

Aus der Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie der Medizinischen  
Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

Rolle des *Brain-derived Neurotrophic Factor* (*BDNF*) in der  
Entwicklung der posttraumatischen Belastungsstörung (PTBS)  
bei Soldaten der Deutschen Bundeswehr

zur Erlangung des akademischen Grades  
Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät  
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Mareike Eisele-Breitenreiter  
aus Karlsruhe

Datum der Promotion: 16.06.2018

# ZUSAMMENFASSUNG

Bis dato liegen nur wenige Studien zu Pathogenese, Risiko- und Resilienzfaktoren der posttraumatischen Belastungsstörung (PTBS) vor, weshalb die „Untersuchung zu physiologischen, testpsychologischen und epigenetischen Parametern bei Soldaten der Bundeswehr mit einsatz- und nichteinsatzbedingten psychischen Belastungen und Erkrankungen“ (PTE-Studie) als explorative Pilotstudie mehrere ausgesuchte Parameter auf deren Eigenschaften als Prädiktor und Verlaufsparemeter hin untersuchen soll.

Da experimentelle als auch klinische Studien auf eine essentielle Rolle des *Brain-derived neurotrophic Factor (BDNF)* bei der Entwicklung Stress-assoziiierter Erkrankungen hinweisen, wurde für die vorliegende Arbeit die Serumkonzentration des *Brain-derived neurotrophic Factor* und ein *Single nucleotide polymorphism (SNP)* des *BDNF*-Gens, der Val66Met-Polymorphismus, bei 135 militärischen männlichen Probanden an bis zu drei Messzeitpunkten untersucht. Zusätzlich mussten die Probanden mehrere Fragebögen beantworten.

Es zeigte sich, dass die subjektive Symptombelastung der an PTBS erkrankten Probanden im Verlauf sinkt und dies durch eine stationäre Psychotherapie maßgeblich beeinflusst wird ( $p=0.032$ ). Weiterhin ergaben sich Hinweise darauf, dass junges Alter ein Risikofaktor sowie Einsatzerfahrung ein Resilienzfaktor für die Entwicklung einer PTBS darstellt. Diese Studie lieferte zudem Hinweise darauf, dass das der Met/Met-Genotyp ( $3849.0 \pm 404 \frac{\text{pg}}{\text{ml}}$ ) niedrigere Serum-BDNF-Konzentrationen aufweist als der Val/Val-Genotyp ( $4572.0 \pm 1373 \frac{\text{pg}}{\text{ml}}$ ), jedoch waren diese Ergebnisse aufgrund der geringen Probandenanzahl nicht statistisch signifikant ( $p=0.5391$ ). Die Allelhäufigkeit des Met-Allels des Val66Met-Polymorphismus in dieser Stichprobe lag bei 18.8%, der Val/Val-Genotyp (64,8%) wurde dementsprechend am häufigsten angetroffen, gefolgt vom weniger häufigen

Val/Met-Genotyp (32,8%) und dem seltenen Met/Met-Genotyp (2,4%). Es konnten jedoch keine Hinweise darauf gefunden werden, dass der Val66Met-Polymorphismus Einfluss auf die Wahrscheinlichkeit des Auftretens einer PTBS nimmt ( $p=0.282$ ). Die mittlere Serum-BDNF-Konzentration in der Stichprobe betrug  $4534.57 \pm 1350.7 \frac{\text{pg}}{\text{ml}}$  ( $n=135$ ). Zwar wies die Kontrollgruppe, die aus gesunden Probanden mit Einsatzerfahrung bestand, durchschnittlich höhere Serum-BDNF-Konzentrationen auf ( $4958 \pm 1205 \frac{\text{pg}}{\text{ml}}$ ) als die Probandengruppen, die aus an PTBS erkrankten Probanden bestanden ( $4643 \pm 1485 \frac{\text{pg}}{\text{ml}}$  bzw.  $4155 \pm 1343 \frac{\text{pg}}{\text{ml}}$ ), jedoch ist dieser Unterschied nur ein Trend und nicht statistisch signifikant ( $p=0.068$ ).

Die Bestimmung der Serum-BDNF-Konzentrationen ergab damit keinen Hinweis darauf, dass die Serum-BDNF-Konzentration als diagnostischer Marker oder Prädiktor für das Auftreten einer PTBS in Betracht gezogen werden kann. Auch zeigten sich keine Hinweise darauf, dass die Serum-BDNF-Konzentration den Therapieerfolg widerspiegelt.

## ABSTRACT

To date, only few studies were carried out to research the pathogenesis, risk and resilience factors for developing a post traumatic stress disorder (PTSD), so the „Study to physiological, testpsychological and epigenetical parameters with soldiers in the German *Bundeswehr* suffering from deployment- and nondeployment-related psychological distress and diseases“ (german title: „Untersuchung zu physiologischen, testpsychologischen und epigenetischen Parametern bei Soldaten der Bundeswehr mit einsatz- und nichteinsatzbedingten psychischen Belastungen und Erkrankungen“, PTE-Studie) was carried out as an explorative pilot study to test selected parameters for their validity as predictor or progression parameter.

