

NEUROBIOLOGIE DER POSTTRAUMATISCHEN BELASTUNGSSTÖRUNG – IMPLIKATIONEN FÜR KLINISCHE PHÄNOMENOLOGIE UND PSYCHOTHERAPIE

NEUROBIOLOGY OF POSTTRAUMATIC STRESS DISORDER: IMPLICATION FOR CLINICAL PHENOMENOLOGY AND PSYCHOTHERAPY

Hans-Peter Kapfhammer

Zusammenfassung

Eine posttraumatische Belastungsstörung (PTSD) als eine mögliche Folge einer schwerwiegenden Traumatisierung geht mit einer Reihe von neurobiologischen Veränderungen einher. Eine PTSD kann als Beispiel einer klassischen Konditionierung beschrieben werden, in die Besonderheiten der cerebralen Informationsverarbeitung einfließen. Dissoziative Störungen in den Funktionen einzelner neuroanatomischer Strukturen unter Extremstress sind wesentlich. Dysfunktionen in verschiedenen Neurotransmittersystemen und in der Stresshormonachse von Hypothalamus-Hypophyse-Nebennierenrinde (HPA-Achse) sind zu identifizieren. Funktionelle und strukturelle Methoden des Neuroimaging illustrieren komplexe Prozesse der Stressverarbeitung. Diese neurobiologischen Befunde ermöglichen ein besseres Verständnis der klinischen Phänomenologie einer PTSD sowie wichtiger Voraussetzungen für psychotherapeutische Ansätze.

Schlüsselwörter

Posttraumatische Belastungsstörung – Neurobiologie – klinische Phänomenologie – Psychotherapie

Summary

Posttraumatic stress disorder (PTSD) may be but one major consequence among various psychiatric sequelae in the aftermath of serious traumatization. In PTSD classical conditioning is decisive. There can be described special features of cerebral information processing underlying dissociative symptoms in the functions of many neuroanatomical centres. Dysfunctions in various neurotransmitter systems and in stress HPA-axis are important. Functional and structural methods of neuroimaging illustrate steps in the processing of traumatic experiences. Neurobiological findings help to better understand the complexity of symptoms encountered in PTSD and may foster to develop effective psychotherapeutic approaches.

Keywords

Posttraumatic stress disorder – neurobiology – clinical phenomenology – Psychotherapy

Einleitung

Situationen, in denen Personen einer Gefahr für Leib und Leben unausweichlich ausgesetzt sind und intensivste Gefühle von Angst, Horror, Entsetzen und Hilflosigkeit erleben, werden als traumatisch bezeichnet. Auswirkungen auf die betroffenen Personen hängen neben vielen anderen Einflussfaktoren auch von formalen Merkmalen der Traumatisierung ab, wie z.B. von Einmaltrauma versus Vielfachtrauma, von Dauer, Wiederholung, Kontinuität der Traumatisierungen, vom Lebensalter und hiermit einhergehender Reife und Strukturiertheit der innerseelischen Verarbeitung, von Erholungsmöglichkeiten und sicherheitsstiftenden sozialen Beziehungen. Nicht auf jede Traumatisierung muss normativ eine längerfristige psychische Beeinträchtigung folgen. Und sowohl bei als auch nach einer Exposition gegenüber Traumata können vielfältige psychische Störungen mit Krankheitswert auftreten.

Die *Posttraumatische Belastungsstörung (PTSD)* stellt nur eine Reaktionsmöglichkeit auf ein Trauma dar. Hierbei imponieren klinisch im Wesentlichen drei charakteristische syndromale Cluster, die zum einen Symptome eines intrusiven, unwillentlichen Wiedererlebens von Aspekten des ursprünglichen Trau-

mas, zum anderen Symptome eines umfassenden, auf das Trauma bezogenen Vermeidungsverhaltens sowie schließlich Symptome einer autonom-nervösen Übererregbarkeit beinhalten. In groß angelegten epidemiologischen Untersuchungen an der US-Allgemeinbevölkerung wurde für die PTSD eine Punktprävalenz zwischen 5 und 10 % gefunden (Breslau 1998). Die Prävalenzraten für eine deutsche Population lagen hingegen deutlich niedriger (Perkonig et al., 2000).

Entgegen einer früheren Konzeptualisierung "traumatischer Neurosen" oder posttraumatischer Reaktionen als vorrangig psychopathologisch und psychodynamisch definierter psychischer Störungen werden in den letzten Jahrzehnten zunehmend häufiger auch wichtige neurobiologische Mechanismen und Prozesse innerhalb eines multifaktoriellen Bedingungssystems der PTSD identifiziert. Diese haben Bedeutung für das Verständnis einer komplexen klinischen Phänomenologie und können auch Implikationen für psychotherapeutische Ansätze besitzen. Nachfolgend werden einige grundlegende neurobiologische Befunde kurz skizziert.

Die Posttraumatische Belastungsstörung als Beispiel einer klassischen Konditionierung

Ein Blick auf die operationalisierte Diagnostik einer PTSD macht deutlich, dass die aufgeführten Kriterien mühelos in ein Paradigma von klassischer und operanter Konditionierung übersetzbar sind (Tab. 1). Unspezifische Reize, die in einer räumlichen und zeitlichen Kontingenz zur traumatischen Reizquelle sind, können die Qualität von konditionierten Stimuli annehmen und dann selbst bei selektivem Auftreten die initiale Furcht-, Angst- oder Panikreaktion triggern. Die zum Teil extremen autonom-nervösen Reaktionen auch noch Jahre nach dem ursprünglichen Trauma belegen eine hohe Intensität und mitunter eine Zeitlosigkeit der niedergelegten Erinnerungen und deren anhaltenden Einfluss auf aktuelle Erfahrungen (Pitman et al., 2000). Emotional aufgeladene Erinnerungsbilder werden in "assoziativen Netzwerken" gespeichert, die aus den sensorischen Elementen der traumatischen Erfahrung bestehen und von einer erhöhten Aktivität des autonomen Nervensystems begleitet sind. Wird eine ausreichende Anzahl dieser Elemente in einer Wahrnehmungskonfrontation aktiviert, dann wird die gesamte gespeicherte Traumaerinnerung getriggert. Speziell im C-Cluster aufgeführte Möglichkeiten eines Vermeidungsverhaltens müssen in ihrer aufrechterhaltenden, negativ verstärkenden, da eine höchst aversiv erlebte Situation eindämmenden Funktion erkannt werden.

In einer *neurobiologischen Perspektive* ist zunächst die Unterscheidung zweier Pfade der Verarbeitung eines sensorisch-sensiblen afferenten Inputs sowie zweier Arten der Gedächtnisbildung bedeutsam (Kapfhammer, 2001, 2002).

- In einer *expliziten* Informationsverarbeitung garantieren vielschichtige Stationen zwischen Thalamus, polymodalen Assoziationsarealen des Neocortex, frontalem Cortex und

Hippocampusformation eine exakte Prozessierung von *faktischen* Wissensinhalten. Sie erstellen eine differenzierte bewusstseinsfähige *kognitive* Landkarte. Inhalte des *expliziten* Gedächtnisses betreffen semantisches Wissen und episodische/autobiografische Ereignisse. Diese Prozessierung erfordert relativ lange Zeitspannen.

- Daneben existiert ein paralleler Pfad, der rasch und unmittelbar vom Thalamus zur Amygdala führt. Hier erfahren die sensorischen Informationen eine basale *emotionale* Bewertung. Durch diese affektive Verstärkung ist die *Amygdala* entscheidend an einer im Hippocampus vermittelten Konsolidierung von Gedächtnisinhalten beteiligt. Beide Pfade wirken normalerweise interaktiv zusammen. Sie können aber unter Einwirkung starker Stressoren "dissoziieren" (Metcalf und Jacobs, 1998). Die *Amygdala* organisiert wesentlich assoziatives Lernen nach dem klassischen und operanten Konditionieren. Sie ist die zentrale Schaltstelle des *emotionalen Gedächtnisses* (Davis, 1997; Le Doux, 2000). Die Kopplung von neutralen (konditionierter Stimulus, CS) an aversive unconditionierte (unkonditionierter Stimulus, UCS) Reize findet in den basolateralen Kernen der *Amygdala* statt. Einfache motorische, viszerale, neuroendokrine, neurochemische Abwehrreaktionen (unkonditionierte/konditionierte Reaktion, UCR/CR) werden über zentrale Amygdalakernkomplexe vermittelt. Diese Prozesse spielen sich primär unbewusst ab, sie gehören dem *impliziten* Gedächtnis an. Im Zusammenspiel mit dem Hippocampus kann auch eine Konditionierung an den Kontext der aversiven Situation entstehen. Vor allem über präfrontale, daher prinzipiell bewusstseinsfähige Einflüsse des *expliziten* Gedächtnisses können diese automatisierten Konditionierungsreaktionen modifiziert und auch gehemmt werden (Abb.1). Die zugrunde liegende neuronale Basis der Konditionierung wird aber hierdurch nicht eli-

