

KATJA WINGENFELD, CARSTEN SPITZER UND MARTIN DRIESSEN

## **4. Psychoneuroendokrinologische Befunde zum Verständnis der Posttraumatischen Belastungsstörung**

Die Psychoneuroendokrinologie untersucht die wechselseitigen Zusammenhänge zwischen Verhalten und Erleben einerseits und endokrinen Funktionen andererseits. Im Rahmen der psychotraumatologischen Forschung gilt das Interesse vorwiegend jenen endokrinen Prozessen, die mit der psychobiologischen Stressreaktion assoziiert sind. Eine besondere Rolle spielen dabei die Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-Achse (HHNA) und das noradrenerge System.

Ein wichtiges Anliegen ist es, endokrinologische Veränderungen spezifischen Symptomen der PTBS, wie der erhöhten Erregbarkeit oder intrusiven Erinnerungen, zuzuordnen. Darüber hinaus stellt sich die Frage, inwieweit endokrine Veränderungen Vulnerabilitätsfaktoren sind, die bereits vor einer Traumatisierung bestehen, oder eher als Folgen der Traumaexposition bzw. als Epiphänomene der PTBS verstanden werden können. Ein wichtiges Thema für die Zukunft ist es, die Ergebnisse aus der klinischen Grundlagenforschung für die Therapie nutzbar zu machen.

### **4.1 Die hormonelle Stressreaktion**

Grundlage für das Verständnis zentraler endokriner Dysfunktionen bei der PTBS ist die Kenntnis der physiologischen Stressreaktion. Die Aktivierung der Stresssysteme führt normalerweise zu einer adaptiven Stressreaktion auf der Verhaltens- und körperlichen Ebene, die die Überlebensfähigkeit eines Individuums steigert. Die Stressreaktion wird größtenteils durch zwei interagierende Systeme, die Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-Achse (HHNA) und das Locus-coeruleus/Noradrenalin-System (LC/NA-System) gesteuert. In der ersten Phase, unmittelbar nach Auftreten des Stressors, wird Noradrenalin vom Locus coeruleus im Hirnstamm und Adrenalin vom Nebennierenmark in den Blutkreislauf ausgeschüttet. Einige Minuten später wird das Corticotropin-Releasing Hormon (CRH) von parvocellulären Neuronen im Nucleus paraventricularis des Hypothalamus in das Pfortadersystem freigesetzt, was im anterioren Hypophysenlappen die Ausschüttung von adrenocorticotrophem Hormon (ACTH) stimuliert. ACTH wiederum bewirkt die Ausschüttung von Glucocorticoiden, insbesondere von Cortisol, aus der Nebennierenrinde. Diese als



Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-Achse (HHNA) beschriebene hormonelle Kaskade stellt die zweite Phase der Stressreaktion dar. Die Aktivierung der HHNA wird durch ein negatives Feedback über die Bindung von Cortisol an Glucocorticoid-Rezeptoren in der Amygdala, im Hippocampus, im Hypothalamus und im vorderen Hypophysenlappen reguliert, was zu einer Wiederherstellung des hormonellen Gleichgewichts führt. Kommt es durch eine wiederholte Stressexposition jedoch zu einer anhaltenden starken Aktivierung des Stresssystems, kann dies zu Veränderungen im negativen Feedback-System und in der Stresshormonkonzentration führen.

## 4.2 Veränderungen des endokrinen Systems bei einer PTBS

Mit Übernahme der Diagnose »Posttraumatische Belastungsstörung« in das DSM-III zu Beginn der 80er Jahre gewann die Erforschung biologischer Ursachen der PTBS zunehmend an Bedeutung. Epidemiologischen Studien, die zeigten, dass 1.) nur eine Minderheit von Personen nach einem Trauma eine PTBS entwickelte und dass 2.) traumatische Ereignisse allgemein häufiger auftreten als angenommen, führten zu einem Paradigmenwechsel bezüglich des konzeptuell vermuteten Zusammenhangs zwischen Traumaexposition und der Entwicklung einer PTBS. Anstelle einer gewöhnlichen Reaktion auf ein Trauma wurde die PTBS nun als eine Störung solcher biologischen Reaktionen beschrieben, die mit Genesung und physiologischer Homöostase assoziiert sind (Yehuda, 2009).

Endokrinologische Studien zur PTBS können wie folgt unterteilt werden: 1.) Beobachtungen unter Ruhebedingung (baseline)

mit Messung der endokrinen Parameter im Blut, Urin, Speichel oder Cerebrospinalflüssigkeit (CSF); 2.) Provokationsstudien mit Aktivierung des Stresssystems durch traumaspezifische Stimuli (z.B. Traumaskripte) oder durch biologische Substanzen (z.B. CRH-Stimulation). Von besonderem Interesse ist auch die Einschätzung der Feedbacksensitivität der HHNA.

### 4.2.1 Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-Achse (HHNA)

Die ersten Studien zum Zusammenhang zwischen der Funktion der HHNA und einer PTBS in den 60er Jahren ergaben, dass chronischer Stress mit niedrigen Cortisolspiegeln assoziiert ist. Diese Befunde erschienen den Forschern rätselhaft, da sie dem damaligen zentralen von Hans Selye begründeten Paradigma – Stress verstärkt die Ausschüttung von Cortisol – widersprachen. Erst in den 80er Jahren gewannen die damaligen Befunde einer reduzierten Cortisolkonzentration wieder Beachtung, als nämlich eine Reihe von Studien mit Kriegsveteranen, Holocaust-Überlebenden und anderen Traumaopfern überraschenderweise verringerte Cortisolwerte im Vergleich zu gesunden Kontrollprobanden zeigten. Die Befundlage war jedoch nicht konsistent, die deutlichste Evidenz niedrigerer Cortisolspiegel fand sich bei Patienten mit chronischer PTBS, bei denen zudem das Trauma vor der Cortisolmessung schon viele Jahre zurücklag. Dennoch war ein Muster niedriger Cortisolspiegel so verbreitet, dass einige Forscher begannen, es als ein einzigartiges endokrines Merkmal der PTBS zu betrachten (Miller et al., 2007).

