



Dies ist eine Leseprobe des Schattauer Verlags. Dieses Buch und unser  
gesamtes Programm finden Sie unter  
[www.klett-cotta.de/schattauer](http://www.klett-cotta.de/schattauer)

Wolf ■ Calabrese

# Stressmedizin und Stresspsychologie

---

Alfred Wolf ■ Pasquale Calabrese

# Stressmedizin und Stresspsychologie

---

Epidemiologie, Neurobiologie,  
Prävention und praktische  
Lösungsansätze

Unter Mitarbeit von K. Müller,  
U. Nixdorff, S. Renninger & F. Wolf

**Prof. Dr. Alfred Wolf**

Weitfelderweg 34  
89275 Elchingen  
Tel: +49 731 25069442  
Mobil: +49 179 2044873  
drfredwolf@yourprevention.com

**Prof. Dr. rer. nat. med. habil. Pasquale Calabrese**

Neuropsychology and behavioral neurology unit  
Department of Psychology and Interdisciplinary  
Platform Psychiatry and Psychology  
Division of Molecular and Cognitive Neuroscience  
University of Basel  
Birmannsgasse 8  
CH-4055 Basel (Switzerland)  
pasquale.calabrese@unibas.ch

**Bibliografische Information der Deutschen Nationalbibliothek**

Die Deutsche Nationalbibliothek verzeichnet diese Publikation in der Deutschen Nationalbibliografie; detaillierte bibliografische Daten sind im Internet über <http://dnb.d-nb.de> abrufbar.

**Besonderer Hinweis**

Die Medizin unterliegt einem fortwährenden Entwicklungsprozess, sodass alle Angaben, insbesondere zu diagnostischen und therapeutischen Verfahren, immer nur dem Wissensstand zum Zeitpunkt der Drucklegung des Buches entsprechen können. Hinsichtlich der angegebenen Empfehlungen zur Therapie und der Auswahl sowie Dosierung von Medikamenten wurde die größtmögliche Sorgfalt beachtet. Gleichwohl werden die Benutzer aufgefordert, die Beipackzettel und Fachinformationen der Hersteller zur Kontrolle heranzuziehen und im Zweifelsfall einen Spezialisten zu konsultieren. Fragliche Unstimmigkeiten sollten bitte im allgemeinen Interesse dem Verlag mitgeteilt werden. Der Benutzer selbst bleibt verantwortlich für jede diagnostische oder therapeutische Applikation, Medikation und Dosierung.

In diesem Buch sind eingetragene Warenzeichen (geschützte Warennamen) nicht besonders kenntlich gemacht. Es kann also aus dem Fehlen eines entsprechenden Hinweises nicht geschlossen werden, dass es sich um einen freien Warennamen handelt.

Schattauer

[www.schattauer.de](http://www.schattauer.de)

© 2020 by J. G. Cotta'sche Buchhandlung Nachfolger GmbH, gegr. 1659, Stuttgart

Alle Rechte vorbehalten

Printed in Germany

Cover unter Verwendung eines Fotos von © shutterstock/Gajus

Gesetzt von Kösel Media GmbH, Krugzell

Gedruckt und gebunden von CPI – Clausen & Bosse, Leck

Lektorat: Barbara Buchter

Projektmanagement: Dr. Nadja Urbani

ISBN 978-3-608-43207-7

Auch als E-Book erhältlich

# Vorwort

Anregung und Idee für dieses Fachbuch entstanden im Verlauf von mehreren »Stress-Seminaren«, bei denen die Autoren gemeinsam mit den Koautoren neues Wissen zu Stress und seinen Auswirkungen für die praktisch-medizinische und -psychologische Arbeit vermittelt haben. Mit diesem Wissenstransfer sollen ärztliche und psychologisch ausgerichtete Praktiker neue Informationen zur Neurobiologie von Stress, seinen Auswirkungen sowie neueren Methoden zu Diagnostik und Stressmanagement erfahren.

Dieses Buch beschäftigt sich mit dem Phänomen Stress. Entsprechend seinem Facettenreichtum wird Stress in diesem vorliegenden Werk auf unterschiedlichen Ebenen und aus verschiedenen Perspektiven beleuchtet. Stress wird sowohl als Ergebnis eines negativen Zusammenwirkens ungünstiger Anlage-Umwelt-Konstellationen als auch als Ausdruck einer übersteuerten Schutzreaktion angesehen. Mit dem Ergebnis der Beförderung sowohl mittelbarer als auch unmittelbarer Folgewirkungen auf unsere mentale und körperliche Gesundheit. Dementsprechend haben wir uns bemüht, eine Zusammenschau möglichst aktueller Befunde und Annahmen aus verschiedenen Gebieten zusammenzutragen. Hierbei ist es für das Gesamtverständnis des Phänomens Stress essenziell, sowohl die biologische als auch die psychologische Ebene zu betrachten und diese zu den sozialen Auswirkungen (insbesondere auf die Aspekte der mentalen Gesundheit, des Lebensstils und der Arbeitswelt) in Beziehung zu setzen. Insofern folgt das Buch dem biopsychosozialen Modell. Hierbei wird menschliches Erleben und Verhalten als Wechselspiel gemeinsam agierender, neurobiologischer, endokrinologischer und immunologischer Vorgänge im Gehirn und anderer Organsystemen verstanden und Gesundheit bzw. Krankheit als Resultat eines funktionierenden oder eben gestörten Wechselspiels zwischen diesen Komponenten interpretiert. Diesem Ansatz folgend haben wir uns um eine möglichst panoramaartige Darstellung des Themenbereiches »Stress« bemüht – von der Genetik über die Klinik zu den sozialen Auswirkungen, um sowohl praktisch tätige Kolleginnen und Kollegen aus dem Bereich der Medizin als auch Psychologinnen und Psychologen sowie Coaches mit diesem Werk anzusprechen.

Wie jede Wissenschaft ist gerade die Stressmedizin einer kontinuierlichen Entwicklung unterworfen. Dementsprechend darf die Leserschaft davon ausgehen, dass die in diesem Buch empfohlenen Dosierungen, diagnostischen Verfahren und Prozeduren von Seiten der Autoren mit großer Sorgfalt ausgewählt wurden. Für Angaben bei Applikations- und Dosierungsanweisungen kann dennoch keine Gewähr übernommen werden, sodass jede(r) Benutzer(in) angehalten ist, die angegebenen Empfehlungen einer sorgfältigen Prüfung von Kontraindikationen zu unterziehen.

Im Wissen, dass Arbeitsteilung im Resultat zu mehr führen kann als die Summe unserer individuellen Anstrengungen, möchten wir uns an dieser Stelle

für die wertvollen Beiträge unsere Gastautorinnen und -autoren, Frau Sarah Renninger, MSc (Medical School Hamburg), Herrn Dr. Kurt Müller (Kempten), Herrn Prof. Dr. Uwe Nixdorff (European Prevention Center, Düsseldorf) und Herrn Florian Wolf (Yourprevention, Stuttgart), recht herzlich bedanken.

Unser Dank gilt auch dem Schattauer Verlag – und hier insbesondere Frau Dr. Nadja Urbani und Herrn Dr. Wulf Bertram für die stete Unterstützung bei der Umsetzung des Werkes. Schließlich, aber nicht zuletzt, sei Frau Barbara Buchter (Fa. Extratour, Freiburg) für die sorgfältige Lektorierung gedankt.

**Basel und Ulm, im Mai 2020**

# Inhalt

|            |                                                                                                 |           |
|------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|
| <b>I</b>   | <b>Grundlagen</b>                                                                               | <b>1</b>  |
| <b>1</b>   | <b>Epidemiologie von Stress und stressabhängigen Erkrankungen</b>                               | <b>3</b>  |
| <b>1.1</b> | <b>Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland (DEGS 1)</b>                                | <b>4</b>  |
| <b>1.2</b> | <b>Epidemiologie der Stressfolgen</b>                                                           | <b>5</b>  |
| 1.2.1      | Folgen für die Arbeitswelt: Absentismus und Präsentismus                                        | 7         |
| 1.2.2      | Volkswirtschaftliche Kosten von chronischem Stress                                              | 9         |
| <b>1.3</b> | <b>Strukturelle und funktionelle Neuroanatomie</b>                                              | <b>10</b> |
| 1.3.1      | Bedeutung der Neuroanatomie                                                                     | 11        |
| 1.3.2      | Allgemeine Einteilung des Nervensystems                                                         | 11        |
| 1.3.3      | Das Gehirn: Neuronen, Botenstoffe und Kernstrukturen                                            | 12        |
| 1.3.4      | Grundaufbau des Gehirns                                                                         | 20        |
| <b>1.4</b> | <b>Die Stressachsen – eine neurofunktionelle Betrachtung</b>                                    | <b>28</b> |
| <b>1.5</b> | <b>Das Psycho-Neuro-Endokrino-Immunologische Netzwerk</b>                                       | <b>34</b> |
| 1.5.1      | Das psycho-neuronale System                                                                     | 35        |
| 1.5.2      | Das Endokrine System                                                                            | 37        |
| 1.5.3      | Das Immunsystem                                                                                 | 37        |
| <b>1.6</b> | <b>Was ist Stress? – Stressoren, Stressverarbeitung und Stresserleben</b>                       | <b>49</b> |
| 1.6.1      | Stressoren                                                                                      | 50        |
| 1.6.2      | Stressverarbeitung                                                                              | 51        |
| 1.6.3      | Stressantwort und Stresserleben                                                                 | 55        |
| <b>1.7</b> | <b>Die Stressantwort</b>                                                                        | <b>57</b> |
| 1.7.1      | Die psychische und emotionale Stressantwort (Stressverhalten)                                   | 59        |
| 1.7.2      | Die neurobiologische Stressantwort                                                              | 66        |
| 1.7.3      | Stress und Autonomes Nervensystem (ANS)                                                         | 71        |
| 1.7.4      | Stress und Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-Achse (HHN)                                | 77        |
| 1.7.5      | Physiologische Stressinhibitoren: Endocannabinoide, endogene Opiate, Morphine und Neuropeptid Y | 83        |