As numerous experimental and clinical studies point out an essential role of Brain-derived neurotrophic factor (BDNF) and its single nucleotide polymorphism (SNP), the val66met-polymorphism, in the development of stress-induced diseases, we determined the BDNF serum concentration and the val66met-polymorphism of 135 military male subjects at up to three measuring times. In addition every subject had to answer specific questionnaires.

It can be seen that the subjective symptom severity of subjects suffering from PTSD decreased and that this decrease was significantly influenced by the in-patient psychotherapy ( $p=0.032$ ). Further there was evidence that young age serves as a risk factor and deployment experience serves as a resilience factor to developing a PTSD. This study also showed evidence that the met/met-genotype ( $3849.0 \pm 404 \frac{\text{pg}}{\text{ml}}$ ) displays lower BDNF serum concentrations than the val/val-genotype ( $4572.0 \pm 1373 \frac{\text{pg}}{\text{ml}}$ ), still the results cannot be counted as statistically significant due to the small sample involved ( $p=0.5391$ ). The allele frequency of the met-allele in this subject group was 18.8%, thus the val/val-genotype (64,8%) was most frequent followed by the less frequent val/met-genotype (32,8%) and the rare met/met-genotype (2,4%). There was no evidence that the val66met-polymorphism influences the risk of developing PTSD ( $p=0.282$ ). The mean

BDNF serum concentration of the entire sample was  $4534.57 \pm 1350.7 \frac{\text{pg}}{\text{ml}}$  (n=135). Though the control sample, which consisted of healthy subjects with deployment experience, presented higher BDNF serum concentrations ( $4958 \pm 1205 \frac{\text{pg}}{\text{ml}}$ ) than the samples consisting of subjects suffering from PTSD ( $4643 \pm 1486 \frac{\text{pg}}{\text{ml}}$  respectively  $4155 \pm 1343 \frac{\text{pg}}{\text{ml}}$ ), this difference was only a trend and not statistically significant due to the small sample size (p=0.068).

Thus the present study cannot provide evidence that the BDNF serum concentration can serve as a diagnostic marker or a predictor for PTSD. In addition, there was no evidence that serum BDNF serum concentration reflects the therapy success over time and therefore cannot serve as a progression marker for PTSD.

# Inhaltsverzeichnis

<b>1</b>	<b>Einleitung</b>	<b>1</b>
1.1	Die posttraumatische Belastungsstörung im Spiegel der Klassifikationssysteme . . . . .	1
1.1.1	Einordnung der posttraumatischen Belastungsstörung innerhalb der <i>International Classification of Diseases, 10th Revision (ICD-10)</i>	2
1.1.2	Einordnung der PTBS in der <i>Diagnostic and statistical manual of mental disorders (DSM)</i> . . . . .	5
1.2	Epidemiologie und Risikofaktoren für eine einsatzbedingte PTBS . . . . .	8
1.2.1	Studienlage innerhalb der Deutschen Bundeswehr . . . . .	9
1.2.1.1	Korrelation von Einsatzdauer, Anzahl traumatischer Ereignisse und PTBS-Prävalenz . . . . .	9
1.2.2	Studienlage im englischsprachigen Ausland . . . . .	10
1.3	<i>Brain-derived neurotrophic factor (BDNF)</i> . . . . .	10
1.3.1	Transkriptvarianten und Vorkommen des BDNF-Proteins . . . . .	10
1.3.2	BDNF-Signalkaskade und zelluläre Wirkung . . . . .	11
1.3.3	Rolle des BDNF bei Lernvorgängen . . . . .	11
1.3.4	Einflussfaktoren auf die Serum-BDNF-Konzentration . . . . .	12
1.4	Der Val66Met-Polymorphismus . . . . .	12
1.5	Der Einfluss von BDNF auf Posttraumatische Belastungsstörungen . . . . .	13
1.5.1	Einfluss von endogenem Serum-BDNF . . . . .	14
1.5.2	Einfluss des Val66Met-Polymorphismus . . . . .	14
1.5.3	Studienlage zu PTBS und Val66Met-Polymorphismus . . . . .	15
1.6	Untersuchung zu physiologischen, testpsychologischen und epigenetischen Parametern bei Soldaten der Bundeswehr mit einsatz- und nicht-einsatzbedingten psychischen Belastungen und Erkrankungen (PTE-Studie) . . . . .	16
1.6.1	Beschreibung der PTE-Studie . . . . .	16
1.6.2	Zielsetzung der PTE-Studie . . . . .	17

