

Philipp G. Sämann, David Höhn, Victor I. Spoormaker, Michael Czisch

Bildgebende Verfahren bei der Posttraumatischen Belastungsstörung (PTBS)

Neuroimaging in posttraumatic stress disorder (PTSD)

Zusammenfassung

Bildgebende Verfahren können zum besseren Verständnis pathophysiologischer Teilprozesse der posttraumatischen Belastungsstörung (PTBS) beitragen. Unter funktionell-anatomischen Gesichtspunkten dominierte bisher ein amygdalozentrisches Modell der PTBS, mit dem vor allem die Aspekte einer inadäquaten Furchtreaktion erklärt wurden. Zahlreiche Symptome der PTBS wie Rückerinnerungen, Dissoziationserleben, autonomes Blunting, emotionale Abstumpfung und Störungen des Sozialverhaltens lassen sich durch dieses Modell jedoch nicht hinreichend erklären. Während Vergleiche zwischen Patienten, traumaexponierten Kontrollen (TK) und nicht traumaexponierten Kontrollen (NTK) weiterhin eine wichtige Rolle spielen, tragen für die Revision des amygdalozentrischen Modells vor allem neuere Grundlagenstudien zur funktionellen Neuroanatomie von Konditionierung, Habituation und Extinktion von Furcht entscheidend bei. In dieser Arbeit werden auf Metaanalysen und Übersichtsarbeiten basierende Ergebnisse zur PTBS aus strukturellen und funktionellen Bildgebungsstudien vorgestellt. Strukturell zeigen PTBS-Patienten multiregionale Volumendefizite: Gut repliziert ist eine Reduktion des Hippocampusvolumens (HV) gegenüber TK und NTK, die bei schwerer PTBS stärker und bei behandelten Patienten geringer ausgeprägt ist. Eine HV-Reduktion findet sich metaanalytisch auch in der Gruppe der TK gegenüber NTK, wobei noch unklar ist, ob diese Veränderung traumainduziert oder eine vorbestehende Eigenschaft der TK-Gruppe ist. Bei PTBS im Kindesalter dominieren Strukturauffälligkeiten des Corpus callosum; HV-Reduktionen sind nicht nachweisbar. Symptomprovokationsstudien zeigen bei Patienten Überaktivierungen anteriorer limbischer und paralimbischer Areale einschließlich der Amygdala und der Insel, ähnlich der physiologischen Furchtkonditionierung. Auch die Verarbeitung emotionaler Stimuli, die keine unmittelbare Traumaassoziation haben, ist deutlich gestört und zeigt metaanalytisch robuste Minderaktivierungen des medialen präfrontalen Cortex (mPFC) und Deaktivierungen in anderen Hirnarealen (vor allem dem PFC), die im Vergleich zu anderen Angststörungen PTSD-spezifisch sind. In Zusammenschau mit Läsionsstudien, Studien zur kognitiven Modulation von Emotion und Studien zur Prozessierung sozialer Kontextinformation sowie Selbstbezüglichkeit von Stimuli wird das

Summary

Neuroimaging represents a valuable tool for dissecting the pathophysiological subprocesses of posttraumatic stress disorder (PTSD). From a functional-neuroanatomical perspective, an amygdalocentric model of PTBS has long been preferred, focussing mainly on an inadequate fear response. Many of the symptoms of PTSD, however, such as flashbacks, dissociative states, autonomic blunting, emotional numbing and disturbances of social behaviour are not satisfyingly explained by this model and its predominant focus on the fear network including amygdala (dys)-function. Therefore, while comparisons between PTSD patients, traumatized controls without PTSD (trauma controls, TK), and non-traumatized controls (NTK) certainly continue to play a role in neuroimaging of PTSD, pivotal contributions to the revision of the amygdalocentric model are currently being made by basic neuroimaging studies that focus on fear conditioning as well as habituation and extinction processes. Here, we describe structural and functional neuroimaging results in the context of PTSD, based on meta-analyses, review articles and selected original articles. Structurally, PTBS patients show multiregional volume deficits: Hippocampal volume (HV) deficits in comparison with TK and NTK are well replicated, more pronounced in clinically severe cases, and less prominent in medicated patients. HV deficits can also be found in TK compared with NTK whereupon it is unclear if these abnormalities are pre-existent in the TK group or if they develop after the trauma exposition. In pediatric PTSD, structural abnormalities of the corpus callosum are a prominent finding; HV reductions are usually not found. Symptom provocation studies show hyperactivations in anterior limbic and paralimbic areas, including the amygdala and insula, similar to the physiological pattern occurring during fear conditioning. There is also a general disturbance of the processing of emotional stimuli that lack a direct association with the trauma, and in particular attenuated mPFC activations and the deactivation of other, mainly PFC areas seem to be specific to PTSD compared with other anxiety disorders. In view of the results of lesion studies, studies on cognitive modulation of emotion, processing of social context information, or processing of stimuli relating to the self, the more complex model of PTSD representing a disturbance of stimulus contextualization is presented. While this model seems promising in predicting the complex clinical

übergreifende PTBS-Modell einer gestörten Stimuluskontextualisierung vorgestellt. Während sich PTBS-Symptome mit diesem Modell erklären lassen, besteht noch Unklarheit über die spezifischen selbstverstärkenden Mechanismen, die nach Traumatisierung einsetzen, später zum Vollbild der PTBS führen und die möglicherweise Ansatzpunkte für eine frühe therapeutische Intervention sind.

Schlüsselwörter

posttraumatische Belastungsstörung (PTBS) – funktionelle Magnetresonanztomographie (fMRT) – Amygdala – medialer präfrontaler Cortex (mPFC)

symptom pattern of PTSD, it is a matter of current and future studies to determine the specific self-enhancing mechanisms that cause these deficits in PTSD and may serve as targets for new prevention and early therapeutic intervention strategies.

Keywords

posttraumatic stress disorder (PTSD) – functional magnetic resonance imaging (fMRI) – amygdala – medial prefrontal cortex (mPFC)

■ Einleitung

Die posttraumatische Belastungsstörung (PTBS) entsteht als eine verzögerte Reaktion auf ein extrem belastendes Ereignis oder eine Situation kürzerer oder längerer Dauer mit außergewöhnlicher Bedrohung oder katastrophenartigem Ausmaß. Für eine kritische Bewertung der vielfältigen Bildgebungsbefunde ist mitentscheidend, dass die PTBS keine monosymptomatische Erkrankung ist, sondern bereits die Kernsymptome ein breites Spektrum psychischer Funktionen betreffen: Hierzu gehören das wiederholte Erleben des Traumas durch sich aufdrängende Rückerinnerungen (Flashbacks), eine allgemeine Vigilanzsteigerung mit starker Schreckhaftigkeit, Ein- und Durchschlafstörungen einschließlich Rapid-Eye-Movement(REM)-Schlafstörungen, Alpträume, Wahrnehmungsstörungen wie dissoziative Episoden, Depersonalisation, anhaltende Veränderungen des emotionalen Erlebens wie Abstumpfung oder das Gefühl des Betäubtseins, Störungen sozialer Funktionen, autodesstruktives Verhalten, Teilnahmslosigkeit und Vermeidung von Situationen oder Aktivitäten, die Erinnerungen an das Trauma hervorrufen können. Die Symptome folgen dem Trauma mit einer Latenz von Wochen bis Monaten; der Verlauf der Erkrankung ist jedoch sehr heterogen mit fließenden Übergängen hin zu kürzer anhaltenden akuten Belastungsreaktionen und langfristigen posttraumatischen Persönlichkeitsveränderungen.

Berücksichtigt wurden für diese Arbeit hirnstrukturelle und -funktionelle Arbeiten: Die erste Gruppe umfasst überwiegend die strukturelle Magnetresonanztomographie (MRT), nur ausnahmsweise auch die Computertomographie (CT) im Rahmen der Läsionsstudie von Koenigs et al. (2008); die funktionellen Studien umfassen verschiedene Modalitäten, überwiegend die funktionelle MRT (fMRT) mit indirekter Messung neuronaler Aktivität auf der Basis von Durchblutungsänderungen (blood-oxygen-dependent-level[BOLD]-Signal) sowie nuklearmedizinische Verfahren wie die Positronenemissionstomographie (PET) und die Single Photon Emission Computed Tomography (SPECT), die zerebrale Perfusion und Glucose-Metabolismus abbilden können. Die ^1H -MR-Spektroskopie (^1H -MRS) erfasst Veränderungen bestimmter hochkonzentrierter Metaboliten – sie wird basierend auf einer Metaanalyse zu 18 ^1H -MRS-Arbeiten (Karl & Werner, 2010) zusammengefasst.

Den Detailergebnissen sollte vorangestellt werden, dass Vergleiche zwischen Patienten und Kontrollgruppen – unab-

hängig von der genauen Bildmodalität – oft keine eindeutigen Schlussfolgerungen bezüglich kausaler Mechanismen zulassen. Der Hauptgrund für diese Mehrdeutigkeit liegt in der Art der Entstehung der Störung selbst, die zentral auf einer *Interaktion* zwischen Traumaereignis und Organismus beruht und die sich erst in der Folge des Traumas prozesshaft entwickelt. Werden im reinen Gruppenvergleich zu Patienten also „Normabweichungen“ gefunden, sind theoretisch mehrere Kausalitätsbeziehungen möglich (nach Koenigs & Grafman, 2009):

Mögliche Kausalitätsbeziehungen zwischen strukturellen oder funktionellen Veränderungen („Normabweichung“) der PTBS gegenüber Kontrollgruppen

1. Die Normabweichung bestand bereits vor Traumaexposition und erhöht das Risiko, dass das Individuum einem Trauma ausgesetzt wird.
2. Die Normabweichung bestand bereits vor Traumaexposition und erhöht die Vulnerabilität der Person für die Entwicklung einer PTBS.
3. Die Traumaexposition verursacht die Normabweichung, und diese verursacht dann die PTBS.
4. Die Traumaexposition verursacht die PTBS, und diese verursacht die Normabweichungen.
5. Die traumatische Erfahrung verursacht die Normabweichung und unabhängig davon auch die PTBS.
6. Die Traumaexposition verursacht die PTBS, diese verursacht Folgeschäden oder eine Komplikation, diese bewirken dann die Normabweichung.

Insbesondere die erste der Möglichkeiten – ein neurobiologisch mitbegründetes höheres Risiko, einem Trauma überhaupt ausgesetzt zu werden – ist bisher durch Studien nur unzureichend belegt und erfordert noch eine kritische Überprüfung. Im anderen Fall kann eine solche Annahme leicht zu einer Bagatellisierung der Traumatisierung und der schwerwiegenden Folgen für die Opfer führen. Unter konzeptionellen Gesichtspunkten scheinen Bildgebungsstudien durch zwei sich ergänzende Ansätze zur Aufklärung neurobiologischer Grundlagen der PTBS beitragen zu können:

1. **Studien an PTBS-Patienten:** Diese Studien beinhalten überwiegend hirnfunktionelle oder -strukturelle Vergleiche zwischen PTBS-Patienten und verschiedenen Kontrollgruppen (Probanden mit Traumatisierung, aber ohne PTBS [sog. Trauma-Kontrollen, TK]; gesunde Probanden ohne Exposition gegenüber einem Trauma [Nicht-Trauma-Kontrollen, NTK]). Derartige Studien können weiter unterteilt werden in solche, die Teilsymptome einer PTBS, zum Beispiel Rückerinnerungen an das Trauma, unter experimentellen Bedingungen provozieren (*symptom provocation studies*), und solche, die durch kognitive oder emotionale Paradigmen funktionelle Netzwerke prüfen, die bei der PTBS mutmaßlich gestört sind (*cognitive activation studies*) (Liberzon & Sripada, 2008). Eine neuere Methodik der fMRT-Auswertung stellen die Analysen der *funktionellen Konnektivität* dar – hier stehen funktionelle Netzwerke und deren Integrität sowie das Zusammenspiel solcher Netzwerke, weniger die (Dys-)Funktionen einzelner Hirnregionen, im Vordergrund (Li et al., 2009). Eine besondere Gruppe morphologischer Studien sind wiederum *Läsionsstudien* – hier steht der Zusammenhang zwischen Läsionslokalisation und dem Auftreten klinischer Symptome im Zentrum.
2. **Studien zu PTBS-relevanten Hirnfunktionen:** Einen wesentlichen Beitrag zur Interpretation der Ergebnisse aus PTBS-Patientenstudien liefern Arbeiten, die sich (unter physiologischen Bedingungen) mit Hirnfunktionen beschäftigen, deren Störung hypothetisch zur Pathophysiologie der PTBS beiträgt. Hierzu zählen Untersuchungen zu Furchtkonditionierung und -extinktion oder zur bewussten (kognitiven) Modulation emotionalen Erlebens. Diese Studien werden meist an gesunden Personen unter kontrollierten experimentellen Bedingungen durchgeführt.

Beide Ansätze werden im Überblick anhand von Beispielen und mit Bezug zur klinischen Symptomatik der PTBS dargestellt. Als Grundlage dienen Überblicksarbeiten zur funktionellen Neuroanatomie der PTBS (Koenigs & Grafman, 2009; Liberzon & Sripada, 2008; Rauch, Shin & Phelps, 2006) und ausgewählte Originalarbeiten. Da sich aus diesen Arbeiten eine besondere Rolle der Amygdala und des medialen präfrontalen Cortex (mPFC) ergibt, wird vor allem das (ursprünglich durch Bildgebungsergebnisse gestützte) funktionell-neuroanatomische Modell einer inadäquaten Kontrolle der Amygdala durch den mPFC kritisch überprüft. Anhand einer Metaanalyse von Etkin und Wager (2007) wird die Frage einer gemeinsamen oder differentiellen funktionellen Neuroanatomie verschiedener Angststörungen erläutert. Im Weiteren werden strukturelle MRT-Befunde an erwachsenen und kindlichen PTBS-Patienten (Jackowski et al., 2009; Karl et al., 2006) sowie die Ergebnisse einer großen Läsionsstudie (Koenigs & Grafman, 2009) zusammengefasst. Anhand der Übersichtsarbeit von Liberzon und Sripada (2008) wird schließlich das Modell einer gestörten Kontextualisierung durch dysfunktionale Module des mPFC vorgestellt, das durch Bildgebungsbefunde gestützt wird und neue Erklärungsmodelle für Symptome der PTBS liefert.