|             |                                                                                 |     |
|-------------|---------------------------------------------------------------------------------|-----|
| <b>1.8</b>  | <b>Variable der Stressantwort</b>                                               | 94  |
| 1.8.1       | Akuter versus chronischer Stress                                                | 94  |
| 1.8.2       | Allostase, Allostatic Load und Stressadaptation<br>(bzw. Maladaptation)         | 96  |
| 1.8.3       | Formen der Stressanpassung: Stressadaptation<br>versus Maladaptation            | 100 |
| 1.8.4       | Modulation der maximalen Stressantwort: Kampf (fight)<br>oder Flucht (flight)   | 108 |
| 1.8.5       | Stress in Abhängigkeit von Genetik und Epigenetik                               | 110 |
| <b>1.9</b>  | <b>Stress und mitochondriale Dysfunktion</b>                                    | 119 |
| 1.9.1       | Pathophysiologie des zellulären Stresses                                        | 120 |
| 1.9.2       | Stresswirkungen an Zelle und Mitochondrien: Die zentrale<br>Bedeutung des NF-κB | 122 |
| 1.9.3       | Klinische Folgen: Chronic Fatigue Syndrom und andere<br>Multisystemerkrankungen | 126 |
| <b>1.10</b> | <b>Stress und Steuerung von Energie, Stoffwechsel und<br/>Nahrungsaufnahme</b>  | 128 |
| 1.10.1      | Regelung des Appetits durch »Body-pull«                                         | 132 |
| <b>1.11</b> | <b>Stress, Immunreaktion und Inflammation</b>                                   | 133 |
| 1.11.1      | Psychosozialer Stress und Inflammation                                          | 133 |
| 1.11.2      | Physischer Stress und Inflammation                                              | 135 |
| 1.11.3      | Neurobiologie von psychosozialem Stress und Inflammation                        | 135 |
| 1.11.4      | Stress und Autoimmunerkrankungen (AIE)                                          | 139 |
| <b>II</b>   | <b>Konzepte und Methoden</b>                                                    | 141 |
| <b>2</b>    | <b>Konzepte</b>                                                                 | 143 |
| <b>2.1</b>  | <b>Resilienz und Vulnerabilität</b>                                             | 143 |
| 2.1.1       | Das Konzept der Resilienz und verwandte Konzepte                                | 146 |
| 2.1.2       | Resilienzfaktoren                                                               | 154 |
| 2.1.3       | Vulnerabilität als Ursache psychischer und neurodegenerativer<br>Erkrankungen   | 162 |
| 2.1.4       | Erfassung von Resilienz                                                         | 163 |
| <b>2.2</b>  | <b>Psychosozialer Stress, Immunsystem und Depression</b>                        | 169 |
| 2.2.1       | Einleitung                                                                      | 169 |
| 2.2.2       | Das Immunsystem bei Depression                                                  | 170 |

|            |                                                                                              |            |
|------------|----------------------------------------------------------------------------------------------|------------|
| 2.2.3      | Depression                                                                                   | 174        |
| 2.2.4      | Soziale Bindung und Stress                                                                   | 182        |
| <b>2.3</b> | <b>Stress und Sucht</b>                                                                      | <b>187</b> |
| 2.3.1      | Definition von Sucht                                                                         | 187        |
| 2.3.2      | Faktoren der Suchtentwicklung                                                                | 188        |
| 2.3.3      | Interaktion von Stress und Sucht                                                             | 189        |
| 2.3.4      | Diagnose von Suchterkrankungen                                                               | 189        |
| 2.3.5      | Zusammenfassung                                                                              | 193        |
| <b>2.4</b> | <b>Stress und Störung des endogenen Biorhythmus</b>                                          | <b>195</b> |
| 2.4.1      | Die Funktion der »inneren Uhr« des SCN                                                       | 197        |
| 2.4.2      | Wirkung von Stress auf das biorhythmische System                                             | 203        |
| <b>2.5</b> | <b>Stress und Schlaf</b>                                                                     | <b>208</b> |
| 2.5.1      | Schlafstadien: REM- und Non-REM-Schlaf                                                       | 209        |
| 2.5.2      | Neurobiologie des Schlafs                                                                    | 211        |
| 2.5.3      | Störung der Schlafphysiologie durch Stress                                                   | 215        |
| 2.5.4      | Therapie von stressbedingter Schlafstörung                                                   | 220        |
| <b>2.6</b> | <b>Glucocorticoide, Stress und Trauma</b>                                                    | <b>223</b> |
| 2.6.1      | Glucocorticoide als Stresshormone                                                            | 223        |
| 2.6.2      | Stress, Gedächtnis und Glucocorticoide                                                       | 224        |
| 2.6.3      | Prozesse der Gedächtnisbildung                                                               | 225        |
| 2.6.4      | Zusammenfassung                                                                              | 231        |
| <b>2.7</b> | <b>Posttraumatische Belastungsstörung (PTBS),<br/>traumatischer Stress und Maladaptation</b> | <b>233</b> |
| 2.7.1      | Symptome der PTBS                                                                            | 235        |
| 2.7.2      | PTBS bei Kindern versus Erwachsenen                                                          | 235        |
| 2.7.3      | Stressbedingte neuroendokrine Veränderungen bei der PTBS                                     | 236        |
| 2.7.4      | Ursachen der posttraumatischen Reaktion                                                      | 239        |
| 2.7.5      | Beteiligte Gehirnregionen bei PTBS                                                           | 241        |
| 2.7.6      | Klinik der PTBS                                                                              | 243        |
| 2.7.7      | Therapeutische Möglichkeiten                                                                 | 244        |
| <b>2.8</b> | <b>Stress und Alterung</b>                                                                   | <b>248</b> |
| 2.8.1      | Chronischer Stress und Alterung                                                              | 249        |

|             |                                                                                                             |            |
|-------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------|
| 2.8.2       | Biologische Mechanismen der stressbedingten Zellalterung . . . . .                                          | 250        |
| 2.8.3       | Psychosoziale Ursachen stressbedingter Zellalterung . . . . .                                               | 251        |
| <b>2.9</b>  | <b>Stress und Burnout . . . . .</b>                                                                         | <b>255</b> |
| 2.9.1       | Was ist Burnout? . . . . .                                                                                  | 255        |
| 2.9.2       | Epidemiologie von Burnout . . . . .                                                                         | 257        |
| 2.9.3       | Ätiologische Ursachen, Verlauf und Erklärungsmodelle von Burnout . .                                        | 257        |
| 2.9.4       | Abgrenzung zwischen Burnout und Depression . . . . .                                                        | 263        |
| 2.9.5       | Diagnostik von Burnout . . . . .                                                                            | 264        |
| 2.9.6       | Therapie von Burnout . . . . .                                                                              | 265        |
| <b>2.10</b> | <b>Stress im Arbeitsleben . . . . .</b>                                                                     | <b>267</b> |
| 2.10.1      | Psychosoziale Modelle von arbeitsbezogenem Stress . . . . .                                                 | 270        |
| 2.10.2      | Zusammenhang von Arbeitsstress mit neuroendokriner Antwort<br>und Stresserkrankung . . . . .                | 274        |
| <b>2.11</b> | <b>Der molekulare Stress . . . . .</b>                                                                      | <b>276</b> |
| <b>2.12</b> | <b>Umweltstress . . . . .</b>                                                                               | <b>280</b> |
| 2.12.1      | Möglichkeiten und Grenzen der Toxikologie . . . . .                                                         | 282        |
| 2.12.2      | Genetik und Epigenetik . . . . .                                                                            | 283        |
| 2.12.3      | Oxidativer Stress . . . . .                                                                                 | 287        |
| 2.12.4      | Nitrosativer Stress . . . . .                                                                               | 289        |
| 2.12.5      | Strukturelle Modifikationen . . . . .                                                                       | 290        |
| 2.12.6      | Funktionelle Modifikationen . . . . .                                                                       | 296        |
| 2.12.7      | Katecholamine und das Sympathische Nervensystem (SNS) . . . . .                                             | 301        |
| 2.12.8      | Hereditäre Fruktoseintoleranz und Fruktosemalabsorption . . . . .                                           | 305        |
| <b>2.13</b> | <b>Stress und Multisystemerkrankungen (MSE) . . . . .</b>                                                   | <b>309</b> |
| 2.13.1      | Wirksame pathophysiologische Promotoren von MSE . . . . .                                                   | 310        |
| 2.13.2      | Einfluss von psychosozialen Stress auf Entstehung bzw.<br>Fortbestand von MSE . . . . .                     | 311        |
| <b>2.14</b> | <b>Stress und Fatigue . . . . .</b>                                                                         | <b>314</b> |
| 2.14.1      | Fatigue – Definitionen, Epidemiologie und ätiologische Faktoren . . . .                                     | 314        |
| 2.14.2      | Der Fatigue-Begriff im Rahmen der Multiplen Sklerose (MS)<br>als Modell einer Autoimmunerkrankung . . . . . | 319        |
| <b>2.15</b> | <b>Schmerz und Stress . . . . .</b>                                                                         | <b>325</b> |
| 2.15.1      | Akuter Schmerz . . . . .                                                                                    | 325        |
| 2.15.2      | Chronischer Schmerz . . . . .                                                                               | 330        |

