

Aus der Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie  
Prof. Dr. med. J. Wiltfang  
der Medizinischen Fakultät der Universität Göttingen

**Der Effekt einer akuten  
Sportintervention auf die Stressreaktion  
bei Patient:innen mit Posttraumatischer  
Belastungsstörung**

INAUGURAL-DISSERTATION

zur Erlangung des Doktorgrades  
der Medizinischen Fakultät der  
Georg-August-Universität zu Göttingen

vorgelegt von

Ida Marie Louise Jensen, geb. Wilkens

aus

Hannover

Göttingen 2022

Dekan:

Prof. Dr. med. W. Brück

### **Betreuungsausschuss**

Betreuer/in:

Prof. Dr. med. D. Wedekind

Ko-Betreuer/in:

PD Dr. med. J. Koch

### **Prüfungskommission**

Referent/in:

Prof. Dr. med. D. Wedekind

Ko-Referent/in:

.....

Drittreferent/in:

.....

Datum der mündlichen Prüfung:

.....

Hiermit erkläre ich, die Dissertation mit dem Titel "Der Effekt einer akuten Sportintervention auf die Stressreaktion bei Patient:innen mit Posttraumatischer Belastungsstörung" eigenständig angefertigt und keine anderen als die von mir angegebenen Quellen und Hilfsmittel verwendet zu haben.

Göttingen, den .....

.....  
(Unterschrift)

# Inhaltsverzeichnis

<b>Abbildungsverzeichnis .....</b>	<b>III</b>
<b>Tabellenverzeichnis .....</b>	<b>IV</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis.....</b>	<b>V</b>
<b>1 Einführung.....</b>	<b>1</b>
1.1 Stress.....	1
1.1.1 Die physiologische Stressreaktion .....	2
1.1.2 Die pathologischen Auswirkungen von Stress .....	7
1.1.3 Psychische Erkrankungen und Stress.....	10
1.1.4 Stress in der Forschung.....	12
1.2 Die Posttraumatische Belastungsstörung.....	13
1.2.1 Historischer Hintergrund.....	13
1.2.2 Definition und Epidemiologie der PTBS.....	14
1.2.3 Ätiologie.....	14
1.2.4 Klinik und Verlauf.....	16
1.2.5 Diagnostik und Differentialdiagnose .....	18
1.2.6 Pathophysiologie von Stress und der PTBS.....	19
1.2.7 Therapie der PTBS.....	25
1.3 Sport .....	28
1.3.1 Die Auswirkungen von regelmäßigem und akutem Sport auf Stress.....	28
1.3.2 Sportpsychiatrie .....	29
1.3.3 Sport als eine Therapiemöglichkeit für die PTBS .....	32
1.4 Herleitung der Arbeit.....	34
<b>2 Material und Methodik .....</b>	<b>35</b>
2.1 Studiendesign .....	35
2.2 Stichprobe.....	36
2.2.1 Probandenauswahl .....	36
2.3 Versuch .....	38
2.3.1 Versuchsablauf.....	38
2.3.2 Ergometerintervention .....	39
2.3.3 Trier Social Stress Test .....	39
2.3.4 Bestimmung von Blutdruck und Herzfrequenz .....	40
2.3.5 Bestimmung der Speichelkonzentration von Cortisol.....	41
2.3.6 Bestimmung der psychologischen Stressreaktion .....	42
2.3.7 Statistische Auswertung.....	44
2.3.8 Software .....	45
<b>3 Ergebnisse.....</b>	<b>46</b>
3.1 Stichprobenbeschreibung.....	46

---

3.2	Deskriptive Statistik und Varianzanalyse.....	47
3.2.1	Auswirkungen der akuten Sportintervention auf die endokrine Stressreaktion.....	48
3.2.2	Auswirkungen der akuten Sportintervention auf die autonome Stressreaktion.....	50
3.2.3	Auswirkungen der akuten Sportintervention auf die psychosoziale Stressreaktion .....	58
3.3	Analyse des Effektes von akutem Sport auf die einzelnen Symptome der Dissoziation der PTBS-Patient:innen.....	60
3.4	Korrelation der autonomen Parameter mit unterschiedlichen dissoziativen Symptomen der PTBS-Patient:innen.....	62
<b>4</b>	<b>Diskussion.....</b>	<b>64</b>
4.1	Methodendiskussion .....	64
4.1.1	Sportintervention.....	64
4.1.2	Trier Social Stress Test.....	65
4.1.3	Stichprobe.....	66
4.1.4	Cortisol-Bestimmung.....	67
4.2	Diskussion der Ergebnisse.....	68
4.2.1	Der Effekt einer akuten Sportintervention auf die endokrine Stressreaktion .....	68
4.2.2	Der Effekt einer akuten Sportintervention auf die autonome Stressreaktion .....	71
4.2.3	Der Effekt einer akuten Sportintervention auf die psychologische Stressreaktion .....	73
4.2.4	Korrelation der autonomen Stressreaktion und dissoziativen Symptomatik.....	76
4.3	Limitationen von Sportinterventionen in der Psychiatrie.....	78
4.4	Fazit und Ausblick.....	79
<b>5</b>	<b>Zusammenfassung.....</b>	<b>81</b>
<b>6</b>	<b>Literaturverzeichnis .....</b>	<b>83</b>

---

## Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Die Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-Achse (HPA-Achse).....	3
Abbildung 2: Yerkes-Dodson-Modell.....	8
Abbildung 3: Die Allostase und die Allostatische Last .....	9
Abbildung 4: Pathophysiologie der PTBS.....	20
Abbildung 5: Versuchsablauf mit Interventionen, Messzeitpunkten und Messparametern.....	38
Abbildung 6: Tagesprofile der Cortisolkonzentration im Vergleich .....	48
Abbildung 7: Vergleich der Tagesverläufe der Herzfrequenz .....	50
Abbildung 8: Ergebnisse between-time-point Bonferroni post-hoc Test der Herzfrequenz ....	51
Abbildung 9: Tagesprofile des systolischen Blutdrucks im Vergleich .....	52
Abbildung 10: Ergebnisse der between-time-point Bonferroni post-hoc-Tests des systolischen Blutdrucks .....	53
Abbildung 11: Tagesprofile des diastolischen Blutdrucks .....	54
Abbildung 12: Ergebnisse der between-time-point Bonferroni post-hoc-Tests des diastolischen Blutdrucks .....	55
Abbildung 13: Tagesprofile des mittleren arteriellen Blutdrucks (MAD) .....	56
Abbildung 14: Ergebnisse der between-time-point Bonferroni post-hoc-Tests des mittleren arteriellen Blutdrucks.....	57
Abbildung 15: Gesamtwerte des Bf-SR' vor- und nach dem TSST .....	58
Abbildung 16: Tagesprofile DSS-akut Vergleich Sportintervention und Kontrolle pre- und post TSST.....	59
Abbildung 17 A-V: Varianzanalysen der einzelnen Items des DSS-akut .....	62

## Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Absolute und relative körperliche Ausschlusskriterien .....	37
Tabelle 2: Demographie und klinische Charakteristika der Studienpatient:innen.....	47
Tabelle 3: Korrelationen der autonomen Parameter und psychosozialen Parameter .....	63

## Abkürzungsverzeichnis

ACTH	Adrenocorticotropes Hormon, Adrenocorticotropin
ANOVA	<i>analysis of variance</i> , Varianzanalyse
ANS	Autonomes Nervensystem
BDNF	<i>brain-derived neurotrophic factor</i>
Bf-SR´	Befindlichkeitsskala nach Zerssen
CRH	<i>corticotropin-releasing-hormone</i>
DSM	<i>Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders</i>
DSS-akut	Dissoziations-Spannungsskala akut
EMDR	<i>Eye Movement Desensitization and Reprocessing</i>
GR	Glukokortikoid-Rezeptor
GRE	<i>glucocorticoid-responsive elements</i>
GABA	<i>gamma-aminobutyric acid</i> , $\gamma$ -Aminobuttersäure
HPA-Achse	<i>hypothalamic-pituitary-adrenal axis</i> , Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-Achse
ICD	<i>International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems</i> , Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme
MAD	mittlerer arterieller Druck
mPFC	medialer Präfrontaler Cortex
MR	Mineralokortikoid-Rezeptoren
POMC	Proopiomelanocortin
PVN	<i>paraventricular nucleus</i> , Nucleus paraventricularis
Syst. RR	Systolischer Blutdruck
Diast. RR	Diastolischer Blutdruck
sCORT	Speichelcortisol
TF-KVT	Traumafokussierte Kognitive Verhaltenstherapie
TSST	Trier Social Stress Test
VO <sub>2</sub> max.	Maximale Sauerstoffaufnahme Kapazität
WHO	World Health Organisation
SSRIs	Selektive Serotonin-Rezeptor-Inhibitoren
SSNRI	Selektive Serotonin-Noradrenalin-Rezeptor-Inhibitoren



# 1 Einführung

## 1.1 Stress

In der Steinzeit waren unsere Vorfahren in der Wildnis unterwegs. Als Jäger und Sammler mussten sie schnell auf Bedrohungen reagieren - hiervon hing das Überleben in unwirtlichen Umgebungen ab. Wer in der Lage war eine schnelle Fight-or-flight-Reaktion zu initiieren, hatte einen Überlebensvorteil. Die Reaktion auf Bedrohungen ist folglich tief in der menschlichen Biologie verankert (ER de Kloet et al. 2005). Der Begriff „Stress“ im Zusammenhang mit Fight-or-flight-Situationen wurde erstmals von Walter Cannon geprägt (Cannon 1915). Der Mediziner Hans Selye, der später als „Vater der Stressforschung“ bezeichnet wurde, arbeitete die Definition weiter aus, indem er postulierte, dass alles, das Stress verursache, das Leben bedrohe, außer ihm werde durch eine adäquate adaptive Reaktion begegnet. Folglich würden alle lebensbedrohlichen Situationen eine Adaptation hervorrufen. Anpassbarkeit und Widerstand gegen Stress seien daher fundamentale Voraussetzungen für das Leben und die Gesundheit (Selye 1950). 1984 wurde das Transaktionale Stressmodell nach Lazarus etabliert. Hiernach lösen die Situationen Stress aus, deren Anforderungen die Ressourcen des Individuums übersteigen. Lazarus ging hierbei davon aus, dass nicht die Beschaffenheit der Stressoren, sondern die subjektive Bewertung durch die Betroffenen vorrangig sei (Folkman et al. 1986).

Wie mit herausfordernden Situationen umgegangen werden kann, entscheidet über das individuelle Wohlergehen. Hierbei ist Stress nicht nur ein Alarmsystem, sondern vielmehr Faktor einer Entwicklung, die für die Anpassung an die Umwelt sorgt. Sterling führte 1988 dieses Konzept fort und etablierte den Begriff der Allostase. Diese bezeichnete die aktive Anpassung an belastende Situation durch das autonome und endokrine Nervensystem, unter anderem mittels Mediatoren wie Cortisol. Bei andauerndem Stress komme es so zu einer Verschiebung der physiologischen Werte und der Körper etabliere diesen neuen Zustand als Norm (Sterling und Eyer 1988). Sterling grenzte die Allostase von der Homöostase ab, da bei der Homöostase konstante Sollwerte eingehalten werden müssen, um ein physiologisches Gleichgewicht aufrecht zu erhalten. Beispiele für die Homöostase sind Körpertemperatur oder pH-Wert. Die Allostase hat eine Bedeutung in Systemen deren Sollwert variiert, sie hält die körperliche Integrität aufrecht. Die beiden Konzepte unterscheidet auch der Faktor der Erwartung, da der Mensch schon durch die Vorstellung oder Erwartung von Geschehnissen antizipatorischen Stress empfinden kann, was eine biologische Reaktion auslöst (Chrousos und Gold 1992).

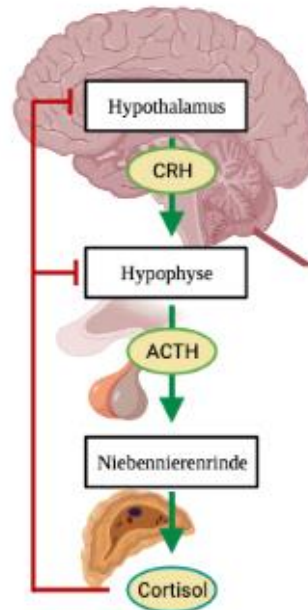
Stress kann auch für gesunde Individuen eine Herausforderung sein, die zur Weiterentwicklung und bestmöglichen Leistungsfähigkeit motivieren kann (Boyce und Ellis 2005). Selye

bezeichnete diesen Stress als positiv, als „Eustress“. „Disstress“ hingegen entwickle sich, wenn das Individuum wenige psychosoziale Ressourcen und eine zu niedrige Resilienz besitze, um mit der fordernden Situation umzugehen (Selye 1956). Misshandlung durch Mitmenschen, konsumierende Beziehungen oder starke soziale Benachteiligung hängen mit einer höheren Stressbelastung zusammen (Spencer-Segal und Akil 2019). Auch eine unwirtliche, verschmutzte Umgebung kann die Resilienz beeinträchtigen (McEwen und Gianaros 2011). Man unterscheidet hierbei ebenfalls zwischen akutem Stress, der Stunden oder Minuten andauert und chronischem Stress, der für mehrere Tage, Wochen oder Monate anhalten kann (Olf 1999). Wenn der ursprünglich protektive Mechanismus zu lange aufrecht erhalten werden muss und keine Erholung stattfinden kann, geschieht dies zu Lasten der Gesundheit mit weitreichenden individuellen wie gesellschaftlichen und ökonomischen Folgen (Sapolsky 2017).

### **1.1.1 Die physiologische Stressreaktion**

Die Stressantwort des Körpers stellt einen Anpassungsmechanismus dar, um das Überleben des Individuums sicherzustellen. Hierbei sind zwei biologische Systeme in die Endstrecke der Stressreaktion involviert: Die durch Selye erstmals beschriebene endokrine Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-Achse (HPA-Achse) mit Cortisol als wichtigstes Effektorhormon (ER de Kloet et al. 2005). Sowie das erstmals durch Cannon charakterisierte autonome Nervensystem, bestehend aus dem Sympathikus und dem Parasympathikus mit den Neurotransmittern Adrenalin und Noradrenalin (Cannon 1915).

### 1.1.1.1 Die endokrine Stressreaktion



**Abbildung 1: Die Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-Achse (HPA-Achse)** erstellt nach Sapolsky, 2000.

Innerhalb von Minuten reagiert die HPA-Achse auf Stress. Zentral wird im paraventriculären Nucleus (PVN) des Hypothalamus das *corticotropin-releasing-hormone* (CRH) sowie das Arginin Vasopressin in die hypophysäre Portalvenen freigesetzt. Vasopressin potenziert die Wirkung von CRH (Gillies et al. 1982). Der PVN integriert zusätzlich die Stressreaktionen, welche vom Gehirn moduliert werden (Sapolsky et al. 2000). Im Hypophysenvorderlappen stimuliert CRH die Spaltung von Proopiomelanocortin (POMC) in das Adrenocortitrope Hormon (ACTH) und beta-Endorphin, sowie deren Ausschüttung. ACTH zirkuliert über den Blutweg zur Nebennierenrinde, wo es in der Zona fasciculata die vermehrte Synthese des Glucocorticoids Cortisol, bei Tieren Corticosteron, anregt (Sapolsky et al. 2000).

#### 1.1.1.2 Cortisol

Cortisol ist ein Steroidhormon und das Effektorhormon der HPA-Achse. Eine seiner Hauptfunktionen ist, den Körper in Aktivität zu versetzen und unverzüglich Energie bereitzustellen. Durch eine durch Cortisol gesteigerte Sensitivität der noradrenergen Beta-Rezeptoren werden beispielsweise die Kontraktilität des Herzmuskels und der Blutdruck erhöht. Es inhibiert Wachstum, Reproduktion, Kalzifikation der Knochen und das Immunsystem (Frank et al. 2013; Sapolsky et al. 2000). Es wirkt als Antagonist von Insulin und unterstützt die Bereitstellung von Glucose für das Gehirn. Durch die Aktivierung des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems

und Regulierung der Elektrolyt-Balance soll bei einem möglichen Blutverlust der Blutdruck in der Fight-or-flight-Situation aufrechterhalten werden (B Myers et al. 2014).

Hinzu kommt die genomische Wirkung des Cortisols. Glucocorticoide können als Steroide problemlos die Zellmembran passieren. Im Zytoplasma binden sie an spezifische Glucocorticoid- und Mineralocorticoid- Rezeptoren (GRs und MRs). Der Komplex dissoziiert in den Zellkern und bindet an spezifische Regulationselemente in der DNA, die *glucocorticoid-response elements* (GRE), um die Transkriptionsrate von ausgewählten Genen zu beeinflussen (Weikum et al. 2017). In ihrer Komplexität haben Glucocorticoide auch nicht-transkriptionelle Einflüsse auf zelluläre und molekulare Funktionen. Ein Beispiel ist die Oxidation und Formation freier Radikale in den Mitochondrien, wodurch es zu einer Umstrukturierung von Neuronen kommen kann (Picard et al. 2018). Die Wirkung von Cortisol hängt davon ab, ob es an Glucocorticoid-Rezeptoren oder aber Mineralocorticoid-Rezeptoren bindet. Die Rezeptoren sind unterschiedlich verteilt, hierbei sind sie besonders in den Hirnregionen nachgewiesen, die die Stressreaktion steuern (ER de Kloet und Joels 2017; Joels und de Kloet 1991). Endogene Glucocorticoide haben eine 6 bis 10-fach höhere Affinität zu MRs. Diese regulieren die hormonelle zirkadiane Rhythmik und die pulsatile Ausschüttung von ACTH ins Blut (Gjerstad et al. 2018). MRs werden im Gehirn primär im limbischen System, insbesondere im Hippocampus und der Amygdala, sowie dem präfrontalen Cortex exprimiert (McEown und Treit 2011; Qi et al. 2013). GRs konnten bis auf im suprachiasmatischen Kern ubiquitär nachgewiesen werden (Balsalobre et al. 2000). Sie haben eine niedrigere Affinität zu Cortisol und sind nur bei hohen Serumkonzentrationen von Glucocorticoiden blockiert, wie bei einer Stressreaktion (ER de Kloet und Joels 2017). Daher scheinen sie die primären Mediatoren der Feedback- Hemmung nach Stress zu sein (Roozendaal 2002; Sapolsky et al. 2000).

Neben der erhöhten Ausschüttung bei Stress gibt es eine basale Exkretion von Cortisol, die einer zirkadianen Rhythmik folgt. Kurz nach dem Aufstehen hat die Cortisol-Konzentration ihren Höhepunkt und sinkt über den Tag ab (Schumacher et al., 2018). Gesunde Erwachsene produzieren täglich ungefähr 10 mg Cortisol, in Belastungssituationen kann sich die Ausschüttung auf 400 mg pro Tag erhöhen (Esteban et al. 1991).

#### 1.1.1.3 Negative Feedback Hemmung

Aufgrund der weitreichenden Wirkung von Cortisol auf den Körper ist eine effektive Regulation der Freisetzung wichtig. Diese Funktion erfüllt die *feedback*-Hemmung durch Glucocorticoide selbst (McEwen et al. 2015). Das Glucocorticoid-Signal-System reguliert die HPA-Achsen Reaktionen kontextabhängig (Weikum et al. 2017). Dabei wirkt Cortisol hemmend über die Glucocorticoidrezeptoren, die im PVN im Hypothalamus, der Hypophyse und im

Hippocampus in hoher Dichte vorhanden sind (Reul und de Kloet 1985, 1986). Im Hippocampus ist eine hohe Dichte an Glucocorticoid-, als auch Mineralocorticoid-Rezeptoren zu finden. Deshalb kann dieser eine große Reichweite der zirkulierenden Glucocorticoide detektieren und hiervon ausgehend die negative Feedback-Hemmung steuern (Gjerstad et al. 2018). Studien an Mäusen zeigten, dass eine Entfernung der hippocampalen und kortikalen GRs die Corticosteroid-Sekretion steigen lässt und eine Resistenz gegen die negative Feedback-Hemmung der HPA-Achse folgt (Boyle et al. 2005). Eine Überexpression von GR im Vorderhirn führte zu niedrigeren ACTH-Spitzen und niedrigeren Glukokortikoidspiegeln nach Stress (Ridder et al. 2005).

#### 1.1.1.4 Die Modulation der Stressreaktion

Das Gehirn evaluiert fortwährend mögliche Bedrohungen und initiiert adäquate Reaktionen hierauf. Aus diesem Grund sind die periventriculären Neuronen, die den Anfang der HPA-Achse bilden, in ein Netzwerk von Neuronen eingebettet, die sie mit modulierenden Gehirnarealen verbinden (Herman et al. 2016).

Sinnesreize werden aufgenommen und gebündelt über den Thalamus in das limbische System weitergeleitet. Das limbische System ist ein phylogenetisch alter Teil des Gehirns, der in allen Wirbeltieren vorhanden ist (Adolphs 2013). Zu jenem gehört auch die Amygdala. Hierbei handelt es sich um eine mandelförmige (griechisch: Amygdala) Ansammlung von Nuclei im anterioren medialen Temporallappen. Die Amygdala hat eine wichtige Rolle bei der emotionalen Bewertung und dem Empfinden von Angst (Ressler 2010). Wenn eine Situation als lebensbedrohlich eingeschätzt wird, wird eine unmittelbare *fight or flight*-Reaktion ausgelöst: Die Amygdala aktiviert die hormonelle Stressachse im Hypothalamus über eine direkte neuronale Verbindung zum PVN. Durch die Inhibierung der durch den Transmitter  $\gamma$ -Aminobuttersäure (GABA) vermittelten und damit hemmenden Verbindungen, wird die CRH-Ausschüttung nicht mehr gehemmt (Herman et al. 2016).

Zusätzlich aktiviert die Amygdala über eine Verbindung zum Locus Coeruleus im Hirnstamm das autonome Nervensystem. In der Folge wird Noradrenalin ausgeschüttet, das das gesamte Gehirn in Bereitschaft versetzt (Arnsten 2009). Der Hirnstamm gehört zu den phylogenetisch ältesten Hirnteilen, und reguliert die grundlegenden lebenserhaltenden Funktionen (Mobbs et al. 2015; Sapolsky et al. 2000).

Ein anderer Teil des limbischen Systems ist der Hippocampus im medialen Temporallappen, der ebenfalls die Bewertung von Bedrohungen beeinflusst. Er setzt Eindrücke in Relation zu vergangenen Erlebnissen und integriert Erfahrungen in das Gedächtnis. Er hat einen hemmenden Einfluss auf die HPA-Achse. Dies geschieht über eine bisynaptische

Signalübertragung: Der Hippocampus aktiviert GABAerge Neurone, die in der Folge den PVN hemmen (Cullinan et al. 1993). Studien zeigten, dass hippocampale Läsionen zu einem erhöhten Glucocorticoid-Level führten (Fendler et al. 1961). Eine direkte Verbindung vom Hippocampus zum autonomen Nervensystem scheint nicht zu bestehen. Man geht davon aus, dass eine Verbindung über projizierende Regionen des medialen präfrontalen Kortex besteht, über die autonome Reaktionen durch den Hippocampus ausgelöst werden können (Gilbertson et al. 2002).

Der andere Weg der Stressbewertung verläuft nach Wahrnehmung der bedrohlichen Situation über die Weiterleitung vom Thalamus zum präfrontalen Cortex, einem Teil des -phylogenetisch betrachtet- jüngsten Teil des Gehirns. Der präfrontale Cortex empfängt die sensorischen Signale, integriert Gedächtnisinhalte, beeinflusst die emotionale Bewertung und plant Handlungen (Arnsten 2009). Er lässt sich ebenfalls in Subareale teilen, die für unterschiedliche Bereiche der Stressverarbeitung zuständig sind: Für die emotionale Stressantwort von besonderer Bedeutung ist der mediale präfrontale Cortex (mPFC). Dieser sorgt für die Einordnung und kritische Evaluation von Gefahr, besonders von psychosozialen Situationen (Arnsten 2009). Während es sich bei der Amygdala um eine schnelle Reaktion handelt, die im Zweifel über Leben und Tod entscheidet, wird der mediale präfrontale Cortex etwas später aktiv, nachdem die Gefahr in einen Kontext gesetzt wurde. Wie der Hippocampus aktiviert der mPFC GABAergen Neurone, die ihn mit dem PVN verbinden und diese inhibieren. Der mPFC moduliert auch die autonome Stressantwort. Wenn man den mPFC hemmt, erhöhen sich die Herzfrequenz und die Reaktion auf psychologische Stimuli (Akana et al. 2001). Das Gleichgewicht der beschriebenen Gehirnareale ist von kritischer Bedeutung für die Allostase der Stressantwort (Herman et al. 2005; McEwen 2007).

#### 1.1.1.5 Die autonome Stressreaktion

Das autonome Nervensystem besteht aus dem sympathischen und dem parasympathischen Nervensystem. Wird ein unerwarteter Stimulus als bedrohlich wahrgenommen, findet innerhalb von Sekunden an sympathischen Nervenendigungen und der Nebenniere eine Ausschüttung der spezifischen Neurotransmitter Noradrenalin und Adrenalin in die Blutbahn statt (Aunis 1998). CRH-beinhaltende Neurone projizieren vom paraventriculären Nucleus des Hypothalamus in die noradrenergen Zentren im Hirnstamm und ins Rückenmark. Im Hirnstamm befindet sich der Locus coeruleus, der direkt die sympathischen präganglionären Neurone im Rückenmark und die parasympathischen präganglionären Neurone im Hirnstamm und im Rückenmark aktivieren können (Jones und Yang 1985). Durch eine positiv verstärkende

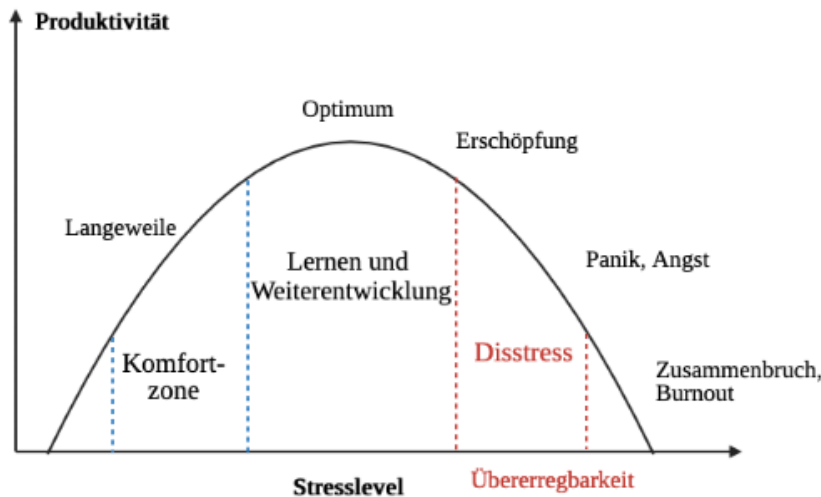
Feedback Schleife führt die Aktivierung des sympathischen Nervensystems zu einer vermehrten Ausschüttung von CRH im Hypothalamus (Reiche et al. 2004).

Durch die Ausschüttung von Noradrenalin und Adrenalin wird der Sympathikus unverzüglich aktiviert und der Körper in Bereitschaft gesetzt: Die Herzfrequenz und der Blutdruck steigen, die Atemfrequenz erhöht sich, die Pupillen erweitern sich. Um die Durchblutung der Muskeln zu verstärken, wird die Aktivität des Verdauungstraktes heruntergefahren. Das Gehirn wird mit Noradrenalin geflutet, was es in eine erhöhte Bereitschaft setzt und die Aufmerksamkeit steigert (Belda et al. 2015).

Normalerweise wird, wenn die Stresssituation sich legt, das parasympathische Nervensystem aktiviert, da das sympathische und parasympathische Nervensystem die physiologische Allostase halten sollen, um den Körper wieder in einen Ruhezustand zu versetzen (McCorry 2007). Persistiert der Stress, bleibt das sympathische Nervensystem dauerhaft aktiviert, sodass peripher erniedrigte Konzentrationen von Acetylcholin und erhöhte Katecholaminspiegel gemessen werden können (Chrousos und Gold 1992).

### **1.1.2 Die pathologischen Auswirkungen von Stress**

Individuelle Unterschiede in der Wahrnehmung von externen Stressoren sind die Determinanten für die Resilienz gegenüber Stress-Erkrankungen (Lupien et al. 2009). Seligman definierte die Faktoren, die universell bei Menschen Stress erzeugen: Unberechenbarkeit, Unbeherrschbarkeit und Hoffnungslosigkeit (Seligman und Beagley 1975). Je stärker diese Faktoren von Betroffenen wahrgenommen werden, desto ausgeprägter ist die Stressreaktion (Schneiderman et al. 2004). Wenn die Stressbelastung andauert, führt dies zu einer permanent aktivierten HPA-Achse und einer andauernden Flutung des Körpers mit Stresshormonen. Folgend kann es zu Gewebsschädigung und Alterierungen von Körperkreisläufen, wie dem Herz-Kreislaufsystem und auch der HPA-Achse selbst, kommen (McEwen und Akil 2020). Hierbei ist das Konzept der Allostase um den Faktor der „Allostatischen Last“ zu erweitern. Diese bezeichne laut dem Neurowissenschaftler Bruce McEwen “den Preis, den der Körper dafür zahlt, sich an belastende psychosoziale oder physische Veränderungen anzupassen.“ (McEwen 2000). Das Dosis-Wirkungs Verhältnis von Stress kann dabei in Form eines invertierten Us, der Yerkes-Dodson-Kurve, veranschaulicht werden: Ein gesundes Maß an Stress ist physiologisch, aber eine Über- und Unterstimulation kann pathologische Konsequenzen haben (Yerkes und Dodson 1908).



**Abbildung 2: Yerkes-Dodson-Modell** Dargestellt ist das Stresslevel (X-Achse) in Abhängigkeit von der Produktivität (Y-Achse). Erstellt nach Yerkes und Dodson 1908.

Stress und die hiermit assoziierte HPA-Achsen-Überaktivität gehört zu den Hauptrisikofaktoren für Volkskrankheiten wie Depression, kardiovaskuläre Erkrankungen oder dem metabolischen Syndrom (S Cohen et al. 2007; McEwen et al. 2012).

Die begleitende Aktivierung des autonomen Nervensystems erhöht das Risiko für Erkrankungen wie Bluthochdruck (Steptoe und Kivimaki 2013). Wie die umgekehrte U-Kurve postuliert, kann auch eine hyporeaktive Stressantwort, die *blunted cortisol response* bzw. ein niedriger Cortisolspiegel gesundheitliche Beeinträchtigung verursachen (Heim et al. 2000). Das wissenschaftliche Interesse am Hypocortisolismus steigt, da Krankheiten wie die Fibromyalgie, chronischer Fatigue und PTBS hiermit assoziiert sind (Adam et al. 2017). Ein Verständnis der Pathogenese könnte zu neuen Therapieansätzen beitragen (Heim et al. 2000).

Ein zusätzliches gesundheitliches Risiko durch Stress entsteht dadurch, dass oft versucht wird, Stress durch gesundheitsschädliche Verhaltensweisen wie Rauchen, Alkoholabusus, schlechte Essgewohnheiten oder eingeschränkte körperliche Aktivität zu kompensieren. Hierdurch werden zusätzliche Risikofaktoren für kardiovaskuläre und metabolische Erkrankungen geschaffen, die in einer erhöhten Sterblichkeitsrate resultieren (Colby et al. 1994; DC Hill et al. 2018; Tomiyama 2019).

#### 1.1.2.1 Auswirkungen von Stress auf das Gehirn

Durch das Gehirn wird bewertet, ob eine Gefahr vorliegt und eine Stressreaktion gerechtfertigt ist. Dabei ist es auch ein Zielorgan von endokrinen und metabolischen Endprodukten die bei Stress entstehen (McEwen 2007). Miteinander verbundene Hirnareale reagieren mit adaptiver struktureller Plastizität, dem *remodelling*, auf akuten und chronischen Stress (McEwen 2007).





**Abbildung 3: Die Allostase und die Allostatistische Last** (erstellt nach (McEwen 1998).

Zur Umstrukturierung neuronaler Architektur gehören das Schrumpfen und Ausbreiten von Dendriten und das Verschwinden und Ersetzen von Synapsen. Die auftretenden neuronalen Veränderungen akkumulieren über das Leben, sodass die Hirnfunktion auch ein Ziel von epigenetischen Veränderungen ist. Hierbei gilt die Kindheit als vulnerabelste Phase für Stress (McEwen und Akil 2020).

Das Remodelling ist in den Hirnarealen am intensivsten erforscht, die im verstärkten Austausch mit der HPA-Achse und dem autonomen Nervensystem stehen: Der präfrontale Cortex und das limbische System mit Hippocampus und der Amygdala. Eine hohe Konzentration von Glucocorticoidrezeptoren macht diese Hirnareale zu den primären Zielen der Stressantwort. Durch chronischen Stress wird die Glucocorticoid-Rezeptor-Funktion- und Verteilung verändert und eine Resistenz gegen Glucocorticoide ausgebildet.

Ebenso können Glucocorticoide durch die Freisetzung anderer Substanzen neuronale Umbauten vorantreiben: Endocannabinoide regulieren die strukturelle Plastizität und Habituation unter wiederholtem Stress und unterstützen die Terminierung der Stressantwort. Sie scheinen auf diese Weise die Stressantwort abzufedern (MN Hill et al. 2011). Hingegen hemmen Glucocorticoide die Synthese des *brain derived neurotropic factor* (BDNF), einem Wachstumshormon, das die Neurogenese stimuliert und in Zusammenhang mit einer erhöhten Neuroplastizität und höheren Hirnvolumina steht (Suri und Vaidya 2013).

Studien am Hippocampus zeigten die toxische Kombination von Glucocorticoiden und Glutamat bei Stress: Es wurden eine herabgesetzte Neurogenese, eine Zurückziehung von apikalen Dendriten der CA3 Neurone und eine niedrigere *spine*-Dichte der Pyramidenzellen

nachgewiesen (Magarinos und McEwen 1995). Da die Dichte an Glucocorticoidrezeptoren im Hippocampus hoch ist, wird dieser bei chronischem Stress moduliert. Die apikalen Dendriten der hippocampalen Neurone in der CA 3-Region scheinen eine Schlüsselrolle in der Neuroplastizität zu spielen, ihre Atrophie korreliert mit chronischem Stress (Magarinos et al. 1997). In Tiermodellen zeigte sich eine Hypoplasie des Hippocampus bei Stress und stress-assoziierten Erkrankungen, wie Diabetes mellitus Typ 2 (Yau et al. 2012), Depression, der PTBS, Morbus Cushing (Starkman et al. 1992) und der Demenz (de Leon et al. 1988). Auch Störungen des Schlafrhythmus durch chronischen Jet Lag und Schichtarbeit übten eine Schädigung aus (Cho 2001; Karatsoreos et al. 2011). Durch die Hypoplasie und verringerte Aktivität des Hippocampus kann es passieren, dass die negative Feedback Hemmung nicht mehr effektiv initiiert wird. Das führt zu entkoppelten Stressantworten. Da der Hippocampus deklarative Gedächtnisinhalte moduliert, wird auch das Gedächtnis negativ beeinflusst (Kim und Diamond 2002).

Der präfrontale Kortex, der einen hemmenden Einfluss auf die HPA-Achse hat, wird durch chronischen Stress geschädigt und kann atrophieren. Dies geht mit einer mangelnden Stressregulierung einher (Arnsten 2009; Radley et al. 2008).

Gegensätzlich zeigten Tierversuche in der Amygdala bei chronischem Stress eine Hypertrophie der Dendriten, Neurogenese und vermehrte Verzweigungen und Hyperplasie nach (Price und Drevets 2010; Vyas et al. 2002). Durch das sogenannte *remodelling* kommt es zu Veränderungen in Verhalten und den neuroendokrinen Funktionen, die sonst für eine angemessene Stressreaktion sorgen würden. Die Hyperplasie der Amygdala und Hypertrophie der Dendriten führten zu Ängstlichkeit oder erhöhter Aggressivität (Roozendaal et al. 2009).

### **1.1.3 Psychische Erkrankungen und Stress**

Bedenkt man den gravierenden Einfluss der Stressreaktion auf den Körper, so ist es nicht überraschend, dass sich bei psychiatrischen Erkrankungen ein Ungleichgewicht der Allostase finden lässt. Tatsächlich kann man speziell die Depression, Panikstörung und Angststörung, sowie die Posttraumatische Belastungsstörung als Stresserkrankungen bezeichnen, bei denen sich stressadaptive Mechanismen pathologisch manifestieren (Riboni und Belzung 2017). Im Folgenden wird die Depression als Beispiel einer intensiv erforschten Stresserkrankung aufgeführt.

### 1.1.3.1 Stress und Depression

Die Depression gehört laut internationaler statistischer Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme (ICD) zu den affektiven psychiatrischen Erkrankungen. Kardinalsymptome sind unter anderem Antriebsminderung, gedrückte Stimmung und Interessenlosigkeit über einen längeren Zeitraum. Mittlerweile betrifft die Erkrankung um die 300 Millionen Menschen weltweit und ist ein führender Grund für Krankmeldungen am Arbeitsplatz (Friedrich 2017). Zusätzlich besteht eine hohe Assoziation mit chronischen Krankheiten wie Herz-Kreislaufkrankungen und dem metabolischen Syndrom (Marazziti et al. 2014; Watson et al. 2018).

Chronischer Stress ist einer der Hauptrisikofaktoren eine Depression zu entwickeln (Gotlib und Joormann 2010; Holsboer und Ising 2010). Es wird geschätzt, dass depressive Menschen mit einer 2,5 bis 9,4-mal so hohen Wahrscheinlichkeit vor dem Beginn der Erkrankung eine belastende Situation erlebten (Kendler et al. 2000). In einer retrospektiven Studie mit 13.006 Patient:innen mit Erstdiagnose einer Depression wurde im Vergleich mit einer Kontrollgruppe ein höheres Vorkommen von Scheidungen, Suiziden im Angehörigenkreis oder Arbeitslosigkeit in der Vorgeschichte festgestellt (Kessing et al. 2003).

Pathomechanismen der Depression können die Überreaktion auf vermeintlich bedrohende Stimuli, herabgesetzte Fähigkeit die Stressantwort zu beenden und ein ineffizienter Umgang mit internalen affektiven Stadien und der Umwelt sein (Geschwind und Flint 2015). Folgend kann es zu einer Überaktivität kommen der HPA-Achse kommen. Diese geht mit einer Hypercortisolämie, einem *CRH-Hyperdrive* und einer reduzierten Glucocorticoidrezeptor-Funktion und -Sensitivität einher (Hansson et al. 2015).

Die Hypercortisolämie bei depressiven Patienten wurde erstmals 1956 von Board et al. festgestellt. Mittlerweile weist eine Fülle von Studien die Hypercortisolämie nach (Stetler und Miller 2011). Je stärker ausgeprägt die Depression ist, desto stärker ausgeprägt scheint die Cortisol-Verschiebung zu sein (Gaffey et al. 2019). Allerdings gibt es auch einzelne Belege für Hypocortisolämien bei Depressions-Patient:innen. Es wird vermutet, dass dies mit unterschiedlichen Subtypen der Depression zusammenhängt (Juruena et al. 2018).

Ergänzend wurde ein „Hypothalamischer *hyperdrive*“ nachgewiesen, bei dem es zu einer Überproduktion von CRH kommt (Pariante 2003). Dies zeigt sich in einer stärkeren CRH-Neuronen-Aktivierung und eine erhöhte Ausschüttung von Vasopressin, welches die Wirkung von CRH potenziert (Raadsheer et al. 1994). Folgen der Erhöhung können die Vergrößerung der Nebennierenrinde und der Hypophyse sein, die bei depressiven Patienten zu finden war (Krishnan et al. 1991; MacMaster et al. 2008; Rubin 1991).

Bei depressiven Patient:innen wurden insgesamt weniger Glucocorticoid-Rezeptoren nachgewiesen, die eine herabgesetzte Sensitivität zeigen (Pariante 2017; Zunszain et al. 2011). Infolgedessen wird die negative Feedback-Hemmung insuffizient beeinflusst. Post-Mortem Studien die eine verringerte GR-mRNA nachwiesen, unterstützen diese These (Webster et al. 2002). Durch die stressbedingte Hypercortisolämie wird die Synthese von BDNF-mRNA im Hippocampus gehemmt (Schaaf et al. 2001). Dies kann eine Ursache für das verminderte Volumen des Hippocampus bei chronisch depressiven Patienten sein (Fuchs & Gould, 2000). Durch die eingeschränkte Aktivität des Hippocampus, der sonst hemmend auf den PVN wirkt, vermutet man eine unregulierte Reaktion auf Stress (Herman und Cullinan 1997).

#### 1.1.4 Stress in der Forschung

Es gibt verschiedene klinische Tests zur standardisierten Provokation von Stress bei Proband:innen. Es existieren Tests mit physischen Stressoren wie der „Kaltwassertest“ (*socially evaluated cold pressor test*), in dem die Teilnehmer:innen eine Gliedmaße in ein Gefäß mit eiskaltem Wasser stecken (Schwabe et al. 2008), kognitive Stressoren wie arithmetische Aufgaben oder der *stroop test*. In der klassischen Variante dieses Tests sollen die Teilnehmer:innen die Farbe der präsentierten Wörter nennen (Stroop 1935). Diese Wörter sind selbst Farbwörter, die nicht mit der dargebotenen Schreibfarbe übereinstimmen, sodass die Reaktionszeit und Fehlerzahl der Teilnehmenden erhöht wird. Es gibt auch rein soziale Stressoren wie das öffentliche Sprechen. Allerdings variieren die Auswirkungen auf die Stressreaktion und gemessenen Cortisolspiegel der Tests stark untereinander (Dickerson und Kemeny 2004; Forcier et al. 2006). Im Vergleich zeigte sich, dass eine soziale Bedrohung und Unkontrollierbarkeit, die größte Stressreaktion erzeugen. Dies kann der Grund sein, warum der Trier Social Stress Test (TSST) ein oft genutzter Stresstest ist. Der Test wurde 1993 von Kirschbaum et al entwickelt und etabliert. Während des Tests absolvieren die Teilnehmer:innen nach einer fünfminütigen Vorbereitungszeit ein fünfminütiges Jobinterview und eine fünfminütige arithmetische Rechenaufgabe vor einer Jury, die nicht empathisch auf die Teilnehmenden eingeht (Kirschbaum et al. 1993). Der Test zeigt hierbei eine hohe Validität und Reliabilität und löst zuverlässig Stressantworten aus (Allen et al. 2017). Es gibt verschiedene Ausführungen für unterschiedliche klinische Fragestellungen, wie den TSST für Gruppen (von Dawans et al. 2011).

## 1.2 Die Posttraumatische Belastungsstörung

### 1.2.1 Historischer Hintergrund

Trotz der einschneidenden Auswirkungen von Traumata wird sich wissenschaftlich erst seit Mitte des 19. Jahrhunderts mit Traumafolgestörungen auseinandergesetzt. Zu dieser Zeit prägte der deutsche Psychiater Emil Kraepelin den Begriff der „Schreckneurose“.

