

Universität Bielefeld
B.Sc. Psychologie
Seminar Biopsychologie des Stresses
WS 2014/2015

In Stress We Depress

Einleitung
Was ist Stress?
Chronischer Stress
Depressionen
Depressionen und Stress
Ausblick
Literaturverzeichnis

Mara Kammel
kammel@uni-bielefeld.de

Einleitung

Wir Menschen in den Industrienationen unterliegen permanentem Zeit- und Leistungsdruck. Oftmals kommen wir gar nicht mehr richtig zur Ruhe. Es häufen sich körperliche wie auch psychische Erkrankungen als Folge der Überbeanspruchung. Rund vier Millionen Menschen sind derzeit allein in Deutschland von Depressionen betroffen. Aufgrund der Aktualität möchte ich den Zusammenhang zwischen Stress und Depressionen beleuchten. Dabei sei betont, dass der Begriff Stress weitaus mehr umfasst, als er im alltäglichen Gebrauch verwendet wird. Stress kann einerseits die durch verschiedenste Stressoren ausgelösten psychischen und physischen Reaktionen bei Lebewesen bezeichnen und andererseits die dadurch entstehenden körperlichen Prozesse. Die Stressreaktionen des Körpers an sich sind nicht negativ. Im Gegenteil, sie helfen uns, herausfordernde Situationen zu meistern. Schädlich werden diese erst, wenn sie chronischer oder traumatischer Natur sind. Im Folgenden werde ich auf die dahinterliegenden körperlichen Prozesse eingehen und diese dann mit denen der Major Depression (MD) vergleichen.

Was ist Stress?

Im Job alles geben, Beruf und Familie unter einen Hut bringen, E-Mails beantworten, im Stau stehen, schnell noch den Vortrag planen, dazwischen Zeit für Sport finden, Haushalt schmeißen, Eltern versorgen, Beziehungen pflegen, Prüfungen, zur Meditationsstunde hechten und jetzt bloß ganz schnell schlafen – Stress. Sogar sich zu verlieben ist – Stress. Doch was ist Stress? Etymologisch kommt das Wort Stress von dem lateinischen Wort „stringere“: in Spannung versetzen, sich ausdehnen. Auch wir Menschen stehen oft unter Strom und sind angespannt, die Bezeichnungen kommen bei unserem elektrischen Innenleben also nicht von ungefähr. Rein physikalisch versteht man unter elektrischer Spannung die treibende Kraft, die die Ladungsbewegung verursacht. Es gilt: Je höher die Spannung, desto mehr Strom kann fließen. Befinden wir uns in einer Stresssituation, erhöht sich unsere Anspannung und wir können kurzfristig mehr leisten. Psychische Anspannung hängt mit dem Niveau der Aktivität des Nervensystems (Arousal) zusammen. Sie kann zum Beispiel durch die im EEG gemessene elektrische Spannung und deren Frequenz gemessen werden. Bei Stress findet man ein hohes Arousal-Level, ausgelöst durch sensorische Impulse auf die Formatio reticularis im Hirnstamm (Stangl, 2012). Das führt zu einer gesteigerten Aufmerksamkeit, Wachheit und Reaktionsbereitschaft. Auch die Bewertung (Appraisal) einer Situation spielt eine Rolle für den Grad der Erregung. Die Stressreaktion ist eine evolutionär entstandene Anpassungsmöglichkeit des Körpers an Gefahren, um so das Überleben zu sichern. Energie wird bereitgestellt, um blitzschnell zu Angriff oder Flucht fähig zu sein. Die Aufmerksamkeit wird auf die akute Situation fokussiert und energieverbrauchende Prozesse wie Verdauung werden eingestellt. Bemerkt ein Zebra beispielsweise, dass sich ein Löwe heranschleicht, reagiert sein Körper mit einer Stressreaktion, die es ermöglicht, schnell in Aktion zu treten. Fight or flight ist die Devise (vgl. Cannon, 1915) sowie eventuell auch fright and faint. Der Körper steht also unter akuter Höchstbelastung, bis das Zebra dem Löwen entwischen kann. In

diesem Fall ist die Einrichtung der Stressreaktion äußerst praktisch. Problematisch wird es, wenn diese Anspannung permanent ist. Damit wären wir beim Menschen. Denn dieser kann allein durch Gedanken eine Stressreaktion auslösen. Was für das Zebra der hungrige Löwe ist, ist für uns das Gefühl von Kontrollverlust. Wenn uns die Kontrolle abhandenkommt, geraten wir in Stress. Ein Nilpferd würde einen Autostau nicht als akuten Stress empfinden. Schon der Gedanke daran, dass uns die Kontrolle entgleitet, lässt unseren Körper auf Hochtouren laufen. So werden wir ständig von Erwartungen, Anforderungen oder Befürchtungen verfolgt, was ein Zur-Ruhe-Kommen unmöglich macht. Das erklärt, warum nicht nur Spitzenmanager an Burn-out erkranken, sondern auch so mancher Hartz-IV-Empfänger. Wer „nichts tut“, kann Stress haben, weil er jahrelang unter Geldnot oder Vereinsamung leidet (Willmann, 2014). Stress betrifft also nicht nur primär „Leistungsträger“ ganz oben in der Hierarchie. Dies hat der Stressforscher Robert Sapolsky an Pavianen beobachtet. Je mehr ein Alphetier seine Willkür an rangniederen Pavianen auslöst, desto mehr Stresshormone zirkulieren im Blut der Underdogs. Desto häufiger sind sie krank, desto früher sterben sie (Sapolsky, 1993). Am meisten Stress haben also Affen, die in der Hierarchie ganz unten stehen (Sapolsky, Alberts & Altman, 1997). Sie leiden unter mehr Unsicherheit, müssen am meisten einstecken und haben kaum Einfluss auf den Lauf der Dinge. Dies unterstreicht die Hypothese, dass Stress mit fehlender Kontrolle gleichzusetzen ist. Cacioppo und Kollegen (2015) konnten zeigen, dass auch anhaltende Isolation wie Stress auf den Körper wirkt.

Man muss also verschiedene Arten von Stressoren unterscheiden: Leistungsstressoren (Job behalten), physikalische Stressoren (Hitze, Lärm), soziale Stressoren (Ausgrenzung) und körperliche Stressoren (Hunger, Krankheit). Gemeinsam ist ihnen die Gefährdung der Grundbedürfnisse. Psychischer wie auch physischer Stress kann gleichermaßen eine Stressreaktion des Körpers auslösen. Ob etwas als Stressor erlebt wird, hängt von der Bewertung der Situation und der Bewältigungsfähigkeit ab.

Stress ist nicht per se negativ, da er unsere Wahrnehmung schärft, wach und konzentriert macht. Dies bezeichnen wir dann als Herausforderung. Erscheint diese allerdings zu groß, schlägt sie in negativen Stress um, wodurch das Nervensystem überreizt, Angst freigesetzt und das Gehirn blockiert wird. Besonders in unserer durch Globalisierung zunehmend leistungsorientierten Welt ist der Körper dauerhaft in Alarmbereitschaft. Diese körperliche und mentale Reaktion bringt das innere Gleichgewicht (Homöostase) durcheinander. Hans Selye schuf 1936 erstmals das Modell der menschlichen Reaktion auf chronische Belastungen: „das allgemeine Anpassungssyndrom“. Dieses ist dreiphasig und besteht aus einer Alarmreaktion, einer Widerstands- und Anpassungsphase und einer Erschöpfungsphase. Wirken Stressoren für längere Zeit auf den Organismus ein, reagiert dieser mit einer kurzzeitigen Erhöhung der Widerstandskraft, die langfristig aber zu körperlichen Schäden führen kann (Beyer & Bickel, 2005). Heute gelten eher transaktionale Modelle wie das der Allostase (Schulkin, 2003). Zentral für dieses Konzept ist, dass sich komplexe Organismen auf sich verändernde Umwelt- und Lebensbedingungen einstellen können. Es erweitert somit das Homöostase-Konzept, nach welchem der Körper in jeder Situation vor allem eine

Aufrechterhaltung eines inneren Gleichgewichts anstrebt. Die Allostase-Reaktion kommt hauptsächlich durch Hormone der Hypothalamus-Hypophysen-Nebennieren-Achse, die Katecholamine, zustande. Auf diese sogenannte Stressachse und ihre Auswirkungen gehe ich im weiteren Verlauf ein.