■ Pathologische Furchtreaktion: Ausgangspunkt von Symptomprovokationsstudien

Besonders die Symptome einer Vigilanzsteigerung, einer starken Schreckhaftigkeit und des subjektiven Gefühls einer dauernden Anspannung legen nahe, dass bei der PTBS eine unter realer Bedrohung adäquate Alarm- und Furchtreaktion situationsinadäquat aktiviert wird oder ständig aktiviert ist. Da physiologische Furchtreaktionen normalerweise durch äußere Reize ausgelöst werden, wird bei der PTBS von einer Verschiebung der Wahrnehmungsschwelle für Gefahrenreize oder von einer unzureichenden Unterdrückung der Furchtreaktion ausgegangen. Wegen der zentralen Rolle der Amygdala für Furchtreaktionen (LeDoux, 2000) dominierte lange ein amygdalozentrisches Modell der PTBS, aus dem heraus sich vor allem Symptomprovokationsstudien motivieren. Hierbei kommen verschiedene Paradigmen und Stimuli zum Einsatz, beispielsweise traumaassoziierte Stimuli mit Anpassung an autobiographische Charakteristika (z. B. Ausschnitte einer Beschreibung des Traumas durch den Probanden selbst [personalisierte Skripte]) oder allgemeine traumaassoziierte Stimuli ohne autobiographische Prägung (allgemeine Bilder, z. B. Gewalt- oder Kriegsszenen, die dem Trauma ähneln). Rauch et al. (1996) beschrieben bei PTBS-Patienten während der Exposition gegenüber (personalisierten) Traumaskripten regionale Blutflusssteigerungen (regional cerebral blood flow [rCBF]) in rechtshemisphärischen paralimbischen Arealen (orbitofrontaler Cortex [OFC], insulärer Cortex, Temporalpol) und limbischen Arealen wie der Amygdala und rCBF-Abnahmen im linkslateralen PFC und linkstemporalen Cortex. Shin et al. (1999) untersuchten durch sexuellen Missbrauch im Kindesalter traumatisierte Frauen mit und ohne Ausprägung einer PTBS. Hierbei stand die Reaktion auf autobiographisch individualisierte traumaassoziierte Skripte und neutrale Skripte im Mittelpunkt. Die Imagination von Traumainhalten (vgl. mit neutralen Inhalten) führte in beiden Gruppen zur rCBF-Steigerung im OFC und den Temporalpolen, jedoch signifikant stärker bei den PTBS-Patientinnen. Die TK-Gruppe zeigte einen erhöhten rCBF im Inselcortex und anterioren cingulären Cortex (ACC); die ACC-Aktivierung war hierbei in der TK-Gruppe stärker als bei den Patientinnen. Zusätzlich zeigten sich in der PTBS-Gruppe beidseitige Deaktivierungen im PFC, u. a. im linken Gyrus frontalis inferior. Die Anwendung eines akustischen Paradigmas (z. B. ein lautes Explosionsgeräusch) an PTBS-Patienten, TK und NTK in einer SPECT-Studie (Liberzon et al., 1999b) ergab einen gesteigerten Metabolismus der linken Amygdala bei den Patienten. Mit Hilfe eines ähnlichen Paradigmas wiesen Bremner et al. (1999b) bei PTBS-Patienten, nicht jedoch in der Kontrollgruppe, eine Reduktion des Blutflusses im mPFC (einschließlich Brodmann Areal [BA] 25) nach. Beide Gruppen zeigten eine Aktivierung des rostralen ACC (rACC) (BA 24), die bei PTBS-Patienten jedoch geringer ausgeprägt war. In einer ähnlichen PET-Studie untersuchten Bremner et al. (1999a) PTBS-Patientinnen mit sexuellem Missbrauch im Kindesalter (Traumaskripte versus neutrale Skripte). Es zeigten sich rCBF-Steigerungen im posterioren cingulären Cortex (PCC) und anterolateralen PFC, dagegen rCBF-Abnahmen im subgenualen ACC sowie eine reduzierte Aktivierbarkeit des (supragenualen)

rACC (BA 32). Ein ähnliches dichotomes Muster fanden auch Shin et al. (1999) in einer PET-Studie an PTBS-Patienten: Einerseits zeigte sich eine gesteigerte Aktivierung im OFC und Temporalpol, andererseits eine reduzierte Aktivität im mPFC und linkslateralen inferioren PFC. Auch in einer Folgestudie an 17 PTBS-Patienten zeigten Shin et al. (2004a) eine Reduktion des Metabolismus im Gyrus frontalis medialis, einem Teil des mPFC. Das Ausmaß der Aktivierung im mPFC war hierbei invers mit der Amygdala-Aktivität korreliert. Auch eine Aktivitätssteigerung der linken Amygdala wurde beobachtet, jedoch nur bei männlichen PTBS-Patienten.

Neben dem Gruppenvergleich zwischen Patienten und Kontrollen wurden in einigen Studien auch Korrelationen zwischen PTBS-Symptomskalen und der Aktivierungsstärke analysiert: So beschrieben Osuch et al. (2001) in einer Symptomprovokationsstudie positive Korrelationen zwischen der Stärke der Rückerinnerungen (Flashbacks) und dem rCBF-Anstieg im Hirnstamm, insulären Cortex und Hippocampus, dagegen eine negative Korrelation mit Subregionen des PFC, dem rechten Gyrus fusiforme und rechtstemporalen Arealen. Ein ähnliches Korrelationsmuster fanden Shin et al. (2004b) in Form von positiven Korrelationen des PTBS-Schweregrads, gemessen am CAPS, mit der rechten Amygdala und negativen mit dem Gyrus frontalis medius.

Neben der Reaktionsstärke könnten auch zeitliche Muster der Furchtreaktion bei der PTBS verändert sein – hierzu liegen ebenfalls fMRT-Ergebnisse vor: Hendler, Rotshtein und Hadar (2001) beschrieben, dass visuelle traumaassoziierte Reize bei PTBS-Patienten bei wiederholter Präsentation eine geringer ausgeprägte Abnahme der BOLD-Antwort zeigten, als dies bei der Kontrollgruppe der Fall war – dies könnte auf eine gestörte Habituation verweisen (s.u.). Williams et al. (2006) verglichen die BOLD-Reaktionen der Amygdala und des mPFC bei der Betrachtung ängstlicher gegenüber neutralen Gesichtern und stellten bei PTBS-Patienten zum einen Deaktivierungen des mPFC und rechten ACC fest, zum anderen Gruppenunterschiede (PTBS vs. NTK) zwischen der frühen und späten Phase des Experiments. Die Reaktion der Amygdala war in dieser Studie bei den PTBS-Patienten vor allem in der späten Phase des Experiments verstärkt.

Sind solche Aktivierungsunterschiede in Symptomprovokationsstudien spezifisch für traumaassoziierte Stimuli, oder liegt bei der PTBS eine breitere Störung der emotionalen Reizverarbeitung vor? Lanius et al. (2001) führten in diesem Zusammenhang zunächst eine klassische Symptomprovokationsstudie an PTBS-Patienten durch und ergänzten diese später durch einen Gruppenvergleich für ein Paradigma mit experimentell induzierter negativer Stimmung (Lanius et al., 2003). Unter Stimmungsinduktion zeigten sich hier bei den PTBS-Patienten Deaktivierungen des ACC (BA 32) – ähnlich wie bei Symptomprovokation – und des Thalamus. Ergebnisse aus Symptomprovokationsstudien scheinen also nicht uneingeschränkt spezifisch für die Prozessierung traumaassoziiertter Stimuli zu sein – in der Tat liegt eher eine breitere Störung der Verarbeitung emotionaler Reize vor. Britton et al. (2006) versuchten, unspezifische Folgen eines Traumas von PTBS-spezifischen Veränderungen abzugrenzen. Sie verglichen hierzu Aktivierungsunterschiede bei trauma-

assoziierten Skripten im Vergleich zu neutralen Skripten bei PTBS-Patienten, TK und NTK. In dieser Studie traten in allen Gruppen eine Aktivierung des insulären Cortex und eine Deaktivierung des mPFC auf. Nur bei den PTBS-Patienten zeigte sich eine zusätzliche Deaktivierung des rACC. Im Gegensatz hierzu zeigten beide traumatisierte Gruppen (PTBS, TK) eine Deaktivierung der Amygdala. Die beiden letzteren Studien sind ein Beispiel für die hohen Anforderungen an das Studiendesign im Kontext der PTBS: Zum einen sollten adaptive Anpassungsvorgänge nach Traumatisierung, durch welche die Ausbildung klinischer Symptome erfolgreich unterdrückt wird, von PTBS-spezifischen (symptombedingenden, pathologischen) Veränderungen unterschieden werden; zum anderen sollte durch die Art des Paradigmas eine traumaspezifische Reizverarbeitung von allgemeineren Störungen der emotionalen Reizverarbeitung abgegrenzt werden.

Symptomprovokationsstudien zeigen bei der PTBS insgesamt also eine Überaktivierung anteriorer limbischer und paralimbischer Areale einschließlich des posterioren medialen OFC, des insulären Cortex und temporomesialer Areale. Mehrfach gezeigt wurden jedoch auch reduzierte Aktivierungen des mPFC (vor allem des ventromedialen mPFC [vmPFC]) bei PTBS-Patienten und Deaktivierungen verschiedener anderer PFC-Regionen. Eine erhöhte Amygdala-Responsivität wurde mehrfach, aber nicht in allen Studien beobachtet; Ergebnisse aus Korrelationen zwischen funktioneller Aktivität nach Symptomprovokation und PTBS-Ausprägung sind relativ divergent beziehungsweise waren noch unergiebig. Methodische Unterschiede der Studien (zum Beispiel externe Stimulation versus „interne Stimulation“ durch Traumaimagination) spielen ebenfalls eine Rolle und schränken die Vergleichbarkeit ein.

■ Kognitive Aktivierungsstudien an PTBS-Patienten mit traumaunabhängigen Paradigmen

Den im Folgenden vorgestellten Paradigmen ist gemeinsam, dass sie nicht darauf abzielen, Symptome einer PTBS oder traumaspezifische Reaktionsmuster auszulösen – das Ziel ist vielmehr, definierte Hirnregionen und -funktionen auf ihre Integrität bei der PTBS hin zu prüfen, ohne dass ein (direkt) traumaassoziiertes Reaktionsmuster ausgelöst wird.

Wegen der Ähnlichkeit der Hypervigilanz-assoziierten Symptome der PTBS und der physiologischen Furchtreaktion beziehen sich mehrere Studien auf die Frage einer gestörten Amygdala-Funktion: Die Amygdala ist Teil eines Funktionsnetzwerkes, das Reize sehr schnell und empfindlich auf ihren emotionalen Gehalt, insbesondere in Bezug auf Gefahr, überprüft (Davis & Whalen, 2001; LeDoux, 2000). Ein wichtiges Ergebnis zur Grundsatzhypothese einer pathologischen Amygdala-Reaktivität lieferten beispielsweise Rauch et al. (2000): Die Gruppe verwendete sog. maskierte Gesichter mit negativem (ängstlichem) und positivem (glücklichem) Gesichtsausdruck – also sublimale Stimuli, die nur sehr kurz gezeigt werden und durch ein sofort folgendes neutrales Gesicht „maskiert“ werden. Diese Stimuli werden nicht bewusst wahrgenommen. Verglichen mit Kontrollen zeigten PTBS-Patienten im Vergleich der maskierten negativen mit maskierten

positiven Gesichterbildern eine deutlich stärkere Reaktion der Amygdala, die mit dem PTBS-Schweregrad, gemessen am CAPS, korrelierte. Ein ähnliches Muster zeigten Patienten mit akuter PTBS (Armony, Corbo, Clement & Brunet, 2005). Bei der PTBS scheint also bereits früh im Verlauf eine gesteigerte Responsivität der Amygdala auf nicht traumabezogene und sogar sublimale, nicht bewusst verarbeitete Reize aufzutreten. Shin et al. (2005) verglichen die Reaktion auf offen gezeigte emotionale Gesichter zwischen PTBS-Patienten und TK: Hier zeigten die PTBS-Patienten eine gesteigerte Amygdala-Reaktivität bei gleichzeitig reduzierter mPFC-Reaktivität. Bei den Patienten – nicht aber bei den Kontrollen – waren die Reaktionen beider Hirnareale invers korreliert, wobei die mPFC-Aktivierung negativ, die Amygdala-Aktivierung positiv mit dem PTBS-Schweregrad, gemessen am CAPS, korrelierte.

Neben der Amygdala wurde bei der PTBS auch der ACC wegen seiner vielfältigen kognitiven und emotionsmodulierenden Funktionen untersucht. Der ACC selbst ist bereits in sich funktionell sehr diversifiziert: Der dorsale ACC (dACC) wird beispielsweise bei der Überwachung kognitiver Prozesse und bei Fehlerprozessen aktiviert, während der rostrale ACC bei der Detektion emotional relevanter Information und der Regulation darauffolgender Reaktionen rekrutiert wird (Bush, Luu & Posner, 2000). Bremner et al. (2004) fanden bei PTBS-Patientinnen im Vergleich zu TK eine rCBF-Abnahme im ACC während eines emotionalen Stroop-Tests, dagegen eine (normale) Zunahme im ACC während eines klassischen kognitiven Stroop-Tests. Ein Fehlen der ACC-Antwort beobachteten Shin et al. (2001) in einem emotionalen Stroop-Test bei PTBS-Patienten im Vergleich zu TK.

Schließlich wurden wegen der Rolle des Hippocampus für Kontextlernen und explizite Gedächtnisfunktionen hippocampale Aktivierungsstudien an PTBS-Patienten durchgeführt. Shin et al. (2004b) konzentrierten sich hierbei auf die Aktivierung des Hippocampus beim Wiederabruf zuvor gelernter Wortgruppen. Insgesamt zeigten die PTBS-Patienten hier eine Mehraktivierung des Hippocampus im Vergleich zu TK. Nachanalysen, in denen intensiv von oberflächlich gelernten Wortgruppen unterschieden wurde, zeigten in der PTBS-Gruppe eine Mehraktivierung während des Abrufs, der vor allem auf die oberflächlich gelernten Wortgruppen zurückzuführen war. Die Autoren schlussfolgerten hieraus eine erhöhte basale hippocampale Aktivität bei der PTBS (Shin et al., 2004b).

Beispielhaft für eine Analyse der funktionellen Konnektivität ist die Studie von Gilboa et al. (2004): Diese verwendeten ein multivariates Analyseverfahren, mit dem der Bezug einer ausgewählten Region zu multiplen anderen Regionen kartiert werden kann. Die Autoren wählten hierbei die rechte Amygdala und ein Areal im rechten mPFC (BA 10) als Kandidatenregionen, um die daran geknüpften Netzwerke zu identifizieren – jeweils getrennt für die PTBS-Patienten (ziviles Trauma) und die TK. Als Paradigma wurde ein Symptomprovokations-Paradigma verwendet, in dem Patienten bzw. Probanden während der fMRT mit autobiographischen traumabezogenen oder neutralen Skripten konfrontiert wurden. Die Amygdalaaktivität war hierbei nur bei den PTBS-Patienten signifikant mit der BOLD-Aktivität im visuellen Cortex und dem ACC (einschließlich des subcallosalen ACC) verknüpft, nicht jedoch bei den TK. Dies könnte ein

Hinweis darauf sein, dass sich bei der PTBS funktionelle Verbindungen PTBS bereits in Ruhe finden lassen, die bei Gesunden in Ruhe nicht nachweisbar sind. Eine eventuell reduzierte Inhibition der Amygdala durch die ACC-Teile des assoziierten Netzwerks ließ sich nicht nachweisen. Eine andere Netzwerk-Analyseverfahren wählten Lanius et al. (2004). Die Autoren verglichen Konnektivitätskarten des ACC zwischen PTBS-Patienten und TK: Hierbei zeigten sich starke Verschiebungen zwischen den Gruppen: Bei den Patienten war eine Koordinate im rechten ACC vermehrt mit dem rechten PCC (Brodmann-Areal [BA 29]), dem rechten Nucleus caudatus, dem parietalen und occipitalen Cortex verknüpft; weniger verknüpft war die gleiche Koordinate mit dem linkshemisphärischen Gyrus frontalis superior (BA 9), ACC (BA 32), dem Nucleus caudatus, sowie dem parietalen und insulären Cortex (BA 13).