<b>2</b>	<b>Materialien und Methoden</b>	<b>19</b>
2.1	Studienaufbau . . . . .	19
2.1.1	Probandenauswahl . . . . .	19
2.1.2	Gruppeneinteilungen in der Querschnittstudie . . . . .	20
2.1.3	Gruppeneinteilung in der Längsschnittstudie . . . . .	20
2.1.4	Erhobene Parameter und Fragestellungen in Querschnitt- und Längs- schnittstudie . . . . .	21
2.2	Kurzbeschreibung der verwendeten Fragebögen . . . . .	22
2.2.1	<i>Brief Symptom Inventory (BSI)</i> . . . . .	22
2.2.2	Die Posttraumatische Diagnoseskala (PDS) . . . . .	23
2.2.3	Diagnostisches Kurzinterview bei psychischen Störungen (Mini- DIPS) . . . . .	23
2.3	<i>Enzyme-linked-immuno-sorbent-assay (ELISA)</i> zur Bestimmung der Serum- BDNF-Konzentration . . . . .	24
2.3.1	Prinzip des <i>ELISA</i> . . . . .	24
2.3.2	Geräte und Chemikalien . . . . .	26
2.3.2.1	Geräte . . . . .	26
2.3.2.2	Reagenzien und Lösungen . . . . .	26
2.3.3	Serum-BDNF-Konzentrationsbestimmung . . . . .	27
2.4	<i>DNA</i> -Extraktion, Polymerasekettenreaktion ( <i>PCR</i> ) und Agarose-Gelelek- trophorese zur Bestimmung des Val66Met-Polymorphismus . . . . .	28
2.4.1	Prinzip der <i>DNA</i> -Extraktion, Polymerasekettenreaktion und Agarose- Gelelektrophorese . . . . .	28
2.4.1.1	Prinzip der <i>DNA</i> -Extraktion . . . . .	28
2.4.1.2	Prinzip der Polymerasekettenreaktion <i>PCR</i> . . . . .	29
2.4.1.3	Prinzip der Agarose-Gelelektrophorese . . . . .	29
2.4.1.4	Prinzip der Genotypenbestimmung anhand enzymatischer Restriktion . . . . .	30
2.4.2	Geräte und Chemikalien . . . . .	31
2.4.2.1	Geräte . . . . .	31
2.4.2.2	Reagenzien und Lösungen . . . . .	32
2.4.2.3	Arbeitsschritte der <i>BDNF</i> -Genotyp-Bestimmung . . . . .	33
2.5	Statistische Auswertung . . . . .	37
2.5.1	Statistische Auswertung der Querschnittstudie . . . . .	37
2.5.2	Statistische Auswertung der Längsschnittstudie . . . . .	37

<b>3</b>	<b>Ergebnisse</b>	<b>39</b>
3.1	Ergebnisse des Querschnittstudienteils der PTE-Studie . . . . .	39
3.1.1	Deskriptive Darstellung des Untersuchungskollektivs im Querschnitts- teil . . . . .	39
3.1.1.1	Alter, bisherige Einsätze und Einsatztage der Probanden	39
3.1.1.2	Zusammenhang zwischen Vorliegen einer PTBS- oder ei- ner weiteren psychiatrischen Diagnose sowie der subjek- tiven Symptombelastung . . . . .	40
3.1.1.3	Korrelationen zwischen Alter, Einsatzdauer, <i>GSI</i> und Belastung im PDS . . . . .	42
3.1.2	Bestimmung des Val66Met-Polymorphismus . . . . .	43
3.1.2.1	Häufigkeitsverteilung der drei Val66Met-Polymorphismus- Genotypen . . . . .	43
3.1.2.2	Häufigkeitsverteilung der <i>BDNF</i> -Allele . . . . .	45
3.1.3	Korrelation von Serum-BDNF-Konzentration und Zugehörigkeit zu einer Probandengruppe . . . . .	47
3.1.4	Korrelation von Serum-BDNF-Konzentration und Genotyp . . . . .	48
3.2	Ergebnisse der PTE-Längsschnittstudie . . . . .	50
3.2.1	Deskriptive Darstellung des Untersuchungskollektivs im Längsschnitts- teil . . . . .	50
3.2.1.1	Alter, bisherige Einsätze und Einsatztage zum ersten Messzeitpunkt der Längsschnittstudienteilnehmer . . . . .	50
3.2.1.2	Veränderungen der Merkmale „subjektive Symptombelas- tung“ und „Traumabelastung“ vom ersten zum zweiten Messzeitpunkt . . . . .	50
3.2.1.3	Vergleich der Merkmale „subjektive Symptombelastung“ und „Traumabelastung“ zu allen drei Messzeitpunkten . . . . .	53
3.2.1.4	Korrelationen zwischen Alter, Einsatzerfahrung und Än- derung der Belastungswerte . . . . .	53
3.2.2	Serum-BDNF-Konzentrationsbestimmung in der Längsschnittstudie	54
3.2.2.1	Änderung der Serum-BDNF-Konzentration vom ersten zum zweiten Messzeitpunkt . . . . .	54
3.2.2.2	Änderungen der Serum-BDNF-Konzentration vom ers- ten zum zweiten und dritten Messzeitpunkt . . . . .	56