Bei Stress kommt es zu körperlichen Prozessen, die alle Kräfte des Organismus in Gang setzen, um die Belastungen oder Gefahren zu meistern. Daran sind zwei Stressachsen beteiligt: die neuronale (schnell) und die hormonelle (langsam) Achse. Bei der neuronalen Stressachse aktiviert das Gehirn das sympathische Nervensystem, wodurch die Nebenniere stimuliert wird. Diese schüttet daraufhin Serotonin und Katecholamine (Noradrenalin, Adrenalin und Dopamin) aus, die in den Blutkreislauf gelangen (Cannon, 1915). Sie bewirken, dass das Herz schneller schlägt, der Blutdruck steigt, die Atmung schneller wird, die Muskeln angespannt sind und optimal mit Sauerstoff, Glukose- und Fettreserven versorgt werden. Gleichzeitig wird die hormonelle Stressachse aktiviert, sobald limbisch-kortikale Bahnen Angst melden. Dann werden im Hypothalamus Corticotropin-releasing Hormone (CRH) und Vasopressin erzeugt, die in der Hypophyse eine Adrenocorticotropin-Freisetzung (ACTH) bewirken. Erreicht dieses Hormon die Nebennierenrinde, wird das Glucocorticoid Cortisol ins Blut ausgeschüttet (Smith & Vale, 2006), was Glukose- und Fettreserven im Körper freisetzt, um ausreichend Energie bereitzustellen. Außerdem wirkt es kurzfristig entzündungshemmend und immunsuppressiv. Neben verminderter sexueller Reproduktionseffizienz verändern sich auch die Wahrnehmungsschwellen, um überschießende Reaktionen zu vermeiden. Ist die Gefahrensituation vorbei, wird die Stressreaktion beendet, indem ein parasymphatischer Prozess aktiviert wird. Cortisol gelangt über die Blut-Hirn-Schranke in den Hippocampus und Hypothalamus und bindet dort an Glucocorticoid-Rezeptoren (GCR). Diese funktionieren wie ein Thermostat und weisen den Thalamus an, die CRH-Ausschüttung zu zügeln, sofern genügend Cortisol im Blut vorhanden ist. Da sich besonders im Hippocampus viele GCR befinden, wird ihm unter anderem die Rolle der Stresshormonbremse zugeschrieben. Das Cortisol hemmt also über diese negative Rückkopplungsschleife Vasopressin, CRH und ACTH und damit seine eigene Freisetzung. So kann der Körper regenerieren und die oben genannte Homöostase ist wiederhergestellt.

Neben der Stressverarbeitung gibt es noch ein uns innewohnendes Beruhigungssystem: Serotonin beispielsweise wirkt dem Stress entgegen, denn es wirkt unter anderem entspannend, schlafregulierend, stimmungsaufhellend, angstlösend und antidepressiv. Außerdem ist es die Vorstufe für Melatonin, einer der Antagonisten von Cortisol. Für die Serotoninsynthese zuständig ist die Aminosäure Tryptophan, die unter Einfluss von Vitamin B6 und Magnesium in Serotonin umgewandelt wird. Darauf komme ich im späteren Verlauf zurück. Kurz zu erwähnen sei hier auch ein weiterer wichtiger Gegenspieler von Cortisol: Dehydroepiandrosteron (DHEA), das Entzündungen entgegenwirkt, den Cholesterinspiegel senkt, das Immunsystem leistungsfähiger macht, vor Autoimmunerkrankungen schützt und vieles mehr. Bei langfristigem Stress wird die DHEA-Bildung zunächst gesteigert, fällt dann jedoch unter den Sollbereich.

Für uns in der westlichen Welt ist eher psychischer Stress von Relevanz. Diesen kann man als Missverhältnis zwischen Anforderungen und Bewältigungsmöglichkeiten verstehen, kurz gesagt ist es (das Gefühl von) Kontrollverlust und Überforderung. Ein hohes Maß an Fremdbestimmung kann genauso eine körperliche Stressreaktion erzeugen wie physische Ursachen, wie z. B. andauernde Schmerzen. Reichen die erlernten Schutz- und Copingmechanismen des Betroffenen nicht aus, entsteht akuter Stress. Besteht dieser über einen längeren Zeitraum, ist unser Körper in der Lage, sich diesen erhöhten Anforderungen anzupassen. Im Rahmen allostatischer Mechanismen erhält der Organismus durch Veränderung der Parameter adaptiver Systeme die Homöostase und sichert damit sein Überleben (McEwen & Lasley, 2002). Allerdings erleidet der Organismus langfristig Schaden und es kommt früher oder später zu Krankheitssymptomen. Darum soll es im nächsten Abschnitt gehen.

Chronischer Stress

Jedes Mal, wenn wir eine Situation erleben, die uns in außergewöhnlicher Weise fordert, wird unser Stresssystem aktiviert. Dies kann eine Infektionskrankheit sein, ein akutes psychisches Trauma oder chronischer Stress. Folgt auf eine Stressphase keine ausreichende Entspannung, verbleibt der Organismus in dauernder Alarmbereitschaft und es kommt langfristig zu erhöhten Cortisol-Werten. Dies geschieht dadurch, dass die Nebenniere über längere Zeit durch ACTH stimuliert wird und sich vergrößern kann. Wie oben beschrieben, veranlasst ACTH die Nebennierenrinde dazu, Cortisol auszuschütten. Zu viel Cortisol kann zu Insensitivität oder Verkümmern der GCR führen, wodurch deren Ansprechbarkeit auf Cortisol vermindert wird. Eine Glucocorticoid-Resistenz ist entstanden. Das Thermostat funktioniert also nicht mehr, mit der Folge, dass die Ausschüttung von Cortisol nicht heruntergefahren wird. Die Regulation des HPA-Systems gerät aus dem Gleichgewicht und der Körper verliert durch diese sich selbstständigenden Prozesse seine Fähigkeit, zu einem normalen Ruheniveau zurückzukehren. Aus Stress wird quasi mehr Stress und immer kleinere Reize genügen, um den Körper in Alarmbereitschaft zu versetzen. „Erhöhte Cortisol-Spiegel erniedrigen die Erregbarkeitsschwelle“ (Birbaumer & Schmidt, 2010). Chronischer psychologischer Stress ist verbunden mit einem erhöhten Risiko, an Depressionen, kardiovaskulären Krankheiten, Diabetes, Autoimmunkrankheiten oder Infektionen zu erkranken oder unter schlechterer Wundheilung zu leiden (Cohen et al., 2012). Belege für die Glucocorticoid-Resistenz als Folge von Stress wurden bei Eltern von Kindern mit Krebs (Miller, Cohen & Ritchey, 2002) und bei Personen, die sich als sehr einsam einschätzen (Cole, 2008), gefunden.

Die ungebremste Cortisol-Produktion schwächt das Immunsystem und die Gedächtnis- und Konzentrationsfähigkeit, erhöht den Blutdruck und die Blutfettwerte, kann zu verschlechterter Schilddrüsenfunktion, Arteriosklerose und kardiovaskulären Erkrankungen mit Folge von Schlaganfall und Herzinfarkt, Magen-Darm-Erkrankungen, chronischen Rückenschmerzen und

Depressionen führen. Durch den hohen Blutdruck verlieren die Gefäßwände an Elastizität, was ursächlich für chronisch hohen Blutdruck ist. Langfristiger psychosozialer Stress fördert Entzündungen im Körper, während das Immunsystem herunterregelt wird. Es wurde nachgewiesen, dass sich bei Belastungen ein entzündungsfördernder Signalstoff des Immunsystems (Interleukin-6) erhöht und Neuropeptide wie die Substanz P freigesetzt werden. Letztere spielt eine Rolle bei der Schmerzübertragung. In unserer globalisierten Welt sind wir permanent von als Zeit- und Erfolgsdruck getarnten hungrigen Löwen umzingelt. Die Stresshormone in unserem Körper werden nicht mehr abgebaut und die Anspannung bleibt erhalten. Nervosität, Schlafstörungen, Ansammlungen schlechten Bauchfetts etc. sind die Folge. Gerade deshalb kommen Sport und Bewegung eine so wichtige Rolle zu.

