

1. Einleitung

Ein erheblicher Teil der psychophysiologischen Forschung widmet sich seit geraumer Zeit der Frage, inwiefern akute physische und psychosoziale Belastungen physiologische Prozesse verändern, und worin deren Funktion für die Anpassung des Organismus liegt. Ein weiterer Teil der Forschung versucht Zusammenhänge zwischen Belastung, physiologischem Geschehen und der Pathogenese von somatischen wie auch psychischen Erkrankungen herzustellen.

Historisch gesehen stand zunächst die Beschreibung physiologischer Reaktionen auf verschiedenartige Belastungen im Vordergrund. In der ersten Hälfte des vergangenen Jahrhunderts konnten im Tiermodell verschiedene physiologische Systeme identifiziert werden, die auf die unterschiedlichsten Belastungen reagieren. Der Physiologe Walter Cannon konnte 1914 in Tierversuchen erstmals zeigen, dass akute Belastungen die Sekretion von Katecholaminen aus dem Nebennierenmark bewirken und zu einer Reihe von physiologischen Effekten führen, die die Anpassung an antizipierte motorische Reaktionen erhöhen („fight-or-flight“-Reaktion). Cannon führte den Begriff der „Homöostase“ bzw. des inneren Gleichgewichts ein. Nach seiner Ansicht können äußere Belastungen den Organismus aus diesem inneren Gleichgewicht bringen und entsprechende Reaktionen zu dessen Wiederherstellung auslösen. Obwohl Cannon als Begründer der Stressendokrinologie gilt, benutzte er selbst nie den Begriff „Stress“ (Cannon, 1922). Dieser wurde wesentlich später durch den kanadischen Physiologen Hans Selye populär. Er erforschte die Auswirkungen chronischer noxischer Reize an Ratten. Im Rahmen seiner Experimente konnte er zeigen, dass chronische physiologische Belastungen zu einem von ihm als „Stresstriade“ bezeichneten Syndrom führen können, nämlich Vergrößerung der Nebennieren, Magengeschwüre und Atrophie von Thymus und Muskelgewebe (Selye, 1936, 1950, 1974). Selye führte diese Erscheinungen auf die Erschöpfung verschiedener Hormonsysteme zurück und sah in Ihnen das Endstadium misslungener Adaptation. Er lenkte mit seinen Untersuchungen den Blick auf die Hormone der Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-Achse (HPA-Achse). Über drei Jahrzehnte nach den ersten Veröffentlichungen Selyes resümierte Mason in einem vielbeachteten Übersichtsartikel die bis zu diesem Zeitpunkt erschienene Literatur zu den Auswirkungen akuter und chronischer Belastungen auf die HPA-Achse (Mason, 1968). Die Forscher-

gruppe um Joel Dimsdale konnte in einer Reihe von Studien zeigen, dass psychosoziale Stressoren in der Lage sind, bedeutsame Erhöhungen der Konzentrationen von Katecholaminen in der Peripherie hervorzurufen. Dabei zeigte sich, dass die Konzentrationen von Adrenalin und Noradrenalin in Reaktion auf einen emotionalen Stressor um das zwei- bis dreifache im Plasma ansteigen (Dimsdale, 1984; Dimsdale & Moss, 1980a; Dimsdale, Young, Moore, & Strauss, 1987; Dimsdale & Ziegler, 1991). Somit spielen zwei Hormonsysteme in der Anpassung an Belastungen verschiedenster Art eine wichtige Rolle.

