

Ulrike Ehler · D. Wagner · M. Heinrichs · Christine Heim
Forschungszentrum für Psychobiologie und Psychosomatik, Universität Trier

Psychobiologische Aspekte der Posttraumatischen Belastungsstörung

Zusammenfassung

Die Posttraumatische Belastungsstörung (PTBS) wird durch das Auftreten eines schwerwiegenden Ereignisses (Psychotrauma) ausgelöst und geht mit einer Vielzahl psychischer Beschwerden einher, die sich den drei Hauptsymptomen Intrusion, Vermeidung und Hyperarousal zuordnen lassen. Da die PTBS als eine Reaktion auf einen gravierenden Stressor aufgefaßt werden kann, finden sich verschiedene Studien zu den biologischen Veränderungen, die mit der physiologischen Streßantwort assoziiert sind. Dazu gehören auf endokriner Ebene die Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-Achse (HHNA), auf der Neurotransmitterebene das noradrenerge System und die endogenen Opiate, als Indikatoren der zentralnervösen Innervation verschiedene psychophysiologische Parameter und als mögliche Korrelate der peripheren biologischen Abweichungen hirnanatomische Veränderungen. Wenngleich die beobachteten biologischen Dysregulationen, insbesondere ein relativer Hypocortisolismus mit einer erhöhten Feedbacksensitivität der HHNA, eine erhöhte noradrenerge Aktivität sowie die Hinweise auf neuroanatomische Veränderungen das Vorliegen spezifischer Störungssymptome erklären, stellt sich die Frage nach der Spezifität der beobachteten biologischen Veränderungen für das Störungsbild der PTBS. Die jeweiligen Befunde werden mit den Ergebnissen aus Studien zur Major Depression und zu somatoformen Störungen in Beziehung gesetzt und diskutiert.

Schlüsselwörter

Posttraumatische Belastungsstörung · Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-Achse · Katecholamine · Bildgebende Verfahren

Die Posttraumatische Belastungsstörung (PTBS) stellt eine der wenigen psychiatrischen Erkrankungen dar, bei der bereits durch die Störungsbezeichnung ein ätiologischer Bezug zu einem psychischen Stressor (Psychotrauma) hergestellt wird. Entsprechend dem DSM-IV [38] geht der Entwicklung einer PTBS die Konfrontation mit einer lebensbedrohlichen Situation der eigenen oder anderer Personen voraus, in der die betroffene Person intensive Furcht, Hilflosigkeit oder Entsetzen empfindet. Eine PTBS liegt vor, wenn das traumatische Ereignis über einen mehr als vierwöchigen Zeitraum a) beharrlich wiedererlebt wird (Intrusion), b) anhaltend Reize, die mit dem traumatischen Ereignis assoziiert sind, vermieden werden, c) sich anhaltende Symptome erhöhten Arousals zeigen, die vor dem Trauma nicht bestanden, und d) das Störungsbild deutliche psychische oder soziale Beeinträchtigungen verursacht.

Aufgrund epidemiologischer Befunde ist davon auszugehen, daß die Entwicklung einer PTBS nach einem traumatischen Lebensereignis wie einer Naturkatastrophe, einem Unfall, einer kriminellen Gewalttat, Folter, Geiselnahme, Kriegserlebnissen oder einer sexuellen Mißbrauchserfahrung eher die Ausnahme als die Regel darstellt. So zeigte sich in verschiedenen amerikanischen Prävalenzstudien, daß ca. 60% aller untersuchten Personen mindestens einem traumatischen Erlebnis im Verlauf ihres Lebens ausgesetzt sind, die Lebenszeitinzidenz der PTBS nach einem Trauma jedoch nur bei ca. 15% der Betroffenen liegt [19, 29]. Bestimmte Traumata, wie Vergewaltigung, sexueller/körperlicher

Mißbrauch oder Kriegsteilnahme scheinen jedoch mit einer höheren Wahrscheinlichkeit zu einer PTBS zu führen als andere Traumata, wie beispielsweise Naturkatastrophen oder Verkehrsunfälle. Auch scheinen verschiedene sozioökonomische Merkmale, wie Geschlecht oder Berufsgruppenzugehörigkeit, die Prävalenzzahlen zu beeinflussen: Frauen entwickeln im Vergleich zu Männern ca. doppelt so häufig eine PTBS [19]; bestimmte Berufsgruppen, die berufsbedingt traumatischen Situationen ausgesetzt sind (z.B. Einsatzkräfte im Rettungswesen), weisen im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung ebenfalls eine deutlich erhöhte Prävalenzrate auf [48]. Nach Kessler et al. [19] findet sich bei ca. 90% aller Patienten mit einer PTBS eine Komorbidität mit einer weiteren psychiatrischen Störung, vorrangig Suchtmittelabhängigkeit und depressiven Störungen. Bei nahezu der Hälfte aller PTBS-Patienten besteht die Störung länger als ein Jahr, bei einem Drittel der Patienten länger als 10 Jahre [5, 19].

Die genannten Untersuchungsbefunde legen folgende Annahmen nahe: Wenngleich das Auftreten eines Traumas der Entwicklung einer PTBS vorausgehen muß, entwickeln nicht alle traumatisierten Personen diese Störung. Vielmehr scheinen die Störungsgenese und der häufig chronische Krankheitsverlauf einerseits von spezifischen Merkmalen des Traumas, andererseits von sozialen, psychologischen und biologischen Merkmalen der betroffenen

Prof. Dr. rer. nat. U. Ehler
Abt. für Klinische Psychologie, Universität
Zürich, Zürichbergstraße 43, CH-8044 Zürich

U. Ehlert · D. Wagner · M. Heinrichs ·
Ch. Heim

Psychobiological aspects of posttraumatic stress disorder

Summary

The exposure to a traumatic event may result in posttraumatic stress disorder (PTSD), which is characterized by a complex symptomatology, clustered into three groups of symptoms, i.e. intrusive memories, avoidance behavior, and hyperarousal. Since PTSD is a stress reaction, alterations of stress-responses of neurobiological systems have been examined in patients suffering from PTSD. The investigation of biological parameters refers to the hypothalamic-pituitary-adrenal axis (HPA), studies of the noradrenergic and the endogenous opiate system as well as psychophysiological and neuroimaging studies. Besides others, the observed biological dysregulations refer to hypocortisolism with an enhanced negative feedback of the HPA axis, enhanced noradrenergic activity, and neuroanatomical changes. To elucidate the specificity of this findings for PTSD, the dysregulations will be discussed with reference to findings in major depression and somatoform disorders.

