

## 11. Trauma und Depression

### 11.1 Einleitung

Das Erleben eines traumatischen Ereignisses konfrontiert Menschen *per definitionem* mit einer Situation, deren objektive Charakteristik ihre subjektiven Bewältigungsmöglichkeiten überschreitet und die mit einem intensiven Gefühl von Hilflosigkeit, Ohnmacht und Entsetzen einhergeht. Oftmals führen Traumata zu einer erheblichen Erschütterung des Selbst- und auch des Weltbildes und hinterlassen substanzielle Beeinträchtigungen, die die weitere Lebensgestaltung überschatten. Der Zusammenhang zwischen dem Erleben eines Traumas und dem Auftreten einer Posttraumatischen Belastungsstörung (PTBS) ist gut belegt, allerdings entwickeln nur 15 bis 50 % der Traumatisierten tatsächlich eine PTBS. Im therapeutischen Kontext leiden Traumatisierte häufig unter anderen sichtbaren Folgen und Beschwerden wie z.B. affektiven Störungen, Angsterkrankungen oder Substanzabhängigkeiten. Aus dem breiten Spektrum psychischer Erkrankungen ist die PTBS somit nur eines der möglichen Störungsbilder, die infolge von Traumata entstehen können. Insbesondere depressive Störungen (Major Depressive Disorder, MDD) und Angststö-

rungen stellen die häufigsten komorbiden Störungen dar, die allerdings auch unabhängig von einer PTBS nach einem Trauma auftreten können.

Welche spezifischen Faktoren ein Individuum prädisponieren, nach einer Traumatisierung ausschließlich an einer PTBS, an einer Depression oder komorbid an beiden psychischen Störungen zu erkranken, ist eine wesentliche, bisher noch nicht vollständig beantwortete Fragestellung. Aktuelle Forschungsbemühungen fokussieren zur Beantwortung dieser Frage auf entwicklungspsychopathologische Aspekte und postulieren, dass es u. a. von der neurobiologischen Gehirnentwicklung abhängt, welche Art der Störung das Trauma hervorruft. Möglicherweise können zugleich jüngste Forschungsansätze, die die genetische Prädisposition eines Individuums und deren Interaktion mit Umweltfaktoren untersuchen, einen detaillierten Aufschluss bezüglich dieser Problematik geben. Erste Ergebnisse deuten darauf hin, dass genetische Polymorphismen hierbei wahrscheinlich von erheblicher Relevanz sind, da sie vermutlich in der Wechselwirkung mit Traumata das spezifische Erkrankungsrisiko eines Individuums moderieren.



## 11.2 Depressive Störungen: Prävalenz, Symptomatik und Ätiologie

Depressive Störungen gehören zu den häufigsten Erkrankungen der westlichen Welt und stellen laut einer Schätzung der Weltgesundheitsorganisation nach dem Myokardinfarkt weltweit die zweithäufigste Ursache für Funktionseinschränkungen und Mortalität dar. Exakte Zahlen zur Prävalenz depressiver Erkrankungen hängen von Stichproben und Diagnosekriterien ab, wobei davon ausgegangen wird, dass die Punktprävalenz in Deutschland zwischen 5 und 10 % beträgt und damit ca. 4 Millionen Menschen der deutschen Bevölkerung aktuell an einer behandlungsbedürftigen Depression leiden. Im Laufe ihrer gesamten Lebensspanne leiden schätzungsweise zwischen 14 und 20 % (8 bis 12 % der Männer, 10 bis 25 % der Frauen) an einer depressiven Episode. Jüngste Studien deuten auf eine Tendenz zur Zunahme depressiver Erkrankungen, insbesondere in jüngeren Altersgruppen hin, wobei allerdings berücksichtigt werden muss, dass neben dem realen Anstieg der Prävalenzraten auch verbesserte diagnostische Verfahren entwickelt worden sind. Neben der Manie und der Bipolaren Störung gehören depressive Episoden zu den affektiven Erkrankungen, bei denen eine pathologische Veränderung der Stimmungslage gemeinsam mit einem Wechsel des Aktivitätsniveaus im Vordergrund steht. Eine gedrückte Stimmung, Erschöpfung und Ermüdbarkeit sowie Interessenverlust gehören zu den Kernsymptomen einer depressiven Episode und werden häufig von einer Verminderung des Antriebs, kognitiven Einschränkungen und somatischen Beschwerden begleitet (Tab. 1).

Tab. 1: ICD-10-Kriterien einer depressiven Episode

Mindestens zwei der folgenden drei Hauptsymptome über mindestens zwei Wochen:

- depressive Stimmung
- Verlust von Interesse oder Freude
- erhöhte Ermüdbarkeit

sowie bei leichten Episoden mindestens zwei, bei mittelschweren mindestens drei und bei schweren Episoden mindestens vier der folgenden Zusatzsymptome:

- verminderte Konzentration und Aufmerksamkeit
- vermindertes Selbstwertgefühl und Selbstvertrauen
- Schuldgefühle und Gefühl von Wertlosigkeit
- negative und pessimistische Zukunftsperspektive
- Suizidgedanken oder erfolgte Selbstverletzungen oder Suizidhandlungen
- Schlafstörungen
- verminderter Appetit

Angesichts der Heterogenität der ätiopathologischen Befunde wird eine multifaktorielle Ätiopathogenese angenommen, bei der genetische, biologische und psychosoziale Faktoren interagieren (Abb. 1, S. 316). In der derzeitigen Modellvorstellung zur multifaktoriellen Pathogenese der Depression nach dem Vulnerabilitäts-Stress-Coping-Modell kommt dem Erleben eines traumatischen Ereignisses als relevanter Risikofaktor eine wesentliche Bedeutung zu.