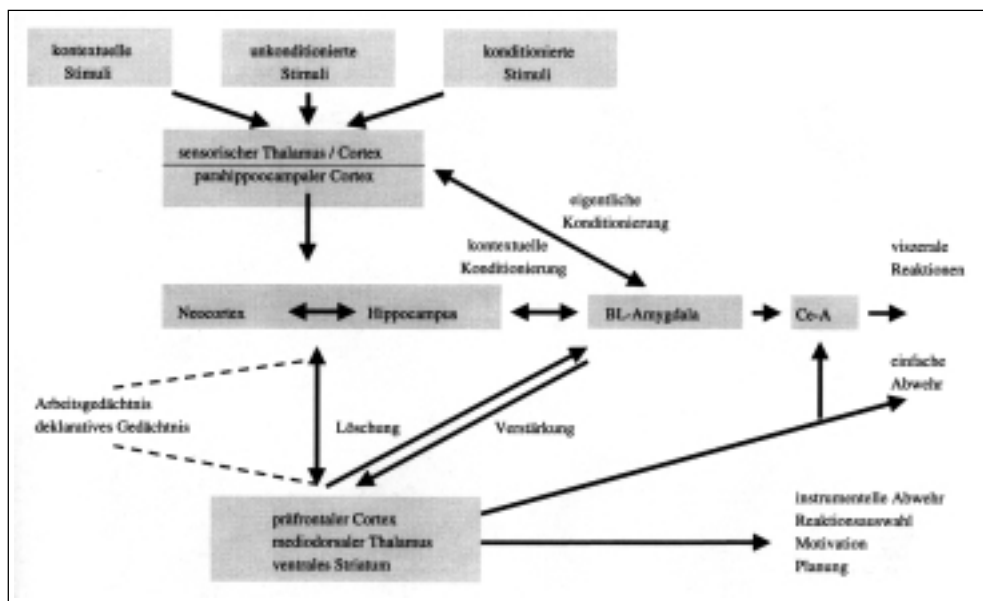


Abb. 1 Schematische Darstellung des Abwehrsystems bei klassischer Konditionierung (nach: Coupland, 2000). Basolaterale Anteile der Amygdala spielen eine zentrale Rolle in der klassischen Konditionierung von aversiven Reizen. Viszerale und motorische Reaktionen werden über zentrale Kerne der Amygdala vermittelt. Informationen aus dem präfrontalen Cortex, mediodorsalen Thalamus und ventralen Striatum vermitteln komplexe Hemm- und Kontrolleinflüsse auf diese konditionierten Reaktionen und sind bewusst.

Tabelle 1 Diagnostische Kriterien für eine PTSD (DSM-IV) und Übersetzung in ein Konditionierungsparadigma		
A.	- Erleben oder Beobachten: tatsächlicher oder drohender Tod, Gefahr der körperlichen Unversehrtheit	UCS
	- Intensive Furcht, Entsetzen, Hilflosigkeit	UCR
B.	- Wiederkehrende belastende Erinnerungen (Bilder, Gedanken, Wahrnehmungen)	CS/CR
	- Wiederkehrende Alpträume	CS/CR
	- Handeln, Fühlen, als ob Wiederkehr des Traumas	CS/CR
	- Intensive psychische Belastung bei Konfrontation mit traumabezogenen inneren/äußeren Reizen	CS/CR
	- Intensive körperliche Belastungen bei Konfrontation mit traumabezogenen inneren/äußeren Reizen	CS/CR
C.	- Anhaltende traumabezogene Vermeidung von Gedanken, Gefühlen, Gesprächen	C - /
	- Aktivitäten, Orten, Menschen	
	- Unfähigkeit zur genauen Erinnerung	
	- Verminderte soziale Interessen, Aktivitäten	
	- Eingeschränkte Affektivität	
	- Gefühl der eingeschränkten Zukunft	
D.	- Erhöhtes autonomes Arousal	CR
	- Ein-/Durchschlafstörungen	
	- Reizbarkeit, Wutausbrüche	
	- Konzentrationsschwierigkeiten	
	- Hypervigilanz	
	- Übertriebene Schreckreaktion	
E.	Länger als ein Monat	
F.	Bedeutsames Leiden, soziale, berufliche Defizite	
UCS: un konditionierter Reiz, UCR: un konditionierte Reaktion, CS: konditionierter Reiz, CR: konditionierte Reaktion C̄ - : negative Verstärkung (i. S. der Reduktion von Angst und anderen aversiven Affekten)		

minierte. In Zuständen sehr hohen Stresses werden die hippocampal gestützten Prozesse des expliziten Gedächtnisses dysfunktional, die des impliziten Gedächtnisses hingegen sensibilisiert. Besonderheiten begleitender peri- und posttraumatischer Dissoziationen sind zu beachten (s.u.).

Molekularbiologische Prozesse bei der Gedächtniskonsolidierung wurden speziell mit dem Phänomen der so genannten Langzeitpotenzierung (LTP, long-term potentiation) assoziiert. LTP meint eine Zunahme neuronaler Interkonnektivität in Abhängigkeit von Veränderungen der exzitatorischen (vor allem glutamatergen) Neurotransmission (Collingridge und Bliss, 1995). Prozesse der Langzeitpotenzierung sind mittlerweile als sehr wahrscheinliche molekularbiologische Basis der klassischen Konditionierung von Furcht-/Angstreaktionen in der Amygdala identifiziert worden (Schafe et al., 2001). An einfachen Tiermodellen gewonnene Erkenntnisse legen nahe, dass nichtassoziatives Lernen wie Sensitivierung, implizite Gedächtnisprozessierung, z.B. bei klassischer Konditionierung, oder aber zelluläre Vorgänge beim Entstehen expliziter Gedächtnisinhalte molekularbiologisch einander sehr ähnlich sind. Sie erlauben weitreichende Aussagen über komplexe

Lern- und Gedächtnisprozesse auch beim Menschen, da sie elementäre, evolutionäre Prinzipien der neuronalen Plastizität abbilden (Kandel, 2001).

Erfahrung, d.h. Lernen, verändert offenkundig die neurochemische Effektivität von vorbestehenden neuronalen Verbindungen, oder aber induziert eine zusätzliche Interkonnektivität durch strukturellen Umbau. Zu unterscheiden sind in Abhängigkeit von der Stärke und dem Ausmaß einer repetitiven Stimulierung zusammenschalteter Neuronen jeweils eine *kurzfristige* und eine *langfristige Speicherungsphase*. Während *erstere* über eine vermehrte Rekrutierung, eine verstärkte Freisetzung von Neurotransmittern (speziell von Glutamat) an den Synapsen ohne strukturelle Umbauvorgänge vermittelt wird, ist *letztere* abhängig von Gen-Transkription, Neusynthese von Proteinen und strukturellen Veränderungen an den Synapsen.

Bei einer Angst-/Furchtkonditionierung werden Phänomene der Langzeitpotenzierung über den glutamatergen NMDA(N-Methyl-D-Aspartat)-Rezeptor vermittelt. Ein hierüber angestoßener Einstrom von Kalzium in die Zelle spielt eine zentrale Rolle.

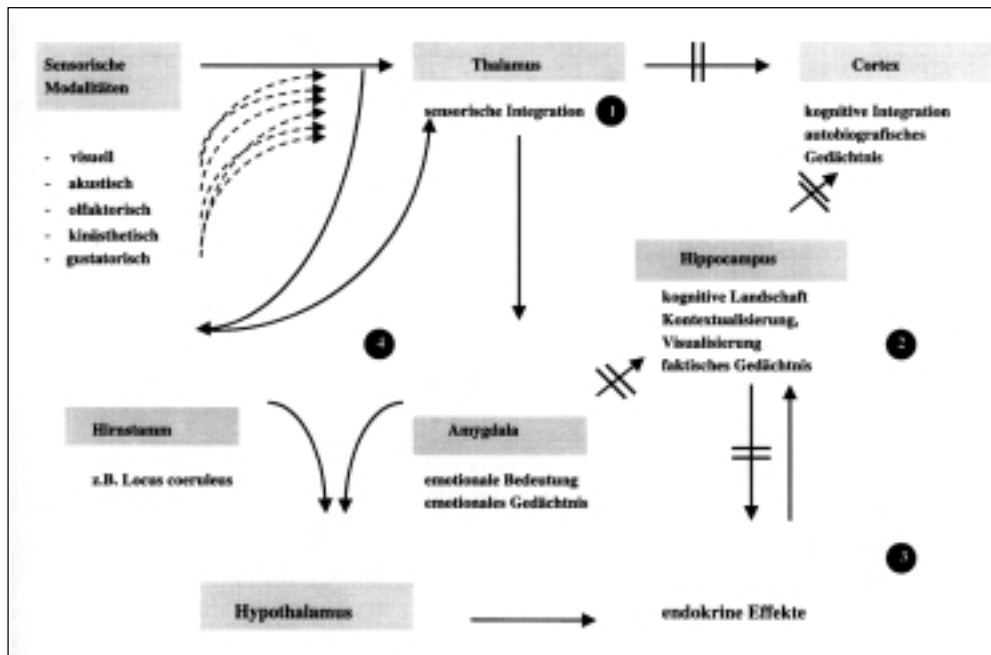


Abb. 2 Pfade der zerebralen Informationsverarbeitung unter Extremstress (= Blockade, Störung im Transfer) (modifiziert nach: van der Kolk, 1996; Nutt, 2000, 1 –4: Erläuterung im Text)

Posttraumatische Verarbeitung und Dissoziation als Störung der mnestischen Systeme

Im Falle einer PTSD führen zugrunde liegende Konditionierungsvorgänge zu typischen Veränderungen in den mnestischen Funktionen (van der Kolk und Fisler, 1995):

- Desorganisation und Unvollständigkeit der Traumaerinnerungen
- Flashbacks als repetitive intrusive Wiedererinnerungsform mit starker Visualisierung, ausgeprägter somatischer Mitreaktion, schlechter bis fehlender Verbalisierbarkeit, einem assoziierten Gefühl von aktueller Realerfahrung und gelegentlich einer über Jahre persistierenden Unveränderlichkeit
- Typische Kennzeichen einer veränderten Zeitwahrnehmung, einer Unvorhersagbarkeit im Zeitverlauf, eines oft begleitenden Gefühls von Unwirklichkeit

Welche Aspekte lassen sich in einer neurobiologischen Perspektive diskutieren, die ein Verständnis dieser klinischen Phänomenologie fördern könnten?

