala als Fehlalarm zu identifizieren. Diese kortikale Bewertung einer Situation hinkt allerdings zeitlich hinter der Aktivierung der Amygdala her. Joseph LeDoux [2] spricht von der – langsamen – kortikalen «high road» im Gegensatz zur – schnellen – subkortikalen «low road», welche vom Thalamus direkt zur Amygdala führt.

Spannend wird es, wenn wir das Gehirn mit seiner erstaunlichen Plastizität als das biologische Substrat psychiatrisch-psychotherapeutischer Therapien betrachten. Therapien sind Lernprozesse, die durch die therapeutische Interaktion ausgelöst werden, sei es im Erlernen von neuen Verhaltens- und Denkmustern, in der Regulation der Emotionen oder in Form von Persönlichkeitsentwicklungen. LeDoux vertritt die Meinung, dass in einer Therapie die in der Evolution neueren (kortikalen) Strukturen lernen sollten, die älteren (subkortikalen) zu steuern. Das Ziel ist dabei aber nicht eine Unterdrückung der Emotionen, sondern eine harmonische Integration beider Ebenen. In der Steuerung von emotionalen Impulsen spielt Serotonin eine wesentliche Rolle. Die höchste Konzentration der Serotoninrezeptoren liegt im anterioren Gyrus cinguli, einer Struktur, die nach den bisherigen Studien die eigentliche Umschaltstelle zwischen PFC und limbischem System ist. Mittels fMRI (functional magnetic resonance imaging) lässt sich zeigen, dass wir die neuronale Aktivität in den beiden Regionen tatsächlich verändern können, je nachdem, wie wir eine emotionale Situation bewerten. So zeigten zum Beispiel Ochsner et al. [3] Versuchspersonen im MRI emotional belastende Bilder (Aufnahmen von Operationen, todkranken Kindern, zähnefleischenden Hunden usw.). Für die erste Messung der neuronalen Aktivität hatten die Probanden die Aufgabe, diese Bilder auf sich einwirken zu lassen, in einem zweiten Durchgang sollten sie die emotionale Wirkung der Bilder durch eine andere Bewertung (z.B. «die Kinder werden wieder gesund») bewusst zu reduzieren versuchen. In der ersten Situation überwog die Aktivität der Amygdala im Vergleich zum ventralen lateralen PFC, in der zweiten war das Verhältnis umgekehrt. Es gibt also offensichtlich in der grauen Substanz Instanzen, welche die Fähigkeit haben, unsere Emotionen zu steuern.

Genetische Faktoren

Von den rund 23 000 Genen des Homo sapiens werden rund die Hälfte im Zentralnervensystem exprimiert. Für das Auswachsen von Dendriten,

Dornfortsätzen (spines) und Synapsen, ja für das Überleben von Nervenzellen ist die Expression spezieller Gene, welche für die Produktion sogenannter neurotropher Faktoren (z.B. BDNF, brain derived neurotrophic factor) zuständig sind, notwendig. Die Produktion von BDNF wird durch erhöhte Glukokortikoidkonzentrationen beeinträchtigt. Für die Steuerung emotionaler Impulse spielt unter anderem das 5-HT-Transportergen (5-HTT) eine wesentliche Rolle, ein Gen, dessen Expression für den Serotonintransport zuständig ist.

Individuelle Unterschiede in der Steuerung biochemischer Abläufe und damit auch in der biologischen Stressresistenz können durch genetische Polymorphismen beeinflusst sein. So sind vom 5-HTT-Promotorgen, das funktionell dem 5-HTT-Gen vorgeschaltet ist, zwei Allele bekannt, ein langes (l) und ein kurzes (s). Menschen mit der ll-Variante neigen weniger zu Depressionen und Suizidversuchen als Menschen mit der ss-Variante, während die Häufigkeit bei der ls-Variante dazwischenliegt [4]. Ungefähr 32% der westlichen Bevölkerung sind Träger der ss-, 49% der sl- und 19% der ll-Variante – ein klarer Hinweis darauf, dass wir genetisch mit unterschiedlichen Adaptationsfähigkeiten ausgestattet sind. Immerhin ist beruhigend, dass tierexperimentelle Studien zeigen, dass ein optimales mütterliches Verhalten in der frühen Entwicklung einen wesentlichen protektiven Einfluss hat. Es gilt also nach wie vor das Zusammenspiel von *nurture* und *nature* – etwas, das wir leicht vergessen.

