Cora Stefanie Weber

Angststörungen und Emotionsregulierung

Neurobiologie und Bedeutung der frontalen Inhibition

Die Ätiologie von Angststörungen ist multifaktoriell. Die Wissenschaft liefert Hinweise auf eine Dysfunktion des präfrontalen Kortex mit fehlender Inhibition von subkortikalen Angstkreisläufen und damit erhöhter Angstbereitschaft. Zuständige Hirnregion ist v. a. das Limbische System mit Amygdala u. a. Die Herzratenvariabilität als Indikator vagaler kardialer Aktivität ist nach dem neuroviszeralen Integrationsmodell (Thayer & Lane 2000) mit der frontalen inhibitorischen Funktion assoziiert.

Genese der Angststörungen

Viele Einflussfaktoren Angststörungen sind in ihrer Genese multifaktoriell: Neben hereditären (Evidenz aus Zwillingsstudien), biografischen bzw. verhaltensmedizinischen (Traumata, dysfunktionale Lernerfahrungen) und neuroendokrinen Besonderheiten (exzessive sympathoadrenerge Aktivierung, Dysbalancen in der Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-Achse) werden neuroanatomische Veränderungen in (para-) limbischen und anderen Hirnstrukturen (Amygdala, präfrontaler Kortex, anteriorer zingulärer Kortex, Insula, Hippocampus) und der serotonergen und noradrenergen Neurotransmission als ursächlich bzw. mitbedingend angesehen (Bandelow et al. 2014, Martin et al 2009, Plag et al. 2014).

Komplexes Ursachengeflecht Neuronale Schaltkreise von limbischem System, Hirnstamm und höheren kortikalen Zentren sind von hoher Interkonnektivität geprägt, was die Identifizierung der funktionell bedeutsamen Strukturen verkompliziert. Über ein komplexes Ursachengeflecht wird die Vulnerabilität gegenüber psychosozialen Stressoren vermutlich erhöht und damit Auslösung und Prognose der Angststörung determiniert. Als verantwortlich angesehen werden jedoch v. a. Dysbalancen in der Aktivitätsverteilung der emotionsregulierenden Zentren (und nicht so sehr der höheren kognitiven Zentren).

Psychobiologie und Psychophysiologie der Angst

Angst- oder Panikattacken sind durch eine exzessive sympathoadrenerge Aktivierung und gleichzeitigen Abzug (englisch, „withdrawal“) der parasympathischen (vagalen) Innervierung (Lovallo 2005) mit entsprechender vegetativer Symptomatik charakterisiert. Dazu gehören

- der Anstieg von Blutdruck und Herzfrequenz,
- die Freisetzung von Glukose und Lipiden in die Blutbahn
- und eine erhöhte Durchblutung der Muskulatur von Armen, Beinen, Herz, Lunge und Gehirn.

Leitaffekt ist die Überflutung mit existentieller bzw. panischer Angst, begleitet von Gefühlen von Kontrollverlust bzw. totaler Hilflosigkeit. Cannon (1929) beschrieb als Erster die sog. „Fight-or-Flight“-Antwort; die Angstreaktion kann als psychophysisches Korrelat gesehen werden.

Bildgebungsstudien bei Angststörungen

Moderne funktionelle Bildgebungsstudien setzen v. a. die funktionelle Magnetresonanztomografie (functional MRI = fMRI), aber auch andere Verfahren wie SPECT (single photon emission computed tomography) und PET (positron emission tomography) ein, um erhöhte Hirnaktivitäten in bestimmten Hirnarealen unter Provokation durch aversive bzw. Angstreize zu erforschen.

- Patienten mit Panikstörungen zeigen bei der Präsentation angsterzeugender visueller Stimuli erhöhte Aktivitäten im inferioren frontalen Kortex, Hippokampus, anterioren zingulären Kortex (anterior cingulate cortex = ACC), posterioren zingulären Kortex (posterior cingulate cortex = PCC) und orbitofrontalen Kortex (orbitofrontal cortex = OFC) (Bystritsky et al. 2001).

Rolle des Frontalhirns bzw. des Präfrontalen Kortex

Zuständig für exekutive Funktionen Die höheren kognitiven Zentren des Gehirns sind im Frontalhirn lokalisiert, den phylogenetisch jüngsten Hirnstrukturen. Der prä-

Korrekturexemplar: Veröffentlichung (auch online), Vervielfältigung oder Weitergabe nicht erlaubt!

frontale Kortex (prefrontal cortex = PFC) ist zuständig für exekutive Funktionen wie

- Planen,
- Treffen von Entscheidungen,
- Vorhersage von Konsequenzen eines bestimmten Verhaltens,
- Verstehen und Modulieren sozialen Verhaltens

(Martin et al. 2009). Diese stellen einen wichtigen Schritt in der kindlichen Entwicklung hin zu einem autonomen, selbstständig denkenden und handelnden Wesen dar.