|             |                                                                                                                        |     |
|-------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| <b>2.16</b> | <b>Stress und Darm</b> .....                                                                                           | 333 |
| 2.16.1      | Das Mikrobiom .....                                                                                                    | 334 |
| 2.16.2      | Intestinales Immunsystem .....                                                                                         | 336 |
| 2.16.3      | Klinische Formen und Folgen .....                                                                                      | 342 |
| 2.16.4      | Behandlungsrichtlinien .....                                                                                           | 346 |
| <b>2.17</b> | <b>Stress und Haut</b> .....                                                                                           | 349 |
| <b>2.18</b> | <b>Stress und Herz</b> .....                                                                                           | 355 |
| 2.18.1      | Epidemiologie stressinduzierter Herzpathologie .....                                                                   | 355 |
| 2.18.2      | Anatomische und physiologische Hintergründe stressinduzierter Herzpathologie .....                                     | 355 |
| 2.18.3      | Kardiovaskuläre Risikostratifikation unter besonderer Berücksichtigung stressimmanenter psychosozialer Belastung ..... | 360 |
| 2.18.4      | Kardiovaskuläre Prävention und Therapie stressinduzierter Herzpathologie .....                                         | 361 |
| <b>2.19</b> | <b>Stressbedingte Auswirkungen auf Gonadenfunktion und Reproduktion</b> .....                                          | 363 |
| 2.19.1      | Stress und Inhibition der Gonadenfunktion .....                                                                        | 364 |
| 2.19.2      | Biochemisch-morphologische Auswirkungen von chronischem Stress auf Gameten .....                                       | 367 |
| <b>3</b>    | <b>Diagnostische Verfahren</b> .....                                                                                   | 370 |
| <b>3.1</b>  | <b>Warum Stressdiagnostik?</b> .....                                                                                   | 370 |
| <b>3.2</b>  | <b>Grundlagen der Integralen Testmethodik</b> .....                                                                    | 371 |
| 3.2.1       | Praxis der Stressdiagnostik .....                                                                                      | 372 |
| <b>3.3</b>  | <b>Fragebogen und Inventare</b> .....                                                                                  | 373 |
| <b>3.4</b>  | <b>Neurobiologische Parameter – Neurotransmitter und Cortisol</b> .....                                                | 375 |
| 3.4.1       | Parameter der komplexen Stressreaktion – HHN-Achse und Neurotransmitter .....                                          | 377 |
| <b>3.5</b>  | <b>Praktische Stressdiagnostik mit kompletten Diagnostiksystemen</b> ...                                               | 388 |
| 3.5.1       | Der Integrale Stress-Test (IST) .....                                                                                  | 388 |
| 3.5.2       | Neuropattern™ .....                                                                                                    | 391 |
| 3.5.3       | Allostatic Load Score (ALS) .....                                                                                      | 395 |
| <b>3.6</b>  | <b>Herzratenvariabilität: Biophysikalische Diagnostik in der Stressmedizin</b> .....                                   | 399 |
| 3.6.1       | Grundlagen .....                                                                                                       | 399 |

|            |                                                                                                |     |
|------------|------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| <b>4</b>   | <b>Grundlagen von Stressmanagement (SM)</b>                                                    | 412 |
| <b>4.1</b> | <b>Konzepte von Stressmanagement</b>                                                           | 413 |
| 4.1.1      | Verhaltensänderung                                                                             | 415 |
| 4.1.2      | Achtsamkeit: Entwicklung einer achtsamen inneren Haltung                                       | 416 |
| 4.1.3      | Relaxation (Entspannungsverfahren)                                                             | 418 |
| 4.1.4      | Ernährung im Rahmen des Stressmanagements                                                      | 424 |
| 4.1.5      | Sport/aerobes Training (nicht belastend)                                                       | 426 |
| <b>4.2</b> | <b>Meditative Verfahren</b>                                                                    | 430 |
| 4.2.1      | Passive (kontemplative) Meditation                                                             | 431 |
| 4.2.2      | Aktive Meditation                                                                              | 432 |
| 4.2.3      | Wissenschaftliche Daten zu Entspannungsmaßnahmen                                               | 433 |
| 4.2.4      | Achtsamkeitsmeditation und verwandte, fernöstliche<br>Meditationstechniken zur Stressreduktion | 436 |
| 4.2.5      | Meditative Techniken und ihre Auswirkungen auf das<br>subjektive Stressempfinden               | 441 |
| <b>4.3</b> | <b>Coaching im Rahmen der Stressmedizin</b>                                                    | 444 |
| 4.3.1      | Wirkprinzipien von Coaching                                                                    | 445 |
| 4.3.2      | Abgrenzung von Coaching zur Psychotherapie                                                     | 447 |
| 4.3.3      | Das Setting im Coaching                                                                        | 448 |
| 4.3.4      | Coaching-Konzepte                                                                              | 449 |
| <b>4.4</b> | <b>Stress und Betriebliches Gesundheitsmanagement (BGM)</b>                                    | 456 |
| 4.4.1      | Integration von Coaching-Konzepten im betrieblichen<br>Gesundheitsmanagement                   | 457 |
| 4.4.2      | Entwicklung der inneren Haltung von Mitarbeitern bzw. Unternehmen                              | 459 |
| 4.4.3      | Umsetzung von BGM in der Praxis                                                                | 460 |
| <b>4.5</b> | <b>Biofeedback und Neurofeedback</b>                                                           | 464 |
| 4.5.1      | Peripheres Biofeedback                                                                         | 464 |
| 4.5.2      | Neurofeedback zur Stressreduktion                                                              | 465 |
| <b>4.6</b> | <b>Restitutive Substitutionstherapie bei Stressmanagement</b>                                  | 467 |
| 4.6.1      | Restitutionstherapie bei adrenaler Dysfunktion                                                 | 468 |
| 4.6.2      | Restitutionstherapie bei stressbedingtem Hormonmangel<br>von Frauen und Männern                | 472 |
| 4.6.3      | Restitutionstherapie bei Neurotransmitter-Dysfunktionen                                        | 472 |
|            | <b>Sachverzeichnis</b>                                                                         | 481 |

# I Grundlagen

---

# 1 Epidemiologie von Stress und stressabhängigen Erkrankungen

Einführend sollen zur Klärung der Bedeutung von Stress als wesentlichem Motor stressabhängiger Erkrankungen die Häufigkeit subjektiver Stressbelastung in der Gesellschaft sowie deren Konsequenzen für die Gesundheit und die Arbeitswelt dargestellt werden.

Laut einer von der Techniker Krankenkasse beauftragten Studie empfinden acht von zehn Deutschen ihr Leben als stressbelastet, jeder Dritte leidet unter Dauerstress.

Übersteigen Häufigkeit und Intensität von Stressbelastungen die vorhandenen persönlichen Ressourcen oder die individuelle Belastungsgrenze, kommt es zu einer chronischen Überforderung. Diese zeigt sich durch Auswirkungen auf das Immunsystem, die Schlafregulierung, die Lern-, Gedächtnis- und Aufmerksamkeitsprozesse sowie auf das Herz-Kreislauf-System und scheint ein Faktor bei der Entwicklung einer Reihe von körperlichen und psychischen Erkrankungen zu sein (TK, 2013a). Trotz des sozialpolitischen Gewichtes und der damit verbundenen gesundheitsökonomischen Folgen liegen zur Quantifizierung der Stressbelastung in Deutschland nur wenige Untersuchungen vor. In strukturierten Telefoninterviews wurden zwischen 100 und 1200 Personen im Alter zwischen 18 und 65 Jahren als repräsentativer Querschnitt der erwachsenen Bevölkerung in den Jahren 2013 und 2016 in sämtlichen Regionen Deutschlands zu ihrer Stressbelastung befragt. Dabei wurden auch Bildungsstatus, Haushaltsgröße und Nettoeinkommen mitberücksichtigt (TK, 2013a, 2016). Die wichtigsten Ergebnisse waren:

- Mehr als jeder Zweite fühlt sich unter Druck und Stress, mit deutlich höheren Werten bei der Stadt- im Vergleich zur Landbevölkerung.
- Im Vergleich der Jahre 2016 versus 2013 war die subjektive Stressbelastung »häufig oder manchmal« gegenüber »selten und nie« um 4 % angestiegen (TK 2013a, 2016).
- Deutlich höher belastet über dem mittleren Stressniveau finden sich Frauen und die »Sandwich«-Generation (Alter 36 – 45 Jahre).
- Regional aufgegliedert, findet sich eine deutlich geringere Stressbelastung in Norddeutschland (Niedersachsen, Schleswig-Holstein, Hamburg, Bremen) im Vergleich zu den südlichen Bundesländern, wo vor allem in Baden-Württemberg die höchsten Belastungswerte angegeben werden.

Dies steht im Gegensatz zum Verteilungsmuster von Depressionen, die in Norddeutschland eine höhere Prävalenz aufweisen (TK, 2013b).

- Bei der Analyse der bedeutsamsten einzelnen Stressursachen steht die Stressbelastung durch Beruf oder Schule/Studium an oberster Stelle (bei 51 – 52 % der beteiligten Männer und Frauen).

- Persönliche und familiäre Stressoren wurden in nahezu gleicher Häufigkeit genannt.
- Ungeachtet der hohen Stressbelastungen geben dennoch 71 % der Befragten eine ungeteilte Freude an der beruflichen Tätigkeit an.
- Frauen fühlen sich subjektiv deutlich stärker gestresst als Männer (TK, 2013a).

## 1.1 Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland (DEGS 1)

In dieser umfassenderen Fragebogenstudie wurde unter der Federführung des Robert-Koch-Instituts, Berlin (RKI), eine weitreichende Erhebung zur allgemeinen Gesundheit in Deutschland durchgeführt. Die ermittelten und statistisch ausgewerteten Befunde wurden in mehreren Publikationen zu unterschiedlichen Kernthemen dargestellt (Hapke et al., 2013).

Zur Fragestellung Stressbelastung wurden mithilfe der **Screening-Skala des Trierer Inventars zum chronischen Stress (TICS-SSCS)** 5850 Männern und Frauen unterschiedlicher Altersgruppen bis einschließlich 64 Jahre befragt. Die Fragen zielten auf die erlebten Stressbelastungen in fünf Stressbereichen innerhalb der letzten drei Monate. Zusätzlich wurden der **Patient Health Questionnaire (PHQ)** zur Erkennung von psychischen Erkrankungen und die **Oslo-3-Social-Scale** zur psychosozialen Charakterisierung der Befragten angewendet.

