

Christiane Waller

Stress, Depression und kardiovaskuläres Risiko

Zum Stand der neurobiologischen Forschung

Viele Depressionen entstehen in Verbindung mit einer Fehlanpassung an chronischen Stress. Die neurobiologische Forschung hat zur Klärung dieses Zusammenhanges einen wesentlichen Beitrag geleistet. So gibt es heute klar identifizierte Mediatorsysteme und Konzepte zu neurobiologischen Substraten der stressassoziierten Depression. Diese Befunde bestärken darin, dem individuellen Faktor Stress in der Diagnostik und Therapie der Depression, v. a. im Kontext eines erhöhten kardiovaskulären Risikos, mehr Bedeutung zu schenken.

Einleitung

Hintergrund Die psychokardiologische Stressforschung beschäftigt sich intensiv mit Depressionen im Zusammenhang mit der Entstehung und Progredienz z. B. einer koronaren Herzerkrankung (KHK). Depressionen finden sich bei KHK-Patienten häufig, und sie sind unabhängig davon assoziiert mit erhöhtem kardiovaskulären Risiko und Sterblichkeit (Lichtman et al. 2008). Dieser Artikel stellt aktuell diskutierte Mechanismen zur neurobiologischen Klärung des Zusammenhangs zwischen stressbedingten Depressionen und einer kardiovaskulären Erkrankung dar. Dabei fokussiert er auf die neurobiologischen Konsequenzen einer möglichen hypokortisolen Stoffwechsellage, wie sie in der Literatur zunehmend diskutiert wird. Auf eine nosologische Betrachtung verschiedener Formen der Depression wird explizit nicht eingegangen.

Zusammenhang Stress–Depression

Eine dauerhafte Stressbelastung begünstigt die Entstehung einer Depression, und eine Depression wiederum führt zu deutlich eingeschränkter Belastbarkeit in Stress-Situationen. Patienten mit stressinduzierter Depression berichten, dass akute Stressoren ihre motivationalen Eigenschaften verlieren und als unüberwindbare Hindernisse emp-

funden werden. Daraus resultiert ein sozialer Rückzug zur Vermeidung stressauslösender Stimuli. Stressforschungsexperimente zeigen, dass in Abhängigkeit vom Grad der chronischen Stressbelastung eine langsamere Erholung auf neuroendokriner und kardiovaskulärer Ebene nach akutem Stress stattfindet (Matthews et al. 2001).

Allostasis und Allostatic Load

Allostatic Load Model Individuelle Unterschiede in der Interpretation des Gehirns und in der Reaktion des Körpers auf einen äußeren Stressor determinieren die Vulnerabilität für oder die Resilienz gegen stressbedingte Erkrankungen (Frodl & O'Keane 2013). Ein heute gut etabliertes Modell zur Erfassung dieser individuellen Zusammenhänge ist das Allostatic Load Model (Allostasis-Last-Modell; McEwen & Stellar 1993).

Der Begriff Allostasis beschreibt einen Prozess, in dem der Organismus physiologische Stabilität dadurch erlangt, dass das innere Milieu sich an die Anforderungen der äußeren Umwelt anpasst (Juster et al. 2010), also ein adaptiver Stress-Prozess.

Das Allostatic Load Model erweitert die Allostasis, indem es die Verursacher und Effekte von chronischem Stress mit einbezieht (☛ **Abb. 1**, als Zusatzmaterial im Internet zu finden;). Die Regelung der Allostasis hängt von der individuellen Bewertung der Bedrohung im zentralen Nervensystem (ZNS) ab. Die allostatistischen Mechanismen werden durch die Konstitution, das Verhalten und die lebensgeschichtlichen Ereignisse des Einzelnen unterschiedlich beeinflusst.

Determinanten Beim Allostatic Load Model wird davon ausgegangen, dass die stressbedingte Depression das Resultat einer Fehlanpassung an die Anforderungen der äußeren Umwelt ist. Die genannten Determinanten spielen eine wesentliche Rolle zur Abschätzung des Risikos eines Menschen, an einer stressbedingten Depression zu erkranken. Zwillingsstudien (Kendler et al. 1993) zeigten einen klaren Zusammenhang zwischen einer genetischen Disposition sowie dem Vorliegen eines einschneidenden Lebensereignisses und dem Auftreten einer Depression. Auch für frühe Lebensereignisse wie Trauma, Missbrauch und Vernachlässigung konnten bedeutsame Zusammenhänge mit dem Auftreten einer Depression nachgewiesen werden (Carpenter et al. 2011).