Während der Industrialisierung beschrieb er hiermit die Symptome von Patienten, die von Eisenbahnunfällen, Feuersbrünsten oder schweren Verletzungen beim Bau gezeichnet waren (Kraepelin 1899). Die erste Studie entstand während des ersten Weltkrieges. Hierin beschrieb Lazarus von PTBS-Symptomen gequälte Soldaten und nannte sie „Kriegszitterer“ (Ulrich 1997). Im amerikanischen Raum wurde die Bezeichnung des *shell shock* während des ersten Weltkrieges gebräuchlich (CS Myers 1915). Für die Symptome der Erkrankten wurde eine bereits zuvor bestehende Schwäche oder Veranlagung verantwortlich gemacht. Der Psychiater Karl Bonhoefer bemerkte hierzu, dass es sich bei den Patienten »um Individuen handelte, die schon früher konstitutionell psychopathische Erscheinungen dargeboten hatten« (Bonhoeffer 1914). Auch der Vorwurf der Simulation konnte den betroffenen Soldaten entgegen gebracht werden (Bonhoefer 1922). Die Kenntnis um psychische Auswirkungen des Krieges wurden in einen sozialdarwinistischen Kontext gesetzt und eine psychologisch fundierte Aufarbeitung fand nicht statt. Ähnlich verhielt es sich in und nach dem Zweiten Weltkrieg. Die Publikationen von Bonhoefer, in denen konstatiert wurde, dass „der menschliche Organismus nach psychischen Belastungen unbegrenzt ausgleichsfähig sei“, waren in Deutschland Grundlage dafür, dass das Reichsversicherungsamt keine Rentenansprüche für traumatische Neurosen einräumte. Erneut wurde von einer psychischen Prädisposition ausgegangen und nicht in Betracht gezogen, dass Opfer von Bombardierungen oder von Vergewaltigungen seelische Schäden davongetragen haben könnten. Nach Eindruck der Geschehnisse in den Konzentrationslagern habe Bonhoefer zwar seine Meinung revidiert. Dennoch waren seine Publikationen die Grundlage zum Beispiel in der Begutachtung von Holocaustüberlebenden bis 1991 (Freyberger und Freyberger 2007). Die Posttraumatische Belastungsstörung wurde erst 1980, im amerikanischen Diagnose-Manual *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders* (aktuelle Version: DSM-5), als Diagnose definiert. Ein Grund für die Etablierung als Diagnose war der Vietnamkrieg. Nun ließ sich das *post Vietnam syndrome* nicht mehr nur durch eine Prädisposition erklären, da viele zuvor gesunde, kräftige Männer seelisch geschädigt aus dem Krieg zurückkamen (Dohrenwend et al. 2006). Durch die breitere Konfrontation der Bevölkerung mit den Folgen von Gewalt und Katastrophen stieg das wissenschaftliche Interesse daran, die Mechanismen von Traumafolgeerkrankungen zu untersuchen.

### 1.2.2 Definition und Epidemiologie der PTBS

Laut dem gängigen psychiatrischen Diagnosemanual ICD-11 ist die Posttraumatische Belastungsstörung, kodiert als F 43.0, definiert als eine „verzögerte oder protrahierte Reaktion auf ein belastendes Ereignis oder eine Situation kürzerer oder längerer Dauer, mit außergewöhnlicher Bedrohung oder katastrophenartigem Ausmaß, die bei fast jedem eine tiefe Verzweiflung hervorrufen würde“ (WHO 2018). Hierbei kann das Trauma, also das Ereignis mit außergewöhnlicher Bedrohung oder katastrophenartigem Ausmaß eine „tatsächliche oder drohende Konfrontation mit Tod, schweren Verletzungen oder sexueller Gewalt“ sein (WHO 2018). Auch eine Klassifizierung nach menschlich verursachten und zufälligen Traumata, sowie zwischen kurz (Typ-I) oder langfristigen (Typ-II) Traumata wird vorgenommen.

Einheitliche epidemiologische Daten existieren nicht, da die PTBS auch von der Häufigkeit traumatisierender Ereignisse abhängt. Diese variieren in verschiedenen Weltregionen. So gibt es Erdteile, die häufiger von Naturkatastrophen betroffen sind und Regionen, in denen Kriege schwelen. Die Prävalenzraten können sich deshalb regional deutlich unterscheiden (Breslau 2009). Bis heute werden zuverlässige Daten oft aus den USA zitiert. Eine große epidemiologische Studie (Kessler et al. 1995) zur Posttraumatischen Belastungsstörung gab an, dass 60 % der Befragten der US-Bevölkerung in ihrem Leben mindestens ein traumatisches Ereignis erlebt hatten, welches die Kriterien eines Traumas erfüllt. Aber nur ein kleinerer Teil der Betroffenen (Frauen zu 20 %, Männer zu 8 %) entwickelte eine Posttraumatische Belastungsstörung, sodass die Lebenszeitprävalenz von 6,8 % angegeben wurde. Die Lebenszeitprävalenz in Deutschland wird auf 1,9 % angesetzt (Alonso et al. 2004). Hierbei ist die Erkrankung mit einem erhöhten Risiko für chronische Erkrankungen und erhöhter Mortalität assoziiert (Boscarino 2006; Roberts et al. 2015).

### 1.2.3 Ätiologie

Da nur ein Teil der Menschen, die mit einem traumatischen Ereignis konfrontiert werden, eine Posttraumatische Belastungsstörung entwickeln, wird davon ausgegangen, dass es verschiedene Faktoren gibt, die die Entwicklung der Erkrankung beeinflussen können. Maercker und Augsburger nennen hierbei Risiko- bzw. Schutzfaktoren (prätraumatisch), Ereignisfaktoren (peritraumatisch), Aufrechterhaltungsfaktoren (posttraumatisch), Ressourcen, gesundheitsfördernde Faktoren (posttraumatisch) und posttraumatische Prozesse und Resultate (Maercker und Augsburger 2019).

Zu prädisponierenden Risikofaktoren gehört zum Beispiel das biologische Geschlecht. Frauen haben ein doppelt so hohes Risiko im Leben (Kessler et al. 1995), und als Reaktion auf ein Trauma (Giaconia et al. 1995) eine PTBS zu entwickeln. Dies ist zum Beispiel durch das höhere

Risiko, traumatischen Ereignissen ausgesetzt zu sein, (z.B. durch interpersonelle Gewalt) verursacht (Olf et al. 2007). Auch das Traumatisierungsalter spielt als Risiko-beziehungsweise Schutzfaktor eine Rolle. Traumata können in der Kindheit einen deutlich negativeren Einfluss auf die physische und mentale Gesundheit ausüben, da das Stresssystem in seiner vulnerablen Phase über die Maße belastet wird und sich an diesen neuen Zustand adaptiert (De Bellis et al. 1999). Eine Metaanalyse konnte eine Assoziation von Widrigkeiten in der Kindheit und einer niedrigen Cortisol-Antwort auf sozialen Stress im Erwachsenenalter nachweisen (Bunea et al. 2017).

Im Bezug auf die Ereignisfaktoren spielt die Art und Intensität des traumatisierenden Ereignisses eine Rolle. Als die vier pathogensten Traumata wurden Gefangenschaft, Vergewaltigung, Misshandlungen und sexueller Missbrauch in der Kindheit sowie körperliche Gewalt definiert, also Schäden, die den Betroffenen von anderen Menschen mit Absicht angetan wurden. Was die Traumaschwere betrifft, kann von einem Dosis- Wirkungsverhältnis objektiver Parameter wie dem Schadensausmaß des Ereignisses, der Dauer oder auch dem Verletzungsgrad, ausgegangen werden (Kaysen et al. 2010). Allerdings scheint die Reaktion des Traumaopfers während des traumatisierenden Ereignisses ein deutlich bedeutenderer Einflussfaktor zu sein (Maercker et al. 2000)

Die Betroffenen zeigten eine durch Psychotherapie besser behandelbare Symptomatik, wenn sie während des traumatisierenden Ereignisses das Gefühl hatten, sich eine gewisse Autonomie bewahren zu können (Ehlers et al. 2000). Die psychische Dissoziation während des Traumas, das Verharren, stellt andersherum einen Faktor für eine stärkere Ausprägung der PTBS dar (Marmar et al. 1994).

Die insgesamt einflussreichsten Faktoren für die Entwicklung der PTBS stellen die Aufrechterhaltungsfaktoren dar. So können Belastungen im sozialen Umfeld nach dem Trauma dazu beitragen eine PTBS zu entwickeln. Hierzu zählen familiäre Probleme wie das Auseinanderleben oder die Arbeitsunfähigkeit durch das Trauma (Bremner et al. 2021). Es kann ebenfalls zu finanziellen und medizinisch-körperlichen Schäden kommen, die einen aufrechterhaltenden Faktor darstellen (King et al. 1999).

Ebenso kommt es zu emotional-kognitiven Veränderungen der Betroffenen, die zum Beispiel mit der verstärkten Wahrnehmung von Schuldgefühlen einhergehen und die PTBS aufrechterhalten. Ebenso einen Einfluss spielen aber die psychosozialen Ressourcen, die Patient:innen schützen und den Verlauf der Erkrankung beeinflussen können. Findet zum

Beispiel eine soziale Unterstützung und Anerkennung als Traumaopfer statt, so haben die Betroffenen eine Möglichkeit über ihre Gefühle zu kommunizieren und werden in eine soziale Struktur eingebettet, sodass sie nicht isoliert werden können (Brewin et al. 2000)

Im Zusammenhang der posttraumatischen Prozesse spielen neurobiologische Veränderungen und Gedächtnisfaktoren eine Rolle. Die Pathogenese der PTBS wird durch molekulare und genetische Faktoren beeinflusst (Sarapas et al. 2011; Zaba et al. 2015). Hierbei werden verschiedene Gene im Zusammenhang mit der Adaption der HPA-Achse nach dem Trauma erforscht: Das *Glucocorticoid-Rezeptor-Gen* (*NR3C1*), *CRH-Typ 1 Rezeptor-Gen* (*CRRHR1*) und das *FK06-binding-protein-5-Gen* (*FKBP 5*) (van Zuiden und Geuze und et al. 2012).

#### 1.2.4 Klinik und Verlauf

Die gängigen nationalen und internationalen Klassifikationssysteme (ICD-11 und DSM-V) führen ähnliche klinische Hauptkriterien für die PTBS auf. So sind laut dem ICD-11 klinische Zeichen einer PTBS das Erleben eines Traumas und hierauf folgend das Wiedererleben des traumatischen Ereignisses in Form von belastenden lebhaften Erinnerungen, sogenannte Intrusionen. Diese können von Albträumen, Flashbacks oder überwältigenden Gefühlen begleitet sein. Es kommt infolge der Erkrankung zu einer Vermeidung von Gedanken an das Trauma. Die Betroffenen vermeiden folgend auch Situationen, Aktivitäten und Personen, die Erinnerungen an das Ereignis hervorrufen. Aufgrund der anhaltenden Wahrnehmung einer potenziellen Bedrohung neigen die Patient:innen zu einer Übererregung oder Wachsamkeit (Hypervigilanz), die sich zum Beispiel als erhöhte Schreckreaktion auf Stressoren äußert. Ein weiteres wichtiges Kriterium ist, dass die Symptome über mehrere Wochen anhalten und wichtige Lebensbereiche der Betroffenen, beeinträchtigen (WHO 2018).

Das DSM-V führt ähnliche Kriterien auf, ist aber in der Diagnosestellung strenger und listet zusätzlich mögliche Einteilungen in einen verzögerten Beginn der Erkrankung sechs Monate nach dem Trauma und einen dissoziativen Subtyp mit Erinnerungs-assoziierter Derealisation und Depersonalisation auf (Eidhof et al. 2019).

Ein weiteres Symptom, das im Zusammenhang mit der PTBS auftritt, ist die Dissoziation. Dieser Begriff bezeichnet einen Verlust des Realitätsbezuges, die Patient:innen fühlen sich in das traumatische Erlebnis zurückversetzt. Flashbacks sind hierbei die Bezeichnung für typische Dissoziationszustände. Die Umgebungssituation kann aufgrund der Dissoziation von den Patient:innen fehlgedeutet werden. Insbesondere bei Patient:innen die körperlichen Missbrauch erlitten haben, werden ebenfalls Dissoziationszustände in Bezug auf den Körper festgestellt, die Betroffenen haben zum Beispiel ein Problem damit, ihren Körper zu spüren (van der Kolk et



al. 1996). Dabei ist das Spektrum der möglichen Symptomatik groß und reicht von physiologischen Zuständen wie dem Tagträumen bis zu einem kompletten Verlust von Erinnerungen, der Identität oder dem Bewusstsein (Bremner 2010). Durch stark ausgeprägte, quälende dissoziative Symptome erhöht sich das Risiko für Suizidalität (Calati et al. 2017). Trotz erfolgsversprechender psychotherapeutischer Ansätze (Hoeboer et al. 2020), gibt es gemischte Erfahrungsberichte über den Effekt und Nebenwirkungen, teilweise werden Provokationen von dissoziativen Symptomen (Krause-Utz et al. 2021) mit dissoziativen Anfällen, die das klinische Management komplizieren, beschrieben (Anzellotti et al. 2020). Trotz des dringenden Bedarfs einer effektiven Therapiemöglichkeit, ist die Pathologie der Dissoziation weitestgehend unerforscht und -verstanden (Staniloiu und Markowitsch 2014).

Ein weiteres Symptom der PTBS ist Schuld oder Scham. Zum Beispiel denken die Betroffenen, dass sie die Verantwortung für das Geschehene tragen und nicht alles in ihrer Kraft Stehende getan haben, um es zu verhindern (Wilson et al. 2006). Die „Überlebensschuld“, wie sie zum Beispiel bei Holocaust-Überlebenden zu finden ist, ist ein Beispiel für empfundene Schuld (Wilson et al. 2006). Die Schuldgefühle können im Verlauf der Erkrankung eine aufrechterhaltende Funktion der Erkrankung einnehmen (Aakvaag et al. 2016)

Unmittelbar nach einem traumatischen Ereignis können akute psychische Belastungs- oder Schockzustände auftreten. Die in den Hauptkriterien festgelegte Mindestdauer der Symptome von über einem Monat dient zur Differenzierung von unmittelbar auf das Trauma folgenden, zeitlich limitierten psychiatrischen Erkrankungen wie der akuten Belastungsreaktion oder der akuten Belastungsstörung (DSM-IV/DSM-5: 308.3).

Die Posttraumatische Belastungsstörung kann sich in jedem Lebensalter manifestieren. Typische Symptome können erst Wochen oder Monate nach dem Trauma auftreten (Maercker 2015). In ungefähr 7 % der Fälle kommt es zu einer verzögerten Manifestation nach Jahren oder Jahrzehnten (Andrews et al. 2007). Wie die Risikofaktoren der PTBS nahelegen, können Rollenwechsel in der Biografie (z.B. Berentung) oder kritische Lebensereignisse eine Symptomatik verstärken (Maercker und Augsburg 2019).

Es wurde ein weiteres Konzept der „komplexen PTBS“ (KPTBS) entworfen, welches als eigenständige Diagnose in den ICD-11 aufgenommen ist. Diese wird durch besonders schwerwiegende oder langanhaltende Traumata (Typ-2 Traumata) ausgelöst die von besonderer Intensität sind oder sich oft wiederholen. Insbesondere handelt es sich hierbei um interpersonell ausgelöste Traumata, wie zum Beispiel durch sexuellen Missbrauch (Maercker et al. 2018).

Klinisch bestehen laut dem ICD-11 neben den Kernsymptomen der PTBS, also Vermeidung von Erinnerungen an das Trauma, eine anhaltende Übererregbarkeit und das Wiedererleben des Traumas in der Gegenwart, zusätzliche Symptome. Diese betreffen insbesondere die Selbstorganisation und zeigen sich zum Beispiel durch Probleme in der Regulation von Emotionen, der Überzeugung selbst minderwertig zu sein und in Schwierigkeiten Beziehungen aufrecht zu erhalten (Hyland et al. 2018). Die beschriebenen Persönlichkeitsveränderungen dürfen um die Kriterien zu erfüllen erst seit dem traumatischen Ereignis bestehen und seit mindestens zwei Jahre persistieren (Courtois 2004).

### 1.2.5 Diagnostik und Differentialdiagnose

Bei der Diagnosestellung der PTBS ist zu beachten, dass eine hohe Komorbidität mit anderen psychiatrischen Erkrankungen besteht. Es wird mit einer Wahrscheinlichkeit von 50-100 % ausgegangen, dass eine oder mehrere Komorbiditäten bestehen (Brunello et al. 2001). Hierzu zählen gehäuft Depression, Angststörungen, Suizidalität sowie Medikamenten-, Drogen- und Alkoholmissbrauch und Borderline- oder antisoziale Persönlichkeitsstörungen (van den Berk-Clark et al. 2018). Dies könnte einer der Gründe sein warum die PTBS früher häufig unterdiagnostiziert worden ist (Zimmerman und Mattia 1999). Es wurde außerdem ein Zusammenhang zwischen der PTBS und einem erhöhten Vorkommen von Herz-Kreislauf-Erkrankungen festgestellt (AB Levine et al. 2014; van den Berk-Clark et al. 2018).

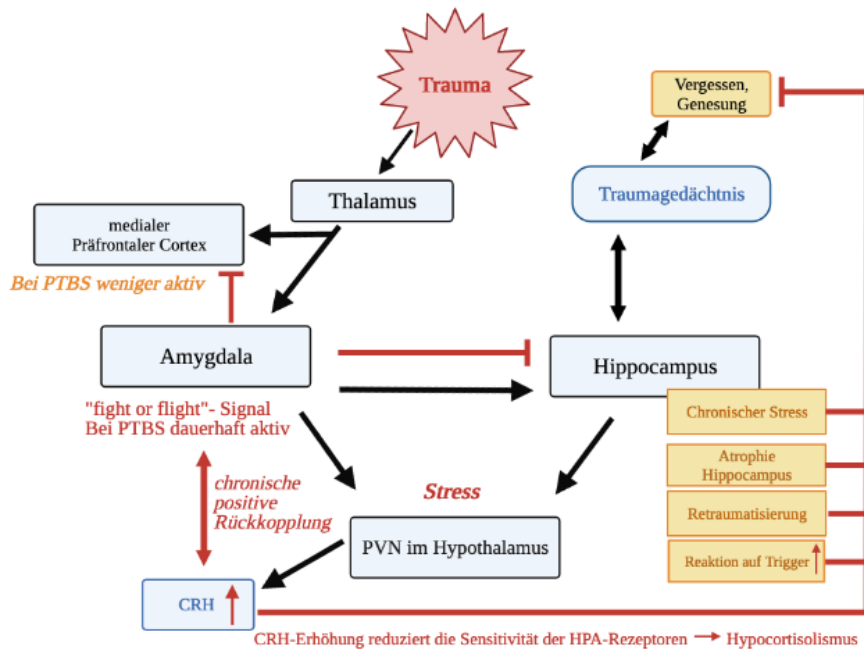
Bis heute existiert noch kein zuverlässiger Biomarker zur Diagnosestellung (Schmidt et al. 2013). Um eine Fehldiagnose und unpassende Behandlung zu vermeiden, wird ein diagnostisches Vorgehen anhand von standardisierten psychologischen Fragebögen vorgeschlagen. Empfohlen wird zu Beginn die Herstellung einer sicheren, störfreien Gesprächsatmosphäre und Berücksichtigung der spezifischen Kontrollbedürfnisse der Patient:innen in Bezug auf Rahmenbedingungen wie das Offenlassen von Türen, Einhalten ausreichender körperlicher Abstände oder Entfernen von traumauslösenden Inhalten aus dem Untersuchungsraum. Für eine professionelle Diagnostik empfiehlt die *World Psychiatric Association* in ihrer Leitlinie ein ausführliches Patienteninterview in Ergänzung mit anderen Erhebungsverfahren und Sichtung anderer Informationsquellen (IGDA-Workgroup 2003). Es existieren diverse traumaspezifische Fragebögen. Zu den wichtigsten gehören zum Beispiel das strukturierte klinische Interview für DSM-IV, genannt SKID (Wittchen et al. 1998) oder das diagnostische Interview bei psychischen Störungen, auch DIPS genannt (Margraf et al. 2017). Mit den Fragebögen soll festgehalten werden, wie häufig und intensiv die Symptombelastung ist und welche psychischen Beeinträchtigungen hieraus entstehen.

Es sollte aktiv nach posttraumatischen Belastungssyndromen gefragt werden, da Patient:innen oft selbst nicht von diesen berichten. Gleichzeitig sollte eine Psychoedukation stattfinden. Es sollte den Patient:innen also ein Erklärungsmodell gegeben werden, mit dem sie sich ihre Symptome erklären können und welches das Verständnis der menschlichen Reaktionen auf Extremlastung näher bringt. Das Wissen um die mögliche Symptomatik kann die Patient:innen entlasten und ihren Umgang mit der Erkrankung schulen. Außerdem kann die Psychoedukation nach akuten Traumatisierungen die Patient:innen auf sich eventuell manifestierende klinische Symptome vorbereiten (Maercker et al. 2018).

Um posttraumatische Risikofaktoren, aber auch mögliche soziale Ressourcen für den weiteren Verlauf festzustellen, sollten diese aktiv mit den Patient:innen eruiert werden.

### 1.2.6 Pathophysiologie von Stress und der PTBS

Unstrittig ist, dass die Posttraumatische Belastungsstörung als Stresserkrankung einen individuellen neuroendokrinen und autonomen Fingerabdruck hinterlässt. Einer der Kennzeichen der PTBS ist eine Dissoziation/Trennung von körperlichen Reaktionen und psychologischen Prozessen, die notwendig wären, um den Anforderungen der Umwelt gerecht zu werden (Williamson et al. 2015). Einer der Hauptfaktoren ist hierbei die Störung der HPA-Achse. Es wird diskutiert, ob es bei der PTBS als Reaktion auf ein Trauma oder akute Stressoren zu einem akuten Hypercortisolismus, und anschließend zu einer überschießenden Gegenregulierung der HPA-Achse kommt. Dies führt zum „Abstumpfen“ der HPA-Achse, welches auch *blunting* genannt wird. Es bezeichnet einen langsam progredienten Hypocortisolismus (Hellhammer und Wade 1993). In der Folge kann keine physiologische Antwort auf Stress mehr gesteuert werden (Stedte-Schmiedgen et al. 2016). In diversen Studien konnten niedrigere basale Cortisol-Spiegel in Blut, Speichel und im 24 h-Urin gemessen werden. Hiernach scheinen PTBS-Patient:innen einen abgeflachten Cortisol-Tagesspiegel zu haben, der mit einem niedrigerem Höhepunkt beim Aufwachen beginnt (Morris et al. 2012; van den Heuvel et al. 2019; Yehuda et al. 1991; Yehuda et al. 1996). Miller et al vermuten, dass das Gefühl, Gefahren nicht kontrollieren zu können, die Patient:innen emotional inaktiv macht. Sie denken, dass sie an ihrer Situation nichts ändern können, was sich in einem adynamischen Cortisol-Tagesprofil widerspiegeln könnte (Miller et al. 2007).



**Abbildung 4: Pathophysiologie der PTBS.** nach (Witte 2010)

Es gibt auch Studien, die weder einen Hypo-, noch einen Hypercortisolismus nachgewiesen haben (Lindley et al. 2004; Young und Breslau 2004). Es wird vermutet, dass die heterogenen Studienergebnisse durch zu große Unterschiede in den Vergleichsgruppen, stark ausgeprägte Komorbiditäten, wie der Depression, oder unterschiedliche Tageszeitpunkte der Cortisol-Messungen zustande kommen. Die Nahrungsaufnahme kurz vor dem Versuch oder das Geschlecht der Proband:innen sind ebenfalls Faktoren, die berücksichtigt werden sollten (Morris et al. 2012; van Zuiden und Heijnen und et al. 2012; Yehuda 2002). Die unterschiedlichen Messmethoden mit Nachweis von Cortisol in Speichel, Haaren, Serum oder Urin beeinflussen die Ergebnisse zusätzlich (Klaassens et al. 2012; Meewisse et al. 2007; Slominski et al. 2007). Auch die Zeit, die seit dem Trauma vergangen ist, scheint eine Rolle zu spielen: In einer Longitudinalstudie mit Patientinnen, die in der Kindheit sexuell missbraucht worden waren, zeigte sich in der Kindheit ein Hypercortisolismus. Im Laufe der Zeit sank der Cortisolspiegel ab sodass bei den Teilnehmerinnen im Erwachsenenalter ein Hypocortisolismus beobachtet werden konnte (Morris et al. 2012). Diese Studie unterstützt die Hypothese, dass die HPA-Achse sich als Reaktion auf Traumata anpasst. Es ist es wichtig festzuhalten, dass trotz der verschobenen Cortisolspiegel die eigentliche Cortisol-Synthese in den Nebennierenrinden nicht gestört zu sein scheint (Bremner et al. 2007; Yehuda 2005).

Ein Faktor, der zum *blunting* der HPA-Achse beiträgt, scheint eine erhöhte Glucocorticoidrezeptoren-Sensitivität und erhöhte Dichte der Glucocorticoidrezeptoren zu sein (Yehuda et al. 1993). Es wird diskutiert, ob die GR-Dichte eine Prädisposition für die PTBS

darstellt oder sekundär als Adaptation auf einen niedrigen Cortisolspiegel reguliert wurde (Yehuda et al. 1995). Die Sensitivität der Glucocorticoid-Rezeptoren lässt sich durch den Dexamethason-Hemmtest untersuchen: Den Patient:innen wird Dexamethason, ein synthetisches Glucocorticoid, gegeben, welches die Negative Feedback-Hemmung aktiviert. Bei den PTBS-Patient:innen wurde als Reaktion eine stärkere Suppressionen der Cortisol-Antwort beobachtet, die mit einer Hypersensitivität der Glucocorticoid-Rezeptoren erklärt wird (CS de Kloet et al. 2006).

Die genetische Prädisposition scheint eine Rolle in der Stressantwort spielen und ist Gegenstand intensiver Forschung. Das *NR3C1*-Gen beeinflusst die Regulierung der Glucocorticoidrezeptoren und das *FKBP5*-Gen beeinflusst das FK506- *binding protein* 5, auch FKBP5. Das Gen, das den CRH-Typ-1-Rezeptor beeinflusst, ist *CRHR1*. Durch die Bindung des Co-Chaperons FKBP5 wird die Struktur der Glucocorticoid-Rezeptoren verändert. Es kommt zu einer geringeren Affinität für Cortisol und die transkriptionelle Aktivität verändert sich. Das verhindert die Translokation von Glucocorticoidrezeptoren in den Zellkern (Binder 2009). Folglich ist die FKBP5-Aktivität ein wichtiger Faktor in der Glucocorticoid-Reaktivität bei Stresserkrankungen wie der PTBS (Zaba et al. 2015). In einer Studie wurden Cortisol-Spiegel und die Reaktionen auf den Dexamethason-Hemmtest in Kombination mit Genexpressionsanalysen gemessen und zeigten, dass unterschiedliche *FKBP5*-Polymorphismen mit verschiedenen Subtypen der PTBS korrelieren (Mehta et al. 2011).

Bei World-Trade-Center-Überlebenden wurde die Expression von FKBP5 untersucht. Das Gen zeigte sich insbesondere bei Betroffenen, die zum Zeitpunkt der Untersuchung an PTBS erkrankt waren, erniedrigt in Kombination mit einer höheren GR-Aktivität (Yehuda und Cai und et al. 2009). In einer Studie, in der Patient:innen Trauma-fokussierte Psychotherapie erhielten, wiesen diese eine niedrigere Methylierung des *FKBP5*-Gens (*FKBP51*) in der Promotor Region auf (Yehuda et al. 2013). In einer großen Studie an 448 Überlebenden des Anschlages auf das World Trade Center 2011 ergab eine RNA-Sequenzierung, dass die PTBS mit fünf unterschiedlich exprimierten Genen, auch dem *FKBP5*-Gen, in Verbindung stand (Kuan et al. 2017). Diese Ergebnisse legen nahe, dass die *FKBP5*-Gen-Expression ein Biomarker für die PTBS darstellen könnte (Sarapas et al. 2011). Weitere Studien mit großen Stichproben werden benötigt werden, um diese Vermutung zu untersuchen.

Im Zusammenhang mit der PTBS wurde außerdem eine erhöhte Sekretion von CRH mit einer konsekutiven Rückregulierung des Cortisolspiegels mehrfach beschrieben. Diesbezüglich bestehen Parallelen zur Depression, bei der ebenfalls ein erhöhter CRH-Spiegel nachgewiesen werden kann. Die Ausprägung der klinischen Symptome und Unfähigkeit, mit Stress

umzugehen scheinen bei PTBS- Patient:innen mit den CRH-Spiegeln zu korrelieren (CS de Kloet et al. 2008; CS de Kloet et al. 2007).

Zusammengefasst findet man in Zusammenhang mit der PTBS also niedrige Cortisol-Spiegel, eine höhere Glucocorticoidrezeptoren-Dichte und -Sensitivität und erhöhte CRH-Sekretion.

#### 1.2.6.1 Das Autonome Nervensystem

In Bezug auf das autonome Nervensystem zeigt sich ebenfalls eine Störung der autonomen Anpassungsfähigkeit, manifestiert durch eine Inkongruenz zwischen den Anforderungen der Umwelt und der physiologischen Reaktion hierauf. Hierbei scheint insbesondere eine gestörte, entweder überschießende oder zu schwache Regulation des autonomen Nervensystems eine Rolle zu spielen (Williamson et al. 2015). Die zuvor ausgeführten Veränderungen der HPA-Achse beeinflussen das autonome Nervensystem zusätzlich: Die erhöhte CRH-Sekretion erhöht die Entladungsrate von Neuronen am Locus coeruleus, wodurch es zu einer verstärkten Ausschüttung von Noradrenalin und Adrenalin kommt. Durch jene Neurotransmitter wird das Gehirn in einen generellen Zustand der Bereitschaft gesetzt (Smagin et al. 1995). Es kommt zu einer Daueraktivierung des sympathischen Nervensystems mit chronisch erhöhtem Katecholamin-Spiegel und autonomer Übererregbarkeit (Raison und Miller 2003; Yehuda 2002). Ergänzend wurde bei PTSD-Patient:innen bei erhöhter autonomer Aktivierung in Form von erhöhter Herzfrequenz und Bluthochdruck eine erhöhte Ausscheidung von Katecholaminen über den Urin festgestellt (Strawn und Geraciotti 2008; Vermetten und Bremner 2002). Diverse Studien wiesen einen Hypocortisolismus in Kombination mit einem erhöhten Noradrenalin-Spiegel und eine höhere Reaktivität von adrenergen Rezeptoren nach (Pervanidou 2008; Southwick et al. 1999). Dies kann erklären, dass PTBS-Patient:innen in der Konfrontation mit Trauma-Erinnerungen sowie in der Erwartung von Stress erhöhte HPA-Stressreaktionen zeigen (Elzinga et al. 2003; Gola et al. 2012). Übereinstimmend hiermit wiesen Schneider und Schwerdtfeger in einer groß angelegten Metaanalyse eine Dysfunktion des autonomen Nervensystems in Form einer herabgesetzten Herzfrequenzvariabilität nach, die eine herabgesetzte parasympathische Aktivität widerspiegelt (Schneider und Schwerdtfeger 2020). Zusätzlich wurde ein generell erhöhter Blutdruck nachgewiesen (Paulus et al. 2013), sowie als Zeichen der gesteigerten sympathischen Aktivität ein erhöhter Puls im Vergleich zu Kontrollen als Reaktion auf beunruhigende Geräusche und Trauma-Erinnerungen (Pole et al. 2007).

### 1.2.6.2 Gehirnstrukturen

Es wird ein Verlust der *top-down*-Regulation des präfrontalen Cortex in Bezug auf die erhöhte Stressreaktivität bei der PTBS diskutiert. Bei Stress werden Katecholamine ausgeschüttet, die die Fähigkeiten des mPFC, die HPA-Achse zu regulieren, einschränken. In diversen Studien zeigte der mPFC, als PTBS-Patient:innen angstauslösende Bilder gezeigt wurden, eine Unteraktivität (Hayes et al. 2012; Kuhn und Gallinat 2013; Patel et al. 2012). In weiteren *neuroimaging*-Studien wurde eine negative Korrelation von mPFC-Volumen und PTSD-Symptomatik nachgewiesen (Clausen et al. 2017; Offringa et al. 2013; Sadeh et al. 2015). Dadurch, dass der mPFC in seiner Aktivität eingeschränkt ist, hat er einen schwächeren Einfluss auf die Amygdala, was zu einer überschießenden Stressantwort führt (Jenkins et al. 2016; Thome et al. 2017). In Bezug auf die Rolle der Amygdala zeichnet sich ein heterogenes Bild ab, es wird allerdings allgemein davon ausgegangen, dass diese eine Hyperaktivität und Übererregbarkeit zeigt (Boyd et al. 2018; Rauch et al. 2006). Verknüpft mit MRT-Bildgebung der Testpersonen wurde die Kontext-Konditionierung getestet, indem konditionierte aversive Stimuli in Bildern präsentiert wurden. Bei PTBS-Patient:innen fand sich im Unterschied zu den Kontrollpersonen eine gesteigerte Amygdala-Aktivität mit gehemmter mPFC-Aktivität (Milad et al. 2009; Rougemont-Bucking et al. 2011).

Normalerweise reguliert der Hippocampus, welcher reich an Glucocorticoidrezeptoren ist, über das negative Feedback die Cortisolkonzentration. Als Prozessor des deklarativen Gedächtnisses hat er eine wichtige Rolle bei der Verarbeitung von Traumainhalten und Erinnerungen (McEwen 2007). Ein exzessiv erhöhter Cortisolspiegel in Kombination mit hoher CRH-Sekretion während des Traumas kann die Fähigkeit des Hippocampus schädigen, Erinnerungen zu kodieren und abzurufen (Kuhlmann et al. 2005). Bei PTBS-Patient:innen zeigten sich Schwächen im Abrufen hippocampaler Gedächtnisinhalte sowie Schwächen des deklarativen Gedächtnisses (Karl et al. 2006; Samuelson 2011). Mittels MR-Volumetrie konnten sowohl bei Kriegsveteranen (Bremner et al. 1995; Gilbertson et al. 2002; Kitayama et al. 2005), als auch bei PTBS-Patient:innen, die sexuellen Missbrauch erlitten hatten, verringerte Hippocampusvolumina nachgewiesen werden (Bremner und Vythilingam und Vermetten und Southwick und et al. 2003). Dieselben Ergebnisse wurden durch eine Metaanalyse von Logue et al., die 794 PTBS-Patient:innen aus insgesamt 16 Kohorten einschloss, bestätigt. Hier zeigte sich im Vergleich zu 1074 Kontrollpatient:innen ein signifikant niedrigeres Hippocampus-Volumen (Logue et al. 2018).

### 1.2.6.3 Stress und das Traumagedächtnis

Klassische Symptome der PTBS sind die Verstärkung und das Aufdrängen von Traumainhalten, sowie die Unfähigkeit, aktuelle Angsterfahrungen von alten Trauma-Erinnerungen zu trennen. (Mahan und Ressler 2012). Viele PTBS-Patient:innen haben ein defizitäres deklaratives Gedächtnis, sowie eine gesteigerten Konditionierbarkeit (Elzinga und Bremner 2002). Es wird angenommen, dass schnelle neurochemische Prozesse während der akuten Stressphase Aufmerksamkeit, Sensorik und Gedächtnis beeinflussen (ER de Kloet et al. 2005). Durch den akuten Anstieg von Glucocorticoiden und Katecholaminen wird durch die Verknüpfung mit Angst die Konsolidierung von Gedächtnisinhalten verstärkt, weshalb man sich an Ereignisse, die psychisch belastend waren, im Nachhinein besser erinnern kann (Kim und Diamond 2002; Roozendaal et al. 2006). Außerdem führt Cortisol in der Amygdala zu einer positiven Rückkopplung. Emotional aufwühlende Erfahrungen werden in der basolateralen Amygdala als prominente Erinnerungen konsolidiert. Dies manifestiert sich bei PTBS-Patient:innen durch aufdrängende, emotional belastende Erinnerungen nach den traumatisierten Erlebnissen (Atsak et al. 2015). Die EMDR, die im Kapitel 1.2.7 näher beschrieben wird, scheint ihre Wirksamkeit hierbei durch den Mechanismus zu erzielen, dass eine angeleitete laterale Augenbewegung die Aktivität der Amygdala und somit das Empfinden von Angst hemmen können. So kommt es bei der EMDR zu einer Entkoppelung von Traumainhalten und der intensiv empfundenen Angst (de Voogd et al. 2018).

Durch hohe Glucocorticoid-Spiegel findet eine stärkere Konsolidierung von intensiven Erlebnissen statt, weshalb es für die Betroffenen so schwer ist, Traumata zu vergessen (Kuhlmann und Wolf 2006; Roozendaal 2000). Auch das sympathische Nervensystem beeinflusst die Schaffung von Gedächtnisinhalten. Die Amygdala und CRH aktivieren bei Stress den Locus coeruleus, welcher in einen tonisch aktiven Zustand gerät (Valentino und Van Bockstaele 2008). Folgend wird Noradrenalin im gesamten Hirn ausgeschüttet (Sara 2009). Noradrenalin setzt den Körper in eine erhöhte Bereitschaft und Aufmerksamkeit für neue Reize (Ramos und Arnsten 2007). Zusätzlich wird die Gedächtnisformation verstärkt (Roozendaal et al. 2006). Die Gabe des  $\beta$ -Blockers Propanolol, einem Hemmer von Noradrenalin und Adrenalin, hemmte in Tierversuchen die Wirkungen von Glucocorticoiden auf das Gedächtnis (DJ de Quervain et al. 2009).

Die Erinnerung an Erlebnisse, die intensive Emotionen ausgelöst haben, werden verstärkt konsolidiert, was zur Entstehung der PTBS beitragen kann. Hingegen kann die Veränderung der HPA-Achse im Rahmen der PTBS das kontrollierte Abrufen dieser Erinnerungen stören (Buchanan et al. 2006; Roozendaal und McGaugh 2011).



Momentan wird eine U-förmige Dosis-Wirkungsbeziehung von Glucocorticoiden und der Gedächtnisleistung diskutiert. Denn sowohl ein Hyper-, als auch ein Hypocortisolismus scheinen den Gedächtnisabruf zu verschlechtern (DJ de Quervain et al. 2009; Kuhlmann et al. 2005; Lupien et al. 2009). Rimmele und Kollegen blockierten mit Metyrapon, einen Hemmer der Steroid-11-beta-Hydroxylase, den morgendlichen Cortisol-Anstieg. Entgegen ihrer Erwartung stellten sie eine Verschlechterung des Abrufens von neutralen und emotionalen Gedächtnisinhalten fest (Rimmele et al. 2010).

### 1.2.7 Therapie der PTBS

Die aktuelle in Deutschland gültige S3-Leitlinie zur Behandlung der PTBS von 2019 orientiert sich in ihren Empfehlungen an der Guideline der American Psychological Association 2017 *“Clinical Practice Guideline for the Treatment of PTSD”* (Stein und Barbara 2018).

Die Therapie der ersten Wahl ist die Trauma-fokussierte Psychotherapie. Hierbei soll der Schwerpunkt darauf liegen, die Erinnerung an das traumatische Erlebnis zu verarbeiten.

Zu den traumafokussierten Therapieformen gehören die traumafokussierte Kognitive Verhaltenstherapie (TF-KVT) und das *Eye Movement Desensitization and Reprocessing* (EMDR). Die TF-KVT schließt die Prinzipien der kognitiven Verhaltenstherapie und traumafokussierte Techniken wie imaginative Exposition in Bezug auf die Traumaerinnerung, kognitive Umstrukturierung in Bezug auf traumabezogene Überzeugungen und/oder die Exposition in vivo ein (Schmidt und Gall-Kleebach, 2010).

Eine Methode ist, dass in der Expositionsphase in kleinen Schritten von dem traumatischen Erlebnis und den damit verbundenen Gefühlsqualitäten berichtet wird. Mit den Therapeut:innen wird dieses im Verlauf so oft wiederholt und reflektiert, bis sich die hiermit verbundenen Erinnerungen (Flashbacks, Intrusionen) und dissoziative Symptome gemindert haben und zurückgehen (Schmidt und Gall-Kleebach 2010).

Das EMDR ist eine traumafokussierte Intervention. Die Begründerin der Methode, Dr. Francine Shapiro, entdeckte die Methode als sie im Park spazieren ging und ihre Augen hin-und her bewegte. Sie bemerkte in der Folge eine Abnahme ihrer Ängste, die sie aufgrund einer diagnostizierten Krebsdiagnose hatte. Auf dieser Entdeckung basierend konstruierte sie die EMDR, die die Therapie der Patient:innen auch in Räumen ermöglicht: Durch den Therapeuten oder die Therapeutin wird eine rhythmische Augenbewegung zu den Seiten angeleitet. Nach diesem strukturierten Fokussierungsprozess mündet die Therapie in einen assoziativen Prozess der Verarbeitung. Das EMDR-Standardprotokoll fokussiert hierbei Erinnerungen in der Vergangenheit und belastende Trauma-assoziierte Auslöser der Gegenwart und bearbeitet mit dem Trauma assoziierte Zukunftsängste (Barre et al. 2014).

Die zweite Wahl der Therapie sind die Nicht-Trauma fokussierten Psychotherapieoptionen sowie die Pharmakotherapie. Es besteht eine eingeschränkte Beurteilbarkeit der Pharmakotherapie, was an der uneinheitlichen Studienlage liegt. Daher wird eine alleinige Therapie mit Psychopharmaka in den Leitlinien nicht empfohlen, stattdessen wird die Kombination mit einer traumafokussierten Psychotherapie nahegelegt. Wenn es zu einer medikamentösen Therapie kommen sollte, so werden in Deutschland Sertralin, Paroxetin oder Venlafaxin empfohlen, wobei es sich bei der Verschreibung von Venlafaxin um eine off-label Verschreibung handelt. Die Empfehlung der Medikamente geht auf Metaanalysen zurück. Es scheinen sich nicht ganze Substanzklassen als wirksam zu erweisen, sondern einzelne Substanzen. In 21 Studien hatten Selektive-Serotonin-Rezeptor-Inhibitoren (SSRIs) einen etwas besseren Effekt im Vergleich zu Placebo. Paroxetin (SSRI), Fluoxetin (SSRI) und Venlafaxin (SSNRI) zeigten hierüber hinaus eine signifikant bessere Wirksamkeit als Placebo (Gu et al. 2016). Lee et al. wiesen für Sertralin, Venlafaxin und Nefazodon eine bessere Wirksamkeit als für andere Medikamente nach (Lee et al. 2016; Watts et al. 2013). Dennoch ist die Therapie mit Medikamenten eingeschränkt wirksam. Weniger als ein Drittel der Patienten, die mit selektiven Serotonin-Antagonisten behandelt wurden, hatten eine Remission (Tol et al. 2014).

In ihrer Review zeigten Lee et al. größere Effektstärke und Wirksamkeit von traumafokussierter Psychotherapie im Vergleich zu Psychopharmakotherapie, Placebo und anderen Psychotherapie-Formen (Lee et al. 2016). Die deutlich höheren Effekte für die Kognitive Verhaltenstherapie (KVT), Prolongierte Exposition (PE) und EMDR zeigten sich auch in einer Metaanalyse von Watts et al. im Vergleich zur Pharmakotherapie mit Sertralin, Fluoxetin, Paroxetin, Risperidon, Topiramaten und Venlafaxin (Watts et al. 2013).

Dass Psychopharmaka im klinischen Alltag dennoch häufig eingesetzt werden, mag an begleitenden psychischen Symptomen liegen oder an einer nicht zeitnahen psychotherapeutischen Versorgung. Oft besteht die Angst, dass Patienten die Symptomatik wie Unruhe und Schlafstörung mit Selbstmedikation oder Alkoholabusus zu dämpfen versuchen (Lee et al. 2010). Generell ist die vorschnelle medikamentöse Therapie kritisch zu hinterfragen. Auch wenn die Psychotherapie effektiver ist, hilft sie einem Anteil der Patient:innen nicht (Yehuda und Bierer et al. 2009).

Die HPA-Achse als Schnittstelle und ursächlicher Pathomechanismus gibt Hinweise auf Therapiealternativen. PTBS-Patienten, die mit Paroxetin behandelt worden waren, zeigten beim Absolvieren einer mentalen Stressaufgabe niedrigere Cortisol-Spiegel (Vermetten et al. 2006).

In der aktuellen Leitlinie wird der Einfluss, den Cortisol auf die Neuroplastizität und Gedächtnisprozesse haben kann, bereits aufgeführt (Schäfer et al. 2019). Die Nutzung höherer morgendlicher Cortisolspiegel oder Gabe von Hydrocortison wurde als adjuvante Therapie vorgeschlagen, um in der Therapie erlernte Inhalte besser zu konsolidieren (Schäfer et al. 2019).

Da die PTBS einen genau definierbaren Auslöser durch ein tiefgreifendes Ereignis hat, gibt es Tierversuche, vor dem traumatischen Geschehnis präventiv medikamentös zu behandeln. In Tierversuchen wurden Ratten präventiv mit Glucocorticoiden behandelt, und zeigten ein reduziertes Angst-Verhalten (Rao et al. 2012; Yehuda und Bierer und et al. 2009). Die Therapie mit Glucocorticoiden zur Hemmung der Gedächtniskonsolidierung und Auslöschung von Angst-Inhalten wurde spekuliert, da sich dieser Effekt in Tierversuchen zeigen lies (de Bitencourt et al. 2013; Steckler und Risbrough 2012). Ein weiterer Therapieansatz könnte das Antagonisieren von Glucocorticoid-Rezeptoren sein, um die Cortisol-Spiegel zu erhöhen. In Tierversuchen zeigten Mäuse, in denen die GRs geblockt worden waren, weniger PTBS-artige Symptome und eine herabgesetzte Stress-Antwort (Kohda et al. 2007). Etwas detailliert untersucht ist die Intervention unmittelbar nach dem Trauma. Im Tierversuch reduzierte eine einzelne hohe Dosis Kortikosteron nach einem Stressor die PTBS-Symptome 30 Tage später (H Cohen et al. 2008).