Die unterschiedliche Stressbelastung mit nachfolgenden psychischen und somatischen Beeinträchtigungen wie Depression, Burnout und Schlafstörungen zeigte sich dabei abhängig von

- Stressintensität,
- Geschlecht,
- Alter,
- sozioökonomischem Status und
- sozialer Unterstützung.

Sowohl die subjektiv empfundene Stressbelastung als auch die hieraus resultierenden psychischen Beeinträchtigungen waren in dieser Studie bei Frauen deutlich häufiger und ausgeprägter.

Insgesamt gilt der Grundsatz: **Je stärker die subjektive Stressbelastung, desto häufiger sind psychische Folgestörungen** (► Tab. 1-1).

Stress stellt damit ein Vulnerabilitätsphänomen dar, welches die Entwicklung psychischer und somatischer Beeinträchtigungen und Erkrankungen wie Depression, Burnout und Schlafstörungen begünstigt. Die geschlechtsdifferente Angabe von Stressfolgen und der subjektiven Empfindung einer starken Stressbelastung zwischen Männern und Frauen kann entweder durch eine grundsätzlich höhere Stressempfindlichkeit und/oder Stresswahrnehmung mit stärkeren Stressfolgen bei den weiblichen Befragten oder über eine entsprechend dem traditionellen männlichen Selbstbild geringere Auskunftsbereitschaft hinsichtlich der Belastungsangabe bei den männlichen Befragten erklärt werden. Details zu ge-

**Tab. 1-1** Psychische Beeinträchtigung durch Stress bei Männern und Frauen (nach Hapke et al., 2013)

|        | Psychische Beeinträchtigung | Stressbelastung |          |       |
|--------|-----------------------------|-----------------|----------|-------|
|        |                             | normal          | deutlich | stark |
| Männer | 0                           | 86,1            | 71,3     | 40,5  |
|        | 1–3                         | 13,9            | 28,7     | 59,5  |
| Frauen | 0                           | 80,5            | 65,0     | 37,9  |
|        | 1–3                         | 19,5            | 35,0     | 62,1  |

0 = keine, 1–3 = Anzahl psychischer Erkrankungen der Einzelnen im Bezug zur subjektiven Stressbelastung (gemessen mit den TICS = Trierer Inventar zum Chronischen Stress)

schlechtsspezifischen Unterschieden in der Stressantwort werden in ► Kap. 1.8.3 differenzierter dargestellt. Eine weitere Erkenntnis dieser Studie war, dass der sozioökonomische Status und der soziale Support die Auswirkungen und Folgen von Stress zum Teil erheblich beeinflussen. Die negativen Auswirkungen der chronischen Stressbelastungen sind bei den jüngeren Kohorten (18- bis 29-Jährige) deutlich stärker ausgeprägt als in den höheren Altersklassen (Hapke et al., 2013).

Betrachtet man den **Arbeitsstress** isoliert, so sind unter den angegebenen Hauptstressoren im Arbeitsleben insbesondere die folgenden Belastungsfaktoren wirksam (Hapke et al., 2013; Lohmann-Haislah, 2012):

- Arbeitsmenge, gleichzeitige Betreuung verschiedener Arbeiten (58 – 65 %),
- Termin- und Leistungsdruck (52 – 62 %)
- ständig wiederkehrende Arbeitsvorgänge (50 – 52 %)
- Störungen während der Arbeit (44 – 54 %) u. Umgebungsbedingungen (Lärm, Hitze, Kälte)
- Anforderungen an das Arbeitstempo (39 – 45 %)
- Informationsflut
- ungenaue bzw. unklare Arbeitsvorgaben
- mangelnde oder als unangemessen empfundene Bezahlung.

Diese beruflichen Stressfaktoren haben gegenüber Vergleichsuntersuchungen aus dem Jahr 2008 deutlich zugenommen.

## 1.2 Epidemiologie der Stressfolgen

In einer Studie der Techniker Krankenkasse »Kundenkompass Stress« waren Rückenschmerzen und Muskelverspannung, Schlafstörungen, Nervosität und Depression die am häufigsten genannten gesundheitlichen Störungen, die mit der Angabe hoher Stresswerte einhergingen (TK, 2009).

Im Zusammenhang mit Stress ist vor allem die Zahl von psychischen Erkrankungen, allen voran von affektiven Störungen, in den vergangenen Jahren erheblich angestiegen. Depression wird heute als weltweite Epidemie beschrieben und führt in Deutschland immerhin zu 12 % der Krankschreibungen. Etwa ein Drittel der Bevölkerung fühlt sich psychisch beeinträchtigt, Burnout wird bei 25–45 % der Betroffenen diagnostiziert. Insgesamt leiden aktuell zwischen 5–7 % der deutschen Gesamtbevölkerung, d. h. vier Millionen Bundesbürger, an Depressionen. Mittel- und schwergradige Depressionen werden bei 10–18 % diagnostiziert, bei 25–30 % bleibt die Depression unerkannt. Insgesamt belasten psychische Erkrankungen mit etwa 10 000 Suiziden pro Jahr allein in Deutschland die Gesellschaft beträchtlich (Spießl et al., 2009). Die beschriebene deutliche Zunahme von Depressionen wird jedoch auch skeptisch kommentiert: So sehen Kritiker in der Veränderung der Depressionskriterien eine damit verbundene Überdiagnostik, aber auch eine stärkere Akzeptanz von psychischen Erkrankungen in der Gesellschaft, insbesondere durch die größere Öffentlichkeitsarbeit und das Outing bekannter Persönlichkeiten, die eine Depression durchgemacht haben. Insgesamt ist die Fähigkeit, sich als psychisch krank zu zeigen, auch durch die Anti-Stigma-Kampagnen erleichtert worden, was somit sowohl die Diagnosefindung als auch die Krankschreibung begünstigen mag.

Die steigende Tendenz von psychischen Erkrankungen wird ebenso durch europaweite Analysen tendenziell bestätigt. Auf der Basis von Daten europaweiter Studien (Wittchen & Jacobi, 2005; Wittchen et al., 2011) kann eine Zunahme der Diagnose psychischer Erkrankungen sowohl in Deutschland als auch in der EU angenommen werden:

Während 1980 nur 3,1 % der Einwohner in Deutschland und der EU als psychisch krank gemeldet wurden, waren es 1995 bereits 7,0 %; hierbei sind jedoch die unterschiedlichen Kriterien und Instrumentarien zur Diagnostik zu berücksichtigen.

*Insgesamt lässt sich, zumindest für die Arbeitswelt, hinsichtlich der depressiven Erkrankungen formulieren: »immer früher und jünger«.* Dies wird auch bei Erhebungen durch die deutlich höhere subjektive Stressbelastung bei jüngeren gegenüber älteren Arbeitnehmern reflektiert. Der Zusammenhang zwischen chronischer Stressbelastung und psychischer Beeinträchtigung gilt heute als evident (Hammen, 2005).

Die Zusammenhänge bestätigen sich auch in den Daten der Gesundheitsuntersuchung (DEGS1) des Robert-Koch-Instituts, Berlin (Hapke et al., 2013). Tatsächlich zeigte sich ein deutlicher Zusammenhang zwischen der Höhe der Stressbelastung und der Angabe von Mehrfacherkrankungen (Burnout, Schlafstörungen, Depression). Bei dieser Studie wurden zwischen 47,4 % der befragten Männer und 57,7 % der befragten Frauen aktuell als depressiv eingeschätzt, wobei sich auch hier der depressionstypische Geschlechterunterschied zeigte. Weiterhin hatten 45,9 % der Befragten ein Burnout-Syndrom innerhalb der letzten 12 Monate durchlebt, 22,1 % litten an aktuellen Einschlaf- und Durchschlafproblemen.

Auffallend bei dieser Studie ist, dass unter leitenden Angestellten und Füh-

rungspersonen der Anteil von subjektivem Stressempfinden (80 %) und beruflichem Stress (70 %) zusätzlich erhöht war. In dieser Gruppe mit hoher Verantwortung, gesteigerter Stresslast und Einschränkungen des Privatlebens sind affektive Störungen, Schlafstörungen und somatische Stressfolgen wie Erkrankungen des Herz-Kreislauf-Systems, des Zentralnervensystems und metabolisches Syndrom besonders häufig.

### 1.2.1 Folgen für die Arbeitswelt: Absentismus und Präsentismus

Der Begriff des Absentismus wird in der Arbeitswelt unterschiedlich definiert: Während eine Definition unter Absentismus das Fernbleiben von der Arbeitsstelle aus jedwedem Anlass versteht, wird Absentismus auch als die Tendenz verstanden, als Betriebsangehöriger/Mitarbeiter seinen Verpflichtungen oder Vereinbarungen gegenüber dem beschäftigenden Unternehmen ohne besondere Angabe von Gründen der Verhinderung nicht nachzukommen. Diese Form der Abwesenheit ist durch wiederholte Fehlzeiten gekennzeichnet. Das bedeutet, dass krankheitsbedingte Abwesenheiten nicht als Absentismus angesehen werden; vielmehr beruht der betriebliche Absentismus oftmals auf fehlender Arbeitsmotivation.

Gleichwohl ist unabhängig von der sozialwissenschaftlichen Perspektive zu beobachten, dass sich der Absentismus zusammen mit einer zunehmenden Leistungsanforderung und der damit steigenden Stresslast entwickelt. Dementsprechend werden für Absentismus unterschiedliche Ursachenmodelle diskutiert. Während bei einem Erklärungsmodell das Rückzugsverhalten als Bewältigungsversuch gesehen wird, durch das Fernbleiben unzufrieden machende, belastende oder unangenehme Tätigkeiten zu vermeiden (sog. »Rückzugsmodell«), dient die Abwesenheit im »medizinischen Modell« als primäre Stressbewältigung zur Vermeidung gesundheitsbeeinträchtigender Arbeitseinflüsse. Schließlich werden im sog. »Verhaltens-Abweichungs-Modell« insbesondere Persönlichkeits- und Sozialisationsaspekte als Triebfeder für einen absentistischen Bewältigungsstil hervorgehoben. Unabhängig von den verschiedenen Erklärungsmodellen zeigt sich in systematischen Untersuchungen aus der Arbeitswelt, dass insbesondere eine fehlende Arbeitsmotivation und mangelnde Arbeitszufriedenheit zusammen mit persönlichen (familiären) Problemen als gängigste Ursachen des Absentismus zu gelten haben.

