

*Martin Hautzinger*

- 8.11 Geschlechtszugehörigkeit – 448
- 8.12 Lebensalter – 450
- 8.13 Soziale Faktoren – 451
- 8.14 Stress und Traumatisierung – 452
- 8.15 Persönlichkeit und Kognition – 455
  - 8.15.1 Neurotizismus und Dependenz – 455
  - 8.15.2 Dysfunktionale Informationsverarbeitung – 456
- 8.16 Familiäre Belastung und Genetik – 457
- 8.17 Psychophysiologische und endokrinologische Besonderheiten – 459
  - 8.17.1 Schlafphysiologie – 459
- 8.18 Neuropsychologische Auffälligkeiten – 460
- 8.19 Neuroanatomie – 461
  - 8.19.1 Präfrontaler Kortex – 462
  - 8.19.2 Anteriores Cingulum – 463
  - 8.19.3 Hippocampus – 464
  - 8.19.4 Amygdala – 465
- 8.20 Psychobiologische Modelle – 465
  - 8.20.1 Psychobiologisches Phasenmodell affektiver Störungen – 466
  - 8.20.2 Psychobiologie bipolarer Störungen – 466
  - 8.20.3 Multifaktorielles Modell der Entwicklung affektiver Störungen – 467
- 8.21 Psychotherapie – 467
  - 8.21.1 Elemente einer Psychotherapie bei affektiven Störungen – 467
  - 8.21.2 Effektivität von Psychotherapie – 469
  - 8.21.3 Wirkmechanismen von Psychotherapie – 471
- 8.22 Perspektiven und Entwicklungen – 473
- Literatur – 475

Psychologische Überlegungen zur Entstehung und zum Verlauf affektiver Störungen sind vielfältig (Hautzinger 1998), doch sie sollen hier, u. a. wegen fraglicher wissenschaftlicher Evidenzen, nicht wiederholt werden. Es erscheint eher sinnvoll, Risikofaktoren (Vulnerabilität) bzw. Schutzbedingungen (Immunität) zu betrachten. Als **ätiologisch relevante psychobiologische Bedingungen** dürfen angenommen werden:

- Geschlecht,
- Lebensalter,
- Persönlichkeit,
- soziale Bedingungen,
- Stress und Traumatisierungen,
- genetische Ausstattung sowie
- psychophysiologische,
- neuropsychologische,
- endokrinologische und
- neuroanatomische Besonderheiten.

Es liegen dazu vielfältige experimentelle Studien, Labor- und Felduntersuchungen, Quer- und Längsschnitterhebungen vor, die inzwischen eine bestätigende Evidenz erbringen (Gotlib u. Hammen 2002; Davidson et al. 2002b; Hasler et al. 2004), wenngleich längst nicht alles geklärt – geschweige denn verstanden – ist.

## 8.11 Geschlechtszugehörigkeit

Frauen weisen in nahezu allen (Quer- und Längsschnitt) Untersuchungen ein doppelt so hohes Erkrankungsrisiko für unipolare Depressionen auf wie Männer (Kessler 2003; Kühner 2003). Neuere Studien (Nolen-Hoeksema 2002; Angold et al. 1999; Cyranowski et al. 2000; Keenan u. Hipwell 2005), insbesondere unter Berücksichtigung jüngerer Stichproben und mehrerer Indikatoren, lassen vermuten, dass das Erkrankungsrisiko für Mädchen und junge Frauen früher liegt und außerdem im Jugendalter bzw. im frühen Erwachsenenalter steiler ansteigt als für Jungen (Nolen-Hoeksema u. Girgus 1994; Hankin et al. 1998; Kessler et al. 2001). Diese geschlechtstypische Entwicklung depressiver Symptomatik illustriert  Abb. 8.5. Zudem zeichnen sich Frauen durch eine höhere Rückfallneigung für weitere depressive Phasen aus.

Diese Geschlechtsunterschiede variieren zwar über die Lebensspanne, doch selbst im höheren Lebensalter findet sich unverändert eine höhere Depressionsrate bei Frauen (Jacobi et al. 2004; Kessler 2003). Bei den bipolaren affektiven Erkrankungen lassen sich in der Regel keine bedeutsamen Geschlechtsunterschiede feststellen (Kessler et al. 2005a). Überlegungen, die Geschlechtsunterschiede bei Depressionen seien das Ergebnis methodischer Artefakte (z.B. Bereitschaft, depressive Beschwerden zuzugeben, Rollenstereotypen, kulturelle Einflüsse), konnten ausge-

räumt werden bzw. den Geschlechtereffekt nur zu geringen Anteilen erklären (Hautzinger 1991).

Zur Erklärung für das **höhere Depressionsrisiko bei Frauen** wurden verschiedene Faktoren vorgeschlagen (Nolen-Hoeksema 2002; Kühner 2003; ► Übersicht »Depressionsfördernde Faktoren bei Frauen«): Die empirischen Befunde dafür sind z.T. widersprüchlich, in jedem Fall lückenhaft und meist unzureichend.

### Depressionsfördernde Faktoren bei Frauen

- Hormonelle Faktoren (Testosteron, Östrogen, Progesteron, Wachstumshormon, Oxytozin)
- Stresssensitivität (dysregulierte Hypothalamus-Hypophysen-Nebennieren-Achse)
- Traumatisierungen (physische und sexuelle Gewalt)
- Chronische Belastungen (Armut, sexuelle Belästigungen, partnerschaftliche Belastungen und Disharmonie)
- Interpersonale Orientierung (Bindungsbedürfnis, Abhängigkeit, Rückversicherung und Anständigkeit, Soziotropie, Verluste, Konflikte)
- Selbstzweifel und negativer Selbstwert (Rumination, moralische Standards, Schuld, Selbstabwertungen)
- Geschlechtstypische Sozialisationserfahrungen (Rollenzuweisung, weniger Anerkennung für Selbstständigkeit und für Erfolge)

Den Einfluss hormoneller Veränderungen in der Pubertät auf die Entwicklung depressiver Störungen konnten Angold et al. (1999) an einer repräsentativen Stichprobe von 4500 Mädchen im Alter zwischen 9 und 15 Jahren aufzeigen. Verantwortlich für die Zunahme depressiver Störungen waren nicht die von außen sichtbaren körperlichen Veränderungen oder andere Pubertätsmerkmale, sondern allein die Veränderungen des Testosterons und des Östrogens. Die Odds Ratio für Testosteron erreichte einen Wert von 4,4 und für Östradiol einen Wert von 2,0 ( Abb. 8.6).

Diese Hypothesen integrierend, haben Cyranowski und Mitarbeiterinnen (2000) ein **multifaktorielles Modell** vorgeschlagen ( Abb. 8.7), das die bereits genannten Entwicklungsbedingungen einschließt und illustrieren soll, wie es zu den immer wieder gefundenen Geschlechtereffekten kommen könnte. Entsprechend der unbefriedigenden Befundlage kann dieses Modell bestenfalls ein Rahmenkonzept für weitere Forschungsanstrebungen abgeben.

Mit der Frage, ob es **geschlechtsspezifische Vorläufer** depressiver Entwicklungen gibt, beschäftigen sich Keenan und Hipwell (2005). Sie liefern Belege dafür, dass sich Mädchen von früh an (längst vor Eintritt in die Pubertät) in drei psychologischen Konstrukten deutlich von Jungen unterscheiden:

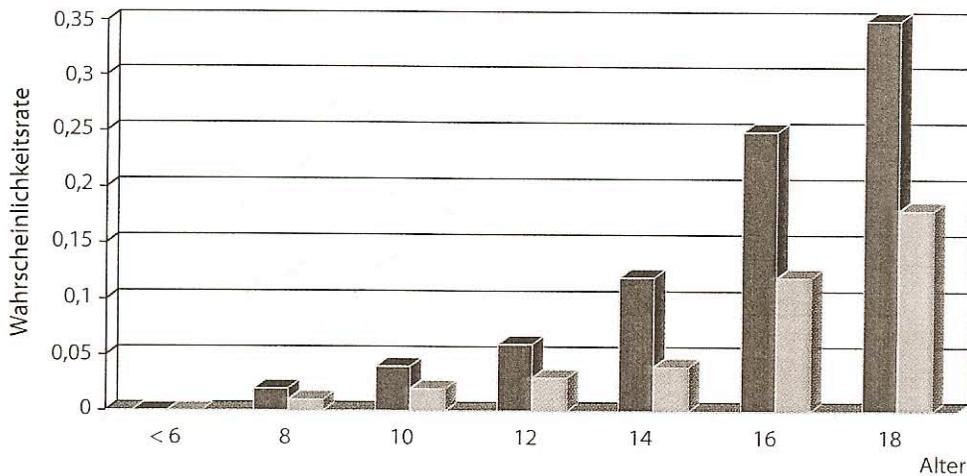


Abb. 8.5. Anstieg der Wahrscheinlichkeit für depressive Symptomatik und Depressionsdiagnosen über die Kindheit und das Jugendalter, getrennt für Mädchen (rot) und Jungen (grün). (Nach Lewinsohn u. Esau 2002)

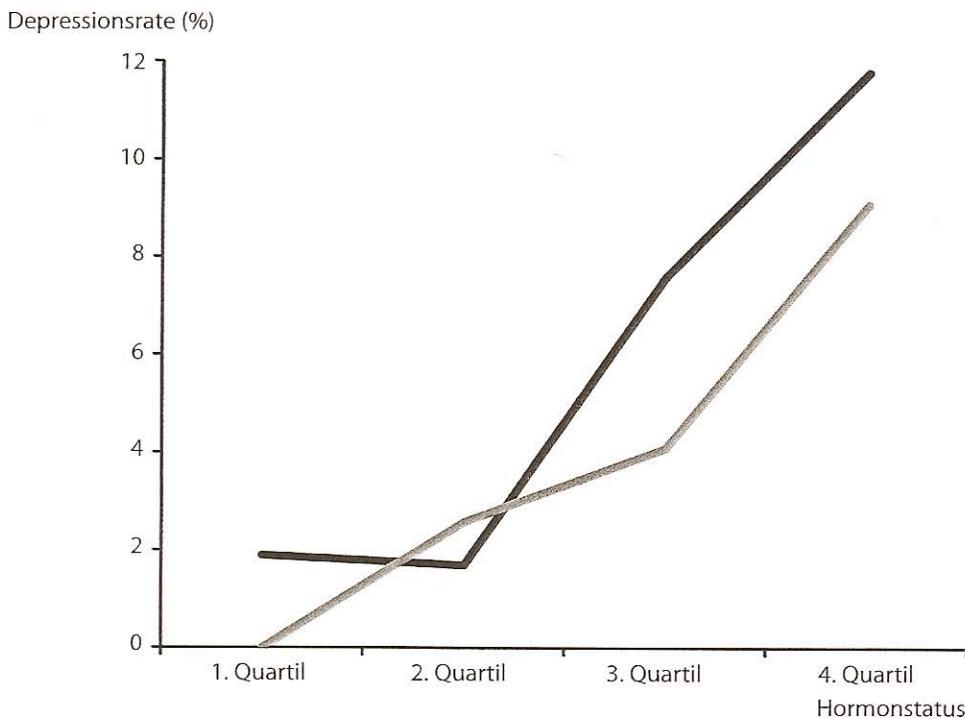


Abb. 8.6. Hormonelle Effekte auf Depression bei Mädchen im Alter zwischen 9 und 15 Jahren; Testosteron (violett) und Östrogen (grün). (Nach Angold et al. 1999)

1. Empathie,
2. Compliance,
3. Emotionsregulation.

Ein Übermaß an **Empathie**, Einfühlungsvermögen, Gefühl der Verantwortlichkeit für andere und deren Wohlbefinden, Freundlichkeit und Mitgefühl unterscheidet bereits in den ersten Lebensjahren, dann im Kindergarten und der Schule die Mädchen von den Jungen (Zahn-Waxler et al. 1991). Empathie ist offensichtlich beeinflusst von geschlechtstypischen Sozialisationspraktiken, doch auch durch Vererbung (Zhou et al. 2002).