Zwei weitere Studien analysierten Veränderungen sog. Ruhenetzwerke bei der PTBS. Diese sind im wachen Ruhezustand nachweisbare anatomische Netzwerke, die sich durch langsame (<0.1 Hz), synchrone BOLD-Aktivität auszeichnen. Ein sehr robustes Netzwerk ist hierbei das sog. Default Mode Netzwerk (DMN), das sich neben seiner Synchronisation zusätzlich durch eine höhere mittlere BOLD-Amplitude in Ruhe („default mode“) und eine niedrigere mittlere BOLD-Amplitude während kognitiver Belastung auszeichnet. Bei PTBS-Patientinnen mit Traumatisierung während der Kindheit wurden kürzlich Veränderungen dieses Netzwerks im Bereich des PCC – einem wichtigen Knotenpunkt des DMN – nachgewiesen (Blum et al., 2009). Lanius et al. (2010) berichteten kürzlich, dass bei Patienten früh nach Traumatisierung (sechs Wochen) die DMN-Stärke im perigenualen ACC und der rechten Amygdala mit der aktuellen PTBS-Symptomstärke korrelierte, wobei die Stärke in der Amygdala zusätzlich prädiktiv war für die Entwicklung von PTBS-Symptomen nach weiteren sechs Wochen.

■ Komparative Analyse funktioneller Studien zu PTBS und anderen Angsterkrankungen

Etkin et al. (2007) führten einen methodisch innovativen metaanalytischen Vergleich zu funktionellen Studien zur PTBS, zur sozialen Angststörung und zu spezifischen Phobien durch. Eingeschlossen wurden funktionelle fMRT- und PET-Studien, in denen die Prozessierung von Stimuli mit negativer Valenz (im Kontrast zu neutralen oder positiven Stimuli) analysiert wurde. Die Metaanalyse wurde quantitativ und im anatomischen Raum durchgeführt, basierend auf den Ergebniskordinaten der entsprechenden Originalarbeiten. Die Autoren machten hierbei folgende Beobachtungen:

- Mehraktivierungen bei negativen Stimuli wurden bei allen drei Erkrankungen gesehen – eine Überlappung fand sich hierbei in der Amygdala und im Inselcortex. Diese Mehraktivierungen waren am deutlichsten in der Gruppe der spezifischen Phobien zu sehen, am geringsten ausgeprägt waren sie bei der PTBS.
- Ein ähnliches anatomisches Muster wurde bei gesunden Probanden während Furchtkonditionierung (10 eingeschlossene Studien) beobachtet.

- Die Amygdalaaktivierung zeigte bei der PTBS eine simultane *Hyperaktivierung* im ventralen Teil (basolaterale Amygdala) und eine *Hypoaktivierung* im dorsalen Teil an der Grenze zum Hippocampus.
- Auch andere Deaktivierungen fanden sich ausschließlich in der PTBS-Gruppe, vor allem im vmPFC und dorsomedialen PFC [dmPFC], rACC, dACC, OFC und Putamen. Fünf von 14 Studien berichteten Korrelationen zwischen dem Ausmaß der Deaktivierung des mPFC und dem Schweregrad der PTBS.

Die Mehraktivierung von Amygdala und Insel durch Stimuli mit negativer emotionaler Valenz erscheint also als diagnoseübergreifendes Muster, das nicht spezifisch für die PTBS ist und das auch bei der normalen Furchtkonditionierung auftritt. Bemerkenswert ist, dass das Mehraktivierungsmuster von Amygdala und Insel bei der PTBS im Vergleich zu den anderen Angststörungen schwächer ausgeprägt waren. Es zeigte sich auch ein differenziertes Binnenmuster innerhalb der Amygdala: Das Hyperaktivierungsareal lag im ventralen Anteil der Amygdala im Bereich der basolateralen Kerne, die sensorische Eingangssignale erhalten und an der durch Konditionierung erlernten Furcht beteiligt sind (LeDoux, 2000). Die Hypoaktivierungsareale lagen in der dorsalen Amygdala, am ehesten im Nucleus centralis, und im anterioren Hippocampus. Der Nucleus centralis steuert autonome, endokrine und behaviorale Anteile der Stressantwort – eine reduzierte Aktivität dieses Areals könnte also mit Symptomen des autonomen Blütings oder auch des Dissoziationserlebens (Griffin, Resick & Mechanic, 1997) zusammenhängen. Störungen des anterioren Hippocampus könnten wiederum mit Störungen der HPA-Achsen-Regulation und des deklarativen Gedächtnisses in Verbindung stehen, die beide bei der PTBS auftreten können (Buckley, Blanchard & Neill, 2000; de Kloet et al., 2006).

Ein weiteres spezifisches Aktivierungsmuster der PTBS, das sich nicht bei der generalisierten Angststörung oder den Phobien zeigte, waren vor allem im mPFC beobachtbare Deaktivierungen – dieses quantitative Ergebnis deckt sich mit dem Eindruck aus den qualitativ verglichenen Studien einer Übersichtsarbeit (Liberzon & Sripada, 2008). Innerhalb des mPFC waren sowohl der vmPFC als auch der dmPFC betroffen. Für die Interpretation der Humanstudien ist wichtig, dass der vmPFC und rACC entscheidende Strukturen für die Extinktion konditionierter Furcht sind (Phelps, Delgado, Nearing & LeDoux, 2004), in Analogie zu tierexperimentellen Befunden (Milad & Quirk, 2002; Morgan, Romanski & LeDoux, 1993). Aktivierungen des rACC spielen außerdem bei der Emotionsregulation (Etkin et al., 2006) und der placeboinduzierten Anxiolyse (Petrovic et al., 2005) eine Rolle. Der dmPFC und dACC sind Regionen, die mit Konfliktdetektion (Etkin et al., 2006), bewusster Wahrnehmung von Emotionen (Lane et al., 1998) und Antizipation von Emotionen in Verbindung gebracht wurden (Kalisch et al., 2005). Da diese Areale in enger regulatorischer Verbindung mit dem vmPFC/rACC stehen und diese bei Bedarf rekrutieren, könnten Funktionsdefizite des vmPFC durch Defizite des dmPFC/dACC noch verstärkt werden (Etkin et al., 2006).

■ Bildgebung zur Klärung der funktionellen Neuroanatomie von Konditionierung, Habituation und Extinktion von Furcht

Für das Verständnis der dysfunktionellen Muster bei der PTBS sind Grundlagenstudien an Probanden hilfreich, die sich mit den Teilprozessen der Konditionierung, Habituation und Extinktion von Furchtstimuli und deren funktionellen Signaturen befassen.

Furchtkonditionierung ist ein im Tiermodell ausführlich untersuchter Prozess. Grundlegend ist, dass bei der Verarbeitung furchtauslösender Reize sowohl eine sehr schnelle, aber „unspezifische“ Prozessierung erfolgt als auch eine langsamere Prozessierung unter Einbeziehung kortikaler Areale (LeDoux, 2000). In den Konditionierungsvorgang, also der Verknüpfung eines primär neutralen Reizes mit dem Furchtstimulus, ist die Amygdala (vor allem der Nucleus centralis sowie laterale und basolaterale Kerne) involviert. Die Vorgänge während der Furchtkonditionierung beim Menschen waren Schwerpunkt einer Reihe von Bildgebungsstudien. In einer frühen PET-Studie (Morris, Ohman & Dolan, 1998), in der ein lautes, explosionsartiges Geräusch mit Bildern von offenen und maskierten (also nicht bewusst wahrnehmbaren) Gesichtern verknüpft wurde, zeigte sich während Konditionierung eine Aktivierung der Amygdala. Weiterhin aktivierten die maskierten (sublimen) Versionen des konditionierten Stimulus die rechte Amygdala, die offen gezeigten Versionen des konditionierten Stimulus dagegen die linke Amygdala. Dies wurde als experimenteller Nachweis gewertet, dass nicht nur die direkte Furchtreaktion, sondern auch Konditionierungsvorgänge ohne bewusste Wahrnehmung ablaufen können. LaBar et al. (1998) verknüpften unangenehme akustische Reize mit Bildern von Gesichtern und detektierten hierbei eine Aktivität im ACC. Auch die Amygdala wurde aktiviert, jedoch nur zu Beginn des Experiments mit offensichtlich schneller Habituation. Die Kombination aus ACC- und Amygdalaaktivierung und die schnelle Habituation der Amygdala-Reaktionen wurden auch in Folgestudien beobachtet (Buchel, Morris, Dolan & Friston, 1998; Buchel, Dolan, Armony & Friston, 1999).

Veränderungen der zeitlichen neuronalen Antwortmuster der Furchtreaktion (*fear response*) bei der PTBS in Symptomprovokationsstudien wurden bereits erwähnt. Auf diesen zeitlichen Verlauf nehmen vor allem Habituation und Extinktion Einfluss. Habituation bezieht sich auf die Beobachtung, dass die wiederholte Präsentation der Reizkombination CS/US (CS: *conditioned stimulus*, US: *unconditioned stimulus*) zu einer Abschwächung der konditionierten Antwort (*conditioned response* [CR]) führt. Extinktion bezieht sich auf die Beobachtung, dass die CR-Antwort schwächer oder vollständig gelöscht wird, wenn eine neue Stimulusverknüpfung erlernt wird, beispielsweise durch die Kombination des (vormaligen) CS mit neutralen oder positiven Reizen. Beide Vorgänge sind für einen Organismus lebenswichtig, um die Flexibilität für neue Furchtkonditionierungsvorgänge in wechselnder Umgebung zu erhalten. In einem allgemeinen Modell der PTBS, das das Trauma als zentrales Konditionierungsereignis versteht, können dementsprechend Störungen der Habituation gegenüber traumassozierten Stimuli oder Störungen der Extinktion zur Ent-

stehung und Aufrechterhaltung von Symptomen beitragen. Die Amygdala reagiert prompt auf Stimuli, die eine offene oder auch sublimale emotionale Valenz zeigen – bei wiederholter Stimulation habituiert diese Antwort jedoch schnell (Breiter et al., 1996; Whalen et al., 1998). Ähnlich schnell habituiert die Reaktion während der Konditionierung, also bei wiederholter Präsentation der CS/US-Kombination (Buchel et al., 1998; LaBar et al., 1998). Die Habituation scheint je nach Stimulusvalenz verschiedene Hirnareale differentiell zu betreffen (Wright et al., 2001): So zeigten der linke dorsolaterale PFC (dlPFC), der prämotorische Cortex und die rechte Amygdala eine Habituation in Bezug auf Gesichterbilder mit positiver und negativer emotionaler Valenz. Die Habituation war für Stimuli mit positiver Valenz im linken dlPFC stärker als in der Amygdala. Die rechte Amygdala reagierte hierbei deutlicher als die linke auf Stimuli mit (jedweder) emotionaler Valenz; die linke Amygdala reagierte dagegen deutlicher auf Stimuli mit negativer Valenz. Übertragen auf die PTBS fanden Protopopescu et al. (2005) eine gesteigerte Reaktivität der linken Amygdala auf traumaassoziierte Worte, jedoch nur im ersten von drei Durchläufen; in dieser Einzelstudie wurde daher nicht auf eine gestörte Habituation geschlossen. Phan et al. (2003) zeigten ein Habituationsverhalten des rACC für aversive gegenüber neutralen Stimuli.

Die Furchtextinktion stellt neben der Habituation ebenfalls einen Prozess dar, durch den Konditionierungsverknüpfungen wieder aufgelöst werden können. In einer wegweisenden Studie untersuchten Phelps et al. (2004) die Furchtkonditionierung, indem ein bestimmtes geometrisches Muster an einen aversiven Stimulus (unangenehmer elektrischer Reiz) gekoppelt wurde (CS+), ein anderes geometrisches Muster nicht (CS-). Nach dem Konditionierungsdurchlauf an Tag 1 folgte je ein Extinktionsdurchlauf an Tag 2 und 3. Die Antwort der rechten Amygdala an Tag 1 (im Vergleich CS+ vs. CS-) korrelierte positiv mit der konditionierten Antwort (CR) am Ende der Konditionierungssession. In der ersten Extinktionssession zeigte sich im Mittel eine Amygdaladeaktivierung, wobei eine stärkere Deaktivierung (im Vergleich CS+ vs. CS-) mit einer geringeren CR korrelierte. Die spezielle Rolle des vmPFC (speziell: des subgenualen ACC) wurde aus den Analysen zu Tag 3 (zweite Extinktionssession) deutlich: Je ausgeprägter die CR-Abnahme am Tag 2 (erste Extinktionssession) war, desto weniger deaktivierte der vmPFC am Tag 3. Der Grad der vmPFC-Deaktivierung am Tag 3 korrelierte außerdem mit der (weiteren) Abnahme der CR während der zweiten Extinktionssession. Diese Befunde sind wegen der Analogie zu Ergebnissen im Tiermodell bemerkenswert, die ebenfalls für eine Funktion der Amygdala bei der Akquisition der Konditionierung und der frühen Extinktion und eine Funktion des vmPFC für spätere Extinktionsprozesse einschließlich der Extinktionsretention sprechen. Eine Übertragung dieser Konditionierungsparadigmen auf PTBS-Kohorten oder TK scheint daher vielversprechend, um die betroffenen Teilleistungen Furchtkonditionierung, -habituation und -extinktion aufzuschlüsseln. Erwähnenswert ist weiterhin, dass bereits die Struktur des Cortex im vmPFC an Gesunden mit der Extinktionsretention korreliert (Milad et al., 2005).

Eine Verbindung zwischen hippocampalen Defiziten und der

PTBS könnte in der Rolle des Hippocampus für bestimmte Teilprozesse der Furchtextinktion, vor allem der Retention liegen. Sowohl tierexperimentelle Studien (Bouton, 2004) als auch Humanstudien (LaBar & Phelps, 2005) zeigten, dass hippocampale Defizite die Verstärkung des kontextabhängigen Extinktionslernens beeinträchtigen. Andere Beobachtungen zu hippocampalen Funktionen bei der Furchtkonditionierung lassen sich jedoch nicht ohne Weiteres integrieren: Der Hippocampus spielt bereits eine Rolle bei der kontextabhängigen Furchtkonditionierung (Rudy, Huff & Matus-Amat, 2004; Sanders, Wiltgen & Fanselow, 2003); pharmakologische Deaktivierung des Hippocampus führt zu einer Generalisierung der Furchtextinktion über verschiedene Kontexte hinweg (Corcoran & Maren, 2001); ein hippocampaler Defekt verhindert die Wiederverstärkung konditionierter Furcht (LaBar & Phelps, 2005). Es bleibt daher noch unklar, welche Rolle die hippocampale Dysfunktion bei der PTBS spielt.

■ Paradigmen mit dem Schwerpunkt „Interaktion von Kognition und Emotion“

Emotionsregulation bezieht sich auf Prozesse, durch die eine Person die Empfindung von Emotionen verstärken, abschwächen oder anderweitig modulieren kann (Gross, 1998). Ein Symptomkomplex der PTBS sind emotionale Abstumpfung, gesteigerte und länger anhaltende Angst oder andere negative Emotionen. Emotionsregulierende Vorgänge im weiteren Sinn können offensichtlich bei der PTBS unter bestimmten Bedingungen nicht mehr ausreichend aktiviert werden. Bei der Emotionsregulation wird die reine kognitive Erfassung (zum Beispiel Benennung) eines gegenwärtigen emotionalen Zustands (*cognitive appraisal*) von der zeitversetzten kognitiven Neuinterpretation oder Uminterpretation der emotionalen Bedeutung eines Stimulus (*cognitive reappraisal*) unterschieden.