Durch den dauerhaft erhöhten Cortisol-Spiegel und seine negativen Folgen für die Neurogenese wird das Verhältnis von Noradrenalin und Adrenalin gestört. Zuerst steigt das Noradrenalin an, während der Adrenalin Spiegel abfällt. Hält der Stress weiter an, sinkt das Noradrenalin zusammen mit Dopamin ab. So entsteht ein Mangel an den Botenstoffen. Auch die vorhandene Serotonin-Menge sinkt bei anhaltendem Stress. Dies geschieht aus zwei Gründen: Serotonin wird stärker verbraucht und gleichzeitig immer weniger gebildet, denn durch den Stress kommt es zur verstärkten Bildung von proinflammatorischen Zytokinen (Tian, Hou, Li, & Yuan, 2014). Diese sorgen für eine Umsetzung von Tryptophan in Kynurenin, welches die zelluläre Immunantwort hemmt. So bleibt kaum noch Tryptophan für die Serotonin-Synthese übrig und ein Mangel entsteht (Miller, Cohen & Ritchey, 2002). Außerdem tragen hohe proinflammatorische Zytokinkonzentrationen zur hippocampalen Neurodegeneration bei (Wichers & Maes, 2002).

Ein chronisch hohes Stresslevel und der damit einhergehende Glucocorticoid-Überschuss können also zu Neurotoxizität führen und die Entstehung neuer Zellen sowie die neuronale Plastizität hemmen. Insbesondere ist dies im Hippocampus der Fall, der für Gedächtnis- und Kognitionsprozesse zuständig ist (Dranovsky & Hen, 2006; Conrad et al., 2007; Uno, 1989). Nicht zuletzt ist er, wie oben erwähnt, an der Regulation der HPA-Achse beteiligt, die durch die hippocampale Schädigung außer Kontrolle gerät (Snyder et al., 2011). Auf die affektiven und Verhaltensänderungen wird an späterer Stelle eingegangen.

Chronischer Stress lässt zudem die DNA schneller altern: "Over time, the ends of your chromosomes fray, and as they fray your DNA stops working as well, and eventually that could wind up doing in the cell. There are now studies showing that chromosomal DNA aging accelerates in young, healthy humans who experience something incredibly psychologically stressful. That's a huge finding." (Shwartz, 2007). Chronischer Stress hat also nicht nur Einfluss auf direkte körperliche Veränderungen, sondern kann auch langfristige Veränderungen hervorrufen. Über dauernde Anpassung an Lebensumstände und epigenetische Veränderungen forschen Elisabeth Binder und ihr Team. Sie fanden heraus, dass Umwelt-, Sozialerfahrungen und Kulturkreis keinen Einfluss auf die Abfolge der einzelnen Basen/Buchstaben in Genomen nehmen, jedoch können sie verändern, wie das

Gen abgelesen wird (Klengel et al, 2013). Das FKBP5-Gen spielt eine zentrale Rolle im Stresshormonsystem. Es bestimmt, wie der Körper auf Stress reagiert. Am DNA-Strang angelegte Methylgruppen wirken wie ein Schalter, um die Aktivität von Genen abzuschwächen oder zu verstärken. Man kann sich das als Art Tuningsystem vorstellen, das unser Genom den Lebensumständen anpassen kann. Hohe Konzentrationen von Stresshormonen durch traumatische Erfahrungen können epigenetische Veränderungen bewirken. Analysen an ca. 2.000 traumatisierten Patienten zeigen, dass von der DNA an der Stelle des Gens FKBP5 eine Methylgruppe abgespalten und die Aktivität des Gens verstärkt wird. Der Organismus gerät in Daueralarmbereitschaft, die der Mensch nicht mehr regulieren kann. Die Frage ist jetzt, wie stabil solche Veränderungen sind und ob sie vererbt werden können. Einige Studien am Menschen haben gezeigt, dass sich traumatische Erlebnisse der Eltern oder Großeltern auf die Psyche der Kinder oder Enkelkinder auswirken können (Yehuda, Engel, Brand, Seckl, Marcus & Berkowitz, 2005). Eine Untersuchung an Mäusen ergab, dass traumatische Erlebnisse und deren Auswirkungen auf die Genexpression wahrscheinlich auch direkt über die Spermien des Vaters an die Kinder weitergegeben werden.

Depressionen

„The opposite of depression is not happiness, but vitality, and it was vitality that seemed to seep away from me in that moment.“ – Andrew Solomon

Niedergeschlagenheit, Antriebslosigkeit – oft mit starker innerlicher Unruhe verbunden, Interessenverlust, sinnlose Gedankenkreisläufe, Hoffnungs- und Hilflosigkeit, Schlafstörungen, Konzentrationsschwäche, Schuldgefühle, psychomotorische Verlangsamung. Dies sind nur einige Symptome der Major Depression. Das Wort Depression kommt aus dem Lateinischen und heißt so viel wie „herunterdrücken“. Der Mensch fühlt sich zu kraftlos, um irgendetwas in Angriff zu nehmen, sogar ein Telefonanruf ist überfordernd.

„A person looks like an enervated sea sponge, sitting there motionless on the edge of his bed, but he’s actually boiling, in the middle of an internal battle.“ (Sapolsky, 2004, S. 297)

Es ist viel tiefgreifender als das, was wir meinen, wenn wir Worte wie „depressiv“ und „deprimiert“ im Alltag verwenden. Sätze wie „Du musst dich doch nur mal aufraffen“ helfen wenig, doch die meisten Menschen wissen nicht, dass eine Depression eine richtige Krankheit ist. Sapolsky beschreibt es als “generic/neurochemical disorder requiring a strong environmental trigger whose characteristic manifestation is an inability to appreciate sunsets” (2004, S. 272). 15–20 % der Menschen erleben in ihrem Leben einmal eine Depression und bis 2020 werden depressive Störungen laut Weltgesundheitsorganisation weltweit die zweithäufigste Volkskrankheit sein. Aktuellen Schätzungen zufolge leiden inzwischen 350 Millionen Menschen unter einer Depression. Sie gehört zu den häufigsten und hinsichtlich

ihrer Schwere zu den am meisten unterschätzten Erkrankungen (Bundesministerium für Gesundheit, 2014).

Depressionen und Stress

Depressionen sind psychologisch betrachtet die extremste Form der gelernten Hilflosigkeit. Diese stellt sich ein, wenn wir über Stressoren die Kontrolle verlieren, sie nicht vorhersagen können, sie zu viel werden und wir keine soziale Unterstützung erfahren – kurz gesagt unentrinnbarem Stress ausgesetzt sind. Vor allem wenn wir früh in der Kindheit traumatischen Erlebnissen ausgesetzt waren, lernen wir, dass wir keinen Einfluss haben. Wie auch bei der durch akuten Stress ausgelösten Neurodegeneration, zeigt sich ein Zusammenhang zwischen gelernter Hilflosigkeit und verminderter Neurogenese (Malberg & Duman, 2003). Hier zeigt sich eine erste Gemeinsamkeit zwischen Stress und Depressionen. Auf die dahinterliegenden Prozesse werde ich im späteren Verlauf genauer eingehen.

Die Entstehung von Depressionen lässt sich als Wechselspiel von genetischen, umweltbezogenen und psychischen Faktoren begreifen. Der Mensch bringt eine bestimmte genetische Ausstattung, ein bestimmtes soziales Umfeld, in dem er aufwächst, und daraus resultierende psychische Coping-Strategien mit. Owen Wolkowitz (2010) sieht die Genetik und frühe Kindheitserfahrungen als Moderatoren und Stress als Mediator von Depressionen. Zum Beispiel wird durch belastende Lebensereignisse eher eine Depression ausgelöst, wenn bereits genetisch bedingt eine erhöhte Empfindlichkeit, eine sogenannte Vulnerabilität, für die Erkrankung besteht. Studien um Wolkowitz (2011) ergaben, dass nicht der traumatische Stress an sich schädlich ist, sondern der Umgang mit dem Problem oder ob es soziale Unterstützung gab. Lang anhaltender Stress kann zu hormonellen Veränderungen führen und ebenfalls ein Risikofaktor sein. Betrachtet man die steigende Rate affektiver Erkrankungen in unseren modernen, von Leistungsdruck und Konkurrenzkampf geprägten Industrienationen, liegt der Zusammenhang nahe. Sicher ist, dass Depressionen durch Umwelteinflüsse vermittelte biologische Prozesse zugrunde liegen. Das beweisen hormonelle, neuronale, genetische und hirnanatomische Befunde, die ich im Folgenden erläutern werde.