Mögliche Veränderungen in der cerebralen Informationsverarbeitung unter Extremstress

Es lassen sich grundlegende Störquellen in den unterschiedlichen neuroanatomischen Abschnitten der Reizaufnahme, Gedächtnisspeicherung und Wiedererinnerung unter den Bedingungen massiver Stresseinwirkung markieren. Einige zentrale Aspekte sind hierbei hervorzuheben (Abb.2, vgl. Kapfhammer, 2001):

1. Die Korrektheit des sensorischen Transfers vom *Thalamus* an nachgeschaltete corticale Strukturen leidet bei Einwirkung massiver Stressoren, die thalamische Filterfunktion wird beeinträchtigt.
2. Die in den neuronalen Schaltkreisen von *Thalamus - limbische Strukturen - Cortex* zu lokalisierenden *Encodierungsprozesse* werden nachhaltig gestört, so dass eine Diskonnektion von emotionalen, kognitiv-faktischen und autobiografischen, d.h. impliziten und expliziten Gedächtnissystemen resultieren kann.
3. Die infolge einer *Hyperaktivierung der Amygdala* zunächst ebenfalls übererregte *Hippocampusstruktur* desintegriert in ihrer Funktionalität, ihre rückwirkende Hemmung auf die via *Amygdala* und *Hirnstamm* aktivierte *Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden(HPA)-Achse* entfällt. Umgekehrt können aber neuroendokrine Effekte fortlaufend auf den *Hippocampus* einströmen und bedeutsame funktionelle wie strukturelle Störungen nach sich ziehen.
4. Die Speicherung traumatischer Eindrücke erfolgt nicht selten ausschließlich durch eine Encodierung der affektiven Aspekte von Angst, Panik und Horror über die *Amygdala*, getrennt von einer kontextuellen Spezifizierung im *Hippocampus* und einer autobiografischen Einordnung im präfrontalen *Cortex*. Stattdessen kommt es über eine *klassische Konditionierung* zu einem *abnormen neuronalen Traumaerinnerungsnetz*, das bereits durch sensorische Einzelreize (visuell, akustisch, olfaktorisch, gustatorisch, kinästhetisch), wenn sie mit der ursprünglichen Traumasituation in einer (möglicherweise auch nur zufälligen)

räumlichen oder zeitlichen Kontingenz standen, in seiner Gesamtheit ausgelöst werden kann.

Betrachtet man die Funktionalität *einzelner neuroanatomischer Strukturen unter Extremstress* jeweils für sich, dann lassen sich differentielle Beiträge zur posttraumatischen Verarbeitung im Allgemeinen, zu dissoziativen Prozessen im Besonderen ausmachen (Tab. 2, Joseph, 1996; Krystal et al., 1995, 1998; Spiegel, 1997):

- Die Prozessierung und Speicherung von traumatischen Erlebnissen sowie der Modus der Wiedererinnerung bzw. der –erinnerbarkeit verweist auf einen in Notfallsituationen rasch verfügbaren neuroanatomischen Schaltkreis. Es handelt sich hierbei um das schnelle sensorisch-perzeptiv-affektive Verarbeitungssystem mit direkten Bahnen zwischen Thalamus und Amygdala. Dieses ermöglicht eine grundlegende emotionale Bewertung einer bedrohlichen Situation und initiiert ein motorisches, viszerales und neurohumorales Reaktionsmuster zu Überlebenszwecken. Unter hohem Stress kommt es zu übermäßig starken klassischen Konditionierungen, die in den basolateralen Kernen der Amygdala vermittelt werden. Diese überkonsolidierten Konditionierungen werden aber häufig kognitiv nicht weiterverarbeitet. Dies hat bedeutungsvolle Auswirkungen auf eine spätere Erinnerungsleistung an die traumatische Situation (Brewin, 2001).
- Es ist zu beachten, dass schon die sensorischen/sensiblen Afferenzen zur Amygdala dissoziationsbedingt Merkmale einer Fragmentierung der Informationen aus der traumatischen Gesamtszene aufweisen können (Kapfhammer, 2001). D.h., die Abbildung der externen Realität ist dann notgedrungen geringergradig strukturiert und kann infolge Dissoziation auch polymodal (d.h. in den unterschiedlichen Sinneskanälen) verzerrt sein. Konditioniert werden vorrangig perzeptive Details ohne Würdigung des speziel-

len Gesamtkontextes. Es dominieren primäre Affektzustände einer höchsten Intensität wie Panik, Horror, Entsetzen mit jeweils angestoßenen somatischen Abwehrreaktionen. Von neuroanatomischer Relevanz ist ferner, dass die Amygdala vielfältige Projektionen zu Arealen der visuellen Informationsverarbeitung besitzt, d.h., es vollzieht sich vorrangig eine Speicherung in optischen Bildern (Amaral et al., 1992).

- Dann können aber auch Dysfunktionen in nachgeschalteten neuroanatomischen Zentren den prinzipiellen Spielraum einengen, diese Konditionierungsprozesse im weiteren Entwicklungsgang zu modulieren bzw. zu hemmen. Die differentiellen Effekte eines Extremstresses auf Amygdala und Hippocampus führen im äußersten Fall zu einer funktionellen Dissoziation dieses Komplexes mit schließlichem Erliegen der hippocampalen Leistungen. Damit sind die Voraussetzungen eines Transfers der Informationen in das explizite Gedächtnissystem nicht mehr gegeben. Hiermit geht u.a. der Verlust einer wichtigen kognitiven Kontextualisierung der Traumaerfahrung, einer selbstreferentiellen Visualisierung in der Wiedererinnerung und der weiteren Einordnung in das autobiografische Gedächtnis einher. Es ist deshalb unter Umständen für einen Patienten sehr schwierig oder gar nicht mehr möglich, später in einer aktiven Imagination sich selbst innerhalb einer bestimmten vergangenen traumatischen Situation wiedererinnernd zu vergegenwärtigen. Für die gesamte Episode kann eine Amnesie vorliegen. Eine begleitende Hemmung des Transfers in die sprachdominante Hirnhemisphäre verhindert ferner eine ausreichende Verbalisierung dieser encodierten Erfahrungen. Extremstress bedingt aber auch eine Blockade präfrontaler corticaler Systeme. D.h., es fehlen entscheidende funktionelle Voraussetzungen, die subcortical vermittelten Konditionierungen wirksam modifizieren zu können. Gleichzeitig sind hiermit wichtige

Tabelle 2 Dissoziative Veränderung in der Funktionalität einzelner neuroanatomischer Strukturen bei Extremstress

	Extremstress	Dissoziative Symptome
Thalamus	<ul style="list-style-type: none"> - Einengung des Wahrnehmungsfeldes - Fokussierung auf zentrale Gefahrenaspekte - Nichtbeachtung peripherer Kontextaspekte - Desintegration des Wahrnehmungsfeldes - Pavor nocturnus (Flashback-Charakter) 	Veränderungen des Zeiterlebens, visueller Wahrnehmung (Gestalt, Farbe, Größe), Kontextwahrnehmung (Nähe, zeitliche Relation), Propriozeption (Körpergestalt, Haltung), Analgesie
Amygdala	<ul style="list-style-type: none"> - Erinnerungen als somatosensorische und visuelle Affektzustände - zustandsabhängiges Gedächtnis - Kindling-/Sensitivierungsprozess 	emotionale Betäubung vs. Angst, Horror, sexuelle Erregung Hypermnesie, Flashback autonomes Hyperarousal, Erstarrung
Hippocampus	<ul style="list-style-type: none"> - negative Interferenz, Zusammenbruch - hippocampale Amnesie - chronische Dysregulation der HPA-Achse - zytotoxische Prozesse – Atrophie 	dissoziative Amnesie, Defizite des deklarativen/ autobiografischen Gedächtnisses Verlust der Kontextualisierung, der selbst-reflexiven Visualisierung in Erinnerung
Temporallappen	<ul style="list-style-type: none"> - Mitaktivierung durch A-H-Komplex - Beitrag zu bizarrer/halluzinatorischer Bilderwelt (“Dämonie-Sexualität-Religion”) - Hypnoid – Trance – Suggestibilität - Phantasie 	Depersonalisation/Derealisation Veränderungen des Selbst- und Identitätsgefühls

Elemente der exekutiven Kontrolle, des Arbeitsgedächtnisses und Selbstsystems, der selbstreflexiven Fähigkeit, sich in einer Zeitdimension wiedererinnernd einreihen zu können, dysfunktional geworden.

