

Carsten T. Wotjak

Tiermodelle der Posttraumatischen Belastungsstörung

Animal models of Posttraumatic Stress Disorder

Zusammenfassung

Tierexperimentelle Forschung kann zum besseren Verständnis und zur besseren Therapierbarkeit psychiatrischer Erkrankungen beitragen. Entsprechende Tiermodelle werden auf der Grundlage verschiedener Validitätskriterien entwickelt. Dieser Artikel stellt diese Kriterien im Zusammenhang mit Tiermodellen der Posttraumatischen Belastungsstörung (*posttraumatic stress disorder*, PTSD) vor. Er diskutiert Vor- und Nachteile der jeweiligen Modelle und illustriert an ausgewählten Beispielen den potentiellen Nutzen der Forschungsansätze.

Schlüsselwörter PTBS – PTSD – Tiermodell – Angst – NAA

Summary

Animal experiments may help to improve our understanding of psychiatric disorders and to establish novel therapeutic interventions. The development of animal models is based on a set of validity criteria. This article introduces these criteria in the context of animal models of posttraumatic stress disorder (PTSD), including a brief description of advantages and disadvantages of the different approaches and a discussion of translational aspects of the research strategies.

Keywords PTSD – animal model – anxiety – NAA

■ Tiermodelle in der psychiatrischen Forschung

Tiermodelle werden wohl niemals psychiatrische Erkrankungen in deren Komplexität abbilden können. Dies liegt nicht nur in Unterschieden im Organisationsgrad neuronaler Strukturen und in soziokulturellen Faktoren begründet, sondern auch in der Tatsache, dass der Forscher nur indirekte Rückschlüsse auf die Befindlichkeit der Versuchstiere ziehen kann, ohne die Möglichkeit der verbalen Kommunikation. Die Qualität eines Tiermodells ergibt sich aus einer Reihe von Validitätskriterien (Abb. 1), die (1) beschreiben, wie genau Symptome der menschlichen Erkrankung abgebildet werden (*Face validity*), (2) Ähnlichkeiten in Auslösefaktoren aufzeigen (*Etiological validity*), (3) Übereinstimmungen in den biologischen Korrelaten der Erkrankung bei Mensch und Tier unterstreichen (*Construct validity*) und (4) Vergleichbarkeiten in der Ansprechbarkeit auf therapeutische Ansätze abwägen (*Predictive validity*) (McKinney & Bunney, 1969; Sillaber, Holsboer & Wotjak, 2009).

Ein Tiermodell muss nicht notwendigerweise sämtliche Validitätskriterien im gleichen Umfang erfüllen. Die Wahl eines Tiermodells richtet sich viel eher nach dessen Anforderungen. So reicht die pharmakologische Behandlung im Zusammenhang mit einem *Forced Swim Test* beispielsweise

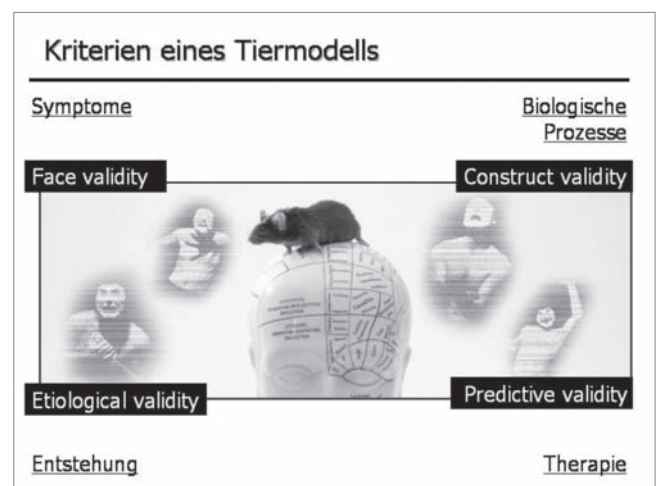


Abbildung 1: Um die Qualität verschiedener Tiermodelle vergleichen zu können, wurde eine Reihe von Validitätskriterien definiert.

aus, um neue pharmakologische Substanzen zu testen, die dem Wirkspektrum von Antidepressiva, die in das Serotonin- und/oder Noradrenalin-System eingreifen, zuzuordnen sind, ohne dass die Tiere als „depressiv“ angesehen werden können/müssen (Cryan & Mombereau, 2004). Soll ein Tiermodell

jedoch dem Verständnis der biologischen Grundlagen der Erkrankung dienen, so erscheint es unabdingbar, dass möglichst alle Validitätskriterien erfüllt sind.

Die Wahl der geeigneten Tierart richtet sich nach ethischen, inhaltlichen und ökonomischen Gründen. Während eine Vielzahl grundlegender zellulärer und molekularer Prozesse der interneuronalen Kommunikation bei wirbellosen Tieren (vor allem der Fruchtfliege *Drosophila melanogaster* und der Meeresschnecke *Aplysia californica*) beschrieben und später auf Wirbeltiere übertragen werden konnten (Kandel, 2001; Margulies, Tully & Dubnau, 2005), sind für das Verständnis komplexer neuronaler Prozesse, die nicht selten auf der Interaktion phylogenetisch älterer (z. B. Stammhirn, limbisches System) und jüngerer Hirnstrukturen (z. B. Präfrontalcortex) beruhen, Tiere mit stärkeren Homologien in der Hirnanatomie und Hirnchemie notwendig. Da sich die Arbeit an Affen/Primaten aus ethischen Gründen und wegen mangelnder gesellschaftlicher Akzeptanz verbietet, stehen nach wie vor Ratten- und Mausmodelle im Zentrum des Interesses. Im letzten Jahrzehnt kam es hierbei zu einer deutlichen Verschiebung weg von der Ratten- und hin zur Mausforschung. Der Grund hierfür war vor allem der enorme Fortschritt in der Mausgenetik. Heute sind Wissenschaftler in der Lage, Gene gezielt in ausgewählten Nervenzellpopulationen zu ausgewählten Zeitpunkten der Individualentwicklung an- bzw. auszuschalten und Konsequenzen dieser Manipulationen auf das Mausverhalten zu erfassen. Die Initialzündung für diese „Revolution“ war die Kultivier- und Manipulierbarkeit von embryonalen Stammzellen der Maus – nicht jedoch der Ratte. Hinzu kamen ökonomische Erwägungen, da Mäuse eine deutlich schnellere Generationsfolge bei geringerem Platzbedarf haben. Neben all den Vorteilen brachte diese Entwicklung aber auch Nachteile mit sich, da es sich bei Mäusen – auch was das Verhaltensrepertoire betrifft - in keiner Weise um „kleine Ratten“ handelt. Aufgrund ihrer ökologischen Nische, die durch einen hohen Feinddruck charakterisiert ist, zeigen Mäuse ein deutlich impulsiveres Verhalten als Ratten und eignen sich deshalb nur sehr eingeschränkt für komplexere Verhaltenstests, wie z. B. operante Konditionierungsprotokolle. Mäuse entwickeln in diesem Zusammenhang oft stereotype Reaktionsmuster. Es hat den Anschein, als ob sich die Balance zwischen Akkuratess und Geschwindigkeit im Laufe der Evolution deutlich zur rechten Seite verschoben hätte. Ein weiterer Nachteil der Mäuse liegt in ihrer geringen Größe und den hieraus resultierenden Einschränkungen bei invasiven Untersuchungsmethoden wie dem Monitoring endokriner Prozesse oder der direkten Ableitung von Hirnaktivität. Dies mag erklären, warum neben Mäusen auch Ratten weiterhin als Tiermodelle psychiatrischer Erkrankungen Verwendung finden (Wotjak, 2004).

