

Macht Stress krank?

Martin Ludwig Rein, Martin Ekkehard Keck

Max-Planck-Institut für Psychiatrie, München, Deutschland

Summary

Does stress cause illness? The significance of gene–environment interactions illustrated in the case of major depression

According to modern conceptions, major depression must be understood as a biological, mental and social phenomenon. The quest to find the so-called “depression gene” has so far proved vain, both in genome-spanning association studies putting forward no hypothesis and in the examination of candidate genes. Instead, results thus far show that, despite clear heritability, the influence of individual genes must be considered moderate to low. Furthermore, epidemiological studies have clearly identified negative environmental factors such as stress to be risk factors for illness and the persistence of depression. That said, the scope of such effects varies significantly among individuals and shows little predictive value in terms of the progression of illness. Only recently were insights into the underlying molecular mechanisms of gene–environment interactions gleaned. Potential implications for the aetiology and the treatment of stress-related mental illnesses are illustrated in the case of major depression.

Key words: depression; stress; gene–environment interaction



Einleitung

Die Major Depression stellt eine der häufigsten psychischen Erkrankungen weltweit dar mit Lebenszeitprävalenzen von 8–15% [1–3]. Aktuell leiden ca. 320 Millionen Menschen weltweit an einer Depression mit erheblichen negativen sozioökonomischen Folgen als auch individuellem Leid [4]. So nimmt die Depression aktuell in den USA Platz 1 und in Europa Platz 3 der Ursachen langfristiger Erwerbsunfähigkeit ein [1, 2, 5, 6]. Entsprechenden Schätzungen der WHO zufolge werden affektive Erkrankungen im Jahr 2030 vor kardialen und zerebrovaskulären Erkrankungen weltweit die grösste Menge an sogenannten DALYs (Disability adjusted life years = Jahre mit krankheitsbedingten Einschränkungen) verursachen. Dabei handelt es sich um ein Mass für die Krankheitslast, das negativ mit Lebenszufriedenheit korreliert [7–9]. Im Jahr 2008 betrug die Gesamtkosten, d.h. direkte (z.B. Behandlungskosten) und indirekte Kosten (z.B. durch Arbeits-

unfähigkeit), der Depression in Deutschland 22 Milliarden Euro [10]. Die Schweizer Volkswirtschaft kosteten Depressionen im Jahr 2009 zwischen 8 und 10 Milliarden Franken [11]. Im deutschsprachigen Raum hat sich die Anzahl der Krankschreibungen aufgrund affektiver Erkrankungen in den letzten zehn Jahren ca. verfünffacht, und die Anzahl der dadurch bedingten Fehltagetage sind um das Doppelte gestiegen. Wesentliche Risikofaktoren stellen chronische Überforderung sowie Stress dar [12].

Was ist «Stress»?

Cannon definierte 1929 Stress als eine Belastung des Organismus durch eine Störung der Homöostase [13]. Eine wesentliche Weiterentwicklung erfuhr der Begriff durch Selye, der ein Syndrom beschrieb, dass er als Anpassungsversuch an schädigende Stimuli wertete [14]: In einer ersten sogenannten «Alarm- oder Schockphase» kommt es in Folge des Stressors zu einer erheblichen Störung der Homöostase mit Veränderungen im kardiovaskulären System sowie Energie- und Elektrolythaushalt. Als wesentlichen Mechanismus zur Kompensation erfolgt hierauf die Freisetzung von Corticosteroiden aus der Nebennierenrinde sowie Adrenalin aus dem Nebennierenmark mit dem Ziel der Wiederherstellung der Homöostase. Der weitere Verlauf der «Stress-Reaktion» hängt ganz wesentlich davon ab ob der Stressor weiterbesteht. Im Sinne einer weiteren Anpassungsleistung kommt es zunächst zu einer Widerstandsphase mit verbesserter Wehrhaftigkeit gegenüber dem schädigenden Agens, die jedoch bei fehlender Besserung zur Erschöpfung mit letztlich letalem Ausgang führt.