Ein Übermaß an **Compliance** oder Suchen nach Rückversicherung, Soziotropie, interpersonelle Dependenz, Selbstunsicherheit, Gehorsam und Abhängigkeit (Joiner u. Metalsky 2001; Joiner 2002) unterscheidet Mädchen

von Jungen bereits ab dem zweiten Lebensjahr in verschiedenen Kulturen (Briggs-Gowan et al. 2001; Mistry et al. 2002). Aus zahlreichen Studien folgt, dass Selbstunsicherheit und exzessive Compliance über die gesamte Lebensspanne mit depressiver Symptomatik korreliert sind.

Die Tatsache, intensive Emotionen – darunter auch intensive negative Emotionen – zu erleben, ist nicht per se problematisch. Gelingt jedoch die **Emotionsregulation** nicht, werden Personen zu schnell, zu heftig, zu lange von negativen Emotionen erfasst, dann hat das ungünstige Auswirkungen auf die Entwicklung und das Funktionieren. Studien belegen, dass bereits im Kleinkindalter Unterschiede im emotionalen Reagieren und der Emotionsregulation zwischen Mädchen und Jungen bestehen (Zahn-Waxler et al. 2000; Schraedley et al. 1999). Mädchen regulieren ihre eher und stärker erlebten Emotionen

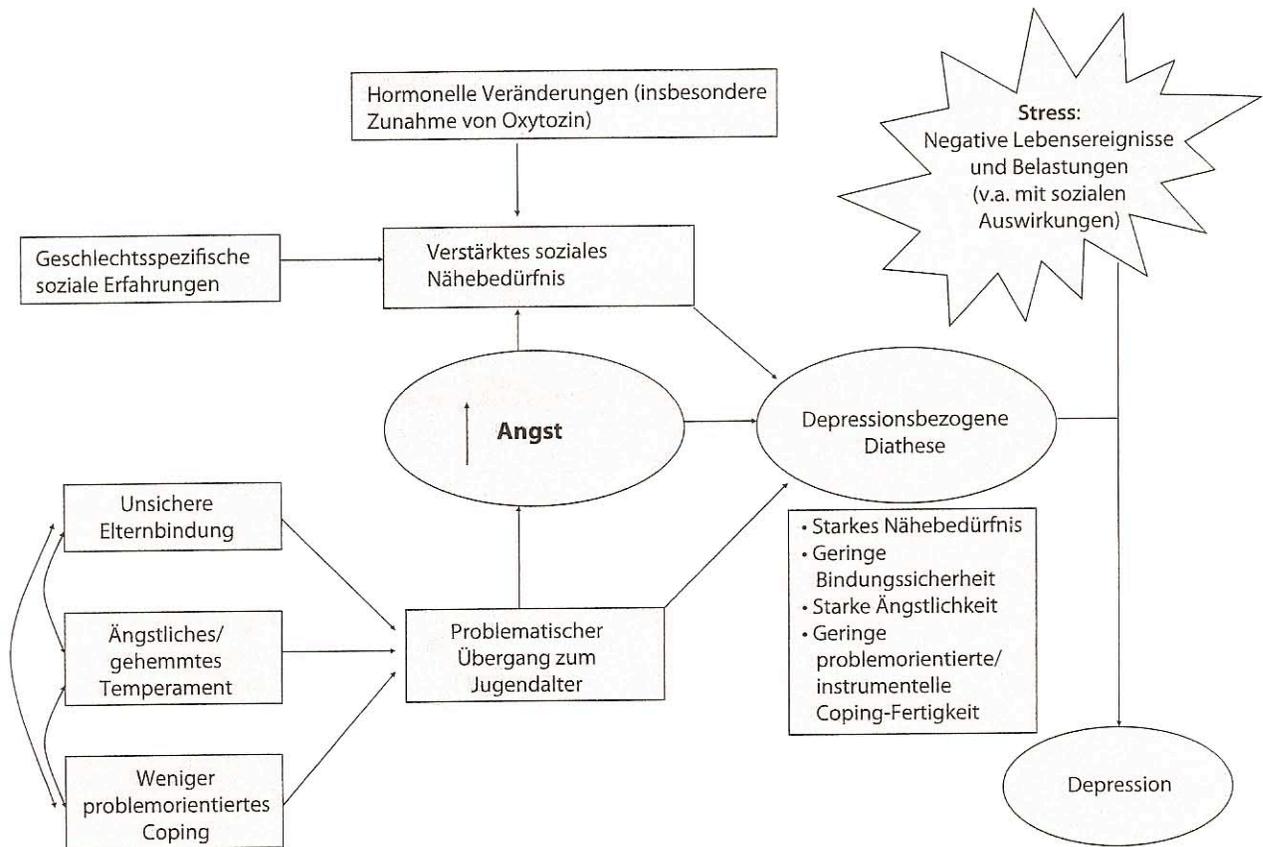


Abb. 8.7. Erklärungsmodell für die Entwicklung und Zunahme depressiver Störungen bei Mädchen. (Nach Cyranowski et al. 2000)

meist dadurch, dass sie anderen davon erzählen, andere um Hilfe angehen bzw. sie mit einbeziehen. Für ihr emotionales Wohlbefinden sind interpersonelle Beziehungen zentraler.

Diese Art der Emotionsregulation kann dann nachteilig und somit depressionsförderlich sein, wenn das soziale System suboptimal, unberechenbar oder gar feindselig ist. Entsprechend tragen familiäre und interpersonale (später eheliche) Konflikte bei Mädchen sehr viel stärker zur Depressionsentstehung bei, als dies bei Jungen und Männern der Fall ist. Ein weiterer geschlechtsspezifischer Depressionsfaktor ist das Vorliegen depressiver Störungen bei der Mutter. Zwar konnte gezeigt werden, dass mütterliche Depression generell für die kindliche Entwicklung und Anpassungsleistung ungünstig ist, doch ist der Zusammenhang insbesondere signifikant für die Entwicklung von Depressionen bei den Töchtern (Hops 1996; Davis et al. 2000). Dabei spielen sowohl genetische als auch nichtgenetische Faktoren eine Rolle, wobei letztere möglicherweise sogar relevanter sind (Ellis u. Garber 2000).

Die Autorinnen betonen, ihre theoretischen Überlegungen würden zwar durch verschiedenste entwicklungspsychologische und klinische Studien gestützt, doch diese Belege seien indirekter Natur und erst prospektive Studien unter Berücksichtigung der drei Konstrukte (Empathie, Compliance, Emotionsregulation) sowie der Kon-

trolle familiärer Konflikte und mütterlicher Depression könnten hier weiter führen.

## 8.12 Lebensalter

Depressionen treten in jedem Lebensalter auf (Hautzinger 2000; Jacobi et al. 2004). Lag in früheren Untersuchungen der **Ersterkrankungsgipfel** zwischen dem 30. und 40. Lebensjahr, so zeigen neuere Studien eine Vorverlagerung dieses Altersgipfels zwischen das 20 und 30. Lebensjahr (Hagnell et al. 1982; Kessler et al. 2005a). Lediglich ein Viertel der Patienten entwickelt die erste depressive Episode nach dem 40. Lebensjahr (Jacobi et al. 2004; Kessler et al. 2005). Bei den Dysthymien kann über die Lebensspanne zunächst eine stetige Zunahme, dann jedoch ab dem 30. Lebensjahr eine allmähliche und ab dem 65. Lebensjahr eine deutliche Abnahme festgestellt werden. Für die bipolaren affektiven Störungen liegt das typische Ersterkrankungsalter im frühen Erwachsenenalter (16 – 25 Jahre). Untersuchungen an Kindern und Jugendlichen (Cicchetti u. Toth 1998; Garber u. Horowitz 2002, Lewinsohn u. Essau 2002; Groen u. Petermann 2002) legen nahe, dass sich der Erkrankungsbeginn bzw. das Auftreten subdiagnostischer Symptomatik noch weiter nach vorne verlagern dürfte.

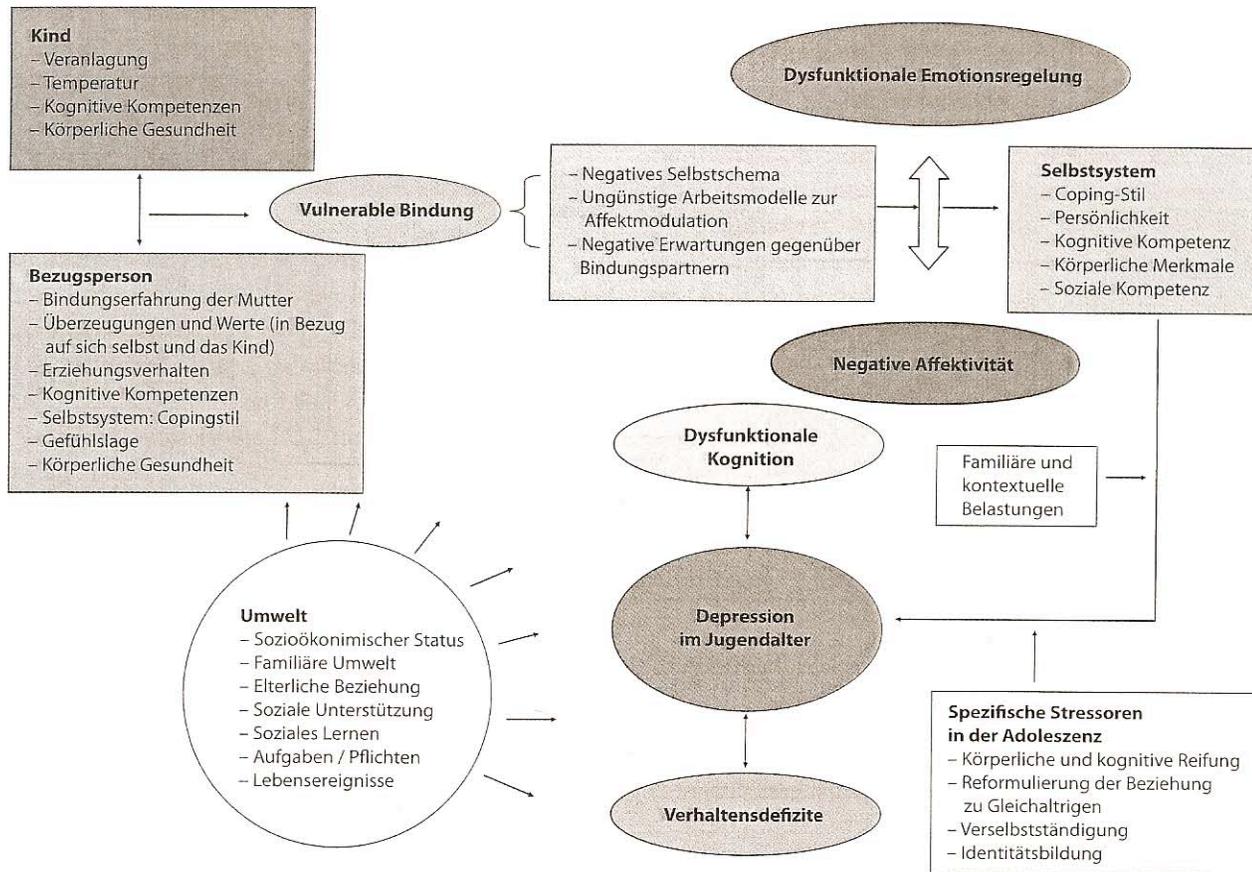


Abb. 8.8. Erklärungsmodell für die Entstehung depressiver Störungen im Jugendalter. (Nach McCauley 2001)

McCauley und Mitarbeiter (McCauley 2001) haben ein integrierendes **Modell zur Entwicklung depressiver Störungen im Jugendalter** vorgeschlagen (Abb. 8.8). Ein jugendlicher bzw. junger Erwachsener steht (mehr als in jedem anderen Lebensabschnitt) vor einer Fülle von sozialen Entwicklungsaufgaben sowie biologischen und psychologischen Anpassungsleistungen, die vor dem Hintergrund (Diathese) vulnerabler Bindungserfahrungen zu sehen sind, welche wiederum über Bedingungen der Bezugspersonen und des Kindes (einschließlich Temperament, Veranlagung, kognitiver Kompetenz) bestimmt werden. Werden diese Anforderungen durch dysfunktionale Emotionsregulation, ein defizitäres Selbstsystem und weitere (aktuelle) kontextuelle (Familie, Umwelt) Bedingungen belastet, dann kommt es zu Depressionen, die sich über dysfunktionale Verarbeitungsmuster und Verhaltensdefizite sowie weitere aversive Umweltbedingungen stabilisieren können.

faktoren bei unipolaren Depressionen gesichert (Brown u. Harris 1978; Hautzinger 1979, 1998; Jacobi et al. 2004): Die Arbeitsgruppe um Brown konnte das in Abb. 8.9 dargestellte **sozialpsychologische Modell** empirisch begründen. Es wurde inzwischen durch andere Gruppen weitgehend bestätigt (Brown u. Harris 1989).