Heute gibt es Dutzende verschiedener Ratten- und über 400 verschiedene Mausstämmen, die von kommerziellen Züchtern bezogen werden können. Die Anzahl an Mausmutanten, die in den einzelnen Instituten gezüchtet werden, geht in die Tausende. Bei den Stämmen unterscheidet man zwischen Auszuchtstämmen, bei denen ~50% der Genloci heterozygot sind, und Inzuchtstämmen, die aus mehr als 20 Generationen an Bruder-Schwester-Verpaarungen hervorgegangen sind und die man somit weitgehend als genetisch identisch ansehen kann.

■ Tiermodelle der PTSD

Die relativ hohe Inzidenzrate der PTSD und ineffiziente Therapieansätze erklären die Notwendigkeit der Etablierung von Tiermodellen für diese psychiatrische Erkrankung. Die Grundlagenforschung verknüpft hiermit die Hoffnung, Biomarker individueller Suszeptibilität, zu einem späteren Zeitpunkt an einer PTSD zu erkranken, bereits im Vorfeld des Traumas zu identifizieren. Neben der Prognose sollen biologische Korrelate der Erkrankung die Diagnose der PTSD verbessern und objektivieren. Außerdem gilt es, neue pharmakologische Ansätze der Prävention bzw. Therapie der PTSD zu finden. Die Abbildung der Symptome psychiatrischer Erkrankungen im Tiermodell erfolgt auf der Grundlage diagnostischer Manuale, die in der klinischen Praxis angewandt werden (z. B. ICD-10 oder DSM-IV; Abb. 2). Hierbei ist zu beachten, dass die Nosologie psychiatrischer Erkrankungen selbst Anpassungen unterliegt und nicht selten umstritten ist. Zudem werden des Öfteren heterogene Erkrankungen zu einem Syndrom zusammengefasst.

Greift man auf das in Nordamerika gebräuchliche Manual DSM-IV zurück, so ergibt sich eine Reihe von Schlüsselsymptomen, die in einem entsprechenden Tiermodell abgebildet werden sollen (Abb. 3).

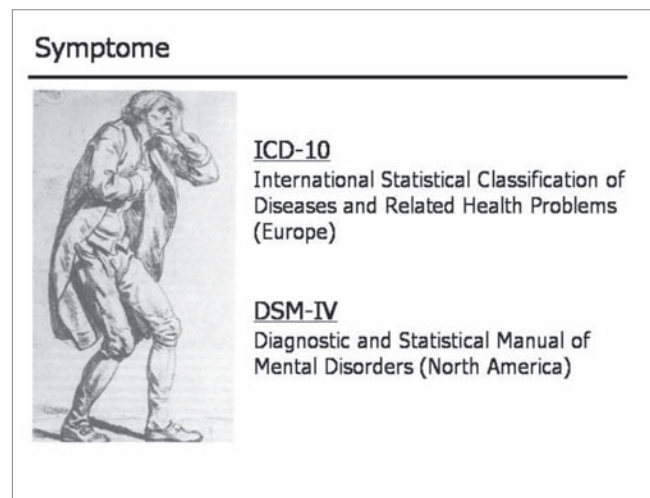


Abbildung 2: Die im Tiermodell abzubildenden Symptome richten sich nach den für die jeweilige Erkrankung aufgeführten Merkmalen in den Diagnostischen Manualen.

Diese Symptome beinhalten die Bildung von traumaassoziierten Gedächtnisinhalten (einschließlich des unwillkürlichen „Einschießens“ von Erinnerungen und des Auftretens von Albträumen), die Entstehung von Meideverhalten (z. B. verlassen die betroffenen Personen ihr Haus nur noch sporadisch) und das Vorhandensein einer erhöhten Schreckhaftigkeit. Diese Symptome müssen für wenigstens einen Monat vorhalten. Was die PTSD von anderen psychiatrischen Erkrankungen unterscheidet, ist jedoch die Tatsache, dass mit dem traumatischen Erlebnis ein klarer Auslöser für diese Erkrankung existiert. Im Zusammenhang mit Experimenten an Ratten und Mäusen werden weltweit verschiedene „Traumata“ verwendet, die von der Konfrontation mit einem Fressfeind (Katze; *Predator*

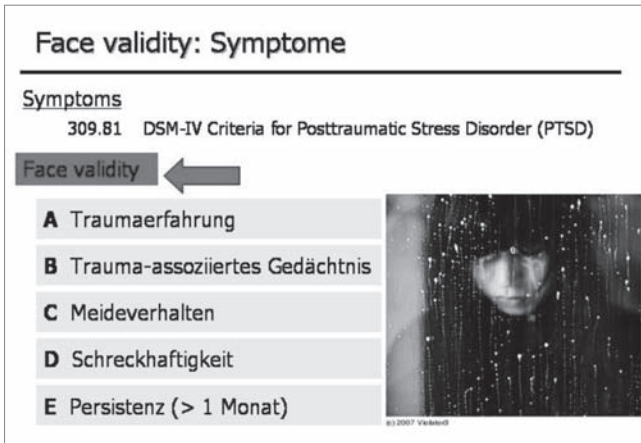


Abbildung 3: Symptome der PTSD (nach DSM-IV).

exposure; Cohen, Zohar & Matar, 2003) bzw. dessen Geruch (Einstreu; *Predator Scent Stress*; Cohen, Liberzon & Richter-Levin, 2009) über Ertrinkungsstress (*underwater trauma*; Richter-Levin, 1998), die Kombination aus Immobilisierung, gefolgt von Schwimmstress und einer Äthernarkose (*Single Prolonged Stress*; Liberzon, Krstov & Young, 1997) bis hin zur Verabreichung von mehreren elektrischen Schlägen (Garrick, Morrow, Shalev & Eth, 2001) oder einem einzelnen elektrischen Fußreiz (Schock-Sensitivierung; Siegmund & Wotjak, 2007a) reichen.