Hariri, Bookheimer und Mazziotta (2000) untersuchten zwei verschiedene kognitive Zustände bei der Betrachtung emotionaler Gesichter: 1. Zuordnung von Gesichtern mit gleichartigen Emotionen zueinander (*match*-Aufgabe), 2. Benennung des Gesichtsausdrucks durch Auswahl von Textbegriffen wie „Angst“ oder „Furcht“ (*label*-Aufgabe). In der Kontrollbedingung sollten die Probanden ähnliche geometrische Objekte zuordnen. Bedingung 1 war mit einer beidseitigen Amygdaladeaktivierung verbunden, die in Bedingung 2 umso geringer ausgeprägt war, je aktiver der rechte PFC war. Ein ähnliches Muster konnte für die Wirkung bedrohlicher oder furchtauslösende Bilder aus dem IAPS (International Affective Picture System) gezeigt werden (Hariri et al., 2003): Verglichen wurde wieder die passive Exposition gegenüber den Bildern mit einer aktiven Bedingung, in der die Probanden die emotionale Valenz der Bilder auf einer Skala angeben sollten. Während der passiven Bedingung aktivierten die rechte Amygdala und der beidseitige Inselcortex; während der aktiven Bedingung wurden dmPFC und der ACC aktiviert – gleichzeitig waren die Aktivierungen des insulären Cortex und der Amygdala dann schwächer ausgeprägt, und die Bilder wirkten im subjektiven Empfinden der Probanden weniger angstausslösend

oder deprimierend. Diese Befunde rechtfertigen die Annahme einer bewusst herbeiführbaren Modulation der Amygdala/ Insel-Aktivität durch Teile des mPFC und des ACC.

Die kognitive Uminterpretation emotionaler Eindrücke (*cognitive reappraisal*) war ebenfalls Fokus funktioneller Studien: Ochsner, Bunge, Gross und Gabrieli (2002) verglichen hierfür zwei Bedingungen: 1. Selbstwahrnehmung des emotionalen Eindrucks (bei der Betrachtung vor allem aversiver Bilder), 2. Uminterpretation der Bilder, bis subjektiv ein Verschwinden des negativen Affekts erreicht war. Das Kernergebnis war die gesteigerte Rekrutierung des dlPFC und des ventralen lateralen PFC (vlPFC), des dmPFC, des linken Temporalpols, des rechten Gyrus supramarginalis und des linken occipitalen Cortex. Mit einer Abnahme des negativen Affekts korrelierte hierbei die Rekrutierung des rechten ACC und des Gyrus supramarginalis; die linke vlPFC-Aktivität war mit einer reduzierten Amygdala-Antwort verknüpft. Mit Hilfe eines ähnlichen Paradigmas auf der Basis aversiver und bedrohlicher Bilder des IAPS verglichen Phan et al. (2005) zwei Bedingungen: 1. Die Aufrechterhaltung eines einmal ausgelösten emotionalen Zustands (*maintain feeling*) und 2. der Versuch, den Eindruck positiv umzudeuten oder zu rationalisieren (*suppress feeling*). Die zweite Bedingung war mit einer vermehrten Aktivierung des dmPFC, des dorsalen ACC, des dlPFC und des lateralen OFC und vlPFC verbunden; reduziert wurde unter der zweiten Bedingung die Aktivität des linken Nucleus accumbens, des linken lateralen PFC und der linken Amygdala. Je deutlicher die Aktivierung im rechten dorsalen ACC, rechten anterioren Inselcortex und dem bilateralen dlPFC und vlPFC wurde, desto geringer fiel die subjektive negative Wertung der Bilder aus. Ähnlich wie die auf die Furchtreaktionen ausgerichteten Paradigmen scheinen grundsätzlich also *cognitive appraisal/reappraisal*-Paradigmen sehr geeignet, um eine Emotionsregulationsstörung bei der PTBS funktionell abzubilden.

■ Detektion von emotionaler Valenz, sozialer Kontextinformation und Selbstbezüglichkeit von Stimuli

Eine Wahrnehmung von Stimuli als für die eigene Person relevant ist eine komplexe Leistung, deren Störung für die PTBS von Bedeutung sein könnte. Kernsymptome der PTBS umfassen eine Veränderung des emotionalen Erlebens mit dem Grundgefühl des Bedrohtheits, Schuldgefühlen und Schwierigkeiten im interpersonellen und allgemein sozialen Kontakt. Bemerkenswert ist auch die epidemiologische Beobachtung, dass besonders interpersonelle Traumatisierungen mit einem hohen PTBS-Risiko einhergehen. Die Integrität sozialen Agierens ist überlebenswichtig und für das Individuum protektiv bezüglich der Verarbeitung psychischer und somatischer Stressfaktoren. Phan et al. (2004) verglichen Aktivierungsmuster bei der Exposition gegenüber negativen, neutralen und positiven Bildern mit zwei von den Probanden abgefragten Skalen: Zum einen mit der subjektiven Stärke des emotionalen Gehalts der Bilder (emotionale Intensität); zum anderen mit dem Grad des persönlichen Bezugs zu den Bildern (Selbstbezug). Je höher der Selbstbezug zum Stimulus war, desto mehr wurde der (d)mPFC

und Inselcortex aktiviert; je höher die emotionale Intensität war, desto mehr war die Amygdala aktiviert. Wurden beide Werte als hoch eingeschätzt, aktivierte der Nucleus accumbens. In einer fMRT-Studie, in der Probanden kurze Filmszenen gezeigt wurden, untersuchten Britton et al. (2006), inwieweit der soziale Aspekt der Szenen (Unterscheidung: sozial versus nicht sozial) und die emotionale Valenz der Szenen (Unterscheidung: positiv versus negativ) als unabhängige Dimensionen mit separaten funktionellen Netzwerken wirken. Es ergaben sich folgende Beobachtungen: Als sozial eingestufte Szenen aktivierten die Amygdala, den Gyrus temporalis superior, den Hippocampus und den PCC. Als nicht sozial eingestufte Szenen aktivierten eher den visuellen und insulären Cortex. Bestimmte Aktivierungen traten jedoch nur bei bestimmten Kombinationen der beiden Dimensionen auf (Amygdala: nicht sozial & negativ, ACC: nicht sozial & positiv oder sozial & negativ; OFC und Nucleus accumbens: sozial & positiv). Bestimmte, an den Stimulus gebundene Kontextinformationen, wie der Grad des Selbstbezugs oder ein bestimmter sozialer Kontext, können unter Umständen weiterführende Lernvorgänge einschließlich die des Extinktionslernens erst ermöglichen. Sollte also bei der PTBS die Erfassung von stimulusassoziierter Kontextinformation gestört sein, wären ungünstige Auswirkungen auf Extinktionslernen, Fehleinschätzungen des Selbstbezugs und Schwierigkeiten bei sozial komplexen Reaktionen zu erwarten.

■ PTBS und die funktionelle Neuroanatomie der Stresshormonregulation

Störungen der Stresshormonsysteme einschließlich des HPA-Systems sind bei der PTBS vielfach beschrieben (Liberzon et al., 1999a; Phan et al., 2004). Vielschichtige Auswirkungen dieser Verstärkungen auf kognitive Prozesse sind wiederum aus physiologischen Studien anzunehmen (Erickson, Drevets & Schulkinet, 2003). Weniger klar sind Regulationsvorgänge des limbischen Cortex, zum Beispiel des subgenualen ACC, der direkt auf den Hypothalamus als zentrale Regulationsstelle der HPA-Achse Einfluss nimmt. Ottowitz et al. (2004) verknüpften die Stresshormonantwort mit der Hirnaktivität während eines Stimmungsinduktionsparadigmas: Hier zeigten u. a. der linke ACC und der insuläre Cortex Korrelationen mit dem experimentell induzierten Cortisol- und ACTH-Anstieg. Bonne et al. (2003) zeigten für PTBS-Patienten einen inversen Zusammenhang zwischen der Ruheperfusion des temporo-mesialen Cortex und dem peripheren Cortisol-Spiegel. Interessanterweise zeigten sich für den ACC gegenläufige Korrelationen: Die Korrelation mit Cortisol war bei Patienten positiv, bei TK dagegen negativ.

In einer PET-Studie untersuchten Liberzon et al. (2007) PTBS-Patienten, TK und NTK durch 1. autobiographische Skripte zur Symptomprovokation und 2. unspezifische, aversive Bildstimuli. Der durch das Experiment induzierte Anstieg des adrenocorticotropen Hormons (ACTH) korrelierte hierbei bei den Patienten positiv mit der Perfusion im rACC (BA 24) und dem Inselcortex, bei TK hauptsächlich mit dem dmPFC (BA 9). Diese Areale spielen offensichtlich bei der langfristigen

Modulation der HPA-Achsen-Aktivität nach Traumaexposition eine Rolle. Der vor Provokation gemessene Cortisol-Spiegel korrelierte bei den PTBS-Patienten mit dem rCBF im subgenualen ACC und rechten Gyrus temporalis superior, bei den TK dagegen im rACC und dem rechten Gyrus temporalis superior. Bestimmte paralimbische Regionen scheinen also nicht nur die HPA-Achsen-Reaktion unter Stress zu beeinflussen – auch die Responsivität bestimmter limbischer Areale hängt vom Spiegel des zirkulierenden Cortisols ab. In der PTBS-Gruppe zeigte hierbei der subgenuale ACC eine spezifische Cortisol-Empfindlichkeit, die in der TK-Gruppe nicht nachweisbar war. Der subgenuale ACC steht im Zusammenhang mit der Generierung negativer Affektzustände, einschließlich einer pathologischen depressiven Stimmungslage. Eine Aktivierung im rechten Gyrus temporalis superior wiederum war nur in den Trauma-Gruppen (PTBS, TK), nicht bei NTK nachweisbar. Da diese Region bei der Interpretation für die höhere Sprachverarbeitung und die Interpretation sozialer Aspekte von Stimuli eine Rolle spielt (Britton et al., 2006), bringen die Autoren dieses Ergebnis indirekt in Verbindung mit sozialen Dysfunktionen bei der PTBS.

■ Hirnstrukturelle Veränderungen bei PTBS im Erwachsenenalter

Inzwischen liegen zahlreiche morphologische Studien zu erwachsenen PTBS-Patienten, TK und NTK, vor, so dass bereits metaanalytische Untersuchungen möglich sind (Karl et al., 2006). Karl et al. (2006) kommen hierbei zu folgenden Ergebnissen:

- Patienten mit PTBS zeigen ein beidseits reduziertes Hippocampusvolumen (HV) im Vergleich zu NTK.
- Im Vergleich von PTBS und TK zeigen sich ebenfalls bilaterale Reduktionen des HV – diese scheinen jedoch nur bei schwer ausgeprägter PTBS robust detektierbar.
- In Bezug auf das HV hat im PTBS/TK-Vergleich der Medikationsstatus einen signifikanten Einfluss – deutlichere HV-Reduktionen fanden sich bei unbehandelten PTBS-Patienten. Alter- und Geschlechtszusammensetzung der Samples hatten dagegen einen Einfluss auf die Ergebnisse der Vergleiche zwischen PTBS und NTK.
- Bereits die TK weisen ein beidseits reduziertes HV im Vergleich zu NTK auf bei jedoch kleiner Effektstärke.
- Strukturelle Veränderungen gehen über den Hippocampus hinaus – es fanden sich bei der PTBS auch Volumenreduktionen der bilateralen Amygdala und des ACC; die diesbezüglichen Effektgrößen waren jedoch geringer als die der HV-Effekte.

Diese Befundkonstellation lässt zwei Interpretationen zu: 1. Traumaexponierte Gruppen zeigen unabhängig von der Diagnose einer PTBS prämorbid bzw. vor der Traumaexposition bereits ein niedrigeres HV im Vergleich zu NTK, wobei die niedrigsten Volumina mit PTBS assoziiert sind. 2. Alternativ könnte die Traumaexposition selbst zu einer HV-Reduktion führen, wobei der Ausprägungsgrad mit dem PTBS-Schweregrad assoziiert ist. Die volumetrischen Unterschiede zwischen PTBS und TK könnten ein Hinweis auf die ungünstigen Langzeitfolgen einer schweren PTBS in Bezug auf die hirstrukturelle Integrität darstellen. Insbesondere die

Beobachtung, dass HV-Unterschiede zwischen diesen beiden Gruppen nur bei unbehandelter PTBS gefunden wurden, stützt die Annahme, dass sich die PTBS selbst ungünstig auf die hippocampale Integrität auswirkt. Bezüglich der Möglichkeit hirstruktureller Unterschiede vor der Traumatisierung sind epidemiologische Ergebnisse erwähnenswert, nach denen Verhaltensauffälligkeiten und Entwicklungsstörungen wie Aufmerksamkeitsdefizitsyndrome, Hyperaktivität, Lernprobleme und Enuresis bei (späteren) PTBS-Patienten bereits prämorbid häufiger vorhanden waren als bei TK (Gurvits et al., 1993). Die oben angedeutete Befundkonstellation, die Alter und Geschlecht im Vergleich zwischen PTBS und NTK, nicht jedoch im Vergleich zwischen PTBS und TK als moderierende Variablen identifizierten (Karl et al., 2006), könnte darauf hinweisen, dass prämorbid Unterschiede am ehesten zwischen TK und NTK, unabhängig vom Auftreten einer PTBS, vorliegen. In diese Richtung weist auch die Studie von Vythilingam et al. (2005): Hier fanden die Autoren ein niedrigeres HV, sowohl bei traumatisierten Veteranen mit und ohne PTBS als auch bei nicht traumatisierten Reservisten (nichtzivilen NTK) im Vergleich zu (zivilen) NTK. Die drei militärischen Gruppen zeigten vergleichbare Häufigkeitsverteilungen für Alkoholkonsum, Traumatisierung im frühen Kindesalter und Depressionen in der Vorgeschichte, die sich von der Gruppe der zivilen NTK absetzten. Auch Koenen et al. (2002) stellten für Probanden mit familiärer Häufung von Depression, dissozialem Verhalten und Substanzmissbrauch ein erhöhtes Risiko für eine Traumaexposition fest.

An der Entstehung einer HV-Reduktion sind sicherlich mehrere Faktoren beteiligt. Auf der Basis einer Interaktion zwischen einer genetischen Prädisposition und der Exposition gegenüber einem Trauma scheinen vor allem langfristig Vorgänge angestoßen zu werden, die sich erst Jahre später auf hirstruktureller Ebene zeigen. Weitere Traumatisierungen, allgemeine Stressexposition einschließlich langfristiger neuroendokriner Veränderungen kommen begünstigend hinzu. Insbesondere Störungen der HPA-Achse führen zu Umstellungen in vielen physiologischen Systemen, u. a. zu vermehrter Entzündungsaktivität durch die Einflussnahme auf das Immunsystem (McEwen & Stellar, 1993). Chronische Stressexposition und chronische Entzündungen stehen u. a. mit einer Reduktion von neuronalen Wachstumsfaktoren (z. B. *brain-derived neurotrophic factor*, BDNF) in Zusammenhang. Dieser Verlust wiederum kann sich auf trophische Prozesse der Neurone und Gliazellen auswirken. Auf der radiologischen Ebene bestehen in der Tat Querassoziationen zwischen dem HV und neurovaskulären Schädigungsmarkern (z. B. Läsionen der weißen Substanz) (Canive et al., 1997), dem Volumen der weißen Substanz (Villarreal et al., 2002), Parametern des Immunsystems (Rohleder, Joksimovic, Wolf & Kirschbaum, 2004) und kardiovaskulären Parametern (Buckley & Kaloupek, 2001).