Mittlerweile liegen ausreichend Studien vor, um die gefundenen Veränderungen der



Cortisolausschüttung bei PTBS metaanalytisch zu betrachten. Eine solche Metaanalyse fand jedoch zunächst keine klaren Unterschiede im basalen Cortisolspiegel bei Patienten mit PTBS und Kontrollprobanden ohne PTBS (Meewisse et al., 2007). Eine Subgruppenanalyse brachte allerdings interessante Ergebnisse zutage: Erniedrigte Cortisolspiegel bei PTBS-Patienten – im Vergleich zu gesunden Kontrollprobanden – fanden sich in Studien, a) die nur Frauen untersuchten, b) zu physischem oder sexuellem Missbrauch, und c) die Cortisolproben am Nachmittag erhoben. Andere Autoren berichten in einem Überblicksartikel ebenfalls über verringerte Cortisolwerte primär am Nachmittag (Morris et al., 2012). Darüber hinaus zeigten sich erniedrigte Cortisolspiegel bei Patienten mit einer PTBS im Vergleich zu nicht traumatisierten gesunden Kontrollpersonen, jedoch nicht im Vergleich zu traumatisierten gesunden Kontrollpersonen (Meewisse et al., 2007). Es scheint also, dass Unterschiede in der Cortisol-Konzentration eher allgemein mit einer Traumaexposition und nicht per se mit der Diagnose einer PTBS assoziiert sind.

In einer weiteren Metaanalyse wurden dementsprechend PTBS-Patienten, traumatisierte gesunde Kontrollprobanden und nicht-traumatisierte gesunde Kontrollprobanden hinsichtlich der Funktion der HHNA miteinander verglichen (Klaassens et al., 2012). Zwischen den drei untersuchten Gruppen fanden sich keine bedeutsamen Unterschiede in der basalen Cortisolkonzentration. Auch eine Subgruppenanalyse hinsichtlich der Methode der Cortisolmessung (Plasma, Urin, Speichel), der Art des Traumas, Geschlecht und Alter erbrachte keine signifikanten Unterschiede. Die Autoren schlussfolgern, dass Traumata im Er-

wachsenenalter im Gegensatz zu einer frühen Traumatisierung die basale HHNA-Funktion offenbar weniger deutlich beeinflussen.

Neben basalen Messungen der HHNA-Aktivität ist die Überprüfung der Feedbacksensitivität der HHNA von großem Interesse. Provokationsstudien mit niedrig dosiertem Dexamethason, einem synthetisierten Cortisolpräparat, und Metyrapon, einem Cortisol-Synthesehemmer, ergaben, dass Hypocortisolismus bei einer PTBS möglicherweise infolge einer verstärkten Sensitivität der HHNA für ein negatives Feedback durch Glucocorticoide auftritt. Befunde zu erhöhter Glucocorticoid-Rezeptorbindung und -funktion unterstützen die Vermutung einer sogenannten erhöhten negativen Feedback-Sensitivität der HHNA bei einer PTBS. Eine erhöhte Cortisol-suppression nach Dexamethasongabe und eine damit erhöhte HHNA-Feedback-Sensitivität fanden sich jedoch auch bei im Erwachsenenalter traumatisierten Personen ohne PTBS (Klaassens et al., 2012). Verschiedene Studien fanden zudem verringerte Cortisolwerte im kombinierten DEX/CRH-Test, der ebenfalls einen Marker für die Feedbacksensitivität der HHNA darstellt, bei Frauen, die lebensgeschichtlich früh traumatisiert waren (Baes et al., 2012). Auch diese Befunde können im Sinne einer verstärkten Sensitivität der Glucocorticoid-Rezeptoren und somit der HHNA interpretiert werden.

Mittels Stimulation der HHNA kann die Funktionalität auf verschiedenen Ebenen überprüft werden. So erlaubt die Gabe von exogenem CRH eine Einschätzung der Reaktivität der Hypophyse. Wiederholt konnte eine abgeschwächte ACTH-Reaktion nach einer CRH-Stimulation gefunden werden, was die Hypothese unterstützt, dass die



PTBS mit einer erhöhten hypothalamischen CRH-Aktivität und einer entsprechenden (kompensatorischen) Down-Regulation von hypophysären CRH-Rezeptoren assoziiert ist. Mit dieser Hypothese übereinstimmend wurden erhöhte CRH-Konzentrationen in der Cerebrospinalflüssigkeit von Patienten mit einer PTBS gemessen.

CRH ist ein wichtiger zentraler Botenstoff und Veränderungen im CRH-System stehen möglicherweise im Zusammenhang mit der PTBS-Symptomatik. So weisen Tierstudien darauf hin, dass erhöhte CRH-Spiegel in der Cerebrospinalflüssigkeit zu einigen Hauptsymptomen der PTBS – wie konditionierte Furchtreaktionen, erhöhte Schreckreaktion, Sensitivierung bei Stressexposition und Hyperarousal – beitragen könnten. Im Vergleich zu gesunden Kontrollprobanden wurden bei PTBS-Patienten höhere Fluktuationen von Cortisol über einen 24-Stunden-Zeitraum berichtet, was vermuten lässt, dass die HHNA bei einer PTBS »hyperdynamisch« ist und mit klinischen Befunden wie Hypervigilanz und Hyperarousal korreliert. Darüber hinaus zeigen Studien einen negativen Zusammenhang zwischen dem Cortisolspiegel und der Schwere der PTBS-Symptome (Heim & Nemeroff, 2009; Olff et al., 2006).