Auf den ersten Blick erscheinen einige der gewählten Stressoren eher moderat zu sein und in keinem Verhältnis zu den Traumata des Menschen zu stehen. Wir dürfen in diesem Zusammenhang jedoch nicht vergessen, dass es in der Kombination aus vulnerablen Tierstämmen, die in ihrem bisherigen Leben stressfrei unter „Vollverpflegung“ aufgewachsen sind, und aversiven Erlebnissen, die gleichsam als Deus ex Machina über die Tiere hereinbrechen, zu lang anhaltenden Verhaltensänderungen kommen kann. Zudem verlangen die strengen Tierschutzgesetze, dass die Stressoren so gering wie möglich gehalten werden.

Bei der Wahl der Stressoren spielen aber auch die zu erwartenden (und objektiv zu quantifizierenden) Verhaltensänderungen eine wichtige Rolle. Viele Wissenschaftler sehen die PTSD vor allem als eine Gedächtnisstörung, bei der es zur Bildung eines außerordentlich starken Traumagedächtnisses kommt. Andere Wissenschaftler sehen die PTSD hingegen eher als eine Stresserkrankung, bei der sich die mit der traumatischen Erfahrung verbundene Stressreaktion in lang anhaltenden, unspezifischen Veränderungen des Erregungszustandes sowie in Angstattacken äußert. Unser modifizierter Forschungsansatz geht davon aus, dass traumaassoziiertes Gedächtnis und unspezifische Sensitivierung zwei parallele Prozesse darstellen, die in ihrer Interaktion zur Entstehung der PTSD führen können (Abb. 4; Siegmund & Wotjak, 2006).

Experimente, die auf der Konfrontation mit Fressfeinden oder Schwimmstress basieren, lassen Aussagen über Veränderungen im Angstverhalten und der Schreckhaftigkeit zu, die auf nichtassoziativen Gedächtnisprozessen beruhen.

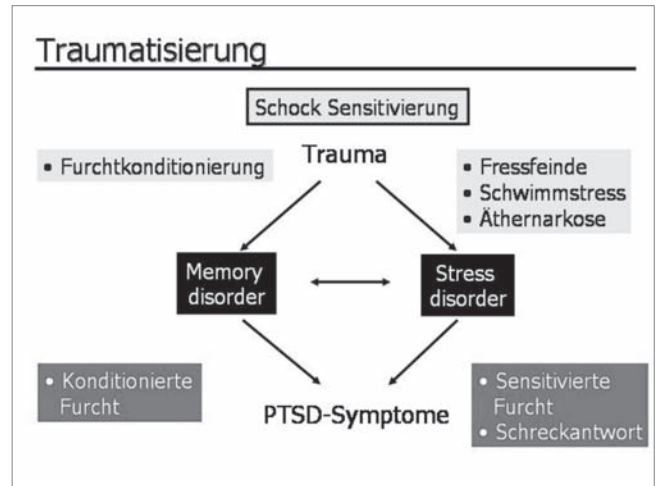


Abbildung 4: Nach diesem Modell der PTSD führt die Gabe eines elektrischen Fußschocks (Schock-Sensitivierung) sowohl zur Bildung außergewöhnlich starker traumaassoziiertes Gedächtnisinhalte (memory disorder) als auch zu traumaunspezifischen Veränderungen im Verhalten (stress disorder). Beide Prozesse bedingen in ihrer Interaktion die Entstehung der PTSD (modifiziert nach Siegmund & Wotjak, 2006).

Traumaassoziierte Verhaltensänderungen hingegen, die assoziative Gedächtnisprozesse reflektieren, werden nur sehr unzureichend abgebildet. Aus diesem Grund wurde die Schock-Sensitivierung entwickelt, die auf der einmaligen Gabe eines kurzen elektrischen Fußreizes basiert und die es gestattet, sowohl assoziativ als auch nichtassoziativ begründete Verhaltensänderungen zu untersuchen (Abb. 5; Siegmund & Wotjak, 2007a).

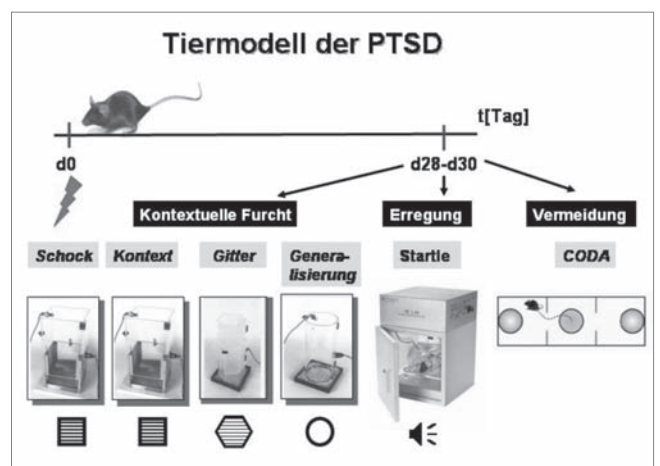


Abbildung 5: Schock-Sensitivierung. Die Tiere werden 1 Monat nach Gabe des elektrischen Fußreizes erneut in die Konditionierungs-kammer, in eine neue Umgebung, die mit dem Gitterboden ein wichtiges Detail der ursprünglichen Konditionierungskammer enthält, in eine völlig neutrale Umgebung, in eine Apparatur zur Bestimmung des Erregungszustandes (Startle) oder aber in eine Apparatur zur Bestimmung des Meideverhaltens (CODA) gesetzt.