Während man lange Zeit der Überzeugung war, Hormone dienen ausschließlich der zentralnervösen Regulation peripherer Zielorgane, stimmt man heute weitgehend darin überein, dass Hormone wichtige regulative und modulatorische Funktionen im zentralen Nervensystem (ZNS) selbst besitzen (Lathe, 2001). Nahezu alle Neuronen im ZNS besitzen spezifische Rezeptoren für verschiedene Hormone. So konnten zum Beispiel für extrem erhöhte Konzentrationen an Glukokortikoiden (GC) neurotoxische Wirkungen im Tiermodell nachgewiesen werden, die in Übereinstimmung mit den Beobachtungen an Patienten mit pathologisch erhöhten Cortisolspiegeln (Cushing-Syndrom; „Steroid Psychose“) zu sehen sind. In den 80er Jahren konnte Sapolsky in einem vielbeachteten Forschungsprogramm nachweisen, dass hohe Konzentrationen an endogenen und exogenen GC über längere Zeit neurotoxische Wirkungen in bestimmten Hirnarealen haben können, was schließlich zum Tod von Neuronen führen kann (Sapolsky, Krey, & McEwen, 1986; Sapolsky, Uno, Rebert, & Finch, 1990). Von Beginn an gab es jedoch auch ein Bestreben, die kognitiven Effekte verschiedener Hormone im physiologischen Bereich nachzuweisen. Mit der Weiterentwicklung der Untersuchungsmethoden, vor allem der Entwicklung von Verfahren zur Bestimmung von extrem niedrigen Konzentrationen an Hormonen in verschiedenen Körperflüssigkeiten wurden die Grundlagen zur Erforschung dieser Effekte gelegt. Heute liegt eine Vielzahl von Studien vor, die wenig Zweifel an den Wirkungen von Hormonen auf kognitive Funktionen zulassen. Hormone modulieren aller Wahrscheinlichkeit nach Aufmerksamkeit, Konzentration, Stimmung, Gedächtnis, Appetit, sexuelle Funktionen, und andere psychische Prozesse und haben damit einen erheblichen Einfluss auf das Verhalten.

Eine zunehmende Anzahl von Studien beschäftigt sich mit den Auswirkungen von Hormonen auf das Gedächtnis. Da das Gedächtnis eine notwendige Voraussetzung für jede Art von Selbstbewusstsein ist, liegt es nahe, dieser Funktion einen zentralen Stellenwert in der Erklärung menschlichen Den-

kens und Handelns einzuräumen. Veränderte Gedächtnisfunktionen spielen wahrscheinlich eine Rolle in der Entwicklung und/oder Aufrechterhaltung verschiedener psychischer Störungen. Während dies für Störungen aufgrund traumatischer Ereignisse (deren Kernsymptom immer wiederkehrende unwillkürliche Erinnerungen sind) auf der Hand zu liegen scheint, sind die Zusammenhänge bei affektiven und anderen Angststörungen weniger eindeutig. Dennoch spielen kognitive Veränderungen, welche auch Gedächtnisfunktionen umfassen, wahrscheinlich eine Rolle bei Entstehung und/oder Aufrechterhaltung verschiedener affektiver Störungen (vgl. z.B. McAllister-Williams, Ferrier, & Young, 1998) – ein Zusammenhang mit den bei depressiven Patienten häufig beobachtbaren chronisch erhöhten Cortisolspiegeln ist zumindest denkbar.

In pharmakologischen Studien konnten inzwischen spezifische kognitive Effekte von Stress und Stresshormonen (v.a. Glukokortikoide und Katecholamine) sowohl im Tiermodell als auch Humanbereich nachgewiesen werden (Ferry, Roozendaal, & McGaugh, 1999; Lupien & McEwen, 1997; McGaugh & Cahill, 1997). Zudem ist das Wissen um die zugrunde liegenden neurophysiologischen Mechanismen in den letzten beiden Jahrzehnten stetig gewachsen (vgl. Joels, 2001). Auf der anderen Seite sind die Befunde hinsichtlich der Effekte von akutem Stress auf das menschliche Gedächtnis uneinheitlich (eine Übersicht findet sich in dieser Arbeit). Aus diesem Grund stand in der vorliegenden Arbeit die Frage im Zentrum, ob akute psychosoziale Belastungen, wie sie in ähnlicher Weise im Alltag auftreten, das Gedächtnis des Menschen beeinflussen und inwiefern diese Effekte hormonell vermittelt sind.

Nach einer kurzen Einführung in die Grundlagen der Stressendokrinologie und der funktionellen Neuroanatomie des (menschlichen) Gedächtnisses wird ein Literaturüberblick zu den Effekten von Stress und Stresshormonen auf das Gedächtnis gegeben. Nachfolgend wird über drei Experimente berichtet, bei denen in Abhängigkeit von einem kurzen Laborstressor die endokrine Stressreaktion und die Gedächtnisleistungen bei verschiedenen Probandenstichproben gemessen wurden. Die Ergebnisse der Untersuchungen werden schließlich im Lichte der bereits vorliegenden Befunde aus Human- und Tierexperimenten diskutiert.