In Humanstudien erinnerten sich die Teilnehmer:innen wenn ihnen 60 Minuten zuvor Cortison verabreicht worden war, an weniger Wörter (DJ de Quervain et al. 2000). In einer anderen Studie schnitten die Teilnehmer:innen nach einwöchiger Einnahme von täglich 20 mg Hydrocortison signifikant schlechter in der Genauigkeit beim Wiedererkennen von Gedächtnisinhalten ab (Alhaj et al. 2006).

Da es bei PTBS-Patient:innen zu ungewollten Flashbacks und einer gestörten Kontrolle Trauma-bezogener Inhalte kommt, wird diskutiert, ob der Hypocortisolismus für die Enthemmung des Abrufs von Traumaerinnerungen eine Rolle spielen könnte (DJ de Quervain 2006). Diesem Mechanismus folgend wäre es denkbar, dass die Gabe von Glucocorticoiden das Aufdrängen von Traumaerinnerungen reduzieren könnte. Aerni et al überprüften diese Hypothese in einer Pilotstudie mit doppelblindem placebo-kontrolliertem Cross-over-Design. In dieser nahmen drei PTBS-Patienten über einen Zeitraum von einem Monat täglich 10 mg Hydrocortison ein. Bei allen drei Patienten wurde eine signifikante Reduktion der täglich abgefragten Traumaerinnerungen festgestellt, wenn sie Hydrocortison eingenommen hatten (Aerni et al. 2004).

Die Behandlung mit Glucocorticoiden vor Expositions-Therapien konnte den Abruf von traumatischen Erinnerungen verringern. Sie fördern außerdem das Lernen neuer Gedächtnisinhalte, allerdings auch von traumatischen Erinnerungen (Yang et al. 2006). Glucocorticoide unterstützen die synaptische Plastizität und Verbindung im Gyrus dentatus und verbessern das Lernen (D de Quervain et al. 2017). Es scheint auch einen akut Angst-hemmenden Effekt von Glucocorticoiden zu geben, der die Drop-Out Raten bei Expositionstherapien verringern könnte (Imel et al. 2013).

### 1.3 Sport

Schon in der Antike wurde körperliche Aktivität zur Stärkung von Körper und Geist empfohlen. So stellte Hippokrates ca. 460-377 v. Chr. fest: *"Wenn wir jedem Individuum das richtige Maß an Nahrung und Bewegung zukommen lassen könnten, hätten wir den sichersten Weg zur Gesundheit gefunden."* Wird körperliche Arbeit strukturiert, häufig auch mit hoher Intensität und nicht selten mit einem Wettbewerbsgedanken, durchgeführt, so bezeichnet man diese als Sport. Beim Gesundheitssport steht nicht der Wettkampf im Vordergrund, sondern die Stärkung von Gesundheitsfaktoren der Fitness (Ausdauer, Kraft, Beweglichkeit, Koordination und Entspannungsfähigkeit), sowie die längerfristige Bindung an Aktivität. Auch psychosoziale Aspekte (Stimmung, soziale Einbindung, Selbstwirksamkeit) werden durch Sport gestärkt (Brehm et al. 2013). Das American College of Sports Medicine empfiehlt Ausdauersport (im Englischen *aerobic exercise*) bei mittlerer Intensität an mindestens fünf Tagen die Woche mit jeweils 30-60 Minuten pro Einheit, um die Gesundheit zu schützen und zu stärken (Garber et al. 2011). Regelmäßig angewendet stellt die körperliche Aktivität eine kostengünstige Primärprävention vieler Erkrankungen dar: In Kombination mit einer gesunden Ernährung senkt sie das Risiko für kardiovaskuläre Erkrankungen wie zum Beispiel Bluthochdruck (Cornelissen und Smart 2013). Andere metabolische Erkrankungen wie Diabetes mellitus Typ 2 werden ebenfalls positiv beeinflusst (Sampath Kumar et al. 2019). Wie sich körperliche Aktivität auf Stress und psychiatrische Erkrankungen auswirken kann, soll im Folgenden erläutert werden.

#### 1.3.1 Die Auswirkungen von regelmäßigem und akutem Sport auf Stress

2009 gaben in einer Forsa-Umfrage 72% von 1.014 Befragten an, dass Bewegung ihr bevorzugtes Mittel gegen Stress sei (Forsa 2009). Die gesundheitlichen Vorteile zeigen sich bei sportlich Aktiven daran, dass sie seltener an Beeinträchtigungen leiden, die mit Stress assoziiert sind, wie Herz-Kreislauf-Erkrankungen, und weniger Anzeichen von pathogenem chronischem

Stress zeigen (Ketelhut et al. 2004; Talbot et al. 2002). Körperliche Aktivität regt die Neuroplastizität an und sorgt für eine höhere anti-oxidative Kapazität (Lin et al. 2012; Nagamatsu et al. 2014). Aktuelle Studien diskutieren den Schutz vor Neuroinflammation durch eine modulierte Mikroglia-Aktivierung (Mee-Inta et al. 2019). Durch Sport wird der BDNF-Spiegel erhöht und 3 Monate regelmäßiger Sport konnten über diesen Mechanismus das Hippocampusvolumen erhöhen und die Gedächtnisleistung steigern (Pajonk et al. 2010; Wegner et al. 2014).

Sothmann et al. postulierten im Zusammenhang von Sport und Stress die „Cross-Stressor Adaptionshypothese“. Nach dieser Theorie können wiederholte Konfrontationen mit intensiven und andauernden Belastungen in einem Individuum unspezifische Anpassungsvorgänge auslösen. Diese können die Reaktionen auf zukünftige Stressreaktionen beeinflussen, da sie nicht auf einen spezifischen Stressor beschränkt bleiben, sondern sich auch bei anderen Belastungen zeigen. Hierbei kann Sport also die Belastung sein, die eine physiologische kontrollierbare Stressantwort auslöst und die Adaption beeinflusst, sodass die Reaktion auf einen Stressor entweder verstärkt (*sensitisation*) oder abgemildert (*habituation*) wird (Sothmann et al. 1996). Sport provoziert Reaktionen des Körpers, die mit denen während einer Angstreaktion vergleichbar sind, wie ein erhöhter Blutdruck, eine steigende Herzfrequenz, Kurzatmigkeit oder Schwitzen (LeBouthillier et al. 2016). Dies erfordert eine endokrine, autonome und hämodynamische Anpassung (Hackney 2006). So konnten diverse Studien bestätigen, dass Sport zu einer anschließenden lang anhaltenden Hypotonie bei gesunden Probanden führte (Perez-Quilis et al. 2017). Hierbei wird Sport nicht als Stressor wahrgenommen. Stattdessen wird in der Literatur ein angstlösender, stimmungshebender Effekt nachgewiesen (Reed und Ones 2006; Wipfli et al. 2008).

Man nimmt zusätzlich an, dass über diesen Mechanismus gesundheitsschädigende Auswirkungen von chronischem Stress abgefedert werden und auf die wiederholte Belastung mit einer niedrigeren neuroendokrinen Stressantwort reagiert wird (Gerber et al. 2013; Tsatsoulis und Fountoulakis 2006).

### 1.3.2 Sportpsychiatrie

Die positiven Auswirkungen von körperlicher Bewegung auf Psyche und Körper brachte J.H.Rick Massimino dazu, vor ungefähr 35 Jahren die „Sportpsychiatrie“ zu etablieren (Massimino 1987). Im Laufe der Jahre entwickelte sich die Forschung zur Sporttherapie rasant, 1994 wurde die Internationale Gesellschaft für Sportpsychiatrie gegründet. Es haben sich hierbei zwei Ansätze der Sportpsychiatrie herauskristallisiert: Die Behandlung psychiatrischer Erkrankungen bei Sportlern und der therapeutische Nutzen von körperlicher Aktivität zur

Prävention und Therapie von psychiatrischen Erkrankungen (Ströhle 2019). Da psychiatrische Erkrankungen zu den weltweit häufigsten Erkrankungen zählen, ist die Etablierung von Therapiealternativen wichtig (Goldney et al. 2004). Trotz des ursprünglichen „Nischendaseins“ der Sporttherapie als eine von vielen komplementären Therapieformen besteht mittlerweile zu jeder psychiatrischen Erkrankung national oder international eine evidenzbasierte Klasse 1a Empfehlung für körperliche Aktivität (Ströhle 2019). Körperliche Aktivität wirkt sich vorteilhaft auf die psychische Gesundheit aus: Verbesserte Stressmanagement und soziale-Fähigkeiten, sowie verbessertes subjektives Wohlbefinden wurden nachgewiesen (Stanton und Happell 2014). Schon eine Runde Sport kann die Laune heben (Liao et al. 2015) und die Kognition verbessern. Medikamentöse Therapien können gravierende Nebenwirkungen mit sich bringen, die die Compliance der Erkrankten einschränken und sich negativ auf deren körperliche Gesundheit auswirken können, was bei Sport in richtiger Dosierung nicht der Fall ist (Hert et al. 2011). Trotz positiven Auswirkungen von Sport wird dieser in der Praxis nicht ausreichend genutzt oder von Ärzten empfohlen (Gerber et al. 2016).

#### 1.3.2.1 Sport und Stresserkrankungen

Die Depression ist eine weit verbreitete psychiatrische Erkrankung mit weitreichenden Folgen für die Gesundheit der Betroffenen und die Gesellschaft. Es wird geschätzt, dass die Kosten, die allein durch Arbeitsausfälle und Krankmeldungen aufgrund von Angststörungen und Depression entstehen, weltweit jährlich circa 1.15 Milliarden US \$ betragen. Es wird davon ausgegangen, dass sich diese Kosten bis 2030 verdoppeln werden (Chisholm et al. 2016). Aufgrund der eingeschränkten Wirksamkeit bestehender Therapien bietet es sich daher an, nach Alternativen zu suchen, weshalb im Folgenden die Wirksamkeit von Sportinterventionen in Bezug auf die Depression dargestellt wird.

Diverse Studien belegen den therapeutischen Effekt von Sport auf die depressive Symptomatik (Josefsson et al. 2014; Kvam et al. 2016; Schuch und Stubbs 2019). Hierbei scheint der Effekt vergleichbar mit einer medikamentösen Behandlung oder kognitiver Psychotherapie zu sein (Kvam et al. 2016; Wipfli et al. 2008). Fremont und Craighead verglichen den Effekt von aerobem Training, individueller Psychotherapie und einer Kombination beider Interventionen und stellten bei der Abschlussuntersuchung nach 10 Wochen bei allen Gruppen eine signifikante Reduktion der depressiven Symptomatik ohne signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen fest (Fremont und Craighead 1987; Knapen et al. 2015).

Biologisch betrachtet haben depressive Patient:innen Dauerstress und reagieren auf Herausforderungen mit einer unangemessenen Stressreaktion (Ernst et al. 2006). Langfristig senkt körperliche Aktivität den Cortisolspiegel und erhöht das *corticotropin releasing hormone*, was

zur Verbesserung der Stimmung führt (Duclos und Tabarin 2016). Des Weiteren fördert Bewegung die Neurogenese: Die Erhöhung von Endorphinen, endothelialen Wachstumsfaktoren, BDNF und Serotonin, die bei Sport vermehrt ausgeschüttet werden, trägt hierzu bei (Zheng et al. 2006). Der Wachstumsfaktor BDNF ist bereits in den deutschen Leitlinien zur Depression als wichtiger positiv Einfluss nehmender Faktor vermerkt. Er fördert die Neuro- und Angiogenese und wirkt der bei der Depression ausgeprägten Angst entgegen (Duman und Monteggia 2006; Erickson et al. 2012; Kandola et al. 2019; Kandola et al. 2016). Die Abbruchrate für Sportstudien bei depressiven Patient:innen beträgt ca. 18 % (Stubbs et al. 2016). Sie ist damit nicht schlechter als die Abbruchrate anderer Therapieoptionen: Bei Psychotherapien liegt sie bei 19 % (Cooper und Conklin 2015), die der medikamentösen Therapie mit selektiven Serotonin-Reuptake-Hemmern liegt bei 26% und die von trizyklischen Antidepressiva liegt bei 28% (Undurraga und Baldessarini 2017). Obwohl Antidepressiva wirksamer als Placebo sind (Cipriani et al. 2018), wird geschätzt dass nur 50% der behandelten Patient:innen eine signifikante Besserung der Symptome durch die medikamentöse Therapie erfährt (Pigott 2015). Die Abbruchquoten sind aufgrund der Nebenwirkungen der Medikamente 15 bis 132 % höher als bei der Therapie mit Placebo (Cipriani et al. 2018). Nebenwirkungen können zum Beispiel ein erhöhtes Risiko für Diabetes mellitus, sexuelle Dysfunktion und Gewichtszunahme sein, welches die Patient:innen nicht eingehen möchten. Weder Psychotherapie, noch die Pharmakotherapie behandeln die Komorbiditäten die mit der Depression assoziiert sind (Correll et al. 2017). Auch in den deutschen S3-Leitlinien von 2015 für die Depression wird ein strukturiertes und betreutes sportliches Training als Therapieergänzung empfohlen (DGPPN 2015).

In Bezug auf Angststörungen, welche ebenfalls Stress assoziierte Erkrankungen darstellen, herrscht eine gemischte Studienlage. Dies ist zum einen dadurch begründet, dass wenige Studien zur Effektivität einer Sportintervention bei Patient:innen mit Angststörungen mit unterschiedlichen Ergebnissen existieren (Stonerock et al. 2015). So wiesen Bandelow et al. in einem Vergleich von Clomipramin, Placebo und Ausdauertraining (jeweils 5 km joggen dreimal die Woche) einen signifikant höheren Effekt von Sport im Vergleich zu Placebo nach. Allerdings war Clomipramin als medikamentöse Therapie signifikant wirksamer als Sport (Broocks et al. 1998). In anderen Studien bestätigte sich ein Vorteil der medikamentösen Therapie im Vergleich zu Ausdauertraining, welches keinen Effekt auf die Symptomatik der Patient:innen hatte (Wedekind et al. 2010). Dennoch scheint ein angstlösender Effekt von Bewegung zu bestehen, der allerdings noch nicht anhand ausreichend großen Patientengruppen und standardisierten Untersuchungsmethoden validiert ist (Ströhle 2009; Stubbs et al. 2017).

Den Studienergebnissen entsprechend besteht in den aktuellen S3-Leitlinien zu Angststörungen eine Empfehlung von Ausdauersport, allerdings als ergänzende Therapiemöglichkeit (Bandelow et al. 2015).

### 1.3.3 Sport als eine Therapiemöglichkeit für die PTBS

Durch die wissenschaftlichen Erkenntnisse im Bereich der Depression und Angststörungen rückt der Sport auch als mögliche Therapie der PTBS in den Fokus (Vancampfort et al. 2017). Körperliche Aktivität wirkt Komorbiditäten wie kardiovaskulären Erkrankungen oder dem metabolischen Syndrom entgegen, die häufig mit der Posttraumatischen Belastungsstörung assoziiert sind (Rosenbaum und Sherrington 2015). PTBS-Patient:innen scheinen generell inaktiver zu sein, der Beginn der PTBS steht im Zusammenhang mit der Einschränkung körperlicher Aktivität (Winning et al. 2017).

Die vorhandenen Forschungsergebnisse legen einen positiven Effekt von Bewegung auf die klinische Symptomatik und das subjektive Befinden der Erkrankten nahe (Hanssen et al. 2017; Rosenbaum et al. 2015). Eine höhere körperliche Fitness scheint mit einer schwächer ausgeprägten PTBS-Symptomatik assoziiert zu sein: In einer prospektiven Studie an 38.883 US-Veteranen (77 % männlich), von denen 96 % zu Beginn keine diagnostizierte PTBS hatten, hatten die Teilnehmer:innen in einem 3-5 Jahre *follow-up* eine signifikant niedrigere Chance PTBS-Symptome zu entwickeln, die mindestens zwei bis dreimal die Woche für mindestens 20 Minuten intensiv Sport betrieben (LeardMann et al. 2011). Auch in einer Untersuchung von 108 Trauma-exponierten Erwachsenen (58 % männlich) wurde nachgewiesen, dass intensiver Sport signifikant negativ mit der Intensität von PTBS Symptomen assoziiert war (Harte et al. 2015). Auch als Ergänzung zur Psychotherapie verbesserte Sport die Symptomatik der Erkrankten (Powers et al. 2015).

Die hohe Flexibilität und Anpassbarkeit an die jeweiligen Patient:innen ist ein Vorteil von Sport. PTBS-Patient:innen haben häufig keinen Zugang zu einer psychotherapeutischen Behandlung oder können sich diese nicht leisten. Hinzu kommt, dass sie häufig aus Angst vor Stigmatisierung keine Therapie in Anspruch nehmen (Read et al. 2011; Sayer et al. 2009; Sharp et al. 2015). Sport kann in einer Gruppe absolviert werden, ein gemeinsames Ziel stärkt den Zusammenhalt und es findet eine Einbindung in eine soziale Struktur statt, die der Isolation entgegenwirkt (N. Caddick et al. 2015; Komatsu et al. 2017).

Sporteinheiten zu planen und durchzuhalten, gibt den Betroffenen ein Erfolgserlebnis, das die Selbstwirksamkeit bestätigt und erhöht (Guszkowska 2004; Knapen et al. 2015). Diese Kontrolle über eine Herausforderung steht im Sinne der *self-efficacy theory* von Bandura (Bandura



1977). In einer anderen Studie wurde diese empfundene Selbstwirksamkeit mittels eines Fragebogens ermittelt und stand in positiver Korrelation zur körperlichen Aktivität (Jonsson et al. 2018).

Mögliche pathophysiologische Mechanismen, über die Sport die PTBS positiv beeinflussen könnte, sind die Veränderung der sympathischen Reaktion auf Stress, Normalisierung der HPA-Achsen-Funktion, Verbesserung der kognitiven Funktion und Induktion der Neuroplastizität (Hegberg et al. 2019).

Es wird vermutet, dass das *Cross-Stressor-Adaptationsmodell* die Pathophysiologie der PTBS verändern könnte. Hiernach könnte regelmäßiger Sport dazu beitragen, sich an den Umgang mit erhöhter sympathischer Aktivität, die auch durch körperliche Aktivität ausgelöst wird, zu gewöhnen. Eine Desensibilisierung für zukünftige innere Unruhezustände könnte so unterstützt werden. Sportliche Aktivität von mittlerer und hoher Intensität hebt die Cortisolspiegel vorübergehend an und könnte so zusätzlich dazu beitragen, die HPA-Achsen Aktivität bei Erkrankten zu regulieren (Chatzinikolaou et al. 2010; EE Hill et al. 2008).

Viele traumatisierte Patient:innen, insbesondere jene, die körperliche Gewalt oder sexuellen Missbrauch erlitten haben, haben aufgrund ausgeprägter dissoziativer Symptomatik Probleme damit, einen Zugang zu ihrem Körper zu finden (Lanius et al. 2012). Es wird diskutiert, dass körperliche Aktivität dieser Dissoziation entgegenwirken könnte. Bessel van der Kolk beschreibt, dass Patient:innen in der traumatischen Situation der Möglichkeit die *fight or flight*-Situation auszuagieren, beraubt worden sind. Diese können sie durch Sport ausagieren. Seine Versuche, Patient:innen durch regelmäßige Yogaeinheiten einen neuen Zugang zu ihren Emotionen und ihrem Körper zu schaffen führten zu einer signifikanten Herabsetzung der PTBS-Symptomatik (van der Kolk et al. 2014).

Sport ist eine Herausforderung, die neue Erinnerungen schafft und negative Gedankengänge der Erkrankten unterbrechen kann. Er bringt die Betroffenen dazu, aktiver am Leben teilzuhaben (Carless 2014; Vujanovic et al. 2011) und kann ihnen das Gefühl geben, nach Inaktivität und Hilflosigkeit etwas zu schaffen und Motivation zu finden (Ley et al. 2018)

Sport kann ebenfalls Begleitsymptome beeinflussen, die oft vorzeitig medikamentös behandelt werden: Durch körperliche Aktivität wird die Schlafqualität verbessert, die bei PTBS-Patient:innen häufig massiv beeinträchtigt ist (Alley et al. 2015). Regelmäßige körperliche Aktivität mit hoher Intensität konnte außerdem die Abstinenzrate im Zusammenhang mit Substanzmissbrauch erhöhen (Wang et al. 2014).

Eine Studie mit 14 Veteranen, die ein 40-wöchiges Sportprogramm absolvierten, zeigte bei diesen reduzierte subjektiv wahrgenommene Aggressionsprobleme und erhöhte Konzentrationsfähigkeiten (Otter und Currie 2004).

Es ist kaum erforscht, welchen Einfluss die körperliche Aktivität speziell auf die Hirnstrukturen und neuronalen Kreisläufe bei PTBS-Patient:innen hat. Ein Therapieansatz könnte die durch Sport vermehrte Synthese von BDNF sein, das die Neuroplastizität fördert. Schon 15 Minuten körperlicher Aktivität konnten einen Anstieg der BDNF-Sekretion auslösen (Powers et al. 2015). So wurde nachgewiesen, dass durch regelmäßiges Spaziergehen das bei PTBS-Patient:innen verringerte Hippocampusvolumen erhöht werden konnten (Hayes et al. 2017). Generell sind die Pathomechanismen im Zusammenhang der PTBS mit körperlicher Aktivität kaum erforscht.

## 1.4 Herleitung der Arbeit

Ziel dieser Studie war es, die Auswirkungen einer zwanzigminütigen Sportintervention auf das Stressempfinden und die psychosoziale Symptomatik von PTBS-Patient:innen zu untersuchen. Die Posttraumatische Belastungsstörung ist eine Erkrankung, die die Betroffenen auf vielen Ebenen belastet. Eine effiziente Therapie konnte noch nicht gefunden werden, sodass die Erforschung therapeutischer Alternativen einen hohen Stellenwert hat. Die Sporttherapie im Zusammenhang mit der Posttraumatischen Belastungsstörung ist erst am Anfang ihrer Entwicklung. Bisherige Ergebnisse zeigen sich in Methodik und Ergebnissen heterogen und schließen kleine Stichproben von Patient:innen mit Posttraumatischer Belastungsstörung ein. Dennoch gibt es vielversprechende Ansätze, die einen Effekt von körperlicher Bewegung auf die Stressreaktion und das Wohlbefinden der Erkrankten nachzuweisen. Der Frage, welche Auswirkungen eine einmalige Sportintervention auf die biologische Stressreaktion und das psychologische Stressempfinden von Patient:innen mit PTBS hat, wurde bislang noch nicht untersucht. Das Ziel der Doktorarbeit ist, neue Erkenntnisse über die Auswirkungen einer einmaligen unmittelbaren körperlichen Aktivität auf biologische und psychologische Parameter bei PTBS-Patient:innen zu erbringen und so einen Beitrag zum Verständnis der Pathophysiologie sowie zukünftigen Therapieansätzen zu leisten.

## 2 Material und Methodik

In diesem Kapitel erfolgt die Darstellung des Studienkonzeptes. Hierbei werden zuerst das Studiendesign sowie die Untersuchungsstichprobe vorgestellt, es folgt die detaillierte Darstellung des Versuchsablaufs und der durchgeführten Interventionen. Anschließend werden die Messinstrumente- und Methoden dargestellt. Abschließend erfolgt die Erläuterung der Datenanalyse dar.

### 2.1 Studiendesign

Bei der vorliegenden Studie handelt es sich um eine *within-subject* Studie im Rahmen eines standardisierten klinisch-experimentellen Designs. Die Teilnehmenden absolvierten jeweils zwei Studientage. An einem der Studientage absolvierten sie eine 20-minütige Sporteinheit und am anderen Tag warteten sie 20 Minuten. Im Anschluss absolvierten die Teilnehmenden an beiden Studientagen den Trier Social Stress Test (TSST), einen standardisierten psychosozialen Stress-test. Um eine Habituation an den TSST zu vermeiden, wurde ein mindestens 3-wöchiger Abstand zwischen beiden Studientagen festgelegt. Außerdem wurde das Versuchsprotokoll des TSST am zweiten Studientag leicht verändert.

Als biologische Messparameter für die endokrine Stressreaktion der HPA-Achse diente Speichelcortisol (sCORT). Als Marker für die autonome Stressantwort wurden der Blutdruck (RR) und die Herzfrequenz (HF) gemessen.

Die Messungen dieser Parameter erfolgten an beiden Studientagen zu sieben Zeitpunkten, um Tagesprofile erstellen zu können. Zur Objektivierung der psychosozialen Stressreaktion dienten zum einen die Befindlichkeitsskala (Bf-SR) (von Zerssen und Petermann 2011) und die Dissoziations-Spannungsskala-akut (DSS-akut) (Stiglmayr et al. 2003). Diese Fragebögen wurden jeweils zu Beginn des Studientages und nach dem Trier Social Stress Test ausgefüllt. Die Teilnehmenden erhielten als Aufwandsentschädigung nach der Teilnahme einen Betrag in Höhe von 55 Euro.

Ein positives Ethikvotum der Ethikkommission der Universitätsmedizin Göttingen lag vor (Antragsnummer 25/12/18). Die Studie ist retrospektiv im Deutschen Register Klinischer Studien sowie im Register der WHO für internationale Studien mit der Nummer DRKS00017062 angemeldet. Die Studie hielt sich an die Vorgaben der Deklaration von Helsinki. Alle Teilnehmenden erhielten eine Aufwandsentschädigung nach dem zweiten Studientag.

## 2.2 Stichprobe

### 2.2.1 Probandenauswahl

Es wurden acht kaukasische Proband:innen im Alter von 18 bis 65 Jahren mit diagnostizierter PTBS rekrutiert. Einschlusskriterien waren hierbei das Vorliegen der PTBS als Hauptmorbidity und mindestens 33 Punkten in der deutschen Version des PTSD Fragebogens für DSM-5 (PCL-5, last month) (Kruger-Gottschalk et al. 2017). Hierbei handelt es sich um einen Fragebogen zur Selbstbeurteilung mit 20 DSM-5 Symptomen der PTBS. Die Patient:innen beantworten für den Fragebogen insgesamt 20 Fragen zu ihrer Symptomatik anhand einer Likert-Skala von 0-4. Es kann ein Punktwert von 80 erzielt werden, ab einem Cut-off von 31-33 Punkten wird von einer PTBS ausgegangen (Blevins et al. 2015). Mit der ergänzenden deutschen Fassung der DSM-5 life events- Checkliste (LEC-5) wurden die traumatischen Erlebnisse, inklusive dem Index-Trauma ermittelt (Cwik und Woud 2015) Hierbei handelt es sich ebenfalls um einen Selbsteinschätzungsbogen, der verschiedene Arten der Exposition zu einem potentiell traumatisierendem Erlebnis abfragt.

Da sich bereits alle Patient:innen aufgrund einer gesicherten Diagnose in Behandlung befanden, diente der PCL-5 zum zusätzlichen Screening für die Schwere der Erkrankung.

Ausschlusskriterien waren eine schwach ausgeprägte PTBS mit anderen im Vordergrund stehenden psychiatrischen Komorbiditäten wie der Depression, einer Ruheherzfrequenz von über 100/min bei dreimaliger Messung, einer fehlenden schriftlichen Einwilligung sowie keinen oder unzureichenden Deutsch-Sprachkenntnisse, die eine aktive Teilnahme an der Studie nicht möglich machten. Die körperliche Eignung der Teilnehmenden wurde durch einen Prüfarzt/eine Prüfarztin festgestellt. Entsprechende Ausschlusskriterien finden sich in Tabelle 1. Zum Zeitpunkt des Einschlusses in die Studie waren vier der Patient:innen in der integrativen Trauma-fokussierten kognitiven Verhaltenstherapie (Schmidt und Gall-Kleebach, 2010) in der Trauma-Ambulanz der Psychiatrie der Universitätsmedizin Göttingen in Behandlung. Die anderen vier wurden in der Asklepios Klinik in Göttingen therapiert. Alle Studienpatient:innen wurden fristgerecht vor Beginn der Studie aufgeklärt. Sie wurden davon in Kenntnis gesetzt, dass die Studie freiwillig erfolgte und ein Abbrechen der Studientage jederzeit möglich sei. Sowie, dass alle erhobenen Daten anonymisiert gesammelt würden. Weiterhin erfuhren die Patient:innen, dass eine Teilnahme an beiden Versuchstagen mit einer Aufwandsentschädigung von 55 Euro vergütet werden würde. Telefonisch erfolgte ein Screening auf mögliche Ausschlusskriterien. Die Patient:innen bekamen dann zum Eigenstudium Informationsmaterialien ausgehändigt und konnten sich im Anschluss entscheiden, ob sie teilnehmen wollten. Gaben sie ihr schriftliches Einverständnis, verpflichteten sie sich ab vier

Stunden vor Beginn der jeweiligen Studientage weder zu rauchen, noch Alkohol zu konsumieren. Zusätzlich verzichteten die Teilnehmenden ab zwei Stunden vor Beginn darauf zu essen und Getränke, mit Ausnahme von Wasser, zu sich zu nehmen.

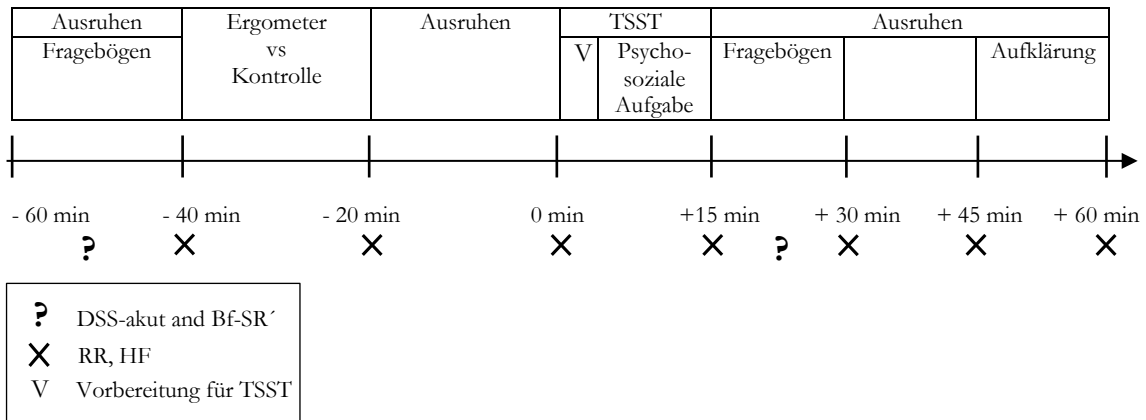
Der erste Studientag begann zwanzig Minuten früher, um eine ausführliche Anamnese zu erheben. Es wurden Alter, Größe, Gewicht und Nebenerkrankungen der Proband:innen dokumentiert. Zusätzlich erfolgte die Dokumentation der aktuellen Medikamenteneinnahmen sowie Bildungsgrad und ob die Teilnehmenden rauchten. Da die Patient:innen sich gesundheitlich alle im Stande sahen die moderate Belastung auf dem Ergometer durchzuführen und keine kardiovaskulären Beeinträchtigungen zeigten, wurde von einem zusätzlichen medizinischem Belastungsscreening abgesehen. Zu Beginn der Studientage wurden an mehreren Zeitpunkten Blutdruck und die Herzfrequenz gemessen, um mögliche Kreislaufstörungen zu entdecken. Diese wurden zu keinem Zeitpunkt nachgewiesen. Zu jedem Zeitpunkt der Studie wurde die ärztliche Überwachung gewährleistet.

**Tabelle 1: Absolute und relative körperliche Ausschlusskriterien**

Absolute Ausschlusskriterien	Relative Ausschlusskriterien
<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Unbehandelter Bluthochdruck mit Werten über 160/100 mmHg</li> <li>▪ Herzinfarkt, der weniger als ein halbes Jahr zurückliegt</li> <li>▪ Dekompensierte Erkrankungen des Herz-Kreislauf- und Atmungssystems</li> <li>▪ Periphere Durchblutungsstörungen</li> <li>▪ Instabile Angina pectoris</li> <li>▪ Herzschrittmacher</li> <li>▪ Abgelaufene Venenthrombosen</li> <li>▪ Akute Venenentzündungen</li> <li>▪ Akute Erkrankungen der Atemwege</li> <li>▪ Akute Nieren-/Harnwegserkrankungen</li> <li>▪ Schwere Anämie</li> <li>▪ Anfallsleiden</li> <li>▪ Schwangerschaft</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Herzrhythmusstörungen</li> <li>▪ Herzklappenfehler</li> <li>▪ Zustand nach Herzoperationen</li> <li>▪ Ischämische Herzkrankheit</li> <li>▪ Raynaud-Syndrom</li> <li>▪ Polyneuropathien</li> <li>▪ Vaskulitiden (Blutgefäßentzündungen)</li> </ul>

## 2.3 Versuch

### 2.3.1 Versuchsablauf



**Abbildung 5: Versuchsablauf mit Interventionen, Messzeitpunkten und Messparametern** Dargestellt ist der Versuchsablauf mit den Messzeitpunkten (X) von Blutdruck (RR), Herzfrequenz (HF) und Messzeitpunkten der von DSS-akut und Bf-SR´ (?).

Das Studienprotokoll ist in Abbildung 5 dargestellt. Die Patient:innen wurden zu jeweils zwei Studientagen, eingeladen- einmal mit und einmal ohne eine Sportintervention vor dem Stress-test. Hierbei begann randomisiert die eine Hälfte der Teilnehmenden die Studientage mit der Sportintervention und die andere Hälfte begann den Studientag ohne Sport.

Die Studientage wurden in einem Abstand von mindestens drei Wochen durchgeführt, um eine Habituation an den Stresstest zu vermeiden. An beiden Tagen wurden die Teilnehmenden gegen 11:00 Uhr an der Tagesklinik für Suchterkrankte der Psychiatrie der Universitätsmedizin Göttingen durch die Studienleiterin empfangen. Sie wurden in den Sportraum geführt und einem Platz zugewiesen. Hier erfolgte das Anlegen des Brustgurtes für die Messung der Herzfrequenz (HF). Um 11:15 Uhr (Zeitpunkt – 60 min) begannen die Messungen der Studientage, es wurden Ruhe-Blutdruck und Puls kontrolliert und die zwei psychosozialen Fragebögen, die Bf-SR´ zur Einschätzung der aktuellen Stimmung, sowie die DSS-akut zur Einordnung gegenwärtiger dissoziativer Symptomatik ausgeteilt, damit die Patient:innen diese in Ruhe ausfüllen konnten. Um 11:35 Uhr (Zeitpunkt - 40 min) wurden die autonomen Parameter (RR und HF) gemessen und die Speichelprobe entnommen. Im Anschluss wurden am Tag der Sportintervention 20 min auf dem Ergometer bei 70 % der maximalen Trainingsherzfrequenz von den Teilnehmenden absolviert, am Kontrolltag wurde gewartet. Um 11:55 Uhr (Zeitpunkt - 20 min) wurde die zweite Speichelprobe genommen und erneut die autonomen Parameter gemessen. Nun folgte die Ausruhphase, die um 12:15 Uhr (Zeitpunkt 0 min) mit erneuten

Messungen aller Parameter beendet wurde. Es folgte die Instruktion für den TSST und die Patient:innen hatten 5 Minuten Zeit, um ihren Vortrag vor der Jury vorzubereiten. Am Ende der Vorbereitungszeit wurden die Patient:innen von der Versuchsleiterin abgeholt. Sie wurden gebeten ihre Notizen zurückzulassen und in den Raum für den TSST gebracht. Dort absolvierten die Patient:innen innerhalb von 10 Minuten den TSST. Direkt im Anschluss, um 12:30 Uhr (Zeitpunkt + 15 min) erfolgte die nächste Messung und die vierte Speichelprobe wurde abgenommen. Zurück im Sportraum füllten die Patient:innen nun erneut die psychologischen Fragebögen aus. Es folgte die 45-minütige Erholungsphase. Um 12:45 Uhr (Zeitpunkt + 30 min), 13:00 Uhr (Zeitpunkt + 45 min) und 13:15 Uhr (Zeitpunkt + 60 min) wurden Speichelproben genommen und die autonomen Parameter gemessen. Am Ende jedes Studientages wurde geprüft, ob die Teilnehmenden psychisch und physisch in der Lage waren, nach Hause zu gehen. Es gab keine Zwischenfälle. Nachdem die Proband:innen beide Studientage absolviert hatten, wurden ihnen die Hintergründe des TSST erläutert.

### **2.3.2 Ergometerintervention**

Die einmalige körperliche Aktivität erfolgte über 20 Minuten vom Zeitpunkt - 40 min bis - 20 min auf einem Ergometer bei 70 % der maximalen Trainingsherzfrequenz, wie es vom American College of Sports Medicine (1990) empfohlen wird. Die maximale Trainingsherzfrequenz (HF max) wurde nach der folgenden etablierten, oft genutzten Formel berechnet (Tanaka et al. 2001):

$$\text{HF max} = (208 - (\text{Alter} \times 0,7))$$

Die Proband:innen waren davon in Kenntnis gesetzt worden, dass sie bei einer für sie zu hohen Belastung und klinischen Beschwerden jederzeit die Studie abbrechen konnten, es kam zu keinem Zwischenfall und alle erbrachten das erforderliche Pensum über 20 Minuten. Die Herzfrequenz diente sowohl als Monitoring-Wert der Intensität während der Sportintervention, als auch als Messparameter für das autonome Stresssystem.

### **2.3.3 Trier Social Stress Test**

Um eine adäquate Stressreaktion bei den Patient:innen zu erzeugen, wurde der Trier Social Stress Test (TSST) verwendet. Dieser Test wurde 1993 von Kirschbaum etabliert und stellt eine effektive Möglichkeit dar, im reproduzierbaren klinischen Setting Stress zu erzeugen. Die Teilnehmenden absolvieren nach einer fünfminütigen Vorbereitungsphase ein fünfminütiges Bewerbungsgespräch und im Anschluss ebenfalls fünf Minuten eine arithmetische Aufgabe vor einer Jury, die keine emotionalen Reaktionen zeigt. Da der Test sowohl die Komponenten der Unplanbarkeit und des sozialen Drucks beinhaltet, löst er zuverlässig eine Stressreaktion aus

(Kirschbaum et al. 1993). In dieser Studie wurde den Patient:innen zu Zeitpunkt 0 min erklärt, dass ihre Aufgabe sei, sich auf ein Bewerbungsgespräch für einen Beruf ihrer Wahl vorzubereiten. Sie hätten dafür fünf Minuten Zeit und würden im Anschluss in einen Raum geführt, in dem eine Jury auf sie warten würde. Es werde ebenfalls eine Kamera im Raum stehen, um das Interview aufzuzeichnen. Zusätzlich wurde den Patient:innen gesagt, dass die Jury angehalten worden sei auch Mimik, Gestik und Ausdrucksweise zu beurteilen.

Nun folgte die fünfminütige Vorbereitungszeit, um sich Notizen zu machen. Im Anschluss brachte die Versuchsleiterin die Patient:innen, nachdem sie sie aufgefordert hatte, die Notizen nicht mitzunehmen, zum Versuchsraum. Im neutral gehaltenen Versuchsraum saß die Jury bestehend aus einem männlichen und einem weiblichen Mitglied an einem Tisch. Beide trugen Kittel und wurden vor Beginn des Versuchs angewiesen, keine emotionalen Reaktionen zu zeigen. Alle Aufforderungen, die von der Jury im Bewerbungsgespräch getätigt wurden, wurden vorab in einem standardisierten Protokoll festgelegt. Die Patient:innen wurden nach Eintritt aufgefordert mit dem Vortrag zu beginnen. Wenn dieser vor den festgelegten fünf Minuten endete, wartete die Jury 20 Sekunden und forderte die Versuchspersonen mit den Worten „Sie haben noch Zeit, fahren Sie fort.“ auf weiter zu sprechen. Geschah dies nicht, stellte die Jury standardisierte Fragen („Warum sollten wir gerade Sie einstellen?“ „Was zeichnet Sie aus?“). Nach Ablauf der fünf Minuten begann die arithmetische Aufgabe. Die Patient:innen wurden aufgefordert beginnend bei 1022 den Wert 13 fortlaufend abzuziehen. Verrechneten sie sich, so sagte ein Jurymitglied: „Falsch, nochmal von vorne, 1022.“ Nach fünf Minuten Rechnen wurde der Test beendet. Sie konnten nun den Raum verlassen und wurden in den Sportraum zurückgebracht. In Bezug auf den TSST wurden am zweiten Studientag, den die Patient:innen absolvierten, Änderungen durchgeführt. So wechselten die Jurymitglieder durch und die Rechenaufgabe war eine andere.

#### **2.3.4 Bestimmung von Blutdruck und Herzfrequenz**

Zur Darstellung der autonomen Stressreaktion wurden Herzfrequenz und Blutdruck bestimmt. Die Herzfrequenz diente in dieser Studie zum einen dem Monitoring der Trainingsherzfrequenz während der Ergometerintervention und außerdem als Verlaufsparemeter der autonomen Stressreaktion. Die Messung erfolgte mittels eines T31coded- Sensors der Firma Polar (Polar Electro, Kempele, Finland), der an einem Brustgurt zu Beginn der Studientage von den Patient:innen angelegt wurde. Der Sensor lieferte bereits in anderen Sport-Studien zuverlässige Messwerte, die mit denen eines Elektrokardiogramms vergleichbar waren (Montes und Navalta 2019).



Ergänzend wurde zur Aufzeichnung der autonomen Stressreaktion der systolische (syst. RR) und diastolische Blutdruck (diast. RR) an den sieben Messzeitpunkten bestimmt. Zur Messung wurde das Oberarmblutdruckmessgerät visomat® double comfort der Firma Uebe Medical GmbH genutzt (Uebe Medical GmbH, Köhlsheim, Germany). Das Gerät erfüllt die klinischen Standards der European Society of Hypertension zur Blutdruckmessung (Masiero et al. 2011). Die Messungen wurden gemäß den Empfehlungen der *American Heart Association* durchgeführt (Muntner et al. 2019).

Für die spätere Auswertung wurde der mittlere arterielle Blutdruck (MAD) bestimmt. Dieser wird durch den kardialen Auswurf (Schlagvolumen x Herzfrequenz) und den systemischen Gefäßwiderstand bestimmt (Perez-Quilis et al. 2017). Hierfür wurde die folgende etablierte Formel verwendet (DeMers und Wachs 2020):

$$\text{Mittlerer arterieller RR} = \text{Diast. RR} + 1/3 (\text{Syst. RR} - \text{Diast. RR})$$

Die autonomen Parameter wurden zu den Zeitpunkten - 60 min, - 40 min, - 20 min, vor und nach dem Stresstest zu den Zeitpunkten 0 min und + 15 min, sowie im Anschluss zu den Zeitpunkten +30 min, +45 min und +60 min bestimmt.

### **2.3.5 Bestimmung der Speichelkonzentration von Cortisol**

Als Parameter der endokrinen Stressreaktion wurde die Konzentration von Speichelcortisol (sCORT) bestimmt. Das sCORT reflektiert die Konzentration von nicht-gebundenem Cortisol (Kirschbaum und Hellhammer 1994). Es steigt innerhalb von 10-15 Minuten an und ist ein etablierter Parameter zur Messung der akuten Stressreaktion (Dickerson und Kemeny 2004) (Foley und Kirschbaum 2010). Um trotz der zirkadianen Rhythmik der HPA-Achse vergleichbare Werte zu erhalten, wurden die Studientage immer zu den selben Zeiten durchgeführt (Bastin et al. 2018).