■ PTSD-ähnliche Symptome bei Ratten und Mäusen (*Face Validity*)

Traumaassoziierte Gedächtnisinhalte werden dadurch untersucht, dass die Tiere erneut in die Umgebung gesetzt werden, in der sie die traumatischen Erfahrungen gemacht haben. Den Prinzipien der klassischen Konditionierung gehorchend, zeigen die Tiere hierbei artspezifisches Furchtverhalten (kontextuelle Furcht), das vor allem durch Bewegungsstarre (engl. *Freezing*) charakterisiert ist (Fanselow, 1994; McNaughton & Corr, 2004; Eilam, 2005). Hinweise auf die Spezifik/Generalisierung des Traumagedächtnisses werden zusätzlich aus der Exposition in neutralen Umgebungen bzw. Umgebungen gezogen, die ausgewählte Elemente des ursprünglichen Traumakontexts enthalten (Abb. 5). Veränderungen im allgemeinen Erregungszustand (*Hyperarousal*) hingegen werden in Reaktion auf neutrale akustische Reize (z. B. Messung der Schreckreaktion mittels piezoelektrischer Kontakte, die sich unterhalb der Versuchsaapparatur befinden und die hochsensibel auf Muskelkontraktionen reagieren) quantifiziert (Koch, 1999). Meideverhalten (*Avoidance*) wird in Versuchsaapparaturen untersucht, in denen die Tiere verschiedene Kompartimente explorieren können, die Elemente enthalten, die entweder mit dem Traumakontext assoziiert (z. B. Geruch) oder aber neutral sind.

Eine tierexperimentelle Studie hat sich der sehr interessanten Frage der eingeschränkten Kontextualisierung von Gedächtnisinhalten nach Traumatisierung zugewandt. Hintergrund waren Beobachtungen bei Kriegsveteranen mit PTSD. Diese Patienten waren nicht mehr in der Lage, auf das Rotorengeräusch eines Hubschraubers der jeweiligen Situation angemessen zu reagieren (Rettungshubschrauber vs. Transportvehikel in Großstädten vs. Kampfhubschrauber). Die Wissenschaftler unterzogen Ratten sowohl einer appetitiven (Gabe einer Zuckerlösung) als auch einer aversiven Konditionierung (Paarung eines Tonsignals mit einem elektrischen Fußreiz). Die Trainingseinheiten fanden in zwei unterschiedlichen Testapparaturen statt, wobei in beiden Fällen derselbe Geruchsstoff Bestandteil der Umgebung war. Wurden die Kontrolltiere nun diesem Geruch in einer neutralen Umgebung ausgesetzt, so verhielten sie sich unauffällig. Erfolgte jedoch eine Traumatisierung vor oder auch nach der Konditionierung, so zeigten die Versuchstiere eine starke Furchtreaktion in der neutralen Umgebung, was einen klaren Bias hinsichtlich der Assoziation des Geruchs mit einer aversiven Konsequenz verdeutlicht und ein Beispiel für gestörte Kontextualisierung darstellt (Cohen et al., 2009).

Andere Symptome der PTSD, wie Schlafstörungen oder gar das Wiedereinschießen traumatischer Erinnerungen (*intrusive memories*), wurden bisher im Tiermodell noch nicht untersucht. Inzwischen konnten die Ableittechniken jedoch so weit verfeinert werden, dass EEG-Rhythmen über Oberflächen- oder Tiefenelektroden in freibeweglichen Tieren ohne Beeinträchtigungen der Beweglichkeit erfasst werden können. Es scheint deshalb nur noch eine Frage der Zeit zu sein, bis diese Methode auf Tiermodelle der PTSD angewendet wird. Verglichen mit dem Messen von Schlafrhythmen, dürfte der Nachweis von *intrusive memories* noch weitaus komplizierter

sein, da man sich allenfalls auf elektrophysiologische Korrelate des Aufrufens von Furchtgedächtnis beziehen kann. Beim Letzteren kommt es zu einer charakteristischen Synchronisierung in der Hirnaktivität (z. B. zwischen Amygdala und Hippocampus; Seidenbecher, Laxmi, Stork & Pape, 2003). Aber selbst bei verstärktem spontanem Auftreten entsprechender Oszillationsmuster bliebe deren Interpretation als Gedächtnisintrusion weitgehend spekulativ.

Ein Charakteristikum der PTSD beim Menschen ist, dass die Symptome länger als einen Monat anhalten und zum Teil sogar erst nach einiger Zeit manifest werden. Diesem Punkt wird bei einer Vielzahl tierexperimenteller Studien zu wenig Aufmerksamkeit geschenkt. Im Tiermodell der Schock-Sensitivierung (s. Abb. 5) hält das traumaassoziierte Gedächtnis nicht nur mehr als einen Monat vor, sondern verliert mit der Zeit auch an Spezifik. Das wird daran deutlich, dass die Tiere auch in anderen Umgebungen (mit oder ohne Gitterboden) ein starkes Furchtverhalten zeigen, das für eine generalisierte Angststörung charakteristisch ist (Abb. 6). Dies steht im Einklang mit anderen Beobachtungen zur Generalisierung von kontextuellem Furchtgedächtnis (Radulovic, Kammermeier & Spiess, 1998; Balogh, Radcliffe, Logue & Wehner, 2002; Wiltgen & Silva, 2007).

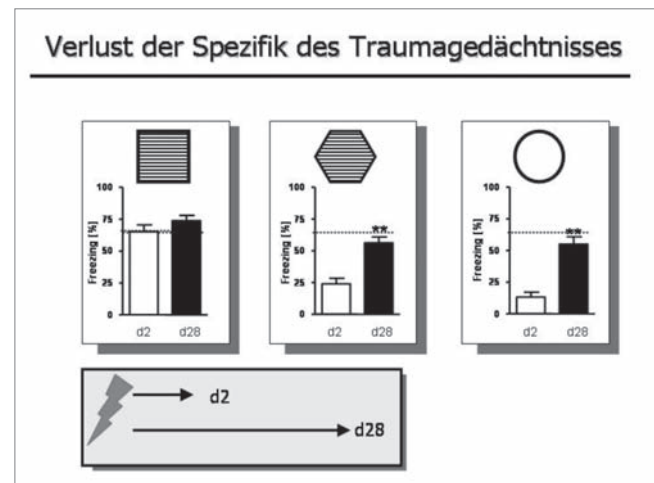


Abbildung 6: Nach Gabe des elektrischen Fußschocks wurden die Mäuse in zwei Gruppen eingeteilt. Bei der einen Gruppe wurden Stärke und Spezifik des traumaassoziierten Gedächtnisses 2 Tage – bei der anderen 28 Tage nach dem Schock untersucht. Es zeigte sich, dass das traumaassoziierte Gedächtnis nicht verschwindet, sondern mit der Zeit sogar etwas zunimmt. Entscheidend für die Validität des Tiermodells der Schock-Sensitivierung ist jedoch, dass die Spezifik des Gedächtnisses mit der Zeit abnimmt und es zu einer Furchtgeneralisierung kommt (Golub, Mauch, Dahlhoff & Wotjak, 2009).