Therapie bewirkt messbare Veränderungen der Funktion (und der Morphologie) des Gehirns

Es ist hier nicht möglich, umfassend auf die heute bekannten spezifischen neurobiologischen Befunde bei psychiatrischen Diagnosen einzugehen. Es werden deshalb exemplarisch nur die wesentlichsten Resultate bei einigen Störungen aufgeführt.

Bei der *Depression* findet sich eine reduzierte Aktivität in gewissen kortikalen Regionen, wobei diejenige des linken PFC besonders prominent ist. Diese Region wird mit positiven Zielen und Emotionen in Verbindung gebracht, der rechte PFC mit negativen Empfindungen. Nicht nur die Aktivität, sondern auch das Volumen ist im Bereich des PFC reduziert. In Postmortem-Studien wurde eine Reduktion der Neuronendichte im PFC um 17 bis 30% gefunden. Der Hippocampus ist bei langdauernden Depressionen um ganze 8 bis 19% geschrumpft. Diese Befunde korrelieren mit der kumulierten Dauer unbehandelter depressiver Phasen und erklären zahlreiche funktionelle Einschränkungen, die typisch für die depressive Symptomatik sind (z.B. Gedäch-

nisprobleme, Konzentrationsstörungen, Störungen des Antriebs und des zielorientierten Handelns usw.). Die Amygdala hingegen ist bei einer Depression überaktiviert. Eine habituelle Überaktivierung der Amygdala und der rechten Hemisphäre ist ein prognostisch ungünstiges Zeichen. Diese Veränderungen werden heute in erster Linie als Folge des Hypercortisolismus verstanden (Glukokortikoidrezeptor-Hypothese). In der Behandlung der Depression hat sich gezeigt, dass Veränderungen der neuronalen Aktivitätsmuster sowohl durch Pharmakotherapie als auch durch Psychotherapie (z.B. interpersonelle Therapie) erreicht werden können [5]. Was die Wirkung der Antidepressiva betrifft, wissen wir heute, dass diese neben der schon lange bekannten präsynaptischen Wiederaufnahmehemmung und damit der Vermehrung von Serotonin und Noradrenalin im synaptischen Spalt die Neurogenese im Hippocampus und das Wachstum von Dendriten und Synapsen fördern – indem sie die Fehlfunktion der HPA-Achse durch eine erhöhte Synthese von CRH normalisieren. Neurotrophe Faktoren wie etwa BDNF, die eine zentrale Rolle in der Selektion und Stabilisierung der synaptischen Verbindungen spielen, werden durch die Wirkung der Antidepressiva vermehrt produziert und dadurch adaptive Prozesse unterstützt bzw. überhaupt erst wieder möglich. Diese Vorgänge sind stark aktivitätsabhängig, mit anderen Worten, die Interaktion mit der Umgebung ist für die synaptische Plastizität wesentlich. Dies schliesst körperliche Aktivitäten (bei Mäusen führt selbstgewähltes Laufen im Rad zu einer verstärkten Neurogenese) wie auch soziale Interaktionen ein – etwa in der Psychotherapie. Antidepressiva können eine notwendige Voraussetzung für eine Besserung sein – ob sie aber neue neuronale Bahnen schaffen, muss offenbleiben. Neben den Antidepressiva gibt es übrigens eine Anzahl anderer neuroprotektiver Substanzen wie etwa Lithium, Ginkgo biloba, Östrogen, Oxytocin, möglicherweise auch die atypischen Neuroleptika. Haloperidol und Morphin hingegen scheinen keine derartige Wirkung zu haben, Morphin reduziert sogar die Neurogenese.

Bei der *posttraumatischen Belastungsstörung (PTSD)* findet sich im Hippocampus eine Volumenreduktion von bis zu 25%, die lang ausschliesslich als Folge der Stresseinwirkung verstanden wurde. Der Befund, dass eineiige Zwillinge, mit oder ohne PTSD, meist beide relativ kleinere Hippocampusvolumina haben, weist darauf hin, dass eine vorbestehende Vulnerabilität ebenfalls eine Rolle spielt. Entsprechend wird die PTSD heute hauptsächlich als Problem der Verarbeitung (oft mehrerer) traumatischer Erfahrungen verstanden. Ein Trauma bewirkt eine Störung der Reizaufnahme, der Gedächtnisspeicherung und der Wiedererinnerung. Zum Bild gehören eine Hyperaktivität im Bereich der

Amygdala und eine Hypoaktivität im anterioren Cingulum sowie im Hippocampus. Dieses Aktivitätsmuster zeigt sich, wenn im fMRI oder PET bei Patienten durch Vorlesen eines autobiographischen Skripts die Erinnerung an die traumatische Situation reaktiviert wird.