Modulation der subkortikalen Angstantwort Der präfrontale Kortex moduliert die subkortikale Angstantwort: Die Amygdala wird durch den präfrontalen Kortex tonisch inhibiert (d.h. konstant oder dauerhaft, im Gegensatz zu phasischer, also intermittierender Inhibition). Erst diese tonische Inhibition ermöglicht uns das aufmerksame ungestörte Agieren im Alltag. Manche Autoren bezeichnen diese Angstmodulation des präfrontalen Kortex als die „humane Dimension" (Berkowitz et al. 2007).

Neu ist an diesem Modell, dass die Inhibition von Angst oder Schreckreaktionen als ständige (tonische) Hirnleistung quasi den Grundzustand darstellt und Angst erst durch Desinhibition entsteht. (Pathologische) Angst oder Panik entsteht danach durch eine Störung der inihibitorischen Hirnfunktionen, im Gegensatz zu einem Modell hypersensitiver oder hyperaktiver Angstzentren.

Besonderheiten des menschlichen PFC Der präfrontale Kortex ist beim Menschen ausgeprägter und differenzierter entwickelt als bei allen anderen Säugetieren, und viele menschliche Qualitäten – intellektueller wie emotionaler Natur – sind über ihn moduliert. Auch haben die Ängste beim Menschen eine andere Qualität als bei Tieren: Sie sind komplexer, in ihrer neuronalen Verschaltung dadurch schwerer eingrenzbar und häufig auf die Zukunft gerichtet.

Tab. 1 Funktionelle Anatomie der Angst (nach Martin et al. 2009)

anatomische Region	normale und pathologische Angst
Insulärer Kortex	akute Angst aktiviert ventrale Insula
Zingulärer Kortex	akute Angst hat keinen Effekt auf ACC (anterioren zingulären Kortex), aber deaktiviert PCC (posterioren zingulären Kortex)
Amgydala	in Ruhe nicht hyperaktiv, hyperaktiv jedoch bei Angstprovokation; rechte Amygdala besonders relevant für Angst

Bei der Panikstörung, der posttraumatischen Belastungsstörung oder der Phobie ist der präfrontale Kortex hypoaktiv und damit die Amygdala desinhibiert (Berkowitz et al. 2007).

- Der orbitofrontale Kortex (orbitofrontal cortex = OFC) kodiert Informationen, kontrolliert Impulse und reguliert die Stimmung.
- Der ventromediale präfrontale Kortex (ventromedial PFC) ist in das Belohnungssystem und in die viszerale Antwort auf Emotionen eingebunden (Martin et al 2009).
- Insgesamt regulieren die frontalen Hirnregionen Impulse, Emotionen und Verhalten durch inhibitorische Top-Down-Kontrolle emotionsprozessierender Strukturen.
- Die emotionsprozessierenden Hirnstrukturen werden historisch als das „limbische System" bezeichnet (nach Broca).

Das limbische System

Das limbische System ist eine phylogenetisch alte Hirnstruktur. Es ist die Zentralstelle des endokrinen, vegetativen und psychischen Regulationssystems. Es verarbeitet Reize aus dem Körperinneren und von außen, steuert das emotionale Verhalten und ist das Zentrum für Gefühle. Zusammen mit anderen Zentren ist es an der Gedächtnisbildung beteiligt (**Kasten 1**).

- Der limbische Kortex beinhaltet den insulären und den zingulären Kortex (Martin et al 2009). Er integriert die sensorischen, affektiven und kognitiven Komponenten des Schmerzerlebens und prozessiert Informationen bzgl. des Körperinneren.
- Der Hippokampus, zentral für die Gedächtnisbildung, hat tonisch-inhibitorische Kontrolle über das hypothalamische Stressreaktionssystem und ist am negativen Feedback für die Hypothalamus-Hypophysen-Nebennieren-Achse beteiligt (Martin et al 2009).
- Die Amgydala ist verantwortlich für den Ausdruck von Angst und Aggression und artentsprechendes Verteidigungsverhalten. Sie spielt eine Rolle für die Bildung und den Abruf von Emotionen und angstassoziierten Erinnerungen, auch Traumata (Martin et al. 2009, **Tab. 1**).