Auch der erhöhte Erregungszustand hält an. Bemerkenswert ist zudem, dass sich bei den Tieren ein Monat – nicht jedoch 2 Tage – nach dem Schock ein generalisiertes Meideverhalten ausprägt, das dadurch charakterisiert wird, dass die Tiere ihr Nestkompartiment nicht mehr verlassen, um ihre Umgebung zu explorieren (Abb. 7).

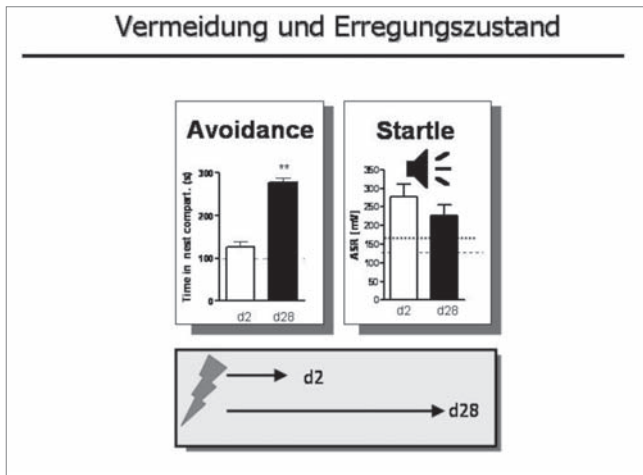


Abbildung 7: Nach Gabe des elektrischen Fußschocks wurden Mäuse in zwei Gruppen eingeteilt und Auswirkungen auf das Meideverhalten und den Erregungszustand 2 bzw. 28 Tage nach dem Schock untersucht. Es zeigte sich, dass die Tiere 28 Tage – nicht jedoch 2 Tage - nach dem Schock ein außergewöhnlich starkes Meideverhalten entwickeln. Nur noch sehr wenige Tiere verlassen das Nestkompartiment während des 5-minütigen Beobachtungsintervalls. Der Erregungszustand hingegen ist 2 Tage nach dem Schock am stärksten ausgeprägt (verglichen mit nicht geschockten Tieren, gestrichelte Linie), 28 Tage später jedoch nach wie vor erhöht (Golub et al., 2009).

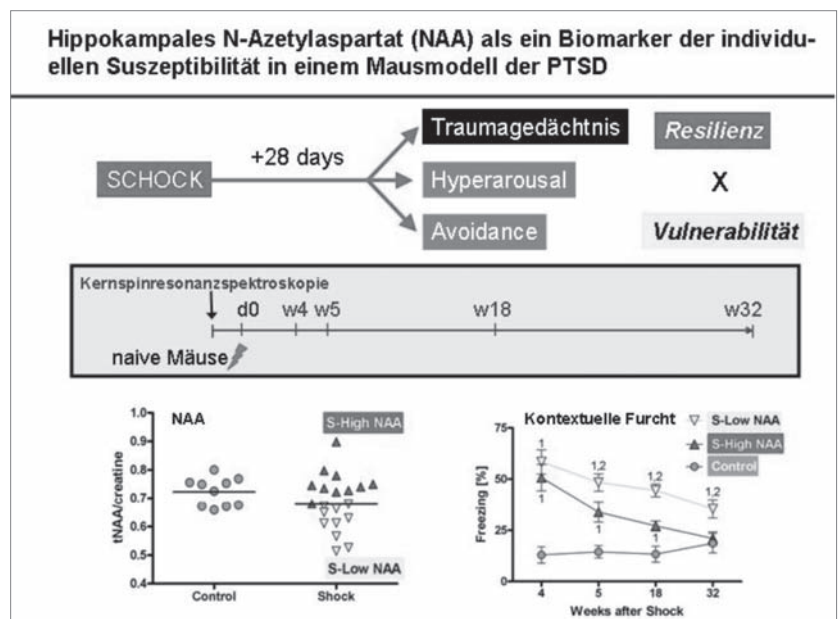
Eine Reihe von Verhaltensuntersuchungen und statistische Analysen legen den Schluss nahe, dass es sich bei traumaassoziierten Gedächtnisprozessen und der traumabezogenen Übererregbarkeit (aber auch der Herausbildung von Meideverhalten) um weitgehend unabhängige Symptomcluster handelt. Dies zeigte sich nicht nur nach pharmakologischer Inhibition assoziativer Gedächtnisprozesse (Sigmund & Wotjak, 2007b), sondern auch nach expositionstherapeutischen Ansätzen (Golub et al., 2009). Übertragen auf den Menschen legt dies die Notwendigkeit nahe, symptom-spezifische Therapien zu entwickeln und in Kombination anzuwenden.

■ Biologische Grundlagen der PTSD (Construct Validity)

Ein Trauma ist von subjektiver Natur, da Menschen in verschiedener Weise auf ein und dasselbe Ereignis reagieren. So kann man davon ausgehen, dass von 100 Personen, die derselben traumatischen Erfahrung ausgesetzt sind, nur etwa 10-15 eine PTSD bilden. Die Ursachen dieser individuellen Unterschiede sind Gegenstand intensiver Untersuchungen, da die Hoffnung besteht, bei Berufen mit hohem Traumarisiko (z. B. Feuerwehrleute, Rettungssanitäter, Polizisten, Berufssoldaten) vulnerable Personen bereits im Vorfeld eines möglichen Traumas zu identifizieren bzw. unmittelbar nach dem Trauma einer Therapie zuzuführen.

Überraschend ist, dass es auch bei Ratten und Mäusen zu einer hohen interindividuellen Variabilität in der PTSD-Symptomatik kommt. Als sehr erfolgreich erwiesen haben sich in diesem Zusammenhang die Ansätze von Cohen, Zohar und Mitarbeitern, die in ihrem Modell der Konfrontation mit einem Fressfeind vulnerable und resistente Tiere über komplexe mathematische Verfahren identifizieren konnten (Cohen et al., 2005; Cohen et al., 2008a). Wie ähnliche Untersuchungen mit Inzuchtmäusen (d. h. verschiedene Stämme jeweils genetisch identischer Tiere) nahelegen, scheint hierbei die Interaktion zwischen genetischer Grundlage und Umwelteinflüssen von entscheidender Bedeutung zu sein. So konnten wir zeigen, dass die mütterliche Unerfahrenheit in PTSD-vulnerablen Stämmen einen starken Einfluss auf die Empfänglichkeit der Tiere hat, zu einem späteren Zeitpunkt PTSD-ähnliche Symptome zu entwickeln (Sigmund et al., 2009a). Das Verhalten der Tiere wird jedoch nicht nur in der prä- und frühen postnatalen Phase von externen Faktoren beeinflusst, sondern auch in späteren Entwicklungsphasen. Stressorexpositionen vor und/oder nach der Pubertät hatten bei Ratten lang anhaltende Konsequenzen auf die individuelle Prädisposition, zu einem späteren Zeitpunkt auf ein Trauma zu reagieren (Tsoory, Cohen & Richter-Levin, 2007; Bazak et al., 2009).