2. Psychoneuroendokrine Stressreaktionen

Akute Belastungen (Stress) führen bei allen höheren Spezies zu verschiedenen psychoendokrinen Anpassungsreaktionen (vgl. Abbildung 2.1). Die erste Welle endokriner Reaktionen auf einen typischen naturalistischen Stressor beim Nager und beim Primaten (z.B. Bedrohung durch einen Fressfeind) erfolgt innerhalb der ersten Sekunden und umfasst die Ausschüttung von Katecholaminen aus dem sympathischen Nervensystem und dem Nebennierenmark und die Ausschüttung diverser Peptidhormone aus dem Hypothalamus (Corticotropin-releasing-Hormon (CRH), Gonadotropin-releasing-Hormon (GnRH), Vasopressin u.a.). Kurz danach erfolgt die Ausschüttung von Hypophysenhormonen (Adrenocorticotropem Hormon (ACTH), Prolactin, Somatostatin bzw. Growth Hormon (GH), u.a.). Die Sekretion von Glukokortikoiden (GC) und anderen Steroiden aus der Nebenniere geschieht erst mit einigen Minuten Verzögerung, wobei die Ausschüttung von Sexualsteroiden durch Stress vermindert wird. Die Wirkungen der Steroide in den Effektororganen und Zielgeweben sind um ein Weiteres verzögert, so dass, zum Beispiel im Fall der Sexualsteroiden erst Stunden oder Tage später Effekte nachzuweisen sind.

Eine Vielzahl von Gehirnregionen sind an der Vermittlung von Stress und physiologischen bzw. endokrinen Anpassungsreaktionen beteiligt: Hypothalamus, limbisches System (inkl. Amygdala, Septum, Hippocampale Formation, u.a.) Hirnstamm und Thalamus. Die Effekte psychosozialer Stressoren sind wahrscheinlich weniger durch viszerale bzw. periphere Afferenzen des Hirnstamms vermittelt, als vielmehr durch Afferenzen des limbischen Systems aus kortikalen Arealen oder direkten sensorischen Afferenzen. Die Effekte werden hauptsächlich über spezifische Kerne des Hypothalamus vermittelt, welcher sowohl Projektionen zur medianen Eminenz (endokrine Stressreaktionen) als auch Efferenzen zu präganglionären adrenergen Neuronen und katecholaminergen Neuronen im Hirnstamm (Nucleus tractus solitarius, Locus coeruleus) besitzt.

Auf endokriner Seite sind zwei klassische Systeme zu unterscheiden, die Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-Achse (HPA-Achse) und das sympathoadrenale System (SAS) und auf neuronaler Seite das zentral-katecholaminerge System. Die beiden neuroendokrinen Systeme sind in den vergangenen Jahren am weitreichendsten untersucht worden. Obwohl die

Systeme funktionell und anatomisch klar unterscheidbar sind, bestehen bedeutende Wechselwirkungen und gegenseitige Modulationen.