Kasten 1: Das limbische System

Das limbische System, eine phylogenetisch alte Hirnstruktur, ist zuständig für Emotionswahrnehmung und insbesondere Angsterleben.

Die wichtigsten limbischen Zentren sind:

- das ventrale tegmentale Areal und das zentrale Höhlengrau im ventralen Mittelhirn (Tegmentum des Mesencephalon),
- der Hypothalamus,
- das ventrale Pallidum,
- die Mammillarkörper,
- anteriore, mediale, intralaminare und Mittellinienkerne des Thalamus im Zwischenhirn (Diencephalon),
- orbitofrontaler, inferiorer temporaler, zingulärer (anteriorer zingulärer Kortex), entorhinaler und insulärer Kortex (Insula),
- Amygdala,
- Septum und ventrales Striatum/Nucleus accumbens im Endhirn (Telencephalon).

Korrekturexemplar: Veröffentlichung (auch online), Vervielfältigung oder Weitergabe nicht erlaubt!

Die Bedeutung von Homöostase und Flexibilität

Lange Zeit stützte sich die Forschung auf die pathogene hyperaktive Rolle des Sympathikus bei der Angstreaktion, während der Parasympathikus in seiner schützenden inhibitorischen Funktion vernachlässigt wurde. Dieser Forschungszweig gewann erst mit der zunehmenden Erforschung der Herzratenvariabilität an Bedeutung und begründete eine Renaissance der Homöostase-Modelle von Claude Bernard, eines französischen Physiologen des 19. Jahrhunderts (Thayer & Lane 2009), und Cannon (1929). Nicht zuletzt wurde hier auch die Rolle der Inhibition für die Selbstregulation neu begründet.

Homöostase wird nicht als „Steady-State"-Modell physiologischer Stabilität verstanden, sondern als ein System sich ständig neu justierender flexibler Adaptivität an sich ändernde Umweltfaktoren. Diese Variabilität kann als ein Algorithmus für Gesundheit gelten, während pathologische Zustände durch geringe oder fehlende Variabilität gekennzeichnet sind.

Die Herzratenvariabilität als Indikator vagaler kardialer Aktivität

Zur Abschätzung der Variabilität oder Starre eines Systems kann die Herzratenvariabilität (HRV) herangezogen werden. Sie spiegelt die Variabilität der Herzschlagfolge wider und ist ein sensibler und zugleich robuster Index vagaler Aktivität (Task Force 1996).

- Die Bedeutung der HRV wurde in der Diagnostik von fetalem Disstress erkannt.
- Später wurde sie in mannigfachen Studien als prognostischer Faktor bei Herzinfarktpatienten bzw. Patienten mit Koronarer Herzkrankheit (KHK) identifiziert.
- Schließlich wurde ihre Rolle im Zusammenhang von psychischem Disstress, Depression, Angststörungen, aber auch metabolischen Störungen und Lernvorgängen erforscht (Thayer & Lane 2000).

Die Bedeutung der Inhibition in einem neuroviszeralen Integrationsmodell

Inhibition als Voraussetzung für Weiterentwicklung und Erfolg Die Inhibition ist die bedeutendste Funktion des präfrontalen Kortex. Inhibition bedeutet die Unterdrückung irrelevanter, störender Stimuli oder Impulse verbunden mit exzitatorischen Reflexen oder Prozessen (z. B. sympathischer Aktivierung). Entscheidend für individuelle Weiterentwicklung und Erfolg ist die Kapazität des wachen konzentrierten Organismus, sich innerhalb einer komplexen, von multiplen Umgebungsreizen geprägten Umwelt auf ein Subset von bestimmten, ausgewählten Stimuli zu fokussieren – im Gegensatz zu einem Zustand von Reizüberflutung und Konfusion.

- Inhibition (durch den PFC) ist sowohl bei kognitiven (Lernvorgängen) und motorischen Prozessen als auch bei der Emotionsregulierung unabdingbar.
- Es wird hierzu ein inhibitorisches Netzwerk neuronaler Strukturen im Sinne zielorientierten Verhaltens postuliert.
- Die Amygdala, die bei Schreck, Angst und Unsicherheit aktiviert wird, steht unter tonischer inhibitorischer Kontrolle durch GABA-erge Neurone des präfrontalen Kortex.