Ein nahezu spiegelbildliches Verhalten, d. h. die Neigung eines Mitarbeiters, auch in Krankheitsfällen oder trotz gesundheitlicher Beeinträchtigungen am Arbeitsplatz zu erscheinen, wird als »Präsentismus« bezeichnet. Auch in diesem Falle sind die Nachteile sowohl für den Mitarbeiter als auch für den Betrieb offensichtlich, da einerseits der Arbeitnehmer durch seine Präsenz am Arbeitsplatz entgegen dem Schonungsgebot unter Vernachlässigung seines Zustandes einen schwelenden Krankheitsprozess weiter vorantreibt und dadurch schwerwiegendere Gesundheitsprobleme mit langfristigen Folgen riskiert, andererseits der Betrieb aufgrund quantitativer und qualitativer Leistungsminderung die gesetzten Produktivitätsstandards nicht erreichen kann.

Eine langfristige Stressexposition erhöht das Risiko sowohl für **Absentismus** als auch für **Präsentismus** und führt damit zu einer Reduktion der Wertschöpfung (Steinke & Badura, 2011).

Stress bei leitenden Angestellten und Führungskräften ist häufig Folge einer starken beruflichen Belastung, verbunden mit hoher Verantwortung und hohem Erfolgsdruck bei mangelhafter Regeneration und fehlender Work-Life-Balance. Im Vergleich zu anderen Berufstätigen (aB) fühlen sich 80 % der Führungskräfte (versus 57 % aB) »gestresst«, 38 % (versus 28 % aB) »erschöpft und ausgebrannt«. Hierbei fühlen sich 70 % der Führungskräfte vor allem durch den Beruf gestresst, wobei 37 % eine deutlich geringere Zuwendung zur Familie (37 %) angeben. Häufig potenzieren gleichzeitige bestehende persönliche und/oder familiäre Probleme das berufliche Stressgeschehen (TK, 2013a). In einer Studie mit ca. 500 weiblichen und männlichen Führungskräften des mittleren und oberen Managements war trotz der höheren Belastung durch Arbeit, soziale Aufgaben und Erfolgsdruck die physische Gesundheit im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung besser, dafür die Anfälligkeit für Erschöpfung und Burnout deutlich höher (Kromm et al., 2009).

In vielen Fällen sind affektive Störungen, Angsterkrankungen, Schlafstörungen oder andere stressbezogene somatische Folgekrankheiten wie Hypertonie, Koronare Herzkrankheit, metabolisches Syndrom und Schlaganfall als Stresserkrankung eingetreten (TK, 2013a).

#### **Häufige Folgen von chronischem (Arbeits-)Stress sind:**

- Somatische Erkrankungen
  - Lumbalgien, HWS-Syndrom
  - Hypertonie
  - metabolisches Syndrom
  - Diabetes-Typ-2-Arteriosklerose
  - KHK, Myokardinfarkt
  - Schlaganfall
  - Hautatopien
  - Spastische Atemwegserkrankungen
  - Reizdarm
  - Sterilität
  - Erschöpfungssyndrome
- Psychische und andere Erkrankungen
  - Depression
  - Burnout
  - Angststörungen
  - Schlafstörungen
  - Essstörungen
  - Tinnitus
  - Somatoforme Syndrome
  - Suchterkrankungen
- Soziale Folgen
  - Absentismus
  - Präsentismus

- Posttraumatische Verbitterungsstörung
- vorzeitige Berentung

### 1.2.2 Volkswirtschaftliche Kosten von chronischem Stress

Die volkswirtschaftlichen Auswirkungen von Stress sind nur indirekt abzuschätzen. Modellrechnungen, welche Absentismus, Präsentismus und Gesamtverlust sowie auch beispielsweise die Berechnung der Minderung von Wertschöpfung einbeziehen, sind aus den USA und mit Bezug zu volkswirtschaftlichen Daten zu Burnout aus Österreich bekannt (Schneider & Dreer, 2013). Unter Berücksichtigung der oben beschriebenen Rechengrundlagen ermittelten Schneider und Dreer (2013) in einer Analyse geschätzter Kosten für Therapie und Folgekosten (durch Medikamente, Arztbesuche, Krankenstand) pro an Burnout erkrankter Person die Gesamtkosten bei einer Frühdiagnose von 1523 – 2329 Euro, bei zeitverzögerter Diagnose 12 439 – 17 668 Euro, bei später Diagnose 93 758 – 130 689 Euro.

Die Gesamtkosten stressbedingter Gesundheitseffekte wurden approximativ für sämtliche stressassoziierte Erkrankungen ermittelt. Die direkten Kosten, bedingt durch diagnostische Maßnahmen, Therapien einschließlich Psychopharmaka-Verordnung und Absentismus, sowie die indirekten Kosten durch Präsentismus, Frühberentung und ökonomischer Gesamtverlust werden allein für Deutschland auf 74 Milliarden Euro pro Jahr geschätzt (Maar et al., 2013).

Gesamteuropäisch verursachten 2010 psychische Störungen und neurologische Erkrankungen für die gesamte Europäische Union totale Kosten in Höhe von 800 Milliarden Euro. Davon sind 60 % direkte medizinische sowie direkte nicht-medizinische Kosten (z.B. Pflegeheime) und 40 % indirekte Kosten, wie z.B. krankheitsbedingte Arbeitsausfälle (Olesen et al., 2012). Damit sind diese Kosten höher als jene für Herz-Kreislauf-Erkrankungen, Krebs und Diabetes zusammen (Gustavsson et al., 2011). Weltweit gesehen belaufen sich die durch Produktivitätsausfall bedingten ökonomischen Kosten, welche alleine durch Depression und Angststörungen verursacht werden, auf über eine Billion US-Dollar pro Jahr (Chisholm et al., 2016). In der Schweiz beliefen sich 2010 die totalen Kosten psychischer und neurologischer Störungen auf umgerechnet rund 14,5 Milliarden Euro, womit die Schweiz mit jährlichen Kosten von 1900 Euro pro capita deutlich über dem europäischen Durchschnitt (1550 Euro) liegt und damit im europäischen Ranking den siebten Rang unmittelbar hinter Deutschland belegt (Maercker et al., 2013).

Zusammengenommen belegen sowohl die nationalen als auch die internationalen Statistiken die Notwendigkeit der Entwicklung einer möglichst frühzeitig anzuwendenden Stressdiagnostik mit dem Ziel, sowohl Präventivmaßnahmen zu entwickeln als auch die Erkrankungsfolgen zu reduzieren, um damit erhebliche Kosteneinsparungen zu ermöglichen.

## Literatur

- Chisholm D, Sweeny K, Sheehan P, Rasmussen B, Smit F, Cuijpers P et al. (2016). Scaling-up treatment of depression and anxiety: a global return on investment analysis. *The Lancet Psychiatry*, 3(5):415 – 424.
- Hammen C (2005). Stress and depression. *Annu Rev Clin Psychol*; 1:293 – 319.
- Hapke U et al. (2013). Chronischer Stress bei Erwachsenen in Deutschland. *Bundesgesundheitsbl*; 56:749 – 54.
- Kromm F, Frank G, Gadinger M (2009). Sich tot arbeiten – und dabei gesund bleiben. In: Kromm W, Frank G (Hrsg). *Unternehmensressource Gesundheit. Weshalb die Folgen schlechter Führung kein Arzt heilen kann*. Symposium Publishing GmbH, Düsseldorf.
- Lohmann-Haislah A (2012). *Stressreport Deutschland 2012. Psychische Anforderungen, Ressourcen und Befinden*. Bundesanstalt für Arbeitsschutz und Arbeitsmedizin.
- Maar C, Hildebrandt N, Drechsler M (2011). Vorteil Vorsorge – Die Rolle der betrieblichen Gesundheitsvorsorge für die Zukunftsfähigkeit des Wirtschaftsstandortes Deutschland. Durchgeführt von Booz & Company für die Felix Burda Stiftung.
- Maercker A, Perkonig A, Preisig M, Schaller K, Weller M (2013). The costs of disorders of the brain in Switzerland: an update from the European Brain Council Study for 2010. *Swiss Med Wkly*, 143(w13751).
- Schneider F, Dreer E (2013). Volkswirtschaftliche Analyse eines rechtzeitigen Erkennens von Burnout. Institut Wirtschaftsstandort OÖ, Johannes Kepler Universität Linz. [http://download.opwz.com/wai/Studie\\_UNI\\_Linz\\_Burnout\\_Volkswirtschaft\\_041213.pdf](http://download.opwz.com/wai/Studie_UNI_Linz_Burnout_Volkswirtschaft_041213.pdf)
- Schulz P, Schlotz W (1999). Das Trierer Inventar zur Erfassung von chronischem Stress (TICS): Skalenkonstruktion, teststatistische Überprüfung und Validierung der Skala Arbeitsüberlastung. *Diagnostica*, 1999; 45: 8 – 19.
- Spießl H, Hübner-Liebermann B, Neuner T, Hegerl U, Klein HE, Hajak G (2009). Senkung der Suizide durch das »Bündnis gegen Depression«. *Nervenheilkunde*; 28:205 – 10.
- Steinke M, Badura B (2011). Präsentismus – Ein Review zum Stand der Forschung. Bundesanstalt für Arbeitsschutz und Arbeitsmedizin, Dortmund. Online verfügbar unter: [https://www.baua.de/DE/Angebote/Publikationen/Berichte/Gd60.pdf?\\_\\_blob=publicationFile](https://www.baua.de/DE/Angebote/Publikationen/Berichte/Gd60.pdf?__blob=publicationFile)
- TK Techniker-Krankenkasse (2009). Kundenkompass Stress. Aktuelle Bevölkerungsbefragung: Ausmaß, Ursachen und Auswirkungen von Stress in Deutschland. In: FAZ-Institut für Management-, Markt- und Medieninformationen GmbH & Techniker Krankenkasse, Pressestelle Hamburg. Online verfügbar unter: <http://www.tk-online.de/>
- TK Techniker-Krankenkasse (2013a). Bleib locker, Deutschland. TK-Studie zur Stresslage der Nation. TK-Pressestelle Hamburg. Online verfügbar unter: <http://www.tk-online.de/>
- TK Techniker Krankenkasse (Hrsg) (2013b). *Depressionsatlas. Arbeitsunfähigkeit und Arzneiverordnungen*. TK-Pressestelle Hamburg.
- TK Techniker Krankenkasse (2016). *Entspann dich Deutschland. TK-Stressstudie*.
- Wittchen HU, Jacobi F (2005). Size and burden of mental disorders in Europe – a critical review and appraisal of 27 studies. *European Neuro-psychopharmacology*; 15:357 – 76.
- Wittchen HU, Jacobi F et al. (2011). The size and burden of mental disorders and other disorders of the brain in Europe 2010. *European Neuropsychopharmacology*; 21:655 – 79.