Sapolsky (2004) zufolge hat Dopamin-Mangel mit Anhedonie, Serotonin-Mangel mit Schuldgefühlen und Grübeln und Norepinephrin-Mangel mit psychomotorischer Verlangsamung zu tun. Der Mangel dieser Neurotransmitter ist Kern der Monoaminhypothese, der bisher bekanntesten Erklärung von Depressionen. Nach dieser liegen bei Depressiven zu wenig Norepinephrine, Serotonin und Dopamin im synaptischen Spalt vor. Ob dies der Auslöser der Depression oder ein Symptom ist, ist jedoch umstritten. Klar ist, dass Depressionen durch Medikamente wie MAO-Hemmer, SSRI und Tricyclische Antidepressiva nicht vollständig schwinden. Monoamin-Wiederaufnahmehemmer beispielsweise wirken erst nach zwei bis vier Wochen. Daraus lässt sich schließen, dass die direkte kurzfristige Erhöhung der Neurotransmitter-Konzentration nicht allein für die Stimmungsaufhellung ausschlaggebend ist. Hier lautet eine Hypothese, dass ein langfristiger

Umbau im Gehirn stattfindet, einschließlich einer Veränderung der Genexpression. So konnten US-amerikanische Forscher der Universität Yale im Rattenexperiment zeigen, dass Antidepressiva wie Fluoxetin und Desipramin neue Nervenzellen im Hippocampus schützen, Synapsen umformen und diese vor dem Untergang retten (Su, Li, Banasr & Duman, 2009). Das deutet darauf hin, dass das in Schiefelage geratene Monoamin-System nur ein Teil des Puzzles ist. Dem aufmerksamen Leser fällt eventuell auf, dass es auch bei chronischem Stress zu hirnstrukturellen und -funktionellen Änderungen kommen kann.

Sapolsky betont, dass Depressive eine massive Stressreaktion haben und einer depressiven Episode oftmals eine Stresssituation vorausgeht. Interessant ist, dass Stressoren Trigger für die ersten zwei bis drei depressiven Episoden sind. Ab der vierten kehren diese auch ohne Stressor regelmäßig wieder (Sapolsky, 2004). „Depression ist ein Zustand, in dem das Gehirn den Rest des Körpers reagieren lässt, als würde man von einem Elefanten aufgespießt.“ Rund um die Uhr wird ein großer innerer Kampf ausgefochten: Erhöhter Blutdruck und Muskeltonus, innere Unruhe, sinnloses Gedankenkreisen, Schlafstörungen etc. Bei über 50 % der Menschen mit Depressionen wurde eine gestörte Stresshormonregulation und ein insgesamt zu hohes Level an Cortisol festgestellt. Dies scheint Folge einer Insensitivität der GCR zu sein, die dafür zuständig sind, den Cortisol-Spiegel wieder zu senken (siehe Abbildung 1).

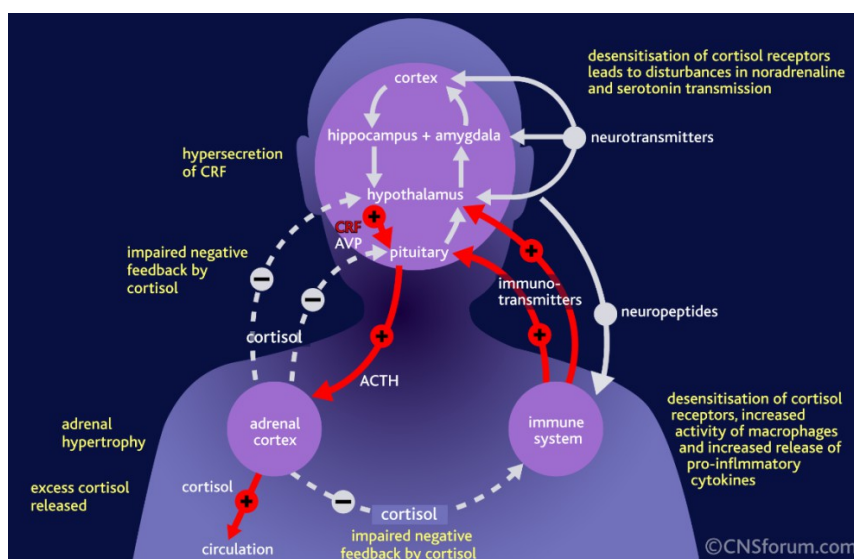


Abbildung 1. Die HPA-Achse bei Depression. Die CRH-Überproduktion des Hypothalamus regt eine ACTH-Ausschüttung der Hypophyse an, die mit adrenocorticalen Zellen interagiert, wodurch Cortisol aus der Nierennebenrinde freigesetzt wird. Die negative Feedbackschleife ist gestört, was zu einer kontinuierlichen HPA-Achsen-Aktivierung und exzessiven Cortisol-Freisetzung führt. GCR werden desensitiviert, wodurch es zu einer erhöhten proinflammatorischen Zytokinausschüttung und zu Störungen in der Neurotransmitterhaushalt kommt. (https://www.cnsforum.com/educationalresources/imagebank/neurochemical_pathways/hpa_dpn_dpn_3)

Wie oben erwähnt, führt Hypercortisolismus, ausgelöst durch chronischen oder traumatischen Stress, zu Insensitivität oder verminderter Expression der GCR, wodurch die Cortisolausschüttung auch weiterhin nicht gebremst wird. Studien zeigen, dass es bei depressiven Menschen eine höhere Rate an frühkindlichen traumatischen Erlebnissen gibt,

wodurch die Cortisol-Rezeptorgene ausgeschaltet werden und vor allem der Hippocampus zu wenig Rezeptoren ausbildet (Heim, Newport, Mletzko, Miller, & Nemeroff, 2007). Depressive exprimieren also vermutlich genau wie von akutem Stress Betroffene weniger dieser feedbackgebenden Rezeptoren als Gesunde. Dies legt nahe, dass Depressionen und Stress Hand in Hand miteinander gehen. Im weiteren Verlauf wird sich zeigen, wie die Symptome einer Depression durch die verschiedenen Folgen des Cortisol-Überschusses erklärt werden könnten. Umgekehrt haben Tierversuche gezeigt, dass Ratten, die als Jungtiere viel mütterliche Fürsorge erfuhren, mehr GCR exprimieren und im späteren Leben stressresistenter sind als vernachlässigte Tiere (Weaver et al., 2004).

Auch Frieling und Bleich (2009) zeigten, dass mütterliche Zuwendung epigenetische Folgen hat. Junge Ratten, die umsorgt und gehegt werden, sind ausgeglichener und sehr neugierig. Trennt man sie früh von ihren Müttern, reagieren die Jungtiere ängstlich, sind apathisch und stressanfällig. Sie zeigten außerdem eine deutlich verminderte Dichte an GCR im Hippocampus gegenüber den Tieren, die von der Mutter aufgezogen wurden. So kommt es zu einer kaskadenförmigen Überschwemmung des Körpers mit Stresshormonen. Dies ist wesentlich in der Pathophysiologie schwerer Depressionen. Bei den vernachlässigten Ratten lag die verminderte GCR-Synthese daran, dass das Rezeptorgen im Zellkern nicht ausreichend abgelesen und als mRNA in die Zelle kopiert wurde. Dies steht wohl in Zusammenhang mit einer vermehrten Methylierung des Genpromotors. Weitere Untersuchungen an Rattenföten ergaben, dass bei diesen noch alle DNA-Abschnitte unmethyliert sind. Bei Geburt wird die Promotorregion dann komplett methyliert und erst durch optimale mütterliche Pflege und Zuwendung erfolgt wieder die Demethylierung, die eine ausreichende Herstellung der GCR garantiert (Szyf, Weaver & Meaney, 2007). Michael J. Meaney und sein Team verglichen in diesem Zusammenhang 36 Gehirne von verstorbenen Menschen aus drei Gruppen: Suizidopfer mit und ohne traumatischen Kindheitserfahrungen und Unfallopfer oder durch Krankheit Verstorbene. Ergebnis war, dass in Gewebeproben des Hippocampus der Suizidopfer mit früherer Traumatisierung weit weniger GCR vorhanden waren als in denen der anderen Gruppen. Außerdem zeigten sie eine vermehrte Methylierung von für GCR zuständigen DNA-Sequenzen (McGowan et al., 2009). Aber es gibt Hoffnung: Die frühen epigenetischen Veränderungen sind potenziell reversibel im erwachsenen Gehirn (Weaver et al., 2005).