- Zusätzlich zur häufig nur fragmentarisch erfolgenden perceptiven Aufnahme und mnestischen Codierung der Traumasituation können unter Extremstress mit angestoßene innere Bilder (Temporallappenbeteiligung) spätere Wiedererinnerungsleistungen in ihrer objektiv-historischen Verifizierung verzerren. Diese mögliche Vermengung von endogenen Bildern und auf Außenwahrnehmungen beruhenden Perzepten, die bei späteren Wiedererinnerungen natürlich kognitiv weiter ausgestaltet werden kann, macht es zuweilen außerordentlich schwierig, die "historische Wahrheit" einer Traumatisierung zu erfassen.

Gestörte Informationsverarbeitung traumatischer Erfahrungen in funktionellen Neuroimaging-Studien

Die cerebrale Prozessierung von traumatischen Erlebnissen kann durch verschiedene Untersuchungsmethoden des funktionellen Neuroimaging dargestellt werden. *PET-Studien* bei PTSD-Patienten deckten differentielle Lateralisierungsvorgänge zwischen den Hirnhemisphären mit einer *erhöhten rechtshemisphärischen Aktivität* (anterioren ventraler Gyrus cinguli und rechte Amygdala) auf, während sie lebhaften Traumaerzählungen oder einer traumabezogenen visuellen Imagination ausgesetzt waren. Eine Aktivierung in eng mit der Amygdala assoziierten limbischen Strukturen ging mit einer erhöhten Aktivität des rechtsseitigen visuellen Cortex einher, begleitet von intensiven Flashbacks. Gleichzeitig war aber das linksseitige Broca-Areal deaktiviert, das als verant-

wortlich für die verbale Encodierung von Erlebnissen angesehen wird. Der sprachlose Terror, das vorrangige Erleben von intensiven Affekten als somatisierte Zustände bei vielen PTSD-Patienten wurden stimmig in diesen PET-Befunden widerspiegelt (Rauch et al., 1996; Shin et al., 1997).

Diese Lateralisierungsphänomene einer rechtshemisphärischen Emotionalisierung gegenüber einer ungenügenden oder fehlenden Verbalisierung durch die linke Hirnhälfte belegten auch Aktivierungsstudien mittels *fMRI*. Auch sie zeigten eine bereits angesprochene Dissoziation zwischen einem *Amygdala-zentrierten* (anterior paralimbisch) *emotionalen Gedächtnissystem* und einem *Hippocampus-zentrierten* (posterior paralimbisch) *kognitiven Gedächtnissystem* (Metcalf und Jacobs, 1998). Eine ausgeprägte Aktivierung von Amygdala und assoziierten anterioren paralimbischen Strukturen unterstrich die überragende Bedeutung von Vorgängen der klassischen Konditionierung in der Prozessierung von traumatischen Erfahrungen (Pitman et al., 2001). Eine fehlende oder verringerte Aktivierung des anterioren Cingulums und medialer Anteile des präfrontalen Cortex signalisierte wiederum eine ungenügende Hemmung und damit auch eine geringe Chance auf Extinktion dieser Amygdala-vermittelten impliziten Angstreaktionen im weiteren Verlauf (Shin et al., 2001; Villarreal und King, 2001). Eine erstmalig auch nachgewiesene begleitende Unteraktivierung von Thalamusstrukturen legte nahe, dass wahrscheinlich infolge einer thalamischen Dysfunktion fragmentierte Wahrnehmungsaspekte und nicht ganzheitlich organisierte, kontextualisierte Traumaerfahrungen in diese klassischen Konditionierungsprozesse einbezogen werden (Lanius et al., 2001). Tabelle 3 fasst die wesentlichen Konsequenzen

Tabelle 3 Charakteristika traumatischer Erinnerungen (nach Krystal et al., 1995)

Während Traumatisierung	
• Aufmerksamkeit	auf zentrale Informationsaspekte fokussiert, reduzierte Kontextwahrnehmung
• Perzeption	kann infolge Dissoziation während der Traumatisierung verzerrt sein
• Encodierung	nichtverbale Modi der Encodierung prominent, bevorzugte Speicherung in visuellen Bildern, sensorischen Informationen, emotionalen Reaktionen lediglich auf Komponenten/Fragmente gestützte Encodierungsprozesse als Grundlage für Muster des Memorierens (rehearsal) und Wiedererinnerns (retrieval) hervorstechende Informationen rasch in Langzeitgedächtnis encodiert; encodierte Informationen ohne Kontextualisierung infolge verschobener Aufmerksamkeit und dissoziationsbedingter Wahrnehmungsverzerrung
Nach Traumatisierung	
• Aufmerksamkeit	Aufmerksamkeitsbias hinsichtlich Prozessierung von traumabezogenen Schlüsselreizen
• Memorieren	Erinnerungen können fortlaufend in ihren Inhaltsaspekten und Assoziationen modifiziert werden
• Wiedererinnern	willentlicher Erinnerungszugang kann reduziert sein (psychogene/dissoziative Amnesie) Wiedererinnern als intrusiv erlebt; jedoch wenn wiedererinnert, perseverierend wiedererlebt unwillentliche Wiedererinnerungsmechanismen prominent, vor allem assoziativ, schließen exterozeptive und interozeptive (emotionale, physiologische) Schlüsselreize ein Zustände eines reduzierten Arousal (Hypnose, Schlaf, Amybarbital) oder beeinträchtigte exekutive Funktionen (Amybarbital, Alkoholintoxikation) können Widerstand gegenüber Wiedererinnern verringern einige Erinnerungen mit Verlust der zeitlichen Perspektive (Absorption) assoziiert, eher wiedererlebt als wiedererinnert einmal wiedererinnert, sind Erinnerungen in relativ unflexibler Manier zugänglich; dies reflektiert möglicherweise beeinträchtigte Strategien in den Wiederabrufprozessen Wiedererinnern assoziiert mit heftigen emotionalen Reaktionen und Dissoziation Erinnerungsqualitäten (Kerninformationen, Lebendigkeit etc.) gegenüber Vergessen sehr resistent

dieser veränderten cerebralen Informationsverarbeitung unter Extremstress für perzeptive und mnestiche Funktionen nochmals zusammen.

Dysfunktionen in multiplen Neurotransmittersystemen bei der PTSD

Mehrere Neurotransmittersysteme regulieren die zwischen den neuroanatomischen Zentren vermittelte Informationsverarbeitung bei traumatisierender Stressoreinwirkung. Dysfunktionen lassen sich zwar isoliert beschreiben, müssen aber stets im dynamischen Zusammenspiel der unterschiedlichen Neurotransmittersysteme verstanden werden (Tab. 4, vgl. Kapfhammer, 2001). Hervorgehoben werden soll hier lediglich das *noradrenerge* Neurotransmittersystem.

- *Hinweise für eine (nor-)adrenerge Dysfunktion*
 Nordrenalin spielt eine zentrale Rolle in der initialen Stressbewältigung. Sezerniert aus dem Locus coeruleus, aktiviert es neocorticale und besonders limbische Strukturen. Es führt zu einer Konsolidierung der Traumaerinnerung (McGaugh, 2000) und bereitet ein grundlegendes Kampf-Flucht-Verhaltensmuster vor. Noradrenalin triggert auch den Corticotropin-Releasing-Factor, der seinerseits das Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-System (HPA-Achse) mobilisiert. Die zentrale noradrenerge Innervierung wird unterstützt durch eine vermehrte periphere sympathische Aktivität.

Das Locus-coeruleus-System ist offenkundig vulnerabel für eine Dysregulation bei extremem, prolongiertem, vor allem unkontrollierbarem Stress. *Eine Noradrenalin-vermittelte Sensitivierung des posttraumatischen Reaktions-systems wird eingeleitet.* So zeigt sich in psychophysiologischen Studien (z.B. Paradigma der Schreckreaktion, "startle") eine erhöhte Noradrenalin-Response auf Stress im Allgemeinen, auf traumabezogene Stimuli im Besonderen. Überschießende Antworten können aber nur bei aktueller Exposition gefunden werden. Der katecholaminerge Ruhetonus bei PTSD-Patienten hingegen zeigt keine abnormen Auffälligkeiten. Unter einer Yohimbin-Provokation kommt es regelhaft zu einer verstärkten Manifestation fast aller PTSD-Symptome einschließlich dissoziativer Phänomene und intrusiver Flashback-Erinnerungen. Diese typische Reagibilität auf Yohimbin (α_2 -adrenerger Antagonist) reflektiert eine hohe Dichte präsynaptischer α_2 -adrenerger Autorezeptoren in zentralen Strukturen. Hiermit geht eine verringerte Verfügbarkeit von Neuropeptid Y einher, das auf die Freisetzung von Noradrenalin inhibitorisch einwirkt (Southwick et al., 1997).