Das zunächst rein physiologische Modell, im Sinne einer unspezifischen Reiz-Reaktions-Kette, wurde im weiteren Verlauf um psychische Variablen erweitert und erfuhr eine substanzielle Personalisierung: Basierend auf den Arbeiten von Mason und Mikhail zeigte sich, dass das wesentliche Bindeglied zwischen der oben beschriebenen Stressreaktion und dem Stressor die emotionale Reaktion des Organismus auf den Stressor darstellt [15, 16]. Nach Lazarus ist diese emotionale Reaktion ganz wesentlich davon abhängig, wie gut sich das Individuum in der Lage sieht, die gestellten Herausforderungen im Rahmen seiner Möglichkei-

ten erfolgreich zu bewältigen [17]. Vier zentrale Charakteristika, die eine Situation für den Einzelnen als besonders stressbesetzt erleben lassen, sind dabei: Unbekanntheit, Unvorhersagbarkeit, Bedrohung des Selbst oder des Selbstwerts und ein geringes Mass an gefühlter Kontrolle über die Situation [18]. Somatische Folgen von Stress sind Erkrankungen des kardiovaskulären, gastrointestinalen sowie immunologischen Systems. Psychische Stressfolgeerkrankungen sind Depression, Angststörung und posttraumatische Belastungsstörung [19].

Epidemiologische Daten zu Stress und Depression

Im Rahmen epidemiologischer Studien konnte Stress als einer der wesentlichen Risikofaktoren für das Auftreten einer Depression identifiziert werden [20–23]: So fanden sich bei 80% der Patienten schwerwiegende Lebensumstände / negative life events, die der Erkrankung vorausgingen [21, 24, 25]. Im Durchschnitt dauert es ca. 1 Jahr bis die Erkrankung nach Stressexposition auftritt. Die negativen Folgen des life events wie finanzielle Probleme, Obdachlosigkeit, etc. sind stärker mit dem Auftreten depressiver Symptome assoziiert als das auslösenden Ereignis (z.B. Jobverlust) selbst [26].

Bei Depressiven liegen im Vergleich zu Gesunden generell dreimal mehr stressbesetzte Lebensumstände vor, und sowohl akuter als auch chronischer Stress erhöhen das Risiko an einer Depression zu erkranken [4, 23, 26–28]. Insbesondere frühe Erfahrungen von Stress im Rahmen negativer Lebensumstände konnten als Risikofaktor für die Entstehung von psychiatrischen Erkrankungen gefunden werden [29]. Assoziationen konnten zudem nicht nur für das Erstauftreten der Erkrankung sondern auch für einzelne Rezidive und die rezidivierende Depression gefunden werden [30–33]. Interessanterweise scheinen die ersten beiden Episoden einer rezidivierenden Depression stärker von stressassoziierten Lebensbedingungen abhängig zu sein als die darauf folgenden [22, 34]. Mit jeder erlittenen depressiven Episode steigt dann das Risiko eines weiteren Rezidivs, ein Phänomen, das als «Kindling-Modell der Depression» beschrieben wurde [35]. So erleiden 60% der Patienten mit einer vorangegangenen Episode eine weitere, Patienten mit zwei Episoden haben ein 70%iges Risiko eine dritte zu erleiden und drei vorangegangene Episoden erhöhen das Risiko eine vierte zu erleiden auf 90% [36, 37].

Ätiologisch wird ein biphasischer kausaler Zusammenhang zwischen Stress und Depression im Sinne einer zunehmenden Vulnerabilität vermutet. Die Folge ist eine konsekutive kontinuierliche Verminderung der

Stress-Resistenz, welche jedoch nach neun depressiven Episoden nicht weiter abnimmt [38]. Neben Beck's kognitivem Diathese-Stress-Modell als einem der bekanntesten Erklärungsmodelle haben entwicklungspsychologische sowie interpersonelle Vulnerabilitäts-Modelle versucht, den Zusammenhang zwischen Stress und Depression zu beschreiben [5, 39–44]. In dieser Übersichtsarbeit wird der Schwerpunkt auf die neurobiologischen Grundlagen und darauf basierende Erklärungsmodelle im Rahmen eines bio-psycho-sozialen Ätiologie-Modells gelegt.