Das Modell nimmt an, dass die Entwicklung einer Depression (hier eingegrenzt auf Frauen) durch auslösende Faktoren, durch Vulnerabilitätsfaktoren und durch symptombestimmende Einflüsse gesteuert wird:

- Die auslösenden Faktoren legen fest, wann eine Depression auftritt.
- Die Vulnerabilitätsfaktoren stellen distale und proximale Hintergrundfaktoren dar, die bestimmen, ob ein auslösendes Ereignis depressive Wirkung entfalten kann.
- Die symptomformenden Einflüsse determinieren die Schwere und den Ausprägungsgrad einer Depression.

Als wesentliche **Auslöser** gelten aversive Lebensereignisse, chronische Belastungen und Lebensschwierigkeiten. Diese aversiven, belastenden Bedingungen treten gehäuft in unteren sozialen Schichten auf, sodass diese ungünstige Hintergrundbedingung die Häufigkeit und die Chronizität von Belastungen mitbestimmt. Vier **Vulnerabilitätsfaktoren** finden sich gehäuft bei Depressionen:

## 8.13 Soziale Faktoren

Unter den sozialen Faktoren sind Familienstand und Vorhandensein bzw. Fehlen einer vertrauensvollen persönlichen Beziehung sowie die Zugehörigkeit zur unteren bzw. oberen sozialen Schicht als Risiko- bzw. Protektions-

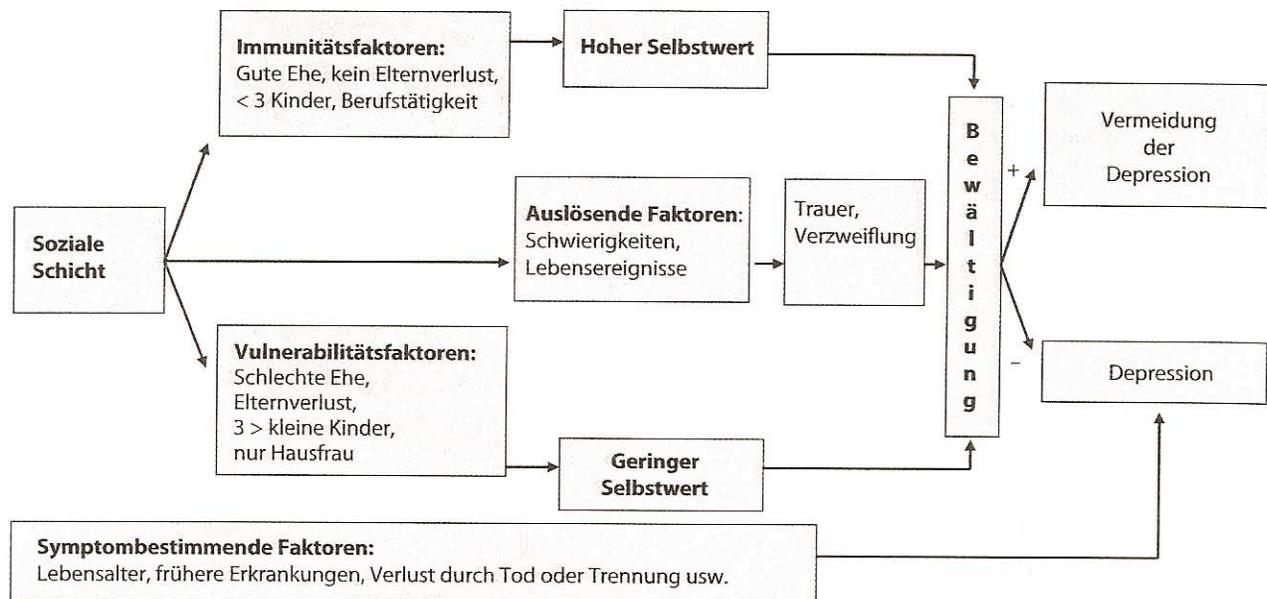


Abb. 8.9. Sozialpsychologisches Erklärungsmodell. (Nach Brown u. Harris 1978)

1. Mangel an einer intimen, emotional positiven und unterstützenden Sozialbeziehung (Partnerschaft),
2. nur Hausfrauentätigkeit,
3. mehrere (drei oder mehr) kleine Kinder im Haushalt,
4. Verlust der Mutter (Eltern) in der Kindheit.

Als wichtigste Größe unter diesen Faktoren wird die unterstützende Sozialbeziehung (Partnerschaft) angesehen.

Die vier Vulnerabilitätsbedingungen sind wiederum eng mit der Zugehörigkeit zu sozial benachteiligten Schichten gekoppelt. Beim Zusammenwirken von auslösenden Faktoren, Vulnerabilitäten und symptomformenden Faktoren nehmen Verarbeitungsmuster, insbesondere der Selbstbewertung und der Selbstwirksamkeit, moderierend Einfluss. Personen mit ungünstiger sozialer Herkunft und vulnerablen Bedingungen entwickeln ein geringes Selbstwertgefühl und eine Einstellung der Machtlosigkeit, sodass auftretende aversive Auslöser (kritische Ereignisse) zu einem Zustand der Hilf- und Hoffnungslosigkeit führen, es dann zu fehlschlagenden Bewältigungsversuchen kommt und sich so eine Depression entwickelt.

Getrennte und geschiedene Personen und solche ohne vertraute Kontaktpersonen erkranken eher, was offensichtlich für uni- und für bipolare affektive Störungen gilt (Joiner 2002; Monroe u. Hadjiyannakis 2002). Als wichtige protektive Faktoren erwiesen sich positive Sozialbeziehungen (Brown u. Harris 1989; Hahlweg 1991; Hautzinger 1998), aber auch der berufliche Bereich und das Wohnumfeld. Verheiratete Personen, Personen mit höherer Bildung und beruflicher (sicherer) Anstellung sowie ein Wohn- und Lebensraum in eher ländlich-kleinstädtischer Umgebung zeigen die niedrigsten Depressionsraten (Kessler et al. 2005b).

## 8.14 Stress und Traumatisierung

Belastende Lebensereignisse und traumatisierende Erfahrungen (z.B. Ehekonflikte, Krankheiten, Arbeitsplatzverlust, physische und/oder sexuelle Gewalterfahrung, finanzielle Krisen, Misserfolge usw.) kommen in der Vorgeschichte bzw. im Vorfeld depressiver Episoden gehäuft vor (Hautzinger 1979; Kessler 1997; Brown u. Harris 1989; Goodman 2002; Allen u. Badcock 2003; Batten et al. 2004; Jaffee et al. 2004). Dies gilt für personenabhängige, aber auch für unabhängige (nicht durch die Krankheit oder den Patienten selbst herbeigeführte) Ereignisse. **Belastende Ereignisfolgen** in Zeiträumen, in denen keine Erholung von den früheren Belastungen eintreten kann, scheinen besonders kritisch zu sein (Kessler 2003).

Alltägliche Ereignisse beeinflussen unsere Stimmung und führen zu kurzfristigen Befindensveränderungen. Bei belastenden Ereignissen (sog. *daily hassles*) pendelt die Stimmung ins Negative. Diese **erhöhte Negativität** begünstigt depressive Entwicklungen. Es konnte gezeigt werden (Peeters et al. 2003), dass bei symptomfreien Depressiven dieser Effekt stärker bzw. länger andauernd ist. Bei bipolar-affektiven Störungen weisen soziale und sozioökonomische Faktoren weniger Einfluss auf. Lebensereignisse und sozialer Stress scheinen jedoch über die Störung des Schlaf-Wach-Rhythmus zur neurobiologischen Destabilisierung des Organismus beizutragen und somit auf das erstmalige und wiederholte Auftreten der bipolaren affektiven Störung Einfluss zu nehmen (Ehlers et al. 1988; Judd et al. 2003; Meyer u. Hautzinger 2004).

Stress im Sinne einer von außerhalb des Organismus kommenden Belastung kann bereits während der Entwicklung im Mutterleib auf den Feten einwirken. Untersuchungen an Tieren und bei Menschen belegen, dass mütter-

licher Stress während der Schwangerschaft das Risiko für eine Reihe von Verhaltensauffälligkeiten bei den Kindern signifikant erhöht. Dabei zeigen Tiere wie Menschen nach **pränataler Stresserfahrung**

- ☞ ein niedrigeres Geburtsgewicht,
- ☞ verzögerte motorische und kognitive Reifung,
- ☞ weniger Explorationsverhalten,
- ☞ auffälliges Sozialverhalten und
- ☞ eine defizitäre Regulation der Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenachse (HHN-Achse)

(Graham et al. 1999; Schneider et al. 1999; Huizink et al. 2004). Diese Effekte auf die Kinder fallen deutlicher aus, wenn die mütterliche Belastung früh in der Schwangerschaft stattfindet.

Während der Schwangerschaft und über ein Jahr nach der Geburt wurden prospektiv 160 depressive und 160 gesunde Mütter sowie deren Kinder untersucht. Es ging um die Frage nach dem Einfluss der pränatalen und postnatalen Depression der Mutter auf die physische Entwicklung (Gewicht, Größe) des Neugeborenen (Rahman et al. 2004). Nach der Kontrolle von Geburtsgewicht und sozioökonomischen Einflüssen ergab sich, dass die mütterliche Depression (vor allem dann, wenn sie chronisch war) das relative Risiko für geringes Wachstum, langsamere Entwicklung und Magen-Darm-Probleme (Durchfall) der Kinder 6 und 12 Monate nach der Geburt um den Faktor 4 erhöht.

Als mögliche Mechanismen dafür werden diskutiert:

- ☞ neuroendokrine Störungen durch die Exposition mit mütterlichem Kortisol bzw. CRH (Kortikotropin-Releasing-Hormon) (Glover 1997),
- ☞ Durchblutungsstörungen der Plazenta und damit des heranwachsenden Feten,
- ☞ wenig achtsames Gesundheitsverhalten der Mutter (Ernährung, Schlaf, Nikotin, Alkohol) sowie
- ☞ Einnahme von antidepressiven Medikamenten.

Wie Tiermodelle zeigen, geht (unkontrollierbarer) **Stress während der frühen Lebensphase** mit neurobiologischen Veränderungen und Verhaltensauffälligkeiten einher. Die Trennung von der Mutter produziert bei jungen Tieren eine zuverlässig erhöhte Stressachsenaktivität, reduziert die Neurogenese, dezimiert hippokampale Strukturen und führt zu Lerndefiziten und passivem Verhalten, das depressivem Verhalten stark ähnelt (Sapolsky 2000; Fuchs 2005; Alfonso et al. 2005; Karten et al. 2005). Entsprechende Effekte lassen sich für abweisendes bzw. vernachlässigendes Erziehungs- und Interaktionsverhalten, unberechenbares, inkonsistentes, bedrohendes und aversives Elternverhalten, Elternverlust sowie Erfahrungen von Missbrauch (physisch und sexuell) für die Entwicklung von Depressionen beim Menschen nachweisen. So haben Heim et al. (2000) zeigen können, dass erwachsene Frauen mit Missbrauchserfahrungen in der Kindheit noch Jahrzehnte nach der traumatischen Erfahrung in einer stress-

reichen Situation (Leistungstest) mit heftigen Kortisolausschüttungen, ACTH-Anstieg und heftiger Herzratenbeschleunigung reagieren. Frauen mit Gewalt- und Missbrauchserfahrungen in der Kindheit zeigen jedoch nicht nur heftige physiologische Reaktionen im Labor, sondern weisen ein erhöhtes Risiko für depressive Störungen, Suizidhandlungen, Alkoholprobleme und Angststörungen auf (Nelson et al. 2002). Dabei wurde der genetische Hintergrund dadurch kontrolliert, dass nur eine Stichprobe monozygoter Zwillinge einbezogen wurde.