Eine traumabezogene noradrenerge Hyperaktivierung hat für mnestiche Funktionen grundlegende Folgen. Einerseits fördern überreaktionsbereite präsynaptische α_2 -adrenerge Autorezeptoren in Amygdala und Hippocampus eine Überkonsolidierung der Gedächtnisspuren. Bei ansteigender Er-

Tabelle 4 Neurotransmitterdysfunktionen bei der Posttraumatischen Belastungsstörung

	Hauptfunktion	PTSD
Noradrenerg	Konsolidierung, Recall von Erinnerungen (konzentrationsabhängig, umgekehrte U-Form) Kampf-Flucht-Pattern getriggert Triggerung der HPA-Achse (CRF)	Sensitivierung des noradrenergen Systems Überkonsolidierung traumatischer Erinnerungen: Intrusionen, Flashbacks, verringerte/fehlende corticale Hemmung/Extinktion
Serotonerg	Hemmung neuronaler Aktivität Pointierung der Wahrnehmung	rasche 5-HT-Erschöpfung: inadäquate Informationsprozessierung Trance, Depersonalisation, Halluzination Schlafstörung, Apathie, Depression Nichtvermeidung aversiver Stimuli "trauma-addiction"
Dopaminerg	Hemmung in neocorticaler Informationsverarbeitung z.B. selektive Aufmerksamkeit	hyperdopaminerg Zusammenhang mit produktiv-psychotischen Symptomen ("bizarre Bilderwelt")
Opioiderg	Analgesie, Beruhigungseffekt Amygdala: reich an Opiat-Rez. Hemmung von Noradrenalin	Analgesie, "emotional numbing" Interferenz mit Lernen (hippocampale Dysfunktionalität verstärkt) Zusammenhang mit psychotischen Zuständen "trauma-addiction"
Glutamaterg	grundlegend für Wahrnehmung, Lernen, Gedächtnis	Ketamin-Modell der Dissoziation: mit steigender Dosierung negative Interferenz auf perzeptiver, affektiver Ebene; Zusammenhang mit zytotoxischen Langzeiteffekten bei anhaltenden Stressoren

regung nimmt aber die integrative und kontextualisierende Funktion des Hippocampus gemäß einer umgekehrten U-Kurve ab, die Amygdala-zentrierte emotionale Informationsspeicherung überwiegt. Andererseits führt ein hypernoradrenerger Zustand zu einer Einschränkung der Funktionalität präfrontaler corticaler Strukturen (Birnbaum et al., 1999). Dies bedingt eine verringerte Hemmung von inadäquater Informationsprozessierung. Ein noradrenerges Ungleichgewicht von Amygdala-zentrierter Sensitivierung und eingeschränkter präfrontal-corticaler Funktionalität ist auch in Wiedererinnerungsphasen bedeutungsvoll. So fördert es bevorzugt intrusive Erinnerungen und Flashbacks in typischer Phänomenologie und beinhaltet gleichzeitig eine kleinere Chance zur Löschung dieser automatisierten Reaktionsmuster. Die Bedeutung des noradrenergen Neurotransmittersystems wird ferner unterstrichen durch medikamentöse Substanzen (Clonidin/ α_2 -adrenerger Agonist; Propranolol/ β -Blocker; Trizyklika; MAO-Hemmer), die sowohl die Encodierung traumatischer Erfahrungen unterbinden als auch die intrusiven und autonomen Symptomcluster bei posttraumatischen Reaktionen behandeln können (Southwick et al., 1999).

Traumabezogene Dysregulation der HPA-Stresshormonachse

Biologische Stressmediatoren wie Cortisol üben einen bedeutsamen protektiven Effekt während schwerer Stressbelastungen aus (McEwen, 1998). Cortisol erfüllt nach vorausgehender Aktivierung von CRF und ACTH u.a. die Funktion, die initiale katecholaminerge Stressantwort einzudämmen und schließlich zu beenden. Während und unmittelbar nach einer Stressexposition können sowohl die Katecholamin- als auch die Cortisolspiegel erhöht sein; dies ist aber nicht regelhaft so. Über eine negative Feedbackschleife kommt es normalerweise zu einer allmählichen Mitigierung der katecholaminergen Reaktion und auch zu einer Hemmung der HPA-Kaskade. Bei Patienten mit vor allem chronischem PTSD-Verlauf sind Störungen der HPA-Achse gefunden worden, die sich von dem klassischen Profil einer adrenocorticalen Aktivität, wie z.B. bei der Major Depression, typisch abheben (Yehuda, 2001):

- erhöhtes CRF
- verringerte ACTH-Response auf CRF
- verstärkte ACTH-Response auf Metyrapon
- verringerte basale Cortisolspiegel
- vermutlich veränderte Tagesrhythmik der Cortisolsekretion
- erhöhte Glucocorticoidrezeptorsensitivität /-bindung in Lymphozyten
- stärkere negative Feedbackhemmung nach Dexamethason (verringerte Non-Suppression auf erniedrigte Dexamethason-Dosis)

Stellt man dieses neuroendokrine Muster bei der PTSD den wichtigsten neuroendokrinen Befunden bei Major Depression (erhöhtes CRF, *erhöhte* Cortisolspiegel, *verringerte* Glucocorticoidrezeptorsensitivität, schwächere negative Feedbackhemmung nach Dexamethason) gegenüber, dann werden die

Unterschiede im Sinne einer *progressiven Desensitivierung der HPA-Achse* bei der *Major Depression* versus einer *progressiven Sensitivierung* beim PTSD offenkundig.

Die psychobiologische Bedeutung dieser neuroendokrinen Aspekte bei PTSD ist noch nicht ganz geklärt. Eine erniedrigte Cortisolreagibilität unmittelbar nach einer Traumexposition könnte einen prädiktiven Wert für die spätere Entwicklung eines PTSD besitzen (Yehuda, 2001). Inwieweit diese neuroendokrinen Marker selbst Folge von vorbestehenden Traumatisierungen sind oder aber von wichtigen anderen Faktoren beeinflusst werden, bedarf noch einer intensiven Erforschung.

Dies gilt auch für die Bedeutung einer Cortisoleinwirkung auf den Prozess der Gedächtnisbildung. Kurze Stressepisoden mit Anstieg von Cortisol scheinen die Gedächtniskonsolidierung zu verstärken, wobei ähnlich dem Noradrenalinwirkprofil eine Abhängigkeit von der Konzentrationshöhe im Sinne einer umgekehrten U-Kurve besteht. Die Amygdala vermittelt über Noradrenalin einerseits die indirekten Effekte von Adrenalin (s.o.), andererseits die direkten Effekte des Cortisol auf die Gedächtniskonsolidierung im Hippocampus. Der basolaterale Anteil der Amygdala spielt hierbei die entscheidende Rolle (McGaugh, 2000). Von funktioneller Bedeutung ist, dass Cortisol im Hippocampus auf ein reichhaltiges, aber heterogenes Rezeptorenmuster trifft. Zu den Mineralcorticoid-Rezeptoren (MR) besteht eine 10fach höhere Affinität als zu den Glucocorticoid-Rezeptoren (GR). Die MR sind folglich bereits unter Ruhebedingungen extensiv besetzt, wohingegen die GR erst bei steigenden Cortisolkonzentrationen, z.B. unter Stresseinwirkung, zunehmend aktiviert werden. Während eine Aktivierung von MR die neuronale Erregbarkeit im Hippocampus aufrechterhält, wird sie durch eine GR-Aktivierung eher unterdrückt. MR sind an einer flexiblen Reagibilität des neuroendokrinen Stress-Response-Systems zentral beteiligt, GR vermitteln wiederum eine Eindämmung dieser Stressreaktionen. MR spielen eine wichtige Rolle in der Reaktionsauswahl und der anschließenden Ausführung dieses Verhaltens, GR-induzierte Effekte fördern wiederum die Speicherung von Informationen (de Kloet et al., 1998, 1999). Cortisol scheint neben einer Förderung der Gedächtniskonsolidierung zusätzlich aber auch eine so genannte Retrieval-Störung zu bewirken, d.h., Gedächtnisinhalte sind unter akuter Cortisoleinwirkung für eine Weile schlechter abrufbar (de Quervain et al., 1998, 2000).

Strukturelle neuroanatomische Veränderungen unter traumatischem Extremstress

Moderne Techniken des *Neuroimaging* wiesen bei einer Gruppe von PTSD-Patienten ein *reduziertes hippocampales Volumen* nach (Bremner et al., 1995, 1997; Gurvits et al., 1996; Stein et al., 1997). Den Anstoß für diese Untersuchungen gaben tierexperimentelle Befunde:

Lang anhaltende Stressexposition oder aber prolongierte Applikation von Glucocorticoiden können zytotoxische Effekte in der Hippocampusformation mit negativen Auswirkungen auf mnestiche Funktionen auslösen. Unter diesen

pathophysiologischen Bedingungen anhaltend erhöhter Cortisolspiegel wird nicht nur die neurochemische Transmission in der Vermittlung zwischen aktivierten Pyramidenzellen der CA-3-Region und jenen der CA-1-Region funktionell gestört und resultiert ein verringerter Gesamtoutput des Hippocampus (de Kloet et al., 1998). Es entsteht schließlich auch eine strukturell nachweisbare Atrophie in den apikalen Dendriten der hippocampalen CA-3-Pyramidenbahnzellen. Nach einer ursprünglich von Sapolsky et al. (1995) favorisierten *Glucocorticoid-Kaskaden-Hypothese* führen stressbedingte oder aber exogen zugeführte exzessive Cortisolspiegel zu einer Down-Regulation der GR-Rezeptoren im Hippocampus. Ab einem bestimmten kritischen Schwellenwert interferiert dies negativ mit der hippocampalen Feedback-Hemmung auf die HPA-Achse. Eine weitere Down-Regulation der GR-Rezeptoren sowie eine ungebremste Glucocorticoidhypersekretion verursacht schließlich eine zytotoxische Schädigung hippocampaler Neurone.