## 11.3 Die Assoziation zwischen Trauma, PTBS und MDD

Epidemiologische Studien konnten nachweisen, dass das Erleben von Traumatisierungen – mit oder auch ohne evozierte PTBS – mit einem deutlich erhöhten Risiko für komorbide psychische Erkrankungen einhergeht. Zwischen 50 und 98 % der nach einem Trauma an einer PTBS Erkrankten erfüllen über die PTBS-Diagnose hinaus die Kriterien für mindestens eine weitere Achse-I-Störung, wobei depressive Störungen



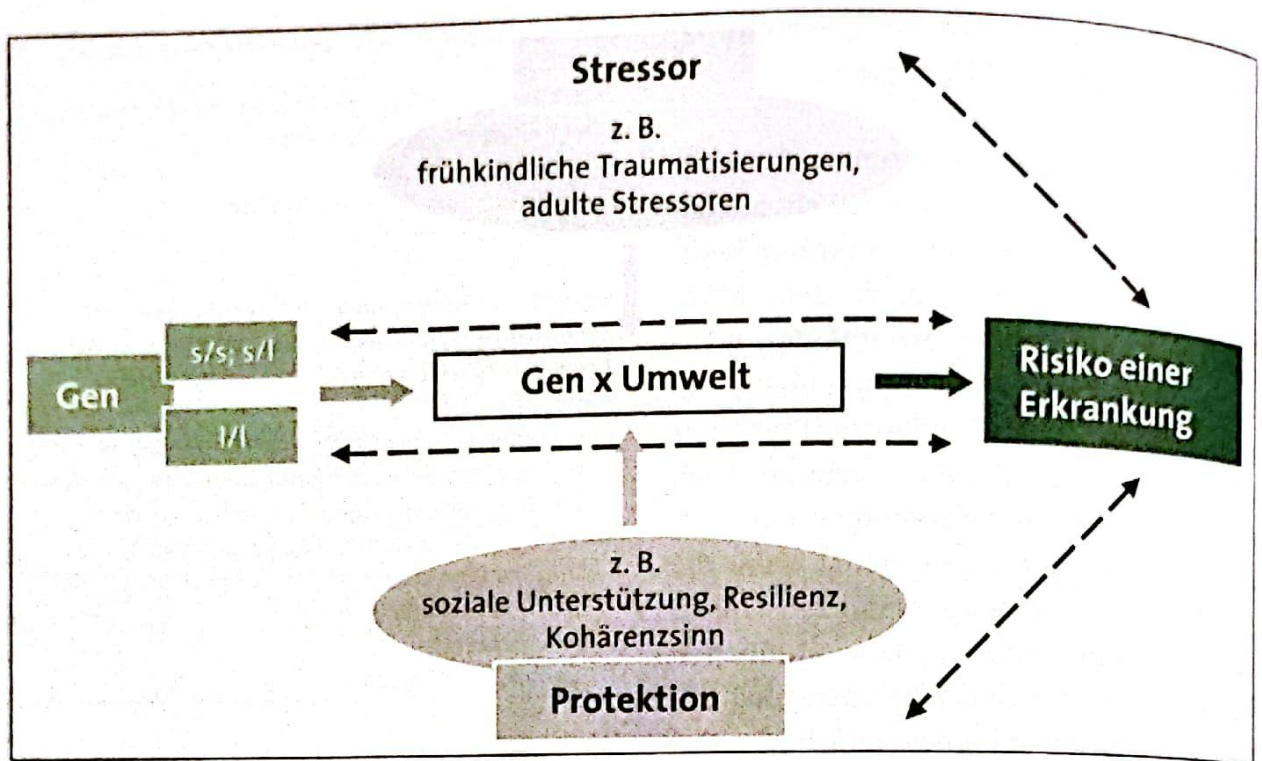


Abb. 1: Modell der Gen-Umwelt-Interaktion

mit einer Prävalenz zwischen 26 und 48 % unter den PTBS-Erkrankten zu den am häufigsten auftretenden komorbiden Störungen gehören.

Die hohen Komorbiditätsraten sollten allerdings mit Vorsicht interpretiert werden. Aufgrund einer möglichen Symptomüberlappung zwischen PTBS und MDD (Schlafstörungen, Konzentrationsstörungen etc.) und der gerade noch in älteren Studien eingesetzten, wenig sensitiven Erhebungsinstrumente und Diagnosekriterien könnte die beschriebene hohe Komorbidität zum einen auf einen methodischen Artefakt im Sinne einer falsch-positiven Diagnosestellung zurückzuführen sein. Zum anderen bleibt zu berücksichtigen, dass es sich bei der Mehrzahl der in den Studien erfassten Daten um retrospektive Angaben handelt, die womöglich Erinnerungsfehlern und -verzerrungen, sogenannten Recall Biases, unterliegen.

### 11.3.1 PTBS und MDD: Traumafolgestörungen gleichen oder distinkten Ursprungs?

Bezüglich der Frage, ob es sich bei PTBS und MDD um voneinander distinkte Folgeerscheinungen handelt oder ob beiden Störungen eine gemeinsame Vulnerabilität zugrunde liegt, werden in der Literatur verschiedene mögliche Modelle kontrovers diskutiert.