<b>4</b>	<b>Diskussion</b>	<b>58</b>
4.1	Demografische Risikofaktoren für die Entwicklung einer Traumafolgestörung	58
4.2	Belastungswerte <i>GSI</i> und <i>PDS</i> während Therapie und Warteintervall . .	59
4.3	Beurteilung des Nachweisverfahrens der Serum-BDNF-Konzentrationen .	61
4.4	Beurteilung des Nachweisverfahrens des Val66Met-Polymorphismus . . .	62
4.5	Korrelation von Serum-BDNF-Konzentration, Probandengruppenzugehörigkeit und Val66Met-Polymorphismus . . . . .	64
4.6	Korrelation zwischen <i>BDNF</i> -Genotyp und Serum-BDNF-Konzentration .	66
4.7	Verlauf von Symptombelastung und Serum-BDNF-Konzentration über bis zu drei Messzeitpunkte . . . . .	67
4.8	Limitationen . . . . .	68
4.8.1	Probandenkollektiv und statistische Signifikanz . . . . .	68
4.8.2	Einfluss von Medikamenten auf die Serum-BDNF-Konzentration .	69
4.8.3	Einfluss von Thrombozyten auf die Serum-BDNF-Konzentration .	70
4.9	Zusammenfassung und Ausblick . . . . .	71
<b>5</b>	<b>Abkürzungsverzeichnis</b>	<b>82</b>

# 1 Einleitung

## 1.1 Die posttraumatische Belastungsstörung im Spiegel der Klassifikationssysteme

Die posttraumatische Belastungsstörung (PTBS) oder in englisch *posttraumatic stress disorder (PTSD)* wurde erstmals im Klassifikationssystem *Diagnostic and statistical manual of mental disorders 3rd revision (DSM-III)* im Jahr 1980 beschrieben [1]. Jedoch ist das Erkrankungsbild wesentlich länger bekannt: Veteranen des ersten Weltkriegs wurden in Deutschland „Kriegszitterer“ genannt, ihr in die Ferne gerichteter Blick und vegetative Unruhe wurden auf Mikrogehirnerschütterungen durch die Bomben- und Granateneinschläge zurückgeführt [2]. Auf britischer Seite sollen bis zu 40% an einer sogenannten „Kriegsneurose“ gelitten haben [2].

In den letzten Jahrzehnten nahm das öffentliche Interesse an PTBS-Betroffenen deutlich zu, in Deutschland nicht zuletzt aufgrund der steigenden Zahl betroffener Rückkehrer der NATO-Mandatseinsätze in Kosovo oder Kunduz, Afghanistan. Gleichzeitig nahm sich die Forschung dieses Themas an: Während 1980 nur 15 Publikationen zum Thema *PTSD* im *PubMed* zu finden waren, stieg die Anzahl im Jahr 2000 auf 689 und 2015 auf 2412 an.

Mit dem steigenden Interesse änderte sich auch der Blickwinkel auf die Erkrankung. In den Weltkriegen galten die Erkrankten als willensschwach, bis vor wenigen Jahren war die PTBS innerhalb des deutschen Militärs noch immer ein Tabuthema, doch bemüht man sich in den letzten Jahren durch Maßnahmen wie Psychoedukation und Aufklärung während Einsatzvorbereitung und Einsatzrückkehrerseminaren die Sensibilität und das Verständnis in der deutschen Bundeswehr für die Diagnose PTBS zu steigern [3].

Durch stetig steigende Studienzahlen wird in den letzten Jahrzehnten immer mehr Wissen um die PTBS generiert, was schließlich auch zu einem stetigen Wandel der Kriterien

für die Diagnosestellung einer PTBS führt. Im Folgenden werden die zwei aktuell wichtigsten Klassifikationssysteme und deren Kriterien kurz vorgestellt und die PTBS zu anderen verwandten Diagnosen abgegrenzt.

### **1.1.1 Einordnung der posttraumatischen Belastungsstörung innerhalb der *International Classification of Diseases, 10th Revision (ICD-10)***

Die „Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme“ (englisch: *International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems*) in der 10. Revision (ICD-10) ist das von der *World Health Organization (WHO)* herausgegebene Diagnoseklassifikationssystem. Die deutsche Version wird vom „Deutschen Institut für medizinische Dokumentation und Information“ (DIMDI) herausgegeben und als ICD-10-GM (für „*German Modification*“) abgekürzt.

Die Posttraumatische Belastungsstörung (PTBS) wird im Kapitel V „Psychische und Verhaltensstörungen“ unter der Störungsgruppe „Neurotische, Belastungs- und somatoforme Störungen F40-48“ unter den „Reaktionen auf schwere Belastungen und Anpassungsstörungen F43.0“ aufgeführt. Wichtigstes Abgrenzungsmerkmal der Gruppe F43 von anderen psychiatrischen Störungen ist das Vorhandensein eines belastenden Ereignisses oder einer andauernden Belastung, ohne welche die Störung nicht entstanden wäre[4].

Die „Reaktionen auf schwere Belastungen und Anpassungsstörungen F43.0“ werden unterteilt in „akute Belastungsreaktion F43.0“, „Posttraumatische Belastungsstörung F43.1“, „Anpassungsstörung F43.2“, „Sonstige Reaktionen auf schwere Belastungen F43.8“ und „Reaktionen auf schwere Belastung, nicht näher bezeichnet F43.9“. Innerhalb der Gruppe F43 unterscheidet man nach zeitlichem Auftreten und Dauer der Störung.