■ Hirnstrukturelle Veränderungen bei PTBS im Kindesalter

Die PTBS ist eine sehr häufige und schwere Störung nach Misshandlung im Kindesalter (Molnar, Buka & Kessler,

2001). Eine Verbindung zwischen einer schweren emotionalen Traumatisierung im frühen Lebensalter und späteren Auffälligkeiten wie Panikstörung (Friedman et al., 2002), Suizidalität (Fergusson, Woodward & Horwood, 2000), HPA-Achsen-Regulationsstörungen (Carpenter et al., 2004) und Veränderungen der Hirnmorphologie (beispielsweise des ACC; Cohen et al., 2006) sind gut belegt. Besonders tierexperimentelle Studien lassen wenig Zweifel daran, dass eine Stressexposition im frühen Lebensalter die Reaktivität des Stresssystems und die Hirnentwicklung extrem ungünstig beeinflusst (Heim, Owens, Plotsky & Nemeroff, 1997; Kaufman, Plotsky, Nemeroff & Charney, 2000). Präklinische Tiermodellstudien zu früher Traumatisierung untersuchten meist die Langzeitfolgen im Erwachsenenalter der Tiere und tragen daher nur indirekt zum Verständnis der kindlichen PTBS bei. Es existieren lediglich einzelne MRT-Studien zu Primaten mit früher Traumatisierung und Bildgebung vor der Pubertät: Eine Studie von Sanchez et al. (1998) konnte keine hippocampale Atrophie, jedoch eine Volumenreduktion des Corpus callosum feststellen. Aus einer Zusammenfassung von über 13 MRT-Studien zur kindlichen PTBS (Jackowski et al., 2009) ergibt sich folgendes Bild:

- **Hippocampus:** Anders als bei der PTBS im Erwachsenenalter zeigten drei Studien zur kindlichen PTBS keine Unterschiede des HV (De Bellis et al., 1999, 2001, 2002b). Eine Studie berichtete größere Volumina der weißen Substanz des Hippocampus (Tupler & De Bellis, 2006). Eine Abnahme des HV über 12-18 Monate wurde in einer longitudinalen Studie an 15 traumatisierten Kindern beobachtet (Carrion et al., 2001). Die technische Schwierigkeit, Abweichungen von der normalen Entwicklung ohne Differenzierung von Subregionen des Hippocampus überhaupt zu detektieren, wird in der Studie von Gogtay et al. (2006) zur normalen Hippocampusentwicklung deutlich: während zwischen dem 4. und dem 25. Lebensjahr das Volumen im vorderen Teil des Hippocampus abnahm, nahm es im hinteren Teil zu – das gesamte HV blieb jedoch weitgehend unverändert.
- **Corpus callosum (CC):** Das CC ist ein kompaktes System aus Kommissurenbahnen, die beide Hemisphären verbinden und die MR-volumetrisch reliabel erfasst werden können. Zwei Studien zeigten eine Volumenreduktion des CC im posterioren und mittleren Abschnitt (De Bellis et al., 1999, 2002b). Volumenreduktionen des CC bei kindlicher PTBS im Vergleich zu traumatisierten und nicht traumatisierten Kontrollen bestätigten sich auch metaanalytisch (Karl et al., 2006). Am deutlichsten sind Strukturänderungen des CC bei schweren, chronischen Formen der kindlichen PTBS, dann auch im Verbund mit einer Volumenreduktion der gesamten weißen Substanz (Villarreal et al., 2002).
- **Cerebellum, Hypophyse und Gyrus temporalis superior:** Ein reduziertes Kleinhirnvolumen wurde für kindliche PTBS-Patienten im Vergleich zu NTK berichtet (De Bellis et al., 2000). Ergebnisse von Hypophysenvolumenmessungen scheinen altersabhängig: Während keine Volumenunterschiede bei 61 chronischen kindlichen und adoleszenten PTBS-Patienten mit Misshandlung im Kindesalter gefunden wurden, wurden bei PTBS-Patienten mit Misshandlung in oder nach der Pubertät Volumenzunahmen beobachtet (De

Bellis & Keshavan, 2003). Volumenzunahmen wurden auch für den Cortex des Gyrus temporalis superior beschrieben (De Bellis et al., 2002a), hierbei kombiniert mit einer Volumenreduktion der darunterliegenden weißen Substanz. Der Gyrus temporalis superior spielt eine zentrale Rolle bei der Sprachverarbeitung und für Aspekte der sozialen Kognition; die Region ist eng verknüpft mit temporalen limbischen Arealen einschließlich des Hippocampus, der Amygdala, des entorhinalen Cortex, des Thalamus sowie präfrontaler und parietaler Assoziationsareale.

- **Gesamthirn- und intrakranielles Volumen, Lobärvolumen und Liquorraumvolumen:** Bei Kindern und Jugendlichen mit PTBS wurde ein bis zu 6% reduziertes Gesamthirnvolumen und Schädelvolumen festgestellt (Carrion, Weems & Reiss, 2007; De Bellis et al., 1999, 2002b). Kinder mit Misshandlung in der Vorgeschichte zeigten ein reduziertes Volumen des Frontallappens (Carrion et al., 2001), des PFC und der (gesamten) weißen Substanz (De Bellis et al., 2002b) sowie eine Volumenzunahme der Seitenventrikel und der präfrontalen Liquorräume (De Bellis et al., 1999, 2002b).

Die Strukturveränderungen des CC werden überwiegend als Atrophie oder Abweichung von der normalen Hirnentwicklung interpretiert – alternativ könnten diese jedoch auch vorbestehen und die Entwicklung einer PTBS (oder das Risiko einer Traumaexposition) begünstigen. Volumenreduktionen der weißen Substanz sind sowohl vom Axonvolumen als auch vom Myelinisierungsgrad abhängig, so dass wahrscheinlich Myelinisierungsstörungen eine Rolle spielen: Das CC myelinisiert etwa zwischen dem 6. Lebensmonat und dem 3. Lebensjahr, wobei sich dieser Prozess bis zum 30. Lebensjahr fortsetzen kann (Giedd et al., 1996; Keshavan et al., 2002; Pujol et al., 1993). Die Myelinisierung schreitet von anterior nach posterior fort – für verschiedene Teilabschnitte des CC werden daher spezifische Vulnerabilitätsphasen angenommen. Volumenreduktionen des posterioren CC fanden sich auch bei stationär-psychiatrisch behandelten Kindern mit Misshandlung in der Vorgeschichte (Teicher et al., 2004) im Vergleich zu kindlichen psychiatrischen Patienten ohne Misshandlung und im Vergleich zu gesunden Kindern.

Die Befunde zu globalen Hirn- und Liquorraumvolumenveränderungen bei kindlicher PTBS führen zur Frage, ob diese auch bei PTBS im Erwachsenenalter nachweisbar sind: In zwei Studien wurden keine Reduktionen des gesamten Hirnvolumens oder des intrakraniellen Volumens gefunden (Villarreal et al., 2002). In der gleichen Studie zeigte sich jedoch eine Verschiebung zwischen der weißen Substanz (reduziert) und dem Liquorraumvolumen (erhöht). Nur longitudinale Untersuchungen zur kindlichen PTBS können abschließend darüber Aufschluss geben, welche der früh beobachteten Veränderungen persistieren.

■ Ergebnisse der Protonen-MR-Spektroskopie zur PTBS

Durch die ^1H -MRS können bestimmte hochkonzentrierte Hirnmetabolite regionalspezifisch quantifiziert werden. Zu diesen Metaboliten zählt u. a. N-Azetylaspartat (NAA), einer

der häufigsten klinisch untersuchten ^1H -MRS-Marker, der überwiegend in ausgereiften Neuronen und deren Fortsätzen lokalisiert ist, jedoch nicht in Gliazellen. Er erfasst einerseits die neuroaxonale Dichte einer Hirnregion, andererseits die funktionelle Integrität der Neuronen (De Stefano, Matthews & Arnold, 1995). Die Metaanalyse von Karl et al. (2010) zu 18 ^1H -MRS-Studien ergab, dass PTBS-Patienten gegenüber TK und NTK links hippocampal eine NAA-Reduktion aufweisen. Im rechten Hippocampus waren NAA-Reduktionen nur im Vergleich zu TK, nicht aber zu NTK signifikant. NAA war bei der PTBS im Vergleich zu NTK außerdem im ACC reduziert.

Auch cholinhaltige Metabolite (Cho) waren metaanalytisch auswertbar: Dieser ^1H -MRS-Marker erfasst überwiegend Glycerophosphocholin und Phosphocholin – Bausteine des Membran-Phospholipid-Metabolismus der Zellen. Eine Erhöhung von Cho wird bei erhöhtem Membranumsatz (durch Abbau oder Aufbau) beobachtet, jedoch auch unter Bedingungen einer Gliazellvermehrung (Gliose). Insgesamt kann er zum einen als Membran-Turnover-Marker, unter bestimmten Bedingungen auch als Zelldichtemarker interpretiert werden. Cho ist in der weißen Substanz höher konzentriert als in der grauen Substanz, so dass auch Verschiebungen dieses Strukturverhältnisses zu Änderungen führen können. Metaanalytisch zeigte sich für Cho (referenziert auf Creatin) hippocampal links eine Zunahme bei PTBS im Vergleich zu NTK – auch für den ACC zeigte sich eine Cho-Erhöhung. Im Verbund mit den NAA-Reduktionen könnte die Cho-Erhöhung u. U. für eine Verschiebung des Verhältnisses zwischen Cortex und weißer Substanz sprechen. Diese Frage kann nur durch eine genaue Separation der Volumenanteile von grauer und weißer Substanz im Bereich der ^1H -MRS-Messung geklärt werden – eine solche Separation ist bisher jedoch noch nicht methodischer Standard. Die erwähnte Beobachtung, dass eine NAA-Reduktionen nur im Vergleich zwischen PTBS-Patienten und TK, nicht aber im Vergleich zu NTK beobachtet wurde, ist zunächst nicht intuitiv. Möglicherweise bestehen vor dem Trauma bereits NAA-Unterschiede, die dann mit Resilienz bzw. Vulnerabilität assoziiert sind – so würde sich erklären, warum die NTK-Gruppe, in der sowohl vulnerable und resiliente Personen enthalten sind, eine mittlere Position zwischen PTBS und TK einnimmt.

■ Überblicksmäßige Wertung hirmorphologischer Veränderungen bei PTBS

Bemerkenswert ist, dass das Alter bei Traumatisierung (z. B. Traumatisierung im Kindesalter durch Missbrauch, Traumatisierung im Erwachsenenalter durch kriegsassozierte Gewalt) statistisch kaum einen modulierenden Einfluss auf die HV-Reduktion bei erwachsenen PTBS-Patienten hat (Karl et al., 2006). Diese Beobachtung deckt sich mit der Befundlage aus Studien zur PTBS im Kindes- und Jugendalter (siehe Jackowski et al., 2009), bei denen eine HV-Reduktion eher nicht nachgewiesen werden kann, und mit negativen Befunden aus longitudinalen Studien nach PTBS (Bonne et al., 2001; De Bellis et al., 2001).

Ergebnisse zu HV-Reduktionen bei traumaexponierten Personen ohne PTBS verwiesen auf eine indirekte, möglicherweise unterschätzte Einflussnahme der prämorbid (bzw. prätraumatischen) Hirnstruktur auf das Risiko, ein Trauma zu erleiden, also einer Gruppe mit erhöhtem Traumarisiko anzugehören. Die Zwillingstudie von Gilbertson et al. (2002), in der nur einer der beiden Zwillinge ein Trauma erlitten hatte, zeigte wiederum deutlich, dass vor allem das Risiko, nach dem Trauma eine PTBS zu entwickeln, vom HV abhängt. Die PTBS-Schwere korrelierte hier invers mit dem HV des betroffenen Zwilling und dem nicht traumatisierten Zwilling – es fand sich jedoch kein Unterschied zwischen dem traumaexponierten und dem nicht exponierten Zwilling.

Andererseits belegen (a) die Effekte einer medikamentösen Behandlung und (b) die Abhängigkeit der HV-Befunde vom Schweregrad der PTBS, dass sich im Verlauf der PTBS hirnstrukturelle Veränderungen entwickeln können. Einzelbefunde zu Auswirkungen der prämorbid Hirnstruktur (Gilbertson et al., 2002), der Schwere des Traumas (Bremner et al., 1997; Gurvits et al., 1996; Winter & Irle, 2004) und die Auswirkungen wiederholter Traumata sowie chronischen Stresses nach dem kumulativen Modell des *allostatic load* (McEwen & Stellar, 1993) liegen teilweise vor, erfordern aber noch Ergänzungen und Replikation. Insbesondere die Kumulation von Traumata und chronischem Stress sind bekannte Risikofaktoren für die Entwicklung einer PTBS (Neuner et al., 2004) und sollten als Begleitfaktoren in klinischen Studien miterfasst werden.

Korrelationen zwischen HV-Veränderungen und PTBS-Symptomen sind inkonsistent: Einerseits wurden positive Korrelationen zwischen HV und der PTBS-Schwere festgestellt (Bremner et al., 2003; Gilbertson et al., 2002; Gurvits et al., 1996; Winter & Irle, 2004), denen jedoch nichtsignifikante Ergebnisse gegenüberstehen (Bonne et al., 2001; Bremner et al., 1995). Ebenso wurden Korrelationen zwischen HV und Rück Erinnerungen in zwei Studien berichtet (Lindauer et al., 2004; Villarreal et al., 2002), in einer dritten Studie jedoch nicht repliziert (Nakano et al., 2002). Dissoziationssymptome korrelierten mit dem linksseitigen HV (Bremner et al., 2003; Stein et al., 1997). Wegen der wichtigen Funktion des Hippocampus für Gedächtnisfunktionen liegt es nahe, Korrelationen zwischen dem HV und Gedächtniseinbußen bei PTBS zu erwarten: Von acht Studien konnte ein solcher Zusammenhang nur in zwei Studien festgestellt werden (Bremner et al., 1995; Gurvits et al., 1996). Kein Zusammenhang wurde bisher zwischen HV und Vermeidungsverhalten, Hypervigilanz oder Zeichen der emotionalen Abstumpfung berichtet – diese negativen Befunde bestätigen, dass weitgreifendere Funktionsstörungen vorliegen, die mit einer fokalen Hippocampuspathologie nicht hinreichend erklärt werden können. Veränderungen des Amygdalavolumens bei der PTBS sind trotz der angenommenen zentralen Rolle für die Furchtkonditionierung und u. a. wegen methodischer Schwierigkeiten der regionalen Amygdalavolumetrie noch nicht ganz klar. Eine Metaanalyse von Volumenveränderungen der Amygdala bei depressiven Patienten ergab beispielsweise, dass der Untersuchungszeitpunkt in Relation zum Erkrankungsbeginn sowie der Medikationsstatus einen Einfluss haben: Ein reduziertes Volumen wurde nur bei unbehandelten Fällen mit frühem

Beginn festgestellt; dagegen zeigten behandelte Patienten eine Volumenzunahme (Hamilton, Siemer & Gotlib, 2008).

