



Ibrahim Özkan /
Ulrich Sachsse /
Annette Streeck-Fischer (Hg.)

Zeit heilt nicht alle Wunden

Kompendium zur
Psychotraumatologie



Vandenhoeck & Ruprecht



Ibrahim Özkan/Ulrich Sachsse/
Annette Streeck-Fischer (Hg.)

Zeit heilt nicht alle Wunden

Kompendium zur Psychotraumatologie

Mit 8 Abbildungen und 9 Tabellen

Vandenhoeck & Ruprecht

Bibliografische Information der Deutschen Nationalbibliothek

Die Deutsche Nationalbibliothek verzeichnet diese Publikation in der Deutschen Nationalbibliografie; detaillierte bibliografische Daten sind im Internet über <http://dnb.d-nb.de> abrufbar.

ISBN 978-3-525-40186-6

ISBN 978-3-647-40186-7 (E-Book)

Umschlagmotiv: Miriam Sachsse

© 2012, Vandenhoeck & Ruprecht GmbH & Co. KG, Göttingen /
Vandenhoeck & Ruprecht LLC, Bristol, CT, U.S.A.

www.v-r.de

Alle Rechte vorbehalten. Das Werk und seine Teile sind urheberrechtlich geschützt. Jede Verwertung in anderen als den gesetzlich zugelassenen Fällen bedarf der vorherigen schriftlichen Einwilligung des Verlages.

Printed in Germany.

Satz: SchwabScantechnik, Göttingen

Druck und Bindung: ☉ Hubert & Co., Göttingen

Gedruckt auf alterungsbeständigem Papier.

Inhalt

Vorwort	7
Hans Jörgen Grabe und Jessie Mahler	
Traumatisierung, Genetik und Posttraumatische Belastungsstörung	11
Rachel Yehuda	
Zur Bedeutung der Epigenetik für die Posttraumatische Belastungsstörung und ihre intergenerationale Weitergabe	22
Susanne Hörz und Mary C. Zanarini	
Zehn-Jahresverlauf der Posttraumatischen Belastungsstörung bei Patienten mit Borderline-Persönlichkeitsstörung und bei Patienten mit anderen Persönlichkeitsstörungen	39
Marylene Cloitre	
Die Behandlung der komplexen Posttraumatischen Belastungsstörung kPTBS – Ein Phasen-orientiertes Modell ...	53
Ulrich Sachsse	
Neurobiologische Grundlagen und Veränderungen nach traumatischen Lebenserfahrungen	65
Sefik Tagay	
Diagnostik von Traumafolgestörungen mittels Fragebogen	85
Annette Streeck-Fischer	
Die Entwicklungstraumastörung – Probleme der Diagnostik und Behandlung von komplex traumatisierten Jugendlichen	109

Gertrude Bogyi	
Entwicklungsverläufe nach Traumatisierung im Kindesalter . . .	124
Ulrich Tiber Egle	
Bindung, Trauma, Schmerz	143
Vedat Şar, Erdinç Öztürk, Serkan İslam, Suat Küçükgöncü, Cigdem Yumbul und Hayriye Ertem-Vehid	
Zwischen Selbstreflexion und Selbst-Überzeugtsein – Kognitive Einsicht bei dissoziativen und schizophrenen Störungen und das »Dissoziationsparadox«	161
Ibrahim Özkan und Gerald Hüther	
Migration: Traum oder Trauma?	173
Freda Eidmann	
Ego States in Aktion – Integrative Systemaufstellungen (ISA) in der Traumatherapie	187
Martin Baierl	
Niemand kann mich halten – Alltagspädagogik mit traumatisierten Jugendlichen	208
Die Autorinnen und Autoren	223

Vorwort

Die Vorstellung »die Zeit heilt alle Wunden« kann als oft geäußelter (frommer) Wunsch gelten; aus wissenschaftlicher Perspektive wurde sie vielfältig widerlegt.

Die Beschäftigung mit Traumafolgestörungen hat in Göttingen seit den Nachkriegsjahren Geschichte. Ulrich Venzlaff gilt als Wegbereiter der Psychotraumatologie in Deutschland. Er hat bei ehemaligen Nazi-Verfolgten bereits 1952 eine verfolgungsbedingte Neurose festgestellt, was zum damaligen Zeitpunkt vor allem in der deutschsprachigen wissenschaftlichen Welt einen großen Aufruhr verursacht hat. Er habilitierte sich vier Jahre später an der Universität Göttingen zu psychoreaktiven Störungen nach entschädigungspflichtigen Ereignissen (Venzlaff, 1958) und prägte den Begriff »**erlebnisbedingter Persönlichkeitswandel**« (Venzlaff, 2011).

Aber auch Friedrich Specht, Abteilungsvorsteher der Universitäts-Kinder- und Jugendpsychiatrie in Göttingen, nahm sich der Problematik der Traumafolgestörungen mit seiner Habilitationsschrift 1965 zum Thema »Sozialpsychiatrische Gegenwartsprobleme der Jugendverwahrlosung« an, ohne dass er solche Entwicklungen bereits unter dem Aspekt von traumatischer Belastung sehen konnte. Er initiierte eine von der VW-Stiftung geförderte Kontaktstelle für drogenabhängige und dissoziale Jugendliche. Zusammen mit einer Gruppe kritisch eingestellter Studenten und Therapeuten unterstützte er Anfang 1970 den Versuch, den im Göttinger Landesjugendheim untergebrachten, schwer verwahrlosten und drogenabhängigen Jugendlichen durch ambulante Angebote eine alternative Perspektive zu bieten. Diese Jugendlichen waren nicht nur durch ihre frühen vernachlässigenden und misshandelnden Entwicklungsbedingungen traumatisiert, sondern auch durch die damaligen Umstände in den Heimen, die erst in den letzten Jahren an die Öffentlichkeit geraten sind.

So ist es vielleicht nicht von ungefähr, dass diese Tradition in Göttingen durch beider Schüler fortgeführt wurde und wird. Konfrontiert mit schwer beeinträchtigten Patienten, die damals am ehesten mit den

psychodynamischen Konzepten der Borderlinestörung zu verstehen waren, wurden sowohl in der Kinder- und Jugendlichen-Abteilung der Klinik Tiefenbrunn/Göttingen als auch im damaligen NLKH Göttingen sehr bald Verstehensmodelle aufgegriffen, die die Bedeutung von traumatischen Belastungen beinhalteten. Es wurden stationäre Therapieangebote geschaffen, die den Aspekt Trauma als zentralen ätiologischen Faktor berücksichtigten.

Anlässlich des Symposiums »Adoleszenz und Trauma« kamen Bessel van der Kolk und Peter Fonagy bereits 1997 nach Tiefenbrunn/Göttingen – zu einer Zeit, als sich die wissenschaftliche, therapeutische und gesellschaftliche Beschäftigung mit traumatischen Belastungen in Deutschland noch ganz in den Anfängen befand. Sie verdeutlichten mit ihren neuen und vielschichtigen Perspektiven, welche körperlichen, neurobiologischen, psychischen und kognitiven Folgeerscheinungen bei Traumatisierungen auftreten. 1998 folgte im NLKH Göttingen ein Symposium erneut mit Bessel van der Kolk und Joachim Spiess, um Psychotherapie und Grundlagenforschung zu verbinden. 1999 organisierten Eva Irle, Gerald Hüther, Ibrahim Özkan, Ulrich Sachsse, Joachim Spiess und Annette Streeck-Fischer im Gefolge des 1. Kölner Kongresses zur Psychotraumatologie den 2. Internationalen Kongress mit dem Thema »Körper – Seele – Trauma« in Göttingen, wo die verschiedenen Formen traumatischer Belastungen und ihre Auswirkungen auf den Körper, die Biologie, die Stressphysiologie, transgenerationale Weitergabe und die Folgen von Migration sowie Trauma-adaptierte therapeutische Ansätze präsentiert wurden. Ein Ergebnis dieses Kongresses waren drei Bücher, die im Verlag Vandenhoeck & Ruprecht erschienen sind: »Körper – Seele – Trauma. Biologie, Klinik und Praxis« (Streeck-Fischer, Sachsse und Özkan, 2001), »Traumatherapie – Was ist erfolgreich?« (Sachsse, Özkan und Streeck-Fischer, 2002) und »Trauma und Gesellschaft. Vergangenheit in der Gegenwart« (Özkan, Streeck-Fischer und Sachsse, 2002) – übrigens mit einem Beitrag des heutigen Bundespräsidenten Joachim Gauck.

Der damalige Perspektivenwechsel hat in Fachkreisen und unter Betroffenen einen Ruck im Denken und in der Wahrnehmung traumatisch wirksamer Belastungen verursacht. Er hat den Anstoß gegeben zu vielfältigen Initiativen und Bewegungen, sei es in Bezug auf das Verständnis von Patienten mit traumabedingten Störungen, sei es in Bezug auf die Entwicklung unterschiedlicher Therapieansätze, sei es in der Entwicklung von Curricula für die Ausbildung von Traumatherapeuten für Kinder, Jugendliche und Erwachsene oder der Implemen-

tierung von neurobiologischer, neuropsychologischer und therapeutischer Forschung. Inzwischen gibt es differenzierte Diagnosesysteme, Leitlinien der AWMF (Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften) zur Behandlung posttraumatischer Störungen und regionale Netzwerke. Nicht zuletzt deshalb wurde es möglich, dass in den letzten Jahren Misshandlung und Missbrauch in Institutionen und Heimen aufgedeckt werden konnten, »runde Tische« mit Politikern, Fachleuten und Betroffenen wie Heimkindern oder Internatsschüler eingerichtet und Konzepte zu frühen Hilfen bei risikobelasteten Müttern mit ihren Säuglingen entwickelt wurden. Die Bedeutung der Traumafolgen ist im Bewusstsein der Gesellschaft angekommen und beeinflusst viele politische und juristische Entscheidungen.

Vieles bedarf noch weiterer Aufklärung: wie etwa die Entwicklungsverläufe von Kindern und Jugendlichen mit komplexen Traumatisierungen sind und wie sie zu erkennen sind, wie transgenerationale Muster weitergegeben werden, welche Verläufe Therapien haben, mit welchen Resultaten und wie die Biologie die traumatisch bedingten Krankheits- und Therapieverläufe bestimmt. Im März 2010 wurde die 12. Jahrestagung der Deutschsprachigen Gesellschaft für Psychotraumatologie DeGPT unter dem Tagungsthema »Zeit heilt nicht alle Wunden« in Göttingen durchgeführt. Auf dieser Tagung wurde deutlich, wie allmählich zusammenwächst, was zusammengehört: Klinik und Forschung, Vernetzung und Politik, Öffentlichkeitsarbeit und therapeutische Versorgung. Einige der Referenten haben ihre Beiträge überarbeitet, die hier veröffentlicht werden. So ist mit diesem Buch ein aktuelles Kompendium zur Psychotraumatologie entstanden.

»Zeit heilt nicht alle Wunden«. Aber: Psychotherapie hilft mit der Zeit, Wunden zu heilen!

Ibrahim Özkan
Ulrich Sachsse
Annette Streeck-Fischer

Literatur

- Özkan, I., Streeck-Fischer, A., Sachsse, U. (Hrsg.) (2002). Trauma und Gesellschaft. Vergangenheit in der Gegenwart. Göttingen: Vandenhoeck & Ruprecht.
- Sachsse, U., Özkan, I., Streeck-Fischer, A. (Hrsg.) (2002). Traumatherapie – Was ist erfolgreich? Göttingen: Vandenhoeck & Ruprecht.
- Streeck-Fischer, A., Sachsse, U., Özkan, I. (Hrsg.) (2001). Körper – Seele – Trauma. Biologie, Klinik und Praxis. Göttingen: Vandenhoeck & Ruprecht.
- Venzlaff, U. (1958). Die psychoreaktiven Störungen nach entschädigungspflichtigen Ereignissen. Berlin: Springer.
- Venzlaff, U. (2011). Der erlebnisbedingte Persönlichkeitswandel. In J. H. Seidler, H. J. Freyberger, A. Maercker (Hrsg.), Handbuch der Psychotraumatologie (S. 202–219). Stuttgart: Klett-Cotta.

Hans Jürgen Grabe und Jessie Mahler

Traumatisierung, Genetik und Posttraumatische Belastungsstörung

Das Erleben eines traumatischen Ereignisses konfrontiert Menschen per Definition mit einer Situation, deren objektive Charakteristik ihre subjektiven Bewältigungsmöglichkeiten überschreitet und mit einem intensiven Gefühl von Hilflosigkeit, Ohnmacht und Entsetzen einhergeht. Oftmals führen Traumata zu einer erheblichen Erschütterung des Selbst- und auch des Weltbildes und hinterlassen substantielle Beeinträchtigungen, die die weitere Lebensgestaltung überschatten. Die Assoziation zwischen dem Erleben eines Traumas und dem Auftreten einer Posttraumatischen Belastungsstörung (PTBS) ist gut belegt, allerdings entwickeln nur 15 bis 50 % der Traumatisierten tatsächlich eine PTBS. Welche spezifischen Faktoren ein Individuum prädisponieren, nach einer Traumatisierung an einer PTBS zu erkranken, ist eine wesentliche, bisher noch nicht vollständig beantwortete Fragestellung. Möglicherweise können jüngste Forschungsansätze, die die genetische Prädisposition eines Individuums und deren Interaktion mit Umweltfaktoren untersuchen, einen detaillierten Aufschluss bezüglich dieser Problematik geben. Erste Ergebnisse deuten darauf hin, dass bestimmte genetische Polymorphismen hierbei wahrscheinlich von erheblicher Relevanz sind, da diese in der Wechselwirkung mit Traumata das spezifische Erkrankungsrisiko eines Individuums moderieren. Insgesamt wird eine multifaktorielle Ätiopathogenese angenommen, bei der traumaspezifische Faktoren mit genetischen, biologischen und psychosozialen Faktoren interagieren (Abb. 1).

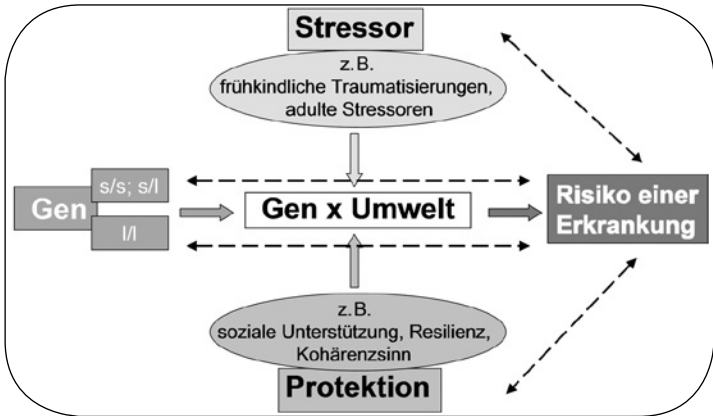


Abbildung 1: Modell der Gen-Umwelt-Interaktion

Die Assoziation zwischen Trauma, PTBS und Depression

Epidemiologische Studien konnten nachweisen, dass das Erleben von Traumatisierungen mit oder auch ohne evozierte PTBS mit einem deutlich erhöhten Risiko für komorbide psychische Erkrankungen einhergeht. Zwischen 50 und 98 % der nach einem Trauma an PTBS Erkrankten erfüllen über die PTBS-Diagnose hinaus die Kriterien für mindestens eine weitere Achse-I-Störung, wobei depressive Störungen mit einer Prävalenz zwischen 26 und 48 % unter den PTBS-Erkrankten zu den am häufigsten auftretenden komorbiden Störungen gehören.

Die hohen Komorbiditätsraten sollten allerdings mit Vorsicht interpretiert werden. Aufgrund einer möglichen Symptomüberlappung zwischen PTBS und depressiven Störungen (Major Depressive Disorder; MDD) (z. B. Schlafstörungen, Konzentrationsstörungen) und der gerade noch in älteren Studien eingesetzten, wenig sensitiven Erhebungsinstrumente und Diagnosekriterien könnte die beschriebene hohe Komorbidität zum einen auf Artefakte zurückzuführen sein. Zum anderen bleibt zu berücksichtigen, dass es sich bei der Mehrzahl der in den Studien erfassten Daten um retrospektive Angaben handelt, die womöglich Erinnerungsfehlern und -verzerrungen, sogenannten Recall-Biases, unterliegen. Auf jeden Fall sollte bei der primären Untersuchung der PTBS die hohe Komorbiditätsrate zur Depression statis-

tisch berücksichtigt werden, da gerade hier eine komorbid auftretende Depression psychobiologisch einen differenziellen Einfluss haben kann.

Prädisponierende Faktoren traumassoziierter Störungen

Während sich einige Untersuchungen den Prävalenz- und Komorbiditätsraten von PTBS und MDD und deren konzeptueller Einordnung zuwenden, greifen andere Studien die Frage nach spezifischen Faktoren auf, die ein Individuum dafür prädisponieren, nach einem Trauma entweder eine PTBS, eine MDD oder beide Störungsbilder komorbid zu entwickeln. Ganz allgemein gehen Green, Lindy, Grace und Gleser (1989) auf der Grundlage von Untersuchungsergebnissen an Vietnamveteranen davon aus, dass die Natur des Stressors bzw. des Traumas darüber entscheidet, welche psychische Erkrankung komorbid zu einer PTBS entsteht.

Zudem lassen einige Befunde vermuten, dass die Charakteristik möglicher, vor dem Trauma vorliegender psychopathologischer Auffälligkeiten ein relevanter Prädiktor ist und die nach einer Traumatisierung auftretende Psychopathologie signifikant mit einer Sensitivität von 72 % und einer Spezifität von 90 % vorhersagen kann (Smith, North, McCool und Shea, 1990).

Die Chronologie in der Abfolge von Erkrankung und Traumatisierung könnte daher bedeutsam sein und sich wechselseitig beeinflussen. Ergebnisse zeigen: Ist ein Individuum bereits schon einmal an einer depressiven Störung erkrankt, steigt sein Risiko für das Erleben potentiell traumatischer Ereignisse und erhöht somit indirekt seine Anfälligkeit für den PTBS-induzierenden Effekt eines Traumas (Kessler, Sonnega, Bromet, Hughes und Nelson, 1995).

Anhand der Daten einer Hochrisikogruppe australischer Feuerwehrmänner postulieren **McFarlane und Papay (1992)**, dass das Vorliegen zusätzlicher aversiver Ereignisse sowohl vor als auch nach einem Trauma darüber entscheidet, ob es zur Entstehung einer reinen PTBS oder zur komorbiden Ausprägung beider Störungen kommt.

Weitere Studien deuten darauf hin, dass das Alter, in dem die Traumatisierung erfolgt, ein ätiologischer Prädiktor für die Prävalenz und die Schwere der PTBS ist. In Anlehnung an Green et al. (1991), die eine geringere PTBS-Schwere in jüngeren Altersgruppen fanden, verglichen mit der PTBS-Schwere bei Adoleszenten, konnten auch Maer-

cker, Michael, Fehm, Becker und Margraf (2004) zeigen, dass das Alter zum Zeitpunkt der Traumatisierung und die damit zusammenhängende neurobiologische Hirnentwicklung eine differentielle Wirkung auf den späteren Störungscharakter hat. Die Entstehung einer PTBS erfordert eine gewisse neurobiologische Reifung der Gedächtnisprozesse und der Modulation von Emotionen und Arousal. Insbesondere das Erleben von Intrusionen setzt die Aufnahme, Verarbeitung und Analyse verschiedenster sensorischer Informationen mit kinästhetischer und somatischer Erfassung voraus, was wiederum auf frontokortikaler Dominanz basiert. Eine derartige Entwicklung wird allerdings nicht vor der Adoleszenz angelegt, so dass Maercker et al. (2004) davon ausgehen, dass es eine altersabhängige Differenzierung in der Vulnerabilität traumassoziierter Störungen gibt. Aktuelle Forschungstrends, die z. B. hirnstrukturelle Veränderungen und Methylierungsprozesse durch Traumatisierung untersuchen, können plausibel an diesem vorgeschlagenen Konzept ansetzen und es essentiell hinsichtlich neurobiologischer und neurochemischer Aspekte erweitern.

Neuroendokrine und neurodegenerative Folgen von Stress und Traumatisierung

Die bisher am besten erforschte psychoneuroendokrine Folge von Stress und Traumatisierung ist eine chronisch veränderte Funktionsweise der Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-Achse (Hypothalamic-Pituitary-Adrenal-Axis, HPA-Achse). Während der Stress-Exposition wird aus dem Paraventriculären Kern (PVN) des Hypothalamus das Corticotropin-releasing Hormone (CRH) freigesetzt, was wiederum die Ausschüttung von Adrenocorticotropin (ACTH) aus dem Hypophysenvorderlappen stimuliert. Das in die Blutbahn ausgeschüttete ACTH wirkt auf die Nebennierenrinde und führt hier zur Synthese und Freisetzung von Glucocorticoiden. Das bekannteste Glucocorticoid ist Cortisol, das sich auf den gesamten Metabolismus auswirkt und vielfältige behaviorale Reaktionen hervorruft, um dem Organismus eine optimale Adaptation an Belastung zu ermöglichen. Verschiedene neuronale Rückkopplungsschleifen modulieren über zwei Arten von Steroid-Rezeptoren, hochaffine Mineralokortikoid-Rezeptoren im Hippocampus und niedrigaffine, im zentralen Nervensystem weitverbreitete Glucocorticoid-Rezeptoren, die Aktivität der

HPA-Achse. Während der Hippocampus und der präfrontale Cortex die Aktivität der HPA-Achse inhibieren, wird sie von der Amygdala und monoaminergen Bahnen aus dem Hirnstamm stimuliert. Bei gesunden Menschen reguliert das freigesetzte Cortisol eigenständig über negative Feedbackmechanismen die Aktivität der HPA-Achse und verhindert durch seine inhibierende Wirkung auf Neurone im Hippocampus und präfrontalen Cortex ein Überschießen der Stressantwort. Sowohl bei Patienten mit einer PTBS als auch einer MDD findet man stattdessen eine Dysregulation der HPA-Achse, die sich bei beiden Störungen jedoch durch unterschiedliche Merkmale charakterisieren lässt (Yehuda, Teicher, Trestman, Levengood und Siever, 1996). Die vordergründigste psychoneuroendokrine Auffälligkeit depressiver Patienten ist der Hyperkortisolismus, d. h. eine chronische Überaktivität der HPA-Achse und eine damit einhergehende dysregulierte Stressantwort (Arborelius, Owens, Plotsky und Nemeroff, 1999; Nestler et al., 2002). Neben der Hyperaktivität von CRH-Neuronen konnten weiterhin eine veränderte Aktivität von CRH am CRH-Rezeptor 1 in extrahypothalamischen Regionen, eine erhöhte CRH-Konzentration in der Cerebrospinalflüssigkeit und eine veränderte CRHR-1 messenger-RNA bei depressiven Patienten gefunden werden.

Eine langanhaltende Cortisol-Freisetzung übt eine toxische Wirkung auf hippocampale Neurone aus und verursacht einen Verlust ihrer apikalen Dendriten und ihrer dendritischen Verästelung, so dass chronischer Stress zudem vermutlich hirnstrukturelle Veränderungen induziert. BDNF (brain-derived neurotrophic factor), ein neurotropher Faktor, der maßgebend in die neuronale Zellentwicklung und -differenzierung involviert ist, schützt bei Gesunden neuronale Zellstrukturen z. B. im Hippocampus und präfrontalen Cortex vor der schädigenden Wirkung von Stress. Durch frühe Traumata kann sich indes über Methylierungsprozesse die BDNF-Genexpression verändern, was in der Konsequenz zu einer verringerten BDNF-Aktivität und einer damit assoziierten Beeinträchtigung der Neurogenese führt. Sowohl bei Patienten mit PTBS als auch MDD konnte eine möglicherweise dadurch mitbedingte Atrophie des Hippocampusvolumens gefunden werden. Einhergehend mit dem toxischen Cortisol-Effekt begrenzt die mangelnde Genese hippocampaler Neurone die inhibitorische Kontrolle der HPA-Achsen-Aktivität.

Zusammenfassend scheint eine infolge früher Traumata persistierende Störung oder Schädigung der neurochemischen Stressverarbeitung mit assoziierten neuroanatomischen Veränderungen die biologi-

sche Grundlage einer erhöhten erworbenen Vulnerabilität gegenüber Stress im Erwachsenenalter zu bilden.

Genetik und Gen-Umwelt-Interaktion der PTBS

Neben den beschriebenen neuroendokrinen Prozessen und neurodegenerativen Veränderungen wird die biologische Vulnerabilität eines Individuums ferner von genetischen Faktoren mitbestimmt, die einen erheblichen Anteil an der Varianz bei der Entstehung psychischer Erkrankungen erklären. Mit Hilfe von Familien-, Zwillings- und Adoptionsstudien konnte eine Beteiligung familiär-genetischer Faktoren bei der Entstehung einer PTBS nach Traumatisierung belegt werden. Vor allem die Untersuchung von Stein, Jang, Taylor, Vernon und Livesly (2002) zeigte eine signifikant korrelierte Symptomausprägung der PTBS bei monozygoten im Vergleich zu dizygoten Zwillingen. Bislang ist es kaum gelungen, direkte Geneffekte bei der Entstehung einer PTBS nachzuweisen. Neuere Studien untersuchen gezielt die Wechselwirkung zwischen genetischer Prädisposition und Traumatisierungen, wobei sie die Hypothese verfolgen, dass in Abhängigkeit von speziellen Genotypen das Risiko für Krankheitsprozesse signifikant variiert (Abb. 1, S. 12). Hierbei zeigten sich Studien vor allem zu depressiven Störungen als Wegbereiter dieser Forschungsrichtung.

Bei der Analyse von Gen-Umwelt-Interaktionen bei depressiven Störungen konzentrierte man sich bevorzugt auf das serotonerge System. Einer der wesentlichen Indikatoren für die Bedeutung dieses Systems ist die Wirksamkeit der selektiven Serotonin-Wiederaufnahmehemmer (SSRI) in der Pharmakotherapie depressiver Patienten, wobei die Wirkung der SSRI bei Angsterkrankungen einschließlich der PTBS ebenfalls gut belegt ist.

Inzwischen ist es gelungen, Kandidatengene zu identifizieren, die über eine derartige Gen-Umwelt-Interaktion die Entstehung einer psychischen Beschwerdesymptomatik moderieren. Ein vielfach untersuchtes Kandidatengen für eine solche Gen-Umwelt-Interaktion ist das auf dem Chromosom 17q befindliche Serotonintransportergen (SLC6A4). Ein Polymorphismus in der Promotorregion des Serotonintransportergens (5-HTTLPR) beeinflusst maßgebend seine Transkriptionsaktivität, was eine veränderte Funktionalität des Serotoninsystems bedingt. Der 5-HTTLPR-Polymorphismus besteht in einer

durch Deletion verursachten Längenvariation von 44 Basenpaaren, so dass genotypisch zwischen zwei Allel-Varianten, einem s- bzw. short-Allel und einem l- bzw. long-Allel, unterschieden werden kann. Erstmals wurde die Interaktion zwischen 5-HTTLPR-Polymorphismus und Umweltbelastungen von Caspi et al. (2003) empirisch bestätigt und auch in weiteren Untersuchungen konnte eine erhöhte depressive Symptombelastung durch diese Interaktion nachgewiesen werden (Grabe et al., 2005; 2011).

In einer Untersuchung in einer Allgemeinbevölkerungsstichprobe konnten Grabe et al. (2009) aus 3045 Probanden 1663 Probanden identifizieren, die im Rahmen eines strukturierten Interviews zur PTBS mindestens ein Trauma angegeben hatten. Diese 1663 Probanden wurden bezüglich des 5-HTTLPR-Locus vollständig charakterisiert. Interessanterweise zeigte sich schon ein direkter, risikoe erhöhender Effekt des l-Allels auf die Auftretenswahrscheinlichkeit einer PTBS. In der nachfolgenden Gen-Umwelt-Interaktionsanalyse konnte dies eindrucksvoll bestätigt werden. In Abbildung 2 ist der Risikoschätzer (Odds ratio, OR) der Probanden für das Vorliegen einer PTBS dargestellt. Die erste Säule zeigt Probanden ohne Risikogenotyp, jedoch mit einer Traumarate von ≥ 3 . Hier liegt die OR bei 2, was eine Verdopplung des PTBS-Risikos im Vergleich zu Probanden mit niedriger Traumarate (< 3) ohne Risikogenotyp darstellt. Die zweite Säule zeigte das Risiko für Probanden mit Risikogenotyp, jedoch mit niedriger Traumarate. Die dritte Säule ergibt sich aus der Addition der ersten beiden Säulen. Die vierte Säule wiederum stellt das Risiko für Probanden dar, die tatsächlich den Risikogenotyp und eine hohe Traumarate aufweisen. Für diese Probanden ist das PTBS-Risiko um das 8fache erhöht (OR = 8).

In dieser Darstellung offenbart sich der Gen-Umwelt-Interaktionseffekt. Es liegt ein deutlich überadditiver Effekt vor (vgl. dritte Säule und vierte Säule)!

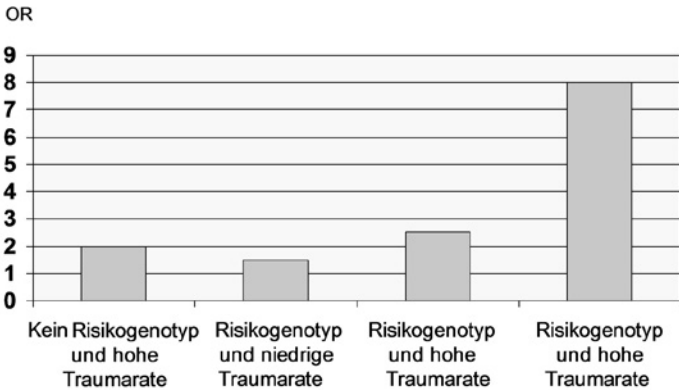


Abbildung 2: Odds ratio (OR) für hohe versus niedrige Traumaraten (</> drei Traumata) und dem Vorliegen des Risikogenotyps (2 l-Allele des 5-HTTLPR) versus kein Risikogenotyp. – Die dritte Säule ergibt sich aus der Addition der ersten beiden Säulen. Die vierte Säule wiederum stellt das Risiko für Probanden dar, die tatsächlich den Risikogenotyp und eine hohe Traumarate aufweisen (nach Grabe et al., 2009).

Da in einer Vielzahl an Studien die Assoziation zwischen der Dysregulation der HPA-Achse und einer PTBS belegt werden konnte, ist es nicht verwunderlich, dass auch hier nach Kandidatengen gesucht wurde, die die physiologische Reaktion auf Stress moderieren. Ein relevanter Polymorphismus, der an der Regulierung der HPA-Achse beteiligt ist und darüber das Risiko einer PTBS nach frühen Traumatisierungen wahrscheinlich moderiert, liegt im FKBP5-Gen. Das durch dieses Gen transkribierte Protein bindet an den im ZNS weitverbreiteten Glucocorticoid-Rezeptor und reguliert seine Affinität gegenüber Cortisol. Das Risikoallel des FKBP5-Gens ist mit einer verminderten Sensitivität des Glucocorticoid-Rezeptors, einem gestörten Feedbackmechanismus und dem bei Depressiven beschriebenen Hyperkortisolismus assoziiert (Binder et al., 2008; Binder, 2009). Es konnte gezeigt werden, dass Varianten innerhalb des FKBP5-Gens bei Menschen mit kindlichen Missbrauchserfahrungen das Risiko für eine PTBS im Erwachsenenalter relevant erhöhen (Binder et al., 2008).

Zusammenfassung und Ausblick

Die derzeitige Studienlage verdeutlicht, dass die Posttraumatische Belastungsstörung eine wichtige von zahlreichen psychischen Konsequenzen infolge eines Traumas darstellt. Befunden über eine relevante Heritabilität psychischer Störungen versucht man derzeit mittels genomweiter Assoziationsstudien, Gen-Gen- und Gen-Umwelt-Interaktionsanalysen molekularbiologisch nachzugehen. Auch für die Symptomcluster der PTBS konnte eine relevante Heritabilität belegt werden. Für die Erforschung der PTBS bietet sich der Gen-Umwelt-Interaktionsansatz an, da gerade diese Störung zwingend durch traumatische Umweltfaktoren mitbedingt ist. In einer aktuellen Untersuchung unserer Arbeitsgruppe konnte gezeigt werden, dass das I-Allel des 5-HTTLPR (Promoter des Serotonintransportergens) signifikant mit dem Erkrankungsrisiko für eine PTBS assoziiert war und eine relevante Interaktion mit der Anzahl der berichteten Traumatisierungen bestand: Träger des Risikogenotyps hatten bei Vorliegen einer hohen Traumarate ein 8fach erhöhtes Erkrankungsrisiko im Vergleich zur Referenzgruppe.

Sicherlich liefern derartige Arbeiten modellhafte Ansätze, die allerdings in weiteren Analysen wesentlich ergänzt und verfeinert werden müssen. Auf biologischer Seite bieten sich hier genetische Polymorphismen der Stressachse (HPA-Achse) des Körpers an, von denen eine differentielle Modulation der physiologischen Stressantwort angenommen werden kann. Vor allem sollte aber betont werden, dass neben den Risikofaktoren auch protektive Faktoren wie z. B. die individuelle Resilienz, die Verfügbarkeit von Coping-Strategien oder soziale Unterstützungsprozesse das Erkrankungsrisiko signifikant moderieren. Insofern ist es wichtig, die bisherige Forschung zu Risikofaktoren um protektive Faktoren systematisch zu ergänzen und dies auch auf die Interaktion mit genetischen Faktoren auszudehnen.

Literatur

- Arborelius, L., Owens, M. J., Plotsky, P. M., Nemeroff, C. B. (1999). The role of corticotropin-releasing factor in depression and anxiety disorders. *Journal of Endocrinology*, 160, 1, 1–12.
- Binder, E. B. (2009). The role of FKBP5, a co-chaperone of the glucocorticoid receptor in the pathogenesis and therapy of affective and anxiety disorders. *Psychoneuroendocrinology*, 34, 1, 186–195.
- Binder, E. B., Bradley, R. G., Liu, W., Epstein, M. P., Deveau, T. C., Mercer, K. B., Tang, Y., Gillespie, C. F., Heim, C. M., Nemeroff, C. B., Schwartz, A. C., Cubells, J. F., Ressler, K. J. (2008). Association of FKBP5 polymorphisms and childhood abuse with risk of posttraumatic stress disorder symptoms in adults. *The Journal of the American Medical Association*, 299, 1291–1305.
- Caspi, A., Sugden, K., Moffitt, T. E., Taylor, A., Craig, I. W., Harrington, H., McClay, J., Mill, J., Martin, J., Braithwaite, A., Poulton, R. (2003). Influence of life stress on depression: moderation by a polymorphism in the 5-HTT gene. *Science*, 301, 5631, 386–389.
- Grabe, H. J., Lange, M., Wolff, B., Volzke, H., Lucht, M., Freyberger, H. J., John, U., Cascorbi, I. (2005). **Mental and physical distress is modulated by a polymorphism in the 5-HT transporter gene interacting with social stressors and chronic disease burden.** *Molecular Psychiatry*, 10, 2, 220–224.
- Grabe, H. J., Schwahn, C., Appel, K., Mahler, J., Schulz, A., Spitzer, C., Barnow, S., John, U., Freyberger, H. J., Roszkopf, D., Volzke, H. (2011). Update on the 2005 paper: moderation of mental and physical distress by polymorphisms in the 5-HT transporter gene by interacting with social stressors and chronic disease burden. *Molecular Psychiatry*, 16, 4, 354–356.
- Grabe, H. J., Spitzer, C., Schwahn, C., Marcinek, A., Frahnöw, A., Barnow, S., Lucht, M., Freyberger, H. J., John, U., Wallaschowski, H., Volzke, H., Roszkopf, D. (2009). Serotonin transporter gene (SLC6A4) promoter polymorphisms and the susceptibility to posttraumatic stress disorder in the general population. *The American Journal of Psychiatry*, 166, 8, 926–933.
- Green, B. L., Korol, M., Grace, M. C., Vary, M. G., Leonard, A. C., Gleser, G. C., Smitson-Cohen, S. (1991). Children and disaster: age, gender, and parental effects on PTSD symptoms. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*, 30, 6, 945–951.
- Green, B. L., Lindy, J. D., Grace, M. C., Gleser, G. C. (1989). Multiple diagnosis in posttraumatic stress disorder. The role of war stressors. *The Journal of Nervous and Mental Disease*, 177, 6, 329–335.
- Kessler, R. C., Sonnega, A., Bromet, E., Hughes, M., Nelson, C. B. (1995). Posttraumatic stress disorder in the National Comorbidity Survey. *Archives of General Psychiatry*, 52, 12, 1048–1060.

- Maercker, A., Michael, T., Fehm, L., Becker, E. S., Margraf, J. (2004). Age of trauma as a predictor of post-traumatic stress disorder or major depression in young women. *The British Journal of Psychiatry*, 184, 482–487.
- McFarlane, A. C., Papay, P. (1992). Multiple diagnoses in posttraumatic stress disorder in the victims of a natural disaster. *The Journal of Nervous and Mental Disease*, 180, 8, 498–504.
- Nestler, E. J., Barrot, M., DiLeone, R. J., Eisch, A. J., Gold, S. J., Monteggia, L. M. (2002). Neurobiology of depression. *Neuron*, 34, 1, 13–25.
- Smith, E. M., North, C. S., McCool, R. E., Shea, J. M. (1990). Acute postdisaster psychiatric disorders: identification of persons at risk. *The American Journal of Psychiatry*, 147, 2, 202–206.
- Stein, M. B., Jang, K. L., Taylor, S., Vernon, P. A., Livesley, W. J. (2002). Genetic and environmental influences on trauma exposure and posttraumatic stress disorder symptoms: a twin study. *The American Journal of Psychiatry*, 159, 10, 1675–1681.
- Yehuda, R., Teicher, M. H., Trestman, R. L., Levengood, R. A., Siever, L. J. (1996). Cortisol regulation in posttraumatic stress disorder and major depression: a chronobiological analysis. *Biological Psychiatry*, 40, 2, 79–88.

Rachel Yehuda

Zur Bedeutung der Epigenetik für die Posttraumatische Belastungsstörung und ihre intergenerationale Weitergabe

Einleitende Bemerkungen zur Epigenetik

Wie verändern epigenetische Mechanismen die Funktion von Genen so, dass sie dauerhafte und möglicherweise sogar transgenerational übertragbare Veränderungen in der DNS-Expression herbeiführen? Ein Gen ist ein Teil der DNS, welche die »Instruktion« für biologische Aktivität innerhalb der Zelle via Proteinsynthese liefert. Der Instruktionscode besteht aus vier Basen (Guanin, Cytosin, Adenin und Thymin), die in einer jeweils einmaligen Sequenz angeordnet sind. Die Proteinsynthese erfolgt in aufeinanderfolgenden Schritten: zunächst durch die Transkription von DNS zu RNS, dann durch die Translation von RNS in ein Protein. Im ersten Schritt lesen und interpretieren Transkriptionsfaktoren innerhalb der Zelle die DNS-Instruktion und rekrutieren RNS-Polymerasen, die das Kopieren der DNS in sein analoges Messenger-RNS (mRNS) herbeiführen.

Dauerhafte Veränderungen in der Genexpression werden herbeigeführt, wenn sie Transkriptionsfaktoren betreffen, die dann die Genexpression und so das biologische Erbprogramm verändern (Meaney und Szyf, 2005). Die Cytosin-Methylierung bezieht sich auf eine chemische Reaktion, bei der eine Methylgruppe an einer spezifischen Lokalisation auf dem Cytosinmolekül hinzugefügt wird; umgekehrt wird bei der Cytosin-Demethylierung eine Methylgruppe entfernt (Novik et al., 2002). Auch wenn inzwischen mehrere Mechanismen der permanenten epigenetischen Regulation beschrieben wurden, so ist doch die DNS-Methylierung an der Cytosin-Lokalisation im Säugetier-Genom bisher am besten beschrieben (Novik et al., 2002). Veränderungen der Methylierung innerhalb spezifischer Regionen eines Gens können jederzeit im Verlauf eines Lebens auftreten. Sie können das Gen völlig zum »verstummen« bringen oder – je nach ihrer Gerichtetheit – die Genex-

pression verstärken oder verringern (Sutherland und Costa, 2003). Es gibt neben der Methylierung viele andere Arten epigenetischer Veränderungen, z. B. Acetylierung/Deacetylierung von Histonen, die quantitativ bestimmt werden können durch die Untersuchung bestimmter Lokalisationen innerhalb eines Gens (Sutherland und Costa, 2003).

Epigenetische Veränderungen sind lokalisationspezifisch und müssen im Kontext eines spezifischen Gewebes gesehen werden. So ist es ein Unterschied, ob diese Veränderungen im Gehirn, im peripheren Gewebe oder in einer speziellen Blutzelle auftreten. Die unterschiedlichsten Zellen haben schließlich eine identische DNS.

Inzwischen wurden Laboruntersuchungsmethoden entwickelt, mit denen epigenetische Veränderungen in einem individuellen Gen untersucht werden können, und sogar genomübergreifende Ansätze, bei denen polymorphonukleare Lymphozyten zur Anwendung kommen. Für die Interpretation der funktionellen Bedeutung eines epigenetischen Markers sind jedoch weitere Informationen notwendig, um den Einfluss auf den Phänotyp zu bewerten. Wie bei Studien zur Genexpression wird es zudem entscheidend sein nachzuweisen, dass Forschungsergebnisse zu epigenetischen Veränderungen, die an peripheren Blutzellen wie Lymphozyten gewonnen wurden, auf das zentrale Nervensystem übertragbar sind.

Im Folgenden soll die Bedeutung epigenetischer Mechanismen für die Posttraumatische Belastungsstörung (PTBS) und das PTBS-Risiko erörtert werden (Yehuda und Bierer, 2009). Eine epigenetische Veränderung ist eine durch einen Umwelteinfluss hervorgerufene Modifizierung der DNS, welche die Funktion, aber nicht die Struktur eines Gens verändert. Epigenetische Veränderungen sind stabil und dauerhaft und können in manchen Fällen transgenerational übertragen werden (Mea-ney und Szyf, 2005). Epigenetische Veränderungen, die Genexpression modifizieren, erklären, wie Umwelteinflüsse zu einem Transformationsprozess führen. Wenn dieser Prozess während eines kritischen Entwicklungsabschnitts erfolgt, können dadurch biologische Systeme so kalibriert, so eingestellt werden, dass sie die Reaktion auf spätere traumatische Erlebnisse beeinflussen.

Geschichtlicher Rückblick zur Posttraumatischen Belastungsstörung (PTBS)

Die wissenschaftliche Auseinandersetzung mit den Folgen extrem belastender Lebenserfahrungen, sogenannter »Traumata«, ist seit vielen Jahrzehnten sehr kontrovers geführt worden. In welchem Ausmaß ein Mensch durch seine Erfahrungen und Erinnerungen definiert, festgelegt oder bestimmt wird, ist eine der zentralen Fragen in vielen Kontroversen um die Diagnose der Posttraumatischen Belastungsstörung (PTBS). Vor der Etablierung dieser Diagnose lautete die vorherrschende Meinung, dass Symptome, die in Folge einer belastenden Lebenserfahrung auftreten, wieder verschwinden würden.¹ In der 2. Auflage des Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-II; APA, 1968) zeigt sich diese Überzeugung in der Diagnose »vorübergehende situationsbedingte Störung«. Im Einklang mit der Stresstheorie wurde davon ausgegangen, dass ein Überlebender sich allmählich von allen Nachwirkungen erholen und seine normale, prätraumatische Funktionsfähigkeit wiedererlangen würde, sobald die mit dem Ereignis verbundene Gefahr vorüber war. Langzeitauswirkungen wurden konstitutionellen Problemen zugeschrieben, die schon vor dem traumatischen Ereignis bestanden, und nicht dem traumatischen Erleben selbst (Yehuda und McFarlane, 1995).

Die PTBS-Diagnose (APA, 1980) hingegen erkannte explizit an, dass das Erleben einer Katastrophe langwährende Konsequenzen haben kann. Das bedeutete eine Validierung der subjektiven Einschätzung von Überlebenden, dass ein solches Erlebnis zu einer existentiellen Veränderung führen kann. Viele Überlebende beschreiben ihr posttraumatisches Selbst als völlig verändert, verglichen mit ihrem prätraumatischen Selbst. Selbst die Heilung einer PTBS wird von Betroffenen vielfach nicht als Rückkehr zum prätraumatischen Zustand, als *restitutio ad integrum* erlebt, sondern eher als eine Symptomauflösung im Kontext der durch die traumatische Erfahrung bedingten bleibenden Veränderungen.

In den Jahren nach der Etablierung der PTBS-Diagnose (APA, 1980) wurde deutlich, dass die in Folge eines Traumas auftretenden Symptome individuell beträchtlich variieren, auch was Dauer und Verlauf anbelangen. Erstens entwickeln nicht alle Menschen, die einem Trauma ausgesetzt waren, eine PTBS (Perkonig, Kessler, Storz und Wittchen,

1 In Deutschland wurde diese Diskussion wesentlich von Ulrich Venzlaff geführt (Venzlaff, 1958; 2011).

2000). Zweitens kommt es bei vielen Menschen, welche die Störung entwickeln, zu einer Spontanheilung (Kessler, Sonnega, Bromet, Hughes und Nelson, 1995). Allerdings besteht auch bei voll remittierten Traumapfern ein hohes Risiko für ein Wiederkehren der Symptome, sogar bis hin zum Vollbild der PTBS (Macleod, 1994; Solomon und Mikulincer, 2006). Das könnte bedeuten, dass es untergründig langfristige posttraumatische Veränderungen gibt, die virulent werden können, selbst wenn die akuten Symptome oberflächlich abgeflaut sind.

Aktuelle biobehaviorale Modelle der PTBS tragen diesen Aspekten der PTBS-Phänomenologie wenig Rechnung. Für die Definition und Kategorisierung der PTBS ist es wichtig, biologische Mechanismen zu berücksichtigen, die uns ein besseres Verständnis der Auswirkungen eines traumatischen Erlebens ermöglichen. Dafür müssen schon vor dem Trauma bestehende Risikofaktoren und posttraumatische biologische Anpassungen berücksichtigt werden, um der Bandbreite individueller Reaktionen auf widrige Erfahrungen ähnlicher Intensität Rechnung zu tragen.

Epigenetische Faktoren und PTBS

Die vorherrschenden Tiermodelle der PTBS (z. B. Cohen, Matar, Richter-Levin und Zohar, 2006; Kesner et al., 2009; Siegmund und Wotjak, 2006; Zoladz, Conrad, Fleshner und Diamond, 2008) stützten sich auf die Stresstheorie, die Stresssensibilisierung und die Furchtkonditionierung, um für die PTBS relevante biologische Mechanismen zu erklären. Epigenetische Modelle ergänzen diese Ansätze, denn sie befassen sich mit der von den klassischen Stress- und Furchtmodellen oder der neuronalen Architektur der Furchtreaktion nicht ausreichend erklärten Persistenz einer posttraumatischen Stressreaktion. Der klassische Verlauf nach einer Furcht- und Stressprovokation bei Tieren ist tatsächlich die Erholung: Wenn der Stressor nicht mehr präsent ist, kommt die biologische Reaktion wieder ins Gleichgewicht.

Furchtkonditionierung beschäftigt sich mit der Frage, wie neutrale Auslöserreize mit einer Furchtreaktion verbunden werden, was für das Syndrom PTBS zwar generell von hoher Relevanz ist, aber der individuellen Variabilität beim Lernen und Löschen von Furcht nicht ausreichend Rechnung trägt (Übersicht bei Stam, 2007, und Ursano et al., 2008; Yehuda und LeDoux, 2007).

Vandenhoeck & Ruprecht

Die Redewendung »Zeit heilt alle Wunden« ist ein Wunsch. Ein Teil der Traumatisierten macht tatsächlich die Erfahrung, dass sich die Folgestörungen nach einigen Monaten bessern. Jedoch gibt es seelisch Verletzte, deren Traumatisierungen eben nicht von der Zeit geheilt werden und denen bisher nicht zu helfen war. Heute jedoch ist weit mehr möglich als noch vor zehn Jahren. Die Traumaperspektive ist inzwischen in Psychotherapie, Psychosomatik und Psychiatrie fest etabliert. Dieses Kompendium legt die Fortschritte in Forschung und Therapie zu zentralen Fragen der Psychotraumatologie vor.

Die Herausgeber

Dr. Ibrahim Özkan ist Leitender Psychologe des Schwerpunkts Kulturen, Migration und psychische Krankheiten des Asklepios Fachklinikums Göttingen, Mitarbeiter der Soziologischen Fakultät und hat einen Lehrauftrag an der Philosophischen Fakultät (Zentrum für Schlüsselkompetenzen).

Prof. Dr. Ulrich Sachsse war Leitender Arzt Psychotherapie am Asklepios Fachklinikum Göttingen und ist jetzt dort wissenschaftlicher Berater.

Prof. Dr. med. Annette Streeck ist Chefärztin der Abteilung Psychiatrie und Psychotherapie von Kindern und Jugendlichen im Asklepios Fachklinikum Tiefenbrunn. Sie lehrt an der International Psychoanalytic University Berlin.

www.v-r.de