GERHARD ROTH

WIE DAS GEHIRN DIE SEELE MACHT

INSTITUT FÜR
HIRNFORSCHUNG
UNIVERSITÄT
BREMEN

© G. Roth, 2017

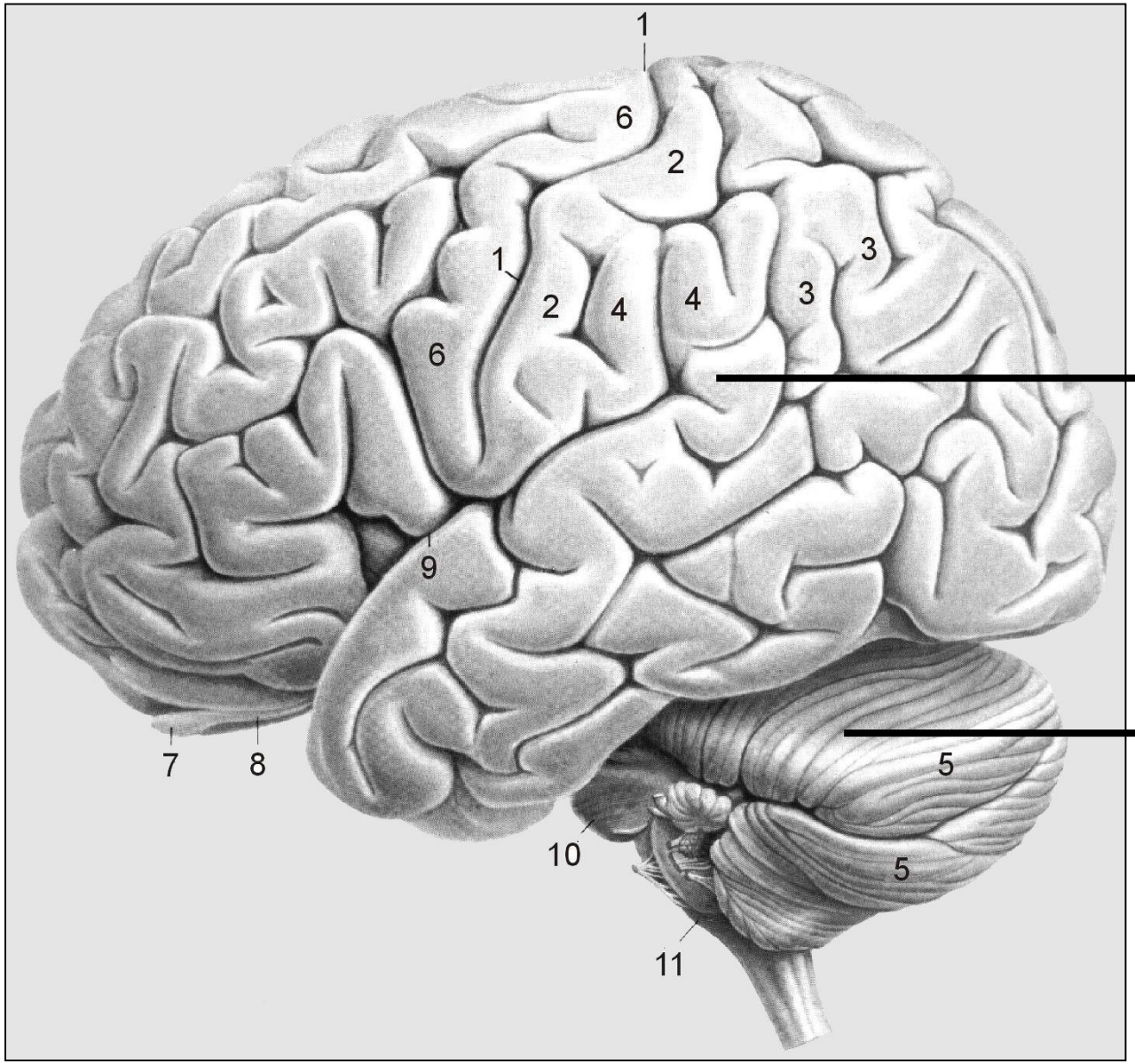
GENERELLE AUSSAGE DER PSYCHO-NEUROBIOLOGIE

Seelisch-psychische Zustände beruhen auf der Aktivität corticaler (bewusstseinsfähiger) und subcorticaler (nicht bewusstseinsfähiger) Zentren und ihrer Wechselwirkung. Es gibt keine geistig-seelisch-psychischen Zustände ohne das Gehirn.

Psychische Erkrankungen beruhen auf strukturellen und funktionalen Störungen dieser Zentren bzw. ihrer Interaktion.

Psychische Erkrankungen werden verursacht durch eine **Kombination** genetisch-epigenetischer Vorbelastung (vornehmlich des serotonergen System), Schwächung der Stress-Achse, frühkindlicher Traumatisierung und negativer Erfahrungen in späterer Kindheit und Jugend.

Seitenansicht des menschlichen Gehirns



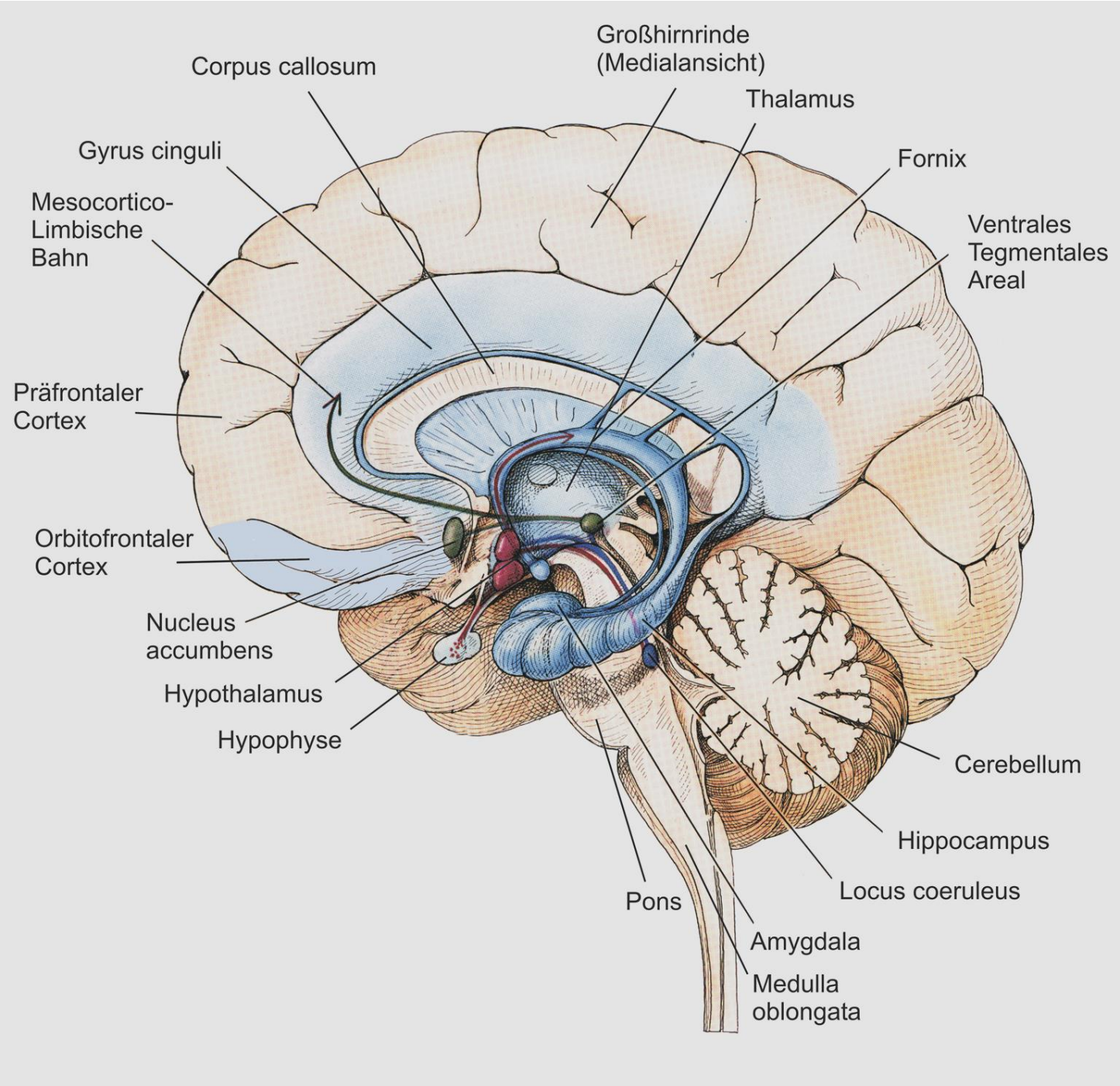
Großhirnrinde

Kleinhirn

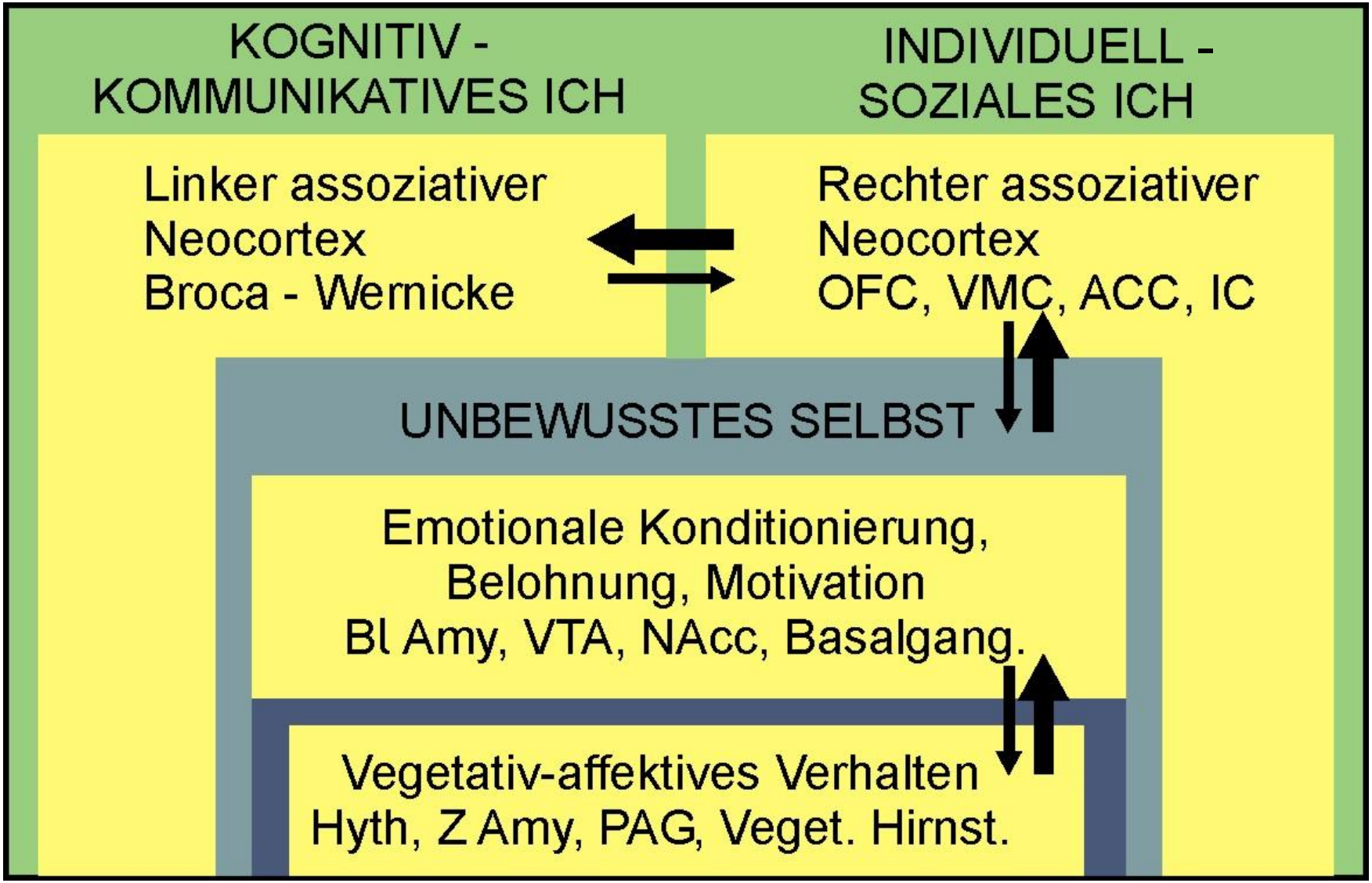
Längsschnitt durch das menschliche Gehirn

Blau: Limbisches System als Sitz der Persönlichkeit und Psyche

(nach Spektrum der Wissenschaft, verändert)



VIER-EBENEN-MODELL DER PERSÖNLICHKEIT



Untere limbische Ebene

Gehirn: Hypothalamus – zentrale Amygdala –vegetative Zentren des Hirnstamms

Ebene unbewusst wirkender angeborener Reaktionen und Antriebe: Schlafen-Wachen, Nahrungsaufnahme, Sexualität, Aggression – Verteidigung – Flucht, Dominanz, Wut usw.