Key words

Posttraumatic stress disorder ·
Hypothalamic-pituitary-adrenocortical axis ·
Catecholamines · Neuroimaging

Weiterbildung

Personen beeinflusst zu werden. Somit scheint es sich bei der PTBS um ein komplexes Störungsbild zu handeln, das sich nicht nur interindividuell aufgrund prädisponierender und traumabezogener Faktoren unterscheidet, sondern darüber hinaus über die Zeit hinweg intraindividuell zu variierenden Symptomausprägungen führt [49]. Um den Erkenntnisgewinn über die Genese und den Verlauf der Störung zu erweitern, ist es deshalb notwendig zu prüfen, a) weshalb die spezifischen Symptome der PTBS auftreten und b) inwieweit sich das Auftreten dieser psychopathologischen Merkmale durch das Vorliegen charakteristischer psychobiologischer Abweichungen erklären läßt.

Die folgenden Ausführungen dienen dazu, aktuelle Untersuchungsbefunde zu endokrinen, psychophysiologischen und neuroanatomischen Abweichungen bei Patienten mit einer PTBS darzustellen und diese Befunde mit den psychopathologischen Krankheitsmerkmalen in Beziehung zu setzen. Weiterhin soll die Spezifität der psychobiologischen Abweichungen für das Störungsbild der PTBS kritisch beleuchtet und im Hinblick auf weitere psychiatrische und psychosomatische Erkrankungen diskutiert werden.

Endokrine und Neurotransmitterabweichungen

Da die PTBS mit dem Auftreten extrem belastender Stressoren assoziiert ist, beziehen sich neurobiologische Konzepte der PTBS mehrheitlich auf jene biologischen Parameter, für die sowohl in der tierexperimentellen als auch der humanen Streßforschung eine charakteristische Reaktivität auf einen physiologischen oder psychologischen Stressor nachgewiesen ist. Besondere Bedeutung besitzen dabei die Hormone der Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-Achse (HHNA) und das noradrenerge System sowie die endogenen Opiate.

In einer Vielzahl von Untersuchungen konnte gezeigt werden, daß sowohl natürliche Stressoren als auch laborexperimentelle Streßprovokationen zu einer Aktivierung der HHNA führen (im Überblick [12]). Die Untersuchungsergebnisse aus Studien zur HHNA an Traumaopfern mit einer PTBS verweisen im Vergleich zu gesunden Kontroll-

personen auf charakteristische Abweichungen in der basalen und pharmakologisch stimulierten bzw. supprimierten Freisetzung von HHNA-Hormonen sowie der entsprechenden Rezeptoren. So findet sich sowohl im 24-h-Sammelurin als auch im Plasma eine erniedrigte basale Kortisolkonzentration bei erhaltener zirkadianer Rhythmik (im Überblick [50]). Im Vergleich zu Gesunden und verschiedenen psychiatrischen Patientengruppen wurde bei PTBS-Patienten mit unterschiedlicher Traumatisierung (Kriegserfahrung, sexueller Mißbrauch in der Kindheit) eine erhöhte Anzahl an Glukokortikoidrezeptoren auf Lymphozyten nachgewiesen [44, 51]. Weiterhin zeigt sich ein erhöhter Spiegel des Korticotropin-Releasing Hormons (CRH) in der Zerebrospinalflüssigkeit [4] eine supprimierte Freisetzung des adrenokortikotropen Hormons (ACTH) sowie eine reduzierte Kortisolfreisetzung nach CRH-Stimulation [41]. Im Dexamethason-Suppressionstest mit der Standarddosierung von 1 mg um 23 Uhr und wiederholten Messungen am folgenden Tag ist eine deutliche Suppression der Kortisolspiegel zu beobachten [21, 30]. Interessanterweise zeigte sich diese Suppression auch unter einer reduzierten Dexamethasongabe (0,5 mg bzw. 0,25 mg), die als eine Suppression der Kortisolkonzentration bezeichnet werden kann [44, 51]. Die Verabreichung von Metyrapon, das zu einer zeitweiligen Blockade der Kortisolsynthese führt, resultiert bei PTBS-Patienten im Vergleich zu Kontrollpersonen in einer stärkeren ACTH-Freisetzung [52]. Diese Ergebnisse verweisen darauf, daß bei Patienten mit einer PTBS eine übermäßige Freisetzung von CRH und ein Hypokortisolismus mit einer erhöhten negativen Feedbacksensitivität vorliegt.

Als einen biologischen Indikator des erhöhten Arousal, das sich bei PTBS-Patienten in verstärkter Reizbarkeit, vermehrtem Ärgerausdruck und erhöhter Schreckhaftigkeit zeigt, lassen sich die basale und die stimulierte Freisetzung von Noradrenalin (NA) heranziehen. NA wird in der Streßforschung für Orientierungsvorgänge, selektive Aufmerksamkeitsprozesse, Hypervigilanz und autonomes Arousal verantwortlich gemacht. Unter Streß wird im Locus coeruleus die neuronale Feuerungsrate und die Freisetzung von NA

erhöht, wobei die Responsivität von NA durch α_2 -adrenerge Rezeptoren gesteuert wird. In verschiedenen Untersuchungen fanden sich bei PTBS-Patienten deutlich höhere NA-Spiegel im Urin als bei gesunden Kontrollen und bei psychiatrischen Vergleichsgruppen. Bei Plasma-Untersuchungen fanden sich insbesondere nächtliche Anstiege der NA-Konzentrationen im Vergleich zu einem Abfall bei Gesunden (im Überblick [15]). Möglicherweise geben diese NA-Auffälligkeiten einen Hinweis auf die bei PTBS-Patienten berichteten Schlafstörungen, da den Alpträumen, die bei PTBS-Patienten den Charakter von tatsächlichen Ereignissen haben, ein sympathisches Arousal in der Schlaf-Phase II vorausgeht.