## 1.3 Strukturelle und funktionelle Neuroanatomie

Stressassoziierte Erkrankungen entstehen immer als Ergebnis eines gestörten Wechselspiels zwischen persönlicher Wahrnehmung, psychosozialen Komponenten und Umweltvariablen und äußern sich in Form von sowohl körperlichen als auch psychischen Beschwerden. Dementsprechend kommt dem Gehirn als

Organ, welches sowohl sensomotorische, emotionale als auch kognitive Prozesse steuert, eine besondere Bedeutung zu. Da in weiteren Kapiteln dieses Buches immer wieder auf die besondere Verflechtung zwischen Zentralnervensystem, Hormonsystem und Immunsystem bei der Entstehung von stressassoziierten Erkrankungen Bezug genommen wird, sollen in diesem Kapitel grundlegende Aspekte sowohl der strukturellen als auch der funktionellen Neuroanatomie dargestellt werden. Da grundlegende Kenntnisse über den Aufbau und die Funktion des Nervensystems sowohl für das Verständnis von klinisch relevanten, stressassoziierten Erscheinungsbildern als auch für die Erarbeitung von Modellvorstellungen für seine generelle Funktionsweise sowie seine Interaktion mit anderen stressrelevanten Systemen unerlässlich sind, sollen in diesem Kapitel zunächst der allgemeine Aufbau und die Funktionsprinzipien des Gehirns dargestellt werden.

### 1.3.1 Bedeutung der Neuroanatomie

Die Neuroanatomie beschäftigt sich mit dem Aufbau des Nervensystems. Hierbei werden Größe und Lage sowie die Beschaffenheit und zelluläre Zusammensetzung verschiedener Strukturen des menschlichen Nervensystems beschrieben. Durch die vergleichende Darstellung der Beziehungen zwischen verschiedenen Strukturen des Gehirns und des Rückenmarks bei verschiedenen Tierarten ermöglicht sie auch Aussagen über die Evolution des Nervensystems. Ihre klinische Anwendung findet die Neuroanatomie in der Darstellung struktureller Veränderungen im Rahmen von krankhaften Prozessen in Form der Neuropathologie.

Da die wesentliche Aufgabe des Nervensystems in der Aufnahme, Verarbeitung und adäquaten Beantwortung von Informationen aus der Umwelt oder dem Organismus selbst besteht, kommt neben den Besonderheiten der strukturellen und topografischen Beschreibung seiner geweblichen Elemente auch der Frage nach der Bedeutung einzelner Komponenten und dem Funktionszusammenhang verschiedener Strukturen sowohl bei der Regelung basaler, lebenserhaltender Vorgänge (Homöostase) als auch bei der Realisierung einfacher und komplexer Wahrnehmungs-, Reaktions- und Verhaltensprozesse eine besondere Bedeutung zu. Letzteres bildet den Betrachtungsgegenstand der funktionellen Neuroanatomie.

Grundlegende Kenntnisse über den Aufbau und die Funktionen der einzelnen Komponenten des Zentralen und Peripheren Nervensystems sind für das Verständnis von verhaltensneurologischen Defiziten, wie sie klinisch entweder nach einer distinkten Hirnschädigung in Erscheinung treten oder durch homöostatische Veränderungen zustande kommen, unerlässlich.

### 1.3.2 Allgemeine Einteilung des Nervensystems

Das Nervensystem von Wirbeltieren wird unterteilt in das Zentralnervensystem (ZNS) und das Periphere Nervensystem (PNS). Unter ZNS wird derjenige Teil des

Nervensystems verstanden, welcher vom Schädel umschlossen wird und als Rückenmark seine Fortsetzung im Wirbelkanal der Wirbelsäule findet. Beide Anteile werden von den bindegewebigen Meningen (Hirn- und Rückenmarkshäute) umschlossen. Das *Rückenmark* (Medulla spinalis) wird in Rückenmarkssegmente unterteilt, an welchen jeweils paarig Vorder- und Hinterwurzeln der zur Peripherie ziehenden Nerven austreten.

Zum Peripheren Nervensystem (PNS) zählen alle Teile des Nervensystems außerhalb des ZNS. Das PNS besteht aus Nerven und Ganglien, die jeweils neuronale Anteile und Gliazellen umfassen. Bei den *Nerven* (weiße Substanz des PNS) unterscheidet man solche, die mit dem Rückenmark in Verbindung stehen (31 Spinalnervenpaare), von den 12 Hirnnervenpaaren. Ein *Ganglion* (graue Substanz des PNS) ist eine Ansammlung von Nervenzellkörpern mit entsprechend typischen Gliazellen außerhalb des ZNS.

Das *somatische* (auch als »animalisches« bezeichnete) *Nervensystem* umfasst alle Teile des ZNS und des PNS, die der Verbindung zwischen dem Organismus und der Umwelt dienen (bewusste Wahrnehmung und Willkürbewegungen). Über seinen somatischen Anteil interagiert das Periphere Nervensystem mit der Umwelt, indem es über afferente (zuleitende) Nervenfasern Informationen aus der Umwelt erhält und mittels efferenter (ableitende) Nervenfasern diese Reize beantwortet. Die Afferenzen des animalischen Nervensystems kommen von Rezeptorzellen (bes. den Sinnesorganen), seine Efferenzen ziehen zu den Skelettmuskeln.

Das *vegetative (autonome) Nervensystem* reguliert mittels afferenter Fasern von den inneren Organen zum ZNS und über efferente Fasern vom ZNS zu den inneren Organen unbewusst und unwillkürlich lebensnotwendige Funktionen (z. B. Kreislauf, Blutdruck, Atmung und Verdauung). Es ist somit verantwortlich für die Aufrechterhaltung des »inneren Milieus« (Homöostase) und beeinflusst eigenständig die Organfunktionen entsprechend den jeweiligen Anforderungen. Hierbei werden sympathische von parasympathischen Nervenfasern unterschieden. Die Afferenzen des autonomen Nervensystems kommen z. B. aus den inneren Organen, die Efferenzen ziehen beispielsweise zu den glatten Muskelzellen (des Verdauungstraktes oder der Gefäße) und zu Drüsenzellen. Während die sympathischen Anteile einen stimulierenden Einfluss haben und Energieressourcen (z. B. für Fluchtverhalten etc.) aktivieren, trägt der parasympathische Anteil zum Aufbau von Energiereserven bei. Der *Sympathikus* ist also aktiv in »Stress-situationen« (Herzrate und Atemfrequenz steigen). Dagegen dient der *Parasympathikus* der »Erholung« des Körpers (Herzrate und Atemfrequenz nehmen ab, Verdauung wird aktiviert). Insgesamt kann das PNS als Rezeptions- und Ausführungsorgan des ZNS aufgefasst werden.

### 1.3.3 Das Gehirn: Neuronen, Botenstoffe und Kernstrukturen

Das Gehirn des Menschen wiegt im Durchschnitt 1,35 Kilogramm und besteht, wie alle anderen Elemente des menschlichen Körpers, aus Zellen. Hierbei werden Nervenzellen (Neurone) von Gliazellen unterschieden. Das menschliche Gehirn

enthält schätzungsweise ca. 86 Milliarden Nervenzellen und etwa zehnmal so viele Gliazellen, wobei beide Zelltypen sowohl im ZNS als auch im PNS vorkommen. Während die Neurone die strukturelle und funktionelle Einheit des Nervensystems bilden, zwischen denen die Informationsverarbeitung im Nervensystem und damit letztlich die Verhaltenskontrolle stattfindet, haben die Gliazellen Stütz- und Versorgungsfunktion. Grundsätzlich sind beide Zelltypen spezialisierte Körperzellen und entsprechen in Aufbau und Struktur im Wesentlichen allen anderen Zellen unseres Körpers. Allerdings besitzen sie im Unterschied zu anderen Körperzellen wichtige Eigenschaften der Signalübertragung (siehe unten), welche sie zur Informationsübermittlung befähigen.

### Die Nervenzelle (Neuron)

Das unterschiedliche Aussehen verschiedener Nervenzellen führte zu einer Vielzahl von Namen (z.B. Stern-, Korb-, Körner-, Armleuchter-, Pyramidenzellen). Gemeinsam ist nahezu allen, dass sie sich aus drei Regionen und einem Zellkern zusammensetzen. Die Regionen sind der *Zellkörper* (Soma, Perikaryon), die *signalaufnehmende (dendritische)* und die *signalweiterleitende (axonale) Region*. Im Zellkörper befinden sich Strukturen, die der Energiegewinnung dienen. Der Zellkern beherbergt das genetische Material, welches dicht gepackt im sog. Nucleolus eingelagert ist, die zweischichtige Zellmembran grenzt die Zelle vom Außenmilieu ab. Obwohl Signale anderer Neurone grundsätzlich an allen Stellen auf die Zelle einwirken können, tun sie dies vor allem an den Dendriten, welche mit dornenartigen Fortsätzen ausgestattet sind.