Biologische Veränderungen unter Stress und im Rahmen der Depression

Es ist sinnvoll, zwischen den akuten Auswirkungen von Stress auf den Organismus sowie den Effekten von chronischem Stress zu unterscheiden. Ein wesentlicher Mechanismus, wie sich akuter exogener Stress auf endogene Prozesse auswirkt, ist die Aktivierung des Stress-Hormon-Systems [45]. Die neuroendokrine Antwort auf Stress erfolgt hauptsächlich via der sogenannten HPA-Achse (Hypothalamus, Pituitary= Hypophyse; Adrenal = Nebennieren) und führt zu unmittelbaren Veränderungen im Cortisol-Haushalt mit dem Ziel, das Individuum optimal auf eine «Fight or flight» Reaktion vorzubereiten. Als Folge kognitiver als auch nicht-kognitiver Stressoren werden Neuropeptide, insbesondere Corticotropin releasing hormon (CRH) sowie Vasopressin im paraventriculären Nucleus des Hypothalamus ausgeschüttet [46]. Neben direktem Einfluss auf humorale sowie autonome Prozesse und Verhalten führt die Freisetzung von CRH systemisch zur Synthese und Ausschüttung von ACTH in der Neurohypophyse, welches die Biosynthese und Sekretion von Cortikosteroiden, insbesondere dem «Stresshormon» Cortisol aus der Nebennierenrinde fördert [47].

Cortisol beeinflusst via dem Mineralocorticoidrezeptor (MR) und insbesondere dem Glucocorticoidrezeptor (GR) die Transkription und Expression von ca 20% aller menschlichen Gene und kann über die ubiquitär vorkommenden Rezeptoren alle wesentlichen Homöostase fördernden Prozesse mitbeeinflussen [18, 19]. Neben peripheren Auswirkungen von Adrenalin und Glucocorticoiden auf metabolische und kardiovaskuläre Prozesse, die allesamt einer Optimierung der «fight or flight» Reaktion dienen, bindet Cortisol auch an Mineralocorticoid- sowie Glucocorticoidrezeptoren im ZNS. Dort erfüllt der GR als Transkriptionsaktivator bzw. -Repressor von CRH (und auch ACTH) eine ganz wesentliche Rolle in der Feinjustierung des Stresssystems via negativer Rückkopplungsschleifen [48, 49]. Versagen die Möglichkeiten des Copings bzw. hält die

Stressbelastung an, kann es zu langfristigen Veränderungen der Funktion des CRH-Rezeptors kommen [47]. So zeigt sich im Rahmen von chronischem Stress eine übermäßige Ausschüttung von CRH und konsekutiv gesteigerter HPA-Achsen-Aktivität mit der Folge einer vermehrten Cortisolfreisetzung. Hypercortisolämie wiederum führt zu Veränderungen im Monoamin-Haushalt und einer Volumenreduktion limbischer Areale, insbesondere des Hippocampus [47, 50].

Aus neurobiologischer Sicht wurde eine Dysregulation der HPA-Achse mit Hypercortisolismus sowohl bei Individuen die chronischem Stress ausgesetzt waren als auch bei Depressiven gefunden [51–53]. Eine durch stressbedingten Hypercortisolismus folgende dauerhafte HPA-Achsen-Hyperaktivität kann einerseits als Epiphänomen bei Depressiven gewertet werden [45, 50], andererseits im Rahmen einer neueren Metaanalyse auch als Prädisposition für die Entstehung einer Depression im Sinne einer erhöhten Stress-Vulnerabilität [54]. So wurde ein eindeutiger Zusammenhang