Aufgrund der Beobachtung, daß bei PTBS-Patienten eine 40%ige Reduktion der α_2 -adrenergen Rezeptoren vorliegt, kann angenommen werden, daß diese Rezeptor-Downregulation eine Folge der exzessiven Katecholaminfreisetzung darstellt [33]. Nach Verabreichung von Yohimbin, einem α_2 -adrenergen Rezeptor-Antagonisten, der eine verstärkte NA-Freisetzung provoziert, traten bei 70% der untersuchten PTBS-Patienten Panikattacken und bei 40% der Patienten sogenannte Flashbacks auf, wohingegen bei gesunden Kontrollen keiner dieser Effekte zu beobachten war [42]. Eine psychologische Streßprovokation mit traumarelevantem Filmmaterial bei Kriegsveteranen, die unter einer PTBS litten, führte zu deutlichen Anstiegen von NA während und nach der Filmpräsentation, wobei diese Anstiege nicht bei einer traumairrelevanten Filmdarbietung zu beobachten waren [3].

In tierexperimentellen Untersuchungen wurde eine opiatvermittelte Analgesie nach Applikation unvermeidbarer Stressoren beobachtet, die durch Naloxongabe reversibel ist. Weiterhin zeigte sich bei gesunden Probanden eine naloxonreversible Antinozizeption unter Furcht- und Angstinduktion. Der analgetische Effekt scheint durch eine Stimulation im periaquäduktalen Grau bei gleichzeitiger Erhöhung von β -Endorphin und ACTH, gemessen in der Zerebrospinalflüssigkeit, ausgelöst zu werden (zusammenfassend siehe [1]). Bei Kriegsveteranen mit einer PTBS führt die Präsentation von Videos über militärische Kampfhandlungen zu einer naloxonreversiblen Analgesie, wobei es zu

keinem meßbaren Anstieg peripherer β -Endorphinspiegel kommt [35]. Baker und Mitarbeiter [1] zeigten, daß bei PTBS-Patienten im Vergleich zu gesunden Kontrollen deutlich erhöhte β -Endorphinspiegel in der Zerebrospinalflüssigkeit vorliegen; allerdings fand sich in dieser Untersuchung ebenfalls keine Korrelation zwischen den CFS- und den Plasma- β -Endorphinspiegeln.

Psychophysiologische Besonderheiten

Die Präsentation traumarelevanter Stimuli scheint in Abhängigkeit von der Spezifität der Stimuli und dem Schweregrad der Krankheitssymptome bei 60-90% der untersuchten PTBS-Patienten zu einer Erhöhung der elektrodermalen Aktivität, der Herzrate und des Blutdrucks zu führen [31]. Zur Objektivierung der bei PTBS-Patienten zu beobachtenden Schreckhaftigkeit wurde in verschiedenen Untersuchungen der akustische Schreckreflex (Startle-Reflex) untersucht. Dieser Reflex, der mit einer Latenz von 30-50 ms nach der akustischen Darbietung eines lauten Geräusches auftritt, führt u.a. zu einem Lidschluß, der sich mittels elektromyographischer Ableitung am M. orbicularis oculi quantifizieren läßt. Da die Intensität des Schreckreflexes durch negative Emotionen (Furcht und Angst) verstärkt, durch angenehme Emotionen gehemmt wird, scheint die Schreckreaktion durch die Amygdala beeinflusst zu werden [2]. Diese Hypothese wird durch tierexperimentelle Befunde unterstützt, da eine Läsion der Amygdala die furchtpotenzierte Schreckreaktion blockiert [20].

Als ein weiterer Indikator eines erhöhten autonomen Arousals wird eine geringe elektrodermale Habituation auf die Darbietung von Schreckreizen interpretiert, wobei angenommen wird, daß eine hohe Konditionierbarkeit autonomer Prozesse auf negative Stimuli vorliegt und deshalb die verringerte Habituation zu beobachten ist. Unter der Voraussetzung, daß die untersuchten PTBS-Patienten (Kriegsveteranen) medikationsfrei waren, zeigte sich in verschiedenen Untersuchungen eine erhöhte Schreckreaktion im Vergleich zu gesunden Kontrollen und im Vergleich zu Kriegsveteranen ohne PTBS [27, 39]. Unter Yohimbingabe fand sich eine deutliche Verstärkung der akustischen

Schreckreaktion bei Patienten mit einer PTBS, nicht jedoch bei den Kontrollpersonen [26]. Weiterhin zeigt sich entsprechend einer Literaturzusammenschau von Shalev et al. [39] in drei von vier Studien eine reduzierte elektrodermale Habituation der PTBS-Patienten an akustische Schreckreize.