Die „Fight-or-Flight"-Reaktion Die vorgegebene, quasi natürliche (default) Antwort auf Schreck, Angst oder Unsicherheit ist die sympatho-exzitatorische Bereitstellungsreaktion, bekannt als „Fight-or-Flight"-Antwort (Cannon 1929). Aus evolutionsbiologischer Sicht ist diese sympatho-exzitatorische Bereitschaft des Körpers, mit Kampf oder Flucht zu reagieren, eine bestmögliche Absicherung, auf Gefahren aus der Umwelt zu reagieren und das Überleben in feindlicher Umgebung zu sichern, nach dem Motto: „When in doubt, prepare for the worst." („Rechne im Zweifel mit dem Schlimmsten.")

- Im Alltag der modernen Zivilisation müssen solche archaischen Bereitstellungmodi tonisch unterdrückt werden, um nicht ständig in ängstlich-schreckhafter Erwartung einer Gefahr zu leben. Dies geschieht über die sog. Top-Down-Modulation durch den präfrontalen Kortex, die präfrontale Inhibition.
- Umgekehrt ist der präfrontale Kortex in Situationen von Schreck und Unsicherheit hypoaktiv. Diese Hypoaktivität wiederum ist assoziiert mit der Desinhibition von sympatho-exzitatorischen Neuronenkreisläufen, die für die schnelle Energiemobilisation unabdingbar ist.

Was passiert bei übermäßiger Desinhibition? Wenn dieser Zustand jedoch prolongiert bzw. vorherrscht, führt das zu einem Zustand von pathologischem Stress, der Gesundheitsschäden zur Folge hat, von McEwen (1998) als „allostatic load" (Allostatische Last) bezeichnet. Psychische Störungen wie Angst, Depression, Posttraumatische Belastungsstörung und Schizophrenie sind ebenfalls mit einer Hypoaktivität des präfrontalen Kortex und damit einem Mangel an inhibitorischer neuronaler Kontrolle assoziiert. Dies zeigt sich in

- mangelnder Habituation an neue neutrale Stimuli,
- einer erhöhten Bereitschaft für Schreckreaktionen (im Sinne einer dauernden Erwartungshaltung),
- Defiziten im Arbeitsgedächtnis und exekutiven Funktionen
- sowie einer gestörten affektiven Informationsverarbeitung und -regulation (Thayer & Friedman 2002).

Aufmerksamkeit und Konzentration werden durch inhibitorische Funktion des präfrontalen Kortex erst ermöglicht. Durch prolongierten oder exzessiven Stress werden diese idealen Lernvorgänge gestört.

Nach dem neuroviszeralen Integrationsmodell (Thayer & Lane 2000) ist die Funktionalität von präfrontal-subkortikal-inhibitorischen Neuronenkreisläufen essenziell für die Selbstregulation und die Selbstkontrolle. Sie dient der Aufrechterhaltung der Integrität von Systemen und damit letztlich von Gesundheit (Thayer & Brosschot 2005).

Korrekturexemplar: Veröffentlichung (auch online), Vervielfältigung oder Weitergabe nicht erlaubt!

Herzratenvariabilität als Indikator für die inhibitorische Kontrolle Darüberhinaus sind alle inhibitorischen Funktionen nach dem neuroviszeralen Integrationsmodell mit der vagal mediierten Herzratenvariabilität assoziiert (Thayer & Lane 2000).

- Analog zum Herz, das unter tonischer inhibitorischer Kontrolle durch den Vagus steht, stehen subkortikale sympatho-exzitatorische Schreckreflexe unter tonischer inihibitorischer Kontrolle durch den präfrontalen Kortex (Thayer & Brosschot 2005).

Eine Reihe von Bildgebungs- und pharmakologischen Studien belegen die Verbindung von inhibitorischen präfrontal-subkortikalen Nervenbahnen und kardialer vagaler Aktivität, abgebildet durch die basale Herzratenvariabilität (Park & Thayer 2014, Thayer & Lane 2000, Bennaroch 1993).

- Eine höhere basale Herzratenvariabilität ist mit einem besseren Funktionsniveau präfrontal-subkortikal inhibitorischer Neuronenkreisläufe assoziiert.
- Demnach könnte die Herzratenvariabilität einen leicht messbaren Indikator für die inhibitorische Kontrolle auch der Angstzentren und damit die Anfälligkeit für Angststörungen darstellen.