Zur Sammlung des Speichels wurden Salivetten der Firma Sarstedt verwendet (Sarstedt, Nümbrecht). Diese sind ein oft genutztes Instrument zur Sammlung von Speichel (Allen et al. 2017; Kirschbaum et al. 1993). Die Salivette besteht aus einem Zentrifugen-Röhrchen in welchem sich ein Aufbewahrungsröhrchen mit Zellstoff befindet. Der Zellstoff dient als Probeträger. Die Versuchspersonen wurden zum jeweiligen Zeitpunkt gebeten, den Zellstoff für zwei bis drei Minuten im Mund zu behalten. Durch leichte Kaubewegungen konnte die Speichelproduktion angeregt werden. Im Anschluss an den Studientag wurden die gesammelten Salivetten mit den Probenträgern bei einer Geschwindigkeit von 1000 x g für zwei Minuten bei 20 Grad Celsius zentrifugiert. Der abzentrifugierte Speichel wurde in 1,5 mL Eppendorfgefäße

aliquotiert und bei -18 Grad tiefgekühlt gelagert (Kirschbaum und Hellhammer 1994). Zur quantitativen Bestimmung der Cortisolkonzentration wurde das Enzym-linked-immunoabsorbent Assays von DRG Diagnostics verwendet (SLV-2930, LOT 63K030) Dieses basiert auf dem Konzept der kompetitiven Hemmung. Es wurden Doppelbestimmungen der Speichelproben, sowie der Standards und High-, Low- und Quality Kontrollen durchgeführt und Mittelwerte berechnet. Hierzu wurden insgesamt vier Mikrotiterplatten verwendet, auf die jeweils in Duplikaten Proben der Standardkurve, einer Quality-, High- und Low- Control sowie die Proben beider Studientage von zwei Versuchspersonen verteilt wurden.

Zur Analyse des Cortisols wurden jeweils 100  $\mu\text{L}$  pro Probe zusammen mit 200  $\mu\text{L}$  Enzymkonjugat in ein Well, das mit Antiserum beschichtet war, pipettiert, geschüttelt und dann bei Raumtemperatur für 60 min auf einem Schüttler bei 300 U/min inkubiert. Im Anschluss wurde die Mikrotiterplatte kräftig ausgeschüttelt. Laut Anweisungen sollten die Wells 5-mal mit jeweils 400  $\mu\text{L}$  verdünnter Waschlösung pro Well gespült werden. Die Waschlösung wurde aus 1170 mL destilliertem Wasser und 30 mL *wash-solution*-Konzentrat hergestellt. Da die Wells entgegen der Anleitung maximal 300  $\mu\text{L}$  fassten, wurde der Waschvorgang 5-mal mit jeweils 300  $\mu\text{L}$  pro Well durchgeführt. Im Anschluss wurde die Mikrotiterplatte auf saugfähigem Papier gründlich ausgeklopft und 200  $\mu\text{L}$  *substrate solution* in jedes Well gegeben. Es erfolgte eine erneute Inkubation, die nach 30 min mit jeweils 100  $\mu\text{L}$  *stop solution* unterbrochen wurde. Nach 7 min wurde in einem Mikrotiterplatten-Lesegerät bei  $450 \pm 10$  nm die optische Dichte der Duplikate bestimmt. Durch die zusätzlich bestimmten 6 Standardproben konnte eine Standardkurve zur Berechnung der Cortisolkonzentration in ng/mL durchgeführt werden. Der Messbereich des Assays liegt zwischen 0,09 – 30 ng/mL. Die analytische Sensitivität des Assays ist 0,09 ng/mL.

### 2.3.6 Bestimmung der psychologischen Stressreaktion

Um den subjektiven psychosozialen Stress von PTBS-Patient:innen möglichst spezifisch zu quantifizieren, erfolgte die Befragung mittels zweier spezieller Fragebögen, der Befindlichkeitsskala (Bf-SR') und der Dissoziations-Spannungsskala akut (DSS-akut). Die Fragebögen wurden jeweils zu Beginn der Studientage zwischen Zeitpunkt - 60 min und - 40 min und nach dem TSST, ab dem Zeitpunkt +15 min ausgefüllt.

Die Bf-SR' ist die 2010 revidierte Fassung der 1970 erstmals publizierte Skala von von Zerssen und Petermann (von Zerssen und Petermann 2011). Die Skala dient der zeitökonomischen Selbstbeurteilung der aktuellen psychischen Befindlichkeit. Hierbei kann der größte Bereich der normalen und pathologischen Veränderungen dargestellt werden. Als Messinstrument ist er bei

Personen von 18 bis 65 Jahren wiederholt einsetzbar und eignet sich so auch zur Verlaufsuntersuchung. Der Test beinhaltet 24 Items mit Paaren von Eigenschaftswörtern, die einen gegenwärtigen Zustand gegensätzlich beschreiben. Zu jedem Paar gibt es die dritte Antwortmöglichkeit „weder-noch“. Die Testinstruktion leitet ausdrücklich dazu an, ohne lange zu überlegen die Antwortmöglichkeit in jeder Zeile anzukreuzen, die dem aktuellen Zustand am ehesten entspricht. Die Option „weder-noch“ soll nur angekreuzt werden, wenn sich der Proband nicht entscheiden kann. Es soll pro Zeile nur ein Kreuz gesetzt werden. Der Test selbst dauert maximal fünf Minuten und kann bei derselben Person innerhalb kurzer Zeitintervalle eine kurzfristige Zustandsänderung erfassen.

Die Auswertung erfolgte durch Übertragung der erzielten Gesamtwerte in einen Testwert, welcher die Zustandsänderung quantifizierte. Die ermittelten Testwerte wurden mit den bevölkerungsrepräsentativen Normen verglichen. Ab einem T-Wert  $>60$  gilt ein Ergebnis als leicht erhöht, ab einem T-Wert  $\geq 63$  als deutlich erhöht, ab  $\geq 70$  als stark erhöht (von Zerssen und Petermann 2011).

Bei der von Stiglmayr entwickelten Dissoziations-Spannungs-Skala akut (DSS-akut) handelt es sich um ein Selbstbeurteilungsinstrument, durch welches insbesondere die akute dissoziative Symptomatik quantifiziert werden kann (Stiglmayr et al. 2003). Die DSS-akut ist das einzige deutschsprachige Instrument, um eine akute dissoziative Symptomatik zu erfassen, das nicht auf einer Fremdbeurteilung basiert. Die DSS-akut dient zur Erfassung aversiv empfundener innerer Spannungszustände. Es besteht hierbei eine ausreichend hohe innere Konsistenz (Cronbachs  $\alpha = 0,94$ ). Die Split-Half-Reliabilität nach Gutmann erreicht einen Wert von  $= 0,93$ . Die DSS-akut besteht aus 22 Items. Zehn psychologische Items behandeln die Symptome Derealisation, Depersonalisation, Amnesie, Absorption und das pseudohalluzinatorische Erleben. Neun Items sind körperbezogene Items. Sie decken akustische und optische Veränderungen, Immobilität und Veränderungen in der Sprachgenerierung ab. Ein zusätzliches Item stellt die innere Anspannung dar und zwei Items sind borderline-spezifisch. Zur Beantwortung der Items wurde eine 10-stufige Likert-Skala von  $0 \pm 9$  gewählt. Der Wert 9 bedeutete hierbei, dass die jeweilige Empfindung stark ausgeprägt war, der Wert 0 dass keine Empfindung gespürt wurde.

Da bis dato noch keine bevölkerungsrepräsentativen Normen etabliert wurden, erfolgte der Vergleich der Ergebnisse mittels dem Mittelwert, wie es bereits in anderen Studien durchgeführt wurde (Stiglmayr et al. 2003; Zaba et al. 2015).

### 2.3.7 Statistische Auswertung

Die Stichprobe bestand initial aus acht Proband:innen. Alle Teilnehmenden absolvierten beide Studientage. Zur Auswertung der autonomen und psychologischen Stressreaktion waren die Daten aller acht Versuchspersonen vorhanden ( $n = 8$ ). Die Messwerte von Cortisolkonzentration, Herzfrequenz und Blutdruck wurden zunächst deskriptiv als Mittelwerte ( $M$ )  $\pm$  Standardfehler (SEM, *standard error of the mean*) dargestellt. Die Fragebögen betreffend wurden zunächst die Gesamtwerte ermittelt, welche dann ebenfalls als Mittelwerte mit Standardfehler erfasst wurden.

Die Gruppenunterschiede in Bezug auf die autonome Stressreaktion und die Fragebögen wurden mittels Varianzanalyse mit Messwiederholungen (*repeated-measure*-Varianzanalyse, RM ANOVA) berechnet. Alle Rechnungen wurden von einer Bonferroni-Korrektur mit *between-group* Bonferroni post-hoc-Tests und *between-time-point* Bonferroni post-hoc-Tests zur Ermittlung der signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen und den individuellen Zeitpunkten ergänzt. Der Korrelationskoeffizient nach Pearson wurde für die Analysen genutzt. Zusätzlich wurden konventionelle post-hoc Power-Analysen für einen Teil der dargestellten Ergebnisse durchgeführt. Da nicht von allen Patient:innen genug Speichelprobe vorhanden war, wurde für die Auswertung der Cortisolreaktion eine kleinere Stichprobe von fünf Patientinnen ausgewertet. Hierbei fehlten im Profil einer Patientin drei Werte und bei einer anderen Patientin ein Wert. Das Tagesprofil der sechsten Patientin wurde ausgeschlossen, da hier zu viele Werte fehlten, um eine effektive Analyse zu ermöglichen. Da die Varianzanalyse mit wiederholten Messungen bei fehlenden Werten nicht durchgeführt werden kann, wurde eine *mixed model*-Varianzanalyse (ANOVA) durchgeführt. Das Mixed Modell benutzt eine verbundene symmetrische Matrix aus Kovarianten und eine eingeschränkte Maximum-Likelihood-Schätzung (*restricted maximum likelihood, REML*). Hierdurch können dieselben P-Werte und multiplen Vergleichstests berechnet werden, wie bei einer Varianzanalyse mit wiederholten Messungen. Wenn die Werte in einer unabhängigen Verteilung fehlen, wie in dieser Studie der Fall, können die Werte wie bei einer normalen Varianzanalyse interpretiert werden. Bei der Analyse der Cortisol-Proben wurde aufgrund der kleinen Stichprobe ( $n = 5$ ) von Kontrollen der Normalität, Homogenität und Sphärizität abgesehen.

Die Signifikanzniveaus betragen bei allen statistischen Analysen  $p^* \leq 0,05$ ,  $p^{**} \leq 0,01$ ,  $p^{***} \leq 0,001$ . Alle Daten wurden mit der Standardabweichung der Mittelwerte (*standard error of the mean, SEM*) dargestellt.

### **2.3.8 Software**

Die im Rahmen dieser Arbeit vorliegenden Abbildungen wurden mit BioRender.com und Graph Pad Prism 8 erstellt. Die Auswertung der Daten erfolgte mithilfe der Statistik- und Analysesoftware Graph Pad Prism 8 für Mac (GraphPad Software, San Diego, CA, USA) und Stata für Windows (Stata Corp LLC, Texas, USA). Die Verschriftlichung der Arbeit erfolgte mit Microsoft Office Word 2010 (Microsoft Corporation, Redmont, WA, USA) und mithilfe des Literaturverwaltungsprogramms Endnote X9 für Mac (Swiss Academic Software, Wädenswil, Schweiz).

## 3 Ergebnisse

### 3.1 Stichprobenbeschreibung

Die klinischen Charakteristika der Studienpatient:innen sind in Tabelle 2 dargestellt. Insgesamt bestand das Studien-Kollektiv aus acht kaukasische Erwachsenen, hiervon waren sechs Frauen und zwei Männer. Das durchschnittliche Alter betrug 37,9 Jahre mit einer Spannweite von 23 bis 57 Jahren. Der durchschnittliche Body-Mass-Index (BMI) betrug 26.073 kg/m<sup>2</sup> (Spannweite von 18,41 bis 35,43 kg/m<sup>2</sup>), was Übergewicht, aber keine Adipositas darstellt (Nuttall 2015). Vier der Patient:innen hatten weitere psychiatrische Erkrankungen, hiervon hatten zwei eine Depression, eine Bipolare Persönlichkeitsstörung und eine Borderline Persönlichkeitsstörung. Keiner der Patient:innen hatte eine dissoziative Erkrankung. Drei der Patient:innen nahmen Antidepressiva und eine Patientin ein Antipsychotikum. Vier Patient:innen nahmen keine antipsychiatrischen Medikamente. Vier der Patient:innen rauchten. Alle Teilnehmenden übertrafen im PCL-5-Fragebogen den Grenzwert von 33, was eine DSM-5 PTSD-Diagnose nahelegt (Kruger-Gottschalk et al. 2017). Der durchschnittliche PCL-5 Wert der Teilnehmenden betrug 56,375 mit einer Spannweite von 40 bis 68 von insgesamt 80 erreichbaren Punkten. In den B Cluster- Symptomen, die dem Symptom Intrusion zugehörig sind, wurden im Durchschnitt 16,75 von 20 Punkten erreicht, in den Cluster C-Symptomen die Vermeidung betreffend 6 von insgesamt 8 Punkten. Von den Cluster D-Symptomen (Negative Veränderungen in Kognition und Stimmung) wurden 18 von 28 Punkten insgesamt erreicht und die Cluster E Symptome (Hyperarousal) betragen 15,625 von 24 Punkten. Zum derzeitigen Zeitpunkt gibt es keine empirisch etablierten Schweregrade in Bezug auf die PCL-5 (Kruger-Gottschalk et al. 2017). Dennoch benannten alle Teilnehmenden die PTSD-Symptome als ihre vorrangige Beschwerden.

Sechs der acht Patient:innen berichteten ein interpersonelles Trauma erlitten zu haben, im Durchschnitt lag hierbei das Index-Trauma um 19,75 Jahre zurück (Spannweite: 2 – 42 Jahre).

Da bei drei Patient:innen im Verlauf der Studientage an einzelnen Messpunkten nicht genug Speichelproben vorhanden waren, um die sCORT-Konzentration zuverlässig zu berechnen, wurden die sCORT-Tagesverläufe eines selektierten Kollektives von fünf Patientinnen analysiert. Hierbei wurden nur Frauen eingeschlossen, um einen möglichen geschlechtsabhängigen Unterschied auf die endokrine Reaktion zu vermeiden.

**Tabelle 2: Demographie und klinische Charakteristika der Studienpatient:innen** Dargestellt sind die demographischen Daten der untersuchten Kohorten zur Untersuchung der Cortisol-Konzentration (n = 5) und autonomen und psychologischen Parameter (n = 8).

	Patientinnen mit gemessenen Cortisol-Spiegeln (n = 5) Mittelwert $\pm$ SEM	Alle Patient:innen (n = 8) Mittelwert $\pm$ SEM
Geschlecht (M / W)	0/5	2/6
Alter (in Jahren)	37,6 $\pm$ 15,5	37,9 $\pm$ 5
BMI (in kg/m <sup>2</sup> )	27,52 $\pm$ 5,48	26,07 $\pm$ 1,98
Raucher (ja / nein)	2 / 3	4 / 4
Medikamente (Antidepressiva/Antipsychotika/Kombination/ keine )	3 / 1 / 0 / 1	3 / 1/0/ 4
Zeitlicher Abstand zum Trauma (in Jahren)	20,20 $\pm$ 15,43	19,75 $\pm$ 5,512
Komorbide psychiatrische Erkrankungen (ja/nein)	3/2	4/4
Regelmäßiger Ausdauersport? (ja/nein)	4/1	5/3
Art des Traumas (Sexueller Missbrauch/körperliche Gewalt/schwere Verletzungen/Erkrankung)	3/2/1/0	4/3/1/1
Art des Traumas (Interpersonell/nicht interpersonell)	5/0	6/2
Art des Traumas (wiederholt/nicht wiederholt)	4/1	7/1
PCL-5 Wert insgesamt	54,80 $\pm$ 13,63	54,38 $\pm$ 12,61
PCL-5 Wert Wiedererleben		16,75 $\pm$ 1,411
PCL-5 Wert Vermeidung		6 $\pm$ 0,378
PCL-5 Wert Negative Veränderungen in Kognition und Stimmung		18 $\pm$ 1,763
PCL-5 Wert Hyperarousal		15,625 $\pm$ 1,592

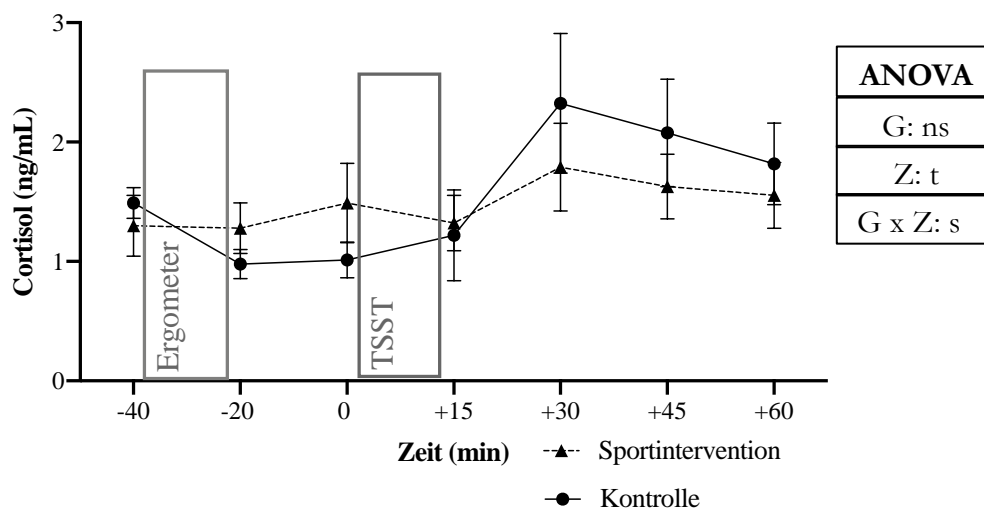
### 3.2 Deskriptive Statistik und Varianzanalyse

Im Folgenden werden die endokrinen, autonomen und psychologischen Stressreaktionen auf den TSST abgebildet. Zur Darstellung der endokrinen Stressreaktion wurden die Speichelcortisol-Konzentrationen (sCORT) von fünf Teilnehmerinnen an insgesamt sieben Zeitpunkten bestimmt. Für die autonome Stressreaktion wurden die Herzfrequenz (HF) und systolischer, diastolischer sowie mittlerer arterieller Blutdruck (RR) zu den zuvor beschriebenen

Zeitpunkten bestimmt, um ein Tagesprofil zu erhalten. Besonderen Wert wird auf den Vergleich der Stressreaktionen am ersten und zweiten Testtag abhängig von der Sportintervention, sowie auf die intraindividuellen Tagesverläufe gelegt.

Zur Kontrolle der psychosozialen Stressreaktion wurden Fragebögen (Bf-SR' und DSS-akut) zu Beginn beider Studientage und nach der Sportintervention ausgefüllt.

### 3.2.1 Auswirkungen der akuten Sportintervention auf die endokrine Stressreaktion



**Abbildung 6: Tagesprofile der Cortisolkonzentration im Vergleich** Dargestellt sind die sCORT-Konzentrationen in ng/ml der 8 Patient:innen beider Studientage als Mittelwert +/-SEM. In der *mixed model* Varianzanalyse (ANOVA) ließ sich keine Signifikanz der Haupteffekte der Gruppe, ein Trend des Zeit-Haupteffektes und eine Signifikanz der Interaktion beider Haupteffekte feststellen. (G, Haupteffekt der Gruppe; Z, Haupteffekt der Zeit; G x Z, Interaktion beider Haupteffekte; ns, nicht signifikant; s, signifikant; t, Trend).

In der *mixed model*-Varianzanalyse zeigte sich der Haupteffekt der Zeit, also des Stresstestes, trotz einer Tendenz nicht signifikant ( $F(6,24) = 2,463$ ;  $p < 0,0543$ ). Ebenfalls konnte kein signifikanter Effekt der Sportintervention ( $F(1,4) = 0,1367$ ;  $p = 0,7303$ ) festgestellt werden. Die Interaktion der Variablen Zeit und Sportintervention hingegen zeigte einen signifikanten Effekt ( $F(6,20) = 3,375$ ;  $p = 0,0183$ ).

Die Probandinnen begannen mit einem ähnlichen Cortisol-Spiegel (Sportintervention: -40 min,  $1,3 \pm 0,25$  ng/ml; Kontrolle: -40 min,  $1,49 \pm 0,13$  ng/ml). Durch die Sportintervention stieg der Cortisolspiegel 20 Minuten zeitversetzt zur Sportintervention zum Zeitpunkt 0 leicht an, am Kontrolltag blieb der Cortisolspiegel niedriger (Sportintervention: -20 min,  $1,28 \pm 0,21$  ng/ml; Kontrolle: -20 min,  $0,98 \pm 0,12$  ng/ml; Sportgruppe: 0 min,  $1,49 \pm 0,33$  ng/ml; Kontrolle: 0 min,  $1,01 \pm 0,15$  ng/ml).

An keinem der Zeitpunkte bestand ein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen.

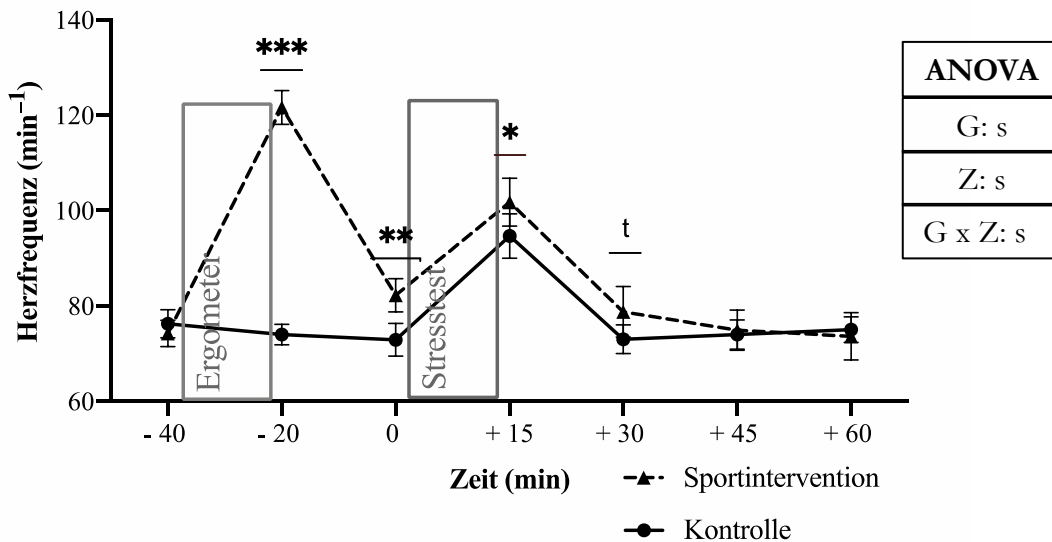


Die endokrine Stressreaktion auf den TSST war an beiden Studientagen deutlich ausgeprägt, es kam zu einem um 15 min zeitversetzten Anstieg der Cortisolkonzentration und Höhepunkt zum Zeitpunkt + 30 min, was eine effektive Stressprovokation widerspiegelt (Sportintervention:  $1,79 \pm 0,37$  ng/mL Cortisol; Kontrolle:  $2,32 \pm 0,59$  ng/mL). Hierbei unterschieden sich die Cortisolspiegel beider Studientage nicht signifikant voneinander ( $F(1,4) = 0,1367$ ;  $p = 0,4323$ ). Bei Betrachtung der *between-time-point* Bonferroni post-hoc-Tests zeigte sich am Kontrolltag ein signifikanter Anstieg vom Zeitpunkt 0 min zum Zeitpunkt + 30 min ( $p = 0,0095$ ) und von Zeitpunkt + 15 min zu + 30 min ( $p = 0,0283$ ). Ein signifikanter Anstieg bestand am Studientag der Sportintervention nicht.

Im Anschluss sank die Cortisolkonzentration an beiden Studientagen kontinuierlich ab. Der Cortisol-Spiegel lag am Ende der Erholungsphase an beiden Tagen über dem Ausgangswert, unterschied sich aber nicht signifikant (Sportintervention: + 60 min  $1,55 \pm 0,28$ ; Kontrolle:  $1,82 \pm 0,34$  ng/mL;  $p = 0,999$ ).

### 3.2.2 Auswirkungen der akuten Sportintervention auf die autonome Stressreaktion

#### 3.2.2.1 Auswirkungen der akuten Sportintervention auf die Herzfrequenz

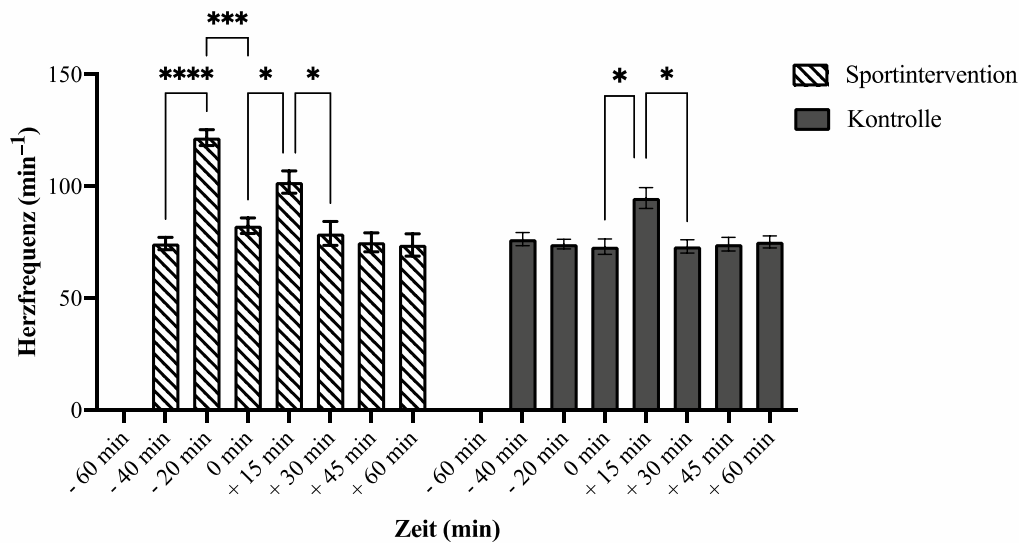


**Abbildung 7: Vergleich der Tagesverläufe der Herzfrequenz** Dargestellt ist die Herzfrequenz der Patientinnen ( $n = 8$ ) in  $\text{min}^{-1}$  als Mittelwert  $\pm$  SEM am Tag der Sportintervention und Kontrolle. Gekennzeichnet sind die Ergebnisse der Varianzanalyse mit between-group Bonferroni post-hoc Tests. Signifikante Effekte und Ergebnisse mit einem Trend für statistische Signifikanz wie folgt dargestellt: t,  $p \leq 0.1$ ;  $p^* \leq 0,05$ ;  $p^{**} \leq 0,01$ ;  $p^{***} \leq 0,001$ . Die Ergebnisse der Haupteffekte und Interaktionen der *repeated measure*-Varianzanalysen (ANOVA) sind folgend dargestellt: G, Haupteffekt der Gruppe; Z, Haupteffekt der Zeit; G x Z, Interaktion beider Haupteffekte; ns, nicht signifikant; s, signifikant.

Die Herzfrequenz diente in dieser Studie sowohl zum Überwachen der Intensität der Sportintervention, als auch zur Darstellung der autonomen Reaktion auf den TSST an beiden Studientagen. Der Ausgangswert zum Zeitpunkt + 20 min unterschied sich an beiden Tagen kaum (Sportintervention:  $74,25 \pm 2,80$ ; Kontrolle:  $76,25 \pm 2,93$ ). Durch die Ergometerintervention wurde im Gegensatz zum Kontrolltag ein deutlicher Anstieg der Herzfrequenz verzeichnet (Sportintervention:  $121,63 \pm 3,58$ ; Kontrolle:  $74 \pm 2,16$ ), der bis zum Zeitpunkt + 60 min nach der Ausrufphase noch nicht vollständig gesunken war (Sportintervention:  $82,25 \pm 3,50$ ; Kontrolle:  $72,88 \pm 3,43$ ). Der TSST löste an beiden Studientagen einen steilen Anstieg der Herzfrequenz zum Zeitpunkt + 75 min aus (Sportintervention:  $101,75 \pm 5,01$ ; Kontrolle:  $94,63 \pm 4,65$ ). In der Erholungsphase sank die Herzfrequenz zum Zeitpunkt + 90 min rasch wieder ab (Sportintervention:  $78,75 \pm 5,34$ ; Kontrolle:  $73 \pm 2,99$ ). Der Ausgangswert wurde zum Zeitpunkt + 105 min an beiden Studientage wieder erreicht (Sportintervention:  $74,88 \pm 4,24$ ; Kontrolle:  $74 \pm 3,06$ ) und blieb bis + 120 min auf demselben Niveau (Sportintervention:  $73,63 \pm 4,97$ ; Kontrolle:  $75 \pm 2,73$ ).

Die zweifache Varianzanalyse mit wiederholten Messungen zeigte einen signifikanten Haupteffekt der Zeit ( $F(2,239, 15,67) = 39,54$   $p < 0,0001$ ), der Gruppe ( $F(1,000, 7,000) = 33,33$   $p = 0,0007$ ) sowie einen Effekt der Interaktion beider Variablen ( $F(3,068, 21,48) = 38,56$   $p < 0,0001$ ).

Ein post-hoc Gruppen Vergleich ergab einen dreifach signifikanten Unterschied der Herzfrequenz zwischen beiden Studientagen nach der Sportintervention (-20 min,  $p < 0,0001$ ), nach der Ruhephase (+0 min,  $p = 0,015$ ), nach dem TSST (+15 min,  $p = 0,025$ ) sowie einen Trend ( $p = 0,068$ ) zum Zeitpunkt +30 min mit einer jeweils deutlich erhöhten Herzfrequenz am Sportinterventionstag.



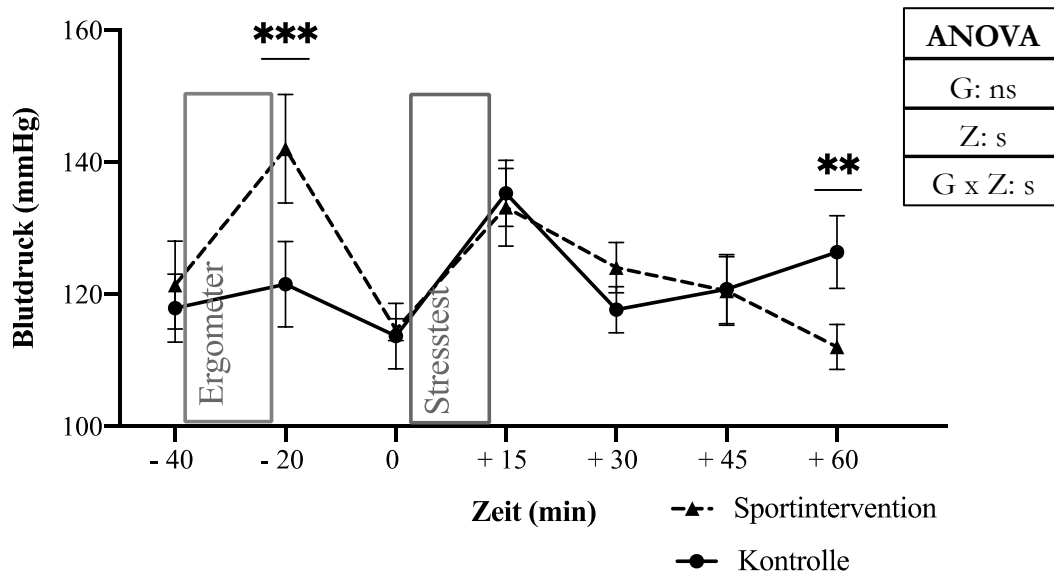
**Abbildung 8: Ergebnisse between-time-point Bonferroni post-hoc Test der Herzfrequenz**

Dargestellt ist die Herzfrequenz der Patientinnen ( $n = 8$ ) in  $\text{min}^{-1}$  als Mittelwert  $\pm$  SEM am Tag der Sportintervention und Kontrolle. Gekennzeichnet sind die Ergebnisse der Varianzanalyse mit *between-time-point* Bonferroni post-hoc-Tests. Signifikante Effekte und Ergebnisse mit einem Trend für statistische Signifikanz wie folgt dargestellt:  $t$ ,  $p \leq 0,1$ ;  $p^* \leq 0,05$ ;  $p^{**} \leq 0,01$ ;  $p^{***} \leq 0,001$ . Die Ergebnisse der Haupteffekte und Interaktionen der Varianzanalysen (ANOVA) sind Abb. 7 zu entnehmen.

In den post-hoc intraindividuellen Vergleichen der Studientage zeigte sich am Tag der Sportintervention ein signifikanter Anstieg der Herzfrequenz nach der Sporeinheit (-40 min vs. -20 min,  $p < 0,0001$ ). An beiden Studientagen wurde als Reaktion auf den TSST ein deutlicher Anstieg der Herzfrequenz gemessen, der signifikant war (Sportintervention: 0 min vs. +15 min,  $p < 0,001$ ; Kontrolle: 0 min vs. +15 min,  $p = 0,0408$ ).

In der Erholungsphase ab Zeitpunkt +75 min sank die Herzfrequenz innerhalb von 15 min an beiden Studientagen signifikant ab (Sportintervention: +15 min vs. +30 min,  $p = 0,0431$ , Kontrolle: +15 min vs. +30 min,  $p = 0,0377$ ; Sportintervention: +15 min vs. +45 min,  $p = 0,0211$ ; Kontrolle: +15 min vs. +45 min,  $p = 0,0073$ ; Sportintervention: +15 min vs. +60 min,  $p = 0,0498$ ; Kontrolle: +15 min vs. +60 min,  $p = 0,0097$ ).

## 3.2.2.2 Auswirkungen der akuten Sportintervention auf den systolischen Blutdruck



**Abbildung 9: Tagesprofile des systolischen Blutdrucks im Vergleich** Dargestellt ist der syst. RR der Patient:innen ( $n = 8$ ) in mmHg als Mittelwert  $\pm$  SEM am Tag der Sportintervention und der Kontrolle. Signifikante Effekte und Ergebnisse mit einem Trend für statistische Signifikanz der between-group Bonferroni post-tests wurden wie folgt dargestellt:  $t$ ,  $p \leq 0.1$ ;  $p^* \leq 0,05$ ;  $p^{**} \leq 0,01$ ;  $p^{***} \leq 0,001$ . Die Ergebnisse der Haupteffekte und Interaktionen der *repeated measure*-Varianzanalysen (ANOVA) sind folgend dargestellt: G, Haupteffekt der Gruppe; Z, Haupteffekt der Zeit; G x Z, Interaktion beider Haupteffekte; ns, nicht signifikant; s, signifikant.

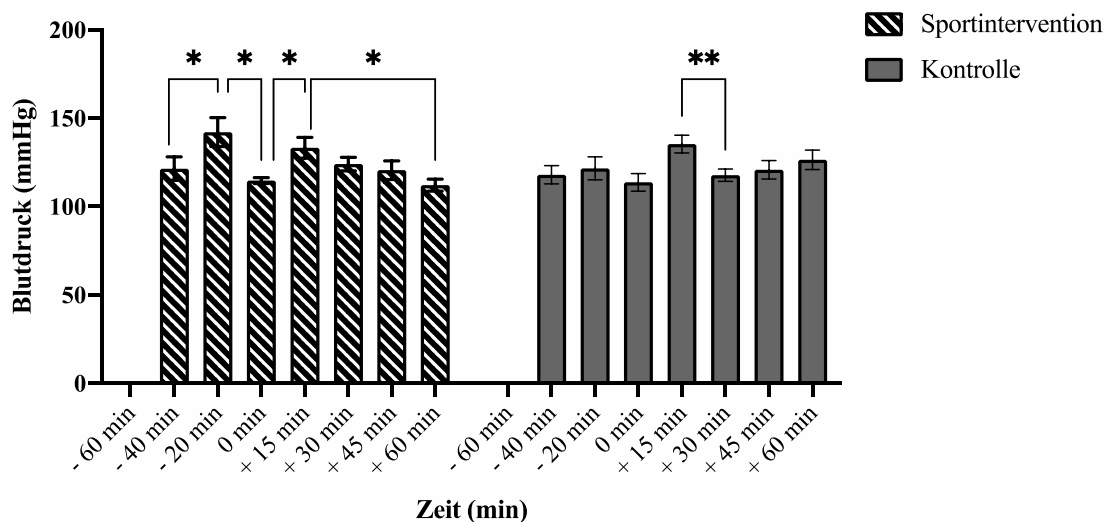
Bei Betrachtung des systolischen Blutdrucks (syst. RR) zeigten sich ähnliche Ausgangswerte am Tag der Sportintervention ( $121,38 \pm 6,65$  mmHg) und am Tag der Kontrolle ( $117,88 \pm 5,15$  mmHg). Nach der Sportintervention ( $-20$  min) stieg der syst. RR auf  $142 \pm 8,21$  mmHg an und sank bis nach der Ruhephase ( $0$  min) auf  $114,63 \pm 1,67$  mmHg. Am Kontrolltag sistierte der syst. RR zum Zeitpunkt  $-20$  min bei  $121,5 \pm 6,50$  mmHg und war nach der Ruhephase ( $0$  min) mit  $113,63 \pm 4,95$  mmHg fast identisch zum Tag der Sportintervention.

Die Reaktion auf den TSST fiel ebenfalls an beiden Tagen ähnlich aus. Der syst. RR stieg nach dem TSST deutlich an (Sportintervention:  $+15$  min,  $133,13 \pm 5,89$  mmHg; Kontrolle:  $+15$  min,  $135,25 \pm 5,02$  mmHg). Der syst. RR sank im Anschluss am Kontrolltag im Vergleich schneller ( $+30$  min:  $117,63 \pm 3,51$  mmHg;  $+45$  min:  $120,75 \pm 5,23$  mmHg;  $+60$  min:  $126,38 \pm 5,52$  mmHg).

Am Tag der Sportintervention hingegen sank der syst. RR langsamer, aber kontinuierlich ( $+30$  min:  $124 \pm 3,82$  mmHg;  $+45$  min:  $120,5 \pm 5,22$  mmHg;  $+60$  min:  $112 \pm 3,41$  mmHg).

Die zweifache Varianzanalyse mit wiederholten Messungen ergab einen signifikanten Effekt der Zeit ( $F(2,755, 19,28) = 10,14, p = 0,0004$ ) aber keinen signifikanten Effekt der Gruppe ( $F(1,000, 7,000) = 1,102, p = 0,3287$ ), sowie einen signifikanten Effekt der Interaktion beider Haupteffekte ( $F(2,491, 17,44) = 3,770, p = 0,0359$ ).

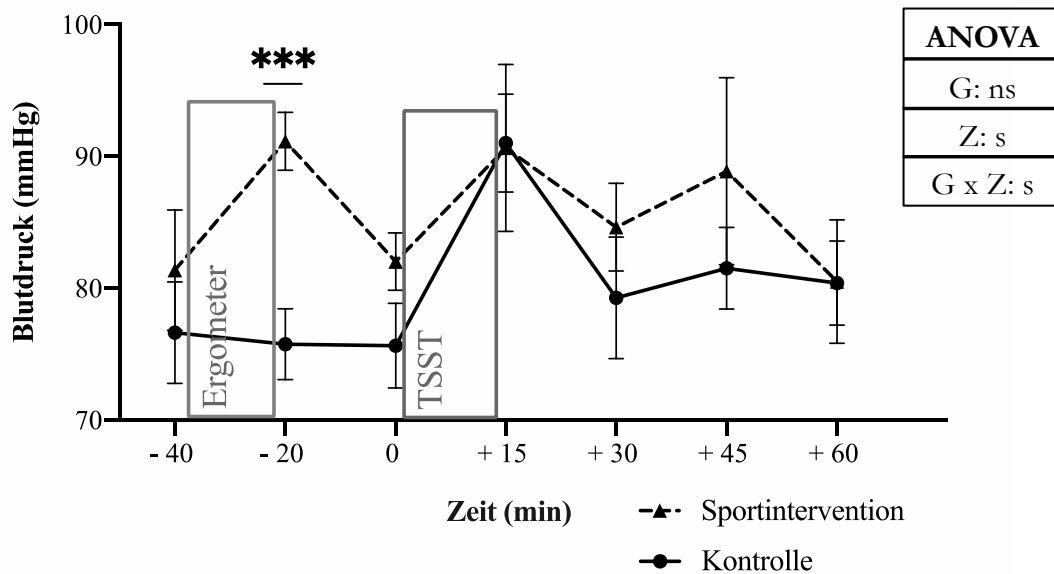
Ein post-hoc Gruppen Vergleich der Studientage zeigte nach der Sportintervention einen mit dreifacher Signifikanz ( $p < 0,001$ ) höheren syst. RR am Tag der Sportintervention. Zusätzlich bestand eine zweifache Signifikanz in Bezug auf einen höheren syst. RR am Kontrolltag am Ende des Studientages zum Zeitpunkt + 60 min ( $p = 0,01$ ).



**Abbildung 10: Ergebnisse der between-time-point Bonferroni post-hoc-Tests des systolischen Blutdrucks** Dargestellt ist der syst. RR ( $n = 8$ ) in mmHg als Mittelwert  $\pm$  SEM am Tag der Sportintervention und Kontrolle. Gekennzeichnet sind die Ergebnisse der Varianzanalyse mit *between-time-point* Bonferroni post-hoc-Tests. Signifikante Effekte und Ergebnisse mit einem Trend für statistische Signifikanz wie folgt dargestellt: t,  $p \leq 0,1$ ;  $p^* \leq 0,05$ ;  $p^{**} \leq 0,01$ ;  $p^{***} \leq 0,001$ . Die Ergebnisse der Haupteffekte und Interaktionen der Varianzanalysen (ANOVA) sind Abb. 9 zu entnehmen.

Bei post-hoc Tests innerhalb der Studientage zeigte sich am Tag der Sportintervention ein signifikanter Anstieg in Reaktion auf die Ergometereinheit (- 40 min vs. - 20 min,  $p = 0,002$ ) und im Anschluss Abfall (- 20 min vs. 0 min,  $p < 0,001$ ). Zusätzlich zeigte sich ein unmittelbarer signifikanter Anstieg in Reaktion auf den TSST (0 min vs. + 15 min,  $p = 0,008$ ). Dieser signifikante Anstieg ließ sich auch am Kontrolltag feststellen (0 min vs. + 15 min,  $p < 0,001$ ). Am Kontrolltag kam es zusätzlich zu einem signifikanten Abfall des syst. RR im Anschluss an den TSST (+ 15 min vs. + 30 min,  $p = 0,014$ ). Dieser signifikante Abfall war bei der Sportintervention über einen längeren Zeitraum nachvollziehbar (+ 15 min vs. + 60 min,  $p = 0,001$ ).

## 3.2.2.3 Auswirkungen der akuten Sportintervention auf den diastolischen Blutdruck



**Abbildung 11: Tagesprofile des diastolischen Blutdrucks** Dargestellt sind die Werte des diast. RR der Patient:innen (n = 8) mmHg als Mittelwert  $\pm$  SEM an beiden Studientagen. Signifikante Effekte und Ergebnisse mit einem Trend für statistische Signifikanz der *between-group* Bonferroni post-hoc-Tests wurden wie folgt dargestellt:  $t, p \leq 0,1$ ;  $p^* \leq 0,05$ ;  $p^{**} \leq 0,01$ ;  $p^{***} \leq 0,001$ . Die Ergebnisse der Haupteffekte und Interaktionen der *repeated measure*-Varianzanalysen (ANOVA) sind folgend dargestellt: G, Haupteffekt der Gruppe; Z, Haupteffekt der Zeit; G x Z, Interaktion beider Haupteffekte; ns, nicht signifikant; s, signifikant. Es zeigt sich in den Varianzanalysen ein dreifach signifikanter Unterschied unmittelbar nach der Sportintervention (-20 min).