Diese Ebene ist überwiegend genetisch oder durch vorgeburtliche Einflüsse bedingt und macht unser **Temperament** aus. Sie ist durch Erfahrung und Erziehung kaum zu beeinflussen.

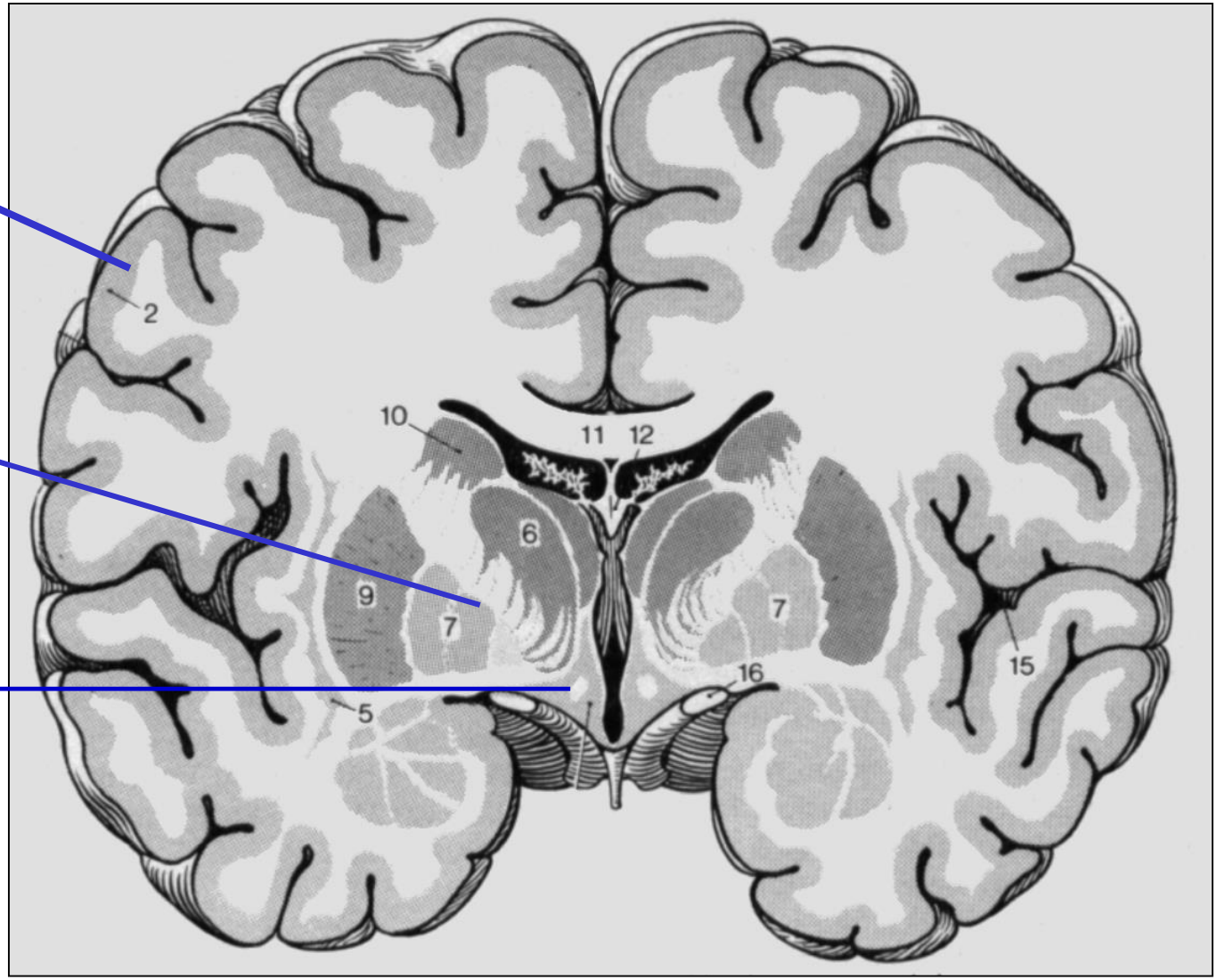
Hierzu gehören **grundlegende Persönlichkeitsmerkmale** wie Offenheit-Verschlossenheit, Selbstvertrauen, Kreativität, Vertrauen-Misstrauen, Umgang mit Risiken, Pünktlichkeit, Ordnungsliebe, Zuverlässigkeit, Verantwortungsbewusstsein.

Querschnitt durch das menschliche Gehirn auf Höhe des Hypothalamus

Großhirnrinde

Basalganglien

Hypothalamus



Mittlere limbische Ebene

Gehirn: basolaterale Amygdala, mesolimbisches System

Ebene der **unbewussten bzw. nicht erinnerbaren emotionalen Konditionierung**: Anbindung elementarer Emotionen (Furcht, Freude, Glück, Verachtung, Ekel, Neugierde, Hoffnung, Enttäuschung und Erwartung) an individuelle Lebensumstände.

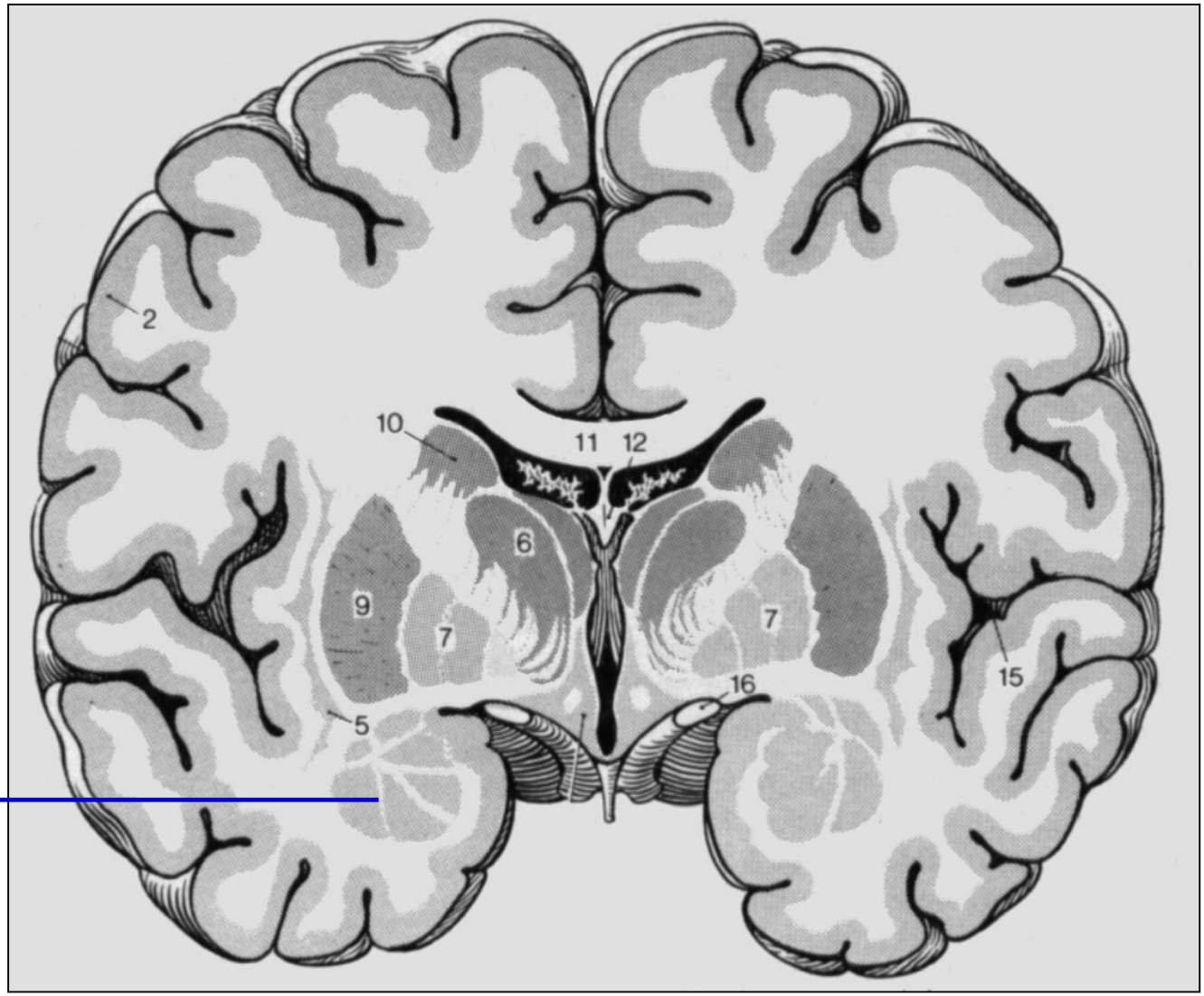
Die Amygdala ist auch der Ort **unbewusster Wahrnehmung emotionaler kommunikativer Signale** (Blick, Mimik, Gestik, Körperhaltung, Pheromone).

Diese Ebene macht zusammen mit der ersten Ebene Temperament) den **Kern unserer Persönlichkeit** aus. Dieser Kern entwickelt sich in den ersten Lebensjahren und ist im Jugend- und Erwachsenenalter nur über starke emotionale oder lang anhaltende Einwirkungen veränderbar.

Amygdala:

Zentrum für emotionale Konditionierung und das Erkennen emotionaler Signale

Amygdala
(Mandelkern)



Erkennen emotional-kommunikativer Signale

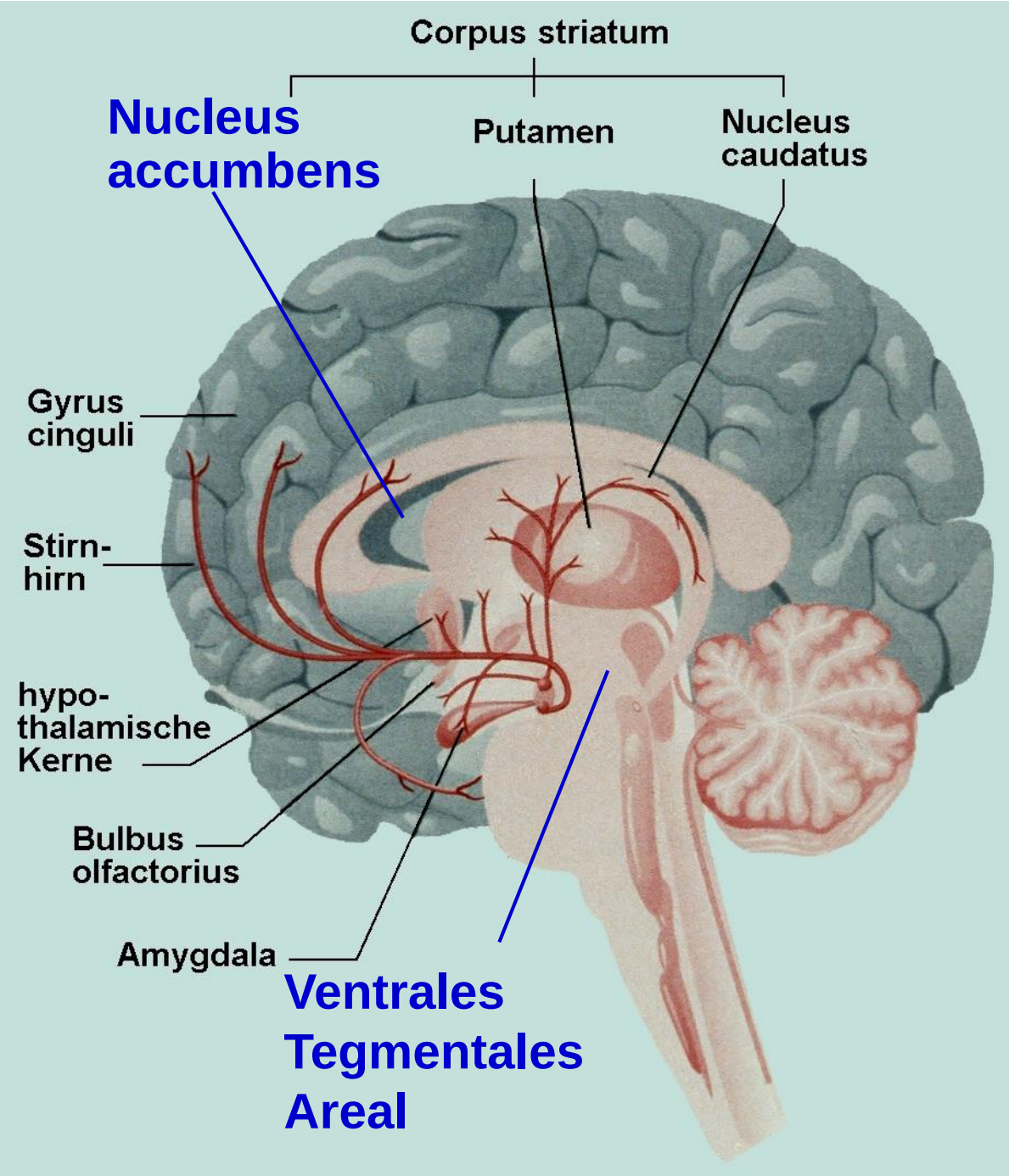
(Mimik, Gestik, Körperhaltung, Pheromone)