Während Cortisolspiegel bei Patienten mit einer PTBS intensiv untersucht wurden, wurden einem weiteren Hormon der HHNA, Dehydroepiandrosteron (DHEA), welches nach Stimulation von ACTH synchron mit Cortisol von der Nebennierenrinde abgesondert wird, sowie seinem Sulfat-Derivat DHEA-S bisher vergleichsweise wenig Aufmerksamkeit geschenkt. DHEA und DHEA-S werden Anti-Glucocorticoid-Effekte zugesprochen und sie wirken so schädlichen Folgen von Stress entgegen und sind neuropro-

tektiv. Über die Auswirkungen von längerfristigen Veränderungen dieser Hormone weiß man jedoch wenig. Die Befundlage zu DHEA-Konzentrationen bei Patienten mit einer PTBS ist inkonsistent. Eine aktuelle Übersichtsarbeit zeigte, dass Patienten mit einer PTBS, aber auch traumatisierte Personen ohne PTBS im Vergleich zu nicht-traumatisierten Kontrollpersonen höhere DHEA- und DHEA-S-Konzentrationen aufwiesen (van Zuiden et al., 2017): ein weiterer Hinweis darauf, dass die Traumaexposition an sich möglicherweise einen stärkeren Einfluss auf Veränderungen der HHNA-Regulation hat als das Vorliegen einer manifesten PTBS.

Wie oben erwähnt, gibt es Hinweise, dass endokrinologische Veränderungen Vulnerabilitätsfaktoren für die Ausbildung einer PTBS darstellen. So konnte beispielsweise gezeigt werden, dass Soldaten mit einer geringen basalen Cortisolaktivität ein größeres Risiko hatten, in Folge einer Kriegstraumatisierung eine PTBS zu entwickeln (Steudte-Schmiedgen et al., 2015). Auch im Rahmen der Therapieforschung beginnt man zunehmend auch endokrine Marker zu betrachten. Ein Ziel ist es, Marker für den Therapieerfolg zu identifizieren. So konnte z. B. eine Studie zeigen, dass eine stärkere Cortisol-suppression im Dexamethason-Hemmtest mit einer verstärkten Symptomreduktion nach traumafokussierter Psychotherapie assoziiert war (Nijdam et al., 2015). Erste Hinweise existieren zudem, dass die Gabe von Hydrocortison vor einer Expositions-sitzung den Psychotherapieerfolg positiv beeinflusst (Yehuda et al., 2015). Allerdings ist hier die Literatur widersprüchlich und weitere Forschung ist dringend notwendig.



#### 4.2.2 Locus-coeruleus-Noradrenalin-Achse (LC/NA-Achse)

Wegen seiner vielfältigen Funktionen bei der Regulation der autonomen Stressreaktion und seiner Wirkung für die Enkodierung von emotionalen Gedächtnisinhalten gilt dem Hormon und Neurotransmitter Noradrenalin ein besonderes Interesse bei der Erforschung der Pathophysiologie der PTBS. Noradrenalin, das zur Klasse der Katecholamine gehört, wird in Neuronen des Locus coeruleus synthetisiert, der zu verschiedenen Hirnarealen wie dem präfrontalen Cortex, der Amygdala, dem Hippocampus und Hypothalamus projiziert. In der Interaktion mit CRH fördert Noradrenalin die Furchtkonditionierung und die Enkodierung emotionaler Gedächtnisinhalte und erhöht die Erregbarkeit und Vigilanz. Im peripheren Nervensystem führt Stress zur Ausschüttung von Noradrenalin und Adrenalin im Nebennierenmark und leitet eine adaptive Alarmreaktion ein. Der konsistenteste Befund in neuroendokrinen Studien der PTBS ist eine erhöhte basale noradrenerge Aktivität, sowohl zentral als auch peripher. Die meisten Studien konnten zeigen, dass die Konzentration von Adrenalin und Noradrenalin im 24-Stunden-Sammel-Urin bei PTBS-Patienten im Vergleich zu gesunden Kontrollprobanden oder Patienten mit anderen psychischen Erkrankungen höher ist, während basal im Plasma keine Unterschiede nachgewiesen werden konnten (Pervanidou & Chrousos, 2010; O'Donnell et al., 2004).

Die Effekte von Noradrenalin werden vermittelt über postsynaptische  $\alpha_1$ -,  $\beta_1$ - und  $\beta_2$ -Rezeptoren, während der  $\alpha_2$ -Rezeptor als präsynaptischer Rezeptor die Ausschüttung von Noradrenalin hemmt. Eine nachgewie-

sene verminderte Anzahl an  $\alpha_2$ -adrenergen Rezeptoren auf Thrombozyten lässt eine Hyperaktivität des noradrenergen Systems bei Patienten mit PTBS vermuten (Pervanidou & Chrousos, 2010; O'Donnell et al., 2004).

In Provokationsstudien rief die Verabreichung des selektiven noradrenergen  $\alpha_2$ -Rezeptorantagonisten Yohimbin (welcher noradrenerge Neurone durch Blockierung der  $\alpha_2$ -Rezeptoren aktiviert) bei Patienten mit einer PTBS Symptome wie Intrusionen, Flashbacks und erhöhte autonome Reaktionen hervor. Patienten mit einer PTBS reagierten außerdem – im Vergleich zur Kontrollgruppe – mit einer höheren Zunahme der Plasma-Noradrenalin-Metaboliten.