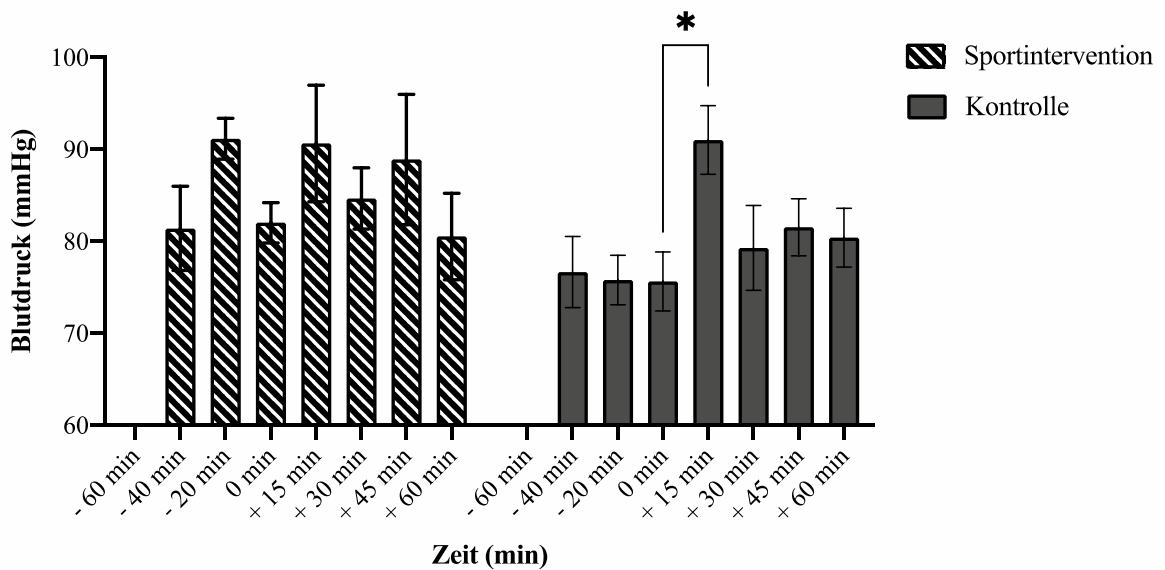
Im Vergleich beider Studientage hatten die Teilnehmenden am Tag der Sportintervention zu Beginn des Studientages (-40 min) einen höheren diastolischen Blutdruck (diast. RR) als am Kontrolltag (Sportintervention:  $81,38 \pm 4,58$  mmHg; Kontrolle:  $76,63 \pm 3,87$  mmHg). Unmittelbar nach der Ergometerintervention (-20 min) war der diast. RR gestiegen ( $91,13 \pm 2,22$  mmHg). Im Anschluss sank er bis zum Zeitpunkt 0 min auf das Ausgangsniveau ( $82 \pm 2,19$  mmHg). Am Kontrolltag blieb der diast. RR zum Zeitpunkt auf Ausgangsniveau (-20 min,  $75,75 \pm 2,69$  mmHg; 0 min,  $75,63 \pm 3,21$ ).

In Reaktion auf den TSSST stieg der diast. RR an beiden Tagen auf ein ähnliches Niveau zum Zeitpunkt +15 min an (Sportintervention:  $90,63 \pm 6,34$  mmHg; Kontrolle:  $91 \pm 3,72$  mmHg). Im Anschluss sank der diast. RR am Kontrolltag schneller ab (+30 min,  $79,25 \pm 4,61$  mmHg) und blieb auf dem Niveau (+45 min,  $81,5 \pm 3,09$  mmHg; +60 min,  $80,38 \pm 3,19$  mmHg), das im Vergleich zum Ausgangswert leicht erhöht war. Am Tag der Sportintervention sank der diast. RR langsam und nicht in derselben Kontinuität ab, erreichte zuletzt aber das Ausgangsniveau (+30 min,  $84,63 \pm 3,33$  mmHg ; +45 min,  $88,88 \pm 7,09$  mmHg; +60 min,  $80,5 \pm 4,69$  mmHg).

Die zweifache Varianzanalyse mit Messwiederholungen ergab einen Effekt der Zeit ( $F(2,937, 20,56) = 3,884, p = 0,0245$ ). Es bestand kein Effekt der Sportintervention ( $F = 3,484, p = 0,104$ ) aber eine Interaktion beider Variablen ( $F = 2,602, p = 0,031$ ).

Der post-hoc Gruppen Vergleich zeigte einen signifikanten Unterschied zwischen den Studientagen zum Zeitpunkt nach der Sportintervention (-20 min,  $p = 0,0007$ ).

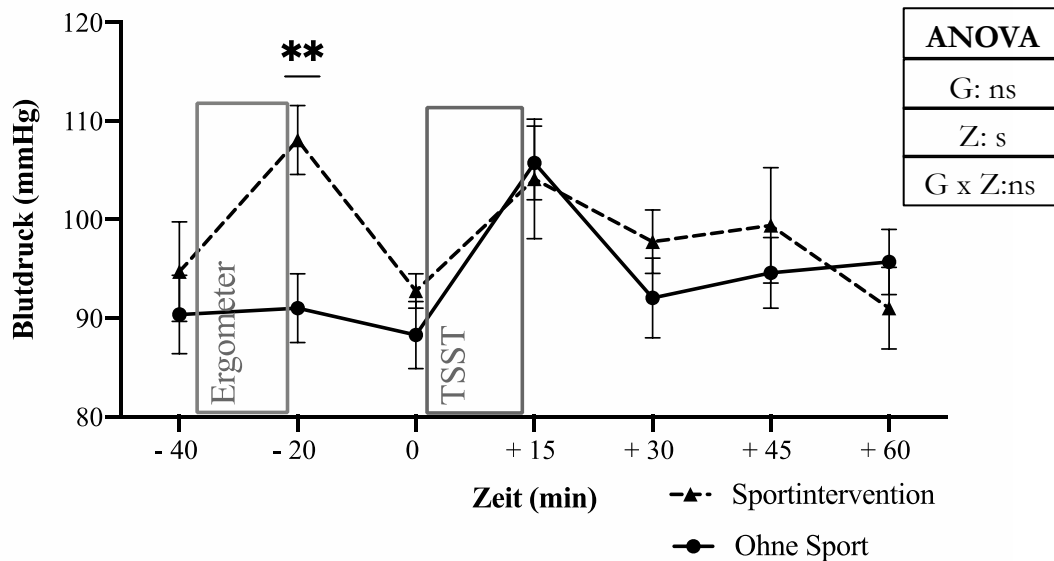
Die tagesimmanenten Verläufe des diast. RR am Tag der Sportintervention zeigten keine signifikanten Veränderungen. Am Kontrolltag zeigte sich ein signifikanter Anstieg des diast. RR in Reaktion auf den TSST (0 min vs. + 15 min:  $p = 0,002$ ).



**Abbildung 12: Ergebnisse der between-time-point Bonferroni post-hoc-Tests des diastolischen Blutdrucks**

Dargestellt ist der diast. RR der Patient:innen in mmHg ( $n = 8$ ) als Mittelwert  $\pm$  SEM am Tag der Sportintervention und Kontrolle. Gekennzeichnet sind die Ergebnisse der Varianzanalyse mit *between-time-point* Bonferroni post-hoc-Tests. Signifikante Effekte und Ergebnisse mit einem Trend für statistische Signifikanz wie folgt dargestellt:  $t, p \leq 0,1$ ;  $p^* \leq 0,05$ ;  $p^{**} \leq 0,01$ ;  $p^{***} \leq 0,001$ . Die Ergebnisse der Haupteffekte und Interaktionen der Varianzanalysen (ANOVA) sind Abb. 11 zu entnehmen.

## 3.2.2.4 Auswirkungen der akuten Sportintervention auf den mittleren arteriellen Blutdruck



**Abbildung 13: Tagesprofile des mittleren arteriellen Blutdrucks (MAD)** Dargestellt sind die Ergebnisse des MAD der Patient:innen ( $n = 8$ ) in mmHg als Mittelwert  $\pm$  SEM am Tag der Sportintervention und Kontrolle. Signifikante Effekte und Ergebnisse mit einem Trend für statistische Signifikanz der *between-group* Bonferroni post-hoc-Tests wurden wie folgt dargestellt:  $t$ ,  $p \leq 0.1$ ;  $p^* \leq 0,05$ ;  $p^{**} \leq 0,01$ ;  $p^{***} \leq 0,001$ . Die Ergebnisse der Haupteffekte und Interaktionen der *repeated measure*-Varianzanalysen (ANOVA) sind folgend dargestellt: G, Haupteffekt der Gruppe; Z, Haupteffekt der Zeit; G x Z, Interaktion beider Haupteffekte; ns, nicht signifikant; s, signifikant. Es besteht in den ein zweifach signifikanter Unterschied unmittelbar nach der Sportintervention (-20 min).

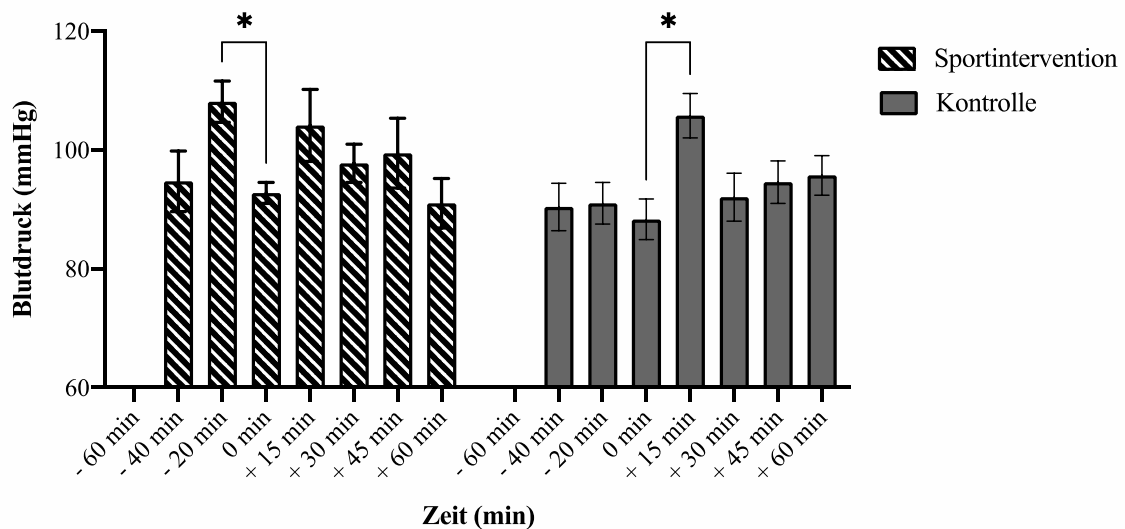
Der mittlere arterielle Blutdruck (MAD) wurde aus systolischem und diastolischem Blutdruck berechnet, zeigte also Ähnlichkeiten im Verlauf. So war der MAD zu Beginn der Studientage ähnlich (Sportintervention:  $94,71 \pm 5,08$  mmHg; Kontrolle:  $90,38 \pm 3,99$  mmHg). Und stieg durch die Ergometerintervention (-20 min) an, während er am Kontrolltag auf dem Ausgangsniveau blieb (Sportintervention:  $108,08 \pm 3,49$  mmHg; Kontrolle:  $91 \pm 3,51$  mmHg). Nach der Ruhephase (0 min) unterschied sich der MAD an beiden Tagen nur leicht (Sportintervention:  $92,75 \pm 1,75$  mmHg; Kontrolle:  $88,29 \pm 3,41$  mmHg). Als Reaktion auf den TSST (+75 min) stieg der MAD an beiden Tagen an (Sportintervention: XX; Kontrolle:  $104,13 \pm 6,06$  mmHg). Erneut zeigte sich in der Erholungsphase am Kontrolltag ein schneller Abfall des MAD und anschließendes Sistieren zu den beiden letzten Messzeitpunkten (+30 min,  $92,04 \pm 4,06$  mmHg; +45 min,  $94,58 \pm 3,58$  mmHg; +60 min,  $95,71 \pm 3,32$  mmHg). Am Tag der Sportintervention sank der MAD langsamer auf den Ausgangswert ab (+30 min,  $97,75 \pm 3,21$  mmHg; +45 min,  $99,42 \pm 5,86$  mmHg; +60 min,  $91 \pm 4,15$  mmHg).



Die Varianzanalyse mit wiederholten Messungen ergab einen signifikanten Effekt der Zeit ( $F = 4,162$   $p = 0,002$ ), keinen Effekt der Sportintervention ( $F = 3,405$   $p = 0,107$ ), und keinen Effekt der Interaktion beider Haupteffekte ( $F = 1,655$   $p = 0,156$ ).

Ein post-hoc Test ergab im Gruppen-Vergleich einen zweifach signifikanten Unterschied der Studientage zum Zeitpunkt nach der Sportintervention (- 20 min,  $p = 0,007$ ).

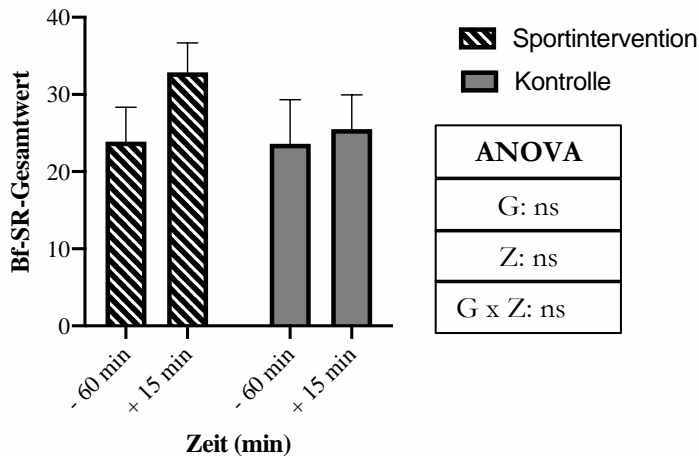
In Bezug auf Veränderungen innerhalb der Studientage war am Kontrolltag der Anstieg des MAD nach dem TSST signifikant (0 min vs. + 15 min,  $p = 0,006$ ) und der Abfall des MAD im Anschluss ebenfalls (+ 15 min vs. + 30 min,  $p = 0,040$ ).



**Abbildung 14: Ergebnisse der between-time-point Bonferroni post-hoc-Tests des mittleren arteriellen Blutdrucks** Dargestellt ist der MAD der Patient:innen ( $n = 8$ ) in mmHg als Mittelwert  $\pm$  SEM am Tag der Sportintervention und Kontrolle. Gekennzeichnet sind die Ergebnisse der Varianzanalyse mit *between-time-point* Bonferroni post-hoc-Tests. Signifikante Effekte und Ergebnisse mit einem Trend für statistische Signifikanz wie folgt dargestellt:  $t$ ,  $p \leq 0,1$ ;  $p^* \leq 0,05$ ;  $p^{**} \leq 0,01$ ;  $p^{***} \leq 0,001$ . Die Ergebnisse der Haupteffekte und Interaktionen der Varianzanalysen (ANOVA) sind Abb. 13 zu entnehmen.

### 3.2.3 Auswirkungen der akuten Sportintervention auf die psychosoziale Stressreaktion

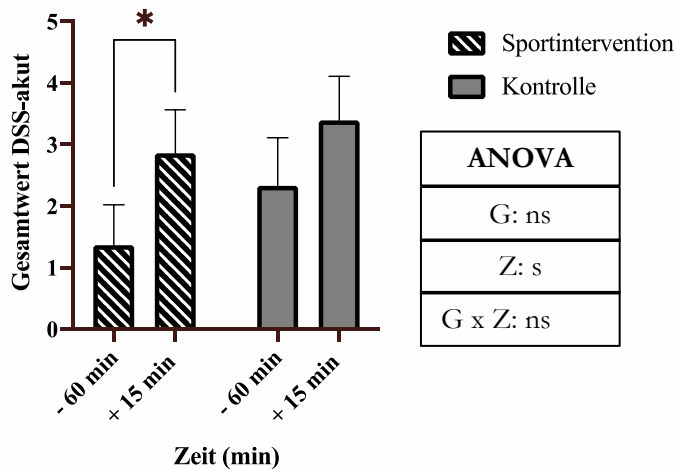
Im Folgenden werden die Ergebnisse der Fragebögen, die das psychosoziale Stressempfinden (Bf-SR') sowie die akute dissoziative Symptomatik (DSS-akut) abbilden, dargestellt.



**Abbildung 15: Gesamtwerte des Bf-SR' vor- und nach dem TSST** Dargestellt sind die Gesamtwerte des Bf-SR' als Mittelwert  $\pm$  SEM des Tages mit Sportintervention und der Kontrolle. K=Kontrolle, S=Sportintervention Die Ergebnisse der *repeated measure*- Varianzanalyse (ANOVA) sind wie folgt dargestellt: G, Haupteffekt der Gruppe; Z, Haupteffekt der Zeit; G x Z, Interaktion beider Haupteffekte; ns, nicht signifikant; s, signifikant. Signifikante Effekte und Ergebnisse mit einem Trend für statistische Signifikanz wie folgt dargestellt: t,  $p \leq 0,1$ ;  $p^* \leq 0,05$ ;  $p^{**} \leq 0,01$ ;  $p^{***} \leq 0,001$ .

Ab einem T-Wert von größer als 60 im Bf-SR' gilt ein Ergebnis als leicht erhöht, ab einem T-Wert größergleich 63 als deutlich erhöht, ab größergleich 70 als stark erhöht (von Zerssen und Petermann 2011). Die Teilnehmer:innen begannen beide Studientage mit einem ähnlichen Gesamtwert im Bf-SR' (Sportintervention:  $23,875 \pm 4,49$ ; Kontrolle:  $23,625 \pm 5,698$ ). Diese Werte entsprechen einem T-Wert von 63 und somit einem deutlich erhöhtem Wert des Bf-SR', für eine pathologisch gedrückte Stimmungslage sprechend. Nach dem TSST wurde ein erhöhter Gesamtwert von  $32,875 \pm 3,810$  am Tag der Sportintervention gemessen, einem T-Wert von 68 entsprechend. Am Kontrolltag war der Gesamtwert mit  $25,5 \pm 4,440$  vergleichbar mit der Ausgangslage, einem T-Wert von 63 entsprechend. Beide Werte zeigen erneut einen deutlich erhöhten Wert an.

In der Varianzanalyse mit wiederholten Messungen wurde weder für die Zeit ( $F = 0,398$   $p = 0,548$ ), noch für den Gruppeneffekt ( $F = 3,037$   $p = 0,125$ ), noch für die Interaktion beider Haupteffekte ( $F = 2,807$   $p = 0,138$ ) eine Signifikanz ermittelt.



**Abbildung 16: Tagesprofile DSS-akut Vergleich Sportintervention und Kontrolle pre- und post TSST**

Dargestellt sind die Gesamtwerte des DSS-akut als Mittelwert  $\pm$  SEM des Tages mit Sportintervention und der Kontrolle. K=Kontrolle, S=Sportintervention Die Ergebnisse der *repeated measure*- Varianzanalyse (ANOVA) sind wie folgt dargestellt: G, Haupteffekt der Gruppe; Z, Haupteffekt der Zeit; G x Z, Interaktion beider Haupteffekte; ns, nicht signifikant; s, signifikant. Signifikante Effekte und Ergebnisse mit einem Trend für statistische Signifikanz wie folgt dargestellt: t,  $p \leq 0,1$ ;  $p^* \leq 0,05$ ;  $p^{**} \leq 0,01$ ;  $p^{***} \leq 0,001$ .

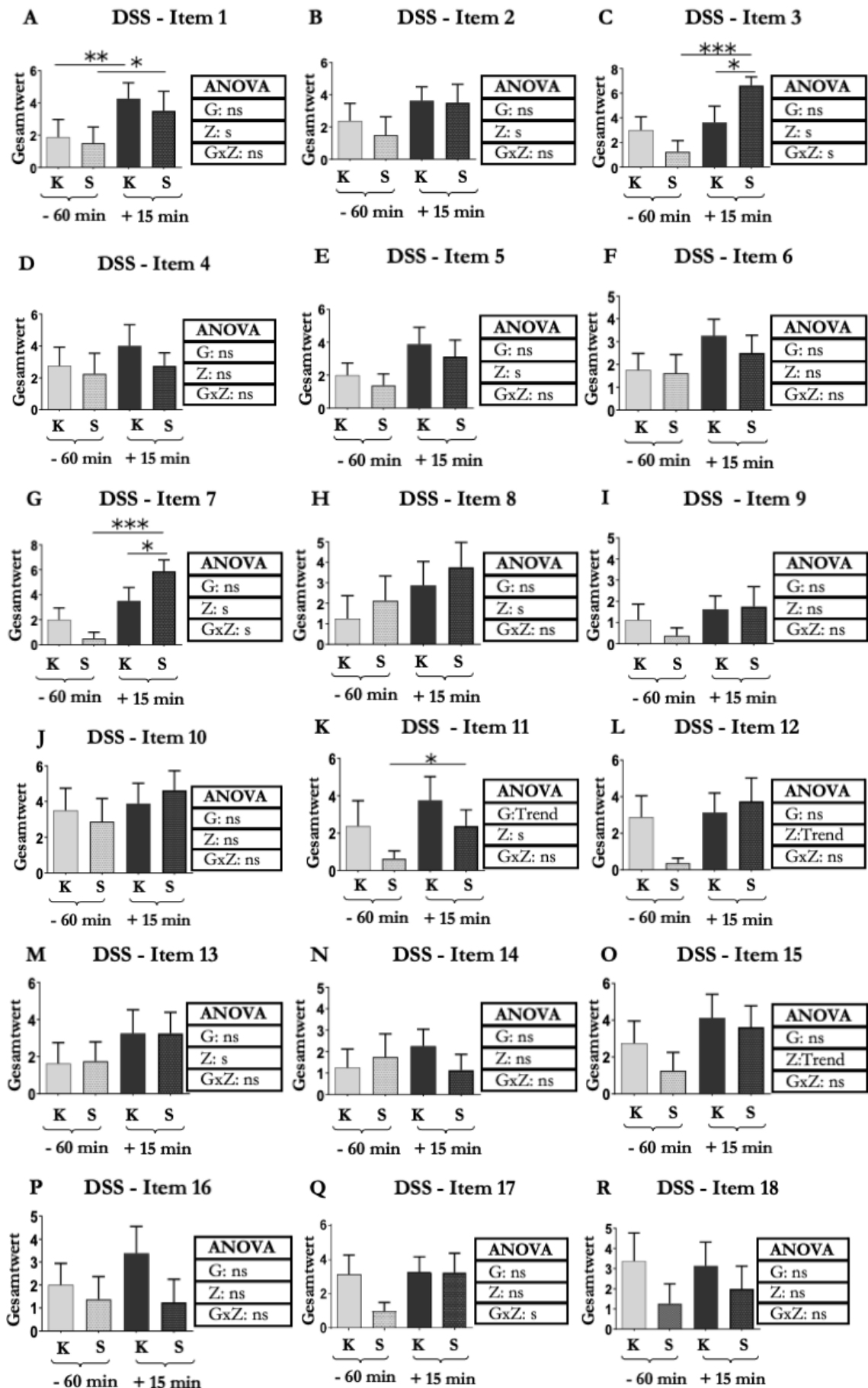
In Bezug auf die Auswertung des DSS-akut zeigte sich ebenfalls an beiden Tagen ein erhöhter Gesamtwert, der einer ausgeprägten dissoziativen Symptomatik entspricht.

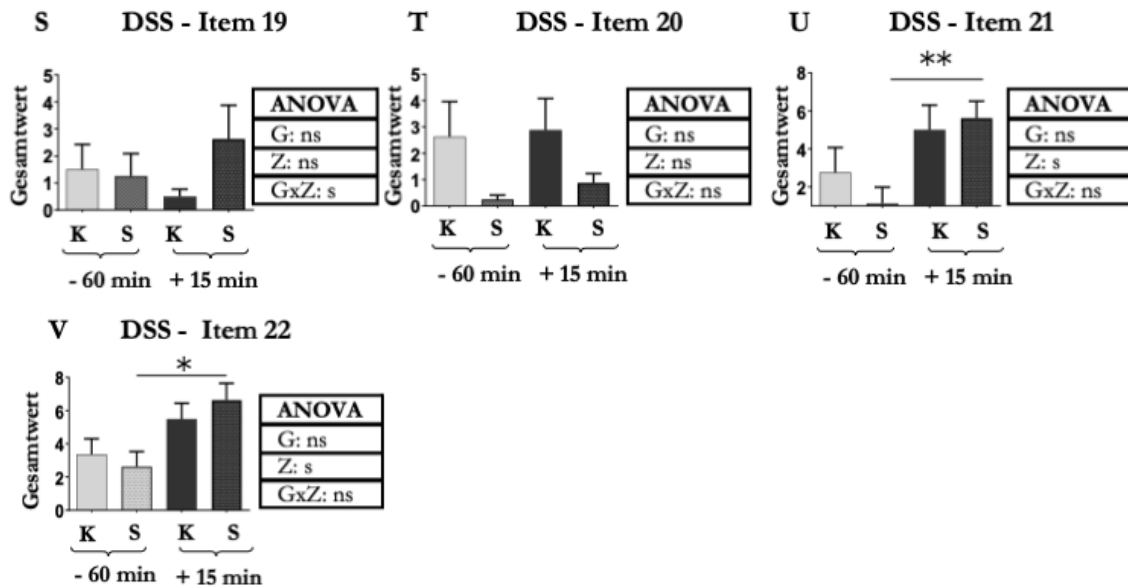
Hierbei begannen die Patient:innen den Kontrolltag mit einem höheren Wert am Kontrolltag (2,33  $\pm$  0,78) als am Tag der Sportintervention (1,36  $\pm$  0,66). In Reaktion auf den TSST kam es an beiden Tagen zu einer verstärkten Ausprägung der Symptomatik (Sportintervention: 2,85  $\pm$  0,51; Kontrolle: 3,39  $\pm$  0,72).

In der Varianzanalyse mit wiederholten Messungen wurde ein Effekt der Zeit deutlich ( $F(1,000, 7,000) = 23,59$   $p = 0,002$ ). Es konnte kein Gruppeneffekt gezeigt werden ( $F(1,000, 7,000) = 2,130$   $p = 0,1878$ ). Auch wurde kein Effekt der Kombination der beiden Variablen nachgewiesen ( $F(1,000, 7,000) = 3,506$   $p = 0,1033$ ). Der gemessene signifikante Unterschied ist in der Messung am ehesten durch den niedrigen Ausgangswert am Tag der Sportintervention zu werten. Aufgrund der kleinen Stichprobe führten wir eine post-hoc Power-Kalkulation der ANOVA ( $\alpha = 0,05$ ) durch, welche in einer Power von 100% für die Zeit und 99% für den Gruppeneffekt resultierte.

### 3.3 Analyse des Effektes von akutem Sport auf die einzelnen Symptome der Dissoziation der PTBS-Patient:innen

Der DSS-akut-Fragebogen fragt unterschiedliche, gegenwärtige psychologische dissoziative Symptome ab. Hierzu gehören Derealisation, Amnesie, Depersonalisierung und akute somatische dissoziative Symptome wie die Veränderung der visuellen und akustischen Wahrnehmung, sowie die Schmerzwahrnehmung (Stiglmayr et al., 2010). Die 22 Items des DSS-akut bilden sowohl Spannungssymptome als auch psychologische (10 Items) und körperlich-dissoziative Symptome (9 Items) ab. Da diesen wahrscheinlich unterschiedliche Pathophysiologien zugrunde liegen, erfolgte im Anschluss an die Analyse des Gesamtwertes des DSS-akut die Auswertung der einzelnen Items mittels zweifacher Varianzanalyse mit wiederholten Messungen (*repeated measure ANOVA*) (Abb.14 A - V). Hierbei ergab die Analyse bei 10 von 22 Items signifikante Effekte der Zeit (Abbildung 17 A-E, G, H, K, M, U, V) und einen Trend statistischer Signifikanz für den Effekt der Zeit für 2 weitere Items (Abbildung 17 L, O). Hieraus lässt sich schließen, dass psychosozialer Stress einen weitgreifenden Einfluss auf einzelne dissoziative Symptome hat und diese teilweise signifikant verschlechtert. Die Bonferroni post-hoc Tests zeigten außerdem, dass sich keines der 22 Items des DSS-akut in den Gruppen in Reaktion auf den Stresstest signifikant verbesserte (Abbildung 17). Es zeigte sich in Bezug auf keines der einzelnen Items ein signifikanter Gruppeneffekt der Sportintervention. Dennoch zeigte sich ein Einfluss der Sportintervention in Bezug auf einen signifikanten Anstieg der Gesamtwerte von 5 dissoziativen Items. Dem Item 3 (Wiedererleben traumatischer oder nicht-traumatischer Erlebnisse), Item 7 (geistige Abwesenheit), Item 11 (Depersonalisation bei Handlungen), 21 (Gefühl einer veränderten Atmung) und Item 22 (innere Anspannung) (Abb.14 A,C, G, K, U, V). Zusätzlich zeigte sich in Bezug auf Item 11, welches die Depersonalisation abbildet, ein Trend für einen statistischen Gruppeneffekt (Abbildung 17 K,  $F=4.845$ ;  $p = 0.064$ ). Das Item 1 (Gefühl von seinem Körper bzw. Körperteilen losgelöst zu sein) war das einzige Item, das in beiden Gruppen nur durch den Stresstest, und nicht zusätzlich durch die Sporteinheit signifikant aggraviert wurde (Abb.14 A).





**Abbildung 17 A-V: Varianzanalysen der einzelnen Items des DSS-akut** Dargestellt sind die Ergebnisse der 22 Items des DSS-akut der Patient:innen ( $n = 8$ ) in mmHg als Mittelwert  $\pm$  SEM am Tag der Sportintervention und Kontrolle. Signifikante Effekte und Ergebnisse mit einem Trend für statistische Signifikanz der *between-group* Bonferroni post-hoc-Tests wurden wie folgt dargestellt:  $t$ ,  $p \leq 0,1$ ;  $p^* \leq 0,05$ ;  $p^{**} \leq 0,01$ ;  $p^{***} \leq 0,001$ . Die Ergebnisse der Haupteffekte und Interaktionen der *repeated measure*-Varianzanalysen (ANOVA) sind folgend dargestellt: G, Haupteffekt der Gruppe; Z, Haupteffekt der Zeit; G x Z, Interaktion beider Haupteffekte; ns, nicht signifikant; s, signifikant.

### 3.4 Korrelation der autonomen Parameter mit unterschiedlichen dissoziativen Symptomen der PTBS-Patient:innen

Es wurde die Korrelation zwischen kardialen Parametern und dem durchschnittlichen DSS-akut-Wert, dem durchschnittlichen Bf-SR'-Wert und den einzelnen 22 Items des DSS-akut berechnet. Hierfür wurde eine Pearson-Korrelations Analyse der autonomen und psychologischen Parameter zu den Zeitpunkten - 40 min und +15 min, also vor und nach dem TSST, durchgeführt. Hierfür wurden die Daten aller vier Gruppen untersucht (Vor- und nach dem TSST, mit und ohne Sportintervention).

Keiner der kardialen Parameter korrelierte mit dem Gesamtwert des DSS-akut oder dem Bf-SR'-Gesamtwert. Da der Gesamtwert des DSS-akut lediglich die Intensität des syndromalen dissoziativen Zustandes widerspiegelt und die einzelnen Items einzelnen akuten Symptomen zuzuordnen sind, erfolgte eine Korrelation mit den einzelnen Items.

Hierbei korrelierten das Item 9 (Gefühl, dass die Stimme versagt), Item 21 (Atmung verändert) und Item 22 (erhöhte innere Anspannung) positiv mit drei der vier kardialen Parameter. Zwei der drei Items waren hierbei somatische dissoziative Symptome (Item 9 und 21). Diese zwei korrelierten positiv mit dem systolischen und diastolischen Blutdruck und der Herzfrequenz, während Item 9 positiv mit dem systolischen, diastolischen und mittleren Blutdruck, aber nicht mit der Herzfrequenz korrelierte. Item 1 (Gefühl, dass einzelne Körperteile nicht zum Körper

gehören) korrelierte nur mit dem systolischen Blutdruck, weshalb wir diese Korrelation nicht als wichtig erachteten.

**Tabelle 3: Korrelationen der autonomen Parameter und psychosozialen Parameter** Pearson Produkt Korrelation der kardialen und psychologischen Parameter zum Zeitpunkt – 60 min (*baseline*) und + 15 min (Post-TSSST). Zur Korrelation verbanden wir die Daten der zwei Tage mit Sportintervention und der Kontrolle vor- und nach dem TSSST. Die kardialen Parameter umfassten den systolischen, diastolischen und mittleren arteriellen Blutdruck sowie die Herzfrequenz. Die psychologischen Parameter umfassten die Stimmungslage und akuten somatoformen und psychologischen Symptome, erfasst durch den Bf-SR und den DSS-akut. Es wurden der Gesamte DSS-akut und Bf-SR', sowie die einzelnen Items des DSS-akut korreliert. Es werden nur die signifikanten Ergebnisse dargestellt. (Item 1: Das Gefühl, dem Körper oder Körperteilen fremd zu sein; Item 9: Gefühl, dass die Stimme versagt; Item 21: Gefühl, dass die Atmung verändert ist ; Item 22: Innere Anspannung. Symbole: p \* ≤ 0,05; p\*\* ≤ 0,01; p \*\*\* ≤ 0,001.

	Herzfrequenz	Systolischer RR	Diastolischer RR	Mittlerer arterieller RR
<b>Bf-SR'</b>				
<b>DSS-akut</b>				
Insgesamt				
Item 1		0.412 *		
Item 2				
Item 3				
Item 4				
Item 5				
Item 6				
Item 7				
Item 8				
Item 9		0.642 ***	0.457 **	0.381 *
Item 10				
Item 11				
Item 12				
Item 13				
Item 14				
Item 15				
Item 16				
Item 17				
Item 18				
Item 19				
Item 20				
Item 21	0.483 **	0.475 **	0.430 *	
Item 22	0.419 *	0.497 **	0.396 *	

## 4 Diskussion

In dieser Dissertation sollte untersucht werden, welchen Einfluss eine zwanzigminütige Ergometerintervention auf die Stressreaktion von Patient:innen mit Posttraumatischer Belastungsstörung haben kann. Es wurden männliche und weibliche PTBS-Patient:innen im Alter von 18 bis 65 Jahren rekrutiert. Insgesamt wurden acht Teilnehmende in Bezug auf ihre autonome, neuroendokrine und psychosoziale Stressreaktion an zwei Studientagen mit und ohne Sportintervention untersucht. Die Messungen von Cortisol, Herzfrequenz, Blutdruck und der psychologischen Befindlichkeit während der Studientage erlaubten ein umfassendes Bild der Stressreaktionen abzubilden.

Es konnte an beiden Studientagen eine endokrine, autonome und psychosoziale Reaktion auf den TSSST nachgewiesen werden. Diese Reaktionen wurden von der Ergometer-Intervention und damit durch eine körperliche Belastung beeinflusst. So normalisierte sich der systolische und mittlere arterielle Blutdruck durch eine vermutliche autonome Gegenregulation schneller an dem Tag, an dem zuvor Sport gemacht worden war. Die vorhergehende Sportintervention löste eine im Vergleich signifikant höhere Herzfrequenz vor und nach dem Stresstest aus. Es konnte außerdem nachgewiesen werden, dass sich die dissoziative Symptomatik der Teilnehmenden durch die Sportintervention und hierdurch die Aktivierung des autonomen Nervensystems verstärkte. Dies gibt den Hinweis darauf, dass Sport die Symptomatik von PTBS-Patient:innen beeinflusst. Wie sich dieser Einfluss gestaltet, beziehungsweise worauf dieser zurückzuführen ist, wird im Verlauf diskutiert werden. Vorab erfolgt eine Diskussion der Methodik und ihrer Einflussgrößen. Abschließend erfolgt ein Ausblick auf mögliche zukünftige Forschungsansätze.

### 4.1 Methodendiskussion

#### 4.1.1 Sportintervention

Als Sportintervention diente eine 20-minütige Ergometerbelastung, die die Teilnehmenden bei 60 - 70 % der maximalen Trainingsherzfrequenz absolvierten. Die gewählte Intensität wurde von allen Teilnehmenden als anstrengend, aber ertragbar empfunden, niemand brach die Sportintervention vorzeitig ab.

Es kam zu keinem signifikanten Anstieg der Cortisolkonzentration im Anschluss an die Ergometer-Intervention (Abbildung 6). Abgesehen von der kleinen Probandenzahl könnte auch die Methodik hierfür ursächlich sein. Laut Hill et al. (2008), die durch Spiroergometer-Interventionen prüften, ab wann es zu einem signifikanten Anstieg der Cortisolkonzentration



nach dem Sport kommt, müssen die Teilnehmenden hierfür eine Sauerstoffaufnahmekapazität ( $VO_2$ ) von 60 bzw. 80 % erreichen (EE Hill et al. 2008). Die  $VO_{2max}$  bezeichnet die maximale Sauerstoffmenge, die vom Körper während einer maximalen Belastung aufgenommen werden kann. Der Wert dieser maximalen Sauerstoffaufnahmekapazität ( $VO_{2max}$ ) wird durch eine ansteigende Ausdauerbelastung in Kombination mit einer Atemgasanalyse ermittelt (EE Hill et al. 2008). Hierbei lässt sich die  $VO_{2max}$  nicht einfach in die Trainingsherzfrequenz umrechnen, eine  $VO_2$  von 70 % entspricht einer höheren Trainingsintensität als 70 % der maximalen Trainingsherzfrequenz. Dass dennoch ein leichter Anstieg des Cortisolspiegels in dieser Studie feststellbar war, deckt sich mit anderen Untersuchungen, in denen durch eine geringere Trainingsintensität ein ebenfalls nicht-signifikanter Anstieg des Cortisolspiegels ausgelöst wurde (Hand et al. 2006).

Die Spiroergometer-Messung, eine Ergometerintervention mit begleitender Atemgasanalyse, wurde in dieser Studie nicht durchgeführt, weshalb die  $VO_{2max}$  nicht gemessen wurde.

Auf diese Untersuchung wurde verzichtet, da diese eine zusätzliche zeitliche und körperliche Belastung für die Probanden bedeutet hätte. Nicht selten wird dieses Verfahren als beengend und bedrückend empfunden. Zumindest bei einem Teil der Probanden, die Assoziationen ihrer Traumata mit Krankenhausaufenthalten berichteten, hätte die Intervention die Stresssituation wesentlich verzerren können. Die Berechnung der  $VO_{2max}$  ist darüber hinaus ein körperlich anstrengendes Verfahren, wodurch das Risiko für vorzeitige Studienabbrüche erhöht worden wäre. Wir haben daher auf diese Untersuchungsart bewusst verzichtet und stattdessen eine Ergometerintervention mit Herzfrequenzmessung durchgeführt, einer Alternative mit ähnlicher Genauigkeit (Carter et al. 2003; Etiwy et al. 2019). Den Teilnehmenden konnte so zusätzlich nähergebracht werden, dass die Kontrolle der kardiovaskulären Parameter im Alltag problemlos und schnell möglich ist. Wie diverse Studien nachweisen, ist der therapeutische Effekt von Sport am größten, wenn Bewegung in den Alltag integriert werden kann und regelmäßig betrieben wird (LeBouthillier et al. 2016; Newman und Motta 2007; van der Kolk et al. 2014).

#### **4.1.2 Trier Social Stress Test**

Der Trier Social Stress Test (TSST) ist ein valides und standardisiertes Testsystem, das sich in klinischen Studien als Standardmethode erwiesen hat, um eine Stressreaktion auszulösen (Dickerson und Kemeny 2004). Damit ist eine bessere Vergleichbarkeit zu anderen Studien gegeben. Zudem ist der Test nicht invasiv, was bei Versuchspersonen mit teilweise körperverletzender Trauma-Vergangenheit ein wesentlicher positiver Faktor ist. Anhand dieses Verfahrens mit der Bestimmung neuroendokriner und autonomer Parameter lässt sich die Stressreaktion unabhängig von Alter und Geschlecht sehr gut nachweisen und quantifizieren

(Kudielka et al. 2004; Kudielka und Kirschbaum 2005). Um die Stressreaktion zu untersuchen, wurden Speichelcortisol (sCORT), Blutdruck (RR) und Herzfrequenz (HF), sowie psychologische Fragebögen (DSS-akut, Bf-SR) verwendet. Tatsächlich löste der TSST bei den Patient:innen einen signifikanten Anstieg von Herzfrequenz und Blutdruck aus. Anstieg und Abfall des Speichelcortisols über die Zeit bestätigen eine adäquate experimentelle Stressprovokation (Dickerson und Kemeny 2004; Singh et al. 1999). Auch die Ergebnisse der Fragebögen (Abbildung 15, Abbildung 16) bestätigte eine Reaktion auf Stress.

Bei der wiederholten Durchführung des TSST kann eine Habituation eintreten (Schommer et al. 2003), was durch den Wechsel von Kontroll-Studenttag und Studenttag mit der Sportintervention vermieden wurde. Außerdem wurde die arithmetische Aufgabe abgewandelt. Zusätzlich wurden die Jury-Mitglieder gewechselt, ohne die vorgegebenen Kriterien der Besetzung aufzugeben. Zusätzlich lagen zwischen beiden Terminen jeweils mindestens drei Wochen. Diese Veränderungen des Protokolls wurden bereits in anderen Studien erfolgreich angewendet (Foley und Kirschbaum 2010; Gerra et al. 2001; Schommer et al. 2003; Zraggen et al. 2005).

Eine Habituation ließ sich in dieser Studie nicht beobachten. Es wird diskutiert, ob unterschiedliche Persönlichkeitsstrukturen einen Einfluss auf das Stressempfinden bei einer Wiederholung des TSST haben könnten (Oswald et al. 2006).

### 4.1.3 Stichprobe

Es hat sich während der Rekrutierung der Patient:innen gezeigt, dass es schwierig ist, PTBS-Patient:innen zu finden, die an einem Stresstest und einer Sportintervention teilnehmen möchten. Alle Teilnehmenden waren aufgeregt und empfanden die Studientage als Herausforderung. Der Umfang der Stichprobe erscheint zunächst nicht sehr hoch, ist aber vergleichbar mit anderen Studien in diesem Forschungsbereich. Dies liegt zum einen an den umfangreichen Versuchsabläufen. Zum anderen gibt es generell die Problematik, PTBS-Patient:innen für Sportstudien zu gewinnen. So wird in vergleichbaren Arbeiten wegen dieser Einschränkung berichtet, dass signifikante Effekte nur schwer zu ermitteln sind (Diaz und Motta 2008; Fetzner und Asmundson 2015).

In der vorliegenden Arbeit gelang es hingegen, signifikante Unterschiede zu ermitteln, die ein neues Licht auf Therapien bei der betroffenen Patientengruppe werfen.

Zu erwähnen ist bei der Auswahl der Patient:innen, dass die Motivationslage der Teilnehmenden zu einer Verzerrung führen kann. Eine eingeschränkte Motivation ergibt sich möglicherweise aus der Erkrankung als solcher (Weindl et al. 2018). Nicht selten befinden sich die in Sportstudien untersuchten Patient:innen bereits in Behandlung, was einen Einfluss auf die

Ergebnisse haben könnte. Der Anteil der Erkrankten, die nicht behandelt werden, wird daher in vielen Fällen nicht untersucht (Elbogen et al. 2013). Diese Studie schloss folgend die Patient:innen ein, die Motivation und Überwindungskraft zeigten. Die Teilnehmenden zeigten sich höchst interessiert und keiner der Teilnehmenden brach die Studie ab. Dies ist für eine Studie, die sowohl eine sportliche als auch eine psychologische Belastung darstellte, ungewöhnlich (Lewis et al. 2020).

#### 4.1.4 Cortisol-Bestimmung

Die Bestimmung von Speichelcortisol bildet die unmittelbare endokrine Stressreaktion ab, ist aber nicht das einzige mögliche Analyseverfahren. Die Art der Methode kann einer Einflussgröße sein, weshalb divergierende Definitionen von Cortisolkonzentrationen bei PTBS-Patient:innen bestehen. Es macht bereits einen Unterschied, welcher Stresstest im Versuch verwendet wird. Cortisol kann nicht nur im Speichel, sondern auch im Serum, Urin, den Haaren und in der Haut bestimmt werden. Je nach gewählter Probe unterscheiden sich auch die Analysemethoden (z.B. Radioimmuno- oder Chemiluminiszenzassay). Das Speichelcortisol, das oft gemessen wird da das Sammeln von Speichelproben schnell geht und nicht invasiv ist, bildet das freie ungebundene Cortisol ab. Dieses steigt innerhalb von 10-15 Minuten nach dem Stressor an und bildet die akute Reaktion ab (Kirschbaum und Hellhammer 1994).