Mesolimbisches System:

Reaktion auf neuartige, überraschende Reize

Antrieb durch Versprechen von Belohnung (*Dopamin*)

Belohnungssystem (*hirneigene Opioide*)



Obere limbische Ebene

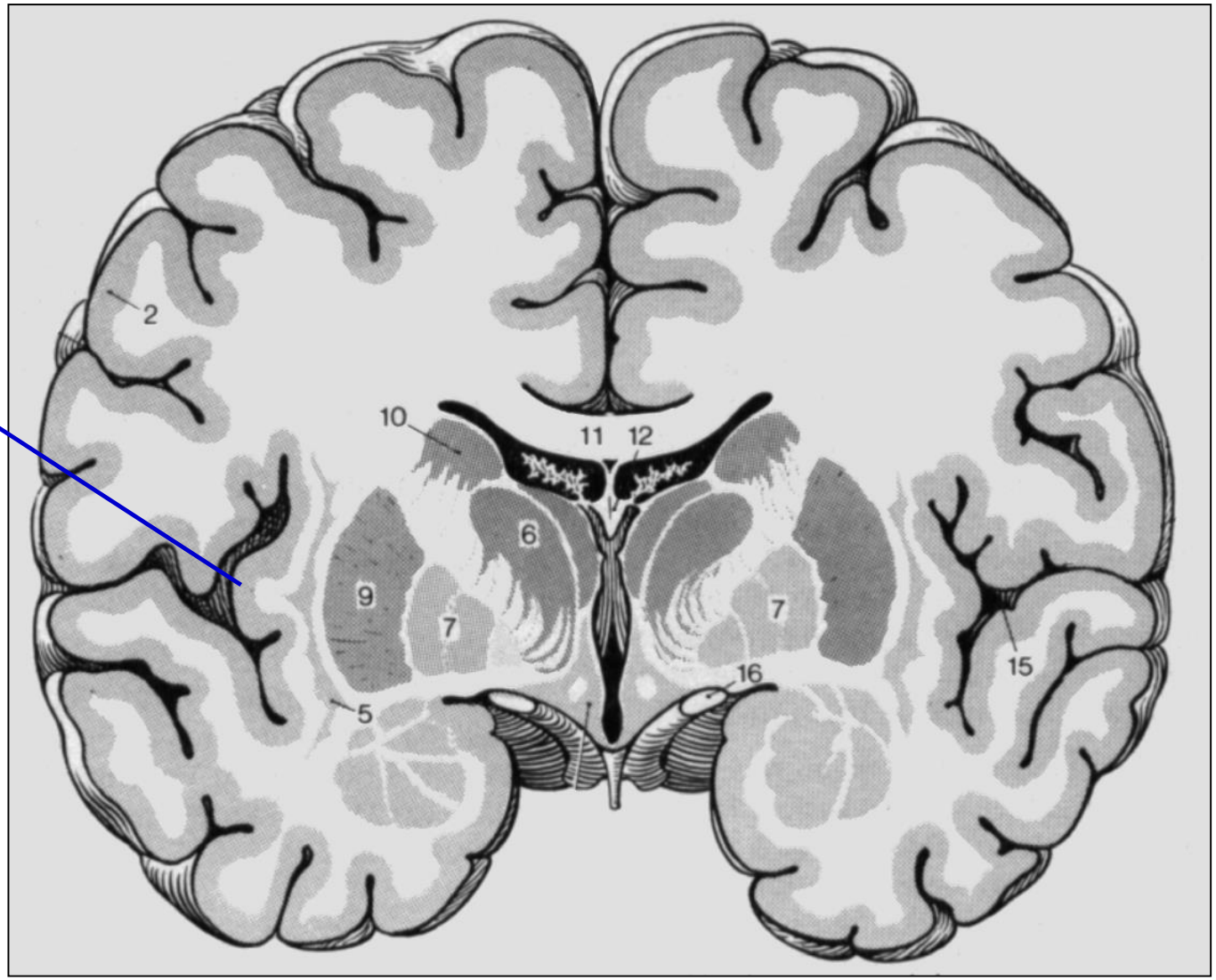
Gehirn: Prä- und orbitofrontaler, cingulärer und insulärer Cortex.

Ebene des **bewussten** emotional-sozialen Lernens: Gewinn- und Erfolgsstreben, Anerkennung–Ruhm, Freundschaft, Liebe, soziale Nähe, Hilfsbereitschaft, Moral, Ethik.

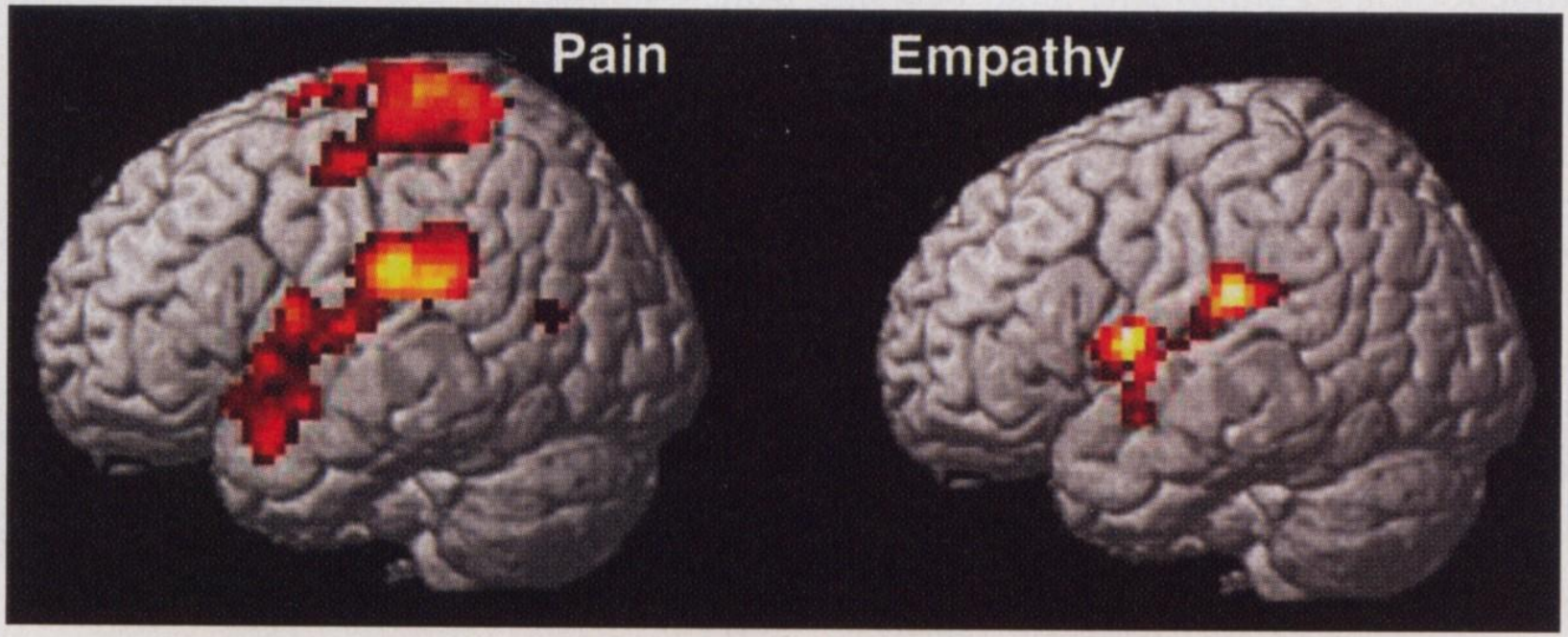
Sie entwickelt sich in später Kindheit und Jugend. Sie wird wesentlich durch sozial-emotionale Erfahrungen beeinflusst. Sie ist entsprechend nur sozial-emotional veränderbar.

Hier werden zusammen mit den unteren Ebenen grundlegende **sozial relevante Persönlichkeitsmerkmale** festgelegt wie **Machtstreben**, **Dominanz**, **Empathie, Verfolgung von Zielen** und **Kommunikationsbereitschaft**.

INSULÄRER
CORTEX

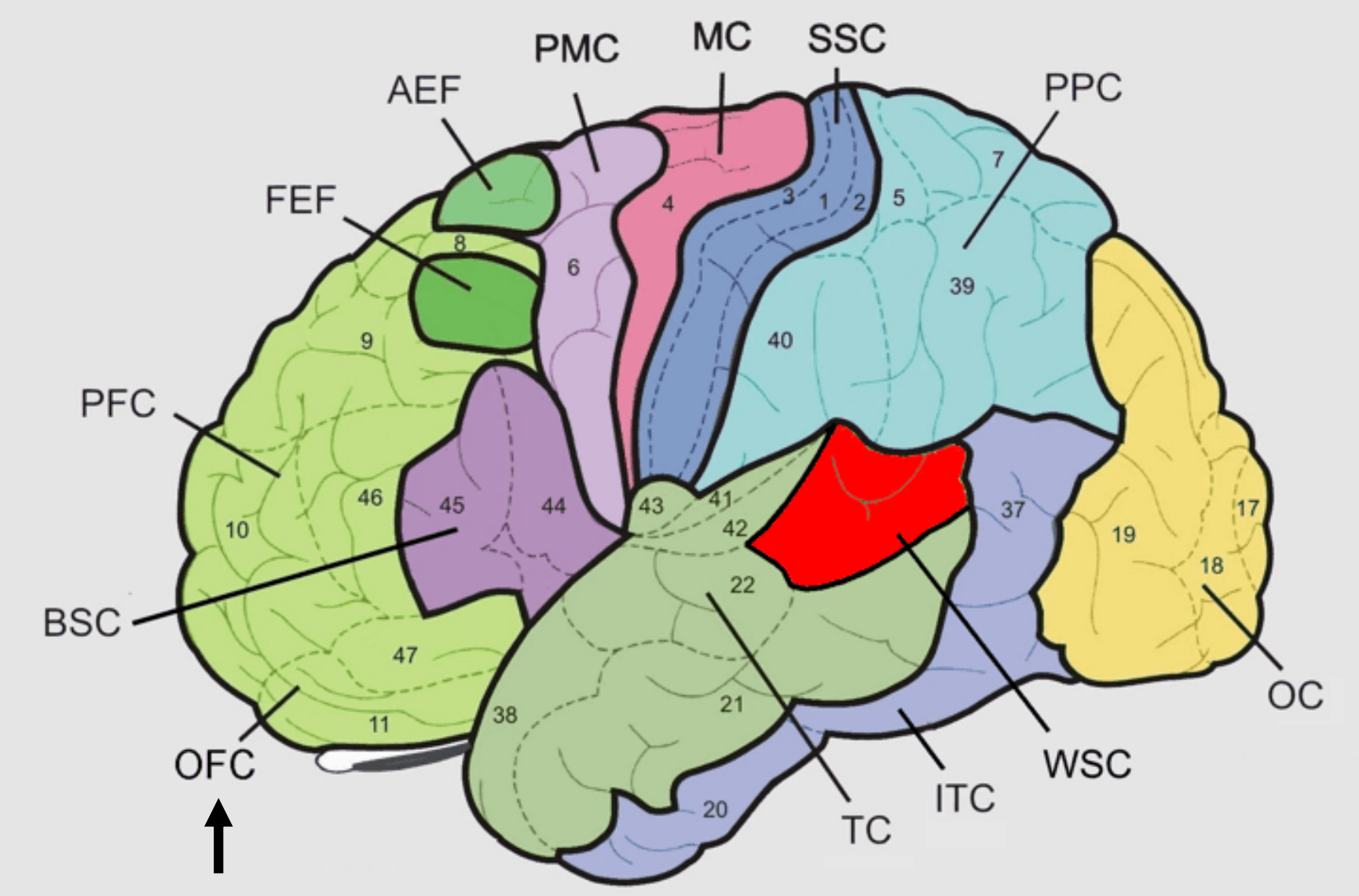


Selbst empfundener Schmerz und empathischer Schmerz



Picture of pain. Empathy for pain mirrors the suffering—but not the physical pain—in the same brain regions.