Breslau et al. (2000) untersuchten anhand sowohl retrospektiver als auch prospektiver epidemiologischer Daten, inwiefern durch traumatische Ereignisse – über die PTBS-induzierende Wirkung hinaus – das Risiko für eine depressive Erkrankung ansteigt. Ihre Ergebnisse zeigen, dass bei Traumatisierten, die eine PTBS entwickelten, das Risiko für eine depressive Störung um ein Vielfaches erhöht war. Allerdings zeichnete sich der Befund eines erhöhten Depressionsrisikos unter den Traumatisierten ohne



evozierte PTBS nicht ab. Als Schlussfolgerung postulieren Breslau et al. für beide nach einem Trauma mögliche Erkrankungen eine gemeinsame Diathese. Hiermit im Einklang stehen die Untersuchungsergebnisse von O'Donnell, Creamer und Pattison (2004), nach denen eine komorbid auftretende PTBS und Depression sowie eine nach dem Trauma zeitlich verzögert einsetzende MDD einem einzelnen übergeordneten Konstrukt von traumatischem Stress zugeschrieben werden. Lediglich die reine depressive Störung, die ohne zeitliche Verzögerung nach einem Trauma auftritt, ist ihrer Ansicht nach konzeptuell davon abzugrenzen. Für die Annahme einer gemeinsamen Vulnerabilität beider Störungen würden ebenfalls die Befunde zu verschiedenen Risikofaktoren wie z. B. familiäre Depressionshäufung, erlebter Missbrauch im Kindesalter oder weibliches Geschlecht sprechen, die Prädiktoren sowohl für die Ausprägung einer PTBS als auch einer Depression darstellen.

Abweichend davon argumentieren u. a. Blanchard et al. (1998) vor dem Hintergrund ihrer Forschungsbemühungen, dass die infolge von Traumatisierungen auftretende PTBS und/oder MDD als distinkte Störungsbilder konzeptualisiert werden sollten. Zwar sind beide Störungen aufgrund ihrer hohen Symptomüberlappung miteinander korreliert, allerdings können beide als unabhängige Folgen eines Traumas entstehen. Einhergehend mit weiteren Ergebnissen, wonach beide Erkrankungen nach einem Trauma nicht zwingend in chronologischer Reihenfolge – mit einer PTBS als primärer und der MDD als sekundärer Störung – auftreten, befürworten sie die Hypothese einer differenziellen Prädisposition beider Traumafolgestörungen.

### 11.3.2 Prädisponierende Faktoren traumaassoziierter Störungen

Während sich einige Untersuchungen den Prävalenz- und Komorbiditätsraten von PTBS und MDD und deren konzeptueller Einordnung zuwenden, greifen andere Studien die Frage nach spezifischen Faktoren auf, die ein Individuum prädisponieren, nach einem Trauma entweder an einer PTBS, einer MDD oder komorbid an beiden Störungsbildern zu erkranken. Ganz allgemein gehen Green et al. (1989) aufgrund von Untersuchungsergebnissen an Vietnamveteranen davon aus, dass die Natur des Stressors bzw. des Traumas darüber entscheidet, welche psychische Erkrankung komorbid zu einer PTBS entsteht.

Zudem lassen einige Befunde vermuten, dass die Charakteristik möglicher, vor dem Trauma vorliegender psychopathologischer Auffälligkeiten ein relevanter Prädiktor ist, aufgrund dessen sich die nach einer Traumatisierung auftretende Psychopathologie signifikant mit einer Sensitivität von 72 % und einer Spezifität von 90 % vorhersagen lässt (Smith et al., 1990). Die Chronologie in der Abfolge von Traumatisierung und Depression könnte daher bedeutsam sein und sich wechselseitig beeinflussen: Ist ein Individuum schon einmal an einer depressiven Störung erkrankt, steigt zum einen sein Risiko für das Erleben traumatischer Ereignisse, und zum anderen erhöht sich depressionsbedingt seine Anfälligkeit für den PTBS-induzierenden Effekt eines Traumas (Breslau et al., 1997).

Anhand der Daten einer Hochrisiko-Gruppe australischer Feuerwehrmänner konnte von McFarlane und Papay (1992) belegt werden, dass das Vorliegen zusätzlicher traumaunabhängiger psychosozialer Stres-



soren sowohl vor als auch nach einem Trauma mit darüber entscheidet, ob es zur Entstehung einer reinen PTBS oder zur zusätzlichen Ausprägung einer Depression kommt.

### 11.3.3 Entwicklungspsychopathologische Konzepte

Weitere Studien deuten darauf hin, dass – neben den bereits erläuterten Risikofaktoren – das Alter, in dem die Traumatisierung erfolgt, ein ätiologischer Prädiktor für die Prävalenz und die Schwere der PTBS ist. In Anlehnung an Green et al. (1991), die in einer jüngeren Altersgruppe – verglichen mit der PTBS-Schwere bei Adoleszenten – eine geringere PTBS-Schwere fanden, konnten auch Maercker und seine Kollegen (2004) in einer aktuellen Studie zeigen, dass das Alter zum Zeitpunkt der Traumatisierung und die damit zusammenhängende neurobiologische Hirnentwicklung eine differenzielle Wirkung auf den späteren Störungscharakter haben.

Nach ihren Ausführungen hat sich die bisherige Forschung vordergründig auf zwei Schwerpunkte beschränkt: Es existieren entweder Studien, die sich nur auf die Ätiologie depressiver Erkrankungen in Abhängigkeit von Traumatisierungen im Kindes- und Jugendalter beziehen, oder Studien, die ausschließlich die Entstehung einer PTBS nach einer Traumatisierung fokussieren. Jedoch nur wenige Untersuchungen befassen sich mit dem reinen depressiogenen Effekt adulter Traumata.

Ausgehend von dieser Studienlage wird von Maercker und Kollegen ein alters- bzw. entwicklungsbedingter Ansatz psychopathologischer Erscheinungen postuliert. Die Entstehung einer PTBS erfordert eine gewisse neurobiologische Reifung der Gedächtnis-

prozesse und der Modulation von Emotionen und Arousal. Insbesondere das Erleben von Intrusionen setzt die Aufnahme, Verarbeitung und Analyse verschiedenster sensorischer Informationen mit kinästhetischer und somatischer Erfassung voraus, was wiederum auf frontokortikaler Dominanz basiert. Eine derartige Entwicklung wird allerdings nicht vor der Adoleszenz angelegt, so dass Maercker et al. (2004) davon ausgehen, dass es eine altersabhängige Differenzierung in der Vulnerabilität traumaassoziiertter Störungen gibt. Ihre Daten aus einer Stichprobe von 1966 jungen Frauen bestätigen und erweitern den Befund von Green et al.: Tritt ein Trauma im Kindesalter auf, so ist das Risiko für eine MDD, nicht aber für eine PTBS signifikant erhöht. Aktuelle Forschungstrends, die der Frage nachgehen, inwieweit Traumata die Expression von Genen (z. B. über Genmethylierung) und somit die Integrität neuronaler Netze und Strukturen verändern, können plausibel an diesem vorgeschlagenen Konzept ansetzen und es essenziell hinsichtlich neurobiologischer und neurochemischer Aspekte erweitern.