Die meisten Neurone des ZNS enthalten Aufschaltungen von Hunderten bis Tausenden anderer Neurone und geben über ihre Synapsen (Telodendria) Information an mehrere andere Nervenzellen weiter. Als Synapsen werden die Kontaktstellen zwischen den Nervenzellen bzw. zwischen einer Nervenzelle und einem Muskel oder einer Drüse bezeichnet.

### Die Signalverarbeitung in der Nervenzelle

Die Signalverarbeitung erfolgt im Säugetier-ZNS in der Regel über bioelektrische Prozesse, die entweder gradueller Natur sind oder nach dem »Alles-oder-nichts-Prinzip« ablaufen. Sie entstehen dadurch, dass im Normalfall (= Ruhezustand der Zelle) außerhalb des Neurons vor allem  $\text{Na}^+$ - und  $\text{Cl}^-$ -Ionen und im Zellinneren vor allem  $\text{K}^+$ -Ionen und große, negativ geladene Proteine vorliegen. Die graduellen Prozesse (oder Potenzialänderungen) entstehen dadurch, dass an der Aufschaltstelle eintreffende Signale zu einem erhöhten Einstrom von Ionen führen, was eine Änderung des Zellpotenzials nach sich zieht. Der Einstrom positiv geladener Ionen führt dabei zu einer Depolarisierung (wodurch dann ein Aktionspotenzial entstehen kann), strömen negativ geladene Ionen ein, resultiert dies in einer Hyperpolarisierung, also einer Negativitätserhöhung und damit zu einer Hemmung oder Inhibition.

Wird also eine Präsynapse – der Ort am Ende des Axons, an welchem zahl-

reiche, mit Neurotransmittern gefüllte Vesikel lokalisiert sind – depolarisiert, kommt es zu einer Verschmelzung der Vesikel mit der Zellmembran und die Botenstoffe werden in den synaptischen Spalt freigesetzt. Dieser wird von den Neurotransmitter-Molekülen überquert und die Botenstoffe binden dann nach dem Schlüssel-Schloss-Prinzip an der Postsynapse an ionotrope oder metabotrope Rezeptoren. Während die Bindung an einen ionotropen Rezeptor die Öffnung eines Ionenkanals und damit eine De- oder Hyperpolarisation von lokaler Wirkung verursacht (sog. exzitatorische oder inhibitorische postsynaptische Potenziale von mehreren Millisekunden Dauer und Potenzialschwankungen im Bereich von bis zu ca. 30 mV), kommt es bei der Aktivierung eines metabotropen Rezeptors zu einer Reaktionskaskade, an deren Anfang eine G-Protein-vermittelte Öffnung des Ionenkanals steht. Anschließend kommt es zur Abspaltung einer alpha-Untereinheit des G-Proteins, wodurch wiederum ein Enzym aktiviert wird, welches einen »second messenger« (z. B. das zyklische Adenosinmonophosphat [cAMP]) synthetisiert. Dieser sekundäre Botenstoff kann dann seinerseits sowohl kurzfristige Effekte (z. B. das Öffnen von Ionenkanälen) als auch langfristige Wirkungen ausüben, indem er durch biochemische Zwischenschritte in das Genom eingreift und damit die Synthese von bestimmten Proteinen stimuliert.

Eine zeitliche und räumliche Summation eintreffender Signale führt zu einer Summation dieser Vorgänge und resultiert im Falle einer Erregung zu einem oder mehreren Aktionspotenzialen, die nach Erreichen eines Schwellenwerts nach dem Alles-oder-nichts-Gesetz zu einer explosionsartigen Entladung führen. Das Aktionspotenzial stellt damit den grundsätzlichen Kommunikationsvorgang einer Nervenzelle zu ihren Partnerzellen dar. Seine Fortleitung erfolgt nur bei nicht-myelinisierten Axonen (d. h., bei Nervenzellen ohne die umhüllenden Gliazellen) graduell, ansonsten saltatorisch (durch Springen von einem Gliazellzwischenraum [Nodium] zum nächsten und damit wesentlich schneller).

## Gliazellen

Wie der griechische Name (Glia = Leim) verrät, handelt es sich bei Gliazellen um Zellen, die eine verbindende und damit unterstützende Funktion erfüllen und in allen Lebewesen vorkommen, die ein Nervensystem besitzen. Allerdings nimmt ihre Anzahl mit zunehmender Komplexität eines Nervensystems zu, weswegen sie beim Menschen ungefähr 90 % der gesamten Masse des Nervensystems ausmachen. Gegenüber den Neuronen sind sie zahlreicher und in ihrer Funktion vielfältiger. Darüber hinaus können sie sich im Gegensatz zu den allermeisten Nervenzellen regenerieren.

Gliazellen lassen sich auf der Basis ihres Aussehens (ihrer Morphologie) und ihrer Funktion in drei Hauptgruppen unterteilen: *Astro-*, *Oligodendro-* und *Mikrogliazellen*. Die Aufteilung in diese drei erfolgt hauptsächlich aufgrund ihrer Gestalt und ihrer Funktion, wobei die Mikroglia der häufigste und am weitesten verbreitete Typ im Zentralnervensystem ist.

### Mikrogliazellen

Ihre Aufgabe ist es, im ZNS zu patrouillieren und Erreger zu detektieren sowie die Reste der abgestorbenen Nervenzellen zu verdauen, weswegen sie zu den Gewebsmakrophagen gezählt werden. Zur Erfüllung dieser Aufgaben tasten sie mit ihren Ausläufern die Oberfläche der Neuronen und anderer Gliazellen ab und sorgen bei einer Infektion für eine schnelle erste Abwehr, indem ihre Mustererkennungsrezeptoren (Pattern Recognition Receptors, PRR) Pathogene erkennen und zu einer Aktivierung der Mikroglia führen. Aktivierte Mikroglia nehmen dann eine veränderte, amöboide Gestalt an (um auch entfernte Pathogene durch Phagozytose zu erreichen) und wandern zum Infektionsort, wo pro- oder anti-inflammatorische Zytokine, Chemokine, Wachstumsfaktoren, Komplementproteine und reaktive Sauerstoffspezies ausgeschüttet werden. Durch ihre Oberflächenkomplexe (MHC-Klasse-I- und -Klasse-II-Komplexe) können Antigene präsentiert und damit weitere Immunzellen angelockt werden, um auf diesem Wege die spezifische Immunabwehr zu aktivieren. Somit stellen sie das Bindeglied zwischen Immunsystem und ZNS dar.

Über Zytokine und kurzkettige Fettsäuren, die aus dem Blut in das Gehirn transportiert werden können, steht die Mikroglia auch mit der Peripherie in Kontakt. Da Mikroglia auch Wachstumsfaktoren (z. B. IGF1 und BDNF) sezernieren kann, wird hierdurch in der Hirnrinde und im Zwischenhirn sowie insbesondere in der hippocampalen Zone die neuronale Plastizität unterstützt. In Regionen, in denen neuronale Stammzellen vorkommen, wird die Neurogenese unterstützt. Bei chronischem Stress schütten Mikroglia-Zellen vermehrt proinflammatorische Zytokine aus, wodurch bestimmte Symptome von Autoimmunerkrankungen (z. B. Fatigue bei Multipler Sklerose) befördert werden.

### Astrogliazellen

Ein weiterer Gliotyp sind die Astrogliazellen (oder Astrozyten). Diese sternförmigen Zellen verleihen den Nervenzellen ihre Struktur und tragen zur Aufrechterhaltung des biochemischen Milieus der Nervenzellen bei. So wandern Astrozyten bei Hirnverletzungen in das geschädigte Gebiet ein, teilen sich dort und füllen die durch die Schädigung entstandene Lücke aus (Gliose). Ausdrücke wie »Gliom« machen des Weiteren deutlich, dass Gliazellen durch unkontrolliertes Wuchern auch die Ursache mancher Hirntumore darstellen.

Astrozyten spielen auch bei der Blutversorgung des Gehirns eine wichtige Rolle, indem sie die Brücke zwischen Neuronen und Kapillaren bilden. Hierüber werden einerseits die Nervenzellen mit Nährstoffen aus dem Blut versorgt, andererseits Giftstoffe aus dem Gehirn in die Peripherie entsorgt. Hierfür bedecken ihre Endfüßchen die Oberfläche der Kapillaren und modulieren durch die Ausschüttung von Botenstoffen deren Durchlässigkeit. Somit haben diese Zellen eine »Schrankenfunktion« (Blut-Hirn-Schranke).

### Oligodendrozyten

Schließlich sind als dritter Zelltyp die Oligodendrozyten zu nennen. Sie kommen nur im ZNS vor, umhüllen mit ihren Fortsätzen die Axone der Nervenzellen und

bilden somit die Myelinscheide, welche sowohl diesen Ausläufer der Nervenzelle schützt, als auch die Signalübertragung im ZNS erheblich beschleunigt. Nur eine Minderheit der Nervenzellen ist hier mit einer Myelinschicht ausgestattet. Dementsprechend nehmen die Oligodendrogliazellen des ZNS die Umhüllung von Axonen mehrerer Neurone wahr, während ihr Pendant im PNS, die sog. Schwann-Zellen, jeweils nur Teile eines Axons umhüllen. Da periphere Axone oftmals große Strecken zurücklegen müssen, sind sie alle myelinisiert. Ein weiterer Unterschied zum ZNS liegt darin, dass die Schwann-Zellen bei Verletzungen von peripheren Axonen das Nachwachsen von neuen axonalen Fortsätzen anregen können, weswegen auch nach einer peripheren Nervenschädigung Empfindungen und muskuläre Innervationen wieder möglich werden können.