Man geht davon aus, dass Extremstress zu einer funktionellen Dissoziation zwischen Amygdala und Hippocampus führt. Die Folge ist, dass Erinnerungen nicht mehr codiert werden können und ein Transfer der traumatischen Erfahrung in das explizite Gedächtnissystem nicht mehr möglich ist. Der traumatisierte Mensch ist deshalb auch nicht mehr in der Lage, die Traumaerfahrung in das autobiographische Gedächtnis zu integrieren. In der Behandlung des PTSD geht es darum, durch wiederholtes Bearbeiten der traumatischen Erfahrung in einer sicheren Umgebung ein möglichst umfassendes explizites Traumagedächtnis herzustellen, was die Voraussetzung dafür ist, dass kortikale Strukturen die Angstimpulse der Amygdala hemmen können. Dazu kann die Konfrontation mit angstauslösenden Reizen notwendig sein. In Therapiestudien liessen sich parallel zur Normalisierung der Symptomatik Veränderungen im fMRI nachweisen, die allerdings zurzeit noch wenig konsistent sind. Eine Studie mit Paroxetin zeigte eine Verbesserung des expliziten Gedächtnisses und sogar eine Zunahme des Hippocampusvolumens [6] – ein Hinweis darauf, dass Antidepressiva die negativen Auswirkungen von Stress nicht nur reduzieren, sondern möglicherweise sogar rückgängig machen können. Dies ist genau, was man sich für die Therapie des PTSD wünschen würde: eine Verbesserung der neuronalen Funktionen, was die Voraussetzungen für das kontextuelle Abspeichern von Gedächtnisinhalten schafft.

Zwangsstörungen zeigen eine Dysfunktion im Bereich des orbitofrontalen PFC, des Nucleus caudatus, der Basalganglien (Striatum) und des Thalamus, genauer eine Überaktivität des kortiko-striato-thalamischen Regelkreises. Das gängige Modell besagt, dass motorische und kognitive Muster durch eine pathologisch verstärkte Rückkoppelung zwischen OFC und Thalamus aufrechterhalten werden. Es ist erstaunlich (oder vielleicht auch gerade nicht), dass eine frappante Ähnlichkeit zwischen den PET-Bildern und dem neurobiologischen Korrelat des Verliebtseins besteht. In beiden Fällen weist die Überaktivität des dopaminergen Systems und eine Unterfunktion des serotonergen Systems auf eine gesteigerte Erwartungshaltung hin. Schon vor mehr als zehn Jahren wurde bei Zwangsstörungen anhand von PET-Studien gezeigt, dass beide Behandlungsmethoden, sowohl die Pharmakotherapie mit einem SSRI als auch die kognitive Verhaltenstherapie, eine langfristige Normalisierung der typischen Aktivitätsmuster zu bewirken vermögen, insbesondere eine Abnahme der Überaktivität im Nucleus cau-

datum [7]. Dies ist ein potenter Beweis dafür, dass ungünstige Verhaltensmuster durch korrektive Erfahrungen (Exposition) wieder «verlernt» werden können.