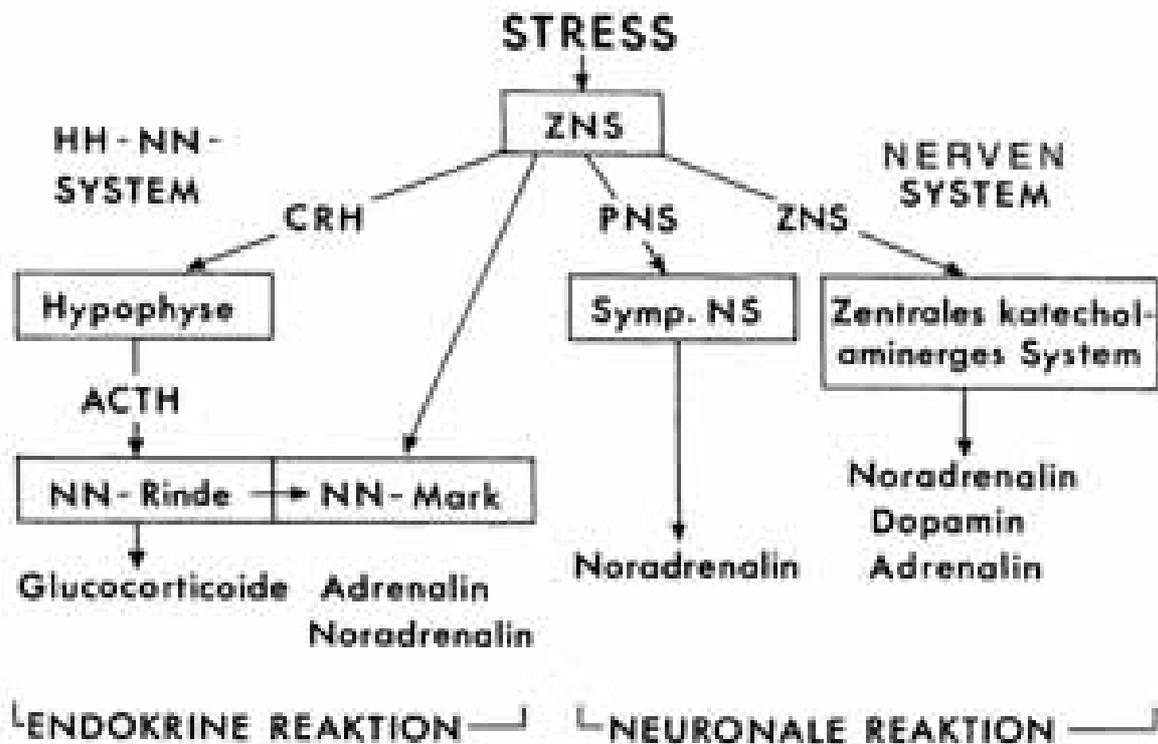


Abbildung 2.1: Schematische Darstellung der endokrinen und neuronalen Stressreaktion beim Menschen (aus Lehnert, Schulz, & Hiemke, 1999); ACTH=Adrenocorticotropes Hormon; CRH=Corticotropin-Releasing-Hormon; HHNN = Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinde; NN = Nebenniere; NS=Nervensystem; PNS = Peripheres Nervensystem; ZNS = Zentrales Nervensystem

Im folgenden werden für die beiden endokrinen Reaktionssysteme (HPA-Achse und SAS) funktionelle Anatomie und bestehende Wechselwirkungen erörtert. Die Funktionen der beiden neuronalen Reaktionssysteme werden mit Blick auf ihre modulatorische Rolle für HPA-Achse und SAS und ihre regulatorische Funktion für kardiovaskuläre Prozesse dargestellt.

2.1. Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-Achse (HPA-Achse)

Bei Stimulation des Nucleus paraventricularis (PVN) des Hypothalamus sezernieren spezifische Neuronen CRH und eine Reihe weiterer Peptide in das Pfortadersystem des Hypophysenstiels (Whitnall, 1993). Im Hypophysenvorderlappen (HVL; Adenohypophyse) bewirkt dies die Ausschüttung von ACTH

in den Blutkreislauf. ACTH seinerseits stimuliert die Freisetzung von Cortisol aus der Zona fasciculata der Nebennierenrinde (Kirschbaum & Hellhammer, 1999).

Beim Menschen zeichnet sich die HPA-Achse durch eine Grundaktivität (basale Aktivität) mit relativ geringer Konzentration an Cortisol in Plasma und Speichel aus, wobei eine ausgeprägte zirkadiane Rhythmik mit hohen Cortisolkonzentrationen und niedrigen Konzentrationen am Abend zu beobachten ist. Die Stimulation des Hypothalamus führt zur Aktivierung der Achse und sorgt für ein rasches Ansteigen der Konzentration an ACTH und Cortisol im Plasma. Sind die auslösenden Bedingungen für die Aktivierung nicht mehr vorhanden kommt es zu einem Abfall der Aktivität und zu einer raschen Rückkehr auf ein basales Niveau. Sowohl die Aufrechterhaltung der Grundaktivität (Systemtonus) als auch die Regulation der stimulierten Sekretion („down-regulation“) wird durch negative Feedbackmechanismen des Cortisol bewerkstelligt. Dieses negative Feedback findet auf allen Ebenen der HPA-Achse statt, einschließlich Hippocampus, Hypothalamus, Hypophyse und Nebennierenrinde (Herman & Cullinan, 1997). Die neuronale Regulation und die endokrine Modulation der HPA-Achse werden im folgenden genauer dargestellt.