Abbildung 8: NAA-Level im dorsalen Hippocampus naiver Mäuse sagen die individuelle Suszeptibilität, nach einer traumatischen Erfahrung (hier: Schock-Sensitivierung; vgl. Abb. 5) PTSD-ähnliche Symptome (hier: Persistenz traumaassoziierten Furchtgedächtnisses) zu entwickeln, voraus. Anders als Tiere, die durch Median Split als Mäuse mit geringen NAA-Leveln (S-Low NAA) identifiziert wurden, zeigen Tiere mit hohen NAA-Leveln (S-High NAA) Extinktion des kontextuellen Furchtgedächtnisses nach wiederholtem Abruf. Letztere Tiere erreichen hierbei sogar das Niveau ungeschockter Kontrollen (Sigmund et al., 2009b).



Die Variabilität im Phänotyp der Tiere wurde auf verschiedene Art und Weise genutzt, um im Tiermodell Marker erhöhter bzw. reduzierter Vulnerabilität zu identifizieren. Ein Ansatz basierte auf Genexpressionsanalysen in Gewebeproben vom Nucleus accumbens, einer Hirnregion im ventralen Striatum, der eine wichtige Rolle im mesocorticolimbischen dopaminergen System zukommt. Der Vergleich vulnerabler und resistenter Tiere erbrachte u. a. Unterschiede in der Expression des *Brain-derived neurotrophic factor* (BDNF; Krishnan et al., 2007), dem u. a. eine Rolle bei der Entstehung depressiver Symptome zugeschrieben wird. In einem anderen Ansatz konnten wir mit Hilfe der Kernspinresonanztomographie in narkotisierten Mäusen zeigen, dass die Konzentration an N-Azetylaspartat (NAA), einem Marker neuronaler Integrität, im linken dorsalen Hippocampus naiver Tiere in einem inversen Zusammenhang mit der Vulnerabilität steht, PTSD-Symptome zu entwickeln (Abb. 8; Siegmund et al., 2009b). Bisher ist man davon ausgegangen, dass es infolge des Traumas zu einer Abnahme der NAA-Konzentration kommt (Karl & Werner, 2010). Unsere Befunde legen jedoch den Schluss nahe, dass es sich viel eher um einen Biomarker handelt, der auch beim Menschen helfen könnte, Risikopersonen im Vorfeld eines Traumas zu identifizieren.

Was andere biologische Korrelate der PTSD betrifft, so wird ein Zusammenhang zwischen niedrigen Cortisol-Werten im Blut und Stärke der PTSD-Symptomatik kontrovers diskutiert (Yehuda, 2006; de Kloet et al., 2006). Bei Patienten auf der Intensivstation zeigte sich jedoch, dass die Gabe von exogenem Cortisol der Entstehung einer PTSD entgegenwirkte (Schelling et al., 2006). Dieser Befund wurde in tierexperimentellen Studien verifiziert. So konnte ein kausaler Zusammenhang zwischen reduzierter Corticosteron-Antwort und Stärke PTSD-ähnlicher Symptome nachgewiesen (Cohen et al., 2006) und die präventive Behandlung mit hohen Corticosteron-Dosen validiert werden (Cohen et al., 2008b).

Andere Kandidaten, denen bei der Entstehung und Aufrechterhaltung der PTSD eine wichtige Rolle zugeschrieben wird, sind eine Reihe von Neuropeptiden, wie z. B. Neuropeptid Y, Galanin oder das Corticotropin releasing hormone (Charney, 2004). Die Übertragung der Tiermodelle der PTSD auf diverse Mausmutanten mit selektiven Veränderungen in den entsprechenden Neurotransmitter-/Neuromodulatorsystemen lässt in Zukunft auf eine Vielzahl neuer Erkenntnisse zu neurochemischen Grundlagen der PTSD hoffen.

■ Pharmakologische Beeinflussung (*Predictive Validity*)

Nach wie vor existiert keine allgemein wirksame pharmakologische Behandlung der PTSD. Dies mag u. a. das große Interesse der Forschung an dieser Erkrankung erklären. Als Mittel der Wahl gelten gegenwärtig so genannte Selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer (engl. SSRI), die auch in Tiermodellen der PTSD erfolgreich eingesetzt werden konnten (Siegmund & Wotjak, 2007a).

Ganz allgemein lassen sich präventive und therapeutische Phasen der pharmakologischen Intervention unterscheiden. Präventiv

bezieht sich auf peritraumatische Zeitpunkte und die Möglichkeit, die Bildung von assoziativem und nichtassoziativem Traumagedächtnis pharmakologisch zu unterbinden, ehe die PTSD vollständig manifest wird. Letzteres geschieht im Tiermodell nach etwa einem Monat. Behandlungen, die zu diesem späten Zeitpunkt Ausprägung und Aufrechterhaltung der PTSD-Symptome unterbinden, werden als therapeutisch bezeichnet.

Trotz einer recht beachtlichen Zahl an tierexperimentellen Studien zur PTSD, haben sich bisher überraschend wenige neue Therapieansätze ergeben. Es bleibt zu hoffen, dass zukünftig verstärkt Therapieforschung betrieben werden kann. In diesem Zusammenhang sollte neben den pharmakologischen Ansätzen auch der Weiterentwicklung verhaltenstherapeutischer Verfahren verstärkt Aufmerksamkeit geschenkt werden. Während die Schreckhaftigkeit bei PTSD-Patienten einer medikamentösen Behandlung zugänglich ist, bleiben Symptome, die auf traumaassoziierte Gedächtnisinhalte zurückgeführt werden können, weitgehend unbeeinflusst. Hier bedarf es expositionstherapeutischer Verfahren, mittels derer das Traumagedächtnis bei den Patienten experimentell wachgerufen wird. Diese Verfahren können von tierexperimentellen Studien profitieren, die unser Verständnis von den Prozessen der Extinktion aversiver Gedächtnisinhalte wesentlich erweitert haben (Myers & Davis, 2007; Ehrlich et al., 2009). Von besonderer Bedeutung dürfte außerdem die „Wiederentdeckung“ der Rekonsolidierung sein (Nader, Schafen & LeDoux, 2000). Ging man in den letzten Jahrzehnten vor allem davon aus, dass die Gedächtnisbildung mit der Konsolidierung abgeschlossen ist und der Gedächtnisinhalt auf diese Weise unempfindlich gegenüber chemischen und physikalischen Außenreizen ist (McGaugh, 2000), so zeigte sich, dass das Wiederaufrufen der unangenehmen Erinnerung diese wieder in einen labilen Zustand versetzt, der es gestattet, die Erinnerung lang anhaltend „auszulöschen“. Im Gegensatz zur Extinktion wird die Abnahme des Furchtgedächtnisses nach gestörter Rekonsolidierung immun gegenüber der Trainingsumgebung und dem zeitlichen Verfall (Nader et al., 2000; Hardt, Einarsson & Nader, 2010).