**Elternverlust** hat langfristigen negativen Einfluss auf Kinder (O'Connor et al. 2000). Dabei spielt das Lebensalter und die Dauer der Unterbringung ohne Elternersatz (Adoption) offensichtlich eine entscheidende Rolle. Ältere Kinder und solche, die längere Zeit im Heim nach Elternverlust lebten, wiesen noch (bis zu sieben) Jahre nach der Adoption Stresssymptome und Depressionen auf.

Kendler und Gardner (2001) untersuchten monozygote, für depressive Störungen diskordante Zwillingspaare. Sie konnten zeigen, dass sich aus der Fülle untersuchter Variablen stressreiche Erfahrungen (aktuelle Lebensereignisse, Scheidung, finanzielle Schwierigkeiten, zwischenmenschliche Konflikte) als besonders trennscharf herausstellten. Untersucht man eine repräsentative Stichprobe Jugendlicher bis ins junge Erwachsenenalter (13–23 Jahre), dann lässt sich nachweisen (Turner u. Lloyd 2004), dass das Ausmaß, negativen Erfahrungen ausgesetzt zu sein, die Entwicklung einer Depression vorhersagt. Dieser signifikante Effekt bleibt bestehen, wenn man für Psychopathologie in der Vorgeschichte, für Geschlecht und für kulturellen bzw. ethnischen Hintergrund kontrolliert.

Als **Mechanismen** zum Verständnis des Einflusses von Stress auf den Organismus werden diskutiert (Goodman 2002):

- ☞ die Sensitivität des vegetativen Nervensystems,
- ☞ die Reagibilität des endokrinen Systems,
- ☞ eine genetische Vulnerabilität,
- ☞ Emotionsregulationsstörungen und
- ☞ Persönlichkeitsfaktoren (Selbstwert, Schuldattributonen, kognitive Verarbeitungsmuster).

Wie von Ehlert et al. (2001) sowie Jatzko et al. (2005) zusammengestellt, aktiviert Stress sowohl den Sympathikus (Herzrate) als auch v.a. die HHN-Achse. Über das Nebennierenmark werden Katecholamine und über die Nebennierenrinde Glukokortikoide (Kortisol) ausgeschüttet. Heftiger, doch insbesondere chronischer und unkontrollierbarer Stress führt zu einer Dysregulation dieser endokrinen Systeme, was das Immunsystem schwächt, das Herz-Kreislauf-System beeinträchtigt und Hirnareale (Hippocampus) schrumpfen lässt. Bei Depressionen liegt eine Tendenz zum Hyperkortisolismus auf der Grundlage einer Hypofunktion der Feedback-Schleifen der Stressachse vor.

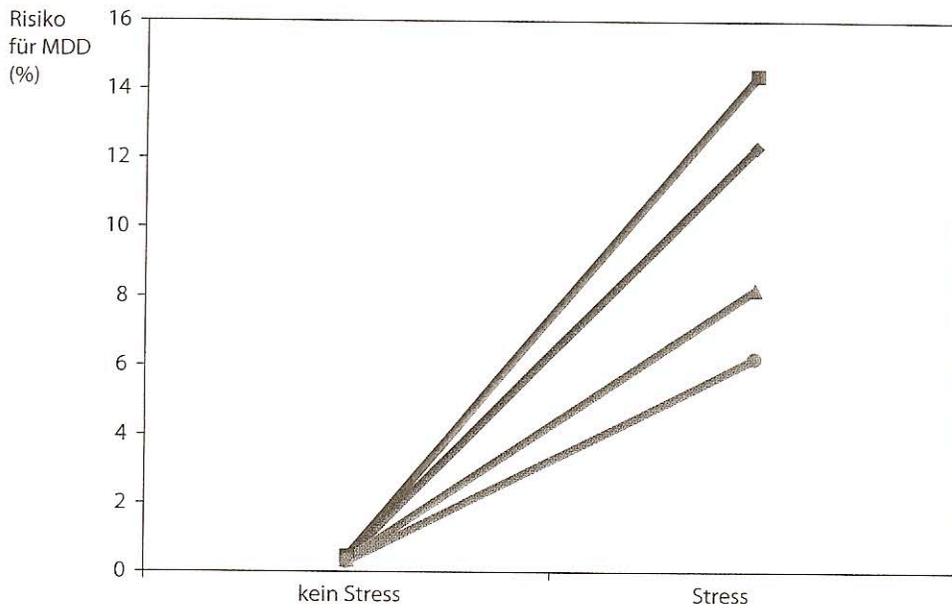


Abb. 8.10. Risiko einer depressiven Störung (MDD) in Abhängigkeit von der genetischen Bereitschaft, (definiert über erkrankte bzw. nichterkrankte Zwillingsgeschwister) und belastender Lebensereignisse. N = 2060 weibliche Zwillinge; rot: depressive monozygote, blau: depressive dizygote, oliv: nicht-depressive monozygote, grün: nichtdepressive dizygote Zwillingsgeschwister. (Nach Kendler et al. 1995)

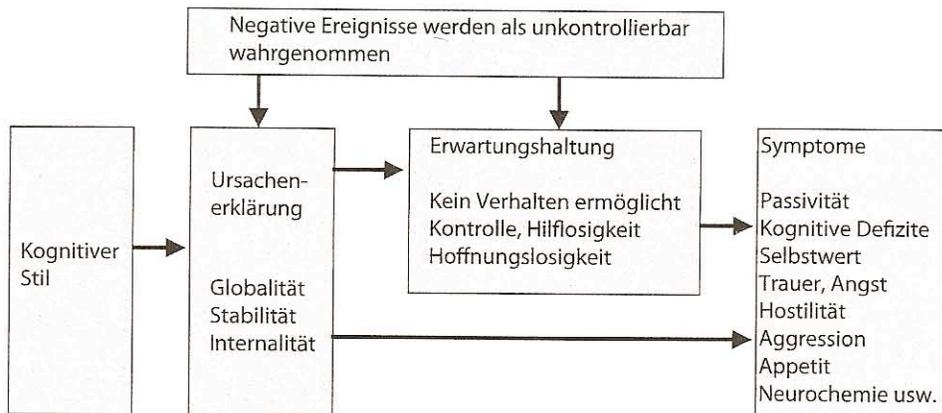


Abb. 8.11. Konzept der erlernten Hilflosigkeit in der kognitionpsychologischen Erweiterung. Aversive, nicht kontrollierbare Erfahrungen wirken sich dann »verheerend« aus, wenn sie internal, global und stabil attribuiert werden. Dabei entwickelt sich ein derartig depressogener Attributionsstil durch Sozialisationserfahrungen. (Nach Abramson et al. 1978)

Die Beteiligung genetischer Faktoren beim Wirken von Stress legen Untersuchungen von Kendler und Mitarbeitern nahe (Kendler et al. 1995, 1999). Diese Arbeiten demonstrieren zum einen, dass Stress eine ursächliche Bedingung für die Auslösung einer affektiven Episode (Depression) ist (Odd's Ratio je nach Stressart zwischen 2,3 und 25,4 im Monat des Ereignisses). Zum anderen zeigen sie jedoch auch, dass Stress ganz besonders stark bei für Depressionen anfälligen (vulnerablen) Personen wirkt. Dazu hat diese Arbeitsgruppe Zwillingspaare untersucht und findet bei hoher genetischer Bereitschaft sowohl bei den dizygoten als auch den monozygoten Zwillingen höhere Depressionsraten, wobei die monozygoten Zwillinge nochmals deutlichere Effekte zeigen (Abb. 8.10).

In der Tradition des Konzepts der **erlernten Hilflosigkeit** (Seligman 1975; Abramson et al. 1978) entwickeln sich durch die Erfahrung des Kontrollverlusts und der Nichtkontrolle über aversive, belastende Ereignisse Hilflosigkeit, Hoffnungslosigkeit und schließlich depressive Symptomatik. Diese Prozesse bzw. deren negative Konsequenzen lassen sich bei Tieren, bei Kleinkindern (ab dem zweiten Le-

bensjahr) und durch alle Lebensphasen hindurch beim Menschen nachweisen (Abramson et al. 2002). Dabei wird für den Menschen angenommen, dass es weniger die aversiven, stressreichen Erfahrungen direkt sind, die ein Individuum hilflos machen, sondern ungeschickte kognitive Vermittlungsprozesse, Kausalattributionen, die zu Hoffnungslosigkeit und Depression führen (Abb. 8.11).

Depression wird danach bedingt durch eine vorausgehende Erfahrung der Nichtkontrolle über subjektiv bedeutsame negative Ereignisse und die sich daraus entwickelnde Erwartung, auch zukünftig ohne Kontrolle, d.h. hilflos, zu sein. Entscheidend ist die subjektiv-kognitive Variable der Erwartung, hilflos zu sein, selbst wenn objektiv in einer neuen Situation Kontrolle besteht. Die erlernte Erfahrung wird auf andere, neue zukünftige Situationen generalisiert. Die Erfahrung von Misserfolg und Nichtkontrolle führt dazu, dass Personen nach dem Grund dieser Hilflosigkeit fragen. Die Art der Ursachenzuschreibung bestimmt nun die weitere Entwicklung, die Stabilität und Universalität der emotionalen, motivationalen, motorischen, vegetativen und kognitiven Verände-

rungen. Es ist also nicht einfach die mangelnde Kontrolle, sondern der subjektive Prozess kognitiver Verarbeitung, der dem zu kontrollierenden Ereignis Bedeutung beimisst und der das Misslingen der Kontrolle der eigenen Person zuschreibt.

Die Ursachenzuschreibung wird auf drei Dimensionen vorgenommen:

1. internal-external,
2. stabil-variabel,
3. global-spezifisch.

Das (tier)experimentell Interessante am Konzept der erlernten Hilflosigkeit sind die Parallelen dieser Stresserfahrung (keine Kontrolle über aversive Reize) zum klinischen Bild, zu den psychologischen und physiologischen Auswirkungen und sogar zur Therapie bzw. Prävention der Depression (■ Tab. 8.3).

Das ursprüngliche Hilflosigkeitsparadigma (Seligman 1975) spielt daher heute in der Labor- und tierexperimentellen Forschung eine wichtige Rolle (Holsboer 1999). Es hat mit Bezug zu den Auswirkungen von Stress und dem unterschiedlichen Ausmaß von Kontrolle über die aver-

siven Bedingungen vielfältige Bestätigung erfahren. An nichtklinischen Stichproben und für nur leicht depressive Symptomatik lässt sich die prädiktive Relevanz von Hoffnungslosigkeit und negativen Kausalattributionsmustern in Quer- und Längsschnittstudien belegen (Ingram et al. 1998; Hankin et al. 2001 und unveröffentlichte Ergebnisse aus dem Jahr 2002). Schwieriger, uneinheitlicher, ja unklarer wird das Bild bei der Anwendung dieses theoretischen Konzepts auf affektive Störungen, insbesondere wenn damit das volle klinische Bild einer Depression gemeint ist (Henkel et al. 2002).