Morphologische Veränderungen und Veränderung der Hirnaktivität nach Stimulation

Die bisherigen Ausführungen ergaben eine Reihe von Hinweisen auf Veränderungen von Hirnaktivitäten bei PTBS-Patienten. Der Einsatz bildgebender Verfahren ermöglicht In-vivo-Untersuchungen zur Morphologie und zur Funktion des menschlichen Gehirns. Insbesondere der Hippocampus besitzt bei der Verarbeitung von Stressoren einen besonderen Stellenwert, da diese Hirnstruktur in komplexe Lernprozesse wie räumliches oder kontextuelles Lernen oder in die Zuschreibung einer emotionalen Bedeutung zu Orten und komplexen Stimuli involviert ist [15]. Glukokortikoide können aufgrund kurzfristiger Überstimulation einen neurotoxischen Effekt auf den Hippocampus haben und amnestische Symptome bewirken. Wiederholter Streß führt zu neuronalem Zelluntergang, der sich neuroanatomisch in einer hippocampalen Atrophie und neuropsychologisch in verringerten Lern- und Gedächtnisleistungen widerspiegeln kann [vgl. 24].

Zur Prüfung der Annahme, daß traumatischer Streß und die nachfolgende Entwicklung einer PTBS möglicherweise mit strukturellen Hirnveränderungen einhergeht, wurden in den letzten Jahren verschiedene Untersuchungen mittels Magnet-Resonanztomographie (MRT) zur Hippocampusvolumetrie an PTBS-Patienten (Kriegsveteranen, Opfer sexuellen Mißbrauchs in der Kindheit) durchgeführt. In den vier publizierten Arbeiten finden sich, im Vergleich zu den Befunden gesunder Kontrollpersonen, verkleinerte Hippocampusvolumina (5-26%) (zusammenfassend siehe [43]). Kritisch ist jedoch anzumerken, daß in diese Untersuchungen z.T. sehr kleine Stichproben einbezogen wurden und der möglicherweise ergebniskonfundierende Einfluß einer Alkoholabhängigkeit bei den untersuchten

Patienten nicht eindeutig ausgeschlossen wurde.

Unter der Nutzung der Positronen-Emissionstomographie (PET) lässt sich der regionale cerebrale Blutfluß (rCBF), eine Methode zur Erfassung der neuronalen Hirnaktivität, messen. Anhand des rCBF können mögliche funktionelle Veränderungen bei PTBS-Patienten nachgewiesen werden. Als Provokationsmethode hören die Patienten selbstberichtete Traumaschilderungen, Geräusche militärischer Kampfhandlungen oder die Patienten werden zur Imagination traumarelevanter Szenen animiert. Als Indikatoren einer erfolgreichen Streßprovokation werden psychophysiologische Parameter wie die Herzrate und subjektive Emotionsurteile herangezogen. Die Arbeitsgruppe um Shin und Rauch [36, 40] konnte unter Provokationsbedingungen bei PTBS-Patienten, nicht jedoch bei Kontrollpersonen, eine Erhöhung des rCBF rechtslateral im Gyrus cinguli und der Amygdala und linkslateral eine Reduktion, insbesondere in der Broca-Gegend, nachweisen. Die Autoren nehmen an, dass limbische und paralimbische Komponenten, insbesondere die rechtsseitige Amygdala, an der Verarbeitung traumatischer Reaktionen beteiligt sind.

Hinweise auf Defizite der Konzentrations- und Gedächtnisleistung, die bei PTBS-Patienten in verschiedenen Untersuchungen objektiviert wurden [52], finden sich auch in elektroenzephalographischen Untersuchungen (EEG). Die Erfassung und Beurteilung ereigniskorrelierter Potentiale (EKP) nach akustischer Stimulation verweisen auf eine verzögerte N2- und eine reduzierte P3-Amplitude [6]. Diese Befunde lassen sich als Hinweis auf Schwierigkeiten bei der Diskrimination zwischen relevanten und irrelevanten Stimuli interpretieren. In einem Test zur Erfassung von Reaktionszeiten bei Darbietung konkurrierender visueller Stimuli (Erkennen der Druckfarbe von Wortmaterial mit oder ohne emotionaler Valenz; Stroop-Test) fand sich bei PTBS-Patienten neben verlängerten Reaktionszeitlatenzen ebenfalls eine reduzierte und verzögerte P3-Amplitude bei allen vorgegebenen Wortgruppen, in besonderem Maße jedoch bei traumabezogenem Wortmaterial [25].

Sind die Befunde zu psychobiologischen Dysregulationen spezifisch für die PTBS?

Die Frage nach dem Erklärungswert psychobiologischer Befunde für die Entstehung und Aufrechterhaltung der PTBS kann zum jetzigen Zeitpunkt sicher nicht zufriedenstellend beantwortet werden. Auf deskriptiver Ebene lassen sich jedoch verschiedene Kardinalsymptome der PTBS, wie sie beispielsweise durch das DSM-IV beschrieben werden, durch die o.g Befunde erklären. Wie eingangs erwähnt, liegen bei der PTBS Intrusion, Vermeidungsverhalten und Hyperarousal vor (vgl. Tabelle 1). Der Symptomkomplex der Intrusion scheint u.a. durch die exzessive Freisetzung von NA bedingt zu sein. Es wird angenommen, dass die starke Aktivierung des Locus coeruleus mit der NA-Freisetzung zu einer besonders ausgeprägten Aktivierung der Amygdala und der Hirnareale, die für das assoziative Gedächtnis verantwortlich sind, führt. Dieser Vorgang lässt sich als ein Lernprozeß beschreiben, der gegenüber Abschwächungs- oder Lösungsprozessen relativ resistent zu sein scheint [7]. Die

nach Yohimbingabe provozierten Flashbacks bei PTBS-Patienten unterstützen die Annahme einer Beteiligung des noradrenergen Systems an der Auslösung PTBS-charakteristischer Intrusionen. Die Befunde aus den Untersuchungen zur rCBD legen die Annahme einer Beteiligung der Amygdala an der Verarbeitung traumatischer Erlebnisse nahe. Die emotionale Verflachung und eingeschränkte Aktivität (Symptomgruppe Vermeidungsverhalten) werden von van der Kolk et al. [46] durch die übermäßige Freisetzung endogener Opiate erklären. Im Gegensatz zu kriegserfahrenen Kontrollpersonen führt eine Traumareexposition bei Kriegsveteranen mit einer PTBS zu einem Anstieg der endogenen Opiatspiegel bei gleichzeitiger Unterdrückung emotionaler Reaktionen bis hin zu emotionaler Erstarrung. Symptome des Hyperarousals, wie Durchschlafstörungen, Hypervigilanz und verstärkte Schreckreaktion lassen sich, wie oben bereits aufgezeigt, durch die gesteigerte NA-Freisetzung erklären. Konzentrations- und Aufmerksamkeitsstörungen sind möglicherweise durch die beschriebenen hippocampalen Veränderungen bedingt. In den seltensten Fällen