ORBITOFRONTALER CORTEX



ORBITOFRONTALER UND VENTROMEDIALER CORTEX

- Handlungsantriebe und –motive
- Impulskontrolle (Hemmung subcorticaler limbischer Zentren, insbes. der Amygdala und des Hypothalamus)
- Erkennen des emotionalen Ausdrucks und des Sinngehalts im Verhalten anderer (Empathie/Theorie of Mind)
- Lernen und Steuerung sozial adäquaten Verhaltens
- Abschätzen der Konsequenzen eigenen Verhaltens und individueller und sozialer Risiken

Kognitiv-sprachliche Ebene

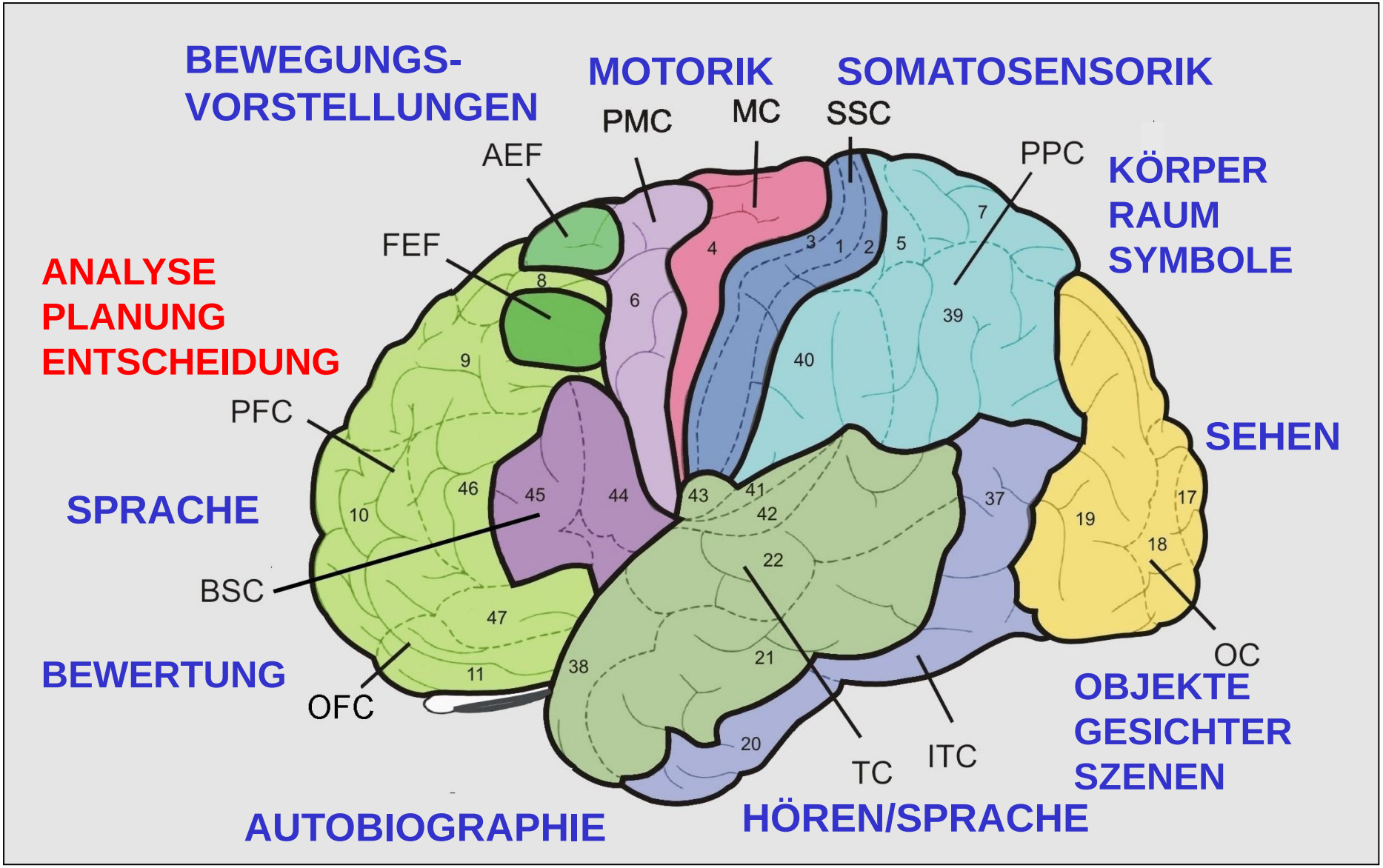
Gehirn: Linke Großhirnrinde, bes. Sprachzentren und präfrontaler Cortex**.**

Ebene der **bewussten sprachlich-rationalen Kommunikation**: Bewusste Handlungsplanung, Erklärung der Welt, Rechtfertigung des eigenen Verhaltens vor sich selbst und anderen.

Sie entsteht relativ spät und verändert sich ein Leben lang. Sie verändert sich im Wesentlichen aufgrund sprachlicher Interaktion.

Hier lernen wir, wie wir uns **darstellen** sollen, um voran zu kommen. Abweichungen zwischen dieser Ebene und den anderen Ebenen führen zur Diplomatie, zum **Opportunismus** oder zur **Verstellung**.

DORSOLATERALER PRÄFRONTALER CORTEX



WICHTIGE SCHRITTE IN DER PSYCHO-NEURALEN ENTWICKLUNG DES KINDES

- Entwicklung des Stress-Verarbeitungssystems (vorgeburtlich, früh nachgeburtlich)
- Entwicklung des internen Beruhigungssystems (früh nach-geburt-lich)
- Entwicklung des internen Motivationssystems (erste Lebensjahre)
- Entwicklung des Impulshemmungssystems (1.–20. Lebensahr)
- Entwicklung von Empathie und Theory of Mind (2.-20. Lebensjahr)
- Entwicklung des Realitätssinns und der Risikowahrnehmung (3. – 20. Lebensjahr oder noch später)

„STRESS ACHSE“
CRF-ACTH-Cortisol-Rückkopplungsschleife zwischen Nebennierenrinde, Hypothalamus und Hippocampus

Hypothalamus

CRF

+

Hypophyse

ACTH

−

+

Nebennierenrinde

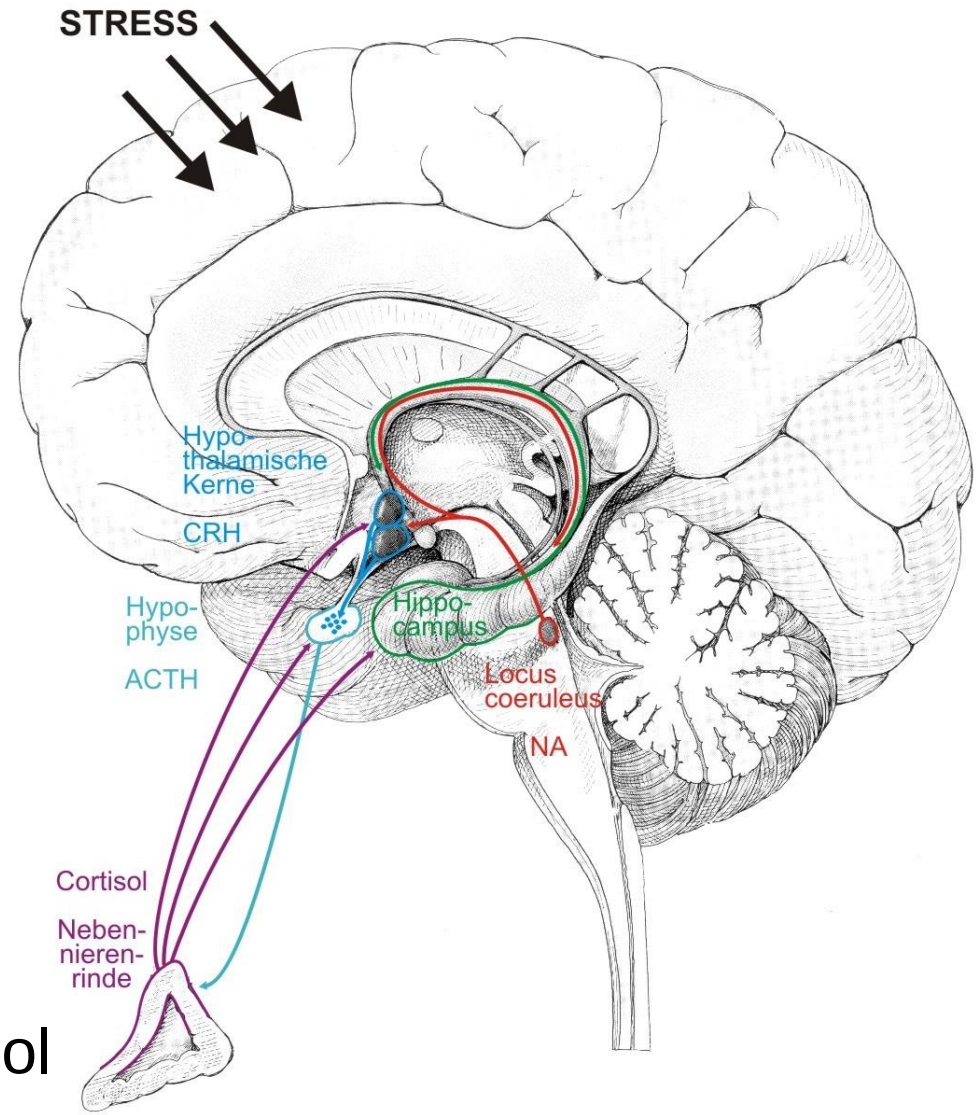
Cortisol

−

Hippocampus

+

Cort.Rezep.



Cortisol

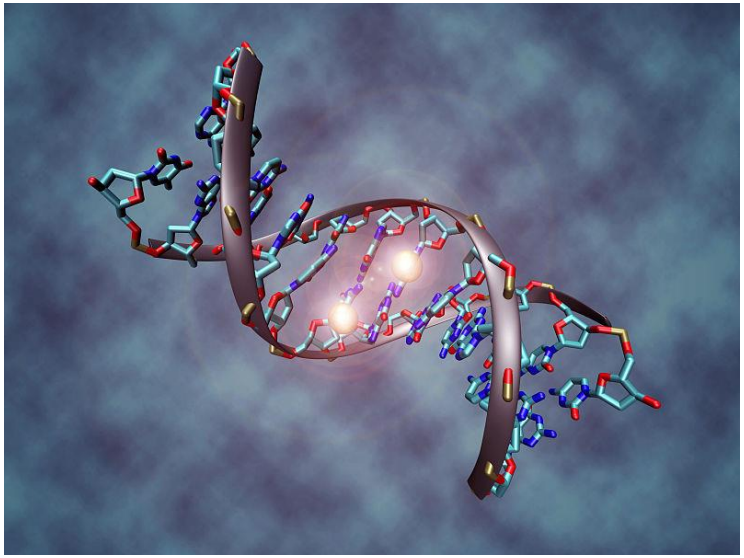
FRÜHE TRAUMATISCHE ERFAHRUNGEN
(10-20% der Kinder)

- Sexueller Missbrauch,
- Misshandlung,
- Vernachlässigung bzw. inkonsistentes Fürsorgeverhalten
- Ungelöst-desorganisierte Bindungserfahrung
- Frühe Gewalterfahrung
- Stark konflikthafte Trennung der Eltern
- Tod einer Bindungsperson