Eine lineare Extrapolation dieser tierexperimentellen Resultate auf die neuroendokrine Situation bei PTSD-Patienten ist aber angesichts der geschilderten neuroendokrinen Datenlage problematisch. Sowohl nach einer Traumaexposition als auch im weiteren PTSD-Verlauf sind die Cortisolwerte nämlich häufig eher erniedrigt. Verknüpfte man hypothetisch die unmittelbare Traumaeinwirkung mit einer hippocampalen Schädigung, so müssten vergleichbare Schweregrade eines Traumas eigentlich zu analogen Effekten führen. Nun wiesen Personen nach einem definierten Trauma ohne eine spätere PTSD keineswegs verringerte hippocampale Volumina im Vergleich zu normalen Probanden auf (Gurvitz et al., 1996). Eine mögliche Assoziation zu einer erhöhten Glucocorticoidrezeptorsensitivität hingegen ist zu diskutieren (Stein et al., 1997). Wichtige zusätzliche hierüber vermittelte neurobiologische Effekte tragen zu einer verstärkten Vulnerabilität des Hippocampus bei. Sowohl eine gestörte zelluläre Kalzium-Homöostase als auch eine veränderte glutamaterge Neurotransmission sind hieran maßgeblich beteiligt (McEwen, 2000). Neurobiologisch sind folgende Prozesse zu diskutieren:

- Eine *fortgesetzte glutamaterge Hyperaktivität* bewirkt bei Überschreiten einer kritischen Schwelle vermutlich durch ein weiteres *Ansteigen des intrazellulären Kalziums* schließlich auch zytotoxische Effekte, die möglicherweise irreversibel sind und zum Zelltod führen können (Thomas, 1995). Der Hippocampus scheint hierfür besonders anfällig zu sein. Die im Kontext einer chronischen PTSD-Entwicklung wiederholt nachgewiesenen Atrophiezeichen im Hippocampus müssen hiermit in Verbindung gebracht werden (Chambers et al., 1999). Diese glutamaterg vermittelte Neurotoxizität wird offenkundig durch Cortisol verstärkt (Stein-Behrens et al., 1994). Die im Hippocampus reichlich vorhandenen typischen hypersensitiven Glucocorticoid-Rezeptoren können möglicherweise auch dann ausreichend stimuliert werden, wenn bei einer PTSD eher erniedrigte Cortisolspiegel vorliegen. Infolge neuronaler Zellverluste im Hippocampus nimmt das inhibitorische Feedback auf die HPA-Achse ab. Der neurotoxische Prozeß kann also auch durch eine chronische Dysregulation des HPA-Systems sekundär eskalieren, selbst wenn keine initiale Hypersekretion von Cortisol vorliegt. In der Bewertung der für PTSD-Patienten vorliegenden strukturellen Neuroimaging-Befunde ist zu berücksichtigen, dass das Ausmaß der Atrophie im Hippocampus sehr schwankte, die Daten zur Lateralisierung der Atrophie widersprüchlich waren und selbstverständlich der Zeitpunkt der verantwortlichen pathogenetischen Prozesse hierüber nicht bestimmbar war (Sapolsky, 2000, Tab. 5). Möglicherweise bilden funktionelle Neuroimaging-Methoden, die mittels ¹H-MRSI (Proton Magnetic Resonance Spectroscopic Imaging) spezifische neuronale Marker (z.B. N-Acetylaspartat, NAA) im Hippocampus erfassen, einen posttraumatisch induzierten zytotoxischen Prozess sensibler ab. So zeigten Schuff et al. (2001) eine hochsignifikante Abnahme von NAA im Hippocampus bei PTSD-Patienten, die im MRI keine Volumenverluste im Sinne einer Atrophie aufwiesen.

Tabelle 5 Hinweise auf hirnstrukturelle Veränderungen bei der Posttraumatischen Belastungsstörung (nach: Sapolsky, 2000)

• Ausmaß der Atrophie	5% - 26%
• Lateralisierung der Atrophie	widersprüchliche Daten
• Anatomische Spezifität	Volumenreduktion im Hippocampus
• Funktionelle Konsequenzen	ausgeprägte Defizite in Leistungen des deklarativen Gedächtnisses
• Auftreten der Atrophie	noch ungeklärt: vor dem Trauma, aus Trauma resultierend, aus PTSD resultierend
• Wahrscheinlich zugrunde liegender Mechanismus	Zellverlust, Hemmung der Neurogenese
• Rolle von Glucocorticoiden (Cortisol)	je nach Auftretenszeit: nein (Atrophie vor dem Trauma) – indirekt (Atrophie aus Trauma resultierend) – widersprüchlich (Atrophie aus PTSD-Verlauf)

- In der *Amygdala* wurden bei posttraumatischen Reaktionen und Dissoziationen im Unterschied zum Hippocampus bisher *keine Atrophiezeichen* festgestellt. *Funktionell* kann aber bei wiederholter starker Aktivierung ein *Kindling-Prozess* angestoßen werden (Post et al., 1998). Dieser bedingt eine erhöhte Sensibilität gegenüber bestimmten Stimuli sowie eine verstärkte Reagibilität bis hin zu schließlich spontan auftretendem Stressverhalten. Auch für die *Amygdala* wird eine Induktion von Langzeitpotenzierung (LTP) als Grundlage für emotionale Lern- und Gedächtnisprozesse wahrscheinlich gemacht (Davis, 1997; Li et al., 1998; Schafe et al., 2001). Während im Hippocampus bereits eine einzige hochfrequente Stimulierung ausreicht, um eine LTP auszulösen, bedarf es im basolateralen Anteil der *Amygdala* hierfür einer zweiten hochfrequenten Erregung, was eine insgesamt höhere Schwelle für die emotionale Gedächtnisbildung darstellt. Bei Extremstress aber werden in der *Amygdala* weiterhin emotionale Traumaerfahrungen encodiert und konsolidiert, ein abnormes Traumaerinnerungsnetz errichtet, auch wenn die adaptive Funktionalität des Hippocampus bereits zum Erliegen gekommen ist (Joseph, 1996).

Mögliche Implikationen für die Klinik und Psychotherapie bei der PTSD

In einer *klinischen Perspektive* ist gerade bei chronischen Verläufen einer PTSD immer wieder beeindruckend, wie hartnäckig sich die typischen Symptome einer intrusiven Wiedererinnerung, einer umfassenden traumabezogenen Vermeidung und eines autonomen Hyperarousals quasi unverändert über die Jahre erweisen können. Lösungsphänomene, wie sie durchaus bei anderen Angst- und phobischen Störungen bekannt sind, werden vermisst. Im Gegenteil, das neuronale Netzwerk traumatischer Erfahrungen scheint sich in der weiteren Entwicklung zusehends zu sensibilisieren. Es ist *einerseits* immer leichter aktivierbar, wobei häufig eine typische Verlagerung von einer Triggerung durch externe Schlüsselreize hin zu einer internen Auslösung durch Phantasien, Vorstellungen, aber auch Stimmungen, viszerale Reize usw. beobachtet werden kann. *Andererseits* wird von betroffenen Personen ein immer intensiverer energetischer Aufwand gefordert, überhaupt eine seelische Balance aufrechtzuerhalten. Grundlegende neurobiologische Vorgänge bei Extremtraumatisierungen können hierfür ein besseres Verständnis bieten.

- In den basolateralen Anteilen der *Amygdala* vermittelte Konditionierungsprozesse unterliegen nicht automatisch einer allmählichen Löschungstendenz. Diese subcorticalen emotionalen Reaktionen sind überdauernd, wenn keine Hemmungen durch funktionstüchtige corticale, vor allem präfrontale Strukturen erfolgen. Extremstress führt nicht nur zu einer Überkonsolidierung traumatischer Erinnerungen. Er bedingt maßgeblich auch eine Dysfunktion corticaler Hemmungen. Mit einem zusätzlichen Ausfall hippocampaler Vermittlungsfunktionen wird es erschwert, die ursprünglichen traumatischen Erfahrungen in einen historischen, zeitlichen und räumlichen Kontext zu stellen. Bei Extremtraumatisierungen nachweisbare Lateralitäts-

störungen zwischen den Hirnhemisphären behindern ferner eine sprachliche Codierung dieser traumatischen Erlebnisse. Damit ist eine korrekte Überspielung der traumatischen Episode in das autobiografische Gedächtnis nicht mehr möglich. Begleitende corticale Dysfunktionen der exekutiven Kontrolle, des Arbeitsgedächtnisses, der Fähigkeit einer willentlichen, selbstreflexiven Erinnerungsleistung runden eine typische Divergenz (d.h. Dissoziation) von explizitem und implizitem Gedächtnissystem ab (Kapfhammer, 2002). Klinisch kann so diese auffällige Kontrastierung von unwillkürlichen hypermnestischen Phänomenen einerseits von willkürlichen dysmnestischen bzw. amnestischen Symptomen andererseits besser verstanden werden. Defizite in übergeordneten corticalen Strukturen sind auch noch in einer weiteren Hinsicht für die Persistenz bzw. das oft nach Jahren einer weitgehenden seelischen Stabilität überraschende Wiederauftreten von Symptomen einer PTSD bedeutungsvoll. Frontale Strukturen können in ihrer Funktionalität durch klinisch relevante Verstimmungen, z.B. im Rahmen typischer depressiver Episoden, beeinträchtigt werden und sekundär zu einem Wiederauftreten posttraumatischer Symptome führen, die längst als überwunden geglaubt schienen. Ganz analoge symptomatische Verschlechterungen sind möglich, wenn frontale Strukturen im Zuge einer altersbedingten Degeneration dysfunktional werden.