Auch die Komplexität der Hormonkreisläufe hat einen Einfluss auf die Messwerte. Die Messung zu verschiedenen Tageszeitpunkten kann aufgrund der zirkadianen Rhythmik schon bei einem einzelnen Individuum zu unterschiedlichen Ergebnissen führen (Meewisse et al. 2007; Morris et al. 2012). In dieser Studie wurden deshalb die Messungen immer zur selben Zeit durchgeführt und der Beginn der Studientage so gelegt, dass der physiologische morgendliche Höhepunkt des Cortisolspiegels die Messungen nicht beeinflusst. Essen, Trinken und Rauchen sind ebenfalls Faktoren, die die Hormonproduktion beeinflussen. Daher verpflichteten die Teilnehmenden sich, ab vier Stunden vor Beginn der Studientage nicht zu rauchen und ab zwei Stunden zuvor weder zu essen noch zu trinken.

Ein Problem während der Versuche war, dass die Teilnehmenden an den Studientagen, an denen sie sowohl die Ergometereinheit, als auch den Stresstest absolvierten, keine Flüssigkeit zu sich nahmen. So konnte teilweise nicht genügend Speichel für die Proben gesammelt werden. Die Patient:innen, bei denen nicht genügend Speichel zur Analyse gewonnen werden konnte, klagten bereits während der Studientage über einen „trockenen Mund“. So fehlten von drei Teilnehmenden Speichelproben jeweils an dem Studientag, an dem sie Sport absolviert hatten. Folgend wurde die Analyse des Cortisols nur mit den Proben der Frauen durchgeführt, deren

Werte in einem ähnlichen Bereich lagen und aufgrund geschlechtsspezifischer hormoneller Unterschiede vergleichbarer sind (Stephens et al. 2016).

## 4.2 Diskussion der Ergebnisse

### 4.2.1 Der Effekt einer akuten Sportintervention auf die endokrine Stressreaktion

Generell lässt sich bei Betrachtung der gemessenen Cortisolkonzentrationen feststellen, dass diese niedrig sind. Der Ausgangswert am Tag der Sportintervention betrug  $1,30 \pm 0,25$  ng/mL und am Kontrolltag  $1,49 \pm 0,130$  ng/mL. In der Literatur finden sich im Zeitraum zwischen 8:00 Uhr und 15:00/ 17:00 Uhr Normwerte für Speichelcortisol zwischen  $5,69 \pm 4,58$  ng/ml und  $1,55$  ng/mL  $\pm 1,32$  ng/mL (Brandtstädter et al. 1991). Dies stützt die bisherigen Studienergebnisse, die einen Hypocortisolismus bei PTBS-Patient:innen nachwiesen (Boscarino 1996; Pan et al. 2018).

An beiden Studientagen stieg als Reaktion auf den TSST der Cortisol-Spiegel an, was eine effektive Stressprovokation bestätigt (Dickerson und Kemeny 2004; Kirschbaum et al. 1993; Schommer et al. 2003).

Die beiden Studientage unterschieden sich nicht signifikant in Bezug auf die Cortisolhöchstkonzentration. Dennoch stieg nur am Kontrolltag die Cortisolkonzentration in der Reaktion auf den TSST signifikant an. Auch in der Erholungsphase blieb die Cortisolkonzentration am Kontrolltag leicht erhöht. Dies kann die Vermutung nahelegen, dass die Sportintervention als Mediator eine endokrine Stressreaktion abdämpft. Dieses Ergebnis kann durch die *Cross-Stressor-Adaptations-Hypothese* erklärt werden. Hierbei wird postuliert, dass sportliche Aktivität die HPA-Achse aktiviert und sich der Körper so an die Stressreaktion gewöhnt, sodass eine Habituation sich ebenfalls auf zukünftige psychosoziale Stressoren auswirkt und die Stressreaktion gemindert ausfällt (Sothmann et al. 1996).

Diverse Studien, in denen generelle Fitness als ein mediiierender Faktor für die hormonelle Stressantwort beschrieben wird, bestätigen diese Hypothese (Klaperski et al. 2014; Strahler et al. 2016). Zum Beispiel fand sich eine niedrigere Speichelcortisol-Konzentration bei jungen, trainierten Frauen (18 - 28 Jahre) im Vergleich zu untrainierten Frauen bei der Reaktion auf den TSST (Klaperski et al. 2013). In einer Studie an Männern wurde derselbe Mechanismus nachgewiesen: 22 trainierte und untrainierte Probanden absolvierten den TSST. Zwar stiegen in beiden Gruppen Speichelcortisol, Herzfrequenz und der psychosoziale Stress an. Allerdings fiel die Reaktion der trainierten Männer im Vergleich signifikant niedriger aus. Zudem ließ sich bei den trainierten Probanden eine bessere Stimmung im Stressprotokoll nachweisen (Rimmele et al. 2007). Gerber et. al ließen eine Kohorte von 42 jungen Student:innen eine Woche lang, bevor

sie den TSST absolvierten, einen Beschleunigungssensor tragen, um ihre körperliche Aktivität zu messen. Es stellte sich heraus, dass die Teilnehmenden, die sich mehr als dreimal die Woche je 20 min intensiv bewegt hatten, als Reaktion auf den TSST signifikant weniger sCORT ausschütteten (Gerber et al. 2017).

Eine große Metaanalyse, die 14 Studien und damit 1334 Patient:innen einschloss, fasste die Stressreaktion auf den TSST in Abhängigkeit vom Trainingsgrad der Untersuchten zusammen. Hierbei hatten zwölf Studien Cortisol als Stressparameter gemessen. Es wurde in sieben von zwölf Studien bei höherem Fitnesslevel ein niedrigerer Cortisolspiegel in Reaktion auf den TSST nachgewiesen (Mücke et al. 2018).

Diese Studien befassten sich allerdings mit regelmäßig betriebenem Ausdauersport und unterstützen bestehende Therapieempfehlungen, körperliche Betätigung dauerhaft in den Alltag zu integrieren (van der Kolk et al. 2014).

Wenige Studien haben bis jetzt den Effekt einer einzelnen Sportintervention auf die Stressreaktion untersucht. Eine Studie teilte 19 trainierte und 17 untrainierte Männer randomisiert auf, um entweder eine 30 min Einheit auf dem Ergometer bei 60 —70 % der  $VO_2$ max, oder einen Placebosport zu absolvieren. Nach 90 min erfolgte ein Stresstest, in dem die Probanden die Montreal Imaging Stress Task (MIST) absolvierten, während eine Bildgebung des Kopfes mittels MRT durchgeführt wurde. Es wurden sCORT, die alpha-Amylase sowie die neuronale Aktivierung gemessen. Die Cortisol-Antwort der Sportgruppe auf den MIST fiel signifikant niedriger aus. Außerdem konnten erhöhte Aktivitäten in Hippocampus und eine niedrigere Aktivität im präfrontalen Kortex (PFC) nachgewiesen werden (Zschucke et al. 2015). Die Ergebnisse lassen sich zum Teil auf diese Dissertation übertragen. Auch hier scheint sich ein mediiender Effekt der akuten Sportintervention zu zeigen. Im Unterschied wurde in der Studie von Zschucke et al. eine höhere Ergometerintensität gewählt und eine größere Stichprobe mit gesunden Patient:innen, was einen Einfluss auf das signifikante Ergebnis gehabt haben könnte. In einer weiteren Studie zum Einfluss von Akutsport wurden 84 Patienten zwischen 18 und 30 Jahren randomisiert auf zwei Gruppen aufgeteilt. Eine Gruppe, von der die Hälfte auch in der Freizeit sportlich aktiv war, absolvierte für 30 min einen Placebo-Sport in Form von leichtem Dehnen. Die andere Gruppe, von der ebenfalls die Hälfte in der Freizeit sportlich aktiv war, absolvierten eine 30 min Einheit auf dem Ergometer bei 70 % der  $VO_2$  max. Im Anschluss absolvierten die Teilnehmenden den TSST für Gruppen. Es zeigte sich sowohl ein Effekt der akuten Sportintervention als auch des Fitnesslevels der Teilnehmer auf die Stressreaktion. Beide Faktoren senkten die Cortisol-Reaktion. Hierbei hatte das generelle Fitnesslevel einen signifikanten Effekt auf die Cortisol-Konzentration, nicht die akute Sparteinheit (Wunsch et al. 2019).

Bei der Untersuchung von akutem Sport in Zusammenhang mit dem TSST wurden auch andere Intensitäten von Akutsport getestet. In einer Studie machten 75 untrainierte Teilnehmer einen Spaziergang in zügiger Schrittgeschwindigkeit, bevor sie den TSST absolvierten. Die Kontrollgruppe bildeten 89 weitere Teilnehmende, die keinen Sport machten und dann den TSST absolvierten. Es zeigte sich eine signifikant niedrigere Cortisol-Konzentration in Reaktion auf den TSST in der Gruppe, die vorab Sport gemacht hatte (Wood et al. 2018).

Obwohl diese Studien in der Intensität der Sportintervention, Art der Sportintervention, dem Zeitabstand zum Stresstest und dem Stresstest selbst variierten, wurden dennoch in allen Studien niedrigere Cortisol/ Alpha-Amylase Spiegel im Vergleich zur Kontrollgruppe gemessen, die einen Hinweis auf einen positiven Effekt einer Sportintervention darstellen (Wood et al. 2018; Wunsch et al. 2019; Zschucke et al. 2015).

Es stellt sich die Frage, ob Ergebnisse der Studien, die gesunde Teilnehmende einschließen, auch auf PTBS-Patient:innen übertragen werden können. Ein genereller Unterschied bei PTBS-Patient:innen ist die pathologische Stressreaktivität. Es wird diskutiert, ob diese durch eine Hypo-oder eine Hyperreaktivität zu charakterisieren ist. Einige Studien wiesen nach, dass die Cortisol-Reaktion bei PTBS-Patient:innen nach einem Stresstest schwächer ausfiel als bei gesunden Kontrollen (Metz et al. 2020; Santa Ana et al. 2006; Simeon et al. 2007; Wichmann et al. 2017; Zaba et al. 2015). Dieser Effekt ließ sich in unserer Studie nicht untersuchen, da die Stressreaktion nicht mit einer Kontrollgruppe verglichen wurde. Dennoch könnte dies eine Erklärung dafür sein, dass es nicht an beiden Studientagen zu einem signifikanten Anstieg des Cortisols nach dem TSST kam. Andere Studien wiesen eine Hyperreaktivität der Erkrankten nach (Elzinga et al. 2003; Gola et al. 2012; Stoppelbein et al. 2012).

Es bestehen verschiedene Hypothesen für die veränderte Stressreaktion: Zum einen wird vermutet, dass die endokrine Stressreaktion der PTBS-Patient:innen wie in der Situation, die zur Traumatisierung führte, deutlich erhöht ist und in einer Art Gegenregulation die basale Cortisolsekretion gesenkt wird (Bremner und Vythilingam und Vermetten und Adil und et al. 2003). Dieser Mechanismus könnte die initiale Übererregbarkeit bei Stress und den generellen Hypocortisolismus bei PTBS-Patient:innen erklären.

Ein anderes Erklärungsmodell für die Hyporeaktivität liefern Studien, die von genetischen Subtypen der PTBS ausgehen. Zaba et al. untersuchten PTBS-Patient:innen auf ihre endokrine und psychologische Stressreaktion und konnten nachweisen, dass ein Teil der Patient:innen eine kaum feststellbare Reaktion auf den TSST zeigte. Sie bezeichneten diese Gruppe als *non-responder* und vermuteten einen Zusammenhang zum *FKBP05*-Gen (Wichmann et al. 2017; Zaba et al.

2015). Weitere Faktoren, die die Stressreaktion beeinflussen, können das Geschlecht und der zeitliche Abstand zum Trauma sein (Santa Ana et al. 2006).

Nach dem TSST und folgendem Anstieg des Cortisols zum Höhepunkt beim Zeitpunkt + 30 min, sank das Cortisol in den weiteren 30 min der Ausruhphase wie in anderen Studien beschrieben, kontinuierlich ab (Arvidson et al. 2020). Der Cortisolspiegel blieb am Kontrolltag immer etwas höher als am Tag der Sportintervention. Interessant wäre es gewesen, die Patient:innen noch weiter zu messen, bis ein Plateau erreicht worden wäre, oder den Cortisolspiegel einige Stunden später erneut im Vergleich zu bestimmen. Studien an gesunden Teilnehmenden zeigten, dass die Stressantwort auf akute Sporteinheiten vorübergehend ist. Die Hormonlevel sinken wieder, teilweise auch unter das Grundniveau, was in dieser Dissertation in der relativ kurzen Zeit nach den Stresstests nicht nachgewiesen werden konnte (Hackney 2006).

Die Untersuchung der Stressantwort von Patient:innen mit PTBS in Kombination mit einer akuten Sportintervention lässt keine direkten Vergleiche mit anderen Studien zu. Dennoch stützt ein Teil der Studien die Vermutung, dass Sport für eine niedrigere Speichel-Cortisol Sekretion und somit HPA-Achsen-Regulierung bei Trauma-Patient:innen im Rahmen einer Stressreaktion sorgen könnte und wie auch bei gesunden Erwachsenen eine Dämpfung der endokrinen Stressreaktion beeinflussen könnte. Hier besteht der Bedarf nach mehr Forschungsansätzen mit größeren Studiengruppen.

#### **4.2.2 Der Effekt einer akuten Sportintervention auf die autonome Stressreaktion**

Es erfolgte ein Vergleich der autonomen Stressparameter beider Studientage mit und ohne Sportintervention mittels Varianzanalysen mit wiederholten Messungen. Durch die post-hoc Tests zwischen Zeitpunkten der einzelnen Gruppen konnte gezeigt werden, dass es durch den TSST in der Gruppe ohne Sportintervention zur signifikanten Erhöhung aller vier kardialen Parameter kam (syst. RR,  $F = 10.141$ ,  $p = <0.001$ ; diast. RR,  $F = 4.175$ ,  $p = 0.002$ ; MAD,  $F = 4.162$ ,  $p = 0.002$ ; HF,  $F = 39.54$ ;  $p < 0.0001$ ). In der Sportinterventions-Gruppe war dies in Bezug auf die Herzfrequenz und den systolischen Blutdruck nach dem TSST der Fall. Folglich zeigte der Bonferroni post-hoc-Test, dass durch eine vorangehende Sportintervention der signifikante Einfluss des Stresstests auf diastolischen und mittleren arteriellen Blutdruck, aber nicht den von systolischen Blutdruck und Herzfrequenz abgedeckt wird.

Es ließ sich zeigen, dass die Herzfrequenz der Patient:innen sich nicht nur während der Sportintervention dreifach signifikant erhöhte, sondern auch im Anschluss, also nach 20 min Ausruhen und dann in Reaktion auf den TSST erneut signifikant höher war als in der Kontrollgruppe (Abbildung 7).

Hierbei zeigt sich ein Unterschied zu Versuchen mit jungen gesunden Probanden zum Beispiel von Rejeski et al., welche an gesunden, trainierten Teilnehmerinnen, die eine akute Sportintervention (40 min bei 70 % der maximalen Trainingsherzfrequenz) vor einem Stresstest absolvierten, eine Veränderung des Blutdrucks, allerdings nicht der Herzfrequenz nachwiesen (Rejeski et al., 1992). Dies könnte daran liegen, dass an PTBS Erkrankte aufgrund der autonomen Dysregulation eine in Reaktion auf psychosozialen Stress erhöhte und im Anschluss verzögerte Normalisierung insbesondere der Herzfrequenz zeigen, gewissermaßen ist die *fight or flight*-Reaktion inadäquat gesteigert. Es wird ein erhöhter Sympathikotonus, beziehungsweise eine schwächere Regulation durch die herabgesetzte parasympathische Aktivität verursacht, die zu einer langsameren Regulierung nach Aktivierung führen könnte (Schneider und Schwerdtfeger 2020). Es darf nicht außer Acht gelassen werden, dass die Unterschiede der Studien durch andere Unterschiede bezüglich Komorbiditäten, Grad der Fitness oder dem Durchschnittsgewicht beeinflusst werden können (Rejeski et al., 1992).

Tatsächlich konnte nachgewiesen werden, dass eine erhöhte Herzfrequenz und Adrenalin-Konzentrationen zum Zeitpunkt des Traumas die folgende Entwicklung einer PTBS beeinflussen (Yehuda et al. 1998). Es wird hierbei vermutet, dass die Regulation der autonomen Parameter nach Ausdauersport und psychosozialen Stress ähnlichen Mechanismen folgt (Coote 2010).

In Bezug auf den untersuchten Blutdruck ließ sich zwar feststellen, dass während der Sportintervention ein signifikant erhöhter Wert im Vergleich zum Kontrolltag festzustellen war, dieser sank allerdings kurz nach dem Sport ab. In Reaktion auf den TSST bestanden keine signifikanten Unterschiede der Gruppen, der Blutdruck stieg in allen Gruppen signifikant an. Zwar werden sowohl Herzfrequenz, als auch der Blutdruck über das sympathische Nervensystem reguliert, dies erfolgt allerdings über unterschiedliche Mechanismen (Forjaz et al. 1998; Perez-Quilis et al. 2017), was die selektive Erhöhung der Herzfrequenz erklären könnte. In einer Metaanalyse von 15 Studien, die den Effekt von körperlicher Bewegung auf den Blutdruck bei Stress untersuchten, wiesen 10 Studien einen signifikant niedrigeren Blutdruck nach einem Stresstest nach, wenn die Teilnehmenden zuvor eine Sportintervention, in den meisten Fällen eine Ergometerintervention von mittlerer bis hoher Intensität, absolviert hatten (Hamer et al. 2006). Der geringere Anstieg des diastolischen Blutdrucks am Interventionstag in Reaktion auf den TSST passt zu der Vermutung von Raglin und Morgan, die nachwiesen, dass der niedrigere Blutdruck nach körperlicher Aktivität stabiler ist und länger anhält als nach alleinigem Ausruhen (Raglin und Morgan 1987).



Interessant scheint bei Betrachtung der autonomen Stressantwort die autonome Regulation nach dem Stresstest zu sein, da der Blutdruck schnell wieder absank. Es ließ sich sogar feststellen, dass der systolische Blutdruck am Tag der Sportintervention in der abschließenden Ruhephase (+ 60 min) signifikant niedriger war als am Tag der Kontrolle (Fig.1B, + 60 min:  $p = 0.10$ ). Die schnellere Normalisierung des Blutdrucks nach Sport und bei trainierten Menschen kann durch eine Gegenregulation, eine reaktive Gefäßdilatation, verursacht worden sein (Jackson und Dishman 2006; Perez-Quilis et al. 2017; West et al. 1998).

Diese Gegenreaktion könnte therapeutisch präventiv genutzt werden, wenn belastende Situationen antizipiert werden. Wie lang die Veränderung des Blutdrucks anhält, wurde in dieser Dissertation nicht geprüft, allerdings zeigte sich zum Beispiel der diastolische Blutdruck und der MAD ab der Sportintervention den gesamten restlichen Studientag in der Sportgruppe erhöht und sank zum letzten Messzeitpunkt (+60 min) wieder auf den Ausgangswert ab.

Eine *follow-up* Untersuchung ein paar Stunden später wäre interessant gewesen, um die Ergebnisse einer Fall-Studie zu überprüfen, die bei einem Mann mit Bluthochdruck noch neun Stunden nach einer akuten Sporteinheit einen erniedrigten Blutdruck nachwies (Southard und Hart 1991). Andere Studie wiesen ebenfalls nach, dass auf eine Sporteinheit bei einer Stressbelastung, in diesem Fall eine arithmetische Aufgabe, ein niedrigerer Blutdruck folgte (Stephoe et al. 1993). Es stellt sich die Frage, ob es ein Dosis-Wirkungsverhältnis von Sportintensität und autonomer Stressantwort gibt. Hätten sich der Verlauf von Herzfrequenz und Blutdruck geändert, wenn die Patient:innen intensiver Sport betrieben hätten? Studien von Rejeski in denen verschiedene Intensitäten der  $VO_2$  max. untersucht wurden, legen diese Vermutung nahe (Rejeski et al., 1991). Allerdings zeigte sich in einer weiteren Studie, in der 80 Patientinnen entweder warteten oder bei 70 % der maximalen Herzfrequenz eine Sporteinheit von 10 min, 25 min oder 40 min durchführten und im Anschluss den Stroop-Test absolvierten ein signifikant niedrigerer diastolischer und mittlerer arterieller Blutdruck, ähnlich wie in den Ergebnissen dieser Dissertation. Allerdings bestand kein signifikanter Unterschied des Blutdruckes zwischen den verschiedenen Sport-Gruppen, ein Dosis-Wirkungsverhältnis konnte nicht nachgewiesen werden (Hobson und Rejeski 1993).

#### **4.2.3 Der Effekt einer akuten Sportintervention auf die psychologische Stressreaktion**

Die Patient:innen füllten jeweils zu Beginn der Studientage und nach dem TSST die psychologischen Fragebögen aus. Hierbei war schon zu Beginn beider Studientage eine generelle Grundanspannung in Erwartung auf den Stresstest und die Sporteinheit im Bf-SR´ festzustellen.

Ab einem T-Wert größer als 60 gilt ein Ergebnis als leicht erhöht, ab einem T-Wert größergleich 63 als deutlich erhöht, ab größergleich 70 als stark erhöht (von Zerssen und Petermann 2011). Der Mittelwert der Patient:innen zeigte an beiden Tagen einen Startwert entsprechend einem deutlich erhöhten T-Wert von 63, sprechend für eine pathologisch beeinträchtigte Stimmungslage. Der DSS-akut zeigte ebenfalls einen pathologisch erhöhten Wert. Die Stimmung verschlechterte sich im Verlauf der einzelnen Studientage weiter und die bestimmte dissoziative Symptomatik nahm zu, allerdings beides nicht signifikant. Die Verschlechterung des Befindens nach dem TSST wurde bereits in anderen Studien an gesunden Teilnehmenden festgestellt (Kirschbaum et al. 1993).

Mücke et al.(2020) ließen 60 gesunde Proband:innen jeweils einen Tag mit Sportinterventionen und einen Kontrolltag und im Anschluss einen Stresstest durchführen und maßen an beiden Tagen mittels Fragebögen die Angst- und Unruhesymptomatik. In Reaktion auf den Stressor wurde am Tag der Sportintervention eine mildere Symptomatik geschildert. Im Anschluss nach dem Stesstest wurden in beiden Gruppen ähnliche Angst-Werte festgestellt . Die Studie zeigte somit einen Ansatz für verbesserte “Coping” Mechanismen in unmittelbarer Reaktion auf Stress (Mücke et al. 2020). Zudem konnte nachgewiesen werden, dass durch akute Bewegung die Oxygenierung des dorsomedialen präfrontalen Cortex verbessert werden kann, was in Versuchen von Ji et al und Endo et. Al zu verbesserten Leistungen im Stroop-Test führte (Endo et al. 2013; Ji et al. 2019). Auch in anderen Studien wurde hierbei die Aktivierung des dorsolateralen präfrontalen Cortex und verbesserte Leistung im Stroop-Test durch Sportinterventionen mit milder (Byun et al. 2014) und moderater Intensität (Yanagisawa et al. 2010) nachgewiesen.

Nouchi et al. (2020) teilten in ihrer einzeln-verblindeten randomisierten Kontroll-Studie 64 Frauen in zwei Gruppen, eine Sport- und eine Kontrollgruppe. Erstere absolvierte eine 30-minütige Sporeinheit, während die andere wartete. In den im Anschluss ausgefüllten Fragebögen und dem Stresstest (Stroop Test) zeigte sich eine verbesserte Stimmung und bessere kognitive Leistung (Nouchi et al. 2020)

Die Ergebnisse stehen allerdings im Gegensatz zu den Ergebnissen dieser Arbeit, was die Alleinstellung der dissoziativen Symptomatik und einen möglichen unterschiedlichen Pathomechanismus bei Erkrankten unterstreicht. Die Ergebnisse in Bezug auf die Sportintervention und die psychologischen Auswirkungen stehen im Kontrast zu den Ergebnissen, die in Zusammenhang zu regelmäßiger körperlicher Betätigung postuliert wurden (Hegberg et al. 2019).

Dass eine Einheit Sport eine Besserung der Stimmung auslösen kann, ist bereits nachgewiesen worden. Welchen Effekt eine Einheit Sport auf PTBS-Patient:innen hat, ist kaum erforscht.

Crombie et al. untersuchten 12 Erkrankte und 12 Kontrollen. Die Teilnehmenden führten eine 30 min Einheit auf dem Ergometer bei 70 bis 75 % der maximalen Herzfrequenz durch. In beiden Gruppen zeigte sich eine Verbesserung der Stimmung ohne signifikante Unterschiede zwischen der gesunden und erkrankten Gruppe (Crombie et al. 2018).

Crombie et al. erforschten folgend erneut 42 Frauen mit und ohne Traumavorgeschichte. Sie ließen jene eine 30-minütige Ergometereinheit bei 70-75 % der maximalen Trainingsherzfrequenz durchführen, bevor sie einen speziellen Stresstest, den *NPU threat task* durchführten. Es zeigte sich ein signifikant niedrigeres Angst-Level, nachdem Sport absolviert war im Vergleich zum Abwarten. Zusätzlich bestand eine signifikante Reduzierung von Verwirrtheit, Stimmungsfluktuationen und Erschöpfung in allen Gruppen, die zuvor Sport gemacht hatten. Hierbei bestanden signifikante Verbesserungen der Stimmung in der PTBS-Gruppe mit einer Abnahme der depressiven Symptomatik, Anspannung und Wut (Crombie et al. 2021).

Hierbei gilt zu bedenken, dass in der vorliegenden Dissertation eine psychiatrisch schwer vorbelastete Patientengruppe untersucht wurde.

Die Studientage bedeuteten für die Teilnehmenden unvorhersehbare Herausforderungen und die Sportintervention einen zusätzlichen Stressor. So könnte man die höheren Mittelwerte in den Fragebögen als Widerspiegelung der zusätzlichen Belastung interpretieren, die insbesondere durch den TSST und auch durch den Sport verursacht wurde. Hinzu kommt im Fall dieser Dissertation, dass an PTBS-Erkrankte generell den Kontakt mit Mitmenschen eher meiden und sich zurückziehen (Williamson et al. 2015), was im Falle des TSST als ein zusätzlicher Stressfaktor wirkt. Ein weiterer Erklärungsansatz wäre, dass es für die Erkrankten körperlich und psychisch so anstrengend war, auf zwei Stressoren kurz hintereinander zu reagieren, dass sie nach dem Studientag zu erschöpft waren, um den positiven Effekt der Sportintervention für sich festzustellen und eher eine belastende Veränderung der Allostase ausgelöst wurde.

Es stellt sich die Frage, in welchem Zusammenhang das psychologische Stressempfinden und die Cortisolkonzentrationen stehen. Da die HPA-Achsen-Reaktivität bei PTBS-Patient:innen pathologisch verändert ist, könnte sich ein niedrigerer Cortisol-Spiegel nach Reaktion auf einen Stressor negativ auf das psychologische Empfinden auswirken. Metz et al. verglichen die akute Stressreaktion von 21 Patientinnen mit PTBS mit 32 gesunden Patientinnen. Hierfür wurden Speichelcortisol und der Blutdruck gemessen, sowie psychologische Fragebögen ausgefüllt. Es zeigte sich eine erniedrigte endokrine Stressantwort bei gleichzeitig erhöhten Blutdruckwerten. Zusätzlich zeigten die Erkrankten ein schlechteres psychologisches Outcome als die Kontrollgruppe. Dies legt nahe, dass die verschlechterte psychologische Symptomatik mit einer

erniedrigten Cortisolreaktion und erhöhten autonomen Aktivität zusammenhängen könnte (Metz et al. 2020). Miller et al (2007). äußerten in diesem Zusammenhang, dass Menschen, die das Gefühl hätten, Kontrolle über eine Situation zu haben und etwas verändern zu können, auch einen Anstieg bzw. eine dynamische Cortisol-Reaktion zeigten. Wenn, wie in diesem Fall, Trauma-Patient:innen das Gefühl hatten, dass ihre Handlungen keine Auswirkungen hatten und sie ihrem Schicksal ausgesetzt seien, zeigte sich eine adynamischere, abgeflachte Cortisol-Kurve (Miller et al. 2007).

Diese Hypothese sollte mit größeren Stichproben erneut untersucht werden, um die unmittelbaren Auswirkungen von HPA-Achsen-Änderungen auf die Symptomatik der PTBS-Patient:innen besser verstehen zu können.

#### 4.2.4 Korrelation der autonomen Stressreaktion und dissoziativen Symptomatik

Da der Gesamtwert des DSS-akut ein dissoziatives Syndrom, allerdings keine einzelnen Symptome abbildet, erfolgte eine Varianzanalyse der einzelnen dissoziativen Items des Fragebogens. Als zuvor Sport gemacht wurde, verschlechterten sich 5 der 22 Symptome, die im DSS-akut abgefragt wurden, signifikant in Reaktion auf den Stresstest.

Von diesen fünf Symptomen korrelierten drei Symptome mit drei der vier abgefragten kardiovaskulären Parameter, die bestimmt wurden. Da sich keine Verbesserung aller dissoziativen Items in der Sportinterventions-Gruppe nachvollziehen ließ, ist von einer Assoziation eines erhöhten Sympathikotonus mit der dissoziativen Symptomatik auszugehen, die sich in der Korrelation zum Teil nachweisen ließ (Tabelle 3).

Zwar werden sowohl Herzfrequenz, als auch der Blutdruck über das sympathische Nervensystem reguliert, die erfolgt aber über unterschiedliche Mechanismen (Forjaz et al. 1998) (Perez-Quilis et al. 2017). Was die selektive Verschlechterung der dissoziativen Symptomatik in Zusammenhang mit der Herzfrequenz erklären könnte, die ebenfalls am Tag der Sportintervention signifikant nach dem TSST erhöht war.

Da sich die allgemeine dissoziative Symptomatik, gemessen durch den Gesamtwert des DSS-akut, im Vergleich beider Gruppen nicht signifikant unterschied, die einzelnen Items des DSS-akut allerdings schon, lassen sich unterschiedliche, den verschiedenen Symptomen zugrunde liegende biologische Pathomechanismen vermuten, die auch von unterschiedlichen Stressreaktionen aktiviert werden könnten. Owens et al. untersuchten Patientinnen mit dissoziativer Symptomatik und stellten fest, dass diese in Reaktion auf den „Kaltwassertest“ (*socially evaluated cold pressor test*) eine höhere Herzfrequenz, allerdings einen niedrigeren Blutdruck und niedrigere Herzfrequenzvariabilität als Ausdruck einer niedrigeren parasympathischen

Aktivität zeigten, was mit den Ergebnissen dieser Dissertation einhergeht und wiederum zeigt, dass unterschiedliche Teile des autonomen Nervensystems an unterschiedlichen Aspekten der dissoziativen Symptomatik beteiligt sein könnten (Owens et al. 2015).

Viele Patient:innen, insbesondere jene, die körperliche Gewalt oder sexuellen Missbrauch erlitten haben, haben Probleme damit, einen Zugang zu ihrem Körper zu finden. Eine Dissoziation der Verbindung zwischen Psyche und Körper wird beschrieben (Lanius et al. 2012). Die Konfrontation mit der eigenen körperlichen Reaktion auf die Ergometerintervention und damit einhergehende sympathische Aktivierung kann daher zu einer Verschlechterung der Symptomatik führen (Schäflein et al. 2018).

Das schlechtere psychische Befinden, das anscheinend durch körperliche Aktivität in den Teilnehmenden ausgelöst wurde, könnte ein Grund dafür sein, dass PTBS-Patient:innen generell inaktiver sind. Folglich können kardiovaskuläre sowie metabolische Komorbiditäten gehäuft in dieser Patientengruppe nachgewiesen werden (AB Levine et al. 2014; B Levine und Land 2016; van den Berk-Clark et al. 2018). Es wurde beobachtet, dass traumatisierte Patient:innen sich nach dem Trauma sozial zurückziehen und, auch wenn zuvor ein Gruppensport ausgeübt wurde, zu individuellen Sportarten wechseln und oft auch keine Angebote für Sport mehr wahrnehmen (O'Driscoll et al. 2014).

Das verschlechterte psychische Befinden sowie die stärker empfundene dissoziative Symptomatik nach der Intervention kann auch der Grund sein, weshalb lang andauernde Sportstudien oft von einer erhöhten Abbrecherquote begleitet sind. Folgend wird die Begleitung der Interventionen durch einen Trainer nahegelegt, der die Teilnehmenden motiviert (Hegberg et al. 2019). Wenn man den Effekt einer Sportintervention auf die Stresswahrnehmung generell betrachtet, so ist es ebenfalls von Bedeutung wie Sport im Kontext wahrgenommen wird: In Experimenten mit Mäusen wurde unter anderem nachgewiesen, dass Sport auch negative Effekte haben kann, wenn er nicht freiwillig ausgeübt wird. So zeigte sich bei den Mäusen, die zum Laufen im Laufrad gezwungen wurden, höhere Stress- und Angstlevel (Svensson et al. 2016). Dies kann eine weitere Hypothese dafür sein, dass die Teilnehmenden eine stärkere Symptomatik am Tag der Sportintervention entwickelten.

Da jedoch regelmäßige körperliche Aktivität bei PTBS-Patientinnen eine Verbesserung der Stimmung auszulösen scheint, könnte die Aversion gegen Sport und auch die körperliche Reaktion nach dieser einmaligen Aktivität mit regelmäßigen Sportaktivitäten „durchbrochen“ werden. Durch eine mögliche Habituation könnten sich die Betroffenen an Bewegung und die autonome Aktivierung gewöhnen. Eventuell könnte diese wiederum durch Sport reguliert werden, was die nachgewiesenen positiven Langzeiteffekte von körperlicher Aktivität erklären könnte.

### 4.3 Limitationen von Sportinterventionen in der Psychiatrie

Studien in Bezug auf die Sporttherapie zeigen generelle Limitationen: Die Heterogenität der Studien erschwert einen direkten Vergleich. Die Studien untersuchen den Effekt verschiedenster Interventionen mit unterschiedlichen Intensitäten von variierender Dauer: Radfahren (Babson et al. 2015; Fetzner und Asmundson 2015) und Gehen (Diaz und Motta 2008), aber auch Laufen, Springseilspringen (Newman und Motta 2007) und Yoga (van der Kolk et al. 2014) wurden unter anderem als Interventionen gewählt. Es hat sich gezeigt, dass unterschiedliche Arten von körperlicher Aktivität die HPA-Achse unterschiedlich beeinflussen können. Zum Beispiel kann allein die Variation von Intensität und Gewichten beim Krafttraining (Sets x Wiederholungen x Gewicht) unterschiedliche HPA-Achsen-Reaktionen auslösen (Kraemer und Castracane 2015). Trotz einer Ermittlung der Belastungsgrenze durch die Spiroergometrie bleibt Sport schwer zu „dosieren“, die Validierung durch eine Dosisabhängigkeit ist schwierig. Hinzu kommt, dass sich die Belastungsgrenzen individuell nach Voraussetzungen und Trainingsgrad der Teilnehmenden unterscheiden und nicht ohne weiteres für alle standardisiert werden können (Rimmele et al. 2007). Hier gilt es, mögliche Standardrichtwerte zu etablieren, die zum Beispiel an Altersgruppen und das Geschlecht angepasst sind, um standardisierte therapeutische Bewegungsinterventionen durchführen zu können.

In den meisten Versuchen wurde allerdings keine standardisierte Methode gewählt, um die sportliche Aktivität und Intensität zu messen. Hierdurch wurden unterschiedlichste Messdaten generiert, die eine strukturelle Analyse erschweren. Messungen des Bewegungsumfanges wurden durch Herzfrequenzmonitoren, die zurückgelegte Strecke beim Fahrradfahren (Babson et al. 2015) oder auch in Form von Schrittzählern gemessen, die die Patient:innen dann selber dokumentieren sollten. Ebenso wurde zur Messung des Effektes der Interventionen verschiedenste Fragebögen oder biologische Parameter gewählt (Powers et al. 2015). Wenn Patient:innen ihre Fitness in Fragebögen selbst einschätzen sollten, führte dies zu Verzerrungen der Ergebnisse (Prince et al. 2008).

Insbesondere bei der Posttraumatischen Belastungsstörung ergeben sich zusätzliche Limitationen: Viele Longitudinalstudien wurden ohne eine nicht-aktiven Kontrollgruppe durchgeführt, sodass die Effekte der Intervention nicht mit Gesunden verglichen wurden. Ebenso schwierig ist die Rolle des Geschlechts. Die Studien untersuchen entweder nur weibliche, männliche oder gemischte Kollektive, was den immanenten Vergleich zusätzlich erschwert (LeBouthillier et al. 2016; Rosenbaum und Sherrington 2015; van der Kolk et al. 2014).

#### 4.4 Fazit und Ausblick

Der positive Effekt von Sport auf Körper und Psyche wurde vielfach nachgewiesen. Hierauf basierend wurde schrittweise die Sporttherapie im psychiatrischen Bereich etabliert. Der Versuch, Sport als therapeutische Option bei der PTBS zu untersuchen, zeigte in anderen Studien vielversprechende Ergebnisse. Das Ziel dieser Dissertation war es, die Pathomechanismen der Stressreaktion von PTBS-Patient:innen zu untersuchen und herauszufinden, ob und wie eine akute Sportintervention diese beeinflussen kann. Hierbei ließ sich zum Teil eine gewisse Abfederung der endokrinen und autonomen Reaktion abbilden, entgegen der Erwartung trat eine durch die Sportintervention verstärkte autonome Reaktion in Bezug auf die Herzfrequenz und insbesondere die dissoziative Symptomatik auf

Wie zuvor ausgeführt ist es schwierig, traumatisierte Patient:innen für Stresstests und Sportinterventionen zu gewinnen, was die Teilnehmerzahl dieser Dissertation reflektiert. Dennoch ließen sich in dieser Studie signifikante Unterschiede nachweisen, die in größeren Stichprobe noch klarer ausfallen könnten.

Wichtig ist es daher, in zukünftigen Studien möglichst viele Teilnehmende zu gewinnen, um Auswirkungen von Akutsport gezielter zu untersuchen. Zur besseren Vergleichbarkeit von Sportstudien ist es notwendig, standardisierte Sportinterventionen und Messmethoden zu etablieren. Bei der Untersuchung größerer Stichproben könnten außerdem Korrelationen zu Kofaktoren der PTBS untersucht werden. Beispielfhaft wurden bereits die Stressreaktionen in Abhängigkeit zu genetischen Faktoren wie der Ausprägung des *FKBP05*-Gens untersucht (Wichmann et al. 2017; Zaba et al. 2015). Ähnliche Ansätze wären zum Beispiel in Bezug auf den zeitlichen Abstand zum Trauma denkbar. Viele Studien erfassen nicht, wie lang die Teilnehmer:innen bereits an der PTBS erkrankt sind. Dabei scheint der zeitliche Zusammenhang einen Einfluss auf die neurobiologischen und psychologischen Kreisläufe der Betroffenen zu haben (De Bellis et al. 1999). Die Korrelation mit Persönlichkeitsmerkmalen wäre ebenfalls denkbar. Es könnte untersucht werden, ob bestimmte Persönlichkeitsmerkmale und Stressreaktionen mit möglichen Subtypen der PTBS assoziiert sind. Ebenfalls genauer untersucht werden sollten Unterschiede in Bezug auf das Geschlecht. Diese ergeben sich nicht zuletzt auch durch die unterschiedlichen Hormonhaushalte. Einige Studien zeigen, dass die Reaktion auf Stress bei Frauen und Männern unterschiedlich ausfällt (Rincón-Cortés et al. 2019). Das Einschließen von gesunden Kontrollgruppen könnte zusätzlich erfolgen. So könnte man die Pathophysiologie der HPA- Achse, des autonomen Stresssystems und Auswirkungen auf das subjektive Empfinden der PTBS-Patient:innen in Relation zu gesunden Probanden setzen.

Ergänzend könnten die Stressparameter nach einer akuten Sportintervention erneut im zeitlichen Verlauf, zum Beispiel einige Stunden später gemessen werden, um zu sehen ob Unterschiede anhalten.

Sollten sich die Ergebnisse dieser Studie in Zukunft bestätigen, könnten diese Erkenntnisse in Therapie-Strategien eingebettet werden (Childs und de Wit 2014; Hackney 2006). Allerdings ist hierbei die Verstärkung der dissoziativen Symptomatik der Patient:innen zu beachten und der Nutzen der akuten Sportintervention vor antizipiert negativen Ereignissen erneut zu hinterfragen.

In Zusammenschau der Literatur und Diskussion der Ergebnisse dieser Dissertation zeigt sich die akute Sportintervention als eine Möglichkeit, um die Stressreaktion von PTBS-Patient:innen zu beeinflussen. Es handelt sich um ein Forschungsfeld, welches von der Etablierung standardisierter Versuche und Studien mit großen Teilnehmerzahlen profitieren kann, um die Pathophysiologie der PTBS besser zu verstehen und Therapiealternativen zu schaffen (Nick Caddick et al. 2015; Whitworth und Ciccolo 2016).



## 5 Zusammenfassung

Die Posttraumatische Belastungsstörung ist eine stress-assoziierte psychiatrische Erkrankung, die weitreichende gesundheitliche Folgen für Erkrankte haben kann. Einer der Faktoren von Genese und Verlauf der Erkrankung ist Stress und die pathologische Veränderung der HPA-Achse.

Die Effekte etablierter Therapien sind nicht eindeutig und bleiben oft hinter den Erwartungen zurück. Auf der Suche nach Alternativen bietet sich Sport an, da körperliche Bewegung sich nicht nur positiv auf das Stressempfinden, sondern auch auf Komorbiditäten auswirken kann, die bei PTBS-Patient:innen häufig auftreten. Aus diesem Grund untersuchte diese Studie, welche Auswirkungen eine akute Sporteinheit auf das Stressempfinden von PTBS-Patient:innen haben kann. Hierfür wurden acht Patientinnen und Patienten rekrutiert, die in der Psychiatrie des Universitätsklinikums Göttingen oder dem Asklepios Klinikum Göttingen in Behandlung waren, um jeweils 2 Studientage zu absolvieren. Die Studientage fanden immer zu denselben Zeiten statt, an einem Studientag absolvierten die Teilnehmenden eine 20-minütige Ergometer-Einheit bei 60-70 % der maximalen Trainingsherzfrequenz. Nach einer anschließenden 20-minütigen Ruhepause absolvierten sie dann den TSST. Zur Erholung verblieben sie im Anschluss 45 Minuten vor Ort. Der andere Studientag verlief gleich mit der Ausnahme, dass anstatt der Sporteinheit zwanzig Minuten gewartet wurde. Als Parameter für die neuroendokrine, autonome und subjektive psychosoziale Stressreaktion wurden zu sieben Zeitpunkten Speichelcortisol, Herzfrequenz und Blutdruck gemessen. Psychosoziale Fragebögen wurden zu zwei Zeitpunkten ausgefüllt.

Der Anstieg der Cortisol-Sekretion fiel am Kontrolltag signifikant aus, was am Tag mit der Sportintervention nicht der Fall war. Es lässt sich ein dämpfender Effekt der Sportintervention auf die Cortisol-Sekretion vermuten. Auch in Bezug auf den systolischen Blutdruck war dieser Effekt, in Form einer hypotonen Gegenregulation mit signifikant niedrigerem Blutdruck am Ende des Tages mit Sportintervention, nachzuvollziehen. Entgegen der Erwartung zeigte sich eine signifikant erhöhte Herzfrequenz am Tag der Sportintervention sowohl in der Reaktion auf den Sport, als auch in Reaktion auf den Stresstest. Diese erhöhte autonome Aktivität korrelierte positiv mit einigen der verstärkten dissoziativen Symptomen der Teilnehmenden. Man kann daher zum einen von unterschiedlichen Verknüpfungen der autonomen Mechanismen mit der dissoziativen Symptomatik ausgehen, zum anderen scheint die akute sympathische Aktivierung mit der Dissoziation bei PTBS-Erkrankten zusammen zu hängen. Diese Ergebnisse legen dar, dass eine Sportintervention in Kombination mit einer zusätzlichen Stresssituation eine hohe Belastung für die Erkrankten darstellt, die sich auf diese Weise auch mit ihrer eigenen körperlichen und psychischen Stressreaktion auseinandersetzen müssen.

Insgesamt zeigte sich durch die Studie ein Einfluss von Akutsport auf die Stressreaktion bestätigt. Hierbei bestand allerdings entgegen der Erwartung ein signifikanter negativer Einfluss der autonomen Aktivierung auf die dissoziative Symptomatik. Für die Zukunft ist es daher lohnenswert, dieses Forschungsfeld umfangreicher zu untersuchen, um für die betroffenen Patient:innen optimale Therapiealternativen zu schaffen und den weiteren Pathomechanismus der Stressreaktion der PTBS zu verstehen.