2.1.1. Neuronale Regulation und endokrine Modulation der HPA-Achse

Eine zentrale Gehirnstruktur für die Vermittlung von psychischem Stress auf die Anpassungsreaktionen des Körpers stellt der *Hypothalamus* dar. Diese hochkomplexe Struktur besitzt mehrere anatomisch und funktionell unterscheidbare Kerne, die ihrerseits wiederum mehrere Funktionen erfüllen. Die meisten neuronalen Verbindungen des Hypothalamus zu anderen Gehirnregionen sind bidirektional. So besitzt der Hypothalamus enge Verbindungen zum limbischen System, über welche wiederum Verbindungen zu neokortikalen Arealen bestehen. In den 30er Jahren wurde von James Papez ein neuronales System vorgeschlagen (Papez-Kreis), welches Gyrus cinguli, Hippocampus, Mamilliarkörper und den anterioren Thalamus umfasste und welches in funktionalem Sinn das limbische System bildet und für die Verarbeitung emotionaler Reize wesentlich sein sollte. Spätere anatomische Studien bestätigten diese Annahme im wesentlichen und zeigten zudem, dass weitere Strukturen eine wichtige Rolle bei der Verarbeitung emotionaler Reize spielen, nämlich Amygdala, Septum, Nucleus accumbens (Teil des Striatums) und Teile des Hypothalamus. Die Verbindung zwischen den

Assoziationsarealen des Neocortex und dem limbischen System bestehen hauptsächlich über Projektionen in den entorhinalen Cortex. Die Projektionen des entorhinalen Cortex zum Hippocampus passieren das Subiculum, von wo aus Projektionen über die Fornix in den Hypothalamus bestehen. Aufgrund der beschriebenen neuronalen Verbindungen von Hypothalamus, limbischen System und Neocortex scheint es sehr plausibel, dass emotionale Stimuli bzw. psychosoziale Belastungen oder Stress die Aktivität im Hypothalamus beeinflussen und eine Kaskade neuronaler und endokriner Anpassungsreaktionen triggern (Iversen, Iversen, & Saper, 2000).

Ein spezifischer Kern des Hypothalamus, der *paraventriculäre Nucleus (PVN)* spielt eine wesentliche Rolle in der Regulation der HPA-Achse (Whitnall, 1993). Er besitzt erregende noradrenerge Afferenzen aus dem Hirnstamm (v.a. aus den Endkernen des Nucleus tractus solitarius (NTS) bzw. aus dem Locus coeruleus (LC)), serotonerge Afferenzen mit den Nuclei raphé und hemmende Afferenzen mit dem Hippocampus. Die neuronalen Efferenzen ziehen zur posterioren Hypophyse (Neurohypophyse), zur medianen Eminenz und zum LC und zum NTS des Hirnstamms. Die für die Regulation der HPA-Achse unmittelbar wesentliche Efferenz ist jedoch die Projektion zu den Portalgefäßen im Hypophysenstiel, welche ihrerseits zur anterioren Hypophyse (Adenohypophyse) ziehen. Die Mehrzahl der Hypothalamusneuronen produziert verschiedene Peptide, die entweder in den synaptischen Spalt sezerniert werden, wo sie als Neurotransmitter fungieren, oder in den Blutkreislauf abgegeben werden, wo sie an weiter entfernten Zellen als Hormone ihre Wirkung entfalten. Neben der zentralen Rolle des Hypothalamus für die Funktion der HPA-Achse gibt es weitere Strukturen, die vor allem in der Regulation der basalen und evozierten Aktivität der HPA-Achse eine entscheidende Rolle spielen: Amygdala und Hippocampus.

In verschiedenen Untersuchungen der 50er und 60er Jahre konnte eine stimulierende Funktion der *Amygdala* auf die Ausschüttung von GC nachgewiesen werden (Herman & Cullinan, 1997 – für eine Übersicht). Die Vermutungen gingen dahin, dass die Amygdala die Auswirkungen von Stress auf die HPA-Achse verstärkt (Salcman, Peck, & Egdahl, 1970; Weidenfeld, Itzik, & Feldman, 1997). Eine Beschädigung spezifischer Kerne der Amygdala führt zu einer verminderten Corticosteron und ACTH-Ausschüttung in Reaktion auf akute Stressoren (Feldman, Conforti, Itzik, & Weidenfeld, 1994; Van de Kar, Piechowski, Rittenhouse, & Gray, 1991). Darüber hinaus konnte gezeigt werden, dass die Stimulation bestimmter Areale der Amygdala die Ausschüttung von Corticosteron triggert (Dunn & Whitener, 1986). Zusammengefasst deuten diese Untersuchungen darauf hin, dass bestimmten