### 11.4 Veränderungen in der Stressreaktivität infolge früher Traumatisierungen

Aus epidemiologischen Studien geht hervor, dass mit Traumata ein erhöhtes Risiko verbunden ist, im Erwachsenenalter an einer depressiven Störung zu leiden, insbesondere dann, wenn sie in frühen Lebensabschnitten auftreten. Oft wird beschrieben, dass eine Depression im Zusammenhang mit dem Erleben von akutem Stress auftritt, und zahlreiche Befunde konnten mehrheitlich zeigen, dass depressive Erkrankungen häufig nach belastenden Lebensereignissen



aufzutreten. Doch scheinbar ist es nicht der Stress *per se*, der die Pathogenese der depressiven Symptomatik bedingt, vielmehr geht man heute davon aus, dass Traumatisierungen im Kindes- und Jugendalter die Sensitivität gegenüber Stress und Belastung in späteren Lebensphasen erhöhen.

Auf der Suche nach einer Erklärung dafür haben viele Studien multiple neuroendokrine, neurochemische und neuroanatomische Veränderungen bei depressiven Patienten gefunden, die von frühen Traumatisierungen wie Missbrauch oder Vernachlässigung berichteten. Diese Veränderungen betreffen vor allem neuronale Verschaltungen und periphere Kreisläufe, die entscheidend in die Regulation von Stress und die Modulation von Emotionen involviert sind. Während sensibler Phasen der Gehirnentwicklung im Kindes- und Jugendalter scheinen wichtige Gehirnregionen besonders sensitiv gegenüber aversiven Erfahrungen zu sein, so dass Traumata verschiedene Gehirnregionen und neuronale Prozesse zum Teil irreversibel prägen, was dann zu einer erhöhten Reaktivität auf Stress und belastende Lebensereignisse führt und zu Veränderungen in der emotionalen Verarbeitung beiträgt.

#### 11.4.1 Neuroendokrine und neurodegenerative Folgen

Die bisher am besten erforschte psychoneuroendokrine Folge von Stress und Traumatisierung ist eine chronisch veränderte Funktionsweise der Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-Achse (HHNA). Während der Stress-Exposition wird aus dem paraventriculären Kern (PVN) des Hypothalamus das Corticotropinreleasing-Hormon (CRH) freigesetzt, was wiederum die Aus-

schüttung von Adrenocorticotropin (ACTH) aus dem Hypophysenvorderlappen stimuliert. Das in die Blutbahn ausgeschüttete ACTH wirkt auf die Nebennierenrinde ein und führt hier zur Synthese und Freisetzung von Glukokortikoiden. Das bekannteste Glukokortikoid ist Kortisol, das sich auf den gesamten Metabolismus auswirkt und vielfältige behaviorale Reaktionen hervorruft, um dem Organismus eine optimale Adaptation an Belastung zu ermöglichen. Verschiedene neuronale Rückkopplungsschleifen modulieren über zwei Arten von Steroidrezeptoren – hochaffine Mineralokortikoidrezeptoren im Hippocampus und niedrigaffine, im zentralen Nervensystem weitverbreitete Glukokortikoidrezeptoren – die Aktivität der HHNA-Achse. Während der Hippocampus und der präfrontale Kortex die Aktivität der HHNA-Achse inhibieren, wird sie von der Amygdala und monoaminergen Bahnen aus dem Hirnstamm stimuliert. Bei gesunden Menschen reguliert das freigesetzte Kortisol eigenständig über negative Feedbackmechanismen die Aktivität der HHNA-Achse und verhindert durch seine inhibierende Wirkung auf Neuronen im Hippocampus und präfrontalen Kortex ein Überschießen der Stressantwort.

Sowohl bei Patienten mit einer PTBS als auch bei solchen mit einer MDD findet man stattdessen eine Dysregulation der HHNA-Achse, die sich bei beiden Störungen jedoch durch unterschiedliche Merkmale charakterisieren lässt. Die vordergründigste psychoneuroendokrine Auffälligkeit depressiver Patienten ist der Hyperkortisolismus, d. h. eine chronische Überaktivität der HHNA-Achse und eine damit einhergehende dysregulierte Stressantwort. Neben der Hyperaktivität von CRH-Neuronen konnten bei depressiven Patienten weiterhin eine veränderte



Aktivität von CRH am CRH-Rezeptor 1 in extrahypothalamischen Regionen, eine erhöhte CRH-Konzentration in der Cerebrospinalflüssigkeit und eine veränderte CRHR1-Messenger-RNA gefunden werden.