Tabelle 1
Beschreibung der drei Hauptsymptomgruppen der posttraumatischen Belastungsstörung nach DSM-IV

Symptomgruppe	Einzel symptom
Intrusion	Wiederkehrende und eindringlich belastende Erinnerungen Wiederkehrende belastende Träume Flash-back Erlebnisse Psychische Belastung bei Konfrontation mit Hinweisreizen Physiologische Reaktionen bei Konfrontation mit Hinweisreizen
Vermeidung	Gedanken- und Gefühlsvermeidung im Bezug auf das Trauma Aktivitäts- und Situationsvermeidung im Bezug auf das Trauma Teilamnesie im Bezug auf das Trauma Vermindertes Interesse an Aktivitäten Entfremdungsgefühl Affekteinschränkung
Hyperarousal	Ein- oder Durchschlafstörungen Reizbarkeit, Wutausbrüche Konzentrationsschwierigkeiten Hypervigilanz Verstärkte Schreckreaktion

zeigen die betroffenen Patienten alle Einzelsymptome der PTBS, und es scheint im Verlauf der oft jahrelangen Störungsdauer eine Symptomfluktuation aufzutreten, die mit einer entsprechenden Veränderung der beschriebenen endokrinen Parameter einhergehen kann [49].

Allerdings werden die oben beschriebenen endokrinen Abweichungen sowie neuroanatomischen Veränderungen nicht nur bei der PTBS, sondern auch bei verschiedenen anderen psychischen Störungen, wie beispielsweise bei bestimmten Formen der Depression, insbesondere der Major Depression (MD), diskutiert. Bezüglich hippocampaler morphologischer Veränderungen finden sich erste Hinweise auf eine mögliche Atrophie bei Patienten mit einer PTBS. Wenngleich dieser Befund als eine Bestätigung der Annahme neurotoxischer Effekte in Folge einer Glukokortikoidüberstimulation nach massiver Streßexposition gewertet werden könnte, müssen doch die Ergebnisse von Replikationsstudien unter Kontrolle der bereits erwähnten Kovariate abgewartet werden. Diese Vorsicht bei der Befundinterpretation gilt in besonderem Maße unter Berücksichtigung der Tatsache, daß die bei MD-Patienten mittels MRT gefundene hippocampale Atrophie durch Alters-, Geschlechts- und Schädelgrößenunterschiede vollständig aufgeklärt werden konnte [9].

Bezüglich der HHNA-Dysregulation findet sich eine Reihe vergleichbarer Befunde zwischen PTBS und MD: Für Patienten mit einer MD wurden ebenso wie für die PTBS eine erhöhte CRH-Konzentration in der Zerebrospinalflüssigkeit [28] sowie eine supprimierte ACTH- und Kortisolfreisetzung nach pharmakologischer Stimulation mit CRH nachgewiesen. Im Gegensatz zu den Befunden bei PTBS-Patienten zeigen Patienten mit einer MD jedoch erhöhte basale Kortisolspiegel und eine erniedrigte Anzahl an Glukokortikoidrezeptoren auf Lymphozyten, wodurch möglicherweise eine Abschwächung der Steroideffekte bewirkt wird [14]. Bei circa 60% der depressiven Patienten ist eine Nonsuppression der Kortisolfreisetzung nach Dexamethasongabe zu beobachten (vgl. [8]). Die Verabreichung von Metyrapon resultiert bei den depressiven Patienten, die im Dexamethasontest eine Kortisol-Nonsuppression zeigen, in

einer deutlich höheren ACTH-Freisetzung als bei depressiven Patienten mit Kortisolsuppression nach Dexamethasongabe und bei gesunden Probanden [45]. Für die Subgruppe von Patienten mit Dexamethason-Nonsuppression läßt sich annehmen, daß vergleichbar zu den Befunden bei PTBS-Patienten eine erhöhte CRH-Freisetzung vorliegt, die jedoch im Gegensatz zur PTBS mit einem HyperKortisolismus bei erniedrigter negativer Feedbacksensitivität der HHNA einhergeht. Der spezifische Unterschied zwischen der MD und der PTBS scheint bezüglich der HHNA-Dysregulation somit in einer unterschiedlichen Kortisolfreisetzung und einer unterschiedlichen Anzahl von Glukokortikoidrezeptoren auf Lymphozyten zu bestehen.

Der Befund einer gegenläufigen Anzahl von Glukokortikoidrezeptoren bei Patienten mit einer PTBS im Vergleich zu Patienten mit einer MD wird indirekt durch die pharmakologischen Effekte trizyklischer Antidepressiva bestätigt. Aus tierexperimentellen Studien ist bekannt, daß in dosis- und zeitabhängiger Wirkung Amitriptylin und Desipramin zu einer Steigerung der Messenger-RNA der Glukokortikoidrezeptoren im Hypothalamus und Hippocampus führen [32, 34]. Der Einsatz dieser Antidepressiva zeigt bei Patienten mit einer MD eine Reduktion der depressionstypischen Störungssymptome sowie ein Normalisieren der Glukokortikoidrezeptorenanzahl und der Kortisolspiegel [18]. Die nur geringe Wirksamkeit von Amitriptylin und Desipramin bei Patienten mit einer PTBS [10, 13] läßt sich möglicherweise durch die erhöhte Anzahl von Glukokortikoidrezeptoren erklären. Eine weitere medikamentöse Steigerung der Rezeptoren wäre entsprechend dieser Annahme kontraindiziert.