Für die Möglichkeit einer Übertragung der Forschungsergebnisse vom Tier auf den Menschen sprechen u. a. die folgenden Beispiele: Zum einen konnten Expositionsprotokolle, die die Störung der Rekonsolidierung mit dem Extinktionstraining verknüpfen, erfolgreich von der Ratte (Monfils, Cowansage, Klann & LeDoux, 2009) auf den Menschen übertragen werden (Schiller et al., 2010). Zum anderen ließ sich die Rekonsolidierung des Furchtgedächtnisses bei Ratten durch die Gabe eines Betablockers (Propranolol) unterbinden (Debiec & LeDoux, 2006), was Anlass zu ersten vielversprechenden Kombinationen aus Expositionstherapie und Propranolol-Behandlung bei PTSD-Patienten gab (Brunet et al., 2008).

■ Schlussfolgerung und Ausblick

In den letzten Jahren konnte eine Reihe von Tiermodellen der PTSD etabliert werden, die sich durch die Widerspiegelung der PTSD-Symptome (*face validity*), die Entstehung der Symptomatik (*etiological validity*), Ähnlichkeiten in den biologischen Grundlagen (*construct validity*) und die Ansprechbarkeit auf

pharmakologische Behandlungen (*predictive validity*) auszeichnen. Die Qualität dieser Modelle bietet Anlass zum Optimismus, dass sie zu einem besseren Verständnis dieser komplexen psychiatrischen Erkrankung und zur Entwicklung neuer Therapieansätze beitragen können. Ein Schwerpunkt zukünftiger Untersuchungen dürfte im Auffinden potentieller Biomarker der individuellen Suszeptibilität vor und/oder nach dem Trauma liegen. Auf diese Weise könnten die Diagnose der PTSD objektiviert und die Therapie effizienter gestaltet werden.

■ Danksagung

Ich danke der Hübner-Stiftung für die Förderung dieser Arbeit.

■ Literatur

- Balogh, S.A., Radcliffe, R.A., Logue, S.F. & Wehner, J.M. (2002). Contextual and cued fear conditioning in C57BL/6J and DBA/2J mice: context discrimination and the effects of retention interval. *Behavioral Neuroscience*, 116, 947-957.
- Bazak, N., Kozlovsky, N., Kaplan, Z., Matar, M., Golan, H., Zohar, J., Richter-Levin, G. & Cohen, H. (2009). Pre-pubertal stress exposure affects adult behavioral response in association with changes in circulating corticosterone and brain-derived neurotrophic factor. *Psychoneuroendocrinology*, 34, 844-858.
- Brunet, A., Orr, S.P., Tremblay, J., Robertson, K., Nader, K. & Pitman, R.K. (2008). Effect of post-retrieval propranolol on psychophysiologic responding during subsequent script-driven traumatic imagery in post-traumatic stress disorder. *Journal of Psychiatric Research*, 42, 503-506.
- Charney, D.S. (2004). Psychobiological mechanisms of resilience and vulnerability: implications for successful adaptation to extreme stress. *American Journal of Psychiatry*, 161, 195-216.
- Cohen, H., Zohar, J. & Matar, M. (2003). The relevance of differential response to trauma in an animal model of posttraumatic stress disorder. *Biological Psychiatry*, 53, 463-473.
- Cohen, H., Zohar, J., Matar, M.A., Kaplan, Z. & Geva, A.B. (2005). Unsupervised fuzzy clustering analysis supports behavioral cutoff criteria in an animal model of posttraumatic stress disorder. *Biological Psychiatry*, 58, 640-650.
- Cohen, H., Zohar, J., Gidron, Y., Matar, M.A., Belkind, D., Loewenthal, U., Kozlovsky, N. & Kaplan, Z. (2006). Blunted HPA axis response to stress influences susceptibility to posttraumatic stress response in rats. *Biological Psychiatry*, 59, 1208-1218.
- Cohen, H., Geva, A.B., Matar, M.A., Zohar, J. & Kaplan, Z. (2008a). Post-traumatic stress behavioural responses in inbred mouse strains: can genetic predisposition explain phenotypic vulnerability? *International Journal Neuropsychopharmacology*, 11 331-349.
- Cohen, H., Matar, M.A., Buskila, D., Kaplan, Z. & Zohar, J. (2008b). Early post-stressor intervention with high-dose corticosterone attenuates posttraumatic stress response in an animal model of posttraumatic stress disorder. *Biological Psychiatry*, 64, 708-717.
- Cohen, H., Liberzon, I. & Richter-Levin, G. (2009). Exposure to extreme stress impairs contextual odour discrimination in an animal model of PTSD. *International Journal Neuropsychopharmacology*, 12, 291-303.
- Cryan, J.F. & Mombereau, C. (2004). In search of a depressed mouse: utility of models for studying depression-related behavior in genetically modified mice. *Molecular Psychiatry*, 9, 326-357.
- de Kloet, C.S., Vermetten, E., Geuze, E., Kavelaars, A., Heijnen, C.J. & Westenberg, H.G. (2006). Assessment of HPA-axis function in posttraumatic stress disorder: pharmacological and non-pharmacological challenge tests, a review, 40, 550-567.
- Debiec, J. & LeDoux, J.E. (2006). Noradrenergic signaling in the amygdala contributes to the reconsolidation of fear memory: treatment implications for PTSD. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1071, 521-524.
- Ehrlich, I., Humeau, Y., Grenier, F., Ciocchi, S., Herry, C. & Lüthi, A. (2009). Amygdala Inhibitory Circuits and the Control of Fear Memory. *Neuron*, 72(6), 757-771.
- Eilam, D. (2005). Die hard: a blend of freezing and fleeing as a dynamic defense--implications for the control of defensive behavior. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 29, 1181-1191.
- Fanselow, M.S. (1994). Neural organization of the defensive behavior system responsible for fear. *Psychonomic Bulletin and Review*, 1, 429-438.
- Garrick, T., Morrow, N., Shalev, A.Y. & Eth, S. (2001). Stress-induced enhancement of auditory startle: an animal model of posttraumatic stress disorder. *Psychiatry*, 64, 346-354.
- Golub, Y., Mauch, C.P., Dahlhoff, M. & Wotjak, C.T. (2009). Consequences of extinction training on associative and non-associative fear in a mouse model of Posttraumatic Stress Disorder (PTSD). *Behavioural Brain Research*, 205, 544-549.
- Hardt, O., Einarsson, E.O. & Nader, K. (2010). A bridge over troubled water: reconsolidation as a link between cognitive and neuroscientific memory research traditions. *Annual Review of Psychology*, 61, 141-167.
- Kandel, E.R. (2001). The molecular biology of memory storage: a dialogue between genes and synapses. *Science*, 294, 1030-1038.
- Karl, A. & Werner, A. (2010). The use of proton magnetic resonance spectroscopy in PTSD research-meta-analyses of findings and methodological review. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 34, 7-22.
- Koch, M. (1999). The neurobiology of startle. *Progress in Neurobiology*, 59, 107-128.
- Krishnan, V., Han, M.H., Graham, D.L., Berton, O., Renthal, W., Russo, S.J., Laplant, Q., Graham, A., Lutter, M., Lagace, D.C., Ghose, S., Reister, R., Tannous, P., Green, T.A., Neve, R.L., Chakravarty, S., Kumar, A., Eisch, A.J., Self, D.W., Lee, F.S., Tamminga, C.A., Cooper, D.C., Gershenfeld, H.K. & Nestler, E.J. (2007). Molecular adaptations underlying susceptibility and resistance to social defeat in brain reward regions. *Cell*, 131, 391-404.
- Liberzon, I., Krstov, M. & Young, E.A. (1997). Stress-restress: effects on ACTH and fast feedback. *Psychoneuroendocrinology*, 22, 443-453.
- Margulies, C., Tully, T. & Dubnau, J. (2005). Deconstructing memory in *Drosophila*. *Current Biology*, 15, R700-R713.
- McGaugh, J.L. (2000). Memory – a century of consolidation. *Science*, 287, 248-251.
- McKinney, W.T., Jr. & Bunney, W.E., Jr. (1969). Animal model of depression. I. Review of evidence: implications for research. *Archives of General Psychiatry*, 21, 240-248.
- McNaughton, N. & Corr, P.J. (2004). A two-dimensional neuropsychology of defense: fear/anxiety and defensive distance. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 28, 285-305.