Trotz eindeutiger epidemiologischer Evidenz und neuroendokriner und hirmorphologischer Gemeinsamkeiten ist der kausale Zusammenhang zwischen Stress und Depression final nicht geklärt.

zwischen frühen negativen Lebenserfahrungen (early life stress) und einer dauerhaft veränderten Reaktivität der HPA-Achse auf Stressstimuli beobachtet [55]. Als Folge dauerhaft erhöhter Kortikoidstimulation wurden neurotoxische Effekte beschrieben, die zu morphologischen Veränderungen subkortikaler Areale führen, insbesondere einer Volumenminderung des Hippocampus [56]. Ein Befund der in einer kürzlich veröffentlichten internationalen Metaanalyse der MRT-Daten von mehr als 1000 Patienten als einzige konsistente morphologische Veränderung bei Depressiven erkannt wurde [57]. Veränderungen der HPA-Achse sowie der Cortisolausschüttung als Auswirkungen von chronischem Stress wurden sowohl bei der Depression [45, 49, 51, 52] als auch bei anderen Stressfolgeerkrankungen wie Angststörungen und der posttraumatischen Belastungsstörung gefunden [58–62].

Zusammenfassend ist trotz der eindeutigen epidemiologischen Evidenz sowie neuroendokriner und hirmorphologischer Gemeinsamkeiten der kausale Zusammenhang zwischen Stress und Depression final nicht geklärt. Dies ist umso bedeutender als der Anteil der Heritabilität mit 30–40% als moderat angenommen werden muss und somit Umweltfaktoren eine wesentliche Rolle bei der Krankheitsentstehung zukommt.

Die Frage ist also: Warum erkranken einzelne Individuen als Folge von Stress an einer Depression, wohingegen der Grossteil der Menschen gesund bleibt, auch wenn er erheblichem Stress ausgesetzt ist? Und: Können aus diesem Zusammenhang Rückschlüsse auf die Entstehung der Erkrankung sowie gegebenenfalls wirksamere Behandlungsmöglichkeiten abgeleitet werden?

Genetik als Risikofaktor für psychische Stressfolgeerkrankungen?

Im Rahmen gängiger ätiologischer Modelle sowie Untersuchungen zu genetischen Grundlagen der Depression wurden zunächst vererbte biologische Faktoren sowie Umwelteinflüsse, wie Stress oder negative life events, getrennt betrachtet, also entweder Gene oder Umwelt bzw. additiv Gene und Umwelt als depressive Bedingung [63]. Der Zusammenhang zwischen Stress und der Krankheitsentstehung ist wie oben beschrieben eindeutig belegt. Wesentlich unklarer ist der Einfluss genetischer Faktoren auf die Krankheitsentstehung: Die Ergebnisse von Zwillingsstudien erbrachten Konkordanzraten von 23–50% bei monozygoten und 14–37% bei dizygoten Zwillingen [64]. Basierend auf diesen Daten ist somit die Gesamterblichkeit der Major Depression mit durchschnittlich 37% (95% CI 31–42%) im Gegensatz zur bipolaren Depression mit 60–85% genetischem Anteil am Erkrankungsrisiko als nur moderat zu werten [65, 66]. Trotzdem zeigt sich eine eindeutige familiäre Häufung: Verwandte ersten Grades depressiv Erkrankter haben im Vergleich zur Normalbevölkerung ein 2,8-fach erhöhtes Risiko, selbst an einer Depression zu erkranken [64, 67, 68]. Mehr als die Hälfte des genetischen Risikos scheint geschlechtsunabhängig vererbt zu werden und bei beiden Geschlechtern gleichermaßen vorzuliegen, jedoch scheinen für einen nicht geringen Anteil, geschlechtsspezifische Faktoren relevant zu sein. Frauen haben mit ca. 40% im Vergleich zu Männern mit ca. 30% ein erhöhtes genetisches Risiko, an einer Depression zu erkranken [64, 68–70].