Eine langanhaltende Kortisolfreisetzung übt eine toxische Wirkung auf hippocampale Neuronen aus und verursacht einen Verlust ihrer apikalen Dendriten und ihrer dendritischen Verästelung, so dass chronischer Stress zudem vermutlich hirnstrukturelle Veränderungen induziert. BDNF (brain-derived neurotrophic Factor), ein neurotropher Faktor, der maßgebend in die neuronale Zellentwicklung und -differenzierung involviert ist, schützt bei Gesunden neuronale Zellstrukturen, z.B. im Hippocampus und präfrontalen Kortex, vor der schädigenden Wirkung von Stress. Durch frühe Traumata kann sich indes über Methylierungsprozesse die BDNF-Genexpression verändern, was in der Konsequenz zu einer verringerten BDNF-Aktivität und einer damit assoziierten Beeinträchtigung der Neurogenese führt. Sowohl bei Patienten mit einer PTBS als auch bei solchen mit einer MDD konnte eine möglicherweise dadurch mitbedingte Atrophie des Hippocampusvolumens gefunden werden. Einhergehend mit dem toxischen Kortisoleffekt begrenzt die mangelnde Genese hippocampaler Neuronen die inhibitorische Kontrolle der HHNA-Achsen-Aktivität.

Zusammenfassend scheint eine infolge früher Traumata persistierende Störung oder Schädigung der neurochemischen Stressverarbeitung zu neuroanatomischen Veränderungen zu führen, die gemeinsam die biologische Grundlage einer erhöhten erworbenen Vulnerabilität gegenüber Stress im Erwachsenenalter darstellen.

## 11.5 Genetik und Gen-Umwelt-Interaktion depressiver Störungen

Neben den beschriebenen neuroendokrinen Prozessen und neurodegenerativen Veränderungen wird die biologische Vulnerabilität eines Individuums überdies von genetischen Faktoren mitbestimmt, die einen erheblichen Anteil an der Varianz bei der Entstehung psychischer Erkrankungen erklären. Mit Hilfe von Familien-, Zwillings- und Adoptionsstudien konnte die familiäre Häufung des Auftretens depressiver Erkrankungen auf breiter Basis belegt werden: Im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung haben Verwandte depressiver Patienten ein etwa drei- bis fünffach erhöhtes Risiko, selbst an einer Depression zu erkranken. Die Heritabilität depressiver Erkrankungen wird auf 35 bis 40 % geschätzt, wobei noch nicht vollständig erfasst werden konnte, welche Gene zu diesem Risiko beitragen.

Bisher ist es kaum gelungen, direkte Geneffekte bei der Entstehung einer MDD nachzuweisen. Neuere Studien untersuchen gezielt die Wechselwirkung zwischen genetischer Prädisposition und belastenden Lebensereignissen oder Traumatisierungen und verfolgen die Hypothese, dass in Abhängigkeit von speziellen Genotypen das Risiko für Krankheitsprozesse signifikant variiert.

Bei der Analyse von Gen-Umwelt-Interaktionen bei depressiven Störungen konzentriert man sich bevorzugt auf das serotonerge System. Einer der wesentlichen Indikatoren für die Bedeutung dieses Systems ist die Wirksamkeit der selektiven Serotonin-Wiederaufnahmehemmer (SSRI) in der Pharmakotherapie depressiver Patienten. Inzwischen ist es gelungen, Kandidatengene zu identifizieren, die über eine derarti-



ge Gen-Umwelt-Interaktion die Entstehung einer depressiven Symptomatik moderieren. Ein vielfach untersuchtes Kandidatengen für eine solche Gen-Umwelt-Interaktion ist das auf dem Chromosom 17q befindliche Serotonintransportergen (SLC6A4). Ein Polymorphismus in der Promotorregion des Serotonintransportergens (5-HTTLPR) beeinflusst maßgebend seine Transkriptionsaktivität, was eine veränderte Funktionalität des Serotoninsystems bedingt. Der 5-HTTLPR-Polymorphismus besteht in einer durch Deletion verursachten Längenvariation von 44 Basenpaaren, so dass genotypisch zwischen zwei Allel-Varianten, einem s- bzw. short-Allel und einem l- bzw. long-Allel, unterschieden werden kann.

Erstmals wurde die Interaktion zwischen 5-HTTLPR-Polymorphismus und Umweltbelastungen von Caspi et al. (2003) empirisch bestätigt, und auch in weiteren Untersuchungen konnte eine erhöhte depressive Symptombelastung durch diese Interaktion nachgewiesen werden (Grabe et al., 2005, 2010). Zwar beziehen sich die bestehenden Forschungsarbeiten zu der beschriebenen Gen-Umwelt-Interaktion überwiegend auf belastende, stressinduzierende Lebensereignisse des Erwachsenenalters, allerdings konnten einige Studien diesen genetisch modulierten depressiogenen Effekt ebenso für kindliche (Kaufman et al., 2004) wie auch adulte Traumata (Grabe et al., 2009) nachweisen.

Da in einer Vielzahl von Studien die Assoziation zwischen einer Dysregulation der HHNA-Achse und einer MDD belegt werden konnte, ist es nicht verwunderlich, dass auch hier nach Kandidatengen gesucht wurde, die die physiologische Reaktion auf Stress moderieren. Das CRH-Rezeptor1-Gen (Corticotropin-releasing Hormon Re-

zeptor 1, CRHR1) ist ein solches Kandidatengen, das je nach Ausprägung eine differenzielle Stressantwort bewirkt. Der CRHR1 ist ein G-Protein-gekoppelter Rezeptor, der in frontalen kortikalen Arealen, im Frontalhirn, Gehirnstamm, Cerebellum, in der Amygdala und der anterioren Hypophyse lokalisiert ist und nach der Bindung von CRH angstassoziiertes Verhalten hervorruft sowie Aufmerksamkeitssteuerung, exekutive Funktionen, die bewusste Wahrnehmung und die Gedächtniskonsolidierung emotionaler Stimuli beeinflusst. Verschiedene Studien bestätigen, dass ein sich aus drei Polymorphismen zusammengesetzter Haplotyp innerhalb dieses CRHR1-Gens das Depressionsrisiko im Erwachsenenalter durch frühe Traumatisierungen moderiert (Bradley et al., 2008).