PD Dr. med. Cora S. Weber

Park-Klinik Sophie Charlotte
Fachbereich Psychosomatik
Heubnerweg 2a
14059 Berlin
cora.weber@klinik-sc.de

geb. 1966, Fachärztin für Innere und Psychosomatische Medizin und Psychotherapie, seit 2014 Chefärztin des Fachbereichs Psychosomatik, Park-Klinik Sophie Charlotte, Berlin; zuvor 18 Jahre an den Psychosomatischen Kliniken der Charité tätig, zuletzt als Oberärztin bei Prof. Dr. M. Rose im Bereich somatoforme und chronische Schmerzstörungen; 2011 Habilitation zum Thema Stress und autonome Imbalance; Zusammenarbeit u. a. mit Julian F. Thayer zum Thema Herzratenvariabilität, zentrale und periphere Assoziationen und Biopsychologie von Stress.

Interessenkonflikt
Die Autorin gibt an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Beitrag online zu finden unter
http://dx.doi.org/10.1055/s-0041-101060

Fazit

Angststörungen sind häufig und nach neueren zentralen Bildgebungsstudien mit gestörten, v. a. durch den präfrontalen Kortex mediierten inhibitorischen Funktionen assoziiert, sodass subkortikale sympatho-exzitatorische Bereitstellungsreaktionen mit den assoziierten Angst- und Schreckaffekten die Überhand gewinnen. Die Inhibition ist die bedeutendste Funktion des präfrontalen Kortex. Inhibition bedeutet die Unterdrückung irrelevanter, störender Stimuli oder Impulse, verbunden mit exzitatorischen Reflexen oder Prozessen. Nach dem neuroviszeralen Integrationsmodell (nach Thayer & Lane) besteht eine Assoziation mit der autonomen kardialen Aktivität, gemessen anhand der Herzratenvariabilität, die als Indikator inhibitorischer Funktionen und eines kognitiv-emotionalen Funktionszustandes gelten kann.

Für Patienten mag die Vorstellung hilfreich sein, dass die Bereitschaft zu Angstreaktionen einer evolutionsbiologisch tief verankerten menschlichen Grundhaltung entspricht und die Unterdrückung dieser natürlichen Angstbereitschaft eine später erworbene aktive Hirnleistung darstellt, die in Zuständen von Stress bzw. psychischer Labilität quasi auf den Urzustand zurückgeschaltet wird.

Literatur

Bandelow B, Lichte T, Rudolf S, et al. The diagnosis of and treatment recommendations for anxiety disorders. Dtsch Arztebl Int 2014; 111: 473–480

Bennaroch E. The central autonomic network: functional organization, dysfunction, and perspective. Mayo Clin Proc 1993; 68, 988–1001

Berkowitz RL, Coplan JD, Reddy DP et al. The human dimension: how the prefrontal cortex modulates the subcortical fear response. Rev Neurosci 2007; 18: 191–207

Bystritsky A, Pontillo D, Powers M, Sabb FW, Craske MG, Bookheimer SY. Functional MRI changes during panic anticipation and imagery exposure. Neuroreport 2001; 12: 3953–3957

Cannon WB. Bodily Changes in Pain, Hunger, Fear, and Rage. New York: Appleton:, 1929

Lovallo WR. Cardiovascular reactivity: mechanisms and pathways to cardiovascular disease. Int J Psychophysiol 2005; 58: 119–132

Martin EI, Ressler KJ, Binder E et al. The neurobiology of anxiety disorders: brain imaging, genetics, and psychoneuroendocrinology. Psychiatr Clin North Am 2009; 32: 549 –75

McEwen BS. Protective and damaging effects of stress mediators. N Engl J Med 1998; 338: 171–179

Park G, Thayer, JF. From the heart to the mind: cardiac vagal tone modulates top-down and bottom-up visual perception and attention to emotional stimuli. Front Psychol 2014; 5: 278

Plag J, Schumacher S, Ströhle A. Generalisierte Angststörung. Nervenarzt 2014; 85: 1185–1194

Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing Electrophysiology. Heart rate variability: standards of measurement, physiological interpretation, and clinical use. Circulation 1996; 93: 1043–1065

Thayer JF, Brosschot JF. Psychosomatics and psychopathology: looking up and down from the brain. Psychoneuroendocrinology 2005; 30: 1050–1058

Thayer JF, Friedman BH. Stop that! Inhibition, sensitization, and their neurovisceral concomitants. Scand J Psychol 2002; 43: 123-130

Thayer JF, Lane RD. A model of neurovisceral integration in emotion regulation and dysregulation. J Affect Disord 2000; 61: 201–216

Thayer JF, Lane RD. Claude Bernard and the heart-brain connection: Further elaboration of a model of neurovisceral integration. Neurosci Biobehav Rev 2009; 33: 81–88

Korrekturexemplar: Veröffentlichung (auch online), Vervielfältigung oder Weitergabe nicht erlaubt!