Die „akute Belastungsreaktion F43.0“ tritt innerhalb weniger Minuten nach einer Belastungssituation auf und klingt innerhalb von Stunden bis Tagen ab. Häufig treten panische Angst und vegetative Symptome wie Tachykardie und Schwitzen auf, das Bewusstsein kann quantitativ wie qualitativ beeinträchtigt sein, auch eine retrograde Amnesie

Tabelle 1.1: **ICD-10 – Diagnostische Kriterien der posttraumatischen Belastungsstörung (Forschungskriterien) [5]**

---

A Die Betroffenen sind einem kurz oder lang anhaltenden Ereignis oder Geschehen von außergewöhnlicher Bedrohung oder mit katastrophalem Ausmaß ausgesetzt, das nahezu bei jedem tief greifende Verzweiflung auslösen würde.

---

B Anhaltende Erinnerungen oder Wiedererleben der Belastung durch aufdringliche Nachhallerinnerungen (Flashbacks), lebendige Erinnerungen, sich wiederholende Träume oder durch innere Bedrängnis in Situationen, die der Belastung ähneln oder mit ihr in Zusammenhang stehen.

---

C Umstände, die der Belastung ähneln oder mit ihr im Zusammenhang stehen, werden tatsächlich oder möglichst vermieden. Dieses Verhalten bestand nicht vor dem belastenden Erlebnis.

---

D Entweder 1. oder 2.

1. teilweise oder vollständige Unfähigkeit, einige wichtige Aspekte der Belastung zu erinnern

2. anhaltende Symptome einer erhöhten psychischen Sensitivität und Erregung (nicht vorhanden vor der Belastung) mit zwei der folgenden Merkmale:

a. Ein- und Durchschlafstörungen

b. Reizbarkeit oder Wutausbrüche

c. Konzentrationsschwierigkeiten

d. Hypervigilanz

e. erhöhte Schreckhaftigkeit.

---

E Die Kriterien B, C und D treten innerhalb von sechs Monaten nach dem Belastungsereignis oder nach Ende einer Belastungsperiode auf (in einigen speziellen Fällen kann ein späterer Beginn berücksichtigt werden, dies sollte aber gesondert angegeben werden).

---

bezüglich der Episode kann vorkommen. Bei anhaltender Symptomatik kann jedoch nicht von einer „akuten Belastungsreaktion“ gesprochen werden.

Die „Posttraumatische Belastungsstörung F43.1“ (PTBS) „entsteht 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“ [4]. Protrahiert bedeutet dabei, dass sich die Belastungsstörung spätestens sechs Monate nach dem Trauma entwickelt [4].

Eine große Rolle spielen das wiederholte Erleben des Traumas in Form von zum Beispiel Alpträumen, Flashbacks oder Intrusionen, Vermeidungsverhalten gegenüber Situationen die dem Trauma ähneln oder Erinnerungen daran hervorrufen könnten ebenso wie eine vegetative Übererregtheit und Schreckhaftigkeit.

Zum Symptomkomplex gehören auch Anhedonie und Teilnahmslosigkeit gegenüber der Umgebung bzw. Mitmenschen sowie Schlafstörungen. Hier ergeben sich Überschneidungen mit dem Bild der affektiven Störungen (F30-F39), insbesondere der „Depressiven Episode F32“ und der „Rezidivierenden depressiven Störung F33“. Angsterkrankungen und affektive Störungen stellen häufig komorbide Störungen dar. Der Beginn der Störung folgt dem Trauma mit einer wochen- oder monatelangen Latenz, dabei kann der Verlauf wechselhaft sein und nach Jahren in einen chronischen Verlauf übergehen.

Die „Reaktionen auf schwere Belastungen und Anpassungsstörungen F43.0“ folgen im Unterschied zur PTBS auf „entscheidende Lebensveränderungen oder belastende Lebensereignisse“ und treten während der Anpassungsphase auf. Sie können durch Entwicklungsschritte (zum Beispiel Familiengründung) oder Veränderungen im sozialen Umfeld (zum Beispiel der Tod eines Partners oder Emigration in andere Kulturkreise) hervorgerufen werden. Auch hier kann davon ausgegangen werden, dass die Störung ohne die Belastung nicht entstanden wäre, jedoch kann hier von einer hohen persönlichen Prädisposition ausgegangen werden. Die Symptome können sich als depressive Verstimmungen, Angst oder übermäßige Besorgtheit äußern [4].

### 1.1.2 Einordnung der PTBS in der *Diagnostic and statistical manual of mental disorders (DSM)*

In den Vereinigten Staaten wird für die psychiatrischen Erkrankungen eine andere Klassifikation verwendet: Das „*Diagnostic and statistical manual of mental disorders*“ (*DSM*), herausgegeben von der *American Psychiatric Association (APA)*. Bis Mai 2013 war *DSM-IV-TR* die aktuelle Ausgabe. Diese wurde durch die *DSM-5* abgelöst, die im Dezember 2014 auch in deutscher Version erschienen ist.