Die Beobachtung, daß auch bei Patienten mit einer MD erhöhte NA-Spiegel vorliegen [23], spricht gegen die Annahme einer Spezifität der exzessiven NA-Freisetzung für das Störungsbild der PTBS. Genauere Analysen und die Einbeziehung der Ergebnisse aus dem Dexamethasontest verweisen darauf, daß vorrangig bei solchen depressiven Patienten erhöhte NA-Spiegel gefunden wurden, die im Dexamethasontest eine Kortisol-Nonsuppression zeigen [37]. Unter Berücksichtigung der spezifischen depressiven Symptome finden

sich insbesondere bei den Patienten, die hohe Angstwerte und Durchschlafstörungen (ähnlich der Begleitsymptome bei der PTBS) schildern, erhöhte NA-Spiegel [22]. Es läßt sich die Hypothese formulieren, daß sowohl bei bestimmten Subgruppen von depressiven Patienten als auch bei Patienten mit einer PTBS eine CRH-Überproduktion vorliegt, die möglicherweise in Interaktion mit einer erhöhten NA-Freisetzung zu sehen ist. Unklar bleibt in diesem Zusammenhang jedoch der unterschiedliche Effekt der CRH-Überproduktion auf die Feedback-Regulation der HHNA et vice versa.

Zudem finden sich erniedrigte unstimulierte Kortisolspiegel nicht nur bei Patienten mit einer PTBS, sondern auch bei verschiedenen funktionellen Störungsbildern, die ebenfalls mit chronischem oder traumatischem Streß in Verbindung gebracht werden. Zu diesen Störungsbildern gehören u.a. chronische Unterbauchbeschwerden, Fibromyalgie oder das chronische Erschöpfungssyndrom (im Überblick [16]). Die Entstehung des latenten Hypokortisolismus ist bisher weder für die PTBS noch für die genannten streßabhängigen Störungsbilder geklärt. Es lassen sich u.a. zwei unterschiedliche Hypothesen formulieren: Erstens, es ist davon auszugehen, daß nach einer Traumatisierung oder in einer längeranhaltenden Streßphase eine gesteigerte Aktivität der HHNA initiiert wird und es erst im weiteren Verlauf der Störungsentwicklung (z.B. in einer Ruhephase) zu einem drastischen Absinken der Kortisolspiegel bei einer möglicherweise gleichzeitig auftretenden Up-Regulation der Glukokortikoidrezeptoren kommt. Die zweite Hypothese bezieht sich auf den Einfluß prädisponierender Faktoren, die bereits vor dem Auftreten des eigentlichen Traumas zu einer Dysregulation endokriner Systeme führen. Als prädisponierende Faktoren werden genetische Merkmale, frühkindliche Streßerfahrungen oder eine bereits in der früheren Lebensgeschichte aufgetretene bzw. bestehende psychiatrische Erkrankung genannt [11, 17]. Weder die Spezifität der endokrinen Auffälligkeiten noch die Art ihrer Entstehung läßt sich entsprechend dem aktuellen Forschungsstand eindeutig beurteilen. Aufschluß über die diskutierten Zusammenhänge zur Ätiologie und Pathogenese der PTBS gewährleisten prospektive

Längsschnittstudien an Populationen mit einem hohen Risiko für eine Traumatisierung, wie beispielsweise Einsatzkräfte von Feuerwehr und Rettungsdiensten. Eine entsprechende psychoendokrinologische Untersuchung wird derzeit von unserer Arbeitsgruppe durchgeführt, um Aufschluß über prädisponierende Variablen und den Verlauf der psychischen und physiologischen Bewältigung traumatischer Erfahrungen zu erhalten.