## 8.15 Persönlichkeit und Kognition

### 8.15.1 Neurotizismus und Dependenz

Soziale Abhängigkeit, auch als **interpersonelle Dependenz** oder **Soziotropie** bezeichnet, gilt neben den Aspekten des anankastischen Perfektionismus und Neurotizismus als für Depressionen typisch und stellt einen ungünstigen Entwicklungsfaktor dar (Marneros u. Philipp 1992; Clark

■ **Tab. 8.3.** Parallelen von Nichtkontrollerfahrungen, die zur erlernten Hilflosigkeit führen, und depressiven Störungen, bezogen auf die Symptomatik, die Ätiologie, die Therapie und die Prävention. (Nach Miller et al. 1977)

Hilflosigkeit	Depression
Symptomatik: Passivität Schwierigkeiten, zu Lernen Mangel an Aggression Gewichtsverlust Appetitmangel Ulzeration Libidoverlust Stressreaktion (HHNA <i>overdrive</i> ) Katecholaminmangel Dopaminmangel Immunschwäche	Symptomatik: Passivität, Antriebsmangel Verlangsamtes Lernen Mangel an Initiative Gewichtsverlust Appetitmangel Schmerzen (u.a. Kopf, Bauch) Libidoverlust Stressreaktion (HHNA <i>overdrive</i> ) Katecholaminmangel Serotoninmangel Immunschwäche
Ätiologie: Lernen, dass eigenes Verhalten und Verhaltenskonsequenzen unabhängig sind (»Egal was ich tue, es hat keine Wirkung.«) Genetik	Ätiologie: Überzeugung, dass alles keinen Sinn hat, dass man machtlos ist, dass man schuldig ist, dass man nichts machen kann Genetik
Therapie: Erzwungene Reaktionen (mehrfach) Elektroschockbehandlung Antidepressiva Abwarten (Zeit)	Therapie: (Erzwungene) Erfahrung der Kontrolle Elektrokrampfbehandlung Antidepressiva Abwarten (Zeit) Kognitive Verhaltenstherapie
Prävention: Kontrollerfahrung Modelle Bindung und Unterstützung Immunität (genetisch)	Prävention: Kontrollerfahrung Modelleffekte Soziale Unterstützung Bewältigungsfertigkeiten Immunität (genetisch, psychologisch)

u. Watson 1999; Klein 1999; Klein et al. 2002; Joiner 2002). Interpersonelle Dependenz meint ein starkes Bedürfnis nach Verstandenwerden, nach emotionaler Unterstützung und Hilfe durch andere, ebenso das Aufsuchen von engen Bindungen und Intimität sowie erhöhte Angst vor Zurückweisung, Trennung und Verlust im zwischenmenschlichen Bereich.

In einer Längsschnittstudie an mehreren tausend Rekruten (Angst et al. 1989) fand sich bei den in dem 12-jährigen Untersuchungszeitraum an einer bipolaren affektiven Störung erkrankten Personen keine auffällige prä-morbide Persönlichkeit, während die an einer unipolaren Depression erkrankten Personen prä-morbid emotional labiler (Neurotizismus) waren. An einer großen Stichprobe von 30- bis 40-jährigen Personen ohne Vorgeschichte depressiver Auffälligkeiten konnten Hirschfeld et al. (1989) über einen Zeitraum von 6 Jahren zeigen, dass allein Neurotizismus das erstmalige Auftreten einer Depression vorhersagte. Neurotizismus, gemessen im Alter von 18 Jahren, sagte in einer neuseeländischen Stichprobe die Entwicklung einer Depression im Alter von 21 Jahren vorher (Krueger (1999). Caspi et al. (1996) konnten anhand der Charakterisierung von 3-jährigen Kindern als sozial zurückhaltend, gehemmt, scheu und leicht verunsichert prospektiv die Entwicklung einer Depression bis zum 21. Lebensjahr vorhersagen. Dabei waren diese Persönlichkeitszüge spezifisch für Depressionen und sagten nicht die Entwicklung von Angststörungen oder Substanzmissbrauch vorher. Ähnliche Befunde berichten van Os et al. (1997), indem sie anhand dieser Merkmale im Alter von 7 Jahren die depressive Entwicklung im Jugendalter vorhersagen konnten.

Bei bipolaren affektiven Störungen ist der Einfluss prä-morbider Persönlichkeitszüge weniger eindeutig. Clayton et al. (1994) fanden bei jungen Männern, die später eine bipolare Störung entwickelten, keine Unterschiede in den Persönlichkeitsausprägungen verglichen mit denjenigen, die gesund blieben. Es gibt jedoch Hinweise, allerdings aus Querschnittstudien, dass sich Neurotizismus und negative Affektivität ungünstig auf den Verlauf bipolarer Störungen auswirken (Depue et al. 1987; Hecht et al. 1998).

### 8.15.2 Dysfunktionale Informationsverarbeitung

Dysfunktionale kognitive Schemata stellen dispositionelle Verarbeitungsmuster dar, die sich durch Sozialisation, Modellwirkung und aversive (stressreiche) Erfahrungen entwickelt haben. Ein derartiger Erklärungsansatz vermutet an der Basis einer Depression eine **kognitive Störung** (dysfunktionale kognitive Schemata) infolge früherer belastender, ungünstiger Erfahrungen und Lernprozesse. Das Hauptmerkmal depressogener kognitiver Prozesse ist, dass sie die Realität in unterschiedlichem Maße ver-

zerren. Inhaltlich lässt sich bei Depressiven eine negative Sicht der Welt, der eigenen Person und der Zukunft festmachen. Typische kognitive Verzerrungen und dysfunktionale Kognitionen sind tabellarisch zusammengefasst in der ► Übersicht »Dysfunktionale kognitive Schemata«.

#### Dysfunktionale kognitive Schemata bei Depression

- Willkürliche Schlussfolgerung
- Selektive Abstraktionen
- Personalisieren
- Übergeneralisieren
- Magnifizieren negativer Erfahrungen
- Minimieren positiver, erfolgreicher Erfahrungen
- Moralisch-absolutistisches Denken
- Ungenaueres Benennen

Formal sind die Kognitionen von unfreiwilliger, automatischer, perseverierender, plausibel erscheinender Art. Informationstheoretisch sind sie als Schemata recht stabile, überdauernde Muster der selektiven Wahrnehmung, Kodierung und Bewertung von Reizen. Diese Schemata entstehen durch belastende Erfahrungen des Sozialisationsprozesses, durch aktuelle stressreiche oder traumatische Erfahrungen oder durch die Akkumulation subtraumatischer, negativer Erfahrungen. Mit dem Entstehen der depressiven Schemata setzt ein zirkuläres Feedback-Modell (Rumination) ein, wodurch es zur Verfestigung, Vertiefung und Aufrechterhaltung der Depression und der damit kausal verknüpften Kognition kommt (Hautzinger 1998; Ingram et al. 1998; Abramson et al. 2002; Papageorgiou u. Wells 2004).

Bei derartigen kognitiven Modellen (► Abb. 8.12) werden »**automatische Gedanken**« als situationsnahe, in Verbindung mit einer konkreten Erfahrung rasch automatisiert ausgelöste kognitive Verarbeitungen, die emotionale Erfahrungen in einem konkreten Zusammenhang bedingen, unterschieden. Diese automatisierten kognitiven Verarbeitungen sind durch vielfältige Erfahrungen und zahlreiche Anwendungen hoch überlernt und zunächst schwer wahrnehmbar. Hinter automatischen Gedanken, auf einer hierarchisch höheren Ebene, werden **Grundüberzeugungen** (*core beliefs*) erkennbar, die auch als Werthaltungen, Überzeugungen, Oberpläne, Regeln, kognitive Stile oder Schemata bezeichnet wurden. Diese Grundüberzeugungen sind generellere, situationsübergreifende Verarbeitungsprinzipien einer Person, die deren Ziele, Ansprüche, Selbstbeurteilungen und Handlungspläne und damit das Verhalten und (automatisierte) Denken in konkreten Zusammenhängen determinieren.

Die empirischen Untersuchungen zur Überprüfung dieser kognitiven Annahmen zeigen durchweg signifikante Zusammenhänge zwischen Depression bzw. depressiven Symptomen und dysfunktionalen Einstellungen. Es

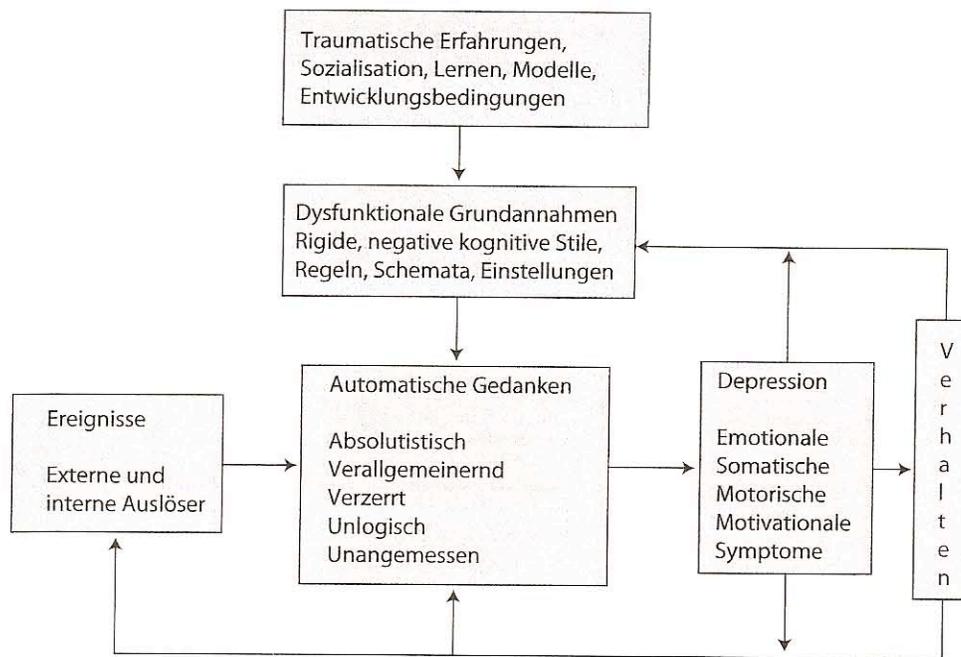


Abb. 8.12. Kognitive Modellvorstellungen zur Entwicklung depressiver Störungen

existieren zahlreiche experimentelle Belege und mehrere Metaanalysen zu den kognitiven Hypothesen depressiver Störungen (Ehlers u. Luer 1996; Gotlib 1997; Williams et al. 1997; Rusting 1998). Sie kommen alle zu dem Schluss, dass der Zusammenhang zwischen ungünstigen Attributions- bzw. Denkstilen und Depression als gesichert gelten kann (Alloy et al. 2000; Abramson et al. 2002). Als insbesondere spezifisch für depressive Störungen gilt ein rascher Gedächtniszugang für negative Erinnerungen, die durch negative Umweltreize provoziert werden. Dabei geht mit Depression außerdem eine verzerrte Aufmerksamkeitsausrichtung auf negative Reize einher (Mineka u. Sutton 1992; Joormann u. Siemers 2004). Depressive erinnern bevorzugt negative Selbstbeschreibungen, negative Erlebnisse und Ereignisse; Erinnerungen an positive Ereignisse sind eher globaler Natur, während bei negativen Ereignissen die Erinnerungen sehr viel elaborierter sind (Ehlers u. Luer 1996).

Umstritten ist die Frage der kausalen Bedeutung dieser kognitiven Prozesse bei der Depressionsgenese, wenn gleich es einige Längsschnittstudien (meist an Schülern und Studenten, doch inzwischen auch an klinischen Gruppen bzw. als High-risk-Ansatz) gibt, die zeigen können, dass durch die Kenntnis der (dysfunktionalen) Verarbeitungsmuster (z.B. Attributionsmuster, dysfunktionale Einstellungen, Hoffnungslosigkeit) die Entwicklung depressiver Beschwerden (Zunahme der Symptome) immerhin über einen Zeitraum von 3 Jahren vorausgesagt werden kann (Gotlib 1997; Reilly-Harrington et al. 1999; Alloy et al. 1999, 2001).