Da Noradrenalin die Enkodierung von Furchterinnerungen fördert, Cortisol dagegen den Abruf emotionaler Gedächtnisinhalte blockiert, könnte die Konstellation aus erhöhter noradrenerger Aktivität und relativem Hypocortisolismus zu einer verstärkten Enkodierung und einem Mangel an Hemmung des Abrufs traumatischer Erinnerungen führen, wodurch möglicherweise Intrusionen bei einer PTBS begünstigt werden. Übereinstimmend mit dieser Hypothese konnte gezeigt werden, dass der Noradrenalin-Spiegel im 24-Stunden-Sammel-Urin positiv mit der Schwere intrusiver Erinnerungen korrelierte (Heim & Nemeroff, 2009; Yehuda, 2009; O'Donnell et al., 2004). Zudem konnte nachgewiesen werden, dass eine Blockierung des  $\beta$ -adrenergen Rezeptors mit Propanolol die Konsolidierung von emotional erregendem Material, jedoch nicht von neutralem Material aufhebt (Dela-hanty & Nugent, 2006). Inwieweit eine (erhöhte) noradrenerge Aktivierung während eines Traumas die Ausbildung einer PTBS-Symptomatik begünstigt, ist unklar. In einer



Studie wurde gesunden Frauen ein emotional belastender Filmausschnitt gezeigt. Zuvor wurde das noradrenerge System mittels Yohimbin-Gabe pharmakologisch aktiviert. Es zeigte sich, dass spontane Erinnerungen an diesen Filmausschnitt in der Yohimbin-Gruppe länger auftraten als bei Frauen in der Kontrollgruppe. Dieser Effekt zeigte sich nicht nach einer Aktivierung des HHNA-Systems (Rombold et al., 2016a, b). Dies kann als weiterer Hinweis darauf interpretiert werden, dass insbesondere eine verstärkte noradrenerge Aktivierung mit dem Symptomkomplex intrusiver Erinnerungen assoziiert ist.

Eine Zusammenfassung der wichtigsten Befunde zu Abweichungen in der endokrinen Stressreaktion bei einer PTBS findet sich in Tabelle 1.

#### **Verlauf endokriner Veränderungen**

Biologische Systeme verändern sich im Zeitverlauf. Dies ist insbesondere bei hoch-

gradig adaptiven Systemen wie denen zur Regulation der Stressantwort von großer Wichtigkeit. Langzeitstudien sind jedoch aufwendig und daher relativ selten.

Eine prospektive Studie untersuchte neuroendokrine Veränderungen über die Zeit in Bezug auf die Entwicklung und Aufrechterhaltung einer PTBS bei 60 Kindern und Jugendlichen nach einem Autounfall (Pervanidou et al., 2007). Hinsichtlich der Cortisolausschüttung zeigten sich innerhalb der ersten 24 Stunden nach dem Unfall erhöhte Werte (insbesondere am Abend) bei denjenigen, die im Verlauf eine PTBS entwickelten. Zudem war die zirkadiane Rhythmik der Cortisolausschüttung verändert. Diese Veränderungen schienen sich im Verlauf von sechs Monaten zu normalisieren. Hinsichtlich der Noradrenalinausschüttung zeigte sich ein konträres Bild: Hier stieg die Noradrenalin-Konzentration im Zeitverlauf an. Diese erhöhte noradrenerge Aktivierung könnte eine wichtige Rolle bei der Auf-

**Tab. 1:** Zentrale neuroendokrinologische Befunde bei der PTBS

<b>A.</b>	<b>Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-Achse</b>
1.	erhöhte CRF-Werte in der Cerebrospinalflüssigkeit
2.	veränderte 24-h-Cortisolausschüttung im Urin
3.	veränderte 24-h-Cortisolkonzentration im Plasma
4.	erhöhter zirkadianer Rhythmus der Cortisolausschüttung
5.	erhöhte Anzahl an Glucocorticoid-Rezeptoren auf Lymphozyten
6.	verstärkte Cortisol-suppression nach Dexamethason-Gabe
7.	erhöhte Cortisolausschüttung nach CRH und ACTH
8.	erhöhte ACTH-Ausschüttung nach Metyrapon-Gabe
<b>B.</b>	<b>Locus coeruleus/Noradrenalin-Achse</b>
1.	erhöhte 24-h-Katecholaminausschüttung im Urin
2.	erhöhte 24-h-Katecholaminkonzentration im Plasma
3.	verringerte Anzahl adrenerger Rezeptoren auf Thrombozyten
4.	erhöhte Reaktion der Plasma-Noradrenalin-Metaboliten nach Yohimbin-Gabe
5.	abgeschwächte Prolaktin-Ausschüttung nach Clonidin-Gabe



rechterhaltung einer PTBS-Symptomatik spielen. Möglicherweise begünstigt die fehlende Hemmung von Glucocorticoiden auf die noradrenerge Aktivität diese Entwicklung (Pervanidou & Chrousos, 2010).

#### 4.2.3 Hypothalamus-Hypophysen-Schilddrüsen-Achse (HHSA)

Der HHSA wurde in der psychotraumatologischen Forschung bisher nur wenig Aufmerksamkeit geschenkt. Sie besteht wie die HHNA aus einem sich selbst regulierenden Regelkreis. Das vom Hypothalamus ausgeschüttete Thyreotropin-Releasinghormon (TRH) regt die Adenohypophyse zur Sekretion des Thyreoidea stimulierenden Hormons (TSH) an. TSH bewirkt infolgedessen in der Schilddrüse die Ausschüttung von Trijodthyronin (T3) und Tetrajodthyronin (T4, Thyroxin). Umgekehrt hemmen die Schilddrüsenhormone T3 und T4 im Sinne einer Gegenkopplung (negatives Feedback) die Produktion und Ausschüttung von TSH, so dass sich normalerweise ein Gleichgewicht in den Spiegeln der Schilddrüsenhormone im Blut einstellt. Für Patienten mit einer PTBS wurden erhöhte Werte an freiem Trijodthyronin (T3) im Verhältnis zu freiem Thyroxin (T4) und damit ein Anstieg der T3/T4-Rate berichtet (Friedman et al., 2005). Außerdem wurde eine Erhöhung an Thyroxin bindendem Globulin (TBG) bei PTBS-Patienten gefunden. Die deutliche Erhöhung an freiem T3 und eine erhöhte T3/T4-Rate führten zu der Vermutung, dass die Synthese von T3 aus T4 gesteigert ist. Diese Umwandlung wird durch erhöhte periphere Katecholamin-Werte beeinflusst, die ein charakteristisches Merkmal der PTBS darstellen. Im standardisierten TRH-Stimulationstest wurde eine verstärkte Reaktion