## 6 Literaturverzeichnis

Aakvaag HF, Thoresen S, Wentzel-Larsen T, Dyb G, Røysamb E, Olf M (2016): Broken and guilty since it happened: A population study of trauma-related shame and guilt after violence and sexual abuse. *J Affect Disord* 204, 16-23

Adam EK, Quinn ME, Tavernier R, McQuillan MT, Dahlke KA, Gilbert KE (2017): Diurnal cortisol slopes and mental and physical health outcomes: A systematic review and meta-analysis. *Psychoneuroendocrinology* 83, 25-41

Adolphs R (2013): The biology of fear. *Curr Biol* 23, R79-93

Aerni A, Traber R, Hock C, Roozendaal B, Schelling G, Papassotiropoulos A, Nitsch RM, Schnyder U, de Quervain DJ (2004): Low-dose cortisol for symptoms of posttraumatic stress disorder. *Am J Psychiatry* 161, 1488-1490

Akana SF, Chu A, Soriano L, Dallman MF (2001): Corticosterone exerts site-specific and state-dependent effects in prefrontal cortex and amygdala on regulation of adrenocorticotropic hormone, insulin and fat depots. *J Neuroendocrinol* 13, 625-637

Alhaj HA, Massey AE, McAllister-Williams RH (2006): Effects of DHEA administration on episodic memory, cortisol and mood in healthy young men: a double-blind, placebo-controlled study. *Psychopharmacology* 188, 541-551

Allen AP, Kennedy PJ, Dockray S, Cryan JF, Dinan TG, Clarke G (2017): The Trier Social Stress Test: Principles and practice. *Neurobiol Stress* 6, 113-126

Alley JR, Mazzochi JW, Smith CJ, Morris DM, Collier SR (2015): Effects of resistance exercise timing on sleep architecture and nocturnal blood pressure. *J Strength Cond Res* 29, 1378-1385

Alonso J, Angermeyer MC, Bernert S, Bruffaerts R, Brugha TS, Bryson H, de Girolamo G, Graaf R, Demyttenaere K, Gasquet I, et al. (2004): Prevalence of mental disorders in Europe: results from the European Study of the Epidemiology of Mental Disorders (ESEMeD) project. *Acta Psychiatr Scand Suppl*, 21-27

Andrews B, Brewin CR, Philpott R, Stewart L (2007): Delayed-onset posttraumatic stress disorder: a systematic review of the evidence. *Am J Psychiatry* 164, 1319-1326

Anzellotti F, Dono F, Evangelista G, Di Pietro M, Carrarini C, Russo M, Ferrante C, Sensi SL, Onofri M (2020): Psychogenic Non-epileptic Seizures and Pseudo-Refractory Epilepsy, a Management Challenge. *Front Neurol* 11, 461

Arnsten AF (2009): Stress signalling pathways that impair prefrontal cortex structure and function. *Nat Rev Neurosci* 10, 410-422

Arvidson E, Dahlman AS, Börjesson M, Gullstrand L, Jonsdottir IH (2020): The effects of exercise training on hypothalamic-pituitary-adrenal axis reactivity and autonomic response to acute stress—a randomized controlled study. *Trials* 21, 888

Atsak P, Hauer D, Campolongo P, Schelling G, Fornari RV, Roozendaal B (2015): Endocannabinoid signaling within the basolateral amygdala integrates multiple stress hormone effects on memory consolidation. *Neuropsychopharmacology* 40, 1485-1494

Aunis D (1998): Exocytosis in chromaffin cells of the adrenal medulla. *Int Rev Cytol* 181, 213-320

- Babson KA, Heinz AJ, Ramirez G, Puckett M, Irons JG, Bonn-Miller MO, Woodward SH (2015): The interactive role of exercise and sleep on veteran recovery from symptoms of PTSD. *Ment Health Phys Act* 8, 15-20
- Balsalobre A, Brown SA, Marcacci L, Tronche F, Kellendonk C, Reichardt HM, Schutz G, Schibler U (2000): Resetting of circadian time in peripheral tissues by glucocorticoid signaling. *Science* 289, 2344-2347
- Bandelow B, Wiltink J, Alpers G, Benecke C, Deckert J, Eckhardt-Henn A, Ehrig C, Engel E, Falkai P, Geiser F, et al.: S3-Leitlinie Angststörungen. 2015
- Bandura A (1977): Self-efficacy: toward a unifying theory of behavioral change. *Psychol Rev* 84, 191-215
- Barre K, Böhm K, Brisch KH, Ebner F, Eckers D, Galley N, Gräßer M, Hase M, Hilgers A, Hofmann A, et al.: EMDR. 5.Auflage. Auflage; Georg Thieme Verlag, Stuttgart 2014
- Bastin P, Maiter D, Gruson D (2018): Salivary cortisol testing: preanalytic and analytic aspects. *Ann Biol Clin (Paris)* 76, 393-405
- Belda X, Fuentes S, Daviu N, Nadal R, Armario A (2015): Stress-induced sensitization: the hypothalamic–pituitary–adrenal axis and beyond. *Stress* 18, 269-279
- Binder EB (2009): The role of FKBP5, a co-chaperone of the glucocorticoid receptor in the pathogenesis and therapy of affective and anxiety disorders. *Psychoneuroendocrinology* 34 Suppl 1, S186-195
- Blevins CA, Weathers FW, Davis MT, Witte TK, Domino JL (2015): The Posttraumatic Stress Disorder Checklist for DSM-5 (PCL-5): Development and Initial Psychometric Evaluation. *J Trauma Stress* 28, 489-498
- Bonhoefer K: Über die Bedeutung der Kriegserfahrung. K. Bonhoeffer 1922
- Bonhoeffer K (1914): Psychiatrie und Krieg. *Dtsch Med Wochenschr* 40, 1777-1779
- Boscarino JA (1996): Posttraumatic stress disorder, exposure to combat, and lower plasma cortisol among Vietnam veterans: findings and clinical implications. *J Consult Clin Psychol* 64, 191-201
- Boscarino JA (2006): Posttraumatic Stress Disorder and Mortality Among U.S. Army Veterans 30 Years After Military Service. *Ann Epidemiol* 16, 248-256
- Boyce WT, Ellis BJ (2005): Biological sensitivity to context: I. An evolutionary-developmental theory of the origins and functions of stress reactivity. *Dev Psychopathol* 17, 271-301
- Boyd JE, Protopopescu A, O'Connor C, Neufeld RWJ, Jetly R, Hood HK, Lanius RA, McKinnon MC (2018): Dissociative symptoms mediate the relation between PTSD symptoms and functional impairment in a sample of military members, veterans, and first responders with PTSD. *Eur J Psychotraumatol* 9, 1463794
- Boyle MP, Brewer JA, Funatsu M, Wozniak DF, Tsien JZ, Izumi Y, Muglia LJ (2005): Acquired deficit of forebrain glucocorticoid receptor produces depression-like changes in adrenal axis regulation and behavior. *Proc Natl Acad Sci U S A* 102, 473-478
- Brandtstädter J, Baltes-Götz B, Kirschbaum C, Hellhammer D (1991): Developmental and personality correlates of adrenocortical activity as indexed by salivary cortisol: Observations in the age range of 35 to 65 years. *J Psychosom Res* 35, 173-185

- Brehm W, Bos K, Graf CH, Hartmann H, Pahmeier I, Pfeifer K, Rutten A, Sygusch R, Tiemann M, Tittlbach S, et al. (2013): Sport as a means to prevention, rehabilitation, and health promotion. An expert opinion. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz* 56, 1385-1389
- Bremner JD (2010): Cognitive processes in dissociation: comment on Giesbrecht et al. (2008). *Psychol Bull* 136, 1-6; discussion 7-11
- Bremner JD, Hoffman M, Afzal N, Cheema FA, Novik O, Ashraf A, Brummer M, Nazeer A, Goldberg J, Vaccarino V (2021): The environment contributes more than genetics to smaller hippocampal volume in Posttraumatic Stress Disorder (PTSD). *J Psychiatr Res* 137, 579-588
- Bremner JD, Randall P, Scott TM, Bronen RA, Seibyl JP, Southwick SM, Delaney RC, McCarthy G, Charney DS, Innis RB (1995): MRI-based measurement of hippocampal volume in patients with combat-related posttraumatic stress disorder. *Am J Psychiatry* 152, 973-981
- Bremner JD, Vermetten E, Kelley ME (2007): Cortisol, dehydroepiandrosterone, and estradiol measured over 24 hours in women with childhood sexual abuse-related posttraumatic stress disorder. *J Nerv Ment Dis* 195, 919-927
- Bremner JD, Vythilingam M, Vermetten E, Adil J, Khan S, Nazeer A, Afzal N, McGlashan T, Elzinga B, Anderson GM, et al. (2003): Cortisol response to a cognitive stress challenge in posttraumatic stress disorder (PTSD) related to childhood abuse. *Psychoneuroendocrinology* 28, 733-750
- Bremner JD, Vythilingam M, Vermetten E, Southwick SM, McGlashan T, Nazeer A, Khan S, Vaccarino LV, Soufer R, Garg PK, et al. (2003): MRI and PET study of deficits in hippocampal structure and function in women with childhood sexual abuse and posttraumatic stress disorder. *Am J Psychiatry* 160, 924-932
- Breslau N (2009): The epidemiology of trauma, PTSD, and other posttrauma disorders. *Trauma Violence Abuse* 10, 198-210
- Brewin CR, Andrews B, Valentine JD (2000): Meta-analysis of risk factors for posttraumatic stress disorder in trauma-exposed adults. *J Consult Clin Psychol* 68, 748-766
- Broocks A, Bandelow B, Pekrun G, George A, Meyer T, Bartmann U, Hillmer-Vogel U, R  ther E (1998): Comparison of aerobic exercise, clomipramine, and placebo in the treatment of panic disorder. *Am J Psychiatry* 155, 603-609
- Brunello N, Davidson JR, Deahl M, Kessler RC, Mendlewicz J, Racagni G, Shalev AY, Zohar J (2001): Posttraumatic stress disorder: diagnosis and epidemiology, comorbidity and social consequences, biology and treatment. *Neuropsychobiology* 43, 150-162
- Buchanan TW, Tranel D, Adolphs R (2006): Impaired memory retrieval correlates with individual differences in cortisol response but not autonomic response. *Learn Mem* 13, 382-387
- Bunea IM, Szentagotai-Tatar A, Miu AC (2017): Early-life adversity and cortisol response to social stress: a meta-analysis. *Transl Psychiatry* 7, 1274
- Byun K, Hyodo K, Suwabe K, Ochi G, Sakairi Y, Kato M, Dan I, Soya H (2014): Positive effect of acute mild exercise on executive function via arousal-related prefrontal activations: an fNIRS study. *Neuroimage* 98, 336-345
- Caddick N, Smith B, Phoenix C (2015): The effects of surfing and the natural environment on the well-being of combat veterans. *Qual Health Res* 25, 76-86
- Caddick N, Smith B, Phoenix C (2015): Male combat veterans' narratives of PTSD, masculinity, and health. *Social Health Illn* 37, 97-111

- Calati R, Bensassi I, Courtet P (2017): The link between dissociation and both suicide attempts and non-suicidal self-injury: Meta-analyses. *Psychiatry Res* 251, 103-114
- Cannon WB: Bodily changes in pain, hunger, fear and rage. D. Appleton and company, New York 1915
- Carless D (2014): Narrative transformation among military personnel on an adventurous training and sport course. *Qual Health Res* 24, 1440-1450
- Carter JB, Banister EW, Blaber AP (2003): Effect of endurance exercise on autonomic control of heart rate. *Sports Med* 33, 33-46
- Chatzinikolaou A, Fatouros IG, Gourgoulis V, Avloniti A, Jamurtas AZ, Nikolaidis MG, Douroudos I, Michailidis Y, Beneka A, Malliou P, et al. (2010): Time course of changes in performance and inflammatory responses after acute plyometric exercise. *J Strength Cond Res* 24, 1389-1398
- Childs E, de Wit H (2014): Regular exercise is associated with emotional resilience to acute stress in healthy adults. *Front Physiol* 5, 161
- Chisholm D, Sweeny K, Sheehan P, Rasmussen B, Smit F, Cuijpers P, Saxena S (2016): Scaling-up treatment of depression and anxiety: a global return on investment analysis. *Lancet Psychiatry* 3, 415-424
- Cho K (2001): Chronic 'jet lag' produces temporal lobe atrophy and spatial cognitive deficits. *Nat Neurosci* 4, 567-568
- Chrousos GP, Gold PW (1992): The concepts of stress and stress system disorders. Overview of physical and behavioral homeostasis. *Jama* 267, 1244-1252
- Cipriani A, Furukawa TA, Salanti G, Chaimani A, Atkinson LZ, Ogawa Y, Leucht S, Ruhe HG, Turner EH, Higgins JPT, et al. (2018): Comparative efficacy and acceptability of 21 antidepressant drugs for the acute treatment of adults with major depressive disorder: a systematic review and network meta-analysis. *Lancet* 391, 1357-1366
- Clausen AN, Francisco AJ, Thelen J, Bruce J, Martin LE, McDowd J, Simmons WK, Aupperle RL (2017): PTSD and cognitive symptoms relate to inhibition-related prefrontal activation and functional connectivity. *Depress Anxiety* 34, 427-436
- Cohen H, Matar MA, Buskila D, Kaplan Z, Zohar J (2008): Early post-stressor intervention with high-dose corticosterone attenuates posttraumatic stress response in an animal model of posttraumatic stress disorder. *Biol Psychiatry* 64, 708-717
- Cohen S, Janicki-Deverts D, Miller GE (2007): Psychological stress and disease. *JAMA* 298, 1685-1687
- Colby JP, Jr., Linsky AS, Straus MA (1994): Social stress and state-to-state differences in smoking and smoking related mortality in the United States. *Soc Sci Med* 38, 373-381
- Cooper AA, Conklin LR (2015): Dropout from individual psychotherapy for major depression: A meta-analysis of randomized clinical trials. *Clin Psychol Rev* 40, 57-65
- Coote JH (2010): Recovery of heart rate following intense dynamic exercise. *Exp Physiol* 95, 431-440
- Cornelissen VA, Smart NA (2013): Exercise training for blood pressure: a systematic review and meta-analysis. *J Am Heart Assoc* 2, e004473
- Correll CU, Solmi M, Veronese N, Bortolato B, Rosson S, Santonastaso P, Thapa-Chhetri N, Fornaro M, Gallicchio D, Collantoni E, et al. (2017): Prevalence, incidence and mortality from cardiovascular

disease in patients with pooled and specific severe mental illness: a large-scale meta-analysis of 3,211,768 patients and 113,383,368 controls. *World Psychiatry* 16, 163-180

Courtois CA (2004): Complex trauma, complex reactions: Assessment and treatment. *Psychotherapy (Chic)* 41, 412-425

Crombie KM, Brellenthin AG, Hillard CJ, Koltyn KF (2018): Psychobiological Responses to Aerobic Exercise in Individuals With Posttraumatic Stress Disorder. *J Trauma Stress* 31, 134-145

Crombie KM, Cisler JM, Hillard CJ, Koltyn KF (2021): Aerobic exercise reduces anxiety and fear ratings to threat and increases circulating endocannabinoids in women with and without PTSD. *Ment Health Phys Act* 20

Cullinan WE, Herman JP, Watson SJ (1993): Ventral subicular interaction with the hypothalamic paraventricular nucleus: evidence for a relay in the bed nucleus of the stria terminalis. *J Comp Neurol* 332, 1-20

Cwik J, Woud M (2015): German version of the Clinician-Administered PTSD Scale for DSM-5 (CAPS-5). Mental Health Research and Treatment Center Bochum

De Bellis MD, Keshavan MS, Clark DB, Casey BJ, Giedd JN, Boring AM, Frustaci K, Ryan ND (1999): A.E. Bennett Research Award. Developmental traumatology. Part II: Brain development. *Biol Psychiatry* 45, 1271-1284

de Bitencourt RM, Pamplona FA, Takahashi RN (2013): A current overview of cannabinoids and glucocorticoids in facilitating extinction of aversive memories: potential extinction enhancers. *Neuropharmacology* 64, 389-395

de Kloet CS, Vermetten E, Geuze E, Kavelaars A, Heijnen CJ, Westenberg HG (2006): Assessment of HPA-axis function in posttraumatic stress disorder: pharmacological and non-pharmacological challenge tests, a review. *J Psychiatr Res* 40, 550-567

de Kloet CS, Vermetten E, Geuze E, Wiegant VM, Westenberg HG (2008): Elevated plasma arginine vasopressin levels in veterans with posttraumatic stress disorder. *J Psychiatr Res* 42, 192-198

de Kloet CS, Vermetten E, Heijnen CJ, Geuze E, Lentjes EG, Westenberg HG (2007): Enhanced cortisol suppression in response to dexamethasone administration in traumatized veterans with and without posttraumatic stress disorder. *Psychoneuroendocrinology* 32, 215-226

de Kloet ER, Joels M (2017): Brain mineralocorticoid receptor function in control of salt balance and stress-adaptation. *Physiol Behav* 178, 13-20

de Kloet ER, Joels M, Holsboer F (2005): Stress and the brain: from adaptation to disease. *Nat Rev Neurosci* 6, 463-475

de Leon MJ, McRae T, Tsai JR, George AE, Marcus DL, Freedman M, Wolf AP, McEwen B (1988): Abnormal cortisol response in Alzheimer's disease linked to hippocampal atrophy. *Lancet* 2, 391-392

de Quervain D, Schwabe L, Roozendaal B (2017): Stress, glucocorticoids and memory: implications for treating fear-related disorders. *Nat Rev Neurosci* 18, 7-19

de Quervain DJ (2006): Glucocorticoid-induced inhibition of memory retrieval: implications for posttraumatic stress disorder. *Ann N Y Acad Sci* 1071, 216-220

de Quervain DJ, Aerni A, Schelling G, Roozendaal B (2009): Glucocorticoids and the regulation of memory in health and disease. *Front Neuroendocrinol* 30, 358-370

- de Quervain DJ, Roozendaal B, Nitsch RM, McGaugh JL, Hock C (2000): Acute cortisone administration impairs retrieval of long-term declarative memory in humans. *Nat Neurosci* 3, 313-314
- de Voogd LD, Kanen JW, Neville DA, Roelofs K, Fernández G, Hermans EJ (2018): Eye-Movement Intervention Enhances Extinction via Amygdala Deactivation. *J Neurosci* 38, 8694-8706
- DeMers D, Wachs D: *Physiology, Mean Arterial Pressure: StatPearls*; StatPearls Publishing, StatPearls Publishing LLC., Treasure Island (FL) 2020
- DGPPN B, KBV, AWMF (2015): S3-Leitlinie/ Nationale Versorgungs Leitlinie. Unipolare Depression-Leitlinienreport. 2. Auflage. [https://www.awmf.org/uploads/tx\\_szleitlinien/nvl-005l\\_S3\\_Unipolare\\_Depression\\_2017-05.pdf](https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/nvl-005l_S3_Unipolare_Depression_2017-05.pdf); abgerufen am 26.09.2021
- Diaz AB, Motta R (2008): The effects of an aerobic exercise program on posttraumatic stress disorder symptom severity in adolescents. *Int J Emerg Ment Health* 10, 49-59
- Dickerson SS, Kemeny ME (2004): Acute stressors and cortisol responses: a theoretical integration and synthesis of laboratory research. *Psychol Bull* 130, 355-391
- Dohrenwend BP, Turner JB, Turse NA, Adams BG, Koenen KC, Marshall R (2006): The psychological risks of Vietnam for U.S. veterans: a revisit with new data and methods. *Science* 313, 979-982
- Duclos M, Tabarin A (2016): Exercise and the Hypothalamo-Pituitary-Adrenal Axis. *Front Horm Res* 47, 12-26
- Duman RS, Monteggia LM (2006): A neurotrophic model for stress-related mood disorders. *Biol Psychiatry* 59, 1116-1127
- Ehlers A, Maercker A, Boos A (2000): Posttraumatic stress disorder following political imprisonment: the role of mental defeat, alienation, and perceived permanent change. *J Abnorm Psychol* 109, 45-55
- Eidhof MB, Djelantik AAAMJ, Klaassens ER, Kantor V, Rittmansberger D, Sleijpen M, Steenbakkers A, Weindl D, ter Heide FJJ (2019): Complex Posttraumatic Stress Disorder in Patients Exposed to Emotional Neglect and Traumatic Events: Latent Class Analysis. *J Trauma Stress* 32, 23-31
- Elbogen EB, Wagner HR, Johnson SC, Kinner P, Kang H, Vasterling JJ, Timko C, Beckham JC (2013): Are Iraq and Afghanistan veterans using mental health services? New data from a national random-sample survey. *Psychiatr Serv* 64, 134-141
- Elzinga BM, Bremner JD (2002): Are the neural substrates of memory the final common pathway in posttraumatic stress disorder (PTSD)? *J Affect Disord* 70, 1-17
- Elzinga BM, Schmahl CG, Vermetten E, van Dyck R, Bremner JD (2003): Higher cortisol levels following exposure to traumatic reminders in abuse-related PTSD. *Neuropsychopharmacology* 28, 1656-1665
- Endo K, Matsukawa K, Liang N, Nakatsuka C, Tsuchimochi H, Okamura H, Hamaoka T (2013): Dynamic exercise improves cognitive function in association with increased prefrontal oxygenation. *J Physiol Sci* 63, 287-298
- Erickson KI, Miller DL, Roecklein KA (2012): The aging hippocampus: interactions between exercise, depression, and BDNF. *Neuroscientist* 18, 82-97
- Ernst C, Olson AK, Pinel JP, Lam RW, Christie BR (2006): Antidepressant effects of exercise: evidence for an adult-neurogenesis hypothesis? *J Psychiatry Neurosci* 31, 84-92



- Esteban NV, Loughlin T, Yergey AL, Zawadzki JK, Booth JD, Winterer JC, Loriaux DL (1991): Daily cortisol production rate in man determined by stable isotope dilution/mass spectrometry. *J Clin Endocrinol Metab* 72, 39-45
- Etiwy M, Akhrass Z, Gillinov L, Alashi A, Wang R, Blackburn G, Gillinov SM, Phelan D, Gillinov AM, Houghtaling PL, et al. (2019): Accuracy of wearable heart rate monitors in cardiac rehabilitation. *Cardiovasc Diagn Ther* 9, 262-271
- Fendler K, Karmos G, Telegdy G (1961): The effect of hippocampal lesion on pituitary-adrenal function. *Acta Physiol Acad Sci Hung* 20, 293-297
- Fetzner MG, Asmundson GJ (2015): Aerobic Exercise Reduces Symptoms of Posttraumatic Stress Disorder: A Randomized Controlled Trial. *Cogn Behav Ther* 44, 301-313
- Foley P, Kirschbaum C (2010): Human hypothalamus-pituitary-adrenal axis responses to acute psychosocial stress in laboratory settings. *Neurosci Biobehav Rev* 35, 91-96
- Folkman S, Lazarus RS, Gruen RJ, DeLongis A (1986): Appraisal, coping, health status, and psychological symptoms. *J Pers Soc Psychol* 50, 571-579
- Forcier K, Stroud LR, Papandonatos GD, Hitsman B, Reches M, Krishnamoorthy J, Niaura R (2006): Links between physical fitness and cardiovascular reactivity and recovery to psychological stressors: A meta-analysis. *Health Psychol* 25, 723-739
- Forjaz CL, Matsudaira Y, Rodrigues FB, Nunes N, Negrão CE (1998): Post-exercise changes in blood pressure, heart rate and rate pressure product at different exercise intensities in normotensive humans. *Braz J Med Biol Res* 31, 1247-1255
- Frank MG, Watkins LR, Maier SF (2013): Stress-induced glucocorticoids as a neuroendocrine alarm signal of danger. *Brain Behav Immun* 33, 1-6
- Fremont J, Craighead LW (1987): Aerobic exercise and cognitive therapy in the treatment of dysphoric moods. *Cognit Ther Res* 11, 241-251
- Freyberger HJ, Freyberger H (2007): [60 years later: posttraumatic stress disorders, salutogenetic factors and medical expert assessment in Holocaust survivors in the long-term course]. *Z Psychosom Med Psychother* 53, 380-392
- Friedrich MJ (2017): Depression Is the Leading Cause of Disability Around the World. *JAMA* 317, 1517-1517
- Gaffey AE, Walsh EC, Ladd CO, Hoks RM, Abercrombie HC (2019): Alterations in Systemic and Cognitive Glucocorticoid Sensitivity in Depression. *Biol Psychiatry Cogn Neurosci Neuroimaging* 4, 310-320
- Garber CE, Blissmer B, Deschenes MR, Franklin BA, Lamonte MJ, Lee IM, Nieman DC, Swain DP (2011): American College of Sports Medicine position stand. Quantity and quality of exercise for developing and maintaining cardiorespiratory, musculoskeletal, and neuromotor fitness in apparently healthy adults: guidance for prescribing exercise. *Med Sci Sports Exerc* 43, 1334-1359
- Gerber M, Holsboer-Trachsler E, Pühse U, Brand S (2016): Exercise is medicine for patients with major depressive disorders: but only if the "pill" is taken! *Neuropsychiatr Dis Treat* 12, 1977-1981
- Gerber M, Lindwall M, Lindegard A, Borjesson M, Jonsdottir IH (2013): Cardiorespiratory fitness protects against stress-related symptoms of burnout and depression. *Patient Educ Couns* 93, 146-152

- Gerber M, Ludyga S, Mücke M, Colledge F, Brand S, Pühse U (2017): Low vigorous physical activity is associated with increased adrenocortical reactivity to psychosocial stress in students with high stress perceptions. *Psychoneuroendocrinology* 80, 104-113
- Gerra G, Zaimovic A, Mascetti GG, Gardini S, Zambelli U, Timpano M, Raggi MA, Brambilla F (2001): Neuroendocrine responses to experimentally-induced psychological stress in healthy humans. *Psychoneuroendocrinology* 26, 91-107
- Geschwind DH, Flint J (2015): Genetics and genomics of psychiatric disease. *Science* 349, 1489-1494
- Giaconia RM, Reinherz HZ, Silverman AB, Pakiz B, Frost AK, Cohen E (1995): Traumas and posttraumatic stress disorder in a community population of older adolescents. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 34, 1369-1380
- Gilbertson MW, Shenton ME, Ciszewski A, Kasai K, Lasko NB, Orr SP, Pitman RK (2002): Smaller hippocampal volume predicts pathologic vulnerability to psychological trauma. *Nat Neurosci* 5, 1242-1247
- Gillies GE, Linton EA, Lowry PJ (1982): Corticotropin releasing activity of the new CRF is potentiated several times by vasopressin. *Nature* 299, 355-357
- Gjerstad JK, Lightman SL, Spiga F (2018): Role of glucocorticoid negative feedback in the regulation of HPA axis pulsatility. *Stress* 21, 403-416
- Gola H, Engler H, Schauer M, Adenauer H, Riether C, Kolassa S, Elbert T, Kolassa IT (2012): Victims of rape show increased cortisol responses to trauma reminders: a study in individuals with war- and torture-related PTSD. *Psychoneuroendocrinology* 37, 213-220
- Goldney RD, Fisher LJ, Hawthorne G (2004): WHO Survey of Prevalence of Mental Health Disorders. *JAMA* 292, 2467-2468
- Gotlib IH, Joormann J (2010): Cognition and depression: current status and future directions. *Annu Rev Clin Psychol* 6, 285-312
- Gu W, Wang C, Li Z, Wang Z, Zhang X (2016): Pharmacotherapies for Posttraumatic Stress Disorder: A Meta-Analysis. *J Nerv Ment Dis* 204, 331-338
- Guszkowska M (2004): [Effects of exercise on anxiety, depression and mood]. *Psychiatr Pol* 38, 611-620
- Hackney AC (2006): Stress and the neuroendocrine system: the role of exercise as a stressor and modifier of stress. *Expert Rev Endocrinol Metab* 1, 783-792
- Hamer M, Taylor A, Steptoe A (2006): The effect of acute aerobic exercise on stress related blood pressure responses: a systematic review and meta-analysis. *Biol Psychol* 71, 183-190
- Hand GA, Phillips KD, Wilson MA: Central regulation of stress reactivity and physical activity.: *Psychobiology of physical activity.*; hrsg v. Acevedo EO, Ekkekakis P; Human Kinetics, Champaign, IL, US 2006, 189-202
- Hanssen H, Minghetti A, Faude O, Schmidt-Trucksass A, Zahner L, Beck J, Donath L (2017): Effects of Endurance Exercise Modalities on Arterial Stiffness in Patients Suffering from Unipolar Depression: A Randomized Controlled Trial. *Front Psychiatry* 8, 311
- Hansson PB, Murison R, Lund A, Hammar Å (2015): Cognitive functioning and cortisol profiles in first episode major depression. *Scand J Psychol* 56, 379-383

- Harte CB, Vujanovic AA, Potter CM (2015): Association between exercise and posttraumatic stress symptoms among trauma-exposed adults. *Eval Health Prof* 38, 42-52
- Hayes JP, Hayes S, Miller DR, Lafleche G, Logue MW, Verfaellie M (2017): Automated measurement of hippocampal subfields in PTSD: Evidence for smaller dentate gyrus volume. *J Psychiatr Res* 25, 247-252
- Hayes JP, Vanelzakker MB, Shin LM (2012): Emotion and cognition interactions in PTSD: a review of neurocognitive and neuroimaging studies. *Front Integr Neurosci* 6, 89
- Hegberg NJ, Hayes JP, Hayes SM (2019): Exercise Intervention in PTSD: A Narrative Review and Rationale for Implementation. *Front Psychiatry* 10, 133
- Heim C, Ehlert U, Hellhammer DH (2000): The potential role of hypocortisolism in the pathophysiology of stress-related bodily disorders. *Psychoneuroendocrinology* 25, 1-35
- Hellhammer DH, Wade S (1993): Endocrine correlates of stress vulnerability. *Psychother Psychosom* 60, 8-17
- Herman JP, Cullinan WE (1997): Neurocircuitry of stress: central control of the hypothalamo-pituitary-adrenocortical axis. *Trends Neurosci* 20, 78-84
- Herman JP, McKlveen JM, Ghosal S, Kopp B, Wulsin A, Makinson R, Scheimann J, Myers B (2016): Regulation of the Hypothalamic-Pituitary-Adrenocortical Stress Response. *Compr Psychoneuroendocrinol* 6, 603-621
- Herman JP, Ostrander MM, Mueller NK, Figueiredo H (2005): Limbic system mechanisms of stress regulation: hypothalamo-pituitary-adrenocortical axis. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 29, 1201-1213
- Hert MDH, Correll CU, Bobes J, Cetkovich-Bakmas M, Cohen D, Asai I, Detraux J, Gautam S, Moller HJ, Ndeti DM, et al. (2011): Physical illness in patients with severe mental disorders. I. Prevalence, impact of medications and disparities in health care. *World Psychiatry* 10, 52-77
- Hill DC, Moss RH, Sykes-Muskett B, Conner M, O'Connor DB (2018): Stress and eating behaviors in children and adolescents: Systematic review and meta-analysis. *Appetite* 123, 14-22
- Hill EE, Zack E, Battaglini C, Viru M, Viru A, Hackney AC (2008): Exercise and circulating cortisol levels: the intensity threshold effect. *J Endocrinol Invest* 31, 587-591
- Hill MN, McLaughlin RJ, Pan B, Fitzgerald ML, Roberts CJ, Lee TT, Karatsoreos IN, Mackie K, Viau V, Pickel VM, et al. (2011): Recruitment of prefrontal cortical endocannabinoid signaling by glucocorticoids contributes to termination of the stress response. *J Neurosci* 31, 10506-10515
- Hobson ML, Rejeski W (1993): Does the Dose of Acute Exercise Mediate Psychophysiological Responses to Mental Stress. *J Sport Exerc Psychol* 15, 77-87
- Hoeboer CM, De Kleine RA, Molendijk ML, Schoorl M, Oprel DAC, Mouthaan J, Van der Does W, Van Minnen A (2020): Impact of dissociation on the effectiveness of psychotherapy for post-traumatic stress disorder: meta-analysis. *BJPsych Open* 6, e53
- Holsboer F, Ising M (2010): Stress hormone regulation: biological role and translation into therapy. *Annu Rev Psychol* 61, 81-109, C101-111
- Hyland P, Shevlin M, Fyvie C, Karatzias T (2018): Posttraumatic Stress Disorder and Complex Posttraumatic Stress Disorder in DSM-5 and ICD-11: Clinical and Behavioral Correlates. *J Trauma Stress* 31, 174-180

- IGDA-Workgroup (2003): IGDA. International Guidelines for Diagnostic Assessment. *Br J Psychiatry* 182(S45), 37-39
- Imel ZE, Laska K, Jakupcak M, Simpson TL (2013): Meta-analysis of dropout in treatments for posttraumatic stress disorder. *J Consult Clin Psychol* 81, 394-404
- Jackson EM, Dishman RK (2006): Cardiorespiratory fitness and laboratory stress: a meta-regression analysis. *Psychophysiology* 43, 57-72
- Jenkins LM, Barba A, Campbell M, Lamar M, Shankman SA, Leow AD, Ajilore O, Langenecker SA (2016): Shared white matter alterations across emotional disorders: A voxel-based meta-analysis of fractional anisotropy. *Neuroimage Clin* 12, 1022-1034
- Ji Z, Feng T, Mei L, Li A, Zhang C (2019): Influence of acute combined physical and cognitive exercise on cognitive function: an NIRS study. *PeerJ* 7, e7418
- Joels M, de Kloet ER (1991): Effect of corticosteroid hormones on electrical activity in rat hippocampus. *J Steroid Biochem Mol Biol* 40, 83-86
- Jones BE, Yang TZ (1985): The efferent projections from the reticular formation and the locus coeruleus studied by anterograde and retrograde axonal transport in the rat. *J Comp Neurol* 242, 56-92
- Jonsson T, Ekvall Hansson E, Thorstensson CA, Eek F, Bergman P, Dahlberg LE (2018): The effect of education and supervised exercise on physical activity, pain, quality of life and self-efficacy - an intervention study with a reference group. *BMC Musculoskelet Disord* 19, 198
- Josefsson T, Lindwall M, Archer T (2014): Physical exercise intervention in depressive disorders: meta-analysis and systematic review. *Scand J Med Sci Sports* 24, 259-272
- Juruena MF, Bocharova M, Agustini B, Young AH (2018): Atypical depression and non-atypical depression: Is HPA axis function a biomarker? A systematic review. *J Affect Disord* 233, 45-67
- Kandola A, Ashdown-Franks G, Hendrikse J, Sabiston CM, Stubbs B (2019): Physical activity and depression: Towards understanding the antidepressant mechanisms of physical activity. *Neurosci Biobehav Rev* 107, 525-539
- Kandola A, Hendrikse J, Lucassen PJ, Yücel M (2016): Aerobic Exercise as a Tool to Improve Hippocampal Plasticity and Function in Humans: Practical Implications for Mental Health Treatment. *Front Hum Neurosci* 10, 373
- Karatsoreos IN, Bhagat S, Bloss EB, Morrison JH, McEwen BS (2011): Disruption of circadian clocks has ramifications for metabolism, brain, and behavior. *Proc Natl Acad Sci U S A* 108, 1657-1662
- Karl A, Schaefer M, Malta LS, Dorfel D, Rohleder N, Werner A (2006): A meta-analysis of structural brain abnormalities in PTSD. *Neurosci Biobehav Rev* 30, 1004-1031
- Kaysen D, Rosen G, Bowman M, Resick PA (2010): Duration of exposure and the dose-response model of PTSD. *J Interpers Violence* 25, 63-74
- Kendler KS, Thornton LM, Gardner CO (2000): Stressful life events and previous episodes in the etiology of major depression in women: an evaluation of the "kindling" hypothesis. *Am J Psychiatry* 157, 1243-1251
- Kessing LV, Agerbo E, Mortensen PB (2003): Does the impact of major stressful life events on the risk of developing depression change throughout life? *Psychol Med* 33, 1177-1184

- Kessler RC, Sonnega A, Bromet E, Hughes M, Nelson CB (1995): Posttraumatic stress disorder in the National Comorbidity Survey. *Arch Gen Psychiatry* 52, 1048-1060
- Ketelhut RG, Franz IW, Scholze J (2004): Regular exercise as an effective approach in antihypertensive therapy. *Med Sci Sports Exerc* 36, 4-8
- Kim JJ, Diamond DM (2002): The stressed hippocampus, synaptic plasticity and lost memories. *Nat Rev Neurosci* 3, 453-462
- King DW, King LA, Foy DW, Keane TM, Fairbank JA (1999): Posttraumatic stress disorder in a national sample of female and male Vietnam veterans: risk factors, war-zone stressors, and resilience-recovery variables. *J Abnorm Psychol* 108, 164-170
- Kirschbaum C, Hellhammer DH (1994): Salivary cortisol in psychoneuroendocrine research: recent developments and applications. *Psychoneuroendocrinology* 19, 313-333
- Kirschbaum C, Pirke KM, Hellhammer DH (1993): The "Trier Social Stress Test"--a tool for investigating psychobiological stress responses in a laboratory setting. *Neuropsychobiology* 28, 76-81
- Kitayama N, Vaccarino V, Kutner M, Weiss P, Bremner JD (2005): Magnetic resonance imaging (MRI) measurement of hippocampal volume in posttraumatic stress disorder: a meta-analysis. *J Affect Disord* 88, 79-86
- Klaassens ER, Giltay EJ, Cuijpers P, van Veen T, Zitman FG (2012): Adulthood trauma and HPA-axis functioning in healthy subjects and PTSD patients: a meta-analysis. *Psychoneuroendocrinology* 37, 317-331
- Klaperski S, von Dawans B, Heinrichs M, Fuchs R (2013): Does the level of physical exercise affect physiological and psychological responses to psychosocial stress in women? *Psychol Sport Exerc* 14, 266-274
- Klaperski S, von Dawans B, Heinrichs M, Fuchs R (2014): Effects of a 12-week endurance training program on the physiological response to psychosocial stress in men: a randomized controlled trial. *J Behav Med* 37, 1118-1133
- Knapen J, Vancampfort D, Morien Y, Marchal Y (2015): Exercise therapy improves both mental and physical health in patients with major depression. *Disabil Rehabil* 37, 1490-1495
- Kohda K, Harada K, Kato K, Hoshino A, Motohashi J, Yamaji T, Morinobu S, Matsuoka N, Kato N (2007): Glucocorticoid receptor activation is involved in producing abnormal phenotypes of single-prolonged stress rats: a putative post-traumatic stress disorder model. *Neuroscience* 148, 22-33
- Komatsu H, Yagasaki K, Saito Y, Oguma Y (2017): Regular group exercise contributes to balanced health in older adults in Japan: a qualitative study. *BMC Geriatrics* 17, 190
- Kraemer RR, Castracane VD (2015): Endocrine alterations from concentric vs. eccentric muscle actions: a brief review. *Metabolism* 64, 190-201
- Kraepelin E: *Psychiatrie- Ein Lehrbuch für Studierende und Ärzte.* . Barth, J. A., Leipzig 1899
- Krause-Utz A, Frost R, Chatzaki E, Winter D, Schmahl C, Elzinga BM (2021): Dissociation in Borderline Personality Disorder: Recent Experimental, Neurobiological Studies, and Implications for Future Research and Treatment. *Curr Psychiatry Rep* 23, 37
- Krishnan KR, Doraiswamy PM, Lurie SN, Figiel GS, Husain MM, Boyko OB, Ellinwood EH, Jr., Nemeroff CB (1991): Pituitary size in depression. *J Clin Endocrinol Metab* 72, 256-259

- Kruger-Gottschalk A, Knaevelsrud C, Rau H, Dyer A, Schafer I, Schellong J, Ehring T (2017): The German version of the Posttraumatic Stress Disorder Checklist for DSM-5 (PCL-5): psychometric properties and diagnostic utility. *BMC Psychiatry* 17, 379
- Kuan P-F, Waszczuk MA, Kotov R, Clouston S, Yang X, Singh PK, Glenn ST, Cortes Gomez E, Wang J, Bromet E, et al. (2017): Gene expression associated with PTSD in World Trade Center responders: An RNA sequencing study. *Transl Psychiatry* 7, 1297
- Kudielka BM, Buske-Kirschbaum A, Hellhammer DH, Kirschbaum C (2004): HPA axis responses to laboratory psychosocial stress in healthy elderly adults, younger adults, and children: impact of age and gender. *Psychoneuroendocrinology* 29, 83-98
- Kudielka BM, Kirschbaum C (2005): Sex differences in HPA axis responses to stress: a review. *Biol Psychol* 69, 113-132
- Kuhlmann S, Piel M, Wolf OT (2005): Impaired memory retrieval after psychosocial stress in healthy young men. *J Neurosci* 25, 2977-2982
- Kuhlmann S, Wolf OT (2006): Arousal and cortisol interact in modulating memory consolidation in healthy young men. *Behav Neurosci* 120, 217-223
- Kuhn S, Gallinat J (2013): Gray matter correlates of posttraumatic stress disorder: a quantitative meta-analysis. *Biol Psychiatry* 73, 70-74
- Kvam S, Kleppe CL, Nordhus IH, Hovland A (2016): Exercise as a treatment for depression: A meta-analysis. *J Affect Disord* 202, 67-86
- Lanius RA, Brand B, Vermetten E, Frewen PA, Spiegel D (2012): The dissociative subtype of posttraumatic stress disorder: rationale, clinical and neurobiological evidence, and implications. *Depress Anxiety* 29, 701-708
- LeardMann CA, Kelton ML, Smith B, Littman AJ, Boyko EJ, Wells TS, Smith TC (2011): Prospectively assessed posttraumatic stress disorder and associated physical activity. *Public Health Rep* 126, 371-383
- LeBouthillier DM, Fetzner MG, Asmundson GJG (2016): Lower cardiorespiratory fitness is associated with greater reduction in PTSD symptoms and anxiety sensitivity following aerobic exercise. *Ment Health Phys Act* 10, 33-39
- Lee DJ, Schnitzlein CW, Wolf JP, Vythilingam M, Rasmusson AM, Hoge CW (2016): Psychotherapy Versus Pharmacotherapy for Posttraumatic Stress Disorder: Systemic Review and Meta-Analyses to Determine First-Line Treatments. *Depress Anxiety* 33, 792-806
- Leeies M, Pagura J, Sareen J, Bolton JM (2010): The use of alcohol and drugs to self-medicate symptoms of posttraumatic stress disorder. *Depress Anxiety* 27, 731-736
- Levine AB, Levine LM, Levine TB (2014): Posttraumatic stress disorder and cardiometabolic disease. *Cardiology* 127, 1-19
- Levine B, Land HM (2016): A Meta-Synthesis of Qualitative Findings About Dance/Movement Therapy for Individuals With Trauma. *Qualitative Health Research* 26, 330-344
- Lewis C, Roberts NP, Gibson S, Bisson JI (2020): Dropout from psychological therapies for post-traumatic stress disorder (PTSD) in adults: systematic review and meta-analysis. *European journal of psychotraumatology* 11, 1709709-1709709