Fallzahlbedingt wurde bisher nur Regionalvolumetrie-Studien metaanalytisch ausgewertet. Die regionale Spezifität solcher Untersuchungen ist jedoch gering, da meist nur wenige Vergleichsareale untersucht werden und ein Bias hin zu Hippocampusanalysen besteht. Die morphologischen Auffälligkeiten im Hippocampus und weiteren metaanalytisch validierten Veränderungen im ACC, PFC, Corpus callosum, dem Nucleus caudatus und Cavum septum pellucidum (Karl et al., 2006) verweisen, ähnlich wie die funktionelle Bildgebung, auf ein Netzwerk von Regionen, das in die Pathogenese involviert ist. Erwähnenswert sind daher auch Befunde aus Parzellierungsstudien und voxelbasierten Analysen, die Cortexdefizite spezifisch im rostralen ACC (Corbo et al., 2005; Rauch et al., 2003), dorsalen ACC (Yamasue et al., 2003) und subgenualen ACC (Rauch et al., 2003) zeigten. Voxelbasierte Verfahren sind auch sinnvoll, um die Frage der Diagnosespezifität morphologischer Veränderungen zu klären: So sind z. B. HV-Veränderungen nicht spezifisch für die PTBS, sondern auch ein metaanalytischer Befund bei rezidivierender depressiver Störung (Campbell et al., 2004; Lange and Irle, 2004; Sheline, Gado & Price, 1998; Videbeck & Ravnkilde, 2004) und anderen psychiatrischen Erkrankungen. Die Interpretation solcher diagnoseübergreifenden Veränderungen ist noch nicht ganz verstanden: Zum einen können diagnoseunabhängige und -übergreifende klinische Symptome (wie beispielsweise kognitive Beeinträchtigungen) in solchen Veränderungen grundgelegt sein, zum anderen könnte die Ähnlichkeit solcher morphologischen Auffälligkeiten darauf hinweisen, dass diese eher ein unspezifisches Prädispositionsmuster darstellen, das in Interaktion mit anderen Faktoren zu verschiedenen stressbedingten Erkrankungen führen kann.

■ Läsionsstudien zur PTBS: Implikationen für die Rolle der Amygdala und mPFC

Hirnläsionsstudien befassen sich im weiteren Sinn mit Assoziationen zwischen Läsionslokalisation und neurologischen oder psychiatrischen Symptomen. 2008 lieferte eine Läsionsstudie zur PTBS ein wichtiges Ergebnis in Bezug auf die Rolle der Amygdala und des mPFC. Die Studie basiert auf einer großen Fallsammlung aus der *Vietnam Head Injury Study*. Kurz zusammengefasst wurden kraniale CT-Aufnahmen von 193 Kriegsveteranen mit Hirnläsionen und 52 Veteranen mit Traumaexposition ohne Hirnverletzung analysiert (Koenigs et al., 2008). Unterteilt wurden beide Gruppen in Subgruppen mit PTBS (bezogen auf die Lebenszeit) und ohne PTBS. Die zentrale Hypothese, die die Autoren prüften, bezieht sich auf das Modell einer übermäßigen Furchtreaktion, vermittelt durch die Amygdala bei gleichzeitig unzureichender Inhibition der Amygdala durch den vmPFC. Beim Zutreffen dieses Modells würden Schädigungen der Amygdala zu einer niedrigeren PTBS-Inzidenz führen, Schädigungen des vmPFC dagegen zu einer erhöhten. Die Prävalenz bei Probanden ohne jede Hirnläsion betrug 48%, bei Probanden mit Hirnläsionen außerhalb der Amygdala und des vmPFC 40%. Beide Werte entsprechen in

etwa der Größenordnung für Vietnamveteranen mit starker Gefechtsexposition. Von den Probanden mit einer Amygdalaläsion entwickelte keiner eine PTBS. Durch Nachanalysen schlossen die Autoren aus, dass diesem Zusammenhang eventuell größere Läsionen des gesamten Temporallappens zugrunde liegen könnten – dies war jedoch nicht der Fall. Probanden mit reiner vmPFC-Schädigung hatten, entgegen der Modellvorstellung keine erhöhte PTBS-Inzidenz, sondern eine auf 18% erniedrigte. Diese Ergebnisse bestätigen deutlich, dass der Zusammenhang zwischen vmPFC und Amygdala durch das Konzept einer Top-down-Inhibition nicht ausreichend erfasst wird.

■ Ausblick: „Störung der Stimuluskontextualisierung“ – ein neues funktionell-anatomisches Modell der PTBS

Den oben vorgestellten untersuchten (physiologischen) Teilprozessen Furchtkonditionierung, -habituation und -extinktion, kognitive Modulation von emotionalen Zuständen, dem Erkennen sozialer Aspekte und solcher des Selbstbezugs von Stimuli und der kortikalen Regulation der HPA-Achse ist gemeinsam, dass sie auf Funktionen des mPFC und des angrenzenden ACC basieren. Ein allgemeineres Modell, das diese gemeinsame funktionelle Ebene der angesprochenen Teilfunktionen sinnvoll integriert, wird mit dem Begriff „Kontextualisierung“ zusammengefasst (Liberzon & Sripada, 2008): Unter allgemeiner neurobiologischer Betrachtung investiert ein Organismus einen erheblichen Aufwand, um bei Reaktionen auf einen Stimulus den aktuellen Kontext ausreichend zu berücksichtigen, um situationsangemessen zu reagieren. Diese Kontextualisierung erfordert, dass externe Informationen aus der Umgebung und interne physiologische Informationen des Organismus mit in den Entscheidungsprozess und schließlich die Reaktion einbezogen werden. Funktionell-neuroanatomisch betrachtet muss diese Kontextinformation zum einen detektiert werden, mit anderen Kontextinformationen gleichzeitig verfügbar gehalten werden und schließlich bei der Reaktion auf den Stimulus mit in den Entscheidungsprozess integriert werden. Liberzon und Sripada (2008) entwerfen drei Hauptkategorien an Kontextinformation, die durch verschiedene Areale des mPFC, in einer Art topischer Gliederung, repräsentiert werden: 1. Kognitiver Kontext: Dieser Kontext wird hergestellt, wenn eine Verbindung des Stimulus zu Gedächtnisinhalten oder übergeordneten strategischen Zielen besteht. Abgebildet sind diese Funktionen vor allem im dmPFC, aber auch dem dlPFC (s. Studien zu kognitiver Kontrolle). 2. Sozialer Kontext: Dieser wird je nach Stärke des Selbstbezugs und des sozialen Kontexts eines Stimulus hergestellt. Teile des vmPFC und andere Abschnitte des mPFC reagieren besonders empfindlich auf diese Art der Kontextinformation. 3. Physiologischer (interner) Kontext: Diese interozeptiven Leistungen beziehen die Erfassung zahlreicher vegetativer Zustandsvariablen des Organismus selbst ein – beispielsweise der Vigilanz, des allgemeinen Status des Stresshormonsystems, aktueller physiologischer (vegetativer) Größen und vorhandener Energieressourcen. Für diese funktionelle Leistung werden vor allem der OFC und rACC beansprucht (Craig, 2004).

Aus diesen Überlegungen kann geschlossen werden, dass die bei der PTBS im vmPFC/ACC beobachteten Funktionsabweichungen ein Indiz für eine umfassendere Störung der Stimuluskontextualisierung darstellen. Liberzon und Sripada (2008) führen aus, wie dies auch komplexere Symptome der PTBS erklären kann:

- **Rückerinnerungen/Flashbacks:** Diese können infolge einer falschen oder fehlenden (neuen) Kontextualisierung entstehen: Einzelne mit dem Trauma assoziierte Stimuli werden dann nicht im gegenwärtigen, neuen (sicheren) Kontext erlebt, sondern in einer Weise, die dem ursprünglichen Traumakontext entspricht.
- **Emotionale Abstumpfung:** Bei der gestörten Integration von Kontextinformation kann auch das emotionale Erleben nicht mehr an neue Umgebungsumstände angepasst werden, was als Verlust der emotionalen Schwingungsfähigkeit in Erscheinung tritt.
- **Emotionsregulation:** Dysfunktionen des vmPFC können dazu beitragen, dass das Erleben von Sicherheit nicht ausreichend kognitiv verstärkt werden kann.
- **Vermeidungsverhalten, kognitive Einengung auf negative Inhalte und körperliche Angstreaktionen:** Die Entstehung solcher Symptome könnte durch eine gestörte physiologische (interne) Kontextualisierung gebahnt werden.
- **Gestörte soziale Interaktion:** Eine Überbewertung des Selbstbezugs oder des sozialen Kontexts eines Stimulus könnte zu übertriebenem subjektivem Bedrohungserleben und zu sozial unangemessenen Reaktionen führen.

Zusammengefasst scheint eine Störung der Stimuluskontextualisierung bei der PTBS ein umfassendes und durch Bildgebungsergebnisse bestätigtes Modell, das bisher nicht hinreichend erklärte Symptome der PTBS näher an prüfbare Hypothesen rückt. Erste konkrete Ergebnisse an Patienten wurden kürzlich vorgestellt (Rougemont-Buckling et al., 2010). In dieser Studie wurde an PTBS-Patienten und TK folgendes mehrstufige Paradigma angewendet:

Tag 1: Furchtkonditionierung innerhalb eines visuellen Kontextes A, gefolgt von Extinktionslernen in einem *anderen* visuellen Kontext B;

Tag 2: Abruf des Extinktionsgedächtnisses. Die PTBS-Patienten zeigten im Kontext A während der späten Konditionierungsphase eine Überaktivierung des dACC. Während der frühen Extinktionsphase, in der Kontext B noch nicht vollständig als „sicher“ empfunden wird, zeigten die Patienten weiterhin eine dACC-Überaktivierung. In der späten Extinktionsphase fand sich eine Minderaktivierung des vmPFC. Am Tag 2 zeigten die Patienten beide Muster: eine dACC-Hyperaktivierung und eine vmPFC-Hypoaktivierung. Diese methodisch aufwändige Studie zeigte erstmals, dass bei der PTBS die Prozessierung von Kontextinformation, die indirekt „Sicherheit/Unsicherheit“ vermittelt, gestört ist.

Neue Ansätze zur Aufklärung der Kausalmechanismen der PTBS ergeben sich aus der Verknüpfung mit der Schlaforschung: Schwere Schlafstörungen und Alpträume sind ein Kennzeichen der PTBS, die lange als Symptom ohne Kausalbezug zur Erkrankung gewertet wurden – jedoch bestehen auch Zusammenhänge zwischen vorbestehenden Schlafstörungen und dem Risiko, nach Traumatisierung eine PTBS zu entwickeln (Spoormaker & Montgomery, 2008). Charakteristisch

für die PTBS sind Störungen des REM-Schlafes, der nach neueren Studien eine wichtige Rolle für die Verstärkung der Furchtextinktion spielt. Eine aktuelle Arbeit (Spoormaker et al., 2010) zeigt, dass eine Subgruppe von Probanden tagsüber eine hohe Störungsempfindlichkeit für REM-Schlaf zeigte; diese Störungsempfindlichkeit wiederum war assoziiert mit einer schwächeren Habituation während der Furchtkonditionierung, jedoch auch einer geringeren vmPFC-Aktivierung während des Abrufs der Extinktion. Neueste Ergebnisse der Arbeitsgruppe Neuroimaging am Max-Planck-Institut für Psychiatrie zeigen, dass in der Tat eine Reduktion des REM-Schlafes zu einer Störung der Furchtextinktion beiträgt. Diese Ergebnisse können zum einen zu neuen Methoden der PTBS-Risikoprädiktion ausgebaut werden, zum anderen verweisen sie auf neue therapeutische Ansatzmöglichkeiten in Form einer frühen, ggf. pharmakologischen Protektion des REM-Schlafes nach Traumatisierung.

■ Literatur

- Armony, J.L., Corbo, V., Clement, M.H. & Brunet, A. (2005). Amygdala response in patients with acute PTSD to masked and unmasked emotional facial expressions. *American Journal of Psychiatry*, 162, 1961-1963.
- Bloom, R.L., Williamson, P.C., Osuch, E.A., Frewen, P.A., Stevens, T.K., Boksman, K., Neufeld, R.W., Theberge, J. & Lanius, R.A. (2009). Alterations in default network connectivity in posttraumatic stress disorder related to early-life trauma. *Journal of Psychiatry and Neuroscience*, 34, 187-194.
- Bonne, O., Brandes, D., Gilboa, A., Gomori, J.M., Shenton, M.E., Pitman, R.K. & Shalev, A.Y. (2001). Longitudinal MRI study of hippocampal volume in trauma survivors with PTSD. *American Journal of Psychiatry*, 158, 1248-1251.
- Bonne, O., Gilboa, A., Louzoun, Y., Brandes, D., Yona, I., Lester, H., Barkai, G., Freedman, N., Chisin, R. & Shalev, A.Y. (2003). Resting regional cerebral perfusion in recent posttraumatic stress disorder. *Biological Psychiatry*, 54, 1077-1086.
- Bouton, M.E. (2004). Context and behavioral processes in extinction. *Learning and Memory*, 11, 485-494.
- Breiter, H.C., Etcoff, N.L., Whalen, P.J., Kennedy, W.A., Rauch, S.L., Buckner, R.L., Strauss, M.M., Hyman, S.E. & Rosen, B.R. (1996). Response and habituation of the human amygdala during visual processing of facial expression. *Neuron*, 17, 875-887.
- Bremner, J.D., Narayan, M., Staib, L.H., Southwick, S.M., McGlashan, T. & Charney, D.S. (1999a). Neural correlates of memories of childhood sexual abuse in women with and without posttraumatic stress disorder. *American Journal of Psychiatry*, 156, 1787-1795.
- Bremner, J.D., Randall, P., Scott, T.M., Bronen, R.A., Seibyl, J.P., Southwick, S.M., Delaney, R.C., McCarthy, G., Charney, D.S. & Innis, R.B. (1995). MRI-based measurement of hippocampal volume in patients with combat-related posttraumatic stress disorder. *American Journal of Psychiatry*, 152, 973-981.
- Bremner, J.D., Randall, P., Vermetten, E., Staib, L., Bronen, R.A., Mazure, C., Capelli, S., McCarthy, G., Innis, R.B. & Charney, D.S. (1997). Magnetic resonance imaging-based measurement of hippocampal volume in posttraumatic stress disorder related to childhood physical and sexual abuse--a preliminary report. *Biological Psychiatry*, 41, 23-32.