Stresshormone Primäre Vermittler des Allostatic Load sind Stresshormone wie Kortisol, Katecholamine und deren Antagonisten (u. a. DHEA) sowie pro- und antiinflammatorische Zytokine (u. a. Interleukin 6, TNF- α). Durch die Aktivierung der Stresshormone manifestieren sich sekundäre, subklinische Effekte des peripheren Organsystems (Blutdruck, Blutfette, Blutzucker, Inflammation etc.), die dann als tertiäres Outcome zur kardiovaskulären Organmanifestation führen.

HPA-Achse

Hormon-Kaskade Es gibt eine große Anzahl wissenschaftlicher Veröffentlichungen, die sich mit der Aktivierung der Hypophysen-Hypothalamus-Nebennierenrinden-Achse (HPA-Achse) im Zusammenhang mit dem Vorliegen einer Depression beschäftigen. Seit den wegweisenden Arbeiten von Hans Selye (1936) wird die neuroendokrine Stressreaktion primär mit der Aktivierung der HPA-Achse in Verbindung gebracht, die auf zentraler Ebene in erster Linie durch das hypothalamische Kortikotropin-Releasinghormon (CRH) reguliert wird. Stressreaktive Neurotransmittersysteme induzieren die Freisetzung von CRH aus der medianen Eminenz des Hypothalamus in das Pfortadersystem der Hypophyse, wo CRH die Sekretion von Adrenokortikotropin (ACTH) in die Blutbahn stimuliert. ACTH wiederum bewirkt die Freisetzung von Glukokortikoiden aus der Nebennierenrinde. Diese stellen eine entscheidende Stellgröße im Allostatic Load Modell dar, da sie die Hauptvermittler der peripheren Organeffekte auf chronischen Stress sind.

Mittlerweile ist die Glukokortikoid-Kaskaden-Hypothese als ein Entstehungsmodell für Depressionen anerkannt. Unklar ist jedoch, auf welcher Ebene die Störung der HPA-Achse auftritt, oder ob es verschiedene Störungsebenen gibt.

So wurde u. a.

- ▶ neben einer erhöhten zentralen CRH-Aktivität auch
- ▶ ein gesteigertes Ansprechen der Nebennierenrinde auf ACTH und
- ▶ eine peripher verminderte Kortisol-Suppression bei Depressionen nachgewiesen (Frodl & O'Keane 2013).

Hypokortisolismus Neben zahlreichen Studien, die einen Hyperkortisolismus für die Entstehung und Progredienz einer stressinduzierten Depression verantwortlich machen, gibt es immer mehr Hinweise darauf, dass bestimmte Depressionsformen

(z. B. atypische Depression) mit einer verminderten Freisetzung von Kortisol assoziiert sind. Tierexperimentelle und klinische Forschungsergebnisse bestätigen den Befund eines Hypokortisolismus bei der Entstehung und Progredienz einer stressbedingten Depression (O'Keane et al. 2012).

Analog zu diesen Befunden konnte auch z. B. für andere stressassoziierte Erkrankungen, etwa die posttraumatische Belastungsstörung (PTBS), sowie für Fibromyalgie, Reizdarmsyndrom oder Burnout ein Hypokortisolismus beschrieben werden (Fries et al. 2005). Bisher nicht ausreichend geklärt ist die Frage, an welcher Stelle die Glukokortikoid-Kaskade gestört sein könnte. In Frage kommen

1. eine reduzierte Synthese der Releasing-Faktoren (CRF, AVP), des ACTH oder des Kortisols aus der Nebennierenrinde,
2. eine übermäßige Freisetzung der o. g. Stoffe mit daraus folgender Inaktivierung der Zielrezeptoren oder
3. reduzierte Endorganeffekte von Cortisol an seinem Rezeptor.

Chronischer Stress Zahlreiche neuere Befunde deuten darauf hin, dass chronischer Stress dauerhaft zu einer hypoaktiven HPA-Achse führt, indem es zu einem negativen Feedback bei konstant erhöhtem zirkulierendem Kortisol kommt. Im Kontext der umfangreichen Literatur zum Hyperkortisolismus kann heute davon ausgegangen werden, dass es über eine lang andauernde Stressbelastung in Kombination mit exzessiver Glukokortikoidausschüttung zu einem Umschalten in eine hypokortisole Stoffwechsellage kommt. Klinisch imponieren in der hypokortisolen Phase Symptome wie Müdigkeit, Schmerz und eine verminderte Stresssensitivität, wie wir sie auch bei depressiven Patienten kennen.