## 8.16 Familiäre Belastung und Genetik

Bei allen affektiven Erkrankungen erweist sich die familiäre Belastung mit affektiven Störungen als die mächtigste Risikovariablen. Angehörige 1. Grades von Patienten mit einer bipolar-affektiven Erkrankung weisen ein Erkrankungsrisiko für affektive Störungen (alle Formen) von 25–30%, Angehörige unipolar depressiv Erkrankter von 15–20% und Angehörige gesunder Kontrollpersonen von 7–10% auf (Schumacher et al. 2002). Für bipolare affektive Störungen wird die Erblichkeit auf 85% geschätzt (McGuffin et al. 2003). Die Konkordanzraten für affektive Störungen liegen bei monozygoten Zwillingen bei 60% und bei dizygoten Zwillingen bei 20% (Craddock u. Jones 1999).

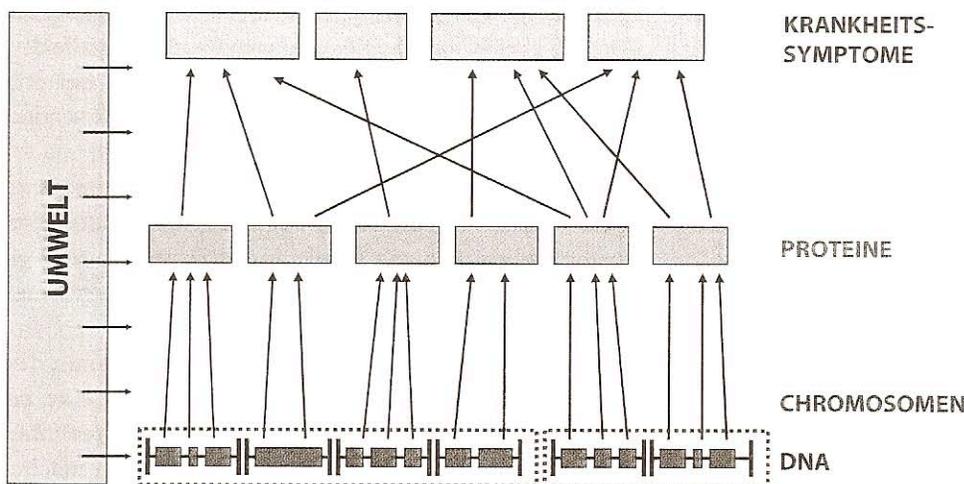
Gegenwärtig sind zahlreiche **Chromosomenregionen** in der Diskussion, die eine Bedeutung für affektive Störungen haben (Tsuang et al. 2004; Schumacher et al. 2002). Tab. 8.4 fasst den gegenwärtigen Kenntnisstand dazu anhand von Kopplungsstudien zusammen.

Kein Wissenschaftler geht heute mehr davon aus, dass es gelingen könnte, ein bestimmtes Gen oder eine bestimmte Chromosomenregion allein für Depressionen bzw. bipolare affektive Störungen verantwortlich machen zu können. Vielmehr wird angenommen, dass affektive Störungen sog. komplexe Störungen sind, die durch verschiedene genetische Faktoren beeinflusst werden, die zu unterschiedlichen Zeitpunkten der Entwicklung aktiv sind bzw. durch unterschiedliche Bedingungen aktiviert werden (Abb. 8.13).

Mehrere Untersuchungen in den letzten Jahren haben diese Annahme bestätigt. So konnten bereits Kendler et al. (1995) an einem großen Kollektiv von Zwillingen dieses Zusammenwirken von stressreichen Lebensereignissen,

**Tab. 8.4.** Chromosomenregionen, die aufgrund von Kopplungsstudien hohe Relevanz für affektive Störungen besitzen. LOD/MOD-Scores drücken die Stärke der Beziehung aus, wobei Werte ab 3 allgemein als signifikant gelten. (Nach Tsuang et al. 2004)

Chromosomenregion	Affektive Störungsart	LOD/MOD-Score
1q31	Unipolar	5,12
1q31-q32	Bipolar	2,67
4p16	Bipolar Unipolar/bipolar	4,8 1,12
9q	Unipolar	1,68
10q25-26	Bipolar	3,12
10p13	Bipolar	2,44
10p14	Bipolar	2,5
12q23-24	Unipolar/bipolar Bipolar	2,1 3,4
13q32	Bipolar	3,5
16p13	Bipolar	2,52
18p11.2	Bipolar	2,32
18q12	Bipolar	4,03
18q22	Bipolar	4,06
20p11.2-q11.2	Bipolar	4,34
21q22	Bipolar	3,4
22q11-q13	Bipolar	3,8



**Abb. 8.13.** Ebenen und Zusammenhänge genetischer Informationen (DNA, Chromosomen), deren Expression (Proteine) und Krankheitssymptome (z.B. Depression) unter Einflussnahme von Umwelt- und Lebensbedingungen. (Nach Schumacher et al. 2002)

genetisch bedingter Anfälligkeit und Auftreten von Depressionen bei Frauen nachweisen. Diese Arbeitsgruppe fand bei geringem genetischem Risiko für Depression (Zwilling gesund) ein Depressionsrisiko von 1,1 bei ungünstigen Lebensereignissen, während bei hohem genetischem Risiko für Depression (Zwilling depressiv krank) bei Vorliegen ungünstiger Lebensereignisse das Risiko für

die Entwicklung einer Depression auf 14,6 anstieg. Dies wurde inzwischen in zwei prospektiven Längsschnittstudien an einer großen Stichprobe von Jungen (Caspi et al. 2002) und einer repräsentativen Bevölkerungsstichprobe (Caspi et al. 2003) konkretisiert und bestätigt.

Es wurde ein funktioneller Polymorphismus in der Promotorregion des Serotonintransportergens (5-HTTPR) ge-

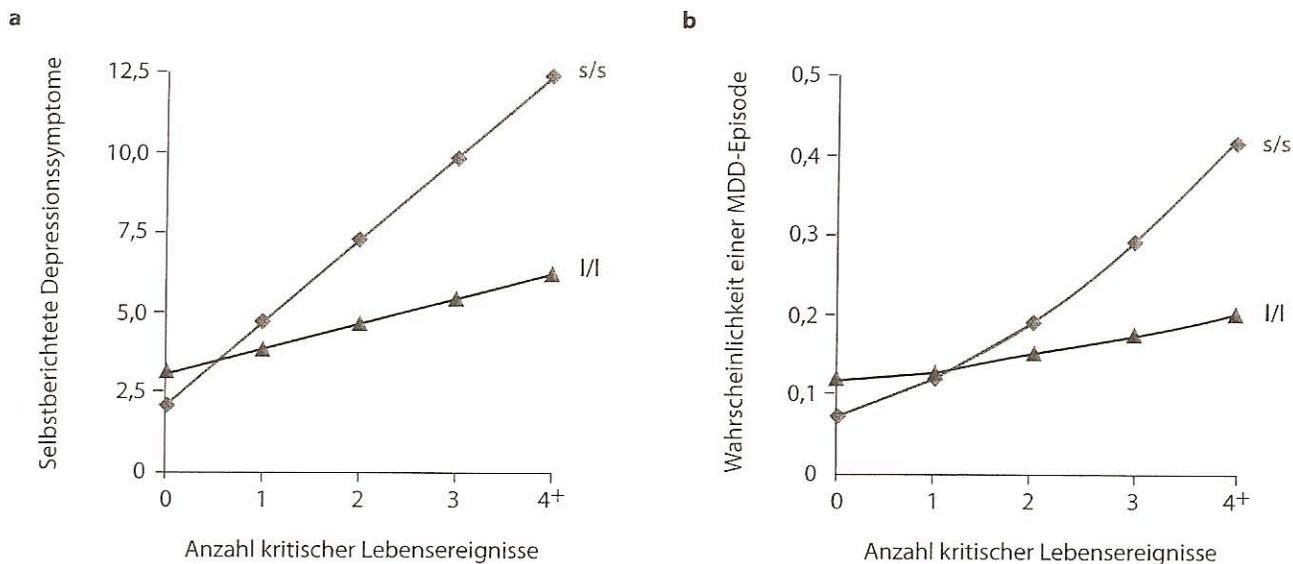


Abb. 8.14. Der Einfluss ungünstiger Lebensereignisse auf Depression, in Abhängigkeit des Polymorphismus in der Promotorregion des Serotonintransportergens; a Selbstbericht, b Diagnose. s/s zwei Kopien des kurzen Allels, l/l zwei Kopien des langen Allels des 5-HTT-Promotorpolymorphismus. (Nach Caspi et al. 2003)

funden, der den Einfluss von stressreichen Lebensereignissen auf die Depressionsentstehung moderiert. Personen mit einer oder zwei Kopien des kurzen Allels des 5-HTTPR entwickeln unter Stress eher Depressionen, Suizidideen und Suizidhandlungen als Personen, die homozygot für das lange Allel sind (Abb. 8.14). Wie sich zeigen lässt, entwickelt der Genotyp mit kurzem Allel bei zunehmender Anzahl stressreicher Lebensereignisse immer mehr Depressionen, was bei dem Genotyp mit langem Allel nicht der Fall ist.

Eine neuere Arbeit von Kendler et al. (2005) konnte dies bestätigend replizieren. Hariri et al. (2005) konnten weiterführend zeigen, dass eine Variante des Serotonintransportergens (Polymorphismus 5-HTTLPR) in der Promotorregion SLC6A4 für die Zunahme der Amygdalaaktivität bei experimentell erzeugter Belastung (Bedrohung) verantwortlich ist. Dieser Befund bei gesunden Probanden zeigt, wie eine genetische Variante als Vulnerabilität für affektive Störungen fungieren kann, indem unter (bestimmtem) Stress die Amygdala empfindlicher ist und (über)aktiv reagiert.

## 8.17 Psychophysiologische und endokrinologische Besonderheiten

Veränderungen bzw. Störanfälligkeiten des endokrinen Systems (Holsboer et al. 1995; Angold et al. 1999; Ehler et al. 2001; Thase et al. 2002), der Schlafphysiologie (Giles et al. 1998; Rao et al. 2002), des Verhaltensaktivierungssystems (Kasch et al. 2002), des serotonergen, des noradrenergen und des dopaminergen Stoffwechselsystems (Huizink et

al. 2004) sowie der intrazellulären Kommunikation und Signaltransmission (Manji et al. 2001, 2003) tragen zur Risikoerhöhung für die Ersterkrankung und für die Wiedererkrankung an affektiven Episoden bei. Dabei gibt es Hinweise, dass jedes System bzw. dessen Störung für sich als Risikofaktor wirkt, doch viel häufiger und wahrscheinlicher ist es, dass diese Systeme miteinander interagieren und sich wechselseitig potenzieren (Kendler u. Gardner 2001; Nelson et al. 2002; Chang et al. 2004). Da die meisten dieser psychophysiologischen und endokrinologischen Vorgänge im Teilkapitel Neurobiologie von Hegerl und Rupprecht besprochen und gewürdigt werden, soll hier nur auf die Schlafphysiologie eingegangen werden.

### 8.17.1 Schlafphysiologie

Personen zeigen mit Beginn einer depressiven Episode Auffälligkeiten in der Schlafphysiologie, im Schlaf-Wach-Rhythmus, in der Schlafqualität und im Schlafverhalten (Nofzinger et al. 1999; Thase et al. 2002). Besonders auffallend ist der **Verlust von Tiefschlaf** (*slow-wave sleep* oder *delta-Phasen* im Schlaf) und die **verkürzte REM-Latenz** (frühes Einsetzen der ersten Phase mit schnellen Augenbewegungen nach dem Einschlafen). Diese Besonderheiten der Schlafphysiologie sind z.T. genetisch kontrolliert (Ehlers et al. 1988), gehen dem Beginn einer depressiven Episode voraus und persistieren über die Symptomremission hinaus (Kupfer u. Ehlers 1989). Vermehrte REM-Schlafphasen (*REM density*) gehen einher mit anderen, meist symptom- und zustandsabhängigen Auffälligkeiten der Depression.