- Für einen *psychotherapeutischen Zugang* in der Behandlung von Patienten mit komplexen posttraumatischen Reaktionen ist ein grundlegendes Dilemma zu beachten. Eine zu rasche, vor allem unvorbereitete Konfrontation mit traumatischem Erinnerungsmaterial verschafft dem Patienten keine therapeutische Linderung seiner Beschwerden, sondern stellt sehr häufig eine Retraumatisierung dar. Zweifelsohne ist das therapeutische Element einer Traumaexposition ähnlich wie bei anderen Angststörungen vermutlich grundlegend für eine erfolgreiche Verarbeitung und schließliche Integration traumatischer Erfahrungen. Hierfür müssen aber die Voraussetzungen eines funktionstüchtigen Managements heftiger Angstreaktionen und begleitender somatischer Erregungen, adäquater kognitiver Kontroll- und Schutzmechanismen und einer hinlänglichen traumabezogenen Verbalisierungsfähigkeit vorliegen. Neurobiologische Befunde unterstreichen, dass diese Voraussetzungen häufig bei einer Therapieaufnahme eben noch nicht gegeben sind und erst behutsam hergestellt werden müssen. Konsequenz sind eine sicherheitsstiftende therapeutische Beziehung, ein komplexes kognitiv-affektives Angstcoping und eine dosierte emotionale Prozessierung in den Mittelpunkt psychotherapeutischen Vorgehens zu stellen (Butollo, 1997).
- Vor allem durch prolongierten oder kumulativen Extremstress initiierte dissoziative Prozesse mit dem Ergebnis eines Auseandertretens von expliziten und impliziten Gedächtnissystemen machen es klinisch sehr wohl vorstellbar, dass Erinnerungen an traumatische Erlebnisse über längere Zeitspannen nicht bewusst abrufbar sind und u. U. erst im Kontext therapeutischer Bemühungen *expli-*

zit berichtet werden. Die Wahrscheinlichkeit solcher "wiedergefundenen Erinnerungen" (recovered memories) steigt, wenn sie Traumatisierungen in frühen Entwicklungsabschnitten betreffen. Sowohl die altersbedingte Unreife der Hirnstrukturen mit noch eingeschränkten kognitiven und verbalen Verarbeitungsmöglichkeiten eines Kindes als auch mögliche schädigende Langzeitfolgen auf zentrale Hirnstrukturen, wie z.B. Hippocampusformation, fördern möglicherweise eine exklusive Speicherung im impliziten Gedächtnissystem. Diese Erinnerungen werden in therapeutischen Kontexten in der Tat häufig erst "nachträglich konstruiert". Eine sorgfältige klinische Bewertung, die sich insbesondere auf begleitende, gut objektivierbare posttraumatische Reaktionsweisen konzentriert, kann eine wichtige Absicherung gegenüber "falschen Erinnerungen" leisten (Brewin und Andrews, 1998). Die komplexe seelische Verarbeitungssituation bei Einwirkung von extremen Stressoren mit veränderter Bewusstseinslage, durch Dissoziationen beeinträchtigter Reizaufnahme, zusätzlich aktivierter endogener Bilderwelt und erhöhter Gesamtsuggestibilität schließt aber retrospektiv manchmal eine definitive Klärung einzelner *Traumainhalte* aus (Kapfhammer, 2001). Neurobiologische Befunde zu Gedächtnisleistungen bei posttraumatischen und dissoziativen Reaktionen können einen wichtigen Beitrag zum Verständnis dieser komplexen psychopathologischen Phänomenologie leisten. Wenn sie zusätzlich in eine entwicklungs-dynamische Perspektive gestellt werden (Shore, 2001), lässt sich auch eine vorurteilsfrei, kritische Analyse jener

nach wie vor häufig polemisch diskutierten Themen von "wiedergefundenen Erinnerungen" (recovered memories) einerseits, von "falschen Erinnerungen" (false memories) andererseits vornehmen (Mollon, 1998; Zola, 1998).

- Das Plädoyer für eine multifaktorielle Pathogenese posttraumatischer Reaktionen, das konsequent auch neurobiologische Befunde mit einschließt, legt ferner nahe, psychotherapeutische Verfahren und pharmakologische Optionen nicht polarisiert einander gegenüberzustellen, sondern in einem integrativen Behandlungsmodell zusammenzuführen. Deswegen sollen abschließend tabellarisch Möglichkeiten und Grenzen unterschiedlicher psychopharmakologischer Interventionen bei der PTSD dargestellt werden (Tab. 6).

Literatur

Amaral DG, Price JL, Pitkänen A, Carmichael ST: Anatomical organization of the primate amygdaloid complex. In: Aggleton JP (ed.): The amygdala: neurobiological aspects of emotion, memory, and mental dysfunction. New York: Wiley-Liss 1992, 1-66

Birnbaum S, Gobenke KT, Auerbach J, Taylor JR, Arnsten AFT: A role for norepinephrine in stress-induced cognitive deficits: a-1-adrenoreceptor mediation in the prefrontal cortex. Biol Psychiatry 1999; 46: 1266-1274

Bremner JD, Randall P, Scott TM, Seibyl JP, Southwick SM, DeJaney RC, McCarthey G, Charney DS, Innis RB: MRI-based measurement of hippocampal volume in patients with combat-related post-traumatic stress disorder. Am J Psychiatry 1995; 152: 973-981

Tabelle 6 Psychopharmakologische Ansätze bei PTSD und assoziierten Symptomen (nach: Friedman, 1998)

Pharmakon-Klasse	wahrscheinlich	möglich	möglich
	Effekte auf PTSD	Effekte auf PTSD	Effekte auf assoziierte Symptome
Selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer	Vermeidungs-Cluster (Gefühlsbetäubung)	Intrusions-/Übererregbarkeits-Cluster	Wut, Impulsivität, Suizidalität, Depression, Aggression, Panik/Angst, Zwangsgedanken, Substanzmissbrauch
Andrenolytische Substanzen (z.B. Propranolol, Clonidin)	Intrusions-/Übererregbarkeits-Cluster	Vermeidungs-Cluster (Dissoziation)	Wut, Aggression, Panik/Angst
MAO-Hemmer	Intrusions-Cluster	Übererregbarkeits-Cluster (Schlafstörungen)	Depression, Panik/Angst
Trizyklische Antidepressiva	Intrusions-Cluster	Übererregbarkeits-Cluster (Schlafstörungen)	Depression, Panik/Angst
Benzodiazepine	-	Intrusions-/Übererregbarkeits-Cluster	Panik/Angst
Antikonvulsiva	Übererregbarkeits-Cluster	Intrusions- / Vermeidungs-Cluster	Impulsivität, Aggression
Opioid-Antagonisten (z.B. Naloxon)	Intrusions-Cluster (Gefühlsbetäubung)	-	Substanzmissbrauch (kann Intrusions-/Übererregbarkeits-Cluster verschlimmern)
Neuroleptika	-	Übererregbarkeits-Cluster (Hypervigilanz)	psychotische Symptome