Es finden sich Depressionsformen, die mit einem Hypokortisolismus einhergehen. Chronischer Stress kann ebenfalls mit einer hypokortisolen Stoffwechsellage assoziiert sein.

Autonome Imbalance

Katecholamine In zahlreichen Studien konnte gezeigt werden, dass eine klinisch manifeste Depression mit einer autonomen Imbalance einhergeht, die sich in einer Aktivierung des sympathischen Nervensystems und/oder einer Reduzierung der parasympathischen Aktivität ausdrückt. Patienten mit einer Depression zeigen häufig eine erhöhte Ruheherzfrequenz mit eingeschränkter Herzratenvariabilität als Maß für eine gestörte autonome Kontrolle des kardiovaskulären Systems. Vermittelt werden diese Effekte über die Katecholamine Adrenalin und Noradrenalin, die möglicherweise an hypersensitive β -adrenerge Rezeptoren binden.

- ▶ So konnten regelmäßig erhöhte Katecholaminspiegel in Plasma und Liquor von depressiven Patienten gefunden werden (Gold et al. 2005).

Für die PTSD und Fibromyalgie als stressassoziierte Erkrankungen sind ebenfalls häufig erhöhte Katecholaminspiegel nachweisbar.

Auch wenn einige wenige Studien keinen Nachweis von kardiovaskulären Effekten einer autonomen Imbalance zeigen konnten (Barton et al. 2007), so ist doch davon auszugehen, dass eine stressbedingte Depression mit einer autonomen Imbalance einhergeht, die sich negativ auf die kardiovaskuläre Gesundheit auswirkt. Eine hypokortisole Stoffwechsellage, wie sie auch unter Einfluss von chronischem Stress gefunden wird, lässt sich in direkten Zusammenhang mit einer sympathikotonen Aktivierung bringen, da Kortisol inhibitorisch auf die Katecholaminsynthese und -freisetzung wirkt.

Eine stressbedingte Depression geht mit einer autonomen Imbalance einher, die sich negativ auf die kardiovaskuläre Gesundheit auswirkt. Eine hypokortisole Stoffwechsellage kann eine autonome Imbalance begünstigen.

Zytokine

Die sog. Zytokin-Hypothese besagt, dass Zytokine wesentliche Mediatoren für die Entstehung und Aufrechterhaltung einer Depression sein könnten. Klinische Befunde unterstützen diese Hypothese, da

- ▶ Patienten unter Zytokin-Behandlung depressionsähnliche Symptome entwickeln können und
- ▶ das Immunsystem bei vielen Patienten mit einer Depression aktiviert ist.

Hauptgruppen Man unterscheidet 5 Hauptgruppen von Zytokinen: Interferone, Interleukine, kolonie-stimulierende Faktoren, Tumornekrosefaktoren (TNF) und Chemokine. Alle 5 Faktoren wurden in verschiedenen Studien bei depressiven Patienten aktiviert gefunden (Kronfol 2002). Eine chronische Depression geht mit einem Anstieg in den Akut-Phase-Proteinen (C-reaktives Protein, α 1-Antitrypsin, Haptoglobin etc) einher, während die Anti-Akut-Phase-Proteine wie Albumin, Transferrin oder Antithrombin erniedrigt zu finden sind.

- ▶ Daher deutet alles darauf hin, dass eine chronische Depression mit chronischer Imflammation assoziiert sein kann, auch wenn die Datenlage in Bezug auf die Robustheit der Befunde nicht eindeutig ist.

Wichtige Zytokine, die eine Mediatorfunktion in Bezug auf die chronische Depression ausüben, sind Interleukin-1, -2 und -6 sowie TNF- α und α -Interferon.