Tabelle 1.2: ***DSM-IV-Kriterien zur Diagnosestellung der Posttraumatischen Belastungsstörung.*** [2]

---

A Die Person hat ein Ereignis erlebt, das die folgenden beiden Komponenten enthält: die Person erlebte, war Zeuge oder wurde mit einem oder mehreren Ereignis(sen) konfrontiert, die lebensbedrohlich war(en) oder eine schwere Verletzung oder Bedrohung der physischen Integrität der eigenen Person oder anderer beinhaltete(n), die Reaktion der Person zeichnet sich durch Angst, Hilflosigkeit und Schrecken aus.

---

B Das traumatische Ereignis wird ständig auf mindestens eine der folgenden Arten wiedererlebt:

1. wiederholte und sich aufdrängende Erinnerungen an das Ereignis (auch Bilder, Gedanken oder Wahrnehmungen), wiederholte, stark belastende Träume, plötzliches Handeln oder Fühlen, als ob das traumatische Ereignis wiedergekehrt wäre (dazu gehören das Gefühl, das Ereignis wieder zu durchleben, Vorstellungen, Halluzinationen und dissoziative Episoden (Flashbacks), auch im Wachzustand oder bei Intoxikationen),
  2. intensives psychisches Leid bei der Konfrontation mit Situationen, die das traumatische Ereignis symbolisieren oder ihm in irgendeiner Weise ähnlich sind.
  3. physiologische Reaktivität bei der Konfrontation mit internalen oder externalen Reizen, die das traumatische Ereignis symbolisieren oder ihm in irgendeiner Weise ähnlich sind.
-

Tabelle 1.2: **DSM-IV-Kriterien zur Diagnosestellung der Posttraumatischen Belastungsstörung [2]** (Fortsetzung)

C Anhaltende Vermeidung von Stimuli, die mit dem Trauma in Verbindung stehen, oder eine Einschränkung der allgemeinen Reagibilität (war vor dem Trauma nicht vorhanden), was sich in mindestens drei der folgenden Merkmale ausdrückt:

1. Versuche, Gedanken, Gefühle oder Gespräche, die mit dem Trauma in Verbindung stehen, zu vermeiden;
  2. Versuche, Aktivitäten, Situationen oder Menschen, die Erinnerungen an das Trauma wachrufen, zu vermeiden;
  3. Unfähigkeit, sich an einen wichtigen Bestandteil des Traumas zu erinnern; auffallend vermindertes Interesse an bedeutenden Aktivitäten;
  4. Gefühl der Isolierung bzw. Entfremdung von anderen;
  5. eingeschränkter Affekt, z. B. keine zärtlichen Gefühle mehr empfinden;
  6. Gefühl, keine Zukunft zu haben, z. B. nicht zu erwarten, Karriere zu machen, zu heiraten, Kinder zu haben oder eine normale Lebenserwartung zu haben.
- 

D Anhaltende Symptome eines erhöhten Erregungsniveaus (waren vor dem Trauma nicht vorhanden), durch mindestens zwei der folgenden Merkmale gekennzeichnet:

1. Ein- und Durchschlafstörungen
  2. Reizbarkeit oder Wutausbrüche
  3. Konzentrationsschwierigkeiten
  4. Hypervigilanz
  5. übertriebene Schreckreaktion
- 

E Die Dauer der Störung (Symptome aus B, C und D) beträgt mindestens einen Monat.

---

F Die Störung führt zu einer klinisch bedeutsamen Belastung oder Beeinträchtigung der Funktionsfähigkeit im sozialen, beruflichen oder einem anderen Bereich.

---

akut: Dauer der Symptomatik kürzer als 3 Monate

chronisch: Dauer der Symptomatik 3 Monate oder länger

verzögerter Beginn: Beginn der Symptomatik mindestens 6 Monate nach dem Trauma

---

Im Gegensatz zur *ICD-10*-Klassifikation wird in der *DSM-IV*-Klassifikation die PTBS zu den Angsterkrankungen gezählt. Aber auch hier wird für die Diagnosestellung der PTBS ein auslösendes Ereignis gefordert. Dieses Ereignis soll zwei A-Kriterien erfüllen.

Das A1-Kriterium zeichnet sich als „potenzielle oder reale Todesbedrohungen, ernsthafte Verletzung oder eine Bedrohung der körperlichen Unversehrtheit bei sich oder anderen“ aus auf die mit dem A2-Kriterium „intensiver Furcht, Hilflosigkeit oder Schrecken“ reagiert wird [6]. In der *DSM-IV*-Klassifikation wird ausdrücklich dargelegt, dass das Trauma den Erkrankten nicht direkt betroffen haben muss, sondern auch die Beobachtung oder das Miterleben eines Traumas das Kriterium erfüllt. Die *DSM-IV*-Klassifikation gibt als Zeitkriterium an, dass die Symptomatik mindestens einen Monat lang bestehen muss.