- Bremner JD, Randall P, Vermetten E, Staib L, Bronen RA, Mazure C, Capelli S, McCarthy G, Innis RB, Charney DS: Magnetic resonance imaging-based measurement of hippocampal volume in posttraumatic stress disorder related to childhood physical and sexual abuse: A preliminary report. *Biol Psychiatry* 1997; 41:23-32
- Breslau N: Epidemiology of trauma and posttraumatic stress disorder. In: Yehuda R (ed.): *Psychological trauma. Review of Psychiatry*. Vol 17. Washington, DC, London: American Psychiatric Press, 1998, 1-29
- Brewin CR, Andrews B: Recovered memories of trauma: Phenomenology and cognitive mechanisms. *Clin Psychol Rev* 1998; 18: 949-970
- Brewin CR: A cognitive neuroscience account of posttraumatic stress disorder and its treatment. *Behav Res Ther* 2001; 39: 373-393
- Butollo W: *Traumatherapie – Die Bewältigung schwerer posttraumatischer Störungen*. München: CIP-Mediendienst, 1997
- Chambers RA, Bremner JD, Moghaddam B, Southwick SM, Charney DS, Krystal JH: Glutamate and post-traumatic stress disorder: Toward a psychobiology of dissociation. *Semin Clin Neuropsychiatry* 1999; 4: 274-281
- Collingridge GL, Bliss TVP: Memories of NMDA receptors and LTP. *Trends Neurosci* 1995; 18: 54-56
- Coupland NJ: Brain mechanisms and neurotransmitters. In: Nutt D, Davidson JRT, Zohar J (eds.): *Posttraumatic stress disorder. Diagnosis, management and treatment*. London: M Dunitz 2000, 69-99
- Davis M: Neurobiology of fear responses: The role of amygdala. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 1997; 9: 382-402
- Friedman MJ: Current and future drug treatment for posttraumatic stress disorder patients. *Psychiatr Annals* 1998; 28: 461-468
- Gurvitz TV, Shenton ME, Hokama H, Ohta H, Lasko NB, Gilbertson MW, Orr SP, Kikinis R, Jolesz FA, McCarley RW, Pitman RK: Magnetic resonance imaging study of hippocampal volume in chronic, combat-related posttraumatic stress disorder. *Biol Psychiatry* 1996; 40: 1091-1099
- Joseph R: *Neuropsychiatry, neuropsychology, and clinical neuroscience. Emotion, evolution, cognition, language, memory, brain damage, and abnormal behavior*. 2nd ed. Baltimore, Philadelphia, London: Williams & Wilkins, 1996
- Kandel ER: Cellular mechanisms of learning and the biological basis of individuality. In: Kandel ER, Schwartz JH, Jessel TM (eds.): *Principles of neural science*. 4th ed. New York: McGraw-Hill, 2000, 1247-1279 (kein Zitat im Text)
- Kandel ER: The molecular biology of memory storage: A dialogue between genes and synapses. *Science* 2001; 294: 1030-1038
- Kapfhammer HP: Trauma und Dissoziation – eine neurobiologische Perspektive. *PTT* 2001; 5: S4-S27
- Kapfhammer HP: Dissoziation und Gedächtnis als Ergebnis neurobiologisch beschreibbarer Prozesse. In: Eckhardt-Henn A, Hoffmann SO (Hrsg.): *Dissoziative Störungen des Bewusstseins*. Stuttgart: Schattauer, 2002 (im Druck)
- Kloet ER de, Oitzl MS, Joëls M: Stress and cognition: Are corticoids good or bad guys? *Trends Neurosci* 1999; 22: 422-426
- Kloet ER de, Vreugdenhil E, Oitzl MS, Joëls M: Brain corticosteroid receptor balance in health and disease. *Endocr Rev* 1998; 19: 269-301
- Kolk B van der, Fisler RE: Dissociation and the fragmentary nature of traumatic memories: Overview and exploratory study. *J Trauma Stress* 1995; 8: 505-525
- Kolk B van der: The body keeps the score: Approaches to the psychobiology of posttraumatic distress disorder. In: van der Kolk B, McFarlane AC, Weisaeth L (eds.): *Traumatic stress. The effects of overwhelming experience on mind, body, and society*. New York: Guilford Press 1996, 214-241
- Krystal JH, Bennett AL, Bremner D, Southwick SM, Charney DS: Toward a cognitive neuroscience of dissociation and altered memory functions in post-traumatic stress disorder. In: Friedman MJ, Charney DS, Deutch AY (eds.): *Neurobiological and clinical consequences of stress: From normal adaptation to PTSD*. Philadelphia: Lippincott-Raven 1995, 239-269
- Krystal JH, Bremner JD, Southwick SM, Charney DS: The emerging neurobiology of dissociation: Implications for treatment of posttraumatic stress disorder. In: Bremner JD, Marmar CR (eds.): *Trauma, memory, and dissociation*. Washington, DC: American Psychiatric Press 1998; 321-363
- Lanius RA, Williamson PC, Densmore M, Boksman K, Gupta MA, Neufeld RW, Gati JS, Menon RS: Neural correlates of traumatic memories in posttraumatic stress disorder: A functional MRI investigation. *Am J Psychiatry* 2001; 158: 1920-1922
- LeDoux JE: Emotion circuits in the brain. *Ann Rev Neurosci* 2000; 23: 155-184
- Li H, Weiss SR, Chuang DM, Post RM, Rogawski MA: Bidirectional synaptic plasticity in the rat basolateral amygdala: Characterization of an activity-dependent switch sensitive to presynaptic metabotropic glutamate receptor antagonist 2S-alpha-ethylglutamic acid. *J Neurosci* 1998; 18: 1662-1670
- McEwen BS: Protective and damaging effects of stress mediators. *N Engl J Med* 1998; 338: 171-179
- McEwen BS: The neurobiology of stress: From serendipity to clinical relevance. *Brain Res* 2000; 886: 172-189
- McGaugh JL: Memory – a century of consolidation. *Science* 2000; 287: 248-251
- Metcalf J, Jacobs WJ: Emotional memory: The effects of stress on 'cool' and 'hot' memory systems. In: Bowers G (ed.): *The psychology of learning and motivation*. Vol. 38. New York: Academic Press 1998, 187-222
- Mollon P: False memories: Finding a balance. *Adv Psychiatr Treatment* 1998; 4: 335-342
- Nutt DJ: The psychobiology of posttraumatic stress disorder. *J Clin Psychiatry* 2000; 61 (suppl 5): 24-29
- Perkonig A, Kessler RC, Storz S, Wittchen HU: Traumatic events and post-traumatic stress disorder in the community: prevalence, risk factors and comorbidity. *Acta Psychiatr Scand* 2000; 101: 46-59
- Pitman RK, Shalev AY, Orr SP: Posttraumatic stress disorder: Emotion, conditioning, and memory. In: Gazzaniga MS (ed.): *The new cognitive neurosciences*. 2nd ed. Cambridge, Mass: MIT Press 2000, 1133-1147
- Pitman RK, Shin LM, Rauch SL: Investigating the pathogenesis of posttraumatic stress disorder with neuroimaging. *J Clin Psychiatry* 2001; 62 (suppl 17): 47-54
- Post RM, Weiss SRB, Li H, Smith MA, Zhang LX, Xing G, Osuch EA, McCann DU: Neural plasticity and emotional memory. *Dev Psychopathol* 1998; 10: 829-855
- Quervain DF de, Roozendaal B, McGaugh JL: Stress and glucocorticoids impair retrieval of long-term spatial memory. *Nature* 1998; 394: 787-790
- Quervain DF de, Roozendaal B, Nitsch RM, McGaugh JL, Hock C: Acute cortisone administration impairs retrieval of long-term spatial memory. *Nature Neurosci* 2000; 3: 313-314
- Rauch SL, van der Kolk BA, Fisler RE, Alpert NM, Orr SP, Savage CR, Fischman AJ, Jenike MA, Pitman RK: A symptom provocation study of posttraumatic stress disorder using positron emission tomography and script-driven imagery. *Arch Gen Psychiatry* 1996; 53: 380-387
- Sapolsky RM: Why stress is bad for your brain. *Science* 1995; 273: 749-750

- Sapolsky RM: Glucocorticoids and hippocampal atrophy in neuropsychiatric disorders. *Arch Gen Psychiatry* 2000; 57: 925-935
- Schafe GE, Nader K, Blair HAT, LeDoux JE: Memory consolidation of Pavlovian fear conditioning: A cellular and molecular perspective. *Trends Neurosci* 2001; 24: 540-546
- Schuff N, Neylan TC, Lenoci MA, Du AT, Weiss DS, Marmar CR, Weiner MW: Decreased hippocampal N-acetylaspartate in the absence of atrophy in posttraumatic stress disorder. *Biol Psychiatry* 2001; 50: 952-959
- Shin LM, Kosslyn SM, McNally RJ, Alpert NM, Thompson WL, Rauch SL, Macklin ML, Pitman RK: Visual imagery and perception in posttraumatic stress disorder: A positron emission tomographic investigation. *Arch Gen Psychiatry* 1997; 54: 233-241
- Shin LM, Whalen PJ, Pitman RK, Bush G, Macklin ML, Lasko NB, Orr SP, McInerney SC, Rauch SL: An fMRI study of anterior cingulate function in posttraumatic stress disorder. *Biol Psychiatry* 2001; 50: 932-942
- Shore A: The effects of early relational trauma on right brain development, affect regulation, and infant mental health. *Inf Ment Health J* 2001; 22: 201-269
- Southwick SM, Bremner JD, Rasmusson A, Morgan CA III, Arnsten A, Charney DS: Role of norepinephrine in the pathophysiology and treatment of posttraumatic stress disorder. *Biol Psychiatry* 1999; 46: 1192-1204
- Southwick SM, Krystal JH, Bremner JD, Morgan CA 3rd, Nicolaou AL, Nagy LM, Johnson DR, Heninger GR, Charney DS: Noradrenergic and serotonergic function in post-traumatic stress disorder. *Arch Gen Psychiatry* 1997; 54: 749-758
- Spiegel D: Trauma, dissociation, and memory. In: Yehuda R, McFarlane AC (eds.): *Psychobiology of posttraumatic stress disorder*. *Ann NY Acad Sci* 1997; 821: 225-237
- Stein MB, Koverola C, Hanna C, Torchia MG, McClarty B: Hippocampal volume in women victimized by childhood sexual abuse. *Psychol Med* 1997; 27: 951-960 ("et al."-Autoren auf-führen)
- Stein-Behrens B, Lin W, Sapolsky R: Physiological elevations of glucocorticoids potentiate glutamate accumulation in the hippocampus. *J Neurochem* 1994; 63: 596-602
- Thomas R: Excitatory amino acids in health and disease. *J Am Geriatr Soc* 1995; 43: 1279-1289
- Villareal G, King CY: Brain imaging in posttraumatic stress disorder. *Sem Clin Neuropsychiatry* 2001; 6: 131-145
- Yehuda R: Biology of posttraumatic stress disorder. *J Clin Psychiatry* 2001; 62 (suppl 17): 41-46
- Zola SM: Memory, amnesia, and the issue of recovered memory: Neurobiological aspects. *Clin Psychol Rev* 1998; 18: 915-932

Prof. Dr. med. Hans-Peter Kapfhammer

Psychiatrische Klinik der
Ludwig-Maximilians-Universität München
Nussbaumstr. 7, 80336 München
e-mail: hKapfhammer@psy.med.uni-muenchen.de