Glukokortikoide Sie sind die potentesten anti-inflammatorischen Hormone des Körpers. Sie stehen in enger Wechselwirkung mit den Zytokinen, indem Zytokine die HPA-Achse aktivieren können, Cortisol wiederum antiinflammatorische Mediatoren stimuliert und proinflammatorische Reaktionen hemmt. Dieser Regelkreis ist im Rahmen der akuten Stressreaktionen intakt. Unter chronischer Stressbelastung kann es jedoch, wie zuvor bereits erwähnt, zu einer hypocortisolen Stoffwechsellage kommen, die eine fehlende Hemmung der proinflammatorischen Stressantwort nach sich

zieht. Ein chronischer Hypocortisolismus könnte daher die proinflammatorischen Mechanismen bedingen, die der Progredienz einer KHK zugrunde liegen.

Die Zytokin-Hypothese besagt, dass Zytokine wesentliche Mediatoren für die Entstehung und Aufrechterhaltung einer Depression sein können. Hypocortisolismus kann proinflammatorische Effekte begünstigen.

Neurobiologische Substrate der stressbedingten Depression

Veränderung im ZNS In einer Vielzahl von Studien konnte nachgewiesen werden, dass stressbedingte Depressionen mit strukturellen Veränderungen im ZNS einhergehen. Experimentell gibt es gute Hinweise für Stress oder kortisolassozierte Neuronatrophien im Hippocampus. Zudem zeigen klinische Bildgebungsstudien, dass bei depressiven Patienten das hippocampale Volumen ca. 4–6% kleiner ist als bei gesunden Personen (McKinnon et al. 2009).

- ▶ Stress führt zu funktionellen und organischen Veränderungen, insbesondere in den Hirnarealen, die für Gedächtnis- und Exekutivfunktionen verantwortlich sind (Hippocampus, Amygdala, präfrontaler Kortex, ventrales Tegmentum).

„Belohnungssystem“ Immer zahlreicher werden die Hinweise, dass stressassoziierte depressive Erkrankungen im Zusammenhang mit Veränderungen in den neuronalen Funktionen des ventralen Tegmentums und des Nucleus accumbens stehen. Beide Hirnareale sind eng miteinander assoziiert und werden auch unter dem Begriff „Belohnungssystem“ geführt. In tierexperimentellen Studien konnte nun gezeigt werden, dass CRH im Nucleus accumbens die Dopaminfreisetzung deutlich verstärkt, während schwere chronische Stressbelastung im gleichen Tiermodell diesen dopaminfreisetzungseffekt über einen längeren Zeitraum hinweg unmöglich macht (Lemos

et al. 2012). Die Autoren postulieren, dass dieser Mechanismus entscheidend bei der Entwicklung einer stressbedingten Depression sein könnte, da durch die aufgehobene Dopaminfreisetzung ein akuter Stressor nicht mehr als „belohnend“ und angenehm sondern als aversiv erlebt werden könnte.

Fazit

Eine depressive Erkrankung kann durch eine Fehlanpassung an chronischen Stress entstehen. Eine wesentliche Rolle bei der Entstehung dieser Fehlanpassung scheint die HPA-Achse zu spielen. Während es in der akuten Stressphase zu einer vermehrten Freisetzung von Kortisol kommt, kann chronischer Stress zu einem Hypocortisolismus führen. Eine hypocortisole Stoffwechsellage begünstigt eine gesteigerte Aktivierung des sympathischen Nervensystems und eine vermehrte Freisetzung proinflammatorischer Zytokine. Diese Effekte könnten direkt die Progredienz einer koronaren Herzerkrankung erklären.

Interessenkonflikt

Die Autorin erklärt, dass kein Interessenkonflikt vorliegt.



PD Dr. med. Christiane Waller

Klinik für Psychosomatische Medizin und Psychotherapie
Universitätsklinik Ulm
Albert-Einstein-Allee 23
89081 Ulm
christiane.waller@uniklinik-ulm.de

Leitende Oberärztin der Klinik für Psychosomatische Medizin und Psychotherapie der Universitätsklinik in Ulm, Internistin, Kardiologin, Psychotherapeutin, Leiterin des Schwerpunktes Internistische Psychosomatik, Forschungsschwerpunkte: experimentelle Stressforschung, Bindungsforschung, Traumaforschung, molekulare psychosomatische Forschung.

Das vollständige Literaturverzeichnis zu diesem Beitrag finden Sie im Internet unter www.thieme-connect.de/ejournals/toc/pid. Klicken Sie einfach beim jeweiligen Beitrag auf „Zusatzmaterial“.

Beitrag und Zusatzmaterial online zu finden unter <http://dx.doi.org/10.1055/s-0033-1353826>