Gerade bei Depressionsbetroffenen wurde also ein verkleinertes Hippocampus-Volumen gefunden, was mit verkümmerten oder nicht ausgebildeten GCR in Zusammenhang steht (Saylam et al., 2006). Die Frage ist nur, ob Stress diese Atrophie auslöst oder ob Menschen mit kleinerem Hippocampus eher gefährdet sind, ein stressbezogenes Trauma zu erleiden. Zudem sind Teile des limbischen Systems und des präfrontalen Cortex bei schwer Depressiven kleiner als bei Gesunden (Frodl, Koutsouleris, Bottlender, Born, & Jäger, 2008). Generell scheint die Vernetzung verschiedener Hirnareale bei Depressiven beeinträchtigt zu sein. Auch hier ist unklar, ob es sich um die Ursache oder ein Symptom handelt. Da jedoch Antidepressiva, Sport und Zuwendung eine Änderung der GCR-Expression hervorrufen können, liegt es nahe, dass die Hirnatrophien Folgen von Stress und mitunter Ursache von

Depressionen sind. Es ist anzunehmen, dass die Amygdala die Effekte von Stress auf hippocampale Plastizität und Gedächtnis mediiert (Kim, Song & Kosten, 2006).

Das durch Stress verkleinerte Hirnvolumen und damit einhergehende Störungen im Neurotransmitter-Haushalt könnten den negativen Denk- und Gedächtnisprozessen bei Depressiven zugrunde liegen. Beispielsweise erinnern depressive Patienten bevorzugt negative Beschreibungen ihrer eigenen Person (Bradley & Mathews, 1983) und zeigen in allen episodischen Gedächtniskomponenten schlechtere Leistungen als Gesunde (Pauls, Lepach, & Petermann, 2013).

Mit Gedächtnisleistungen wie auch abstraktem, logischem und organisierendem Denken hat der Wachstumsfaktor BDNF aus der Gruppe der Neurotrophine zu tun. Er findet sich vor allem im präfrontalen Cortex, Hippocampus und in der Großhirnrinde. Forschungen zeigen, dass der BDNF-Spiegel bei Depressiven sehr niedrig ist (Saruta et al., 2010). Duman (2004) zufolge ist Stress dafür verantwortlich. Gerade BDNF ist zuständig für Schutz und Stimulierung von Wachstum neuer Nervenzellen, neuronaler Bahnen und Synapsen. Mangelt es folglich am Wachstumsfaktor, bleibt die durch Stress ausgelöste Atrophie bestehen oder führt sogar zu Neurodegeneration. Sen, Duman und Sanacora (2008) konnten zeigen, dass Antidepressiva den Spiegel ansteigen ließen und somit den Zellverlust blockieren oder umkehren konnten.

Neben BDNF moduliert auch Serotonin (5-HT) die hippocampale Neurogenese, die wiederum die HPA-Achsenfunktion reguliert (Mahara, Bambicoc, Mechawara, & Nobregac, 2013; Doze & Perez, 2012). Eine Untersuchung von Kiank et al. (2010) legte Augenmerk auf die Vorläufersubstanz für die Bildung von Serotonin im Gehirn: Tryptophan. Sie konnten den Nachweis erbringen, dass wiederholte Stresssituationen zu einem relativen Tryptophan-Mangel mit einer nachfolgend verringerten Serotonin-Bildung führen. Gerade Serotonin hat die Fähigkeit, den Abbau der Stresshormone herbeizuführen. Liegt allerdings ein Serotonin-Mangel vor, wie es bei einer Depression der Fall ist, gelingt dies nicht. Depressionsbetroffene leben also in einer Art Dauerstress und reagieren auf kleine Stressoren mit einer übertrieben hohen Stressreaktion. Da Serotonin auch Ausgangspunkt für die Melatoninsynthese ist, könnte das in Zusammenhang mit Schlafstörungen bei Depressiven stehen. Wie oben erwähnt, sorgen die bei Stress vermehrt produzierten proinflammatorischen Zytokine dafür, dass Tryptophan in erster Linie für die Kynurenin-Herstellung genutzt wird. Insbesondere eine erhöhte Aktivierung des Kynurenin-Stoffwechsels kann durch neurotoxische Metabolite zu neurodegenerativen Veränderungen wie Hippocampusatrophie bei Depressionen führen (Miura et al., 2008).

Die durch Neurodegeneration entstehende Depression könnte man als Art Schutzmechanismus sehen: Gedächtnisfunktionen werden schlechter – um akute Stresssituationen zu vergessen? Auch könnte man Depressionen als Standby-Funktion betrachten. Die lähmende Starre könnte den Zweck haben, uns vor unerträglichen, überfordernden Situationen abzuschirmen und zu dämpfen. Frühe traumatische Ereignisse

triggern quasi ein hyperaktives Stresssystem. Hat man früh gelernt, dass das Leben gefährlich ist, entwickelt der Körper eine Art Schutzsystem, indem er sensitiver gegenüber Gefahren ist und schnell auf kleinste Stressoren reagiert.

Neben den Veränderungen der Hirnstruktur gibt es noch weitere Zusammenhänge zwischen der Biologie akuten Stresses und der einer MD. Forscher am Max-Planck-Institut für Psychiatrie in München untersuchten, ob das vom Gehirn freigesetzte Stresshormon CRH Symptome einer Depression hervorrufen kann. Beispielsweise verstärkt eine erhöhte Konzentration von CRH im Gehirn die Angst, stört das Denkvermögen, vermindert den Appetit, den Schlaf sowie die sexuellen Bedürfnisse – alles Kardinalsymptome der Depression. Die Auswirkungen von CRH werden durch einen spezifischen Rezeptor übertragen. Mithilfe molekulargenetischer Techniken wurde ein Mäusemutant entwickelt, dem dieser besondere CRH-Typ-1-Rezeptor fehlt. Bei diesen Mäusen ist die psychologische Reaktion auf Stress vermindert, d.h., sie haben in Stresssituationen weniger Angst und weniger kognitive Störungen. Aufgrund dieser Experimente nimmt man an, dass die Symptome der Depression mit einer erhöhten Aktivität des CRH-Systems im Gehirn zusammenhängen, welche ihrerseits die Symptome der Depression bewirken (Peñalva et al., 2002). Auch Paul Phillips und sein Forscherteam (2012) gingen der Frage nach, welcher neurobiologische Mechanismus dem Zusammenhang von Stress und Depressionen zugrunde liegt. Sie untersuchten den Nucleus Accumbens (für Belohnung, Motivation zuständig) von Mäusen und fanden heraus, dass ein Schalter bei starkem Stress von „positiv angeregt“ auf „ablehnend“ umgelegt wird. Leichter Stress ist erst mal als gut anzusehen, denn er löst ein Belohnungsgefühl aus. CRH wird ausgeschüttet und aktiviert die Rezeptoren CRH1 und CRH2 gleichzeitig, was eine höhere Dopamin-Ausschüttung zur Folge hat. Schwerer Stress dagegen zerstört das Regulationssystem für Dopamin. Nach Stressinduzierung wurden die Gehirne der Mäuse untersucht mit dem Ergebnis: Die Fähigkeit des Hormons CRH, die Dopamin-Ausschüttung zu stimulieren, war verschwunden. Schwerer Stress ruft eine anhaltende Fehlregulierung der CRH-Dopamin-Interaktion hervor, die normalerweise einen positiven Zustand hervorruft.