Generell hat die Tatsache, dass die neurophysiologischen und neurobiologischen Auswirkungen der Psychotherapie heute fassbar sind, für die psychotherapeutische Tätigkeit völlig neue Dimensionen eröffnet. Psychotherapie ist nicht mehr «bloss» etwas Psychologisches, Unfassbares oder gar Anrüchiges, sondern heute gilt: Psychotherapie verändert die Gehirnstrukturen. Psychologische Konzepte, welche sich in der Vergangenheit als nützlich erwiesen haben, ergeben neurobiologisch betrachtet plötzlich Sinn. Die Plastizität des Gehirns bedeutet, dass alte und neue Erfahrungen jederzeit biologische Korrelate haben. Die Forschung wird sich in Zukunft zunehmend mit der Frage befassen müssen, welche Formen von psychotherapeutischen Interventionen in bezug auf spezifische Störungen nachhaltige Veränderungen der neuronalen Muster bewirken. Wir beginnen auch besser zu verstehen, wie Psychopharmaka Gehirnaktivitäten beeinflussen können und wie Patienten dank der Unterstützung von Medikamenten hilfreiche Erfahrungen machen können, sei es dass der psychotische Patient erlebt, dass durch die Neuroleptika sein desorganisiertes Denken wieder kohärent wird, sei es dass der depressive Patient sich mit Hilfe eines Antidepressivums aus der depressiven Spirale hinausarbeiten kann. Im idealen Fall (und diesem werden wir hoffentlich mit zunehmenden Erkenntnissen immer näher kommen) ergänzen und unterstützen sich, wo indiziert, Pharmakotherapie und Psychotherapie auf optimale Weise, indem Psychopharmaka das plastische Potenzial des Gehirns unterstützen bzw. reaktivieren.

Ein für die Therapie interessanter Aspekt ist derjenige des neuronalen Modus (mode). Liotti et al. zum Beispiel zeigten in einer fMRI Studie, dass bei der Erinnerung an ein psychisches Leiden die für die Depression typischen Aktivitätsmuster bei klinisch remittierten Patienten ebenso auftraten wie bei aktuell Depressiven, während bei Personen ohne Vorgeschichte einer Depression kein solches Muster auftrat [8]. Dies bedeutet nichts anderes, als dass das Gehirn den Depressionsmodus «gelernt» hat und dieser damit bei zukünftigen Belastungssituationen als neuronales Muster jederzeit abrufbar ist. Klinisch handelt es sich dabei um eine Vulnerabilität auf spezifische depressiogene Situationen – oft als Folge entsprechender früherer Erfahrungen. Mit dem

Konzept des Modus scheint es naheliegend, dass der Weg aus der Depression oder der Psychose nicht nur ein Verlassen des Krankheitsmodus ist, sondern auch ein «Wiederfinden» des normalen Modus und dass die Therapie den Patienten genau darin unterstützen muss. Therapie soll im idealen Fall die Bewältigungsmechanismen des Patienten fördern, die er wiederum aus früheren – eigenen – Erfahrungen kennt. Mayberg et al. zeigten, dass bei depressiven Patienten ein Placebo – mit gewissen Unterschieden – ähnliche Veränderungen der neuronalen Aktivitäten bewirkt wie Fluoxetin (Verringerung der Aktivität im limbischen System, Zunahme im PFC) [9]. Der Einsatz von Placebos scheint also bestehende neuronale Muster zu aktivieren, was klinisch am ehesten als Mobilisierung der Selbstheilungskräfte des Patienten zu verstehen ist. Die neurobiologischen Aspekte der Placebowirkung harren der weiteren Klärung, werden aber wohl dazu führen, dass der – viel geschmähte – Placeboeffekt neu diskutiert werden muss.

Die neuronalen Vorgänge im Gehirn des Arztes/Therapeuten bewirken Veränderungen in den neuronalen Vorgängen des Patienten [1]. Dabei spielt die therapeutische Beziehung eine entscheidende Rolle: In der NIMH-Multizenterstudie, in welcher die Wirksamkeit von kognitiver Therapie, interpersoneller Psychotherapie, Imipramin und Placebo verglichen wurde, zeigte die spätere Bewertung der Therapiesitzungen anhand von Audioaufnahmen, dass die Qualität der therapeutischen Beziehung die Varianz der Therapieerfolge besser erklärte als die Wahl der Therapiemethode [10]. Es ist anzunehmen, dass wir in Zukunft mehr über die Neurobiologie der therapeutischen Beziehung erfahren werden.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass es heute nicht mehr möglich ist, die Wirkung einer therapeutischen Interaktion (mit oder ohne Pharmakotherapie) losgelöst von neurobiologischen Vorgängen zu verstehen. Psychiatrie und Psychotherapie haben ohne Zweifel eine biologische Dimension, und wir stehen erst am Anfang einer Ära, in der die Psychiatrie sich wohl noch vermehrt auf ihr Organ, das Gehirn, zurückbesinnen wird. Wer weiss, vielleicht erhalten Psychiatrie und Psychotherapie damit in Zukunft auch den Gesundheitsökonomien und -politikern gegenüber mehr Gewicht. Immerhin verbraucht das Gehirn mit seiner geringen Masse von durchschnittlich ungefähr 1,3 Kilogramm rund 20% des gesamten Sauerstoffs, den der Mensch zum Leben benötigt.