Schlaf-Wach-Phasen folgen einer zirkadianen Rhythmik, die mit einem Melatoninanstieg in der Nacht und einem niedrigen ACTH- und Kortisol-Niveau verbunden sind. Der Zeitgeber liegt im Nucleus suprachiasmaticus des Hypothalamus. Die Desynchronisation des nächtlichen Schlaf-EEG reflektiert z.T. die reduzierte Aktivität des Locus coeruleus und erhöhte GABA-Aktivität. Serotonerge Neurone der Raphekerne hemmen das Einsetzen von REM-Schlaf. Serotonerge Projektionen in den Thalamus und den präfrontalen Kortex schirmen zusätzlich gegen störenden Input ab. Dabei spielen sowohl 5-HT<sub>1A</sub>- als auch 5-HT<sub>2</sub>-Rezeptoren eine Rolle. Am Ende eines normalen 90 Minuten langen Schlafzyklus stellen die serotonergen Neurone ihre Aktivität ein, und cholinerge Neurone initiieren die REM-Schlaf-Phase. Schlafstörungen in der Depression dürften daher von einer **Dysregulation des Serotonin-, des Katecholamin- und des Acetylcholinstoffwechsels** herrühren. Erhöhte Glukokortikoidaktivität nimmt außerdem ungünstigen Einfluss auf den Schlaf. Schlafunterbrechungen erhöhen ihrerseits das Glukokortikoidniveau. Eine überaktive HHN-Achse, ein dysregulierter Serotoninstoffwechsel und gestörter Schlaf schaukeln sich im Sinne einer positiven Feedback-Schleife wechselseitig auf, was für die depressive Symptomatik weiter verschlimmernd wirkt.

Etwa 40% der depressiven Patienten zeichnen sich durch eine derartige gestörte Schlafphysiologie aus, wobei diese Auffälligkeit offensichtlich mit der Schwere der Erkrankung, dem Lebensalter und dem Geschlecht der Patienten kovariiert (Thase et al. 1997). Jüngere Patienten zeigen selten derartige Auffälligkeiten; außerdem sind depressive Frauen davon später betroffen als depressive Männer. Patienten mit schlafphysiologischen Auffälligkeiten sind, aufgrund nachträglicher Auswertungen im Rahmen von zwei Psychotherapiestudien, offensichtlich schlechte Kandidaten (Non-Responder) für Psychotherapie (Thase et al. 1998). Da die Erfassung der Schlafphysiologie mit viel Aufwand verbunden ist, fehlen bislang prospektive Studien zur Beurteilung großer Gruppen von Patienten.

Die beschriebenen Auffälligkeiten der Schlafphysiologie sind außerdem nicht spezifisch für (primäre) depressive Störungen, sondern relativ häufig bei anderen psychischen Erkrankungen wie Schizophrenie, Alkoholabhängigkeit (noch Monate nach Entgiftung), Essstörungen und Borderline-Störungen. Dazu fehlen bislang angemessene Studien.

## 8.18 Neuropsychologische Auffälligkeiten

Neuropsychologische Defizite bei affektiven Störungen wurden mehrfach beschrieben (Miller 1995; Beblo 2004). Die Studien erbrachten vor allem Defizite im episo-

dischen Gedächtnis, beim Lernen, seltener beim impliziten Gedächtnis. Es finden sich auch Hinweise auf Störungen der exekutiven Funktionen, z.B. Reaktionswechsel, Handlungssteuerung, Wortflüssigkeit, Problemlösen. Veiel (1997) hat eine Metaanalyse früherer Arbeiten vorgelegt und kommt zu folgender Einschätzung: Anhand der vorliegenden Befunde weisen Depressive durchgängig und konsistent eine globale, jedoch diffuse Beeinträchtigung neuropsychologischer Funktionen mit hoher Variabilität auf, wobei insbesondere die Funktionen gestört sind, die den frontalen Kortex betreffen. Die deutlichsten Unterschiede zwischen Gesunden und Depressiven finden sich in

- der Handlungskontrolle und der Handlungsflexibilität (Stroop-Test, *Trail Making Test*),
- der visuell räumlichen Leistung (Block-Design, *Complex Figure Test*, *Object Assembly*),
- der verbalen Flüssigkeit (Wortassoziationen),
- der Visuomotorik (*Trail Making Test*, *Digit Symbol Test*),
- beim episodischen Gedächtnis und
- bei der Reaktionsgeschwindigkeit (*tapping*).

Kaum Unterschiede zu Gesunden zeigten sich bei Aufmerksamkeits- und Konzentrationsleistungen. Die bislang gefundenen neuropsychologischen Funktionsstörungen sind in Tab. 8.5 zusammengefasst.

Tab. 8.5. Neuropsychologische Auffälligkeiten bei affektiven Störungen. (Nach Beblo 2004; Gauggel u. Rathgeber 2002)

Neuropsychologische Funktionen	Depression	Manie
1. Exekutive Funktionen		
Kognitive Flexibilität	++	+/-
Reaktionsinhibition	+	++
Planen/Problemlösen	+	+
2. Gedächtnis		
Lernen/Abruf ( <i>recall</i> )	+	+
Wiedererkennen ( <i>recognition</i> )	+	+
Arbeitsgedächtnis	+/-	-
Kurzzeitgedächtnis		
3. Aufmerksamkeit		
Reaktionsgeschwindigkeit	+	+/-
Selektive Aufmerksamkeit	+	+
Vigilanz	+	+
Geteilte Aufmerksamkeit	+	-
4. Visuoräumliche Funktionen		
Konstruktionen	+/-	-
Wahrnehmung	+/-	+/-

++ wiederholt gefundene Defizite, + gefundene Defizite, +/- unklare, widersprüchliche Befundlage, - keine oder negative Befunde

Bei bipolar-affektiven Störungen finden sich neuropsychologische Defizite

- in der verbalen Flüssigkeit,
- in der Flexibilität beim Kategorienwechsel (*Wisconsin Card Sorting Test* WCST, *Trail Making Test*) und
- bei der Handlungskontrolle (Turm von Hanoi).

Trotz der vielen methodischen Probleme betonen Murphy und Sahakian (2001), dass die Auffälligkeiten bei den **Exekutivfunktionen**, den **Gedächtnis- und Lernleistungen** sowie bei der **Aufmerksamkeit** echte und dauerhafte, nicht-zustandsabhängige Defizite der bipolaren Patienten sind. Diese neuropsychologischen Besonderheiten fallen besonders bei älteren Patienten und bei Patienten mit multiplen Episoden deutlich aus. Murphy und Mitarbeiter (Murphy et al. 1999) haben depressive, manische und gesunde Personen untersucht. Dazu wurden Tests unter Affektansprache durchgeführt. Die Aufgabe war es, emotionale Reize zu beantworten oder zu unterdrücken. Es zeigte sich, dass Depressive bei positiven Emotionsworten signifikant langsamer reagierten, während Maniker bei negativen Worten verlangsamt waren. Die erforderliche Unterdrückung der Reaktion gelang Manikern generell schlechter. Diese Leistungsdefizite deuten darauf hin, dass den affektiven Störungen eine globale Beeinträchtigung in frontostriären und in frontotemporalen Systemen zugrundeliegt.

Es gibt Hinweise, dass auch außerhalb einer akuten Erkrankungsphase (meist depressive Episoden) die neuropsychologischen Defizite bestehen bleiben. So haben Clark und Mitarbeiter (Clark et al. 2002) bei euthymen Patienten mit einer bipolar-affektiven Störung deren Aufmerksamkeitsleistungen und Exekutivfunktionen untersucht. Die weitgehend gebesserten Patienten zeigten sich beeinträchtigt, wenn die Verlagerung der Aufmerksamkeit, Daueraufmerksamkeit und verbale Gedächtnisleistungen verlangt wurden. Nach Kontrolle für affektive Symptomatik erwies sich lediglich die Daueraufmerksamkeit als unverändert signifikant, was sich mit Befunden von Wilder-Willis et al. (2001) deckt. Die Autoren sehen daher in diesem neuropsychologischen Defizit einen »Vulnerabilitätsmarker« für bipolare Störungen.

Nach Austin et al. (Austin 2001) können die dargestellten neuropsychologischen Auffälligkeiten nicht als Epiphänomene der affektiven Störungen betrachtet werden. Dabei ist es jedoch bislang schwer, die Spezifität der Befunde zu belegen (Hoff et al. 1990; Harrison 2002), denn auch andere Patientengruppen zeigen viele dieser Einschränkungen. Ferner ist die ätiologische Bedeutung dieser Defizite für affektive Störungen völlig unklar, da prospektive Studien fehlen (Gauggel u. Rathgeber 2002). Weitere methodische Probleme schränken die Aussagekraft der bislang vorliegenden Arbeiten ein; so sind offensichtlich das Lebensalter und der Schweregrad der Erkrankung konfundierende bzw. möglicherweise relevantere Größen als

die affektive Störung. Bei älteren Patienten ist die Abgrenzung von demenziellen Prozessen schwierig, zumal wenn man die enge Korrelation von affektiven Störungen und Herz-Kreislauf-Störungen bedenkt (Penninx et al. 1999). Geerlings et al. (2000) konnten in weiteren prospektiven Studien zeigen, dass depressive Patienten ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung einer Demenz vom Alzheimer-Typus hatten. Ferner ist die Motivation bei depressiven Patienten eingeschränkt; sie sind häufig mediziert, stationär untergebracht oder zuvor mit Elektrokrampftherapie (EKT) behandelt worden.

Baker und Mitarbeiter (Baker et al. 1997) untersuchten bei gesunden Probanden den Zusammenhang von positiver, neutraler und negativer Stimmung, kognitiver Flexibilität (Wortflüssigkeit) und Stoffwechseleränderungen in neuronalen Systemen (mit Hilfe der Positronenemissionstomographie PET). Es zeigte sich, dass die Interaktion von Aufgabenbearbeitung und induzierter aktueller Stimmung signifikant wurde. Sowohl bei positiver als auch bei negativer Stimmung konnten gegenüber der neutralen Bedingung Durchblutungs- und Stoffwechseleränderungen festgestellt werden. Bei negativer Stimmung waren die Areale im linken präfrontalen Kortex, im anterioren Cingulum und im Thalamus weniger durchblutet. Beblo (2004) sieht in diesen und weiteren Befunden (► 8.19) die Basis für neuropsychologische Defizite bei affektiven Störungen.

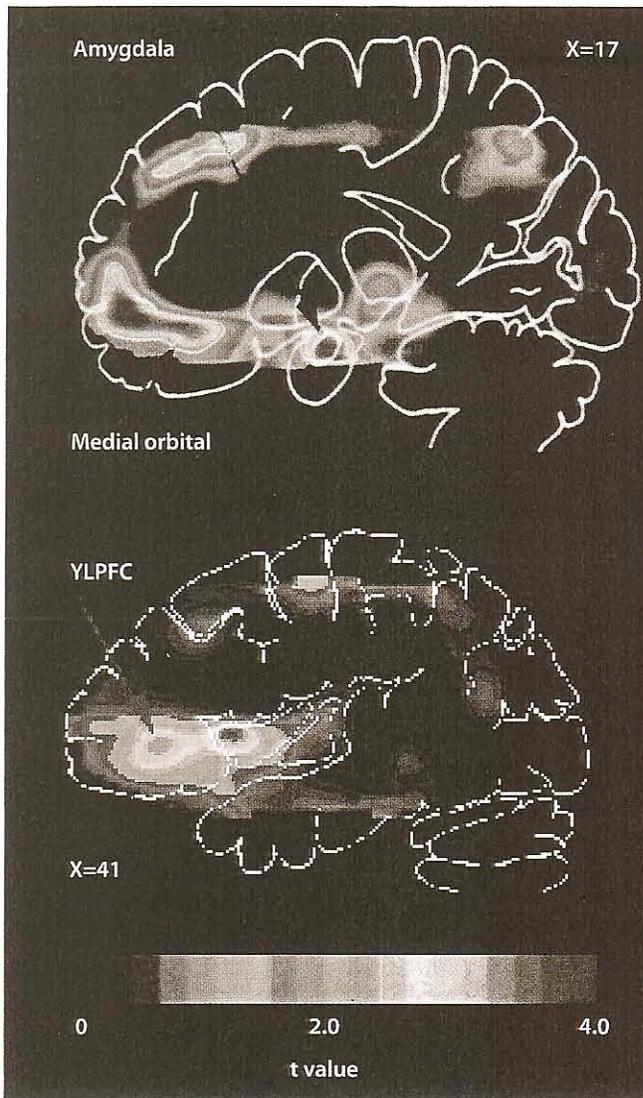
## 8.19 Neuroanatomie

Depressive und gesunde Vergleichspersonen weisen in der Regel vergleichbare Gesamthirnvolumina auf (Hoge et al. 1999). **Strukturelle Veränderungen** bei affektiven Störungen wurden berichtet (Andreasen 1997; Wang u. Ketter 2005) für

- erweiterte Seitenventrikel,
- erweiterte kortikale Sulci,
- erweiterte III. Ventrikel,
- vermehrte subkortikale Hyperintensität,
- frontale (präfrontale) Volumenabnahme,
- zerebelläre Volumenabnahme.