Exkurs Dopamin:

Dopamin lässt uns nach Positivem streben und Negatives vermeiden. Erfahrungen werden im Vermeidungs- oder Belohnungsgedächtnis abgespeichert. Daher macht es Sinn, dass auch Dopamin dazu beiträgt, Erinnerungen dauerhaft im Gedächtnis zu verankern (Düzel et al.). Tanimoto und Kollegen (2012) konnten anhand von Fruchtfliegen die wichtigsten Nervenzelltypen, die an aversiven und Belohnungsprozessen beim Lernvorgang beteiligt sind, lokalisieren. Alle vier der entdeckten Nervenzellen enthalten Dopamin. Drei dieser Nervenzelltypen übernehmen verschiedene Funktionen bei der Speicherung negativer Reize, während der vierte es den Fliegen ermöglicht, sich positive Sinneseindrücke zu merken. Gerade bei Kindern findet man eine erhöhte Anzahl an Dopamin-Rezeptoren, was Grund für kindliche Neugier und Risikobereitschaft ist. Sie wollen lernen und Erfahrungen sammeln. Diese Rezeptoren verkümmern im Alter, es sei denn, man bleibt neugierig und interessiert.

Auch Fluktuationen weiblicher Hormone (Estrogen, Progesterone) stehen in Zusammenhang mit Depressionen. Die depressiven Symptome in den Wechseljahren, postnatal und vor der Periode sind Beispiele dafür (Sapolsky, 2004). Da Frauen zweimal so häufig von stressbedingten Störungen wie Depressionen betroffen sind, liegt die Frage auf der Hand, ob die Hormone etwas mit Stressempfinden zu tun haben. Shansky et al. (2004) kamen in ihrer Studie zu dem Ergebnis, dass bei weiblichen Ratten mit hohen Östrogen-Werten schon ein

niedriges Stresslevel genügt, um Stressreaktionen hervorzurufen. Es ist also nicht nur so, dass Stress unsere Hormone reguliert, umgekehrt regulieren auch Hormone unsere Stressanfälligkeit und damit den Hang zu Depressionen. Erlebt man gerade in der Kindheit traumatische Ereignisse, kann es zu epigenetischen Veränderungen kommen, die das Risiko einer MD programmieren. Die Gene an sich verändern sich nicht, jedoch kann die DNA je nach Umwelt an- und ausgeschaltet werden. Ist das Stresssystem durch Umwelteinflüsse aus dem Gleichgewicht gebracht, ist die Wahrscheinlichkeit, neben Depressionen an Herzkrankheiten, Schlaganfällen, Demenz, Übergewicht, Diabetes, Immunkrankheiten etc. zu erkranken, eindeutig höher als bei Menschen mit einer gesunden Stressantwort. Eventuell ist eine Depression eine Manifestation einer durch Stress geschädigten DNA. Depressionen müssen als echte Krankheit verstanden werden. Alleine der Schlafrhythmus bei Depressiven ist anders als bei gesunden Menschen, was nach Biologie schreit.

Doch warum führen akute Stressoren zum Beispiel bei manchen zu Depressionen und bei anderen nicht? Dieser Frage ging Caspi et al. (2003) in einer groß angelegten Studie in Neuseeland nach. Die Ergebnisse zeigen, dass Menschen mit kurzer Variante des 5-HTT-Gens (Teil des Serotonin-Transporter-Gens) mehr depressive Symptome und Suizidalität entwickeln als Menschen mit der langen Version. Diejenigen mit der günstigen Variante long/long hatten ein 30-prozentiges Risiko, an einer Depression zu erkranken, die mit der ungünstigen Variante short/short hingegen schon über 60 %. Allerdings ist der Effekt des 5-HTT-Genotyps nicht allein signifikant, derjenige der Misshandlungen schon. Gene lösen keine Depressionen aus, beeinflussen jedoch, wie gut wir uns von Stressoren erholen.

Ausblick

Chronischer oder traumatischer Stress kann also Depressionen verursachen. Durch die HPA-Achsen-Dysregulation, die sich selbst zerstört und zu monoaminergen Mangelzuständen in bestimmten Hirnregionen führt, die Kardinalsymptome der Depression erklären und außerdem der Neurogenese zuträglich wären. Gerade die Neurodegeneration hat eine veränderte Aktivität in Kognition und emotionsbezogenen Hirnregionen zur Folge. Hat sich erst mal eine übererregte Stressachse eingestellt, die durch ihre oben dargelegten vielschichtigen Folgen den Ausbruch einer MD begünstigt, verlieren akute Stressoren ihre motivationalen Eigenschaften und werden zu einer unüberwindbaren Last (Beck, 2008). Doch es gibt Hoffnung. Die mit für Depressionen verantwortliche und Stress aufrechterhaltende Neurodegeneration im Hippocampus ist reversibel. Wie oben schon erwähnt, können Antidepressiva die Neurogenese fördern (Banar et al., 2006; Dranovsky & Hen, 2006). Dieser Effekt konnte auch für Psychotherapie nachgewiesen werden. Der Transkriptionsfaktor CREB (cyclicAMP response element-binding protein) vermittelt in Neuronen u.a. die genetische Expression des Nervenwachstumsfaktors BDNF, der bei effizienter antidepressiver Behandlung signifikant ansteigt (Koch et al., 2009). Auch sportliche Betätigung und Bewegung haben positiven Einfluss auf die Neuroplastizität und Kognition (Hötting & Röder, 2013). Eine weitere Studie mit Ratten zeigte, dass elterliche Pflege der

Kinder hippocampale Serotonin-Systeme aktiviert, die die GCR-Transkription erhöhen und sie so stressresistenter werden lässt (Hellstrom, Dhir, Diorio, & Meaney, 2012). Nicht zuletzt sei erwähnt, dass Yoga, TaiChi oder Qi Gong die DNA verändern können. In der Studie von Dusek et al. (2008) fand man in Blutanalysen signifikante Veränderungen im Zellstoffwechsel und in der Antwort auf Stress.

Man sollte Stress jetzt aber nicht verteufeln. „Stress ist die Würze des Lebens“, schrieb Hans Selye 1974. Moderater Stress, vor allem bei intrinsisch motivierten Aufgaben, kann man auch Herausforderung nennen. Vielleicht steckt in dem Wort „challenge“ nicht umsonst das Wort „change“ – Herausforderungen, die wir annehmen, sind es doch, die uns vital und jung im Kopf bleiben lassen. Stillstand ist es, der unser Gehirn verkümmern lässt. Auch evolutionär gesehen ist alles Leben auf Veränderung ausgerichtet. Und Stresshormone helfen uns, unsere Kräfte zu konzentrieren, Grenzen zu erweitern und unsere Leistungsfähigkeit zu entwickeln. Man sollte nur darauf achten, dass Stress die Suppe des Lebens nicht versalzt. In diesem Sinne: “de-press the (dis)stress”.