- Bremner, J.D., Staib, L.H., Kaloupek, D., Southwick, S.M., Soufer, R. & Charney, D.S. (1999b). Neural correlates of exposure to traumatic pictures and sound in Vietnam combat veterans with and without posttraumatic stress disorder: a positron emission tomography study. *Biological Psychiatry*, 45, 806-816.
- Bremner, J.D., Vermetten, E., Vythilingam, M., Afzal, N., Schmahl, C., Elzinga, B. & Charney, D.S. (2004). Neural correlates of the classic color and emotional stroop in women with abuse-related posttraumatic stress disorder. *Biological Psychiatry*, 55, 612-620.
- Bremner, J.D., Vythilingam, M., Vermetten, E., Southwick, S.M., McGlashan, T., Staib, L.H., Soufer, R. & Charney, D.S. (2003). Neural correlates of declarative memory for emotionally valenced words in women with posttraumatic stress disorder related to early childhood sexual abuse. *Biological Psychiatry*, 53, 879-889.
- Britton, J.C., Phan, K.L., Taylor, S.F., Welsh, R.C., Berridge, K.C. & Liberzon, I. (2006). Neural correlates of social and nonsocial emotions: An fMRI study. *Neuroimage*, 31, 397-409.
- Buchel, C., Dolan, R.J., Armony, L. & Friston, K.J. (1999). Amygdala-hippocampal involvement in human aversive trace conditioning revealed through event-related functional magnetic resonance imaging. *Journal of Neuroscience*, 19, 10869-10876.
- Buchel, C., Morris, J., Dolan, R.J. & Friston, K.J. (1998). Brain systems mediating aversive conditioning: an event-related fMRI study. *Neuron*, 20, 947-957.
- Buckley, T.C., Blanchard, E.B. & Neill, W.T. (2000). Information processing and PTSD: a review of the empirical literature. *Clinical Psychology Review*, 20, 1041-1065.
- Buckley, T.C. & Kaloupek, D.G. (2001). A meta-analytic examination of basal cardiovascular activity in posttraumatic stress disorder. *Psychosomatic Medicine*, 63, 585-594.
- Bush, G., Luu, P. & Posner, M.I. (2000). Cognitive and emotional influences in anterior cingulate cortex. *Trends in Cognitive Sciences*, 4, 215-222.
- Campbell, S., Marriott, M., Nahmias, C. & MacQueen, G.M. (2004). Lower hippocampal volume in patients suffering from depression: a meta-analysis. *American Journal of Psychiatry*, 161, 598-607.
- Canive, J.M., Lewine, J.D., Orrison, W.W., Jr., Edgar, C.J., Provencal, S.L., Davis, J.T., Paulson, K., Graeber, D., Roberts, B., Escalona, P.R. & Calais, L. (1997). MRI reveals gross structural abnormalities in PTSD. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 821, 512-515.
- Carpenter, L.L., Tyrka, A.R., McDougle, C.J., Malison, R.T., Owens, M.J., Nemeroff, C.B. & Price, L.H. (2004). Cerebrospinal fluid corticotropin-releasing factor and perceived early-life stress in depressed patients and healthy control subjects. *Neuropsychopharmacology*, 29, 777-784.
- Carrion, V.G., Weems, C.F., Eliez, S., Patwardhan, A., Brown, W., Ray, R.D. & Reiss, A.L. (2001). Attenuation of frontal asymmetry in pediatric posttraumatic stress disorder. *Biol. Psychiatry*, 50, 943-951.
- Carrion, V.G., Weems, C.F. & Reiss, A.L. (2007). Stress predicts brain changes in children: a pilot longitudinal study on youth stress, posttraumatic stress disorder, and the hippocampus. *Pediatrics*, 119, 509-516.
- Cohen, R.A., Grieve, S., Hoth, K.F., Paul, R.H., Sweet, L., Tate, D., Gunstad, J., Stroud, L., McCaffery, J., Hitsman, B., Niaura, R., Clark, C.R., McFarlane, A., Bryant, R., Gordon, E. & Williams, L.M. (2006). Early life stress and morphometry of the adult anterior cingulate cortex and caudate nuclei. *Biological Psychiatry*, 59, 975-982.
- Corbo, V., Clement, M.H., Armony, J.L., Pruessner, J.C. & Brunet, A. (2005). Size versus shape differences: contrasting voxel-based and volumetric analyses of the anterior cingulate cortex in individuals with acute posttraumatic stress disorder. *Biological Psychiatry*, 58, 119-124.
- Corcoran, K.A. & Maren, S. (2001). Hippocampal inactivation disrupts contextual retrieval of fear memory after extinction. *Journal of Neuroscience*, 21, 1720-1726.
- Craig, A.D. (2004). Human feelings: why are some more aware than others? *Trends in Cognitive Sciences*, 8, 239-241.
- Davis, M. & Whalen, P.J. (2001). The amygdala: vigilance and emotion. *Molecular Psychiatry*, 6, 13-34.
- De Bellis, M.D., Hall, J., Boring, A.M., Frustaci, K. & Moritz, G. (2001). A pilot longitudinal study of hippocampal volumes in pediatric maltreatment-related posttraumatic stress disorder. *Biological Psychiatry*, 50, 305-309.
- De Bellis, M.D. & Keshavan, M.S. (2003). Sex differences in brain maturation in maltreatment-related pediatric posttraumatic stress disorder. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 27, 103-117.
- De Bellis, M.D., Keshavan, M.S., Clark, D.B., Casey, B.J., Giedd, J.N., Boring, A.M., Frustaci, K. & Ryan, N.D. (1999). A.E. Bennett Research Award. Developmental traumatology. Part II: Brain development. *Biological Psychiatry*, 45, 1271-1284.
- De Bellis, M.D., Keshavan, M.S., Frustaci, K., Shifflett, H., Iyengar, S., Beers, S.R. & Hall, J. (2002a). Superior temporal gyrus volumes in maltreated children and adolescents with PTSD. *Biological Psychiatry*, 51, 544-552.
- De Bellis, M.D., Keshavan, M.S., Shifflett, H., Iyengar, S., Beers, S.R., Hall, J. & Moritz, G. (2002b). Brain structures in pediatric maltreatment-related posttraumatic stress disorder: a sociodemographically matched study. *Biological Psychiatry* 52, 1066-1078.
- De Bellis, M.D., Keshavan, M.S., Spencer, S. & Hall, J. (2000). N-Acetylaspartate concentration in the anterior cingulate of maltreated children and adolescents with PTSD. *American Journal of Psychiatry*, 157, 1175-1177.
- de Kloet, C.S., Vermetten, E., Geuze, E., Kavelaars, A., Heijnen, C.J. & Westenberg, H.G. (2006). Assessment of HPA-axis function in posttraumatic stress disorder: pharmacological and non-pharmacological challenge tests, a review. *Journal of Psychiatric Research*, 40, 550-567.
- De Stefano, N., Matthews, P.M. & Arnold, D.L. (1995). Reversible decreases in N-acetylaspartate after acute brain injury. *Magnetic Resonance in Medicine*, 34, 721-727.
- Erickson, K., Drevets, W. & Schulkin, J. (2003). Glucocorticoid regulation of diverse cognitive functions in normal and pathological emotional states. *Neuroscience and Biobehavioral Rev.*, 27, 233-246.
- Etkin, A., Egner, T., Peraza, D.M., Kandel, E.R. & Hirsch, J. (2006). Resolving emotional conflict: a role for the rostral anterior cingulate cortex in modulating activity in the amygdala. *Neuron*, 51, 871-882.
- Etkin, A. & Wager, T.D. (2007). Functional neuroimaging of anxiety: a meta-analysis of emotional processing in PTSD, social anxiety disorder, and specific phobia. *American Journal of Psychiatry*, 164, 1476-1488.
- Fergusson, D.M., Woodward, L.J. & Horwood, L.J. (2000). Risk factors and life processes associated with the onset of suicidal behaviour during adolescence and early adulthood. *Psychological Medicine*, 30, 23-39.

- Friedman, S., Smith, L., Fogel, D., Paradis, C., Viswanathan, R., Ackerman, R. & Trappner, B. (2002). The incidence and influence of early traumatic life events in patients with panic disorder: a comparison with other psychiatric outpatients. *Journal of Anxiety Disorders*, 16, 259-272.
- Giedd, J.N., Rumsey, J.M., Castellanos, F.X., Rajapakse, J.C., Kaysen, D., Vaituzis, A.C., Vauss, Y.C., Hamburger, S.D. & Rapoport, J.L. (1996). A quantitative MRI study of the corpus callosum in children and adolescents. *Brain Res Dev Brain Res*, 91, 274-280.
- Gilbertson, M.W., Shenton, M.E., Ciszewski, A., Kasai, K., Lasko, N.B., Orr, S.P. & Pitman, R.K. (2002). Smaller hippocampal volume predicts pathologic vulnerability to psychological trauma. *Nature Neuroscience*, 5, 1242-1247.
- Gilboa, A., Shalev, A.Y., Laor, L., Lester, H., Louzoun, Y., Chisin, R., & Bonne, O. (2004). Functional connectivity of the prefrontal cortex and the amygdala in posttraumatic stress disorder. *Biological Psychiatry*, 55, 263-272.
- Gogtay, N., Nugent, T.F., III, Herman, D.H., Ordonez, A., Greenstein, D., Hayashi, K.M., Clasen, L., Toga, A.W., Giedd, J.N., Rapoport, J.L. & Thompson, P.M. (2006). Dynamic mapping of normal human hippocampal development. *Hippocampus*, 16, 664-672.
- Griffin, M.G., Resick, P.A. & Mechanic, M.B. (1997). Objective assessment of peritraumatic dissociation: psychophysiological indicators. *American Journal of Psychiatry*, 154, 1081-1088.
- Gross, J.J. (1998). The emerging field of emotion regulation: an integrative review. *Review of General Psychology*, 2, 271-299.
- Gurvits, T.V., Lasko, N.B., Schachter, S.C., Kuhne, A.A., Orr, S.P. & Pitman, R.K. (1993). Neurological status of Vietnam veterans with chronic posttraumatic stress disorder. *Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences*, 5, 183-188.
- Gurvits, T.V., Shenton, M.E., Hokama, H., Ohta, H., Lasko, N.B., Gilbertson, M.W., Orr, S.P., Kikinis, R., Jolesz, F.A., McCarley, R.W. & Pitman, R.K. (1996). Magnetic resonance imaging study of hippocampal volume in chronic, combat-related posttraumatic stress disorder. *Biological Psychiatry*, 40, 1091-1099.
- Hamilton, J.P., Siemer, M. & Gotlib, I.H. (2008). Amygdala volume in major depressive disorder: a meta-analysis of magnetic resonance imaging studies. *Molecular Psychiatry*, 13, 993-1000.
- Hariri, A.R., Bookheimer, S.Y. & Mazziotta, J.C. (2000). Modulating emotional responses: effects of a neocortical network on the limbic system. *Neuroreport*, 11, 43-48.
- Hariri, A.R., Mattay, V.S., Tessitore, A., Fera, F. & Weinberger, D.R. (2003). Neocortical modulation of the amygdala response to fearful stimuli. *Biological Psychiatry*, 53, 494-501.
- Heim, C., Owens, M.J., Plotsky, P.M. & Nemeroff, C.B. (1997). Persistent changes in corticotropin-releasing factor systems due to early life stress: relationship to the pathophysiology of major depression and post-traumatic stress disorder. *Psychopharm. Bull.*, 33, 185-192.
- Hendler, T., Rotshtein, P. & Hadar, U. (2001). Emotion-perception interplay in the visual cortex: „the eyes follow the heart“. *Cellular and Molecular Neurobiology*, 21, 733-752.
- Jackowski, A.P., de Araujo, C.M., de Lacerda, A.L., Mari, J.J. & Kaufman, J. (2009). Neurostructural imaging findings in children with post-traumatic stress disorder: brief review. *Psychiatry and Clinical Neurosciences*, 63, 1-8.
- Kalisch, R., Wiech, K., Critchley, H.D., Seymour, B., O'Doherty, J.P., Oakley, D.A., Allen, P. & Dolan, R.J. (2005). Anxiety reduction through detachment: subjective, physiological, and neural effects. *Journal of Cognitive Neuroscience*, 17, 874-883.
- Karl, A., Schaefer, M., Malta, L.S., Dorfel, D., Rohleder, N. & Werner, A. (2006). A meta-analysis of structural brain abnormalities in PTSD. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 30, 1004-1031.
- Karl, A. & Werner, A. (2010). The use of proton magnetic resonance spectroscopy in PTSD research-meta-analyses of findings and methodological review. *Neuroscience a. Biobehav. Rev.*, 34, 7-22.
- Kaufman, J., Plotsky, P.M., Nemeroff, C.B. & Charney, D.S. (2000). Effects of early adverse experiences on brain structure and function: clinical implications. *Biological Psychiatry*, 48, 778-790.
- Keshavan, M.S., Diwadkar, V.A., DeBellis, M., Dick, E., Kotwal, R., Rosenberg, D.R., Sweeney, J.A., Minshew, N. & Pettegrew, J.W. (2002). Development of the corpus callosum in childhood, adolescence and early adulthood. *Life Sciences*, 70, 1909-1922.
- Koenen, K.C., Harley, R., Lyons, M.J., Wolfe, J., Simpson, J.C., Goldberg, J., Eisen, S.A. & Tsuang, M. (2002). A twin registry study of familial and individual risk factors for trauma exposure and posttraumatic stress disorder. *Journal of Nervous and Mental Disease*, 190, 209-218.
- Koenigs, M. & Grafman, J. (2009). Posttraumatic stress disorder: the role of medial prefrontal cortex and amygdala. *Neuroscientist*, 15, 540-548.
- Koenigs, M., Huey, E.D., Raymond, V., Cheon, B., Solomon, J., Wassermann, E.M. & Grafman, J. (2008). Focal brain damage protects against post-traumatic stress disorder in combat veterans. *Nature Neuroscience*, 11, 232-237.
- LaBar, K.S., Gatenby, J.C., Gore, J.C., LeDoux, J.E. & Phelps, E.A. (1998). Human amygdala activation during conditioned fear acquisition and extinction: a mixed-trial fMRI study. *Neuron*, 20, 937-945.
- LaBar, K.S. & Phelps, E.A. (2005). Reinstatement of conditioned fear in humans is context dependent and impaired in amnesia. *Behavioral Neuroscience*, 119, 677-686.
- Lane, R.D., Reiman, E.M., Axelrod, B., Yun, L.S., Holmes, A. & Schwartz, G.E. (1998). Neural correlates of levels of emotional awareness. Evidence of an interaction between emotion and attention in the anterior cingulate cortex. *Journal of Cognitive Neuroscience*, 10, 525-535.
- Lange, C. & Irle, E. (2004). Enlarged amygdala volume and reduced hippocampal volume in young women with major depression. *Psychological Medicine*, 34, 1059-1064.
- Lanius, R.A., Bluhm, R.L., Coupland, N.J., Hegadoren, K.M., Rowe, B., Theberge, J., Neufeld, R.W., Williamson, P.C. & Brimson, M. (2010). Default mode network connectivity as a predictor of post-traumatic stress disorder symptom severity in acutely traumatized subjects. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 121, 33-40.
- Lanius, R.A., Williamson, P.C., Densmore, M., Boksman, K., Gupta, M.A., Neufeld, R.W., Gati, J.S. & Menon, R.S. (2001). Neural correlates of traumatic memories in posttraumatic stress disorder: a functional MRI investigation. *American Journal of Psychiatry*, 158, 1920-1922.
- Lanius, R.A., Williamson, P.C., Densmore, M., Boksman, K., Neufeld, R.W., Gati, J.S. & Menon, R.S. (2004). The nature of traumatic memories: a 4-T FMRI functional connectivity analysis. *American Journal of Psychiatry*, 161, 36-44.
- Lanius, R.A., Williamson, P.C., Hopper, J., Densmore, M., Boksman, K., Gupta, M.A., Neufeld, R.W., Gati, J.S. & Menon, R.S. (2003). Recall of emotional states in posttraumatic stress disorder: an fMRI investigation. *Biological Psychiatry*, 53, 204-210.