des TSH bei Patienten mit einer PTBS beschrieben. Das klinische Bild des Hyperthyreoidismus ist gekennzeichnet durch Schlafstörungen, Unruhe, Angst, Reizbarkeit, Wutausbrüche, Nervosität, Schreckhaftigkeit und Konzentrationsprobleme – mit anderen Worten, kognitive und affektive Störungen, die auch bei PTBS-Patienten beobachtet werden. Die Schwere der PTBS-Symptome, insbesondere Hyperarousal, korreliert signifikant mit dem Gesamt-T3, freiem T3 und Gesamt-T4; außerdem korreliert das Gesamt-T3 signifikant mit Vermeidung und das freie T3 mit Wiedererleben. Zudem korrelieren Gesamt- und freies T3 signifikant positiv mit dissoziativen Symptomen (Newport & Nemeroff, 2003).

#### 4.2.4 Neuropeptid Y

Neuropeptid Y (NPY) ist ein Neuropeptid mit anxiolytischen und stress-dämpfenden Eigenschaften. Es hemmt sowohl die Interaktion von CRH und Noradrenalin als auch die Ausschüttung von Noradrenalin. Bei Patienten mit einer PTBS wurden im Vergleich zu gesunden Kontrollpersonen verminderte Konzentrationen von NPY im Plasma und der Cerebrospinalflüssigkeit (CSF) wie auch abgeschwächte NPY-Reaktionen auf die Gabe von Yohimbin, eines  $\alpha_2$ -Rezeptorantagonisten, nachgewiesen (Rasmusson et al., 2000, Sah et al., 2009). Dies legt die Vermutung nahe, dass eine verminderte NPY-Aktivität die noradrenerge Hyperaktivität bei einer PTBS begünstigt (Heim & Nemeroff, 2009). Zudem scheint verringertes NPY mit der Symptomschwere der PTBS in Zusammenhang zu stehen. Interessanterweise waren NPY-Konzentrationen bei Vietnamveteranen positiv assoziiert mit einer Symptomverbesserung sowie positivem Coping-Stil



(Yehuda et al., 2006). Inwieweit diese Erkenntnisse therapeutisch nutzbar gemacht werden können, wird diskutiert und muss weiter erforscht werden (Kautz et al., 2017).

#### 4.2.5 Oxytocin

Die CSF-Konzentration von Oxytocin, einem Neuropeptid von überragender Bedeutung für eine Vielzahl weiblicher Reproduktionsprozesse sowie für mütterliches Bindungsverhalten, Geburt und Stillen, das einen hemmenden Einfluss auf die Aktivität der HHNA hat, war bei erwachsenen Frauen verringert, die in ihrer Kindheit sexuellen Missbrauch erlebt hatten. Darüber hinaus wird ein signifikant negativer Zusammenhang zwischen der Oxytocin-Konzentration und der Cortisolausschüttung und ein positiver Zusammenhang zwischen Oxytocin-Konzentration und subjektivem Stresserleben berichtet. Demnach wird Oxytocin eine protektive Wirkung unter Stress zugeschrieben (Neigh et al., 2009). Oxytocin scheint prosoziales Verhalten zu verstärken und Angst zu reduzieren. Vor diesem Hintergrund untersuchen in neuerer Zeit verschiedene Forschergruppen, inwieweit die Wirkungen von Oxytocin therapeutisch nutzbar gemacht werden könnte, z.B. ob die Gabe von Oxytocin die Effektivität einer Expositionstherapie verstärken kann. Erste positive Hinweise liegen bereits vor (z.B. Flanagan et al., 2018), jedoch fehlen größere kontrollierte Studien.

#### 4.2.6 Moderierende Einflussgrößen

Die zum Teil inkonsistente Befundlage zur Endokrinologie der PTBS, insbesondere der HHNA-Funktion, mit einerseits erhöhten oder normalen und andererseits verringerten

basalen Cortisolspiegeln führte zu der Frage, welche Faktoren den Zusammenhang zwischen Veränderungen im Stresshormonsystem und einer PTBS beeinflussen. Es werden dabei im Wesentlichen zwei Faktoren diskutiert: genetische und Umweltfaktoren – insbesondere lebensgeschichtlich früher Stress – sowie deren Interaktion.

##### *Genetik*

Eine wichtige Methode der genetischen Forschung sind Zwillingsstudien. Eine neuere Studie an Vietnamveteranen schätzt die Heritabilität der PTBS auf 49 %. In dieser Studie wurden auch Resilienzfaktoren betrachtet. Interessanterweise scheinen Umweltfaktoren einen stärkeren Einfluss auf die Resilienz auszuüben, der Effekt wird auf 60 % geschätzt (Wolf et al., 2018). Es gibt zudem Hinweise aus Zwillingsstudien, dass prämorbid Risikofaktoren, wie z.B. ein reduziertes Volumen des Hippokampus, die Entwicklung einer PTBS möglicherweise begünstigen. Hier wurden Zwillinge untersucht, von denen jeweils nur einer traumatischen Kriegserfahrungen ausgesetzt war (Gilbertson et al., 2002).