Literatur

- Baker DG, West SA, Orth DN, Hill KK, Nicholson WE, Ekhtor NN, Bruce AB, Wortman MD, Keck PE, Geraciotti TD (1997) **Cerospinal fluid and plasma b-endorphin in combat veterans with post-traumatic stress disorder.** *Psychoneuroendocrinology* 22:517-529
- Birbaumer N, Schmidt RF (1997) **Biologische Psychologie.** Springer, Berlin Heidelberg New York
- Blanchard EB, Kolb LC, Prins A (1991) **Changes in plasma norepinephrine to combat-related stimuli among vietnam veterans with posttraumatic stress disorder.** *J Nerv Ment Dis* 179:371-373
- Bremner JD, Licinio J, Darnell A, Krystal JH, Owens MJ, Southwick SM, Nemeroff CB, Charney DS (1997) **Elevated CSF corticotropin-releasing factor concentrations in posttraumatic stress disorder.** *Am J Psychiatry* 154:624-629
- Breslau N, Davis GC (1992) **Posttraumatic stress disorder in an urban population of young adults: risk factors for chronicity.** *Am J Psychiatry* 149:671-675
- Charles G, Hansenne M, Ansseau M, Pichot W, Machowski R, Schittecatte M, Wilmotte J (1995) **P300 in posttraumatic stress disorder.** *Neuropsychobiology* 32:72-74
- Charney DS, Deutch AY, Krystal JH, Southwick SM, Davis M (1993) **Psychobiologic mechanisms of posttraumatic stress disorder.** *Arch Gen Psychiatry* 50:294-305
- Checkley S (1996) **The neuroendocrinology of depression and chronic stress.** *Br Med Bull* 52:597-617
- Coffey CE, Wilkinson WE, Weiner RD, Ritchie JC, Aque M (1993) **The dexamethasone suppression test and quantitative cerebral anatomy in depression.** *Biol Psychiatry* 33:442-449
- Davidson JR, Malik ML, Sutherland SN (1997) **Response characteristics to antidepressants and placebo in post-traumatic stress disorder.** *Int Clin Psychopharmacol* 12:291-296
- Demitrack MA, Crofford LJ (1998) **Evidence for and pathophysiologic implications of hypothalamic-pituitary-adrenal axis dysregulation in fibromyalgia and chronic fatigue syndrome.** *Ann N Y Acad Sci* 840:684-697
- Ehlert U, Straub R (1998) **Physiological and emotional response to psychological stressors in psychiatric and psychosomatic disorders.** *Ann N Y Acad Sci* 851:477-486
- Friedman MJ (1997) **Drug treatment for PTSD. Answers and questions.** *Ann N Y Acad Sci* 821:359-371
- Gormley GJ, Lowy MT, Reder AT, Hospelhorn VD, Antel JP, Meltzer HY (1985) **Glucocorticoid receptors in depression: relationship to the dexamethasone suppression test.** *Am J Psychiatry* 142:1278-1284
- Grillon C, Southwick SM, Charney DS (1996) **The psychobiological basis of posttraumatic stress disorder.** *Mol Psychiatry* 1:278-297
- Heim C, Ehlert U, Hellhammer D (1999) **The potential role of hypocortisolism in the pathophysiology of stress related bodily disorders: a medical hypothesis.** *Psychoneuroendocrinology* (in press)
- Heim C, Owens MJ, Plotsky PM, Nemeroff CB (1997) **Persistent changes in corticotropin-releasing factor systems due to early life stress: relationship to the pathophysiology of major depression and post-traumatic stress disorder.** *Psychopharmacol Bull* 33:185-192
- Hunter R, Dick H, Christie JE, Goodwin GM, Fink G (1988) **Lymphocyte glucocorticoid receptor binding in depression: normal values following recovery.** *J Affect Disord* 14:155-159
- Kessler RC, Sonnega A, Bromet E, Hughes M, Nelson CB (1995) **Posttraumatic stress disorder in the national comorbidity survey.** *Arch Gen Psychiatry* 52:1048-1060
- Kim M, Davis M (1993) **Lack of a temporal gradient of retrograde amnesia in rats with amygdala lesions assessed with the fear-potentiated startle paradigm.** *Behav Neurosci* 107:1088-1092
- Kosten TR, Wahby V, Giller EJ, Mason J (1990) **The dexamethasone suppression test and thyrotropin releasing hormone stimulation test in posttraumatic stress disorder.** *Biol Psychiatry* 28:657-664
- Maes M, Meltzer HY, Suy E, Minner B, Calabrese J, Cosyns P (1993) **Sleep disorders and anxiety as symptom profiles of sympathoadrenal system hyperactivity in major depression.** *J Affect Disord* 27:197-207
- Maes M, Minner B, Suy E, Vandervorst C, Raus J (1991) **Coexisting dysregulations of both the sympathoadrenal system and hypothalamic-pituitary-adrenal-axis in melancholia.** *J Neural Transm* 85:195-210
- McEwen BS (1998) **Protective and damaging effects of stress mediators.** *N Engl J Med* 338:171-179
- Metzger LJ, Orr SP, Lasko NB, McNally RJ, Pitman RK (1997) **Seeking the source of emotional stroop interference effects in PTSD: a study of P3s to traumatic words.** *Integ Physiol Behav Sci* 32:43-51
- Morgan CA, Grillon C, Nagy LM, Southwick SM, Davis M, Charney DS (1995) **Yohimbine facilitated acoustic startle in PTSD.** *Psychopharmacology* 117:466-471
- Morgan CA, Grillon C, Southwick SM, Davis M, Charney DS (1996) **Exaggerated acoustic startle reflex in gulf war veterans with posttraumatic stress disorder.** *Am J Psychiatry* 153:64-68
- Nemeroff CB, Widerlov E, Bissette G, Wallens H, Karlsson I, Eklund K, Kilts G, Loosen P (1984) **Elevated immunoreactive corticotropin releasing hormone in depressed patients.** *Science* 224:1342-1344
- Norris FH (1992) **Epidemiology of trauma: frequency and impact of different potentially traumatic events on different demographic groups.** *J Consult Clin Psychol* 60:409-418
- Olivera AA, Fero D (1990) **Affective disorders, DST, and treatment in PTSD patients: clinical observation.** *J Traumatic Stress* 3:407-414
- Orr SP (1997) **Psychophysiologic reactivity to trauma-related imagery in PTSD. Diagnostic and theoretical implications of recent findings.** *Ann N Y Acad Sci* 821:114-124
- Pariante CM, Pearce BD, Pisell TL, Owens MJ, Miller AH (1997) **Steroid-independent translocation of the glucocorticoid receptor by the antidepressant desipramine.** *Mol Pharmacol* 52:571-581
- Perry BD, Giller EL, Southwick SM (1987) **Altered platelet alpha-adrenergic binding sites in posttraumatic stress disorder.** *Am J Psychiatry* 144:1511-1512
- Pfeiffer A, Veilleux S, Barden N (1991) **Antidepressant and other centrally acting drugs regulate glucocorticoid receptor messenger RNA levels in rat brain.** *Psychoneuroendocrinology* 16:505-515
- Pitman RK, van der Kolk BA, Orr SP, Greenberg MS (1990) **Naloxone-reversible analgesic response to combat-related stimuli in posttraumatic stress disorder.** *Arch Gen Psychiatry* 47:541-544
- Rauch SL, van der Kolk BA, Fisler RE, Alpert NM, Orr SP, Savage CR, Fischman AJ, Jenike MA, Pitman RK (1996) **A symptom provocation study of posttraumatic stress disorder using positron emission tomography and script-driven imagery.** *Arch Gen Psychiatry* 53:380-387
- Roy A, Pickar D, De Jong J, Karoum F, Linnoila M (1988) **Norepinephrine and its metabolites in cerebrospinal fluid, plasma, and urine. Relationship to hypothalamic-pituitary-adrenal axis function in depression.** *Arch Gen Psychiatry* 45:849-857