In einer kritischen Übersicht kommen Bearden et al. (2001) sowie Wang und Ketter (2005) zu dem Schluss, dass die Befundlage für diese Veränderungen nicht eindeutig und z.T. widersprüchlich ist, die Befunde oft von unbekannter Reliabilität und v.a. selten spezifisch sind. Ferner stehen die Befunde in unklarem Bezug zur möglichen Ätiologie affektiver Störungen. Es fehlen insbesondere Modellvorstellungen (Theorien), wie Abweichungen einzuordnen und zu interpretieren sind.

Vier Hirnregionen (■ Abb. 8.15) wurden besonders intensiv im Hinblick auf ihre Beteiligung an affektiven Störungen untersucht und in ersten Versuchen zu einem theo-



■ **Abb. 8.15.** Bei affektiven Erkrankungen zeigt die Positronenemissionstomographie eine veränderte Perfusion bzw. einen veränderten Glukosemetabolismus im dorsalen und orbitofrontalen Präfrontalkortex, im Gyrus cinguli und im Mandelkern (Drevets et al. 1997). Nach Abklingen der Symptomatik sind Veränderungen weitgehend reversibel. (Aus Schneider u. Fink 2006)

**retischen Modell** integriert (Mayberg 1997; Soares u. Mann 1997; Drevets 1998, 2000, 2001; Davidson et al. 2002a):

1. der präfrontale Kortex (PFC),
2. der anteriore zinguläre Kortex (ACC),
3. der Hippocampus,
4. die Amygdala.

### 8.19.1 Präfrontaler Kortex

Der präfrontale Kortex (PFC) ist an den Prozessen beteiligt, die unsere Persönlichkeit ausmachen. Dazu gehören Werthaltungen, Ziele und das Verhalten steuernde Prinzipien. Es kann als gesichert gelten, dass beiden Hälften des PFC unterschiedliche Funktion zukommt:

- Die **linke** Seite des PFC beherbergt positive Ziele, aufsuchendes Verhalten und positive Emotionen.

- Die **rechte** Seite des PFC repräsentiert Vermeidung, negative Ziele und Emotionen.

Diese Lateralisierung ist bereits beim Kleinkind nachweisbar und gehört im Erwachsenenalter zu den stabilen Persönlichkeitsmerkmalen (Davidson 2000; Miller u. Cohen 2001). Menschen unterscheiden sich im Ausmaß, in dem sie habituell schneller bzw. stärker linkshemisphärisch oder rechthemisphärisch aktiviert sind. Entsprechend erleben sie dispositionell eher positive bzw. eher negative Emotionen, und es lassen sich situativ eher negative bzw. positive Gefühle auslösen. Es scheint so, als ob der rechte PFC generell reagibler sei.

Man kann nun zeigen, dass bei depressiven Menschen der linke PFC (absolut und relativ) **unteraktiviert** ist (Debenner et al. 2000; Brody et al. 2001; Nolan et al. 2002). Dies korrespondiert mit einem Mangel an positiven Gefühlen und einer wenig aktivierten zielführenden, aktiven Handlungsbereitschaft (Antrieb). Depressive haben Schwierigkeiten, ihre automatisierten negativen Emotionen, Grübeleien und Vermeidungstendenzen zu überwinden und an deren Stelle aktives Verhalten zu setzen. Das Erleben von Angst, das oft mit Depression einhergeht, ist ebenfalls rechtshemisphärisch im PFC, wenngleich eher posterior verortet. Personen mit stärkerer bzw. ausgedehnter (habituellem) Aktivierung des rechten PFC könnten somit Kandidaten für vermehrte Komorbidität zwischen Angst und Depression, in jedem Fall negativer Affektivität, darstellen.

Weitere Teile des PFC (orbitale und ventrale Teilstrukturen) sind am Erleben von Belohnung bzw. Bestrafung beteiligt. Neurone des rechten ventralen PFC feuern insbesondere bei aversiven Stimuli und bei Strafreizen (Kawasaki et al. 2001), während die linke (mediale) Region des PFC für belohnende Reize ausgelegt ist (O'Doherty et al. 2001). Dysphorische im Vergleich zu nichtdysphorischen Studenten reagierten hirnhysiologisch (PFC) nur auf Bestrafung, nicht jedoch auf Belohnung. Dieser Unterschied verschwand nach Abklingen der dysphorischen Symptomatik. Dies konnte auch für erfolgreich mit Antidepressiva behandelte Patienten gezeigt werden, indem im Zustand der Remission der linke dorsolaterale PFC wieder reagierte (Kennedy et al. 2000; Davidson et al. 2002). Personen mit einer starken habituellen Überaktivierung des rechten PFC sprechen schlechter auf Antidepressiva (SSRI) an (Bruder et al. 2001).

In verschiedenen Studien konnte gezeigt werden (Drevets et al. 1997; Öngyr et al. 1998;), dass die präfrontale Hypoaktivität mit einer **Volumenreduktion** (große Neurone, Gliazellen) des PFC einhergeht. Dabei war die Atrophie bei den Personen besonders ausgeprägt, in deren Familie weitere depressive Erkrankungen vorlagen. Rajkowska (2000) vermutet, diese Atrophie sei eher durch Nichtbenutzung als durch Zellverlust bedingt, was die Perspektive für eine Regeneration durch Therapie eröffnet. Bei Fa-

milien mit bipolaren Störungen konnte eine Volumenreduktion des PFC bereits bei den Kindern aus diesen Familien (Chang et al. 2004) bzw. bei Kindern mit einer bipolaren affektiven Störung (Dickstein et al. 2005) nachgewiesen werden.

Die berichteten und viele weitere publizierte Befunde sind bislang allesamt korrelativer Natur. Es muss noch offen bleiben, ob eine verringerte Aktivität bzw. ein verringertes Volumen des PFC eine Diathese für die Depressionsgenese darstellt oder eine Folge des depressiven Krankheitsgeschehens im Sinne z.B. der Nichtbenutzung ist. Denkbar ist auch, dass beide Prozesse zutreffen und dass es, je nach individueller (genetischer bzw. lebensgeschichtlich bedingter) Ausstattung, mehr oder weniger Belastungen (Auslöser) braucht, um diese strukturellen und funktionellen Veränderungen im PFC zu bewirken und darüber zur Entstehung einer affektiven Erkrankung beizutragen.

### 8.19.2 Anteriores Cingulum

Der anteriore zinguläre Kortex (ACC) integriert viszerale, affektive und im Fokus der Aufmerksamkeit liegende sensorische sowie kognitive Vorgänge. Der ACC trägt damit bei

- ☞ zur Anpassung,
- ☞ zur Selbstregulation,
- ☞ zur selektiven Aufmerksamkeit,
- ☞ zum emotionalen Erleben und
- ☞ zum sozialen Verhalten

(Davidson et al. 2002a). Der ACC kann in mehrere Regionen unterteilt (☑ Abb. 8.16) werden und wurde bereits früh als wichtige Struktur für depressive Störungen erkannt (Mayberg 1997; Blumberg et al. 2000).

Die **affektive und vegetative Region** (rostral und ventral gelegen, u.a. die Brodmann-Areale BA24, BA25, BA32, BA33) unterhält enge Verbindungen zum limbischen System, zur Amygdala, zum Nucleus accumbens, zum Hirnstamm, zur vorderen Insula und damit zum autonomen Nervensystem, zum endokrinen System und zur Regulation von Emotionsausdruck bzw. sozialen Verhaltensweisen.

Es liegen zahlreiche experimentelle Studien zur gezielten Aktivierung des ACC vor (Davidson et al. 2002a), die konsistent die Zuständigkeit der affektiven Region des ACC für die Beurteilung und Bewertung von Handlungen, von inneren Zuständen, von Belohnung bzw. Bestrafung sowie bei Misserfolgen zeigen. Aufgrund der engen Verbindung mit dem lateralen Hypothalamus wird das subgenuale Areal (BA25) als die wichtigste Region zur Steuerung autonomer Funktionen betrachtet. Es hat bei chronischen, vegetativ dominierten depressiven Störungen offensichtlich eine hohe Relevanz (Mayberg et al. 2005).

Die **kognitive Region** (dorsal gelegen) steht in engem Austausch mit dem dorsolateralen PFC, dem motorischen

Kortex und damit den Exekutivfunktionen und der Regulation aufmerksamkeitsfordernder Prozesse der Informationsverarbeitung. Durch die enge Verbindung zum dorsolateralen PFC ist der ACC an der Handlungssteuerung (Aufrechterhaltung), der Abschirmung gegenüber konkurrierenden Handlungen, der Hemmung alternativer bzw. inkompatibler Reaktionen beteiligt und trägt somit zum Belohnungsaufschub bei. Die dorsale Region des ACC ist im depressiven Zustand »deaktiviert« (Beauregard et al. 1998).

Der ACC ist insgesamt immer beteiligt bei Konfrontation mit kognitiv bzw. motivational uneindeutigen, konflikthaften, mehrdeutigen Anforderungen, wenn Entscheidungen zu treffen sind, wenn ein Risiko einzugehen ist bzw. Ungewissheit zu ertragen (Binder u. Iskanlar 2000; MacDonald et al. 2000; Critchley et al. 2001). Immer dann wird der ACC besonders aktiviert, wenn Inkonsistenzen zwischen gleichzeitig ablaufenden Prozessen auftreten. Der ACC sorgt dafür, dass Verarbeitungsressourcen (neuronale Strukturen und Funktionskreise, Arbeitsgedächtnis, PFC) bereitgestellt werden.

Bei Depressiven ist der ACC notorisch **unteraktiviert** (Drevets et al. 1997), was sich nach Remission offensichtlich wieder erholt (Buchsbaum et al. 1997; Mayberg et al. 1999; Brody et al. 2001; Goldapple et al. 2004). Bezogen auf zahlreiche Befunde der funktionellen Bildgebung ergibt sich, dass Dysfunktionen der Subregionen des ACC mit verschiedensten psychischen Störungen korrespondieren (Pizzagalli et al. 2001):

- ☞ Hypoaktivität im dorsalen ACC führt zur Beeinträchtigung der Aufmerksamkeit und der Exekutivfunktionen.
- ☞ Hypoaktivität im ventralen ACC führt zur Beeinträchtigung des affektiven Erlebens (z.B. Anhedonie), des Antriebs, der Entscheidungssicherheit, der Bewältigungsfähigkeiten.
- ☞ Hyperaktivität im ventralen ACC führt zu gesteigertem Arousal, Furcht, Angst, kognitiven und affektiven Stereotypen.
- ☞ Hyperaktivität im rostralen ACC führt zu erhöhter Sensivität für affektive Konflikte bzw. Widersprüche zwischen eigenem Befinden und erforderlichem Verhalten in einer bestimmten Situation.

In manischen Episoden (bei bipolaren affektiven Störungen) wurde eine erhöhte Aktivität des ACC (links) und des Nucleus caudatus (links) gefunden (Blumberg et al. 2000, 2003), was auf eine Dysfunktion in Strukturen des präfrontalen und subkortikalen neuronalen Systems hinweist.

- 📌 Der ACC wird in Verbindung mit dem PFC zu einer zentralen Struktur, deren genaue Funktionen, v.a. das Zusammenspiel der verschiedenen Teilsysteme, noch nicht vollständig geklärt ist. Depressive reagieren aufgrund des be-