Häufig untersucht wurden genetische Variationen von FKBP5, einem wichtigen Regulator des Glucocorticoid-Rezeptors. Es wurde wiederholt gezeigt, dass das Risiko der Entwicklung einer PTBS (in Abhängigkeit vom Vorliegen eines Missbrauchs in der Kindheit) durch eine veränderte Expression von FKBP5 beeinflusst wird (Watkins et al., 2016; Yeo et al., 2017). Auch Personen, die nach den Anschlägen auf das World Trade Center eine PTBS entwickelten, wiesen eine verstärkte Expression von FKBP5 auf. Auch Gene des Glucocorticoid-Rezeptor-Systems sowie des Immunsystems scheinen involviert zu sein (Kuan et al., 2017). Neben dem



FKBP5-Gen wird eine Vielzahl an anderen Genen untersucht. So wurden Polymorphismen des  $\alpha_2$ -adrenergem Rezeptorgens identifiziert, die mit der Intensität der stress-induzierten Aktivität des noradrenergen Systems und der Rate des Absinkens des Katecholamin-Spiegels zur Baseline nach Stressexposition in Zusammenhang stehen und ebenfalls eine Rolle bei der Entwicklung einer PTBS spielen könnten (Southwick et al., 2005). Ein weiteres Beispiel ist ein Polymorphismus des Oxytocin-Rezeptor-Gens, der ebenfalls mit einem erhöhten Risiko für die Entwicklung einer PTBS in Zusammenhang gebracht wurde (Sippel et al., 2017).

Allerdings ist nicht allein die genetische Ausstattung eines Individuums verantwortlich für die Entwicklung einer Erkrankung, vielmehr spielen Umweltfaktoren und eben ihre Interaktion mit den Genen eine entscheidende Rolle. Dies soll zunächst am Beispiel des Serotonintransportergens (5-HTT) verdeutlicht werden, eines Gens, welches bei vielen psychischen Erkrankungen eine wichtige Rolle zu spielen scheint. In einer bahnbrechenden Studie konnten Caspi und Kollegen (2003) zeigen, dass das Vorliegen der »Risikovariante« des 5-HTT-Gens erst dann mit einem erhöhten Risiko für eine Depression assoziiert ist, wenn zusätzlich Missbrauchserfahrungen in der Kindheit vorlagen. Ohne diesen zusätzlichen Umweltstressor konnte kein erhöhtes Krankheitsrisiko gefunden werden. Einen ähnlichen Zusammenhang konnten Binder und Kollegen (2008) für die PTBS zeigen. In einer Studie mit 900 nicht-psychiatrischen Patienten konnte ebenfalls die Interaktion von FKBP5-Polymorphismen und kindlichem Missbrauch die Entwicklung von PTBS-Symptomen im Erwachsenenalter voraussagen. Der

FKBP5-Genotyp war darüber hinaus mit einer erhöhten Glucocorticoid-Rezeptor-Sensitivität assoziiert.

### **Effekte früher Stresserfahrungen**

Die individuelle Vulnerabilität für die Entstehung verschiedenster Erkrankungen ist von einer Vielzahl von Faktoren beeinflusst. Stresserfahrungen und Traumata im frühen Leben spielen dabei eine wichtige Rolle. Zunehmend Beachtung finden dabei auch sehr frühe Lebensphase (z.B. Säuglingsalter) wie auch die pränatale Stressexposition. Epigenetische Mechanismen scheinen hier eine entscheidende Rolle zu spielen. Eine gute Einführung in dieses spannende Forschungsfeld bietet eine Überblickarbeit von Entringer und Kollegen (2016).

Auch für die PTBS konnte ein Zusammenhang zwischen pränatalem traumatischem Stress, einer damit verbundenen erhöhten Cortisolausschüttung und der Vulnerabilität für die Entwicklung einer PTBS gezeigt werden (Yehuda et al., 2005). Dabei wurden nach den New Yorker Anschlägen auf das World Trade Center 9 bis 12 Monate alte Kinder von Müttern, die infolge des 11. Septembers an einer PTBS erkrankten, untersucht. Diese wiesen niedrigere Cortisolspiegel im Speichel auf, verglichen mit Kindern von Müttern, die keine PTBS entwickelten. Dieser Effekt war am stärksten bei Kindern, deren Mütter während der Anschläge im letzten Drittel der Schwangerschaft waren. Es fand sich außerdem ein signifikant negativer Zusammenhang zwischen der Schwere der mütterlichen PTBS-Symptomatik und dem Cortisolspiegel der Kinder.

Die Rolle transgenerationaler Effekte soll an einem weiteren Beispiel verdeutlicht werden: Kinder von Holocaust-Überlebenden zeigten geringere 24-Stunden-Sammel-



Urin-Cortisolspiegel im Vergleich zu Kontrollprobanden. Zudem hatten Kinder von an einer PTBS erkrankten Holocaust-Überlebenden geringere Cortisolspiegel und eine verstärkte Feedbacksensitivität der HHNA, verglichen mit Kindern von nicht an einer PTBS erkrankten Holocaust-Überlebenden. Ein ähnliches »endokrines Muster« also wie ihre traumatisierten Eltern, obwohl die Kinder nicht selbst traumatisiert waren (Neigh et al., 2009; Yehuda, 2009). Inwieweit diese Veränderungen Folge der Traumatisierung oder ein prämorbid Risikofaktor für die Entwicklung einer Traumafolgestörung sind, bleibt jedoch noch ungeklärt.

#### 4.3 Fazit

Es konnte gezeigt werden, dass zahlreiche biologische Systeme in die Entstehung und Aufrechterhaltung der PTBS involviert sind. Dabei sind die physiologischen Stresssysteme von besonderer Bedeutung. Während eine verstärkte Aktivität des noradrenergen Systems gut belegt ist, ist die Datenlage bezüglich der HHNA uneinheitlicher. Es existieren aber einige Befunde, die auf eine erhöhte negative Feedback-Sensitivität der HHNA sowie erniedrigte Cortisolspiegel hinweisen. Dabei kommt frühen (gegebenenfalls schon pränatalen) traumatischen Stresserfahrungen möglicherweise eine entscheidendere Bedeutung für die Dysregulation psychoendokriner Systeme zu als solchen in späteren Lebensphasen.