Literaturverzeichnis

- Aso, Yoshinori; Herb, Andrea; Ogueta, Maite; Siwanowicz, Igor; Templier, Thomas; Friedrich, Anja B. et al. (2012): Three dopamine pathways induce aversive odor memories with different stability. In: *PLoS Genet.* 8 (7), S. e1002768. DOI: 10.1371/journal.pgen.1002768.
- Banasr, Mounira; Soumier, Amélie; Hery, Micheline; Mocaër, Elisabeth; Daszuta, Annie (2006): Agomelatine, a new antidepressant, induces regional changes in hippocampal neurogenesis. In: *Biological psychiatry* 59 (11), S. 1087–1096. DOI: 10.1016/j.biopsych.2005.11.025.
- Beck, Aaron T. (2008): The evolution of the cognitive model of depression and its neurobiological correlates. In: *Am J Psychiatry* 165 (8), S. 969–977. DOI: 10.1176/appi.ajp.2008.08050721.
- Beyer, Irmtraud; Bickel, Horst; Gropengießer; Harald; Kronberg, Inge (2005): *Natura*. 1. Aufl., [Dr.] 1. Stuttgart, Düsseldorf, Leipzig, München: Klett.
- Birbaumer, Niels; Schmidt, Robert F. (2010): *Biologische Psychologie*. 7., überarbeitete und ergänzte Auflage. Berlin, Heidelberg: Imprint: Springer (Springer-Lehrbuch).
- Bradley, Brendan; Mathews, Andrew (1983): Negative self-schemata in clinical depression. In: *British Journal of Clinical Psychology* 22 (3), S. 173–181. DOI: 10.1111/j.2044-8260.1983.tb00598.x.
- Bundesministerium für Gesundheit (2014): Deutschland. Online verfügbar unter <http://www.bmg.bund.de/praevention/gesundheitsgefahren/depression.html>. [Zugriff: 21.02.2015]
- Cacioppo, John T.; Cacioppo, Stephanie; Capitano, John P.; Cole, Steven W. (2015): The neuroendocrinology of social isolation. In: *Annual review of psychology* 66, S. 733–767. DOI: 10.1146/annurev-psych-010814-015240.
- Cannon, Walter B. (1915): *Bodily changes in pain, hunger, fear and rage: An account of recent researches into the function of emotional excitement*. New York: D Appleton & Company.
- Caspi, Avshalom; Sugden, Karen; Moffitt, Terrie E.; Taylor, Alan; Craig, Ian W.; Harrington, Honalee et al. (2003): Influence of life stress on depression: moderation by a polymorphism in the 5-HTT gene. In: *Science (New York, N.Y.)* 301 (5631), S. 386–389. DOI: 10.1126/science.1083968.
- Chou, Kee-Lee; Cacioppo, John T.; Kumari, Meena; Song, Y. Q. (2014): Influence of social environment on loneliness in older adults: Moderation by polymorphism in the CRHR1. In: *The American journal of geriatric psychiatry : official journal of the American Association for Geriatric Psychiatry* 22 (5), S. 510–518. DOI: 10.1016/j.jagp.2012.11.002.
- Chowdhury, Rumana; Guitart-Masip, Marc; Bunzeck, Nico; Dolan, Raymond J.; Düzel, Emrah (2012): Dopamine modulates episodic memory persistence in old age. In: *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience* 32 (41), S. 14193–14204. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.1278-12.2012.
- Cohen, Sheldon; Janicki-Deverts, Denise; Doyle, William J.; Miller, Gregory E.; Frank, Ellen; Rabin, Bruce S.; Turner, Ronald B. (2012): Chronic stress, glucocorticoid receptor resistance, inflammation, and disease risk. In: *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 109 (16), S. 5995–5999. DOI: 10.1073/pnas.1118355109.
- Cole, Steve W. (2008): Social regulation of leukocyte homeostasis: the role of glucocorticoid sensitivity. In: *Brain Behav. Immun.* 22 (7), S. 1049–1055. DOI: 10.1016/j.bbi.2008.02.006.
- Conrad, Cheryl D.; McLaughlin, Katie J.; Harman, James S.; Foltz, Cainan; Wieczorek, Lindsay; Lightner, Elizabeth; Wright, Ryan L. (2007): Chronic glucocorticoids increase hippocampal vulnerability to neurotoxicity under conditions that produce CA3 dendritic retraction but fail to impair spatial recognition memory. In: *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience* 27 (31), S. 8278–8285. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.2121-07.2007.
- Dranovsky, Alex; Hen, René (2006): Hippocampal neurogenesis: regulation by stress and antidepressants. In: *Biological psychiatry* 59 (12), S. 1136–1143. DOI: 10.1016/j.biopsych.2006.03.082.
- Duman, Ronald S. (2004): Role of Neurotrophic Factors in the Etiology and Treatment of Mood Disorders. In: *NMM* 5 (1), S. 11–26. DOI: 10.1385/NMM:5:1:011.
- Dusek, Jeffery A.; Otu, Hasan H.; Wohlhueter, Ann L.; Bhasin, Manoj; Zerbini, Luiz F.; Joseph, Marie G. et al. (2008): Genomic counter-stress changes induced by the relaxation response. In: *PLoS one* 3 (7), S. e2576. DOI: 10.1371/journal.pone.0002576.
- Frodl, Thomas S.; Koutsouleris, Nikolaos; Bottlender, Ronald; Born, Christine; Jäger, Markus; Scupin, Isabel et al. (2008): Depression-Related Variation in Brain Morphology Over 3 Years. In: *Arch Gen Psychiatry* 65 (10), S. 1156–1165.

- Heim, Christine; Newport, D. Jeffrey; Mletzko, Tanja; Miller, Andrew H.; Nemeroff, Charles B. (2008): The link between childhood trauma and depression: insights from HPA axis studies in humans. In: *Psychoneuroendocrinology* 33 (6), S. 693–710. DOI: 10.1016/j.psyneuen.2008.03.008.
- Hellstrom, Ian C.; Dhir, Sabine K.; Diorio, Josie C.; Meaney, Michael J. (2012): Maternal licking regulates hippocampal glucocorticoid receptor transcription through a thyroid hormone-serotonin-NGFI-A signalling cascade. In: *Philos. Trans. R. Soc. Lond., B, Biol. Sci.* 367 (1601), S. 2495–2510. DOI: 10.1098/rstb.2012.0223.
- Hötting, Kirsten; Röder, Brigitte (2013): Beneficial effects of physical exercise on neuroplasticity and cognition. In: *Neurosci Biobehav Rev* 37 (9 Pt B), S. 2243–2257. DOI: 10.1016/j.neubiorev.2013.04.005.
- Kiank, Cornelia; Zeden, Jan-Philip; Drude, Solveig; Domanska, Grazyna; Fusch, Gerhard; Otten, Winfried; Schuett, Christine (2010): Psychological stress-induced, IDO1-dependent tryptophan catabolism: implications on immunosuppression in mice and humans. In: *PLoS one* 5 (7), S. e11825. DOI: 10.1371/journal.pone.0011825.
- Kim, Jeansok J.; Song, Eun Young; Kosten, Therese A. (2006): Stress effects in the hippocampus: synaptic plasticity and memory. In: *Stress (Amsterdam, Netherlands)* 9 (1), S. 1–11. DOI: 10.1080/10253890600678004.
- Klengel, Torsten; Mehta, Divya; Anacker, Christoph; Rex-Haffner, Monika; Pruessner, Jens C.; Pariante, Carmine M. et al. (2013): Allele-specific FKBP5 DNA demethylation mediates gene-childhood trauma interactions. In: *Nature neuroscience* 16 (1), S. 33–41. DOI: 10.1038/nn.3275.
- Koch, Jakob M.; Hinze-Selch, Dunja; Stinglele, Karoline; Huchzermeier, Christian; Goder, Robert; Seck-Hirschner, Mareen; Aldenhoff, Josef B. (2009): Changes in CREB phosphorylation and BDNF plasma levels during psychotherapy of depression. In: *Psychother Psychosom* 78 (3), S. 187–192. DOI: 10.1159/000209350.
- Lieb, K.; Fiebich, B. L.; Berger, M. (2000): Substanz P-Rezeptor-Antagonisten als neues antidepressives und anxiolytisches Wirkprinzip? In: *Der Nervenarzt* 71 (9), S. 758–761.
- Mahar, Ian; Bambico, Francis Rodriguez; Mechawar, Naguib; Nobrega, José N. (2014): Stress, serotonin, and hippocampal neurogenesis in relation to depression and antidepressant effects. In: *Neurosci Biobehav Rev* 38, S. 173–192. DOI: 10.1016/j.neubiorev.2013.11.009.
- Malberg, Jessica E.; Duman, Ronald S. (2003): Cell proliferation in adult hippocampus is decreased by inescapable stress: reversal by fluoxetine treatment. In: *Neuropsychopharmacology* 28 (9), S. 1562–1571. DOI: 10.1038/sj.npp.1300234.
- McEwen, Bruce S.; Lasley, Elizabeth Norton (2002): *The end of stress as we know it*. Washington, D.C.: Joseph Henry Press.
- McGowan, Patrick O.; Sasaki, Aya; D'Alessio, Ana C.; Dymov, Sergiy; Labonté, Benoit; Szyf, Moshe et al. (2009): Epigenetic regulation of the glucocorticoid receptor in human brain associates with childhood abuse. In: *Nature neuroscience* 12 (3), S. 342–348. DOI: 10.1038/nn.2270.
- Miller, Gregory E.; Cohen, Sheldon; Ritchey, A. Kim (2002): Chronic psychological stress and the regulation of pro-inflammatory cytokines: A glucocorticoid-resistance model. In: *Health Psychology* 21 (6), S. 531–541. DOI: 10.1037/0278-6133.21.6.531.
- Miura, Hideki; Ozaki, Norio; Sawada, Makoto; Isobe, Kenichi; Ohta, Tatsuro; Nagatsu, Toshiharu (2008): A link between stress and depression: shifts in the balance between the kynurenine and serotonin pathways of tryptophan metabolism and the etiology and pathophysiology of depression. In: *Stress (Amsterdam, Netherlands)* 11 (3), S. 198–209. DOI: 10.1080/10253890701754068.
- Pauls, F.; Lepach, A. C.; Petermann, F. (2013): Depression und Gedächtnis: Gedächtnisleistungen im Vergleich zwischen Depressiven und Gesunden. In: *Gesundheitswesen* 75 (11), S. 754–760. DOI: 10.1055/s-0033-1357166.
- Peñalva, Flachskamm; Zimmermann; Wurst; Holsboer; Reul; Linthorst (2002): Corticotropin-releasing hormone receptor type 1-deficiency enhances hippocampal serotonergic neurotransmission: an in vivo microdialysis study in mutant mice. In: *Neuroscience* 109 (2), S. 253–266.
- Sapolsky, Robert M. (1993): Endocrinology alfresco: psychoendocrine studies of wild baboons. In: *Recent progress in hormone research* 48, S. 437–468.
- Sapolsky, Robert M. (2000): Glucocorticoids and Hippocampal Atrophy in Neuropsychiatric Disorders. In: *Archives of General Psychiatry* 57 (10), S. 925. DOI: 10.1001/archpsyc.57.10.925.
- Sapolsky, Robert M.; Alberts, Susan C.; Altmann, Jeanne (1997): Hypercortisolism Associated With Social Subordination or Social Isolation Among Wild Baboons. In: *Archives of General Psychiatry*, S. 1137–1143.
- Sapolsky, Robert M. (2004): *Why zebras don't get ulcers*. Third Edition. Times Books, New York.
- Saruta, Juri; Lee, Taeki; Shirasu, Masayoshi; Takahashi, Takeshi; Sato, Chikatoshi; Sato, Sadao; Tsukinoki, Keiichi (2010): Chronic stress affects the expression of brain-derived neurotrophic factor in