Ferner befindet sich ein relevanter Polymorphismus, der an der Regulierung der HHNA-Achse beteiligt ist und darüber wahrscheinlich das Risiko einer MDD nach frühen Traumatisierungen moderiert, im FKBP5-Gen. Das durch dieses Gen transkribierte Protein bindet an den im ZNS weitverbreiteten Glukokortikoidrezeptor und reguliert seine Affinität gegenüber Kortisol. Das Risikoallel des FKBP5-Gens ist mit einer verminderten Sensitivität des Glukokortikoidrezeptors, gestörten Feedbackmechanismen und dem bei Depressiven beschriebenen Hyperkortisolismus assoziiert (Binder, 2009).

In weiteren Studien konnte gezeigt werden, dass auch der Val66Met-Polymorphismus des BDNF-Gens, der in einer Substitution der Aminosäure Valin durch Methionin besteht und zu einer reduzierten BDNF-Aktivität führt, mit einem erhöhten Risiko, an MDD zu erkranken, einhergeht. Jüngste Forschungsbefunde zeigen den modulie-



renden Effekt des Val66Met-Polymorphismus auf das Depressionsrisiko, hervorgerufen durch seine Beteiligung an einer dreifachen Interaktion – zusammen mit dem 5-HTTLPR-Polymorphismus und kindlicher Misshandlung (Wichers et al., 2008).

In den letzten Jahren wurde zunehmend versucht, neben den klassischen Kandidatengenstudien über sogenannte genomweite Assoziationsstudien Hinweise auf genetische Risikovarianten psychischer Erkrankungen zu finden. Mit Hilfe von Genchips können bis zu mehrere Millionen genetischer Varianten pro Patient rasch und relativ kostengünstig analysiert werden. In Bereich depressiver Störungen hat es inzwischen eine Reihe derartiger Assoziationsstudien gegeben (Major Depressive Disorder Working Group et al., 2013; Direk et al., 2017). Hierbei wurden bislang etwa 15 genomweit signifikante Genvarianten identifiziert, die ein Risiko für die Entstehung depressiver Störungen darstellen. Derzeit befindet sich eine große internationale Studie des Psychiatric Genomics Consortium kurz vor der Publikation.

Im Bereich der Gen-Umwelt-Interaktionen steht eine Arbeit kurz vor der Publikation, die in Kooperation mit dem Psychiatric Genomics Consortium etwa 4000 Probanden mit und ohne Missbrauch in der Kindheit und mit oder ohne Depression auf Interaktionen mit genomweiten Genvarianten untersucht hat. Diese Studie verwendete verschiedene statistische Analyseverfahren, konnte jedoch noch keine genomweit signifikanten Genvarianten identifizieren. Powerschätzungen zeigen, dass hierzu mehrere Zehntausend Probanden vonnöten sein werden.

## 11.6 Lerntheoretische Aspekte der Assoziation zwischen Trauma und Depression

Ausgehend von einem bio-psychosozialen Entstehungsmodell depressiver Störungen kommt – zusätzlich zu den biologischen Erkrankungsfaktoren – den psychologischen Verarbeitungsmechanismen eine große und ebenso entscheidende Bedeutung zu. Ende der 1960er-Jahre entwickelten Seligmann und seine Mitarbeiter das Konzept der gelernten Hilflosigkeit, das sich sowohl in Tiermodellen als auch in Humanexperimenten zur Erklärung der Entstehung einer Depression etablierte. Nach diesem Konzept führen aversive Reize allein nicht notwendigerweise zu tiefgreifenden negativen psychischen Konsequenzen, sondern entscheidend ist vielmehr die Nicht-Kontrollierbarkeit dieser Reize. Erfährt ein Individuum, dass sich bestimmte negative Erfahrungen, vom eigenen Verhalten nicht beeinflussbar, wiederholen, entsteht Hilflosigkeit.

An Ratten konnte gezeigt werden, dass die Wirkung einer identischen Anzahl und Intensität von Schmerzreizen weniger beeinträchtigend ist, wenn sie diesen aversiven Reizen durch planvolles Verhalten entgehen können, als wenn sie ihnen hilflos ausgeliefert sind. In Humanexperimenten konnte dieses Konzept entsprechend bestätigt werden. Wenn Personen in einer bestimmten Situation Hilflosigkeit sowie die Unmöglichkeit, die Dinge selbst zu steuern, erleben, resultiert daraus zudem die Erwartung, auch in Zukunft in entsprechenden Situationen keinen Einfluss auf die jeweilige Situation ausüben zu können. Das erlernte Hilflosigkeitserleben bei traumatischen Ereignissen, speziell bei wiederholten Taumatisierungen wie beispielsweise



anhaltenden Missbrauch- oder Vernachlässigungserfahrungen in frühen Lebensphasen, Folter, Krieg etc., und der damit einhergehende veränderte Attributionsstil stellen entscheidende lerntheoretische Vulnerabilitätsfaktoren für depressive Erkrankungen dar.

## 11.7 Zusammenfassung und Ausblick

Die derzeitige Studienlage verdeutlicht, dass die Posttraumatische Belastungsstörung nur eine von zahlreichen psychischen Konsequenzen infolge eines Traumas darstellt; im Rahmen epidemiologischer Untersuchungen konnten hohe Komorbiditätsraten belegt werden. Depressive Erkrankungen gehören dabei zu den häufigsten komorbiden Störungen. Allerdings zeigt sich, dass eine Depression auch als distinktes Störungsbild nach einer Traumatisierung entstehen kann, vor allem wenn diese in frühen Lebensphasen auftritt.