Wie in der *ICD-10*-Klassifikation sind wiederkehrende Erinnerungen, Flashbacks oder Alpträume für die Diagnosestellung wichtig. Diese werden hier als B1- (Intrusionen oder Flashbacks) und B2-Kriterien (Alpträume) gelistet. Als C-Kriterien werden die Vermeidung von Reizen die mit dem Trauma in Verbindung stehen oder emotionale Abstumpfung bezeichnet. Zu den D-Kriterien werden Zustände erhöhter Erregbarkeit („Hyperarousal“), erhöhter Reizbarkeit („Hypervigilanz“), erhöhter Schreckhaftigkeit oder Schlafstörungen gezählt. Außerdem muss die Erkrankung den Betroffenen sozial, beruflich oder anderweitig deutlich einschränken. Die *DSM-IV*-Klassifikation teilt die PTBS in eine akute (Dauer bis drei Monate), eine chronische (ab drei Monaten) und eine PTBS mit verzögertem Beginn (Beginn erst ab sechs Monate nach Trauma) ein.

Anders als in der *DSM-IV*-Klassifikation wird die Posttraumatische Belastungsstörung in der *DSM-5*-Klassifikation nicht mehr im Kapitel der Angststörungen, sondern im neuen Kapitel „Trauma- und belastungsbezogene Störungen“ gemeinsam mit den akuten Belastungsstörungen und den Anpassungsstörungen aufgezählt. Hier findet sich eine deutliche Annäherung der *DSM-5*-Klassifikation an die *ICD-10*-Klassifikation im Vergleich zur *DSM-IV*-Klassifikation.

Die Diagnosekriterien für die Posttraumatische Belastungsstörung unterscheiden sich deutlich zwischen *DSM-IV* und *DSM-5*. So wurde unter anderem das Kriterium A (Stressor-Kriterium) in Bezug darauf, wie ein Betroffener das traumatisierende Ereignis erlebte, deutlich ausgearbeitet. Das Kriterium A2 (subjektive Reaktion auf das Ereignis) wurde gestrichen.[7]



## 1.2 Epidemiologie und Risikofaktoren für eine einsatzbedingte PTBS

Unterschiedliche militärische Einsätze hinterlassen unterschiedliche Prävalenzen für psychiatrische Erkrankungen: Während 19,1% der aus dem Irakkrieg zurückkehrenden amerikanischen Soldaten in einem Screening auf psychische Gesundheit auffällig sind, sind amerikanische Afghanistanheimkehrer mit 11,3% deutlich weniger auffällig. [8] Zudem unterscheiden sich PTBS-Prävalenzen für den gleichen Einsatzort je nach entsandter Nation [9] sowie Truppenzugehörigkeit oder Geschlecht innerhalb einer Nation [10].

Je mehr Daten akquiriert werden, desto weniger ergibt die PTBS ein epidemiologisch homogenes Bild. Dies kann auf viele Faktoren zurückgeführt werden: Zu den einfachsten Gründen zählen die unterschiedlichen Diagnosekriterien der für die Diagnostik eingesetzten Klassifikationssysteme. Erlebte Traumata unterscheiden sich außerdem in Schwere und Dauer und werden subjektiv unterschiedlich wahrgenommen und verarbeitet. Ferner unterscheiden sich Einsatzbedingungen und somit die Schwere der Traumata bei Einsatzorten und entsandender Nation. So sind Soldaten im Hochrisikogebiet Kunduz deutlich gefährdeter als in Niedrigrisikogebieten wie dem Kosovo der letzten Jahre [10]. Auch setzen verschiedene Nationen ihre Soldaten unterschiedlichen Belastungen aus [11]. Ebenfalls gibt es Differenzen in der Gefährdung zwischen den unterschiedlichen Streitkräften und den Dienstgradgruppen. So sind Angehörige des Heeres eher gefährdet, Traumata zu erleben als Marineangehörige. Ähnliches gilt für Dienstgradgruppen: Aufgrund ihrer Einsetzbarkeit werden Unteroffiziersdienstgrade und Mannschaftsdienstgrade eher traumatisiert als Offiziere oder Angehörige des Stabs. Selbstredend besteht auch ein großer Unterschied zwischen Verwendungen wie Einsatzspezialkräften und dem Sanitätsdienst [10, 11]. Eine weitere Schwierigkeit, die PTBS zahlenmäßig zu erfassen, besteht darin, dass es vor allem innerhalb des Militärs eine hohe Dunkelziffer an Patienten gibt, die sich aus Angst vor Laufbahneinbußen durch psychiatrische Diagnosen nicht an den für sie zuständigen Sanitätsdienst wenden [10].

## 1.2.1 Studienlage innerhalb der Deutschen Bundeswehr

Deutsche Studien zeigen, dass die Hälfte aller Afghanistanheimkehrer mindestens ein einem A-Kriterium entsprechendes traumatisches Ereignis erlebt hatten. Ein Jahr nach ihrer Repatriierung erkrankten 2,9% an einer PTBS, davon 1% nachweislich an einer einsatzbedingten PTBS. Ebenfalls variierte die Prävalenz je nach Einsatzort. Innerhalb Afghanistans führt der Einsatzort Kunduz die Statistik an. Insgesamt belegen diese Zahlen, dass die Wahrscheinlichkeit, an einer PTBS zu erkranken für Soldaten mit Auslandseinsätzen um das 2- bis 4-fache im Vergleich zu anderen Soldaten ansteigt [10]. Seit Beginn des *International Security Assistance Force*-Einsatzes (*ISAF*) 2001 stieg die Zahl der Patienten mit diagnostizierter PTBS deutlich. Während im Jahr 2008 255 Patienten aufgrund einer PTBS in psychiatrischer Behandlung waren, stieg die Patientenanzahl 2009 auf 455, 2010 auf 729 und 2011 auf 922 Patienten an. Die Zahl der Erstkontakte blieb dabei beinahe konstant [12].