In hypothesenbasierten Ansätzen wurden knapp 200 Kandidaten-Gene bei Depressiven untersucht [71–73]. Die relevantesten Kandidaten, wie das Gen des Serotonintransporters 5HTT, das Apolipoprotein APOE, der Dopamin-Rezeptor DRD4, das Guanin Nucleotide binding protein GNB3, der 5-Hydroxytryptamine Rezeptor 1A HTR1A, die Methylentetrahydrofolat-Reduktase (MTHFR) und das Dopamintransporter Gen SLC6A3 erhöhen die Erkrankungs-Wahrscheinlichkeit gerade einmal durchschnittlich um OR = 1.35 [72]. Obwohl für die Risiko-Varianten ausreichend hohe Allelfrequen-

zen vorliegen, konnte keines der relevanten Kandidatengene in genomweiten Assoziationsstudien mit Depressionen detektiert werden [71, 74]. In den bisher acht publizierten genomweiten Assoziationsstudien (Genome Wide Association Study, GWAS) zur Depression wurden bisher keine unabhängig voneinander replizierbaren, signifikanten Assoziationen eines Genotyps mit Depression gefunden [75–82]. Auch eine Megaanalyse der Primärstudien mit mehr als 50 000 Patienten und Kontrollen konnte keine robusten und replizierbaren Ergebnisse mit genomweiter Signifikanz aufzeigen [82]. Dieses Ergebnis ist insofern überraschend, als in den Metanalysen genomweiter Assoziationsstudien anderer relevanter psychiatrischer Erkrankungen wie Schizophrenie, Autismus, Bipolare Störung sowie ADHS positive Assoziationen gefunden werden konnten. Auch lassen sich in GWAS bei somatischen Erkrankungen mit einem ähnlich hohen Anteil an genetischem Risiko wie z.B. Diabestes mellitus (26% Heritabilität) sowie Morbus Parkinson (34% Heritabilität) Suszeptibilitätsmarker identifizieren [83–90]. Neben einer zu geringen Fallzahl und damit einer nicht ausreichenden statistischen Power, um selbst geringe genetische Effekte abzubilden, stellt die grosse klinische sowie auch zu vermutende ätiologische Heterogenität der somit eher ungenauen Diagnose Depression ein Problem dar [74, 82]. Basierend auf der familiären Häufung von Depressionserkrankungen ist anzunehmen, dass besser definierte Subtypen der Depression einen stärkeren genetischen Hintergrund haben. So wäre es denkbar, dass seltene genetische Risiko-Varianten mit stärkeren Effekten vorliegen, die in Kopplungsanalysen bisher nicht detektierbar waren und von GWAS, die häufige genetische Varianten untersuchen, nicht erfasst werden können. Zusammenfassend deuten die Ergebnisse von Untersuchungen der Familien Depressiver sowie von Zwillings- und epidemiologischen Studien an, dass es sich bei der Major Depression um ein multifaktorielles Geschehen handelt, bei dem einzelne genetische Risikofaktoren eine untergeordnete Rolle spielen und der grössere Anteil des Erkrankungsrisikos durch Umwelteinflüsse verursacht wird. Die bisher negativen Ergebnisse genomweiter Assoziationsstudien sowie der Untersuchungen von Kandidatengenen geben zu der Vermutung Anlass, dass ein Grossteil des genetischen Risikos bei Depressiven am ehesten durch multiple, ggf. sogar tausende Genloci mit geringem pathogenem Effekt zu erklären ist [72]. Basierend auf diesen Überlegungen ist anzunehmen, dass die Depression im Unterschied zu anderen psychischen Erkrankungen, ätiologisch nur sinnvoll im Kontext einer simultanen Untersuchung von genetischen Risikofaktoren bei bes-

ser charakterisierten Subtypen und Umwelteinflüssen zu verstehen ist [82].