Bezüglich der Frage, ob beide Störungsbilder einer gemeinsamen Vulnerabilität und Diathese unterliegen, existieren in der bestehenden Literatur kontrovers diskutierte Hypothesen und Befunde. Ferner konnte bislang noch nicht hinreichend geklärt werden, welche Faktoren dazu beitragen, ob sich in der Folge eines Traumas eine PTBS, eine MDD oder beide Erkrankungen komorbid entwickeln. Maercker et al. (2004) versuchen, dieser Frage auf der Grundlage eines alters- bzw. entwicklungsdeterminierten Ansatzes nachzugehen. Dabei postulieren sie, dass für die Entstehung einer PTBS, insbesondere intrusiver Symptome, eine gewisse neurobiologische Reifung stattgefunden haben muss, die jedoch nicht vor der Adoleszenz abgeschlossen ist. Ihre Untersuchungsergebnisse stützen die Hypo-

these, dass frühe Traumatisierungen mit einem erhöhten Risiko für depressive Störungen in späteren Lebensphasen assoziiert sind, Traumatisierungen während oder nach der Adoleszenz hingegen eher mit einer PTBS-Symptomatik einhergehen.

Aktuelle Forschungsvorhaben mit genomweiten, Gen-Gen- und Gen-Umwelt-Interaktionsanalysen können die vorliegenden Befunde essenziell erweitern und zu einem detaillierten Ursachenverständnis depressiver Störungen infolge von Stress und belastenden Lebensereignissen beitragen. Vielfach konnte bereits empirisch der Stellenwert der Interaktion zwischen genetischen Polymorphismen, z.B. im Serotonintransporter- oder BDNF-Gen, und belastenden oder traumatischen Ereignissen für die Entstehung psychischer Erkrankungen nachgewiesen und repliziert werden. Allerdings bleibt es auch weiterhin noch eine wesentliche Aufgabe, die genauen genetischen Mechanismen und deren Wechselwirkungen zu verstehen, die die Entstehung einer Depression prädisponieren. Warum einige Traumatisierte eher eine PTBS entwickeln, während andere hingegen an einer Depression erkranken, bleibt bis heute ebenso eine nur unvollständig geklärte Fragestellung und bedarf weiterer Forschungsbemühungen.

Es sollte, abschließend gesagt, nicht außer Acht gelassen werden, dass neben den Risikofaktoren auch protektive Faktoren wie z.B. die individuelle Resilienz, die Verfügbarkeit von Coping-Strategien oder soziale Unterstützungsprozesse das Erkrankungsrisiko signifikant moderieren. Insofern ist es wichtig, die übliche Forschung zu Risikofaktoren systematisch um protektive Faktoren zu ergänzen und dies auch auf die Interaktion mit genetischen Faktoren auszudehnen.



## 11.8 Literatur

- Binder E. B. (2009). The role of FKBP5, a co-chaperone of the glucocorticoid receptor in the pathogenesis and therapy of affective and anxiety disorders. *Psychoneuroendocrinology*, 34, Suppl. 1, 186–95.
- Blanchard E. B., Buckley T. C., Hickling E. J. & Taylor A. E. (1998). Posttraumatic stress disorder and comorbid major depression: Is the correlation an illusion? *Journal of Anxiety Disorders*, 12 (1), 21–37.
- Bradley R. G., Binder E. B., Epstein M. P., Tang Y., Nair H. P., Liu W., Gillespie C. F., Berg T., Evces M., Newport D. J., Stowe Z. N., Heim C. M., Nemeroff C. B., Schwartz A., Cubells J. F. & Ressler K. J. (2008). Influence of child abuse on adult depression: Moderation by the corticotropin-releasing hormone receptor gene. *Archives of General Psychiatry*, 65 (2), 190–200.
- Breslau N., Davis G. C., Peterson E. L. & Schultz L. (1997). Psychiatric sequelae of posttraumatic stress disorder in women. *Archives of General Psychiatry*, 54 (1), 81–7.
- Breslau N., Davis G. C., Peterson E. L. & Schultz L. R. (2000). A second look at comorbidity in victims of trauma: The posttraumatic stress disorder-major depression connection. *Biological Psychiatry*, 48 (9), 902–9.
- Caspi A., Sugden K., Moffitt T. E., Taylor A., Craig I. W., Harrington H., McClay J., Mill J., Martin J., Braithwaite A. & Poulton R. (2003). Influence of life stress on depression: Moderation by a polymorphism in the 5-HTT gene. *Science*, 301 (5631), 386–89.
- Direk N., Williams S., Smith J. A., Ripke S., Air T., Amare A. T., Amin N., Baune B. T., Bennett D. A., Blackwood D. h. R., Boomsma D., Breen G., Buttenschøn H. N., Byrne E. M., Børglum A. D., Castelao E., Cichon S., Clarke T. K., Cornelis M. C., Dannlowski U., De Jager P. L., Demirkan A., Domenici E., van Duijn C. M., Dunn E. C., Eriksson J. G., Esko T., Faul J. D., Ferrucci L., Fornage M., de Geus E., Gill M., Gordon S. D., Grabe H. J., van Grootheest G., Hamilton S. P., Hartman C. A., Heath A. C., Hek K., Hofman A., Homuth G., Horn C., Jan Hottenga J., Kardia S. L. R., Kloiber S., Koenen K., Kutalik Z., Ladwig K. H., Lahti J., Levinson D. F., Lewis C. M., Lewis G., Li Q. S., Llewellyn D. J., Lucae S., Lunetta K. L., MacIntyre D. J., Madden P., Martin N. G., McIntosh A. M., Metspalu A., Milaneschi Y., Montgomery G. W., Mors O., Mosley T. H. Jr., Murabito J. M., Müller-Myhsok B., Nöthen M. M., Nyholt D. R., O'Donovan M. C., Penninx B. W., Pergadia M. L., Perlis R., Potash J. B., Preisig M., Purcell S. M., Quiroz J. A., Räikkönen K., Rice J. P., Rietschel M., Rivera M., Schulze T. G., Shi J., Shyn S., Sinnamoni G. C., Smit J. H., Smoller J. W., Snieder H., Tanaka T., Tansey K. E., Teumer A., Uher R., Umbricht D., Van der Auwera S., Ware E. B., Weir D. R., Weissman M. M., Willemsen G., Yang J., Zhao W., Tiemeier H. & Sullivan P. F. (2017). An analysis of two genome-wide association meta-analyses identifies a new locus for broad depression phenotype. *Biological Psychiatry*, 82 (5), 322–329.
- Grabe H. J., Lange M., Wolff B., Volzke H., Lucht M., Freyberger H. J., John U. & Cascorbi I. (2005). Mental and physical distress is modulated by a polymorphism in the 5-HT transporter gene interacting with social stressors and chronic disease burden. *Molecular Psychiatry*, 10 (2), 220–224.
- Grabe H. J., Spitzer C., Schwahn C., Marcinek A., Fahrenow A., Barnow S., Lucht M., Freyberger H. J., John U., Wallaschowski H., Volzke H. & Rosskopf D. (2009). Serotonin transporter gene (SLC6A4) promoter polymorphisms and the susceptibility to posttraumatic stress disorder in the general population. *American Journal of Psychiatry*, 166 (8), 926–33.
- Grabe H. J., Schwahn C., Appel K., Mahler J., Schulz A., Spitzer C., Barnow S., John U., Freyberger H. J., Rosskopf D. & Volzke H. (2010). Update on the 2005 paper: Moderation of mental and physical distress by polymorphisms in the 5-HT transporter gene by interacting with social stressors and chronic disease burden. *Molecular Psychiatry* (Online-Publ. April 2010).
- Green B. L., Lindy J. D., Grace M. C. & Gleser