### 1.2.1.1 Korrelation von Einsatzdauer, Anzahl traumatischer Ereignisse und PTBS-Prävalenz

Es liegt nahe, dass im Schnitt in einem langen Einsatz mehr traumatische Ereignisse erlebt werden als in einem kürzeren Einsatz. Doch führt diese Häufung von traumatischen Ereignissen auch gleichzeitig zu einer Häufung der PTBS-Prävalenz? Eine deutsche Studie zu Afghanistanheimkehrern fand keine lineare Assoziation zwischen Einsatzdauer und PTBS-Risiko. Stattdessen fand man eine zweigipfelige Verteilung des PTBS-Risikos: Eine ersten Gipfel bei einer Einsatzdauer von zwei Monaten und einen zweiten, geringer ausgeprägten und zudem nur beim Einsatzort Kunduz vorhandenen Gipfel bei einer Einsatzdauer von sechs Monaten. Der zweite Gipfel ist ein Hinweis darauf, dass bei lange in Hochrisikogebieten wie Kunduz stationierten Soldaten tatsächlich das PTBS-Risiko mit der Einsatzdauer (und damit der Anzahl der Traumata) steigt. Der erste Gipfel, welcher für eine PTBS-Risikoerhöhung bei Einsatzzeiten um zwei Monate steht, kann Hinweis auf mehrere Problematiken sein: Einerseits ist es möglich, dass die Auswahl des entsandten Personals eher vulnerables Personal trifft, andererseits können die Einsatzbedingungen stärker variieren und die Einsatzbelastung deutlich unterschätzt werden [13].

## 1.2.2 Studienlage im englischsprachigen Ausland

Die Studienlage im englischsprachigen Sprachraum ist zwar ebenfalls lückenhaft, lässt aber dennoch mehr Rückschlüsse zu. Nach Xue et al. können Risikofaktoren in prä-, peri- und posttraumatisch eingeteilt werden. Prätraumatische Risikofaktoren sind weibliches Geschlecht, niedriger Bildungsstand, Angehörigkeit der Streitkraft (Heer), Dienstgrad (kein Offiziersdienstgrad), Tätigkeit (Einsatzspezialkraft), Gesamtdauer und Anzahl der Auslandseinsätze, psychologische Probleme und „*adverse life events*“ vor dem Trauma[11].

Keine abschließenden Aussagen lassen sich derzeit für Alter bei Trauma, Nikotinabusus und ethnischer Zugehörigkeit treffen. Peritraumatische Risikofaktoren sind Kampfhandlungen mit Einsatz der eigenen Waffe, Erleben von Tod und Verletzung anderer, Traumatische, mangelnde Unterstützung in der eigenen Einheit sowie Stressfaktoren die mit dem Einsatz einhergehen wie Sorgen um die Familie, Verlust der Privatsphäre oder extreme Klimaveränderungen. Vor allem fehlende soziale Unterstützung nach dem Einsatz gilt als besonderer posttraumatischer Risikofaktor. Über den Einfluss komorbider psychologischer Störungen liegen dagegen unterschiedliche Ergebnisse vor [11].

## 1.3 *Brain-derived neurotrophic factor* (BDNF)

### 1.3.1 Transkriptvarianten und Vorkommen des BDNF-Proteins

Der *Brain-derived neurotrophic factor* (BDNF) gehört zusammen mit *Nerve-growth-Factor* (NGF) und den Neurotrophinen-3,-4 und -5 in die Familie der Neurotrophine [14]. Es sind mehrere *Splicing*-Varianten des BDNF-Gens bekannt: Auf dem kurzen Arm von Chromosom 11 kodiert, sind acht Exons, von denen eines das hauptsächlich kodierende Exon darstellt, bekannt. Die Exons transkribieren mit Hilfe verschiedener Promotoren und *Splicing*-Muster neun verschiedene Transkripte des *BDNF-coding type 1*. Unterschiedliche Transkripte können in verschiedenen Geweben in unterschiedlichen Mengen nachgewiesen werden und zeigen unterschiedliche Bindungsverhalten [15]. Bisher bekannt ist die Bildung von BDNF in neuronalem Gewebe, Skelettmuskel und Leberge-

webe [16–18]. Dabei wurde nachgewiesen, dass die Serum-BDNF-Konzentration mit der BDNF-Konzentration in neuronalen Zellen korreliert [18, 19].

### 1.3.2 BDNF-Signalkaskade und zelluläre Wirkung

Neurotrophine binden an die Gruppe der *Tropomyosin-related Kinase*-Rezeptoren (*Trk*-Rezeptoren), einer Gruppe Tyrosinkinasen, zu denen *Trk-A*, *Trk-B* und *Trk-C* gehören. BDNF bindet mit höchster Affinität an den *Trk-