- Ley C, Rato Barrio M, Koch A (2018): "In the Sport I Am Here": Therapeutic Processes and Health Effects of Sport and Exercise on PTSD. *Qual Health Res* 28, 491-507
- Liao Y, Shonkoff ET, Dunton GF (2015): The Acute Relationships Between Affect, Physical Feeling States, and Physical Activity in Daily Life: A Review of Current Evidence. *Front Psychol* 6, 1975
- Lin TW, Chen SJ, Huang TY, Chang CY, Chuang JI, Wu FS, Kuo YM, Jen CJ (2012): Different types of exercise induce differential effects on neuronal adaptations and memory performance. *Neurobiol Learn Mem* 97, 140-147
- Lindley SE, Carlson EB, Benoit M (2004): Basal and dexamethasone suppressed salivary cortisol concentrations in a community sample of patients with posttraumatic stress disorder. *Biol Psychiatry* 55, 940-945
- Logue MW, van Rooij SJH, Dennis EL, Davis SL, Hayes JP, Stevens JS, Densmore M, Haswell CC, Ipser J, Koch SBJ, et al. (2018): Smaller Hippocampal Volume in Posttraumatic Stress Disorder: A Multisite ENIGMA-PGC Study: Subcortical Volumetry Results From Posttraumatic Stress Disorder Consortia. *Biol Psychiatry* 83, 244-253
- Lupien SJ, McEwen BS, Gunnar MR, Heim C (2009): Effects of stress throughout the lifespan on the brain, behaviour and cognition. *Nat Rev Neurosci* 10, 434-445
- MacMaster FP, Leslie R, Rosenberg DR, Kusumakar V (2008): Pituitary gland volume in adolescent and young adult bipolar and unipolar depression. *Bipolar Disord* 10, 101-104
- Maercker A: Alterspsychotherapie und klinische Gerontopsychologie Belastungs- und Traumafolgestörungen; Maercker, A., Berlin/Heidelberg 2015, 182-206
- Maercker A, Augsburger M: Die Entstehung der PTBS: ein multifaktorielles Rahmenmodell: Traumafolgestörungen; Maercker, A., Berlin 2019
- Maercker A, Beauducel A, Schützwohl M (2000): Trauma severity and initial reactions as precipitating factors for posttraumatic stress symptoms and chronic dissociation in former political prisoners. *J Trauma Stress* 13, 651-660
- Maercker A, Hecker T, Augsburger M, Kliem S (2018): ICD-11 Prevalence Rates of Posttraumatic Stress Disorder and Complex Posttraumatic Stress Disorder in a German Nationwide Sample. *J Nerv Ment Dis* 206, 270-276
- Magarinos AM, McEwen BS (1995): Stress-induced atrophy of apical dendrites of hippocampal CA3c neurons: involvement of glucocorticoid secretion and excitatory amino acid receptors. *Neuroscience* 69, 89-98
- Magarinos AM, Verdugo JM, McEwen BS (1997): Chronic stress alters synaptic terminal structure in hippocampus. *Proc Natl Acad Sci U S A* 94, 14002-14008
- Mahan AL, Ressler KJ (2012): Fear conditioning, synaptic plasticity and the amygdala: implications for posttraumatic stress disorder. *Trends Neurosci* 35, 24-35
- Marazziti D, Rutigliano G, Baroni S, Landi P, Dell'Osso L (2014): Metabolic syndrome and major depression. *CNS Spectr* 19, 293-304
- Margraf J, Cwik JC, Pflug V, Schneider S (2017): Strukturierte klinische Interviews zur Erfassung psychischer Störungen über die Lebensspanne: Gütekriterien und Weiterentwicklungen der DIPS-Verfahren. [Structured clinical interviews for mental disorders across the life span: Psychometric quality and further developments of the DIPS open access interviews.]. *Zeitschrift für Klinische Psychologie und Psychotherapie: Forschung und Praxis* 46, 176-186

- Marmar CR, Weiss DS, Schlenger WE, Fairbank JA, Jordan BK, Kulka RA, Hough RL (1994): Peritraumatic dissociation and posttraumatic stress in male Vietnam theater veterans. *Am J Psychiatry* 151, 902-907
- Masiero S, Fania C, Palatini P (2011): Validation of the UEBE Visomat Double Comfort upper arm blood pressure monitor, in oscillometric mode, for clinic use and self-measurement in a general population according to the European Society of Hypertension International Protocol, revision 2010. *Blood Press Monit* 16, 262-264
- Massimino JHR (1987): Sport psychiatry. *Ann Sports Med* 3, 55-58
- McCorry LK (2007): Physiology of the autonomic nervous system. *Am J Pharm Educ* 71, 78
- McEown K, Treit D (2011): Mineralocorticoid receptors in the medial prefrontal cortex and hippocampus mediate rats' unconditioned fear behaviour. *Horm Behav* 60, 581-588
- McEwen BS (1998): Protective and damaging effects of stress mediators. *N Engl J Med* 338, 171-179
- McEwen BS (2000): Allostasis and allostatic load: implications for neuropsychopharmacology. *Neuropsychopharmacology* 22, 108-124
- McEwen BS (2007): Physiology and neurobiology of stress and adaptation: central role of the brain. *Physiol Rev* 87, 873-904
- McEwen BS, Akil H (2020): Revisiting the Stress Concept: Implications for Affective Disorders. *J Neurosci* 40, 12-21
- McEwen BS, Bowles NP, Gray JD, Hill MN, Hunter RG, Karatsoreos IN, Nasca C (2015): Mechanisms of stress in the brain. *Nat Neurosci* 18, 1353-1363
- McEwen BS, Eiland L, Hunter RG, Miller MM (2012): Stress and anxiety: structural plasticity and epigenetic regulation as a consequence of stress. *Neuropharmacology* 62, 3-12
- McEwen BS, Gianaros PJ (2011): Stress- and allostasis-induced brain plasticity. *Annu Rev Med* 62, 431-445
- Mee-Inta O, Zhao Z-W, Kuo Y-M (2019): Physical Exercise Inhibits Inflammation and Microglial Activation. *Cells* 8, 691
- Meewisse ML, Reitsma JB, de Vries GJ, Gersons BP, Olf M (2007): Cortisol and post-traumatic stress disorder in adults: systematic review and meta-analysis. *Br J Psychiatry* 191, 387-392
- Mehta D, Gonik M, Klengel T, Rex-Haffner M, Menke A, Rubel J, Mercer KB, Putz B, Bradley B, Holsboer F, et al. (2011): Using polymorphisms in FKBP5 to define biologically distinct subtypes of posttraumatic stress disorder: evidence from endocrine and gene expression studies. *Arch Gen Psychiatry* 68, 901-910
- Metz S, Duesenberg M, Hellmann-Regen J, Wolf OT, Roepke S, Otte C, Wingenfeld K (2020): Blunted salivary cortisol response to psychosocial stress in women with posttraumatic stress disorder. *J Psychiatr Res* 130, 112-119
- Milad MR, Pitman RK, Ellis CB, Gold AL, Shin LM, Lasko NB, Zeidan MA, Handwerker K, Orr SP, Rauch SL (2009): Neurobiological basis of failure to recall extinction memory in posttraumatic stress disorder. *Biol Psychiatry* 66, 1075-1082



- Miller GE, Chen E, Zhou ES (2007): If it goes up, must it come down? Chronic stress and the hypothalamic-pituitary-adrenocortical axis in humans. *Psychol Bull* 133, 25-45
- Mobbs D, Hagan CC, Dalgleish T, Silston B, Prevost C (2015): The ecology of human fear: survival optimization and the nervous system. *Front Neurosci* 9, 55
- Montes J, Navalta JW (2019): Reliability of the Polar T31 Uncoded Heart Rate Monitor in Free Motion and Treadmill Activities. *Int J Exerc Sci* 12, 69-76
- Morris MC, Compas BE, Garber J (2012): Relations among posttraumatic stress disorder, comorbid major depression, and HPA function: a systematic review and meta-analysis. *Clin Psychol Rev* 32, 301-315
- Mücke M, Ludyga S, Colledge F, Gerber M (2018): Influence of Regular Physical Activity and Fitness on Stress Reactivity as Measured with the Trier Social Stress Test Protocol: A Systematic Review. *Sports Med* 48, 2607-2622
- Mücke M, Ludyga S, Colledge F, Pühse U, Gerber M (2020): The Influence of an Acute Exercise Bout on Adolescents' Stress Reactivity, Interference Control, and Brain Oxygenation Under Stress. *Front Psychol* 11, 581965
- Muntner P, Shimbo D, Carey RM, Charleston JB, Gaillard T, Misra S, Myers MG, Ogedegbe G, Schwartz JE, Townsend RR, et al. (2019): Measurement of Blood Pressure in Humans: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Hypertension* 73, e35-e66
- Myers B, McKlveen JM, Herman JP (2014): Glucocorticoid actions on synapses, circuits, and behavior: implications for the energetics of stress. *Front Neuroendocrinol* 35, 180-196
- Myers CS (1915): A Contribution to the Study of Shell Shock. *Lancet* 185, 316-320
- Nagamatsu LS, Flicker L, Kramer AF, Voss MW, Erickson KI, Hsu CL, Liu-Ambrose T (2014): Exercise is medicine, for the body and the brain. *Br J Sports Med* 48, 943-944
- Newman CL, Motta RW (2007): The effects of aerobic exercise on childhood PTSD, anxiety, and depression. *Int J Emerg Ment Health* 9, 133-158
- Nouchi R, Nouchi H, Kawashima R (2020): A Single 30 Minutes Bout of Combination Physical Exercises Improved Inhibition and Vigor-Mood in Middle-Aged and Older Females: Evidence From a Randomized Controlled Trial. *Front Aging Neurosci* 12, 179
- O'Driscoll T, Banting LK, Borkoles E, Eime R, Polman R (2014): A Systematic Literature Review of Sport and Physical Activity Participation in Culturally and Linguistically Diverse (CALD) Migrant Populations. *J Immigr Health* 16, 515-530
- Offringa R, Handwerger Brohawn K, Staples LK, Dubois SJ, Hughes KC, Pfaff DL, Vanelzakker MB, Davis FC, Shin LM (2013): Diminished rostral anterior cingulate cortex activation during trauma-unrelated emotional interference in PTSD. *Biol Mood Anxiety Disord* 3, 10
- Olf M (1999): Stress, depression and immunity: the role of defense and coping styles. *Psychiatry Res* 85, 7-15
- Olf M, Langeland W, Draijer N, Gersons BP (2007): Gender differences in posttraumatic stress disorder. *Psychol Bull* 133, 183-204
- Oswald LM, Zandi P, Nestadt G, Potash JB, Kalaydjian AE, Wand GS (2006): Relationship between Cortisol Responses to Stress and Personality. *Neuropsychopharmacology* 31, 1583-1591

- Otter L, Currie J (2004): A long time getting home: Vietnam Veterans' experiences in a community exercise rehabilitation programme. *Disabil Rehabil* 26, 27-34
- Owens AP, David AS, Low DA, Mathias CJ, Sierra-Siebert M (2015): Abnormal cardiovascular sympathetic and parasympathetic responses to physical and emotional stimuli in depersonalization disorder. *Front Neurosci* 9
- Pajonk FG, Wobrock T, Gruber O, Scherk H, Berner D, Kaizl I, Kierer A, Muller S, Oest M, Meyer T, et al. (2010): Hippocampal plasticity in response to exercise in schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 67, 133-143
- Pan X, Wang Z, Wu X, Wen SW, Liu A (2018): Salivary cortisol in post-traumatic stress disorder: a systematic review and meta-analysis. *BMC Psychiatry* 18, 324
- Pariante CM (2003): Depression, stress and the adrenal axis. *J Neuroendocrinol* 15, 811-812
- Pariante CM (2017): Why are depressed patients inflamed? A reflection on 20 years of research on depression, glucocorticoid resistance and inflammation. *Eur Neuropsychopharmacol* 27, 554-559
- Patel R, Spreng RN, Shin LM, Girard TA (2012): Neurocircuitry models of posttraumatic stress disorder and beyond: a meta-analysis of functional neuroimaging studies. *Neurosci Biobehav Rev* 36, 2130-2142
- Paulus EJ, Argo TR, Egge JA (2013): The impact of posttraumatic stress disorder on blood pressure and heart rate in a veteran population. *J Trauma Stress* 26, 169-172
- Perez-Quilis C, Kingsley JD, Malkani K, Cervellin G, Lippi G, Sanchis-Gomar F (2017): Modulation of Heart Rate by Acute or Chronic Aerobic Exercise. Potential Effects on Blood Pressure Control. *Curr Pharm Des* 23, 4650-4657
- Pervanidou P (2008): Biology of post-traumatic stress disorder in childhood and adolescence. *J Neuroendocrinol* 20, 632-638
- Picard M, McEwen BS, Epel ES, Sandi C (2018): An energetic view of stress: Focus on mitochondria. *Front Neuroendocrinol* 49, 72-85
- Pigott HE (2015): The STAR\*D Trial: It Is Time to Reexamine the Clinical Beliefs That Guide the Treatment of Major Depression. *Can J Psychiatry* 60, 9-13
- Pole N, Neylan TC, Otte C, Metzler TJ, Best SR, Henn-Haase C, Marmar CR (2007): Associations between childhood trauma and emotion-modulated psychophysiological responses to startling sounds: a study of police cadets. *J Abnorm Psychol* 116, 352-361
- Powers MB, Asmundson GJ, Smits JA (2015): Exercise for Mood and Anxiety Disorders: The State-of-the Science. *Cogn Behav Ther* 44, 237-239
- Price JL, Drevets WC (2010): Neurocircuitry of mood disorders. *Neuropsychopharmacology* 35, 192-216
- Prince SA, Adamo KB, Hamel ME, Hardt J, Connor Gorber S, Tremblay M (2008): A comparison of direct versus self-report measures for assessing physical activity in adults: a systematic review. *Int J Behav Nutr Phys Act* 5, 56
- Qi XR, Kamphuis W, Wang S, Wang Q, Lucassen PJ, Zhou JN, Swaab DF (2013): Aberrant stress hormone receptor balance in the human prefrontal cortex and hypothalamic paraventricular nucleus of depressed patients. *Psychoneuroendocrinology* 38, 863-870

- Raadsheer FC, Hoogendijk WJ, Stam FC, Tilders FJ, Swaab DF (1994): Increased numbers of corticotropin-releasing hormone expressing neurons in the hypothalamic paraventricular nucleus of depressed patients. *Neuroendocrinology* 60, 436-444
- Radley JJ, Rocher AB, Rodriguez A, Ehlenberger DB, Dammann M, McEwen BS, Morrison JH, Wearne SL, Hof PR (2008): Repeated stress alters dendritic spine morphology in the rat medial prefrontal cortex. *J Comp Neurol* 507, 1141-1150
- Raglin JS, Morgan WP (1987): Influence of exercise and quiet rest on state anxiety and blood pressure. *Med Sci Sports Exerc* 19, 456-463
- Raison CL, Miller AH (2003): When not enough is too much: the role of insufficient glucocorticoid signaling in the pathophysiology of stress-related disorders. *Am J Psychiatry* 160, 1554-1565
- Ramos BP, Arnsten AF (2007): Adrenergic pharmacology and cognition: focus on the prefrontal cortex. *Pharmacol Ther* 113, 523-536
- Rao RP, Anilkumar S, McEwen BS, Chattarji S (2012): Glucocorticoids protect against the delayed behavioral and cellular effects of acute stress on the amygdala. *Biol Psychiatry* 72, 466-475
- Rauch SL, Shin LM, Phelps EA (2006): Neurocircuitry models of posttraumatic stress disorder and extinction: human neuroimaging research--past, present, and future. *Biol Psychiatry* 60, 376-382
- Read JP, Ouimette P, White J, Colder C, Farrow S (2011): Rates of DSM-IV-TR trauma exposure and posttraumatic stress disorder among newly matriculated college students. *Psychol Trauma* 3, 148-156
- Reed J, Ones D (2006): The effect of acute aerobic exercise on positive activated affect: A meta-analysis. *Psychol Sport Exerc* 7, 477-514
- Reiche EM, Nunes SO, Morimoto HK (2004): Stress, depression, the immune system, and cancer. *Lancet Oncol* 5, 617-625
- Ressler KJ (2010): Amygdala activity, fear, and anxiety: modulation by stress. *Biol Psychiatry* 67, 1117-1119
- Reul JM, de Kloet ER (1985): Two receptor systems for corticosterone in rat brain: microdistribution and differential occupation. *Endocrinology* 117, 2505-2511
- Reul JM, de Kloet ER (1986): Anatomical resolution of two types of corticosterone receptor sites in rat brain with in vitro autoradiography and computerized image analysis. *J Steroid Biochem* 24, 269-272
- Riboni FV, Belzung C (2017): Stress and psychiatric disorders: from categorical to dimensional approaches. *Curr Opin Behav Sci* 14, 72-77
- Ridder S, Chourbaji S, Hellweg R, Urani A, Zacher C, Schmid W, Zink M, Hörtnagl H, Flor H, Henn FA, et al. (2005): Mice with genetically altered glucocorticoid receptor expression show altered sensitivity for stress-induced depressive reactions. *J Neurosci* 25, 6243-6250
- Rimmele U, Meier F, Lange T, Born J (2010): Suppressing the morning rise in cortisol impairs free recall. *Learn Mem* 17, 186-190
- Rimmele U, Zellweger BC, Marti B, Seiler R, Mohiyeddini C, Ehlert U, Heinrichs M (2007): Trained men show lower cortisol, heart rate and psychological responses to psychosocial stress compared with untrained men. *Psychoneuroendocrinology* 32, 627-635
- Rincón-Cortés M, Herman JP, Lupien S, Maguire J, Shansky RM (2019): Stress: Influence of sex, reproductive status and gender. *Neurobiol Stress* 10, 100155

- Roberts AL, Agnew-Blais JC, Spiegelman D, Kubzansky LD, Mason SM, Galea S, Hu FB, Rich-Edwards JW, Koenen KC (2015): Posttraumatic stress disorder and incidence of type 2 diabetes mellitus in a sample of women: a 22-year longitudinal study. *JAMA Psychiatry* 72, 203-210
- Roozendaal B (2000): 1999 Curt P. Richter award. Glucocorticoids and the regulation of memory consolidation. *Psychoneuroendocrinology* 25, 213-238
- Roozendaal B (2002): Stress and memory: opposing effects of glucocorticoids on memory consolidation and memory retrieval. *Neurobiol Learn Mem* 78, 578-595
- Roozendaal B, McEwen BS, Chattarji S (2009): Stress, memory and the amygdala. *Nat Rev Neurosci* 10, 423-433
- Roozendaal B, McGaugh JL (2011): Memory modulation. *Behav Neurosci* 125, 797-824
- Roozendaal B, Okuda S, de Quervain DJ, McGaugh JL (2006): Glucocorticoids interact with emotion-induced noradrenergic activation in influencing different memory functions. *Neuroscience* 138, 901-910
- Rosenbaum S, Sherrington C, Tiedemann, A. (2015): Exercise augmentation compared with usual care for post-traumatic stress disorder: a randomized controlled trial. *Acta Psychiatr Scand* 131, 350-359
- Rosenbaum S, Vancampfort D, Steel Z, Newby J, Ward PB, Stubbs B (2015): Physical activity in the treatment of Post-traumatic stress disorder: A systematic review and meta-analysis. *Psychiatry Res* 230, 130-136
- Rougemont-Bucking A, Linnman C, Zeffiro TA, Zeidan MA, Lebron-Milad K, Rodriguez-Romaguera J, Rauch SL, Pitman RK, Milad MR (2011): Altered processing of contextual information during fear extinction in PTSD: an fMRI study. *CNS Neurosci Ther* 17, 227-236
- Rubin RT (1991): The hypothalamic-pituitary-adrenal cortical axis in mental disorders. *J Clin Endocrinol Metab* 72, 253-255
- Sadeh N, Spielberg JM, Miller MW, Milberg WP, Salat DH, Amick MM, Fortier CB, McGlinchey RE (2015): Neurobiological indicators of disinhibition in posttraumatic stress disorder. *Hum Brain Mapp* 36, 3076-3086
- Sampath Kumar A, Maiya AG, Shastry BA, Vaishali K, Ravishankar N, Hazari A, Gundmi S, Jadhav R (2019): Exercise and insulin resistance in type 2 diabetes mellitus: A systematic review and meta-analysis. *Ann Phys Rehabil Med* 62, 98-103
- Samuelson KW (2011): Post-traumatic stress disorder and declarative memory functioning: a review. *Dialogues Clin Neurosci* 13, 346-351
- Santa Ana EJ, Saladin ME, Back SE, Waldrop AE, Spratt EG, McRae AL, LaRowe SD, Timmerman MA, Upadhyaya H, Brady KT (2006): PTSD and the HPA axis: differences in response to the cold pressor task among individuals with child vs. adult trauma. *Psychoneuroendocrinology* 31, 501-509
- Sapolsky RM: *The Biology of Humans at Our Best and Worst*. 1. Auflage; Penguin Press, New York 2017
- Sapolsky RM, Romero LM, Munck AU (2000): How do glucocorticoids influence stress responses? Integrating permissive, suppressive, stimulatory, and preparative actions. *Endocr Rev* 21, 55-89
- Sara SJ (2009): The locus coeruleus and noradrenergic modulation of cognition. *Nat Rev Neurosci* 10, 211-223

- Sarapas C, Cai G, Bierer LM, Golier JA, Galea S, Ising M, Rein T, Schmeidler J, Muller-Myhsok B, Uhr M, et al. (2011): Genetic markers for PTSD risk and resilience among survivors of the World Trade Center attacks. *Dis Markers* 30, 101-110
- Sayer NA, Friedemann-Sanchez G, Spont M, Murdoch M, Parker LE, Chiros C, Rosenheck R (2009): A qualitative study of determinants of PTSD treatment initiation in veterans. *Psychiatry* 72, 238-255
- Schaaf MJ, Workel JO, Lesscher HM, Vreugdenhil E, Oitzl MS, de Kloet ER (2001): Correlation between hippocampal BDNF mRNA expression and memory performance in senescent rats. *Brain Res* 915, 227-233
- Schäfer I, Gast U, Hofmann A, Knaevelsrud C, Lampe A, Liebermann P, Lotzin A, Maercker A, Rosner R, Wöller W: S3-Leitlinie Posttraumatische Belastungsstörung. 1. Auflage, Heidelberg 2019
- Schäfflein E, Sattel HC, Pollatos O, Sack M (2018): Disconnected – Impaired Interoceptive Accuracy and Its Association With Self-Perception and Cardiac Vagal Tone in Patients With Dissociative Disorder. *Front Psychol* 9
- Schmidt U, Gall-Kleebach D (2010): Besonderheiten der Traumapsychotherapie von Soldaten und Kriegsveteranen - Ein Erfahrungsbericht. *Psychotherapie*, v.15, 317-321 (2010)
- Schmidt U, Kaltwasser SF, Wotjak CT (2013): Biomarkers in posttraumatic stress disorder: overview and implications for future research. *Dis Markers* 35, 43-54
- Schneider M, Schwerdtfeger A (2020): Autonomic dysfunction in posttraumatic stress disorder indexed by heart rate variability: a meta-analysis. *Psychol Med* 50, 1937-1948
- Schneiderman N, Ironson G, Siegel SD (2004): Stress and Health: Psychological, Behavioral, and Biological Determinants. *Annu Rev Clin Psychol* 1, 607-628
- Schommer NC, Hellhammer DH, Kirschbaum C (2003): Dissociation between reactivity of the hypothalamus-pituitary-adrenal axis and the sympathetic-adrenal-medullary system to repeated psychosocial stress. *Psychosom Med* 65, 450-460
- Schuch FB, Stubbs B (2019): The Role of Exercise in Preventing and Treating Depression. *Curr Sports Med Rep* 18, 299-304
- Schwabe L, Haddad L, Schachinger H (2008): HPA axis activation by a socially evaluated cold-pressor test. *Psychoneuroendocrinology* 33, 890-895
- Seligman ME, Beagley G (1975): Learned helplessness in the rat. *J Comp Physiol Psychol* 88, 534-541
- Selye H (1950): Stress And The General Adaptation Syndrome. *Br Med J* 1, 1383-1392
- Selye H: The stress of life. McGraw-Hill, New York, NY, US 1956
- Sharp ML, Fear NT, Rona RJ, Wessely S, Greenberg N, Jones N, Goodwin L (2015): Stigma as a barrier to seeking health care among military personnel with mental health problems. *Epidemiol Rev* 37, 144-162
- Simeon D, Knutelska M, Yehuda R, Putnam F, Schmeidler J, Smith LM (2007): Hypothalamic-pituitary-adrenal axis function in dissociative disorders, post-traumatic stress disorder, and healthy volunteers. *Biol Psychiatry* 61, 966-973
- Singh A, Petrides JS, Gold PW, Chrousos GP, Deuster PA (1999): Differential hypothalamic-pituitary-adrenal axis reactivity to psychological and physical stress. *J Clin Endocrinol Metab* 84, 1944-1948

- Slominski A, Wortsman J, Tuckey RC, Paus R (2007): Differential expression of HPA axis homolog in the skin. *Mol Cell Endocrinol* 265-266, 143-149
- Smagin GN, Swiergiel AH, Dunn AJ (1995): Corticotropin-releasing factor administered into the locus coeruleus, but not the parabrachial nucleus, stimulates norepinephrine release in the prefrontal cortex. *Brain Res Bull* 36, 71-76
- Sothmann MS, Buckworth J, Claytor RP, Cox RH, White-Welkley JE, Dishman RK (1996): Exercise training and the cross-stressor adaptation hypothesis. *Exerc Sport Sci Rev* 24, 267-287
- Southard DR, Hart L (1991): The influence on blood pressure during daily activities of a single session of aerobic exercise. *Behav Med* 17, 135-142
- Southwick SM, Bremner JD, Rasmusson A, Morgan CA, 3rd, Arnsten A, Charney DS (1999): Role of norepinephrine in the pathophysiology and treatment of posttraumatic stress disorder. *Biol Psychiatry* 46, 1192-1204
- Spencer-Segal JL, Akil H (2019): Glucocorticoids and resilience. *Horm Behav* 111, 131-134
- Staniloiu A, Markowitsch HJ (2014): Dissociative amnesia. *Lancet Psychiatry* 1, 226-241
- Stanton R, Happell B (2014): Exercise for mental illness: a systematic review of inpatient studies. *Int J Ment Health Nurs* 23, 232-242
- Starkman MN, Gebarski SS, Berent S, Schteingart DE (1992): Hippocampal formation volume, memory dysfunction, and cortisol levels in patients with Cushing's syndrome. *Biol Psychiatry* 32, 756-765
- Steckler T, Risbrough V (2012): Pharmacological treatment of PTSD - established and new approaches. *Neuropharmacology* 62, 617-627
- Stein MB, Barbara OR (2018): 175 Years of Progress in PTSD Therapeutics: Learning From the Past. *Am J Psychiatry* 175, 508-516
- Stephens MA, Mahon PB, McCaul ME, Wand GS (2016): Hypothalamic-pituitary-adrenal axis response to acute psychosocial stress: Effects of biological sex and circulating sex hormones. *Psychoneuroendocrinology* 66, 47-55
- Stephoe A, Kearsley N, Walters N (1993): Cardiovascular activity during mental stress following vigorous exercise in sportsmen and inactive men. *Psychophysiology* 30, 245-252
- Stephoe A, Kivimaki M (2013): Stress and cardiovascular disease: an update on current knowledge. *Annu Rev Public Health* 34, 337-354
- Sterling P, Eyer J: Allostasis: A new paradigm to explain arousal pathology.: *Handbook of life stress, cognition, and health.*; hrsg v. Fisher S RJ; John Wiley & Sons, Chichester, UK 1988, 629-649
- Stetler C, Miller GE (2011): Depression and hypothalamic-pituitary-adrenal activation: a quantitative summary of four decades of research. *Psychosom Med* 73, 114-126
- Stedte-Schmiedgen S, Kirschbaum C, Alexander N, Stalder T (2016): An integrative model linking traumatization, cortisol dysregulation and posttraumatic stress disorder: Insight from recent hair cortisol findings. *Neurosci Biobehav Rev* 69, 124-135

- Stiglmayr CE, Braakmann D, Haaf B, Stieglitz R-D, Bohus M (2003): Entwicklung und psychometrische Charakteristika der Dissoziations-Spannungs-Skala akut (DSS-akut). *Psychother Psychosom Med Psychol* 53, 287-294
- Stonerock GL, Hoffman BM, Smith PJ, Blumenthal JA (2015): Exercise as Treatment for Anxiety: Systematic Review and Analysis. *Ann Behav Med* 49, 542-556
- Stoppelbein L, Greening L, Fite P (2012): The role of cortisol in PTSD among women exposed to a trauma-related stressor. *J Anxiety Disord* 26, 352-358
- Strahler J, Fuchs R, Nater UM, Klaperski S (2016): Impact of physical fitness on salivary stress markers in sedentary to low-active young to middle-aged men. *Psychoneuroendocrinology* 68, 14-19
- Strawn JR, Geraciotti TD, Jr. (2008): Noradrenergic dysfunction and the psychopharmacology of posttraumatic stress disorder. *Depress Anxiety* 25, 260-271
- Ströhle A (2009): Physical activity, exercise, depression and anxiety disorders. *J Neural Transm (Vienna)* 116, 777-784
- Ströhle A (2019): Sports psychiatry: mental health and mental disorders in athletes and exercise treatment of mental disorders. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 269, 485-498
- Stroop JR (1935): Studies of interference in serial verbal reactions. *Journal of Experimental Psychology* 18, 643-662
- Stubbs B, Vancampfort D, Rosenbaum S, Firth J, Cosco T, Veronese N, Salum GA, Schuch FB (2017): An examination of the anxiolytic effects of exercise for people with anxiety and stress-related disorders: A meta-analysis. *Psychiatry Res* 249, 102-108
- Stubbs B, Vancampfort D, Rosenbaum S, Ward PB, Richards J, Soundy A, Veronese N, Solmi M, Schuch FB (2016): Dropout from exercise randomized controlled trials among people with depression: A meta-analysis and meta regression. *J Affect Disord* 190, 457-466
- Suri D, Vaidya VA (2013): Glucocorticoid regulation of brain-derived neurotrophic factor: relevance to hippocampal structural and functional plasticity. *Neuroscience* 239, 196-213
- Svensson M, Rosvall P, Boza-Serrano A, Andersson E, Lexell J, Deierborg T (2016): Forced treadmill exercise can induce stress and increase neuronal damage in a mouse model of global cerebral ischemia. *Neurobiol Stress* 5, 8-18
- Talbot LA, Morrell CH, Metter EJ, Fleg JL (2002): Comparison of cardiorespiratory fitness versus leisure time physical activity as predictors of coronary events in men aged < or = 65 years and > 65 years. *Am J Cardiol* 89, 1187-1192
- Tanaka H, Monahan KD, Seals DR (2001): Age-predicted maximal heart rate revisited. *J Am Coll Cardiol* 37, 153-156
- Thome J, Densmore M, Frewen PA, McKinnon MC, Theberge J, Nicholson AA, Koenig J, Thayer JF, Lanius RA (2017): Desynchronization of autonomic response and central autonomic network connectivity in posttraumatic stress disorder. *Hum Brain Mapp* 38, 27-40
- Tol WA, Barbui C, Bisson J, Cohen J, Hijazi Z, Jones L, de Jong JT, Magrini N, Omigbodun O, Seedat S, et al. (2014): World Health organization guidelines for management of acute stress, PTSD, and bereavement: key challenges on the road ahead. *PLoS Med* 11, e1001769
- Tomiya AJ (2019): Stress and Obesity. *Annu Rev Psychol* 70, 703-718

Tsatsoulis A, Fountoulakis S (2006): The protective role of exercise on stress system dysregulation and comorbidities. *Ann N Y Acad Sci* 1083, 196-213

Ulrich B: „Kriegszitterer“. Mobilmachung der Seelen: Eine kurze Geschichte der deutschen Militärpsychiatrie. hrsg. 1997

Undurraga J, Baldessarini RJ (2017): Tricyclic and selective serotonin-reuptake-inhibitor antidepressants compared with placebo in randomized trials for acute major depression. *J Psychopharmacol* 31, 1624-1625

Valentino RJ, Van Bockstaele E (2008): Convergent regulation of locus coeruleus activity as an adaptive response to stress. *Eur J Pharmacol* 583, 194-203

van den Berk-Clark C, Secrest S, Walls J, Hallberg E, Lustman PJ, Schneider FD, Scherrer JF (2018): Association between posttraumatic stress disorder and lack of exercise, poor diet, obesity, and co-occurring smoking: A systematic review and meta-analysis. *Health Psychol* 37, 407-416

van den Heuvel LL, Wright S, Suliman S, Stalder T, Kirschbaum C, Seedat S (2019): Cortisol levels in different tissue samples in posttraumatic stress disorder patients versus controls: a systematic review and meta-analysis protocol. *Syst Rev* 8, 7

van der Kolk BA, Pelcovitz D, Roth S, Mandel FS, McFarlane A, Herman JL (1996): Dissociation, somatization, and affect dysregulation: the complexity of adaptation of trauma. *Am J Psychiatry* 153, 83-93

van der Kolk BA, Stone L, West J, Rhodes A, Emerson D, Suvak M, Spinazzola J (2014): Yoga as an adjunctive treatment for posttraumatic stress disorder: a randomized controlled trial. *J Clin Psychiatry* 75, e559-565

van Zuiden M, Geuze E, Willemen HLD, Vermetten E, Maas M, Amarouchi K, Kavelaars A, Heijnen CJ (2012): Glucocorticoid Receptor Pathway Components Predict Posttraumatic Stress Disorder Symptom Development: A Prospective Study. *Biol Psychiatry* 71, 309-316

van Zuiden M, Heijnen CJ, Maas M, Amarouchi K, Vermetten E, Geuze E, Kavelaars A (2012): Glucocorticoid sensitivity of leukocytes predicts PTSD, depressive and fatigue symptoms after military deployment: A prospective study. *Psychoneuroendocrinology* 37, 1822-1836

Vancampfort D, Stubbs B, Richards J, Ward PB, Firth J, Schuch FB, Rosenbaum S (2017): Physical fitness in people with posttraumatic stress disorder: a systematic review. *Disabil Rehabil* 39, 2461-2467

Vermetten E, Bremner JD (2002): Circuits and systems in stress. II. Applications to neurobiology and treatment in posttraumatic stress disorder. *Depress Anxiety* 16, 14-38

Vermetten E, Vythilingam M, Schmahl C, C DEK, Southwick SM, Charney DS, Bremner JD (2006): Alterations in stress reactivity after long-term treatment with paroxetine in women with posttraumatic stress disorder. *Ann N Y Acad Sci* 1071, 184-202

von Dawans B, Kirschbaum C, Heinrichs M (2011): The Trier Social Stress Test for Groups (TSST-G): A new research tool for controlled simultaneous social stress exposure in a group format. *Psychoneuroendocrinology* 36, 514-522

von Zerssen D, Petermann F: Die Befindlichkeits-Skala. Hogrefe, Göttingen 2011

Vujanovic A, Niles B, Hart A, Schmertz S, Potter C (2011): Mindfulness in the Treatment of Posttraumatic Stress Disorder Among Military Veterans. *Prof Psychol Res Pr* 42, 24-31



- Vyas A, Mitra R, Shankaranarayana Rao BS, Chattarji S (2002): Chronic stress induces contrasting patterns of dendritic remodeling in hippocampal and amygdaloid neurons. *J Neurosci* 22, 6810-6818
- Wang D, Wang Y, Wang Y, Li R, Zhou C (2014): Impact of physical exercise on substance use disorders: a meta-analysis. *PLoS One* 9, e110728
- Watson K, Nasca C, Aasly L, McEwen B, Rasgon N (2018): Insulin resistance, an unmasked culprit in depressive disorders: Promises for interventions. *Neuropharmacology* 136, 327-334
- Watts BV, Schnurr PP, Mayo L, Young-Xu Y, Weeks WB, Friedman MJ (2013): Meta-analysis of the efficacy of treatments for posttraumatic stress disorder. *J Clin Psychiatry* 74, e541-550
- Webster MJ, Knable MB, O'Grady J, Orthmann J, Weickert CS (2002): Regional specificity of brain glucocorticoid receptor mRNA alterations in subjects with schizophrenia and mood disorders. *Mol Psychiatry* 7, 985-994, 924
- Wedekind D, Broocks A, Weiss N, Engel K, Neubert K, Bandelow B (2010): A randomized, controlled trial of aerobic exercise in combination with paroxetine in the treatment of panic disorder. *World J Biol Psychiatry* 11, 904-913
- Wegner M, Helmich I, Machado S, Nardi AE, Arias-Carrion O, Budde H (2014): Effects of exercise on anxiety and depression disorders: review of meta- analyses and neurobiological mechanisms. *CNS Neurol Disord Drug Targets* 13, 1002-1014
- Weikum ER, Knuesel MT, Ortlund EA, Yamamoto KR (2017): Glucocorticoid receptor control of transcription: precision and plasticity via allostery. *Nat Rev Mol Cell Biol* 18, 159-174
- Weindl D, Knefel M, Glück TM, Tran US, Lueger-Schuster B (2018): Motivational capacities after prolonged interpersonal childhood trauma in institutional settings in a sample of Austrian adult survivors. *Child Abuse Negl* 76, 194-203
- West SG, Brownley KA, Light KC (1998): Postexercise vasodilatation reduces diastolic blood pressure responses to stress. *Ann Behav Med* 20, 77-83
- Whitworth JW, Ciccolo JT (2016): Exercise and Post-Traumatic Stress Disorder in Military Veterans: A Systematic Review. *Mil Med* 181, 953-960
- WHO (2018): ICD-11 Beta Draft - Joint: Linearization for Mortality and Morbidity Statistics. <http://id.who.int/icd/entity/2070699808>; abgerufen am: 26.09.2021.
- Wichmann S, Kirschbaum C, Böhme C, Petrowski K (2017): Cortisol stress response in post-traumatic stress disorder, panic disorder, and major depressive disorder patients. *Psychoneuroendocrinology* 83, 135-141
- Williamson JB, Porges EC, Lamb DG, Porges SW (2015): Maladaptive autonomic regulation in PTSD accelerates physiological aging. *Front Psychol* 5, 1571-1571
- Wilson JP, Drozdek B, Turkovic S (2006): Posttraumatic shame and guilt. *Trauma Violence Abuse* 7, 122-141
- Winning A, Gilsanz P, Koenen KC, Roberts AL, Chen Q, Sumner JA, Rimm EB, Maria Glymour M, Kubzansky LD (2017): Post-traumatic Stress Disorder and 20-Year Physical Activity Trends Among Women. *Am J Prev Med* 52, 753-760
- Wipfli BM, Rethorst CD, Landers DM (2008): The anxiolytic effects of exercise: a meta-analysis of randomized trials and dose-response analysis. *J Sport Exerc Psychol* 30, 392-410

- Wittchen HU, Lachner G, Wunderlich U, Pfister H (1998): Test-retest reliability of the computerized DSM-IV version of the Munich-Composite International Diagnostic Interview (M-CIDI). *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol* 33, 568-578
- Witte F (2010): Posttraumatische Belastungsstörung. <https://www.thieme.de/viamedici/klinik-faecher-psychiatrie-1544/a/posttrauma-3956.htm>; abgerufen am 26.09.2021
- Wood CJ, Clow A, Hucklebridge F, Law R, Smyth N (2018): Physical fitness and prior physical activity are both associated with less cortisol secretion during psychosocial stress. *Anxiety Stress Coping* 31, 135-145
- Wunsch K, Wurst R, von Dawans B, Strahler J, Kasten N, Fuchs R (2019): Habitual and acute exercise effects on salivary biomarkers in response to psychosocial stress. *Psychoneuroendocrinology* 106, 216-225
- Yanagisawa H, Dan I, Tsuzuki D, Kato M, Okamoto M, Kyutoku Y, Soya H (2010): Acute moderate exercise elicits increased dorsolateral prefrontal activation and improves cognitive performance with Stroop test. *Neuroimage* 50, 1702-1710
- Yang YL, Chao PK, Lu KT (2006): Systemic and intra-amygdala administration of glucocorticoid agonist and antagonist modulate extinction of conditioned fear. *Neuropsychopharmacology* 31, 912-924
- Yau PL, Castro MG, Tagani A, Tsui WH, Convit A (2012): Obesity and metabolic syndrome and functional and structural brain impairments in adolescence. *Pediatrics* 130, e856-864
- Yehuda R (2002): Current status of cortisol findings in post-traumatic stress disorder. *Psychiatr Clin North Am* 25, 341-368
- Yehuda R (2005): Neuroendocrine aspects of PTSD. *Handb Exp Pharmacol*, 371-403
- Yehuda R, Bierer LM, Sarapas C, Makotkine I, Andrew R, Seckl JR (2009): Cortisol metabolic predictors of response to psychotherapy for symptoms of PTSD in survivors of the World Trade Center attacks on September 11, 2001. *Psychoneuroendocrinology* 34, 1304-1313
- Yehuda R, Boisoneau D, Lowy MT, Giller EL, Jr. (1995): Dose-response changes in plasma cortisol and lymphocyte glucocorticoid receptors following dexamethasone administration in combat veterans with and without posttraumatic stress disorder. *Arch Gen Psychiatry* 52, 583-593
- Yehuda R, Boisoneau D, Mason JW, Giller EL (1993): Glucocorticoid receptor number and cortisol excretion in mood, anxiety, and psychotic disorders. *Biol Psychiatry* 34, 18-25
- Yehuda R, Cai G, Golier JA, Sarapas C, Galea S, Ising M, Rein T, Schmeidler J, Müller-Myhsok B, Holsboer F, et al. (2009): Gene expression patterns associated with posttraumatic stress disorder following exposure to the World Trade Center attacks. *Biol Psychiatry* 66, 708-711
- Yehuda R, Hildebrandt T, Spiegel D (2013): Introduction to special issue of *Psychoneuroendocrinology* "Enduring effects of traumatic stress: molecular and hormonal mechanisms". *Psychoneuroendocrinology* 38, 1832-1834
- Yehuda R, Lowy MT, Southwick SM, Shaffer D, Giller EL, Jr. (1991): Lymphocyte glucocorticoid receptor number in posttraumatic stress disorder. *Am J Psychiatry* 148, 499-504
- Yehuda R, McFarlane AC, Shalev AY (1998): Predicting the development of posttraumatic stress disorder from the acute response to a traumatic event. *Biol Psychiatry* 44, 1305-1313

- Yehuda R, Teicher MH, Trestman RL, Levengood RA, Siever LJ (1996): Cortisol regulation in posttraumatic stress disorder and major depression: a chronobiological analysis. *Biol Psychiatry* 40, 79-88
- Yerkes RM, Dodson JD (1908): The relation of strength of stimulus to rapidity of habit-formation. *J Comp Neurol* 18, 459-482
- Young EA, Breslau N (2004): Saliva cortisol in posttraumatic stress disorder: a community epidemiologic study. *Biol Psychiatry* 56, 205-209
- Zaba M, Kirmeier T, Ionescu IA, Wollweber B, Buell DR, Gall-Kleebach DJ, Schubert CF, Novak B, Huber C, Kohler K, et al. (2015): Identification and characterization of HPA-axis reactivity endophenotypes in a cohort of female PTSD patients. *Psychoneuroendocrinology* 55, 102-115
- Zraggen L, Fischer JE, Mischler K, Preckel D, Kudielka BM, von Kanel R (2005): Relationship between hemoconcentration and blood coagulation responses to acute mental stress. *Thromb Res* 115, 175-183
- Zheng H, Liu Y, Li W, Yang B, Chen D, Wang X, Jiang Z, Wang H, Wang Z, Cornelisson G, et al. (2006): Beneficial effects of exercise and its molecular mechanisms on depression in rats. *Behav Brain Res* 168, 47-55
- Zimmerman M, Mattia JI (1999): Is posttraumatic stress disorder underdiagnosed in routine clinical settings? *J Nerv Ment Dis* 187, 420-428
- Zschucke E, Renneberg B, Dimeo F, Wüstenberg T, Ströhle A (2015): The stress-buffering effect of acute exercise: Evidence for HPA axis negative feedback. *Psychoneuroendocrinology* 51, 414-425
- Zunszain PA, Anacker C, Cattaneo A, Carvalho LA, Pariante CM (2011): Glucocorticoids, cytokines and brain abnormalities in depression. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 35, 722-729

## Danksagung

Ich bedanke mich herzlich bei Herrn Prof. Dr. med. Dirk Wedekind für die hervorragende Betreuung. Vielen Dank für die wertvollen Einblicke in die klinische Forschung. Insbesondere der konstruktive Austausch und die regelmäßigen fachlichen Gespräche waren stets eine große Hilfe und Ermutigung.

Herrn PD Dr. med. Jan Koch, der sich als Zweitbetreuer zur Verfügung gestellt hat, danke ich für die wissenschaftliche Zusammenarbeit und für die hilfreichen Denkanstöße in Bezug auf unsere Arbeit.

Desweiteren möchte ich mich bei Frau PD Dr. med. Ulrike Schmidt bedanken, für ihre kompetenten Ratschläge in Bezug auf die Versuchsdurchführung und in Bezug auf das Krankheitsbild der Posttraumatischen Belastungsstörung.

Zudem gilt mein Dank den Mitarbeitenden der Arbeitsgruppe Trauma, insbesondere Eva Maria Schleicher, Marek Werth und Cornel Babel. Ich danke für die tatkräftige Unterstützung, die zur Vervollständigung dieser Arbeit beitrug.