### Ependymzellen

Schließlich sei auch die Gruppe der Ependymzellen erwähnt, die die Hohlräume (Rückenmarkskanal, Hirnventrikel) auskleiden und damit eine Art Abdichtung oder Trennschicht zwischen Neuronen und Zerebrospinalflüssigkeit (Liquor) darstellen.

### Botenstoffe: Neurotransmitter und Neuromodulatoren

Wie oben bereits geschildert, erfolgt die Übertragung von einer Nervenzelle auf die nächste durch Botenstoffe (Neurotransmitter), die in Bläschen (Vesikeln) der Synapsen gespeichert sind. Neurotransmitter werden durch Enzyme synthetisiert und abgebaut. Botenstoffe lassen sich in drei Hauptgruppen unterteilen: Aminosäuren, Amine und Peptide, wobei jeder dieser Transmitter zumeist mehrere Rezeptortypen besitzt.

Zu den biogenen Aminen gehören das Acetylcholin, die Katecholamine und die Indolamine. Die *adrenergen Katecholamine* sind Adrenalin (internat.: Epinephrin), Noradrenalin (internat.: Norepinephrin) und Dopamin. Die *Indolamine* werden in Serotonin (5-HT = 5-Hydroxytryptamin) und Histamin unterteilt. Mit Ausnahme von Acetylcholin sind alle Monoamine und wirken mit Ausnahme von Serotonin erregend. Hinzu kommen Opioide, eine Reihe von Peptiden und Hormonen, die als Transmitter oder Neuromodulatoren wirken können. (Neuromodulatoren beeinflussen den Ausstoß und die Wirkweise von Transmittern bzw. bewirken langsame, langanhaltende Effekte.) Neben diesen Transmittern existieren noch die Aminosäuren Glutamat, Aspartat, Gammaaminobuttersäure (= GABA) und Glycin, wobei GABA der wesentlichste der hemmenden Transmitter des ZNS ist. Im Folgenden sollen einige der wichtigsten Botenstoffe genauer dargestellt werden.

### GABA (Gammaaminobuttersäure)

GABA ist der wichtigste inhibitorische Neurotransmitter in unserem Gehirn. Er entsteht durch die Decarboxylierung der Glutaminsäure und wirkt an zwei verschiedenen Rezeptoren: den ionotropen GABA<sub>A</sub>- und den metabotropen GABA<sub>B</sub>-Rezeptoren. Die Aktivierung von GABA<sub>A</sub>-Rezeptoren macht die Zelle

für Chloridionen permeabel und führt dazu, dass Neurone nicht mehr effektiv depolarisiert werden können. Der dämpfende Effekt von Alkohol, aber auch verschiedener Medikamente (z. B. Barbiturate, Benzodiazepine, bestimmte Antiepileptika) wird durch deren Bindung an den GABA<sub>A</sub>-Rezeptor erreicht. Dagegen bewirkt die Aktivierung von (sowohl prä- als auch postsynaptisch lokalisierten) GABA<sub>B</sub>-Rezeptoren eine G-Protein-vermittelte Aktivierung von Kaliumkanälen und führt somit zu einer Inhibition. Bestimmte Muskelrelaxantien, die zur Behandlung von Spastiken infolge von Rückenmarksverletzungen eingesetzt werden, sind GABA<sub>B</sub>-Rezeptor-Agonisten.

### Glutamat

Glutamat findet sich nicht nur als häufiger Lebensmittelzusatzstoff, sondern ist auch der im Gehirn am häufigsten vorkommende, exzitatorische Botenstoff, der an vier verschiedene Rezeptoren bindet (AMPA-, Kainat-, NMDA- und metabotrope Glutamatrezeptoren). Unter den verschiedenen Rezeptortypen sind der AMPA- und der Kainatrezeptor ubiquitär verbreitet. Eine Bindung von Glutamat an diese Rezeptoren bewirkt eine Durchlässigkeit für Natriumionen in die Zelle und führt damit zu einer Erregung. Durch das schnelle Herausfließen von Kaliumionen an denselben Rezeptoren wird eine rasche Repolarisierung wiederhergestellt, womit kurze Erregungsimpulse ermöglicht werden. Dementsprechend finden sich diese Rezeptortypen insbesondere in Sinneszellen, wo es auf eine rasche und kurzfristige Erregung ankommt. Dagegen werden NMDA-Rezeptoren nur bei gleichzeitiger Membrandepolarisation und Bindung von Glutamat aktiviert. Diese Koinzidenz führt ihrerseits zur Aktivierung bestimmter Enzyme (CaM-KII), welche wiederum den Einbau von AMPA-Rezeptoren in die Nervenzelle befördern und damit die Signalempfindlichkeit der Zelle stärken. Dementsprechend finden sich NMDA-Rezeptoren insbesondere in solchen Hirnregionen, welche für Lernen und Gedächtnisbildung wichtig sind (z. B. Präfrontaler Kortex und Hippocampus).

### Acetylcholin

Neben seiner Rolle in der Peripherie, wo das Acetylcholin an der muskulären Endplatte die Erregungsübertragung zwischen Nerv und Muskel vermittelt, ist das Acetylcholin auch im ZNS als Botenstoff an zahlreichen sensomotorischen und kognitiven Prozessen beteiligt. Tatsächlich finden sich sowohl in der Hirnrinde als auch in verschiedenen subkortikalen Kerngebieten cholinerge Interneurone, welche die Funktionsweise der mit ihnen verschalteten Nervenzellen modulieren. Daneben finden sich zwei subkortikale Kerne (der sog. Nukleus basalis von Meynert im basalen Vorderhirn und der ponto-mesencephalo-tegmentale Komplex im Stammhirn), die weitreichende kortikale Projektionen haben und somit in weiten Teilen der Hirnrinde durch ihre Aktivität zur Stabilisierung von Lernereignissen sowie zur Allokation von Aufmerksamkeitsressourcen beitragen. Dementsprechend kann die Wirkung von Acetylcholin – je nachdem, in welchem Netzwerk es eingebunden ist und welcher Rezeptortyp stimuliert wird – hemmend oder erregend sein. Hierbei lassen sich ionotrop wirkende niko-

tinerge und metabotrop wirkende muskarinerge Acetylcholin-Rezeptoren unterscheiden. Die toxische Wirkung verschiedener tierischer Giftstoffe, Nervengifte sowie pflanzlicher Alkaloide wird durch deren Bindung an den nikotinischen Acetylcholin-Rezeptor und der hierdurch veränderten Übertragung an der neuromuskulären Endplatte verursacht. Auch bei der Entwicklung von Suchtverhalten spielen nikotinerge Acetylcholin-Rezeptoren im Zusammenspiel mit Glutamat- und GABA-Rezeptoren in der ventralen tegmental Area (VTA) eine wichtige Rolle.

Muskarinergen Rezeptoren kommen in fünf unterschiedlichen Isoformen vor, die als  $M_1$  bis  $M_5$  bezeichnet werden.  $M_1$  wird an striatalen Neuronen des Gehirns exprimiert, während  $M_2$  an parasymphatischen Fasern exprimiert wird und dort die Herzkontraktilität und Frequenz des Herzens senkt. An der glatten Gefäßmuskulatur und an den Drüsen finden sich  $M_3$ -Rezeptoren. Schließlich werden  $M_4$ - und  $M_5$ -Rezeptoren im Gehirn exprimiert und sind vermutlich an der Vasodilatation der cerebralen Arteriolen sowie der Dopaminfreisetzung beteiligt.

### Dopamin

Das zu den Katecholaminen gehörende Dopamin ist ein biogenes Amin und strukturell eng mit dem Noradrenalin und dem Adrenalin verwandt. Die Biosynthese geht von der Aminosäure Tyrosin aus, welche durch das Enzym Tyrosinhydroxylase zunächst zu Levodopa und dann durch Decarboxylierung zu Dopamin umgewandelt wird. Dopamin kann in einem einzigen Schritt zu Noradrenalin hydroxyliert werden, aus welchem wiederum durch Methylierung Adrenalin entstehen kann. Das Dopamin wird in postganglionären sympathischen Nervenendigungen und im Nebennierenmark gebildet und wirkt im ZNS je nach Rezeptortyp (es gibt fünf verschiedene Dopaminrezeptoren, die mit  $D_1$  bis  $D_5$  bezeichnet werden) entweder erregend oder hemmend. Im Gehirn selbst finden sich relativ wenig dopaminerge Neurone. Diese konzentrieren sich insbesondere in zwei Zellansammlungen des Mittelhirns, nämlich der Substantia nigra und dem ventralen tegmental Areal (VTA). Von hier ausgehend steigen wichtige dopaminerge Bahnen ins Zwischenhirn und ins Endhirn. Hierbei sind insbesondere vier Projektionsbahnen von besonderem Interesse:

1. Die nigrostriatale Bahn (auch mesostriatales System genannt) projiziert ausgehend von der Substantia nigra insbesondere zu den Basalganglien und beeinflusst auf diese Weise die Bewegungssteuerung. So werden die bei der Parkinson-Erkrankung entstehenden Bewegungsstörungen durch eine Degeneration der dopaminergen Neurone der Substantia nigra verursacht.
2. Die mesolimbische Bahn hat ihren Ursprung im VTA und projiziert insbesondere zu Strukturen des limbischen Systems (bes. Hippocampus, Amygdala, Mammillarkörper u.a.) und hat hierdurch modulierenden Einfluss auf lern- und emotionsbezogene Verarbeitungsnetzwerke. Sucht und Belohnung (»Belohnungssystem«), aber auch Neugierverhalten und Gedächtnisbildung werden hier wesentlich beeinflusst. Bei dem psychiatrischen Störungsbild der Schizophrenie wird von einer gestörten dopaminergen Übertragung in diesem System ausgegangen.