Jedoch ist noch viel Forschung notwendig: Prospektive Längsschnittstudien könnten neue Erkenntnisse in Bezug auf die Frage erbringen, ob neuroendokrine Dysregulationen Teil der PTBS-Symptomatik infolge eines Traumas darstellen oder ob bereits vor dem Trauma existierende hormonelle Ver-

änderungen das Risiko der Entwicklung einer PTBS erhöhen. Außerdem sollte der Zeitverlauf endokriner Veränderungen weiter untersucht werden. Von besonderem Interesse ist aber die Frage, inwieweit sich die Ergebnisse aus der Grundlagenforschung in verbesserte Präventions- und Behandlungsstrategien überführen lassen.

#### 4.4 Literatur

- Baes C. V. W., Tofoli S. M. C., Martins C. M. S. & Jurueña M. F. (2012). Assessment of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis activity: Glucocorticoid receptor and mineralcorticoid receptor function in depression with early life stress – a systematic review. *Acta Neuropsychiatrica*, 24, 4–15.
- Binder E. B., Bradley R. G., Liu W., Epstein M. P., Deveau T. C., Mercer K. B., Tang Y., Gillespie C. F., Heim C. M., Nemeroff C. B., Schwartz A. C., Cubells J. F. & Ressler K. J. (2008). Association of FKBP5 polymorphisms and childhood abuse with risk of posttraumatic stress disorder symptoms in adults. *JAMA*, 299 (11), 1291–305.
- 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), 386–389.
- Delahanty D. L. & Nugent N. R. (2006). Predicting PTSD prospectively on prior trauma history and immediate biological responses. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1071, 27–40.
- Entringer S., Buss C. & Heim C. (2016). Frühe Stresserfahrungen und Krankheitsvulnerabilität, *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz*, 59 (10), 1255–1261.
- Flanagan J. C., Sippel L. M., Wahlquist A., Moran-Santa Maria M. M. & Back S. E. (2018). Augmenting prolonged exposure therapy for PTSD with intranasal oxytocin: A random-



- mized, placebo-controlled pilot trial. *Journal of Psychiatric Research*, 98, 64–69.
- Friedmann M. J. & Yehuda R. (1995). Post-traumatic stress disorder and comorbidity. Psychobiological approaches to differential diagnosis. In: Friedmann M. J., Charney D. S. & Deutsch A. Y. (Hrsg.). *Neurobiological and clinical consequences of stress*. Philadelphia, USA: Lippincott-Raven, 429–464.
- Friedman M. J., Wang S., Jalowiec J. E., McHugo G. J. & McDonagh-Coyle A. (2005). Thyroid hormone alterations among women with posttraumatic stress disorder due to childhood sexual abuse. *Biological Psychiatry*, 57 (10), 1186–92.
- Gilbertson M. W., Shenton M. E., Ciszewski A., Kasai K., Lasko N. B., Orr S. P. & Pitman R. K. (2002). Smaller hippocampal volume predicts pathologic vulnerability to psychological trauma. *Nature Neuroscience*, 5 (11), 1242–7.
- Grossman R., Yehuda R., Boissoneau D., Schmeidler J. & Giller E. L., Jr. (1996). Prolactin response to low-dose dexamethasone challenge in combat-exposed veterans with and without posttraumatic stress disorder and normal controls. *Biological Psychiatry*, 40, 1100–1105.
- Heim C. & Nemeroff C. B. (2009). Neurobiology of posttraumatic stress disorder. *CNS Spectrum*, 14 (1, Suppl. 1), 13–24.
- Kautz M., Charney D. S. & Murrough J. W. (2017). Neuropeptide Y, resilience, and PTSD therapeutics. *Neuroscience Letters*, 10 (649), 164–169.
- Kellner M., Muhtz C., Peter F., Dunker S., Wiedemann K. & Yassouridis A. (2010). Increased DHEA and DHEA-S plasma levels in patients with post-traumatic stress disorder and a history of childhood abuse. *Journal of Psychiatric Research*, 44, 215–219.
- Klaassens E. R., Giltay E. J., Cuijpers P., van Veen T. & Zitman F. G. (2012). Adulthood trauma and HPA-axis functioning in healthy subjects and PTSD patients: A meta-analysis. *Psychoneuroendocrinology*, 37, 317–331.
- Kuan P. F., Waszczuk M. A., Kotov R., Clouston S., Yang X., Singh P. K., Glenn S. T., Cortes Gomez E., Wang J., Bromet E. & Luft B. J. (2017). Gene expression associated with PTSD in World Trade Center responders: An RNA sequencing study. *Translational Psychiatry*, 7 (12), 1297.
- Meewisse M.-L., Reitsma J. B., de Vries G.-J., Gersons B. P. R. & Olff M. (2007). Cortisol and post-traumatic stress disorder in adults. *British Journal of Psychiatry*, 191, 387–392.
- Miller G. E., Chen E. & Zhou E. S. (2007). If it goes up, must it come down? Chronic stress and the hypothalamic-pituitary-adrenocortical axis in humans. *Psychological Bulletin*, 133 (1), 25–45.
- Morris M. C., Compas B. E. & Garber J. (2012). Relations among posttraumatic stress disorder, comorbid major depression, and HPA function: A systematic review and meta-analysis. *Clinical Psychology Review*, 32 (4), 301–315.
- Neigh G. N., Gillespie C. F. & Nemeroff C. B. (2009). The neurobiological toll of child abuse and neglect. *Trauma, Violence & Abuse*, 10 (4), 389–410.
- Newport D. J. & Nemeroff C. B. (2003). Neurobiology of posttraumatic stress disorder. *Focus*, 1 (3), 313–321.
- Nijdam M. J., van Amsterdam J. G., Gersons B. P. & Olff M. (2015). Dexamethasone-suppressed cortisol awakening response predicts treatment outcome in posttraumatic stress disorder. *Journal of Affective Disorders*, 184, 205–8.
- O'Donnell T., Hegadoren K. M. & Coupland N. C. (2004). Noradrenergic mechanisms in the pathophysiology of post-traumatic stress disorder. *Neuropsychobiology*, 50, 273–283.
- Olff M., Güzelcan Y., de Vries G.-J., Assise J. & Gersons B. P. R. (2006). HPA- and HPT-axis alterations in chronic posttraumatic stress disorder. *Psychoneuroendocrinology*, 31, 1220–1230.
- Pervanidou P. & Chrousos G. P. (2010). Neuroendocrinology of post-traumatic stress disorder. *Progress in Brain Research*, 182, 149–160.
- Pervanidou P., Kolaitis G., Charitaki S., Lazarpoulou C., Papassotiropoulos I., Hindmarsh P., Bakoula C., Tsiantis J. & Chrousos G. P. (2007).