- rat salivary glands. In: *Stress (Amsterdam, Netherlands)* 13 (1), S. 53–60. DOI: 10.3109/10253890902875167.
- Saylam, Canan; Uçerler, Hülya; Kitiş, Omer; Ozand, Erol; Gönül, Ali Saffet (2006): Reduced hippocampal volume in drug-free depressed patients. In: *Surg Radiol Anat* 28 (1), S. 82–87. DOI: 10.1007/s00276-005-0050-3.
- Schulkin J. (2003): Allostasis: a neural behavioral perspective. *Horm. Behav.* 43:21–27
- Sen, Srijan; Duman, Ronald; Sanacora, Gerard (2008): Serum brain-derived neurotrophic factor, depression, and antidepressant medications: meta-analyses and implications. In: *Biological psychiatry* 64 (6), S. 527–532. DOI: 10.1016/j.biopsych.2008.05.005.
- Selye, H. (1974). *Stress without distress*. Philadelphia, PA: J. B. Lippincott.
- Shansky, R. M.; Glavis-Bloom, C.; Lerman, D.; McRae, P.; Benson, C.; Miller, K. et al. (2004): Estrogen mediates sex differences in stress-induced prefrontal cortex dysfunction. In: *Molecular psychiatry* 9 (5), S. 531–538. DOI: 10.1038/sj.mp.4001435.
- Shwartz, Mark: Robert Sapolsky discusses physiological effects of stress, 07.03.2007, in: Stanford Report, <http://news.stanford.edu/news/2007/march7/sapolskysr-030707.html> (Zugriff am 15.01.2015)
- Smith, Sean M.; Vale, Wylie W. (2006): The role of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis in neuroendocrine responses to stress. In: *Dialogues in Clinical Neuroscience* 8 (4), S. 383–395.
- Snyder, Jason S.; Soumier, Amélie; Brewer, Michelle; Pickel, James; Cameron, Heather A. (2011): Adult hippocampal neurogenesis buffers stress responses and depressive behaviour. In: *Nature* 476 (7361), S. 458–461. DOI: 10.1038/nature10287.
- Stangl, W. (2012). *Arousal*. Lexikon für Psychologie und Pädagogik. Online verfügbar unter: <http://lexikon.stangl.eu/5891/arousal/> (Zugriff am 15.01.2015)
- Su, Xiaowei W.; Li, Xiao-Yuan; Banasr, Mounira; Duman, Ronald S. (2009): Eszopiclone and fluoxetine enhance the survival of newborn neurons in the adult rat hippocampus. In: *Int. J. Neuropsychopharmacol.* 12 (10), S. 1421–1428. DOI: 10.1017/S1461145709990629.
- Szyf, Moshe; Weaver, Ian; Meaney, Michael (2007): Maternal care, the epigenome and phenotypic differences in behavior. In: *Reproductive toxicology (Elmsford, N.Y.)* 24 (1), S. 9–19. DOI: 10.1016/j.reprotox.2007.05.001.
- Tian, Rui; Hou, Gonglin; Li, Dan; Yuan, Ti-Fei (2014): A possible change process of inflammatory cytokines in the prolonged chronic stress and its ultimate implications for health. In: *TheScientificWorldJournal* 2014, S. 780616. DOI: 10.1155/2014/780616.
- Uno, Hideo; Tarara, Ross; Else, James G.; Suleman, Mbaruk A.; Sapolsky, Robert M. (1989): Hippocampal Damage Associated with Prolonged and Fatal Stress in Primates. In: *The Journal of Neuroscience*, S. 1705–1711.
- Weaver, Ian C G; Cervoni, Nadia; Champagne, Frances A.; D'Alessio, Ana C.; Sharma, Shakti; Seckl, Jonathan R. et al. (2004): Epigenetic programming by maternal behavior. In: *Nature neuroscience* 7 (8), S. 847–854. DOI: 10.1038/nn1276.
- Weaver, Ian C G; Champagne, Frances A.; Brown, Shelley E.; Dymov, Sergiy; Sharma, Shakti; Meaney, Michael J.; Szyf, Moshe (2005): Reversal of maternal programming of stress responses in adult offspring through methyl supplementation: altering epigenetic marking later in life. In: *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience* 25 (47), S. 11045–11054. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.3652-05.2005.
- Wichers, Marieke; Maes, Michael (2002): The psychoneuroimmuno-pathophysiology of cytokine-induced depression in humans. In: *Int. J. Neuropsychopharmacol.* 5 (4), S. 375–388. DOI: 10.1017/S1461145702003103.
- Urs Willmann, ZEIT Wissen Nr. 03/2014, Lebensgefährte Stress <http://www.zeit.de/zeit-wissen/2014/03/umgang-mit-stress/seite-3>
- Wolkowitz, Owen (01.04.2010): *The Biology of Depression: How Stress Affects the Brain and the Body* [Videodatei]. Abgerufen von <http://www.uctv.tv/shows/The-Biology-of-Depression-How-Stress-Affects-the-Brain-and-the-Body-17621>
- Wolkowitz, O.; Reus, V., & H. Mellon, S. (2011). Of sound mind and body: depression, disease, and accelerated aging. *Dialogues in Clinical Neuroscience*, 13(1), 25–39.
- Yehuda, Rachel; Engel, Stephanie Mulherin; Brand, Sarah R.; Seckl, Jonathan; Marcus, Sue M.; Berkowitz, Gertrud S. (2005): Transgenerational effects of posttraumatic stress disorder in babies of mothers exposed to the World Trade Center attacks during pregnancy. In: *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 90 (7), S. 4115–4118. DOI: 10.1210/jc.2005-0550.