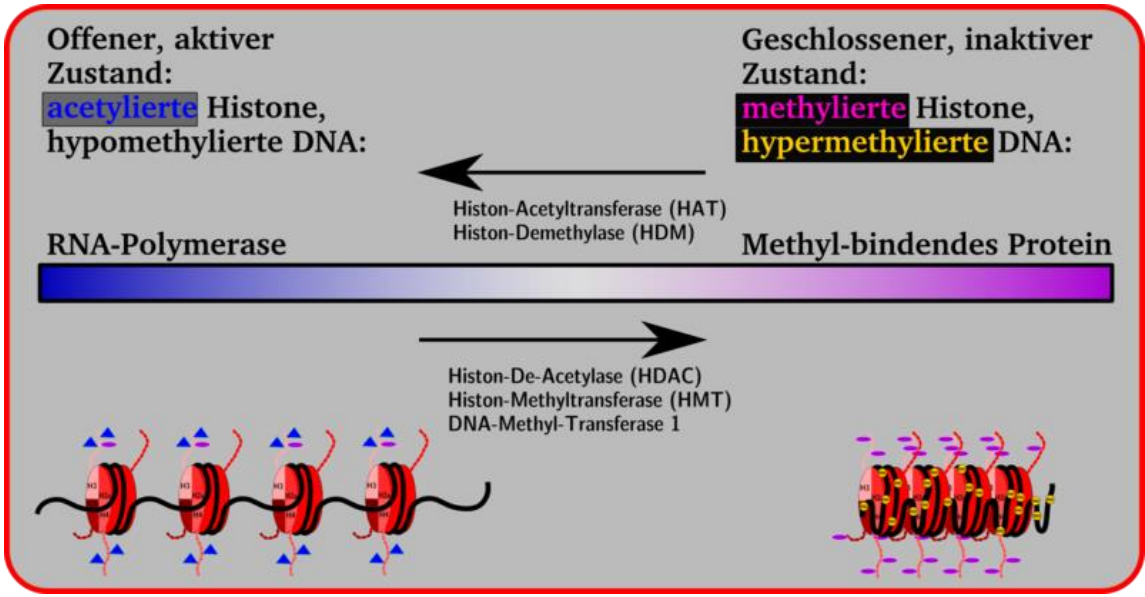
Diese Erfahrungen können Gehirnprozesse bis auf die zelluläre und molekulare Ebene verändern.

EPIGENETISCHE REGULATION DER GEN-EXPRESSION

Methylierung und De-Methylierung von Cytosin: Hemmung und Enthemmung der Gen-Expression

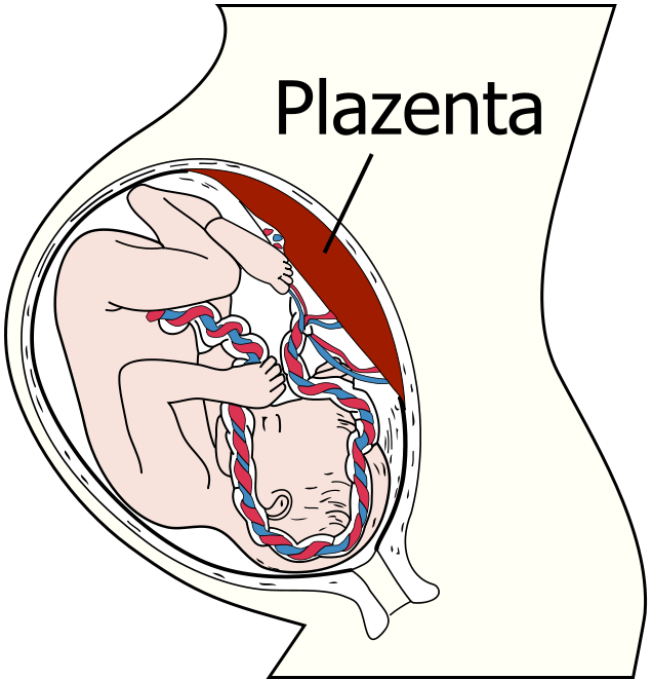


Methylierung und Acetylierung von Histonen: Hemmung und Enthemmung der Gen-Expression. Wird an Tochterzellen weiter-gegeben

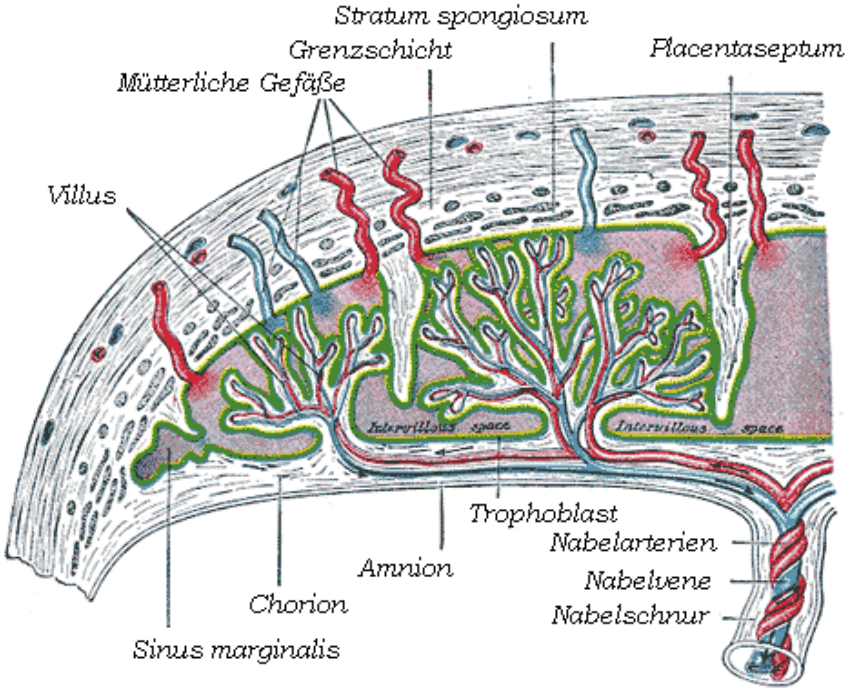


Geschehen diese Mechanismen in den Keimzellen, so wird das veränderte Gen-Expressionsmuster an die nächste Generation als genomische Prägung ohne Veränderung der DNA weitergegeben .

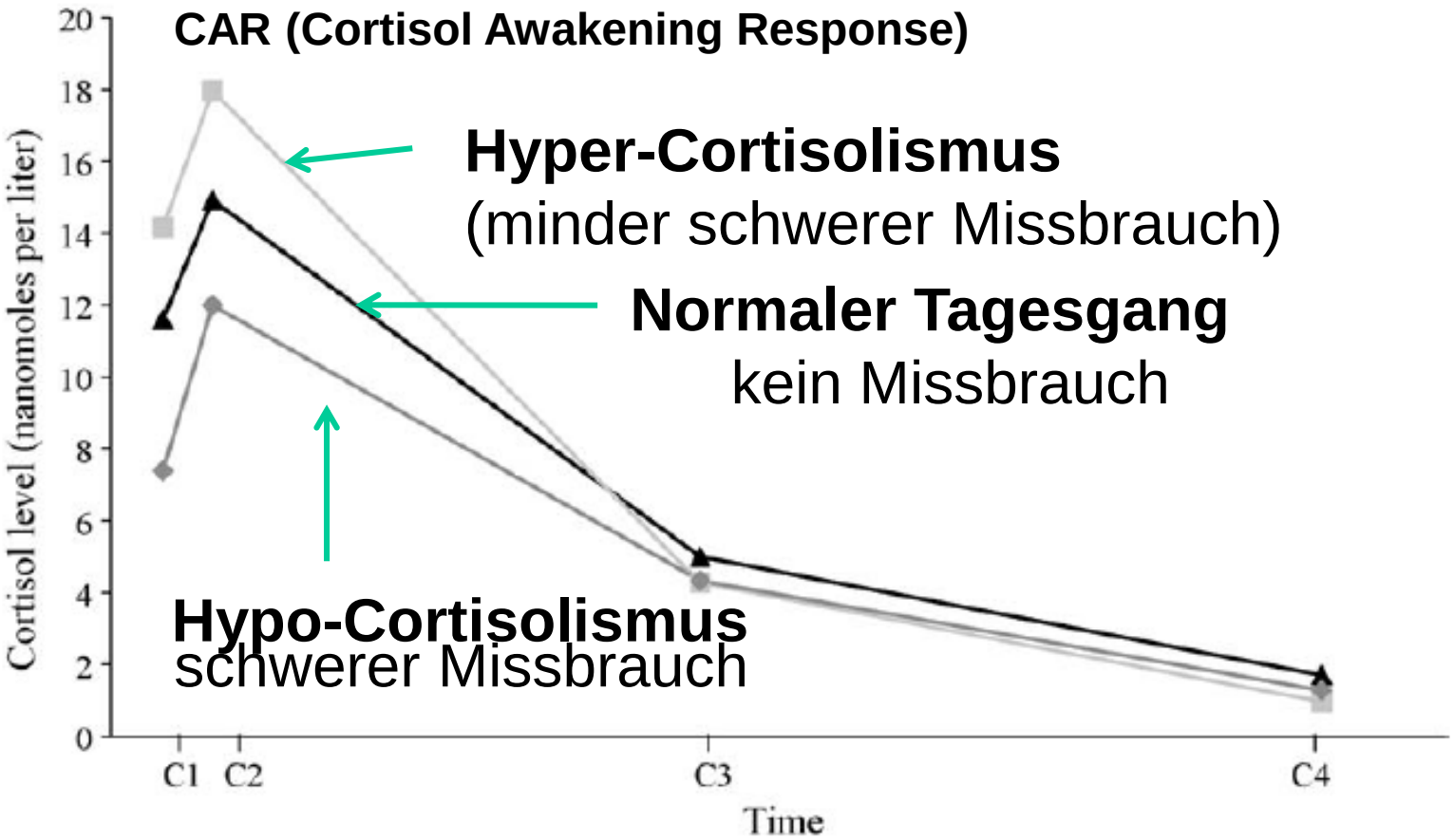
Fötus im Mutterleib



Die Plazenta als „Treffpunkt“ des mütterlichen und fötalen Blutkreislaufs



DIE AUSBILDUNG VON HYPER- UND HYPOCORTISOLISMUS



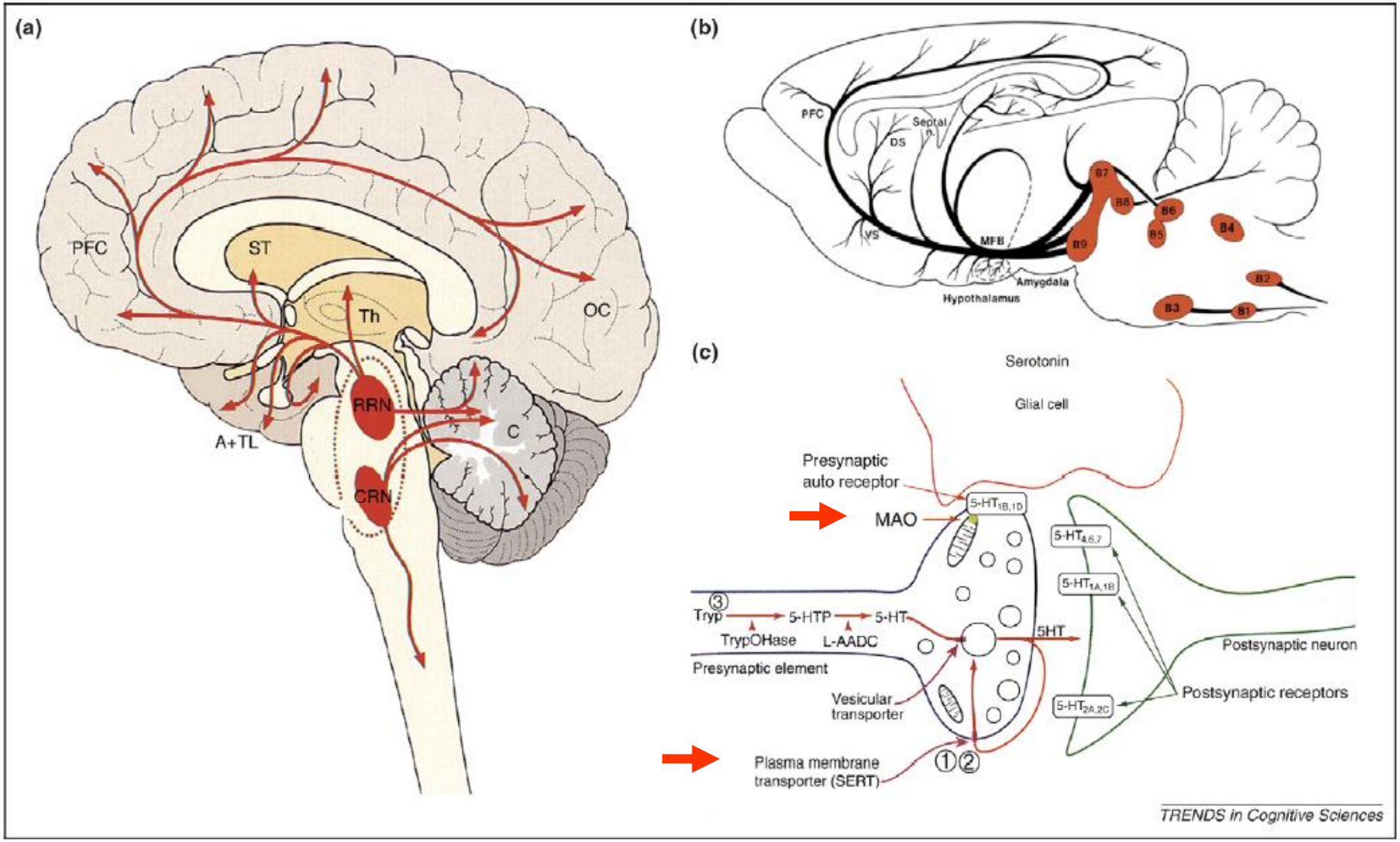
AUSWIRKUNGEN PRÄNATALEN UND POSTNATALEN STRESSES

Pränatal über mütterliche Stresserfahrung sowie **früh-postnatal** wird der Besatz mit Glucocorticoid-Rezeptoren in unterschiedlichen Bereichen des Gehirns massiv gestört.

Bei relativ mildem **postnatalen** Stress **und Bindungserfahrung** kommt es zu einem **Hyper**cortisolismus, d.h. einer Überängstlichkeit, Angstzuständen, *melancholischer Depression* und reaktiver Aggression.

Bei **starkem, chronischem und nicht bewältigbaren Stress** der Mutter oder des Kleinkindes kommt es zu einen **Hypo**cortisolismus, der zu *atypischer Depression*, Hilflosigkeit, Empfänglichkeit für PTSD und emotionaler Unempfindlichkeit bis hin zu Psychopathie führen kann.

SEROTONIN- (5HT-) SYSTEM



Cools et al., Nature Neuroscience 2007

SEROTONERGES BERUHUNGSSYSTEM

Serotonin (dorsaler und medialer Raphe-Kern):

5-HT1A-Rezeptoren: Meist hemmend. Regulation der Nahrungsaufnahme, Schlaf und Temperatur; Dämpfung, Verhaltenshemmung, Beruhigung, Wohlbefinden, **Mangel** ruft Schlaflosigkeit, Depression, Ängstlichkeit, reaktive Aggression und Impulsivität hervor.

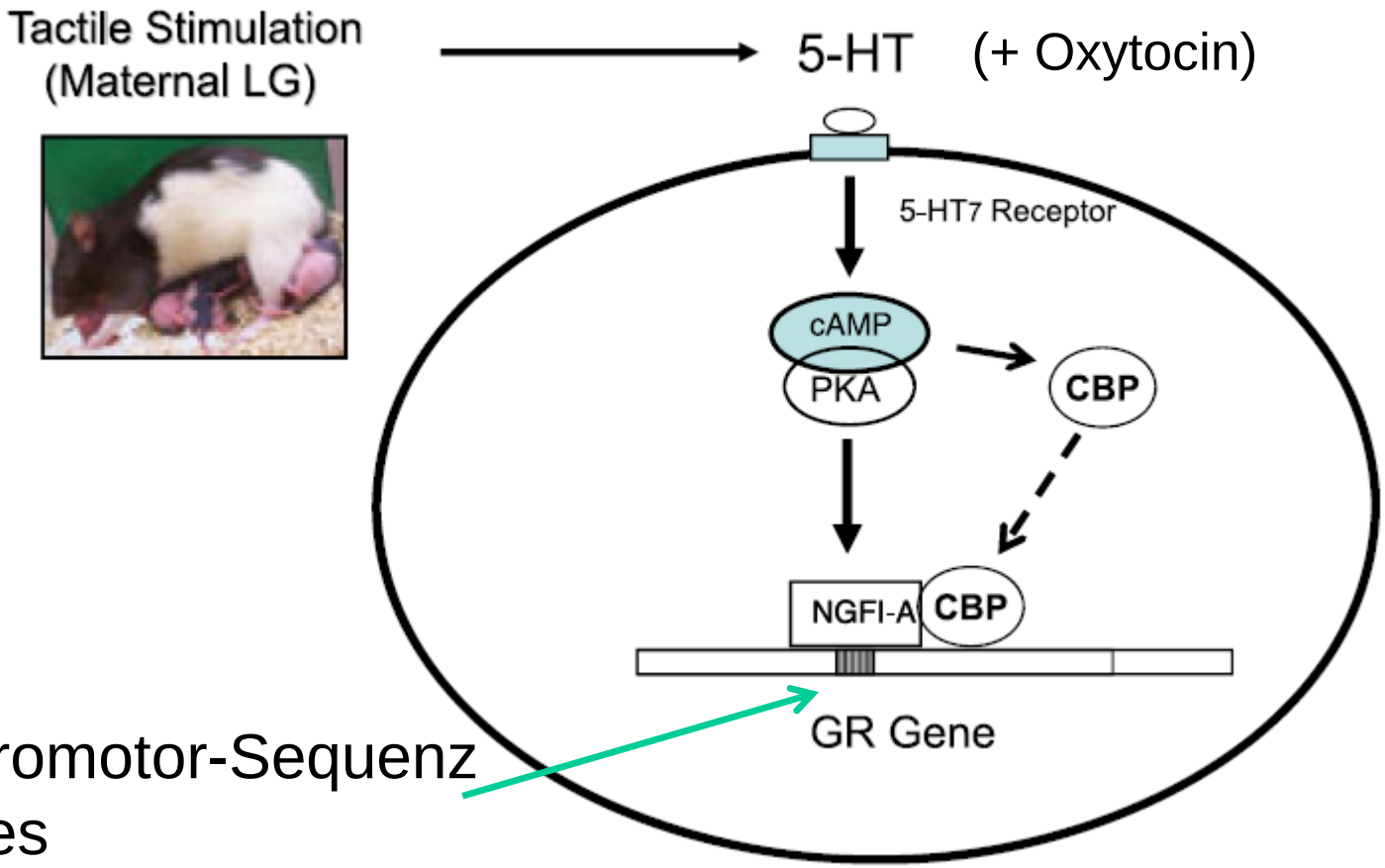
5-HT2A-Rezeptoren: Erregend, teilweise auch hemmend, stimuliert Freisetzung von ACTH, Cortisol und Oxytocin.

Erhöhte **Ängstlichkeit** über Defizite im Transporter-Gen (**5-HTT**).

Erhöhte **Aggression** über Defizite im Monoamin-Oxydase (**MAO-A**)-Gen.

Einfluss mütterlichen Fürsorgeverhaltens auf den Serotonin-Spiegel und die Aktivierung von GR-Rezeptor-Genen über Acetylierung der Promotor-Sequenz

Meaney, 2010



Promotor-Sequenz des GR-Gens

DIE FOLGE EINES SEROTONIN-MANGELS: ANGSTSTÖRUNGEN UND DEPRESSION

Verminderte vmPFC plus **erhöhte** dlPFC-Aktivität: Angststörungen

Fokus der Aufmerksamkeit **nach außen**: Konzentration auf bedrohliche Umweltereignisse. Folge sind Angst, Bedrohtheitsgefühl, große Unruhe.

Erhöhte vmPFC- plus **verminderte** dlPFC-Aktivität: Depression.

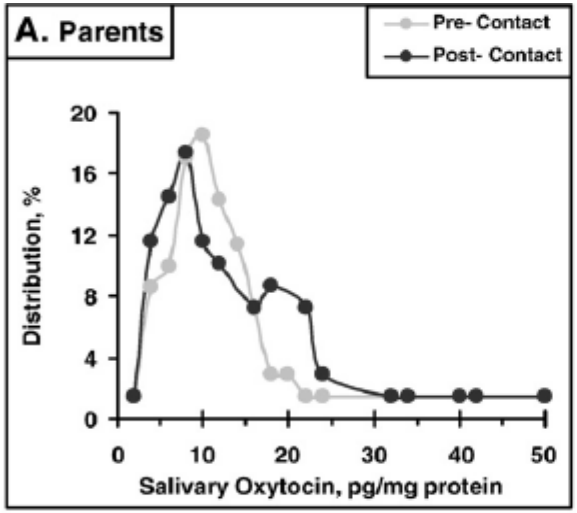
Fokus der Aufmerksamkeit **nach innen**: Konzentration auf frühere negative Erfahrungen. Folge sind Mutlosigkeit, Abwenden von der Welt, Passivität.

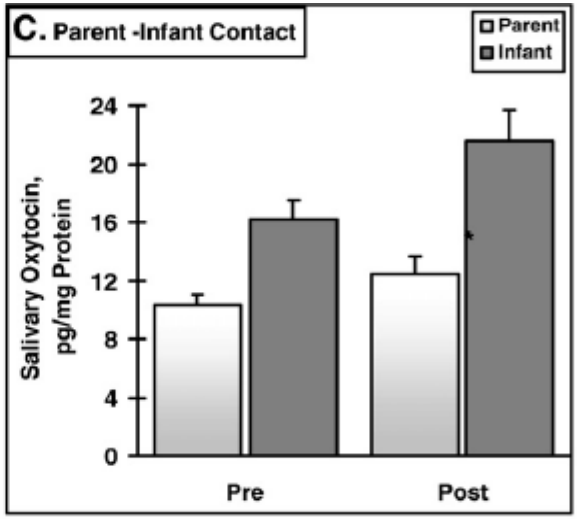
DAS BINDUNGSSYSTEM

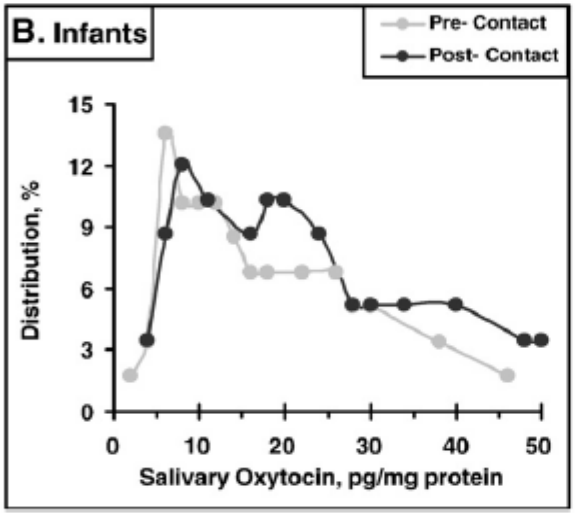
Die **frühkindliche Bindungs-erfahrung** ist die wichtigste Erfahrung in unserem Leben. Durch sie werden unsere Persönlichkeit, unser Lernver-mögen, unser individuelles und gesellschaftliches Verhalten bestimmt: Selbstwertgefühl, Empathie, Verantwortlichkeit bestimmt.

Hierdurch wird auch die indivi-duelle Bindungsfähigkeit im Jugend- und Erwachsenenalter geprägt

Anstieg des Oxytocin-Spiegels bei Eltern *und* Kind bei liebevoller Interaktion







Feldman et al. 2010

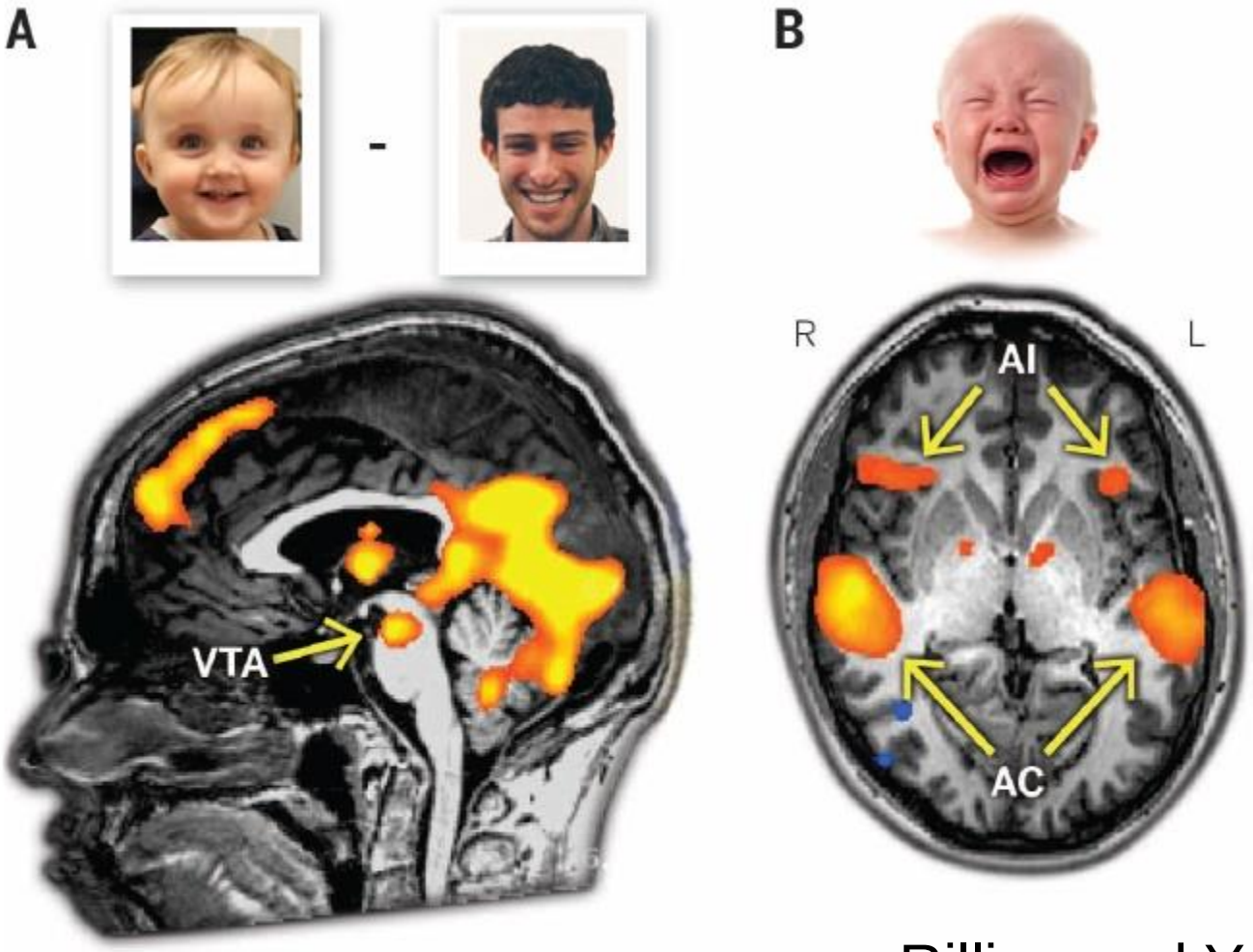
DER EFFEKT DER OXYTOCIN-AUSSCHÜTTUNG

Reduktion der CRF-ACTH-Cortisol-Produktion und dadurch Verminderung von Angst- und Bedrohtheitsgefühlen.

Erhöhung des Spiegels von Serotonin und endogener Opioide und damit Beruhigung und Erhöhung des Wohlbefindens.

Anregung der Bildung neuer Nervenzellen in limbischen Zentren des Gehirns und damit Möglichkeit der Kompensation früher psychischer Defizite.

Aktivierung des väterlichen Gehirns beim Anblick eines Fotos des eigenen Kindes vs. eines fremden Gesichts (A) und beim Hören des Schreiens des eigenen Kindes (B).



Rilling und Young, Science 345, 2014

Hohe Empfindlichkeit für frühe negative Erfahrung bei MAOA-L - Allel und geringe Empfindlichkeit bei MAOA-H – Allel in Hinblick auf späteres antisoziales Verhalten (Buckholz und Meyer-Lindenberg (2008)

WAS KANN MAN MACHEN?

Gängige psychotherapeutische Interventionen:

- Verhaltenstherapie

- Kognitive Verhaltenstherapie

- Psychoanalyse / psychodynamische Ansätze

- Humanistische Ansätze (Gesprächstherapie, Gestalttherapie usw.)

Maß für Wirksamkeit von Interventionen

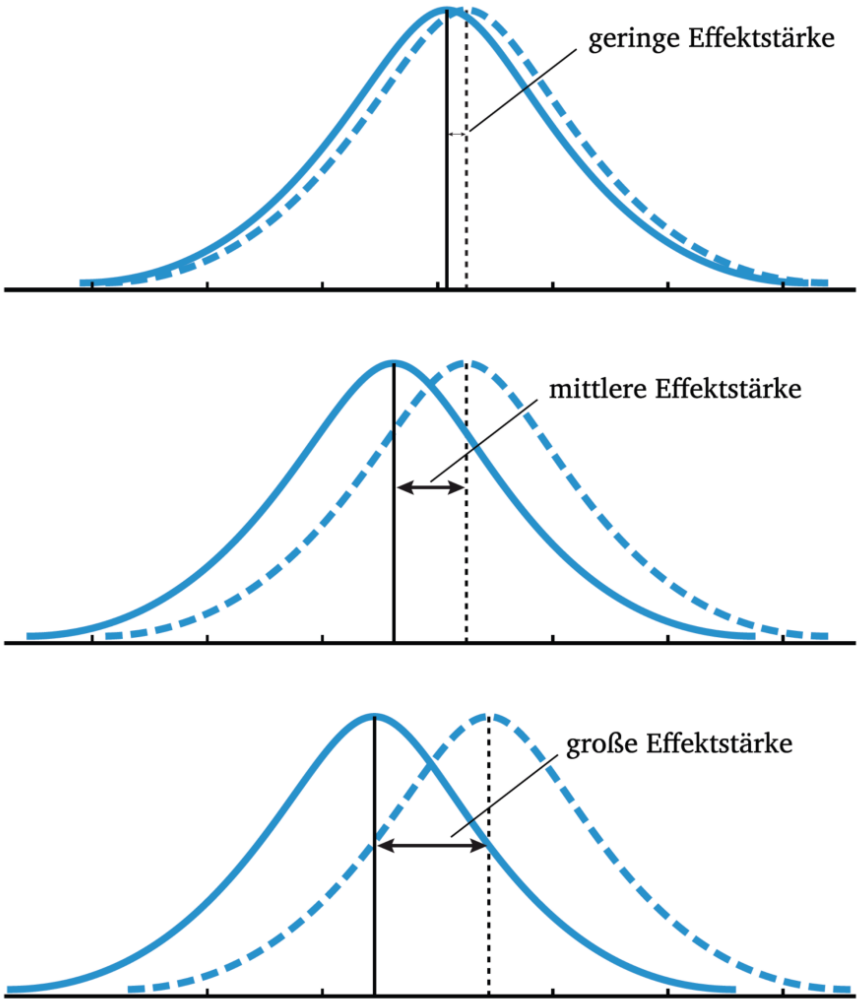
Effektstärke (Cohen‘s d):

Statistisches Maß zur standardisierten Quantifizierung der Größe von Unterschieden, z.B. Behandlungseffekten.

d = Mittelwert Studie 1 – MW Studie 2 / gepoolte Standardabweichung,

d >0,2 vernachlässigbar
d 0,2-0,4 geringe Wirksamkeit
d 0,4-0,6 mittlere Wirksamkeit
d >0,6 hohe Wirksamkeit

Varianzaufklärung
d = 0,2 => r = 0,10 => r2 = 1%
d = 0,5 => r = 0,24 => r2 = 6%
d = 0,8 => r = 0,37 => r2 = 14%



WIE WIRKSAM IST PSYCHOTHERAPIE INSGESAMT?

Ergebnis von über 500 Metaanalysen (Lambert 2013):

Psychotherapie vs. Nichtbehandlung:	d = 0,75
Psychotherapie vs. Placebo-Behandlung:	d = 0,4–0.6

Fazit: Psychotherapie ist wirksam – aber eine Placebobehandlung *ohne* spezifische Interventionen scheint auch wirksam zu sein.

SIND VERSCHIEDENE PSYCHOTHERAPIEVERFAHREN UNTERSCHIEDLICH WIRKSAM?

Umfassende Meta-Analysen zeigen nur geringe Unterschiede in der allgemeinen Wirkung zwischen zwischen den Richtlinien-verfahren:

Grissom (1996)	d = 0.23
Wampold et al. (1997, 2001)	d = 0.18
Luborsky et al. (2002)	d = 0.20

Erklärung: Alle Psychotherapieverfahren haben bei unterschiedlichen Patienten, Therapeuten und Erkrankungen einschließlich ihrer Vorgeschichte unterschiedliche Wirkungen, die sich „über alles“ ausmitteln. Überdies weisen alle erfolgreichen Verfahren einen gemeinsamen Wirkungsfaktor auf, die „therapeutische Allianz“.

DAS „DRITTELGESETZ“

In einer „Modellrechnung“ zur Wirksamkeit der Behandlung depressiver Patienten kommt Grawe (2004) unter Berücksichtigung der genannten Faktoren auf eine tatsächliche längerfristige Wirksamkeit unter 20%, was mit der hohen Rückfallquote bei Depression übereinstimmt.

Bei anderen Erkrankungen liegt die längerfristige Wirkung je nach Art und Stärke sowie Zeitpunkt der Erkrankung bei rund 40%.

Es bestätigt sich das Bild, dass die Richtlinien-Therapien bei rund einem Drittel der Patienten gut bis sehr gut wirksam, bei einem weiteren Drittel mäßig wirksam und beim dritten Drittel unwirksam sind.

VORTEILE UND NACHTEILE DER RICHTLINIEN-VERFAHREN AUS SICHT DER NEUROBIOLOGIE

Verhaltenstherapie (orthodox):

Vorteile: Prozedurale Behandlung von Störungen durch Einüben neuer Verhaltensweisen.
Nachteile: Bei tiefergreifenden Störungen Gefahr der Behandlung der Symptome und nicht der Ursachen. Keine Löschung möglich, nur *Überlernen*. Bindungsorientierung noch nicht verbreitet.

Kognitive Verhaltenstherapie (orthodox):

Vorteile: Fokussierung auf dysfunktionalen Schemata des Fühlens, Denkens und Handelns. Respektierung der Autonomie des Patienten.
Nachteile: Eine *rein* kognitive Umstrukturierung ohne Aktivierung von Emotionen ist wirkungslos. Keine intensive Bindungsorientierung.

Psychoanalyse (klassisch):

Vorteile: Orientierung an der „frühen Vorgeschichte“ und den Ursachen der psychischen Erkrankungen. Bindungsorientierung.

Nachteile: Zu starke Fokussierung auf „Bewusstmachen des Unbewussten“ als angeblich wichtigstem Teil der Therapie (unbewusstes kann nicht bewusst gemacht werden.

„COMMON-FACTOR“ - THEORIE

- Zahlreiche Untersuchungen zur Effektivität von Psychotherapien (z.B. Wampold, 1997; Imel und Wampold, 2008) ergaben, dass die gängigen Psychotherapien mehr oder weniger dieselbe Effektivität zeigen; 30-70% der Wirkung scheinen auf einen gemeinsamen Faktor zurückzugehen

  Dieser scheint im Bindungs- und Vertrauensverhältnis zwischen Therapeut und Patient, dem Glauben des Therapeuten an seine Methode (welcher Art auch immer) und dem Glauben des Patienten, dass ihm geholfen werden wird („therapeutische Allianz“), zu bestehen.

  Allerdings scheint dieser „Common factor“ nur für die erste Therapie-Phase zu gelten.

ERSTE THERAPIE-PHASE

Die „therapeutische Allianz“ führt zu einer Beeinflussung des CRF- bzw. Cortisol- und Serotonin-Stoffwechsels durch die bindungsbezogene Ausschüttung von Oxytocin und endogenen Opioiden.

Eine bindungsorientierte PT könnte die Oxytocinfreisetzung erhöhen und dadurch die CRF- und Cortisolfreisetzung hemmen. Dies würde eine Hochregulation von 5-HT1A-Rezeptoren im vmPFC bewirken und seine grüblerische „Innengerichtetheit“ vermindern.

Die eigentlichen strukturell-funktionalen Defizite werden dabei aber offenbar nicht behoben – dies könnte die hohe Rückfallquote bei Depression erklären.

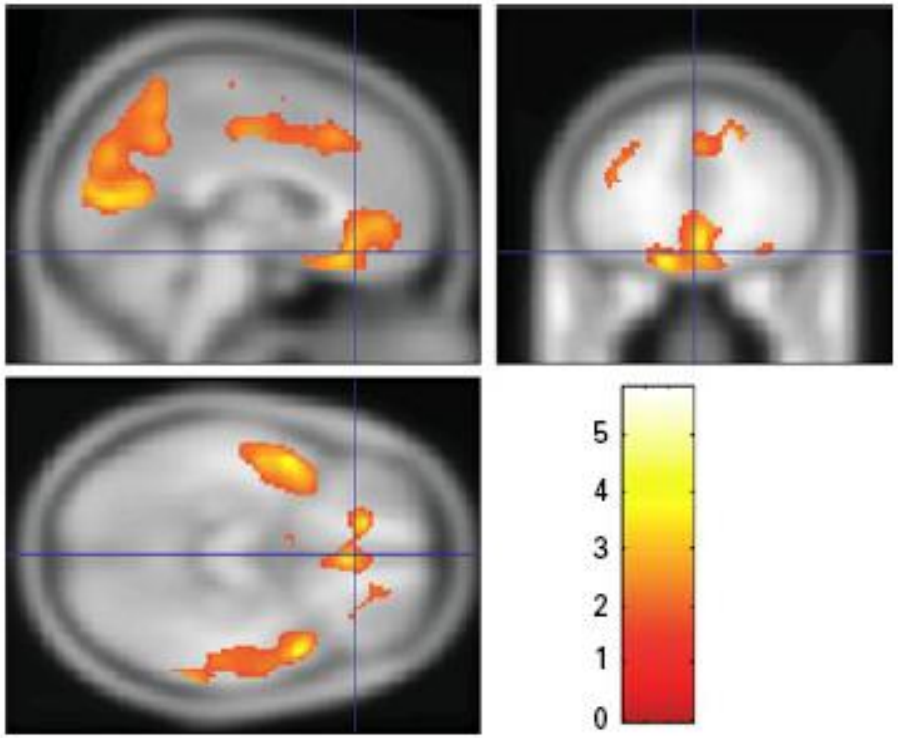


Fig. 1. Visualization of the results from the SPM analysis. The analysis of parametric [carbonyl-^{11}C]WAY-100635 binding potential (BP_{ND}) maps at the voxel level showed two large clusters [$k_E = 9515$, $T_{max} = 5.82$ at $(-26, 0, -38)$ and $k_E = 18\,231$ voxels, $T_{max} = 4.10$ at $(-46, -20, 42)$] located mainly in frontal, temporal and parietal cortex. These clusters represent significantly increased BP_{ND} in the psychotherapy group as compared with the fluoxetine group. The results are visualized on a T1-weighted MRI template in stereotactic standard space; the colour bar represents the T statistic at voxel level.

Karlsson, 2010, Psychol. Medicine 40.

Erhöhte 5-HT1A-Rezeptor-Bindung bei depressiven Patienten nach einer psycho-dynamischen Kurzzeit-therapie, und zwar vornehm-lich in der Amygdala, im Hippocampus, insulärem, medio- und orbitofrontalen Cortex (generell 8%), **nicht** im dlPFC.

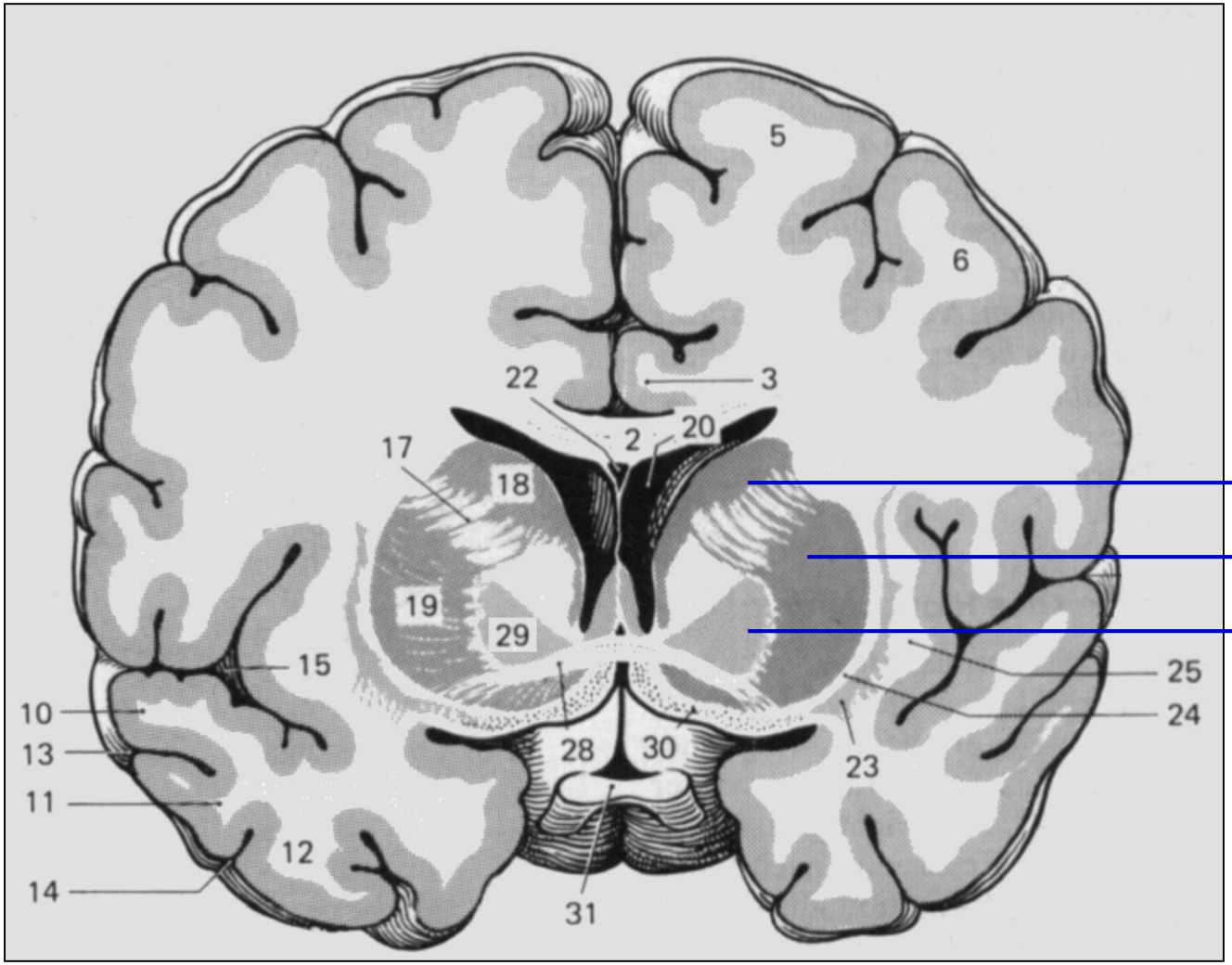
ZWEITE THERAPIE-PHASE

Behandlung von Störungen als Ergebnis einer **Kombination** genetisch-epigenetischer Vorbelastungen, einer Traumatisierung in früher Kindheit bis hin zu schweren **strukturellen**, meist entwick-lungsbedingten **Störungen** z.B. in der Verteilung, Dichte und Emp-find-ichkeit von Cortisol- und Serotoninrezeptoren in den limbischen Zentren und einem Ungleichgewicht zwischen diesen Zentren.

Diese Störungen können offenbar nur sehr langsam und auf eine Weise, die dem **impliziten Lernen** ähnelt, behandelt werden, indem sich auf der Ebene der Basalganglien neue Muster von Antwort-eigenschaften („Ersatzschaltungen“) ausbilden, welche die alten Muster überlagern, ohne sie ganz auszulöschen.

Hierbei könnte die Oxytocin-vermittelte Neubildung von Neuronen im Hippocampus und in den Basalganglien eine wichtige Rolle spielen.

Schnitt durch die Basalganglien



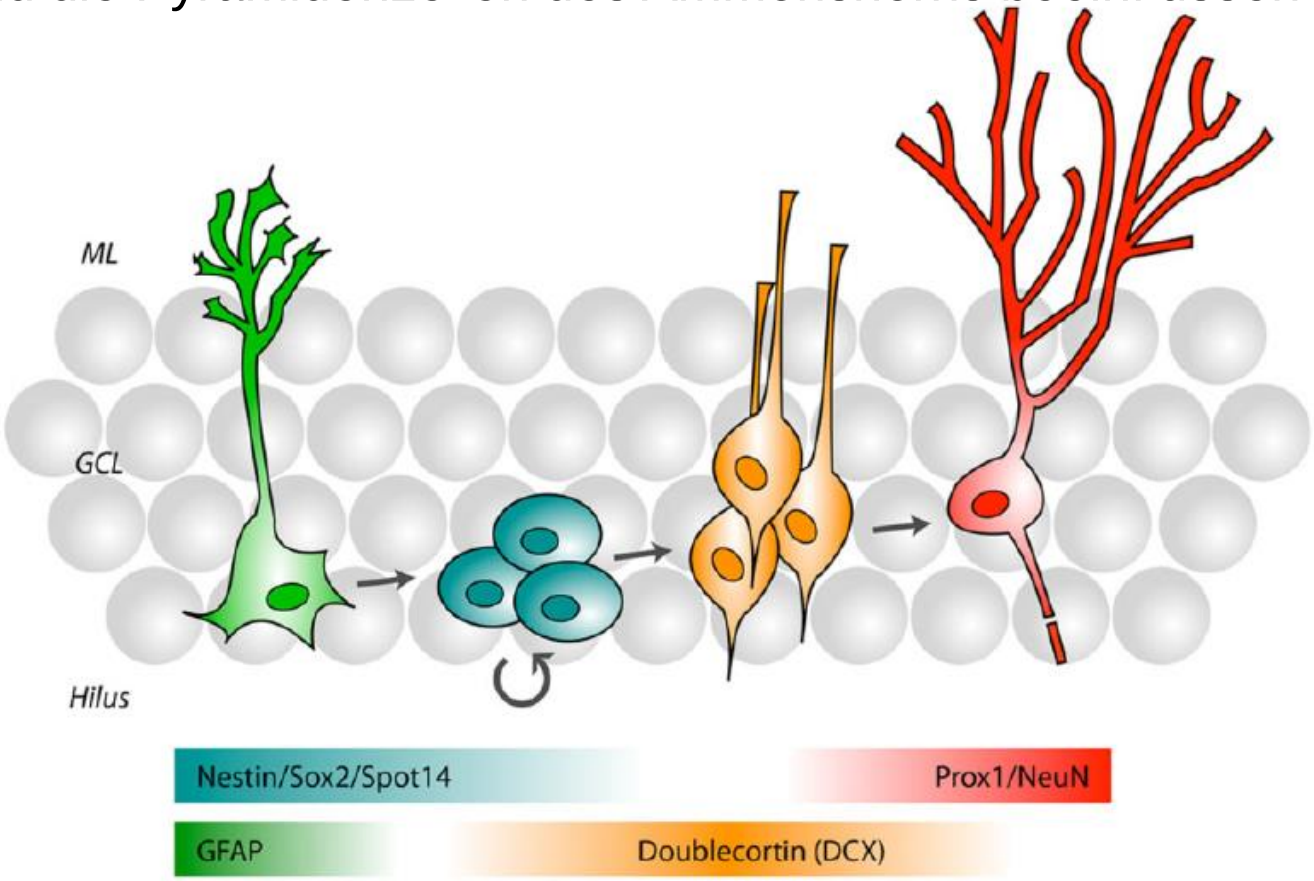
Nucleus caudatus

Putamen

Globus pallidus

NEUROGENESE IM ERWACHSENEN HIPPOCAMPUS (Gyrus dentatus, GD):

Neurogene Stammzellen/Vorläuferzellen (NSPCs) induzieren die Bildung von Körnerzellen des GD, die ihrerseits erregend und hemmend die Pyramidenzellen des Ammonshorns beeinflussen



Braun und Jessberger, 2014

WAS WIRKT?

- Verhaltenstherapeutische Maßnahmen sind wirksam (1) bei weniger schweren psychischen Störungen (2) in Verbindung mit einer wirksamen therapeutischen Allianz.

- Rein kognitive Maßnahmen sind ebenso unwirksam wie rein analytische Therapien. Ein psychodynamischer und bindungs-orientierter Ansatz ist dagegen notwendig.

- Die „Passung“ zwischen Patient, Therapeut und Methode ist entscheidend, insbesondere die Qualität der „therapeutischen Allianz“, aber auch das Ansprechen auf eine bestimmte Therapie

- Psychotherapien sind nur wirksam über eine emotionale Ein-bettung und ein geduldiges Aufsuchen von Ressourcen , das Einüben alternativer Denk-, Fühl- und Verhaltensweisen und körperzentrierte Interventionen zur Beseitigung psychosoma-tischer „Manifestationen“ der Störungen.

Klett-Cotta, Stuttgart 2014/2017

VIELEN DANK FÜR IHRE AUFMERKSAMKEIT!