- The natural history of neuroendocrine changes in pediatric posttraumatic stress disorder (PTSD) after motor vehicle accidents: progressive divergence of noradrenaline and cortisol concentrations over time. *Biological Psychiatry*, 62 (10), 1095–102.
- Rasmusson A. M., Hauger R. L., Morgan C. A., Bremner J. D., Charney D. S. & Southwick S. M. (2000). Low baseline and yohimbine-stimulated plasma neuropeptide Y (NPY) levels in combat-related PTSD. *Biological Psychiatry*, 47, 526–539.
- Rombold F., Wingenfeld K., Renneberg B., Hellmann-Regen J., Otte C. & Roepke S. (2016a). Influence of the noradrenergic system on the formation of intrusive memories: An experimental approach with a trauma film paradigm. *Psychological Medicine*, 46, 2523–2534.
- Rombold F., Wingenfeld K., Renneberg B., Schwarzkopf F., Hellmann-Regen J., Otte C. & Roepke S. (2016b). Impact of exogenous cortisol on the formation of intrusive memories in healthy women. *Journal of Psychiatric Research*, 83, 71–78.
- Sah R., Ekhtor N. N., Strawn J. R., Sallee F. R., Baker D. G., Horn P. S. et al. (2009). Low cerebrospinal fluid neuropeptide Y concentrations in posttraumatic stress disorder. *Biological Psychiatry*, 66, 705–707.
- Sippel L. M., Han S., Watkins L. E., Harpaz-Rotem I., Southwick S. M., Krystal J. H., Olf M., Sherva R., Farrer L. A., Kranzler H. R., Gelernter J. & Pietrzak R. H. (2017). Oxytocin receptor gene polymorphisms, attachment, and PTSD: Results from the National Health and Resilience in Veterans Study. *Journal of Psychiatric Research*, 94, 139–147.
- Southwick S. M., Yehuda R. & Morgan C. A. (1995). Clinical studies of neurotransmitter alterations in post-traumatic stress disorder. In: Friedmann M. J., Charney D. S. & Deusch A. Y. (Hrsg.). *Neurobiological and clinical consequences of stress*. Philadelphia, USA: Lippincott-Raven, 335–349.
- Southwick S. M., Rasmusson A., Barron J. & Arnstein A. (2005). Neurobiological and neurocognitive alterations in PTSD. In: Vasterling J. J. & Brewin C. R. (Hrsg.). *Neuropsychology of PTSD*. New York: Guilford Press, 27–58.
- Steudte-Schmiedgen S., Stalder T., Schönfeld S., Wittchen H. U., Trautmann S., Alexander N., Miller R. & Kirschbaum C. (2015). Hair cortisol concentrations and cortisol stress reactivity predict PTSD symptom increase after trauma exposure during military deployment. *Psychoneuroendocrinology*, 59, 123–33.
- van Zuiden M., Haverkort S. Q., Tan Z., Daams J., Lok A. & Olf M. (2017). DHEA and DHEA-S levels in posttraumatic stress disorder: A meta-analytic review. *Psychoneuroendocrinology*, 84, 76–82.
- Watkins L. E., Han S., Harpaz-Rotem I., Mota N. P., Southwick S. M., Krystal J. H., Gelernter J. & Pietrzak R. H. (2016). FKBP5 polymorphisms, childhood abuse, and PTSD symptoms: Results from the National Health and Resilience in Veterans Study. *Psychoneuroendocrinology*, 69, 98–105.
- Wolf E. J., Miller M. W., Sullivan D. R., Amstadter A. B., Mitchell K. S., Goldberg J. & Magruder K. M. (2018). A classical twin study of PTSD symptoms and resilience: Evidence for a single spectrum of vulnerability to traumatic stress. *Depression and Anxiety*, 35 (2), 132–139.
- Yehuda R. (2009). Status of glucocorticoid alterations in post-traumatic stress disorder. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1179, 56–69.
- Yehuda R., Engel S. M., Brand S. R., Seckl J., Marcus S. M. & Berkowitz G. S. (2005). Transgenerational effects of posttraumatic stress disorder in babies of mothers exposed to the World Trade Center attacks during pregnancy. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 90 (7), 4115–8.
- Yehuda R., Brand S. & Yang R. K. (2006). Plasma neuropeptide Y concentrations in combat exposed veterans: Relationship to trauma exposure, recovery from PTSD, and coping. *Biological Psychiatry*, 59 (7), 660–663.
- Yehuda R., Bierer L. M., Pratchett L. C., Lehrner A., Koch E. C., Van Manen J. A., Flory J. D., Makotkine I. & Hildebrandt T. (2015). Cortisol augmentation of a psychological treat-



ment for warfighters with posttraumatic stress disorder: Randomized trial showing improved treatment retention and outcome. *Psychoneuroendocrinology*, 51, 589–97.

Yeo S., Enoch M. A., Gorodetsky E., Akhtar L.,

Schuebel K., Roy A. & Goldman D. (2017). The influence of FKBP5 genotype on expression of FKBP5 and other glucocorticoid-regulated genes, dependent on trauma exposure. *Genes, Brain and Behavior*, 16 (2), 223–232.