Gen-Umwelt Interaktionen und Epigenetik

Erst die letzte Dekade genetischer Forschung fand Hinweise dafür, dass die Effekte einzelner Gene oder spezifischer Umweltfaktoren als Risikofaktoren für die Krankheitsentstehung komplexer Phänotypen nicht einfach additiver Natur sind, sondern interaktiv im Sinne von Gen-Umwelt-Interaktionen (GxE) interpretiert werden müssen. GxE muss als der wesentliche ätiologische Mechanismus angesehen werden, der multifaktoriellen komplexen klinischen Phänotypen wie der Depression zugrunde liegt [91–94]. Für das Ausmass, in dem sich negative life events und Stress auf die Depressionsinzidenz auswirken, besteht sowohl in Bezug auf die Anzahl als auch den Schweregrad eine hohe interindividuelle Vulnerabilität als Zeichen einer genetisch determinierten Empfänglichkeit [26, 30, 95]. So muss angenommen werden, dass genetische Risikofaktoren nicht nur das Gesamtrisiko, an einer Depression zu erkranken, erhöhen, sondern vor allem auch das Ausmass beeinflussen, in dem sich depressiogene Umweltfaktoren negativ auf das Individuum auswirken [94, 96]. Dies trifft einerseits auf frühe negative Erfahrungen in der Kindheit zu als auch auf aktuelle negative Life events [38, 97, 98].

Ein wesentlicher Mechanismus der Adaptation an negative Umwelteinflüsse wie Stress ist die Epigenetik

Ein molekulares Erklärungsmodell für den Zusammenhang zwischen genetischen Risikofaktoren und Umweltfaktoren wie Stress stellt die Epigenetik dar [99, 100]. Sie könnte das fehlende Bindeglied sein, das erklärt, warum trotz einer eindeutigen familiären Häufung und nachgewiesener Heritabilität die bisherige Suche nach Kandidatengenen bzw. Genvarianten, sowohl hypothesengetrieben als auch genomweit hypothesenfrei, nicht erfolgreich war [63, 101–103]. Epigenetik ist definiert als eine funktionelle Beeinflussung der Erbinformation DNA durch Regulierung der Genfunktion mittels non-mutagener und damit reversibler Prozesse [104]. Die wesentlichen Mechanismen epigenetischer Modifikation sind einerseits die DNA-Methylierung sowie posttranslationale Veränderungen von Histonproteinen. DNA-Methylierung findet häufig in regulatorischen Abschnitten des Gens statt und führt zu Verdichtung des Chromatins mit der Folge einer Herabregulierung mit verminderter Genexpression [105].

Eine Veränderung der Chromatinstruktur ist zudem durch Histonveränderungen möglich mit regulatorischer Funktion für die Genexpression [99]. Das sogenannte epigenetische Profil, das durch diese Mechanismen individuell geprägt wird, ist vermutlich wie die DNA-Sequenz erblich, im Gegensatz dazu aber nicht starr sondern dynamisch durch Umwelteinflüsse veränderbar [106, 107]. Die Epigenetik beeinflusst somit wo, wann und wie viel Genexpression stattfindet und ist wesentlich für Adaptionsvorgänge an sich verändernde Umgebungsvariablen verantwortlich [63].

Einen kausalen Zusammenhang zwischen Stress und Depression basierend auf epigenetischen Veränderungen der Genexpression beschrieben erstmalig Klengel et al. 2013, als sie die zugrundeliegenden molekularen Mechanismen identifizierten, wie Stress in Form von Traumatisierungen in der Kindheit zu einer langfristigen Aktivitätssteigerung des Stress-Hormon-Systems führt. Ein wichtiger Regulator des Stress-Systems ist das FKBP5 Binding Protein 5 (FKBP5), welches sich über den Glucocorticoid-Rezeptor (GR) auf die CRH-Freisetzung und die konsekutive HPA-Achsen-Aktivität auswirkt. Stress als Folge traumatisierender Kindheits-erfahrungen führt bei genetischer Prädisposition zur epigenetischen Modifikation von FKBP5 durch Demethylierung funktioneller Glucocorticoid-Response-Elemente, sogenannter GREs. Hierdurch wird die transkriptionshemmende Wirkung durch den Glukokortikoidrezeptor, der an diese Elemente bindet, reduziert, so dass es zu einer übermässigen Transkription von FKBP5 kommt. Die Folge ist eine langfristige Dysregulation der HPA-Achse durch Fehlen negativer feedback loops mit der Konsequenz dauerhaft veränderter Cortisolausschüttung [108]. So können bei den Betroffenen dauerhaft erhöhte systemische Cortisolwerte nachgewiesen werden, wie sie auch bei Depressiven gefunden werden.