38. Saß H, Wittchen H, Zaudig M (1996) **Diagnostisches und Statistisches Manual Psychischer Störungen. DSM-IV.** Hogrefe, Göttingen
39. Shalev AY, Peri T, Orr SP, Bonne O, Pitman RK (1997) **Auditory startle responses in help-seeking trauma survivors.** *Psychiatry Res* 69:1-7
40. Shin LM, Kosslyn SM, McNally RJ, Alpert NM, Thompson WL, Rauch SC, Macklin ML, Pitman RK (1997) **Visual imagery and perception in posttraumatic stress disorder. A positron emission tomographic investigation.** *Arch Gen Psychiatry* 54:233-241
41. Smith MA, Davidson J, Ritchie JC, Kudler H, Lipper S, Chappell P, Nemeroff CB (1989) **The corticotropin-releasing hormone test in patients with posttraumatic stress disorder.** *Biol Psychiatry* 26:349-355
42. Southwick SM, Krystal JH, Morgan CA, Johnson D, Nagy LM, Nicolaou A, Heninger GR, Charney DS (1993) **Abnormal noradrenergic function in posttraumatic stress disorder.** *Arch Gen Psychiatry* 50:266-274
43. Stein MB, Hanna C, Koverola C, Torchia M, McClarty B (1997) **Structural brain changes in PTSD. Does trauma alter neuroanatomy?** *Ann NY Acad Sci* 821:76-82
44. Stein MB, Yehuda R, Koverola C, Hanna C (1997) **Enhanced dexamethasone suppression of plasma cortisol in adult women traumatized by childhood sexual abuse.** *Biol Psychiatry* 42:680-686
45. Ur E, Dinan TG, O'Keane V, Clare AW, McLoughlin L, Rees LH, Turner TH, Grossman A, Berger GM (1992) **Effect of metyrapone on the pituitary-adrenal axis in depression: relation to dexamethasone suppressor status.** *Neuroendocrinology* 56:533-538
46. van der Kolk BA, Greenberg MS, Orr SP, Pitman RK (1989) **Endogenous opioids, stress induced analgesia, and posttraumatic stress disorder.** *Psychopharmacol Bull* 25:417-421
47. Vasterling JJ, Brailey K, Constans JI, Sutker PB (1998) **Attention and memory dysfunction in posttraumatic stress disorder.** *Neuropsychology* 12:125-133
48. Wagner D, Heinrichs M, Ehler U (1998) **Prevalence of PTSD symptoms in German professional firefighters.** *Am J Psychiatry* 155:1727-1732
49. Wang S, Wilson JP, Mason JW (1996) **Stages of decompensation in combat-related posttraumatic stress disorder: a new conceptual model.** *Integ Physiol Behav Sci* 31:237-253
50. Yehuda R (1997) **Sensitization of the hypothalamic-pituitary-adrenal-axis in posttraumatic stress disorder.** *Ann NY Acad Sci* 821:57-75
51. Yehuda R, Boisoneau D, Lowy MT, Giller EL (1995) **Dose-response changes in plasma cortisol and lymphocyte glucocorticoid receptors following dexamethasone administration in combat veterans with and without posttraumatic stress disorder.** *Arch Gen Psychiatry* 150:583-593
52. Yehuda R, Levengood RA, Schmeidler J, Wilson S, Guo LS, Gerber D (1996) **Increased pituitary activation following metyrapone administration in post-traumatic stress disorder.** *Psychoneuroendocrinology* 21:1-16

Hegerl U (Hrsg.)

Neurophysiologische Untersuchungen in der Psychiatrie. EEG, EKP, Schlafpolygraphie, Motorik, autonome Funktionen

Springer: Berlin, Heidelberg, New York 1998. 225 Seiten

Bei diesem 5-Autorenbuch ist dem Herausgeber ein kompaktes, gut gegliedertes und sehr informatives Werk gelungen. Im Anschluß an eine allgemeine Einleitung gibt das Buch in fünf Kapiteln einen Überblick über die Einsatzmöglichkeiten neurophysiologischer Untersuchungen in der Psychiatrie. In jedem Kapitel werden zunächst die Grundlagen und die Aussagegrenzen jeder Methode verständlich dargelegt. Nach Beschreibung der jeweils typischen Normalbefunde werden nachfolgend auffällige Befundkonstellationen und deren Bedeutung bei verschiedenen Krankheitsbildern und/oder unter Psychopharmaka erläutert. Während das Kapitel über die Elektroenzephalographie überwiegend klinisch relevantes Wissen vermittelt, beschäftigen sich die Kapitel über ereigniskorrelierte Potentiale und mehr noch die Kapitel über Schlafpolygraphie, Motorik und autonome Funktionen mit bisher überwiegend forschungsrelevanten Fragestellungen und Aspekten. In diesem nahezu vollständigen Überblick fehlen lediglich einige Ausführungen über den Startle-Reflex (Habituation, Präpulsinhibition, affektive Modulation) und dessen Bedeutung in der gegenwärtigen Forschung über Schizophrenie, Persönlichkeitsstörungen und affektive Regulation.

Insgesamt ist das Buch sehr gut geschrieben, übersichtlich gegliedert und mit vielen instruktiven Tabellen und Abbildungen ausgestattet. Für den klinisch tätigen Psychiater und insbesondere für den Arzt in der Weiterbildung ist es als Grundlage und Nachschlagewerk sehr zu empfehlen. Aber auch der Arzt oder Psychologe, der sich mit neurophysiologischen Methoden psychiatrischen Fragestellungen wissenschaftlich annähern möchte, wird von der Lektüre dieses Buches als Einführung sehr profitieren.

E. Gouzoulis-Mayfrank (Aachen)