- G. C. (1989). Multiple diagnosis in posttraumatic stress disorder: The role of war stressors. *Journal of Nervous and Mental Disease*, 177 (6), 329-335.
- Green B. L., Kessler M., Grace M. C., Vary M. G., Leonard A. C., Gleser G. C. & Smitsman-Cohen S. (1991). Children and disaster: Age, gender, and parental effects on PTSD symptoms. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 30 (6), 945-51.
- Kaufman J., Yang B. Z., Douglas-Palumberi H., Houshyar S., Lipschitz D., Krystal J. H. & Gelernter J. (2004). Social supports and serotonin transporter gene moderate depression in maltreated children. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 101 (49), 17316-21.
- Mærker A., Michael T., Fehm L., Becker E. S. & Margraf J. (2004). Age of traumatisation as a predictor of post-traumatic stress disorder or major depression in young women. *British Journal of Psychiatry*, 184, 482-87.
- Major Depressive Disorder Working Group of the Psychiatric GWAS Consortium, Ripke S., Wray N. R., Lewis C. M., Hamilton S. P., Weissman M. M., Breen G., Byrne E. M., Blackwood D. H., Boomsma D. I., Cichon S., Heath A. C., Holsboer F., Lucae S., Madden P. A., Martin N. G., McGuffin P., Muglia P., Nothen M. M., Penninx B. P., Pergadia M. L., Potash J. B., Rietschel M., Lin D., Müller-Myhsok B., Shi J., Steinberg S., Grabe H. J., Lichtenstein P., Magnusson P., Perlis R. H., Preisig M., Smoller J. W., Stefansson K., Uher R., Kutalik Z., Tansey K. E., Teumer A., Viktorin A., Barnes M. R., Bettecken T., Binder E. B., Breuer R., Castro V. M., Churchill S. E., Coryell W. H., Craddock N., Craig I. W., Czaplara D., De Geus E. J., Degenhardt F., Farmer A. E., Fava M., Frank J., Gainer V. S., Gallagher P. J., Gordon S. D., Goryachev S., Gross M., Guipponi M., Henders A. K., Herms S., Hickoe L. B., Hirschfeld S., Hoogendijk W., Hottenga J. J., Insulescu D. V., Ising M., Jones L., Jones L., Jung-Ying T., Knowles J. A., Kohane I. S., Kohl M. A., Korsman A., Landen M., Lawson W. B., Lewis G., Macintyre D., Maier W., Mattheisen M., McGrath P. J., McIntosh A., McLean A., Middeldorp C. M., Middleton L., Montgomery G. M., Murphy S. N., Nauck M., Nolen W. A., Nyholt D. R., O'Donovan M., Oskarsson H., Pedersen N., Scheffer W. A., Schult A., Schulte T. G., Shyn S. I., Sigurdsson E., Slager S. L., Smitt J. H., Stefansson H., Steffens M., Thorgeirsson T., Tozzi F., Treutlein J., Uhr M., van den Oord E. J., Van Groenou G., Völzke H., Weillburg J. B., Willemsen G., Zitman F. G., Neale B., Daly M., Levinson D. F. & Sullivan P. F. (2013). A mega-analysis of genome-wide association studies for major depressive disorder. *Molecular Psychiatry*, 18 (4), 497-511.
- McFarlane A. C. & Papay P. (1992). Multiple diagnoses in posttraumatic stress disorder in the victims of a natural disaster. *Journal of Nervous and Mental Disease*, 180 (8), 498-504.
- O'Donnell M. L., Creamer M. & Pattison P. (2004). Posttraumatic stress disorder and depression following trauma: understanding comorbidity. *American Journal of Psychiatry*, 161 (8), 1390-96.
- Smith E. M., North C. S., McCool R. E. & Shea J. M. (1990). Acute postdisaster psychiatric disorders: Identification of persons at risk. *American Journal of Psychiatry*, 147 (2), 202-26.
- Wichers M., Kenis G., Jacobs N., Mengelers R., Derom C., Vlietinck R. & van Os J. (2008). The BDNF Val(66)Met x 5-HTTLPR x child adversity interaction and depressive symptoms: An attempt at replication. *American Journal of Medical Genetics. Part B, Neuropsychiatric Genetics*, 147B (1), 120-23.