Der beschriebene Mechanismus der Auswirkung exogener negativer Lebenserfahrungen auf intrapsychische Prozesse scheint jedoch nicht nur bei der Depression, sondern auch anderen Stressfolgeerkrankungen vorzuliegen. Ganz wesentlich für die Krankheitsentstehung ist jedoch, dass bei dem Individuum das Risikoallel des FKBP5 Genotyps vorliegt. So wurde gezeigt, dass homozygote Träger der Risiko-Allelvariante von FKBP5 schwerer depressiv erkranken und schlechter auf Antidepressiva ansprechen [109–111]. Zudem konnten allelspezifische Assoziationen mit dem Schweregrad einer posttraumatischen Belastungsstörung sowie einem erhöhtem Suizidrisiko gefunden werden [112–114].

Zusammenfassend führt frühkindlicher Stress bei Individuen mit FKBP5-Risikoallelen zu einer genetisch determinierten allelspezifischen Überexpression von FKBP5, die langfristige epigenetische Veränderungen des Stress-Hormon-Systems zur Folge hat und mit einem erhöhten Risiko einhergeht, eine Stressfolgeerkrankung auszubilden [93]. Da die epigenetischen Veränderungen der Genexpression potentiell reversibel sind, könnte ein genaueres Verständnis der molekularen Grundlagen epigenetischer Veränderungen bei stressverursachten psychischen Erkrankungen neue Therapieansätze liefern. Im Tiermodell wurde ein antidepressiver Effekt durch Beeinflussung von Chromatin-modifizierenden Enzymen mittels Histon-Deacetylase (HDAC)-Inhibitoren nachgewiesen [115, 116]. Auch selektive Inhibitoren von FKBP5 zeigten im Tiermodell eine therapeutische Reduktion der Überaktivität dieses Proteins in Risikoallelträgern mit der Folge einer Normalisierung der HPA-Achse sowie positiven Effekten auf das Verhalten [117].

Zusammenfassung

Stress wurde in epidemiologischen Studien als Risikofaktor für die Ausbildung einer Stressfolgeerkrankung wie der Major Depression aber auch der posttraumatischen Belastungsstörung sowie Angsterkrankungen identifiziert. Die Entstehung der Major Depression folgt einem multifaktoriellen bio-psycho-sozialen Krankheitsmodell, in welchem ätiologisch Umweltfaktoren wie Stress mit genetischen Risikokonstellationen interagieren. Ein wesentlicher Mechanismus der Adaptation an negative Umwelteinflüsse wie Stress ist die Epigenetik, mit konsekutiven Veränderungen der Genexpression durch posttranskriptionelle Chromatinveränderungen. Allelspezifische epigenetische Veränderungen als Reaktion auf Stress können zu langfristigen Veränderungen des Stress-Hormon-Systems führen und somit zu einem erhöhten Risiko, eine Stressfolgeerkrankung zu entwickeln. Therapeutische Strategien, die epigenetische Veränderungen adressieren, sind bisher nur im Tiermodell angewendet worden.

Disclosure statement

No financial support and no other potential conflict of interest relevant to this article was reported.

References

The full list of references can be found in the online version of this article on www.sanp.ch

Correspondence:
Professor Martin E. Keck,
MD PhD
Max-Planck-Institut
of Psychiatry
DE-80804 Munich
[Keck\[at\]psych.mpg.de](mailto:Keck[at]psych.mpg.de)