- Monfils, M.H., Cowansage, K.K., Klann, E. & LeDoux, J.E. (2009). Extinction-reconsolidation boundaries: key to persistent attenuation of fear memories. *Science*, 324, 951-955.
- Myers, K.M. & Davis, M. (2007). Mechanisms of fear extinction. *Molecular Psychiatry*, 12, 120-150.
- Nader, K., Schafe, G.E. & LeDoux, J.E. (2000). Fear memories require protein synthesis in the amygdala for reconsolidation after retrieval. *Nature*, 406, 722-726.
- Radulovic, J., Kammermeier, J. & Spiess, J. (1998). Generalization of fear responses in C57BL/6N mice subjected to one-trial foreground contextual fear conditioning. *Behavioural Brain Research*, 95, 179-189.
- Richter-Levin, G. (1998). Acute and long-term behavioral correlates of underwater trauma-potential relevance to stress and post-stress syndromes. *Psychiatry Research*, 79, 73-83.
- Schelling, G., Roozendaal, B., Krauseneck, T., Schmoelz, M., De Quervain, D. & Briegel, J. (2006). Efficacy of hydrocortisone in preventing posttraumatic stress disorder following critical illness and major surgery. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1071, 46-53.
- Schiller, D., Monfils, M.H., Raio, C.M., Johnson, D.C., LeDoux, J.E. & Phelps, E.A. (2010). Preventing the return of fear in humans using reconsolidation update mechanisms. *Nature*, 463, 49-53.
- Seidenbecher, T., Laxmi, T.R., Stork, O. & Pape, H.C. (2003). Amygdalar and hippocampal theta rhythm synchronization during fear memory retrieval. *Science*, 301, 846-850.
- Siegmund, A., Dahlhoff, M., Habersetzer, U., Mederer, A., Wolf, E., Holsboer, F. & Wotjak, C.T. (2009a). Maternal inexperience as a risk factor of innate fear and PTSD-like symptoms in mice. *Journal of Psychiatric Research*, 43, 1156-1165.
- Siegmund, A., Kaltwasser, S.F., Holsboer, F., Czisch, M. & Wotjak, C.T. (2009b). Hippocampal N-acetylaspartate levels before trauma predict the development of long-lasting posttraumatic stress disorder-like symptoms in mice. *Biological Psychiatry*, 65, 258-262.
- Siegmund, A. & Wotjak, C.T. (2006). Toward an animal model of posttraumatic stress disorder. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1071, 324-334.
- Siegmund, A. & Wotjak, C.T. (2007a). A mouse model of posttraumatic stress disorder that distinguishes between conditioned and sensitized fear. *Journal of Psychiatric Research*, 41, 848-860.
- Siegmund, A. & Wotjak, C.T. (2007b). Hyperarousal does not depend on trauma-related contextual memory in an animal model of Posttraumatic Stress Disorder. *Physiology and Behavior*, 90, 103-107.
- Sillaber, I., Holsboer, F. & Wotjak, C.T. (2009). Animal models of mood disorders. In D.S. Charney & E.J. Nestler (Eds.), *Neurobiology of mental illness* (pp. 378-391). Oxford: Oxford University Press.
- Tsoory, M., Cohen, H. & Richter-Levin, G. (2007). Juvenile stress induces a predisposition to either anxiety or depressive-like symptoms following stress in adulthood. *Europ. Neuropsychopharmacology*, 17, 245-256.
- Wiltgen, B.J. & Silva, A.J. (2007). Memory for context becomes less specific with time. *Learning and Memory*, 14, 313-317.
- Wotjak, C.T. (2004). Of mice and men: potentials and caveats of behavioural experiments with mice. *B.I.F. FUTURA*, 19, 158-169.
- Yehuda, R. (2006). Advances in understanding neuroendocrine alterations in PTSD and their therapeutic implications. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1071, 137-166.

■ Korrespondenzadresse

Dr. Carsten T. Wotjak
Max-Planck-Institut für Psychiatrie AG „Neuronale Plastizität“
Kraepelinstr. 2-10 | 80804 München | Tel.: +49-89-30622 652
Fax: +49-89-30622 610 | wotjak@mpipsykl.mpg.de