Literatur*Zitierte Literatur:*

- 1 Kandel ER. A new intellectual framework for psychiatry. *Am J Psychiatry* 1998;155:457–69.
- 2 LeDoux J. *The Emotional Brain*. Simon & Schuster, New York 1996.
- 3 Ochsner KN, Bunge SA, Gross JJ, Gabrieli JDE. Rethinking feelings: an fMRI study of the cognitive regulation of emotion. *J Cognit Neurosci* 2002;14:1215–9.
- 4 Caspi A, Sugden K, Moffitt TE, Taylor A, Craig IW, Harrington H, et al. Influence of life stress on depression: moderation by a polymorphism in the 5-HTT gene. *Science* 2003;18:386–9.
- 5 Brody AL, Saxena S, Stoessel P, Gillies LA, Fairbank LA, Alborzian S, et al. Regional brain metabolic changes in patients with major depression treated with either paroxetine or interpersonal therapy. *Arch Gen Psychiatry* 2001;58:631–40.
- 6 Vermetten E, Vythilingam M, Southwick S, Charney D, Bremner J. Long-term treatment with paroxetine increases verbal declarative memory and hippocampal volume in posttraumatic stress disorder. *Biol Psychiatry* 2003;54:693–702.
- 7 Schwartz JM, Stoessel PW, Baxter LR, et al. Systematic changes in cerebral glucose metabolic rate after successful behaviour modification of obsessive-compulsive disorder. *Arch Gen Psychiatry* 1996;53:109–13.
- 8 Liotti M, Mayberg HS, McGinnis S, Brannan SL, Jerabek P. Unmasking disease-specific cerebral blood flow abnormalities: mood challenge in patients with remitted unipolar depression. *Am J Psychiatry* 2002;159:1830–40.
- 9 Mayberg HS, Silva JA, Brannan SK, Tekell JL, Mahurin RK, McGinnis S, et al. The functional neuroanatomy of the placebo effect. *Am J Psychiatry* 2002;159:728–37.
- 10 Krupnick JL, Sotsky SM, Elkin I, Watkins J, Pilkonis PA. The role of the therapeutic alliance in psychotherapy and pharmacotherapy outcome: Findings in the National Institute of Mental Health Treatment of Depression Collaborative Research Program. *J Consult Clin Psychol* 1996;64:532–9.

Ausgewählte Literatur zum Thema:

- Andreasen NC. *Brave new brain*. Berlin: Springer; 2002.
- Castrén E. Is mood chemistry? *Nat Rev Neurosci* 2005;6:241–6.
- Colloca L, Benedetti F. Placebos and painkillers: is mind as real as matter? *Nat Rev Neurosci* 2005;6:545–52.
- Furmark T, Tillfors M, Marteinsdottir I, Fischer H, Pissiota A, Langström B, et al. Common changes in cerebral blood flow in patients with social phobia treated with citalopram or cognitive-behavioral therapy. *Arch Gen Psychiatry* 2002;59:425–33.
- Grawe K. *Neuropsychotherapie*. Göttingen: Hogrefe; 2004.
- Gross C, Hen R. The developmental origins of anxiety. *Nat Rev Neurosci* 2004;5:545–52.
- Lanius RA, Williamson PC, et al. Recall of emotional states in posttraumatic stress disorder: an fMRI investigation. *Biol Psychiatry* 2003;52:204–10.
- Schiepek G, ed. *Neurobiologie der Psychotherapie*. Stuttgart: Schattauer; 2003.
- Spitzer M. *Lernen. Gehirnforschung und die Schule des Lebens*. Heidelberg: Spektrum Akademischer Verlag; 2002.
- Stuss DT, Knight RT. *Principles of frontal lobe function*. New York: Oxford University Press; 2002.
- Yuste R, Caillau CP. *Neuronaler Ringelreihen*. *Gehirn und Geist* 2005;7–8:68–76.

Weitere Literaturangaben sind auf Wunsch beim Autor erhältlich.

Korrespondenz:

Prof. Dr. med. Konrad Michel
 Universitäre Psychiatrische
 Dienste
 Universitätsklinik für Psychiatrie
 Murtenstrasse 21
 CH-3010 Bern
konrad.michel@spk.unibe.ch