- LeDoux, J.E. (2000). Emotion circuits in the brain. *Annual Review of Neuroscience*, 23, 155-184.
- Li, K., Guo, L., Nie, J., Li, G. & Liu, T. (2009). Review of methods for functional brain connectivity detection using fMRI. *Computerized Medical Imaging and Graphics*, 33, 131-139.
- Liberzon, I., Abelson, J.L., Flagel, S.B., Raz, J. & Young, E.A. (1999a). Neuroendocrine and psychophysiological responses in PTSD: a symptom provocation study. *Neuropsychopharmacology*, 21, 40-50.
- Liberzon, I., King, A.P., Britton, J.C., Phan, K.L., Abelson, J.L. & Taylor, S.F. (2007). Paralimbic and medial prefrontal cortical involvement in neuroendocrine responses to traumatic stimuli. *American Journal of Psychiatry*, 164, 1250-1258.
- Liberzon, I. and Sripada, C.S. (2008). The functional neuroanatomy of PTSD: a critical review. *Progress in Brain Research*, 167, 151-169.
- Liberzon, I., Taylor, S.F., Amdur, R., Jung, T.D., Chamberlain, K.R., Minoshima, S., Koeppe, R.A. & Fig, L.M. (1999b). Brain activation in PTSD in response to trauma-related stimuli. *Biological Psychiatry*, 45, 817-826.
- Lindauer, R.J., Vlioger, E.J., Jalink, M., Olf, M., Carlier, I.V., Majoie, C.B., den Heeten, G.J. & Gersons, B.P. (2004). Smaller hippocampal volume in Dutch police officers with posttraumatic stress disorder. *Biological Psychiatry*, 56, 356-363.
- McEwen, B.S. & Stellar, E. (1993). Stress and the individual. Mechanisms leading to disease. *Archives of Internal Medicine*, 153, 2093-2101.
- Milad, M.R., Quinn, B.T., Pitman, R.K., Orr, S.P., Fischl, B. & Rauch, S.L. (2005). Thickness of ventromedial prefrontal cortex in humans is correlated with extinction memory. *Proceedings of the National Academy of Sciences U S A*, 102, 10706-10711.
- Milad, M.R. & Quirk, G.J. (2002). Neurons in medial prefrontal cortex signal memory for fear extinction. *Nature*, 420, 70-74.
- Molnar, B.E., Buka, S.L. & Kessler, R.C. (2001). Child sexual abuse and subsequent psychopathology: results from the National Comorbidity Survey. *American Journal of Public Health*, 91, 753-760.
- Morgan, M.A., Romanski, L.M. & LeDoux, J.E. (1993). Extinction of emotional learning: contribution of medial prefrontal cortex. *Neuroscience Letters*, 163, 109-113.
- Morris, J.S., Ohman, A. & Dolan, R.J. (1998). Conscious and unconscious emotional learning in the human amygdala. *Nature*, 393, 467-470.
- Nakano, T., Wenner, M., Inagaki, M., Kugaya, A., Akechi, T., Matsuoka, Y., Sugahara, Y., Imoto, S., Murakami, K. & Uchitomi, Y. (2002). Relationship between distressing cancer-related recollections and hippocampal volume in cancer survivors. *American Journal of Psychiatry*, 159, 2087-2093.
- Neuner, F., Schauer, M., Karunakara, U., Klaschik, C., Robert, C. & Elbert, T. (2004). Psychological trauma and evidence for enhanced vulnerability for posttraumatic stress disorder through previous trauma among West Nile refugees. *BMC Psychiatry* 4, 34.
- Ochsner, K.N., Bunge, S.A., Gross, J.J. & Gabrieli, J.D. (2002). Rethinking feelings: an fMRI study of the cognitive regulation of emotion. *Journal of Cognitive Neuroscience*, 14, 1215-1229.
- Osuch, E.A., Benson, B., Geraci, M., Podell, D., Herscovitch, P., McCann, U.D. & Post, R.M. (2001). Regional cerebral blood flow correlated with flashback intensity in patients with posttraumatic stress disorder. *Biological Psychiatry*, 50, 246-253.
- Ottowitz, W.E., Dougherty, D.D., Sirota, A., Niaura, R., Rauch, S.L. & Brown, W.A. (2004). Neural and endocrine correlates of sadness in women: implications for neural network regulation of HPA activity. *Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neuroscience*, 16, 446-455.
- Petrovic, P., Dietrich, T., Fransson, P., Andersson, J., Carlsson, K. & Ingvar, M. (2005). Placebo in emotional processing--induced expectations of anxiety relief activate a generalized modulatory network. *Neuron*, 46, 957-969.
- Phan, K.L., Fitzgerald, D.A., Nathan, P.J., Moore, G.J., Uhde, T.W. & Tancer, M.E. (2005). Neural substrates for voluntary suppression of negative affect: a functional magnetic resonance imaging study. *Biological Psychiatry*, 57, 210-219.
- Phan, K.L., Liberzon, I., Welsh, R.C., Britton, J.C. & Taylor, S.F. (2003). Habituation of rostral anterior cingulate cortex to repeated emotionally salient pictures. *Neuropsychopharmacology*, 28, 1344-1350.
- Phan, K.L., Taylor, S.F., Welsh, R.C., Ho, S.H., Britton, J.C. & Liberzon, I. (2004). Neural correlates of individual ratings of emotional salience: a trial-related fMRI study. *Neuroimage*, 21, 768-780.
- Phelps, E.A., Delgado, M.R., Nearing, K.I. & LeDoux, J.E. (2004). Extinction learning in humans: role of the amygdala and vmPFC. *Neuron*, 43, 897-905.
- Protopopescu, X., Pan, H., Tuescher, O., Cloitre, M., Goldstein, M., Engeli, W., Epstein, J., Yang, Y., Gorman, J., LeDoux, J., Silbersweig, D. & Stern, E. (2005). Differential time courses and specificity of amygdala activity in posttraumatic stress disorder subjects and normal control subjects. *Biological Psychiatry*, 57, 464-473.
- Pujol, J., Vendrell, P., Junque, C., Marti-Vilalta, J.L. & Capdevila, A. (1993). When does human brain development end? Evidence of corpus callosum growth up to adulthood. *Annals of Neurology*, 34, 71-75.
- Rauch, S.L., Shin, L.M. & Phelps, E.A. (2006). Neurocircuitry models of posttraumatic stress disorder and extinction: human neuroimaging research--past, present, and future. *Biological Psychiatry*, 60, 376-382.
- Rauch, S.L., Shin, L.M., Segal, E., Pitman, R.K., Carson, M.A., McMullin, K., Whalen, P.J. & Makris, N. (2003). Selectively reduced regional cortical volumes in post-traumatic stress disorder. *Neuroreport*, 14, 913-916.
- Rauch, S.L., van der Kolk, B.A., Fisler, R.E., Alpert, N.M., Orr, S.P., Savage, C.R., Fischman, A.J., Jenike, M.A. & Pitman, R.K. (1996). A symptom provocation study of posttraumatic stress disorder using positron emission tomography and script-driven imagery. *Archives of General Psychiatry*, 53, 380-387.
- Rauch, S.L., Whalen, P.J., Shin, L.M., McInerney, S.C., Macklin, M.L., Lasko, N.B., Orr, S.P. & Pitman, R.K. (2000). Exaggerated amygdala response to masked facial stimuli in posttraumatic stress disorder: a functional MRI study. *Biological Psychiatry*, 47, 769-776.
- Rohleder, N., Joksimovic, L., Wolf, J.M. & Kirschbaum, C. (2004). Hypocortisolism and increased glucocorticoid sensitivity of pro-inflammatory cytokine production in Bosnian war refugees with posttraumatic stress disorder. *Biological Psychiatry*, 55, 745-751.
- Rougemont-Buckingham, A., Linnman, C., Zeffiro, T.A., Zeidan, M.A., Lebron-Milad, K., Rodriguez-Romaguera, J., Rauch, S.L., Pitman, R.K. & Milad, M.R. (2010). Altered Processing of Contextual Information during Fear Extinction in PTSD: An fMRI Study. *CNS Neuroscience and Therapeutics*.

- Rudy, J.W., Huff, N.C. & Matus-Amat, P. (2004). Understanding contextual fear conditioning: insights from a two-process model. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 28, 675-685.
- Sanchez, M.M., Hearn, E.F., Do, D., Rilling, J.K. & Herndon, J.G. (1998). Differential rearing affects corpus callosum size and cognitive function of rhesus monkeys. *Brain Research*, 812, 38-49.
- Sanders, M.J., Wiltgen, B.J. & Fanselow, M.S. (2003). The place of the hippocampus in fear conditioning. *European Journal of Pharmacology*, 463, 217-223.
- Sheline, Y.I., Gado, M.H. & Price, J.L. (1998). Amygdala core nuclei volumes are decreased in recurrent major depression. *Neuroreport*, 9, 2023-2028.
- Shin, L.M., McNally, R.J., Kosslyn, S.M., Thompson, W.L., Rauch, S.L., Alpert, N.M., Metzger, L.J., Lasko, N.B., Orr, S.P. & Pitman, R.K. (1999). Regional cerebral blood flow during script-driven imagery in childhood sexual abuse-related PTSD: A PET investigation. *American Journal of Psychiatry*, 156, 575-584.
- Shin, L.M., Orr, S.P., Carson, M.A., Rauch, S.L., Macklin, M.L., Lasko, N.B., Peters, P.M., Metzger, L.J., Dougherty, D.D., Cannistraro, P.A., Alpert, N.M., Fischman, A.J. & Pitman, R.K. (2004a). Regional cerebral blood flow in the amygdala and medial prefrontal cortex during traumatic imagery in male and female Vietnam veterans with PTSD. *Archives of General Psychiatry*, 61, 168-176.
- Shin, L.M., Shin, P.S., Heckers, S., Krangel, T.S., Macklin, M.L., Orr, S.P., Lasko, N., Segal, E., Makris, N., Richert, K., Levering, J., Schacter, D.L., Alpert, N.M., Fischman, A.J., Pitman, R.K. & Rauch, S.L. (2004b). Hippocampal function in posttraumatic stress disorder. *Hippocampus*, 14, 292-300.
- Shin, L.M., Whalen, P.J., Pitman, R.K., Bush, G., Macklin, M.L., Lasko, N.B., Orr, S.P., McNerney, S.C. & Rauch, S.L. (2001). An fMRI study of anterior cingulate function in posttraumatic stress disorder. *Biological Psychiatry*, 50, 932-942.
- Shin, L.M., Wright, C.I., Cannistraro, P.A., Wedig, M.M., McMullin, K., Martis, B., Macklin, M.L., Lasko, N.B., Cavanagh, S.R., Krangel, T.S., Orr, S.P., Pitman, R.K., Whalen, P.J. & Rauch, S.L. (2005). A functional magnetic resonance imaging study of amygdala and medial prefrontal cortex responses to overtly presented fearful faces in posttraumatic stress disorder. *Archives of General Psychiatry*, 62, 273-281.
- Spoormaker, V.I. & Montgomery, P. (2008). Disturbed sleep in posttraumatic stress disorder: secondary symptom or core feature? *Sleep Medicine Reviews*, 12, 169-184.
- Spoormaker, V.I., Sturm, A., Andrade, K., Schröter, M., Goya-Maldonado, R., Holsboer, F., Wetter, T.C., Sämann, P.G. & Czisch, M. (2010). The Neural Correlates and Temporal Sequence of the Relationship Between Shock Exposure, Disturbed Sleep and Impaired Consolidation of Fear Extinction. *Journal of Psychiatry Research*, Epub ahead of print.
- Stein, M.B., Koverola, C., Hanna, C., Torchia, M.G. & McClarty, B. (1997). Hippocampal volume in women victimized by childhood sexual abuse. *Psychological Medicine*, 27, 951-959.
- Teicher, M.H., Dumont, N.L., Ito, Y., Vaituzis, C., Giedd, J.N. & Andersen, S.L. (2004). Childhood neglect is associated with reduced corpus callosum area. *Biological Psychiatry*, 56, 80-85.
- Tupler, L.A. & De Bellis, M.D. (2006). Segmented hippocampal volume in children and adolescents with posttraumatic stress disorder. *Biological Psychiatry*, 59, 523-529.
- Videbech, P. & Ravnkilde, B. (2004). Hippocampal volume and depression: a meta-analysis of MRI studies. *American Journal of Psychiatry*, 161, 1957-1966.
- Villarreal, G., Hamilton, D.A., Petropoulos, H., Driscoll, I., Rowland, L.M., Griego, J.A., Kodituwakku, P.W., Hart, B.L., Escalona, R. & Brooks, W.M. (2002). Reduced hippocampal volume and total white matter volume in posttraumatic stress disorder. *Biological Psychiatry*, 52, 119-125.
- Vythilingam, M., Luckenbaugh, D.A., Lam, T., Morgan, C.A., III, Lipschitz, D., Charney, D.S., Bremner, J.D. & Southwick, S.M. (2005). Smaller head of the hippocampus in Gulf War-related posttraumatic stress disorder. *Psychiatry Research*, 139, 89-99.
- Whalen, P.J., Rauch, S.L., Etcoff, N.L., McNerney, S.C., Lee, M.B. & Jenike, M.A. (1998). Masked presentations of emotional facial expressions modulate amygdala activity without explicit knowledge. *Journal of Neuroscience*, 18, 411-418.
- Williams, L.M., Kemp, A.H., Felmingham, K., Barton, M., Olivieri, G., Peduto, A., Gordon, E. & Bryant, R.A. (2006). Trauma modulates amygdala and medial prefrontal responses to consciously attended fear. *Neuroimage*, 29, 347-357.
- Winter, H. & Irle, E. (2004). Hippocampal volume in adult burn patients with and without posttraumatic stress disorder. *American Journal of Psychiatry*, 161, 2194-2200.
- Wright, C.I., Fischer, H., Whalen, P.J., McNerney, S.C., Shin, L.M. & Rauch, S.L. (2001). Differential prefrontal cortex and amygdala habituation to repeatedly presented emotional stimuli. *Neuroreport*, 12, 379-383.
- Yamasue, H., Kasai, K., Iwanami, A., Ohtani, T., Yamada, H., Abe, O., Kuroki, N., Fukuda, R., Tochigi, M., Furukawa, S., Sadamatsu, M., Sasaki, T., Aoki, S., Ohtomo, K., Asukai, N. & Kato, N. (2003). Voxel-based analysis of MRI reveals anterior cingulate gray-matter volume reduction in posttraumatic stress disorder due to terrorism. *Proceedings of the National Academy of Sciences U S A*, 100, 9039-9043.

■ Korrespondenzadresse

Max-Planck-Institut für Psychiatrie
Arbeitsgruppe Neuroimaging
Kraepelinstraße 2-10 | 80804 München
Tel.: 089-30622-413 | Fax: 089-30622-223
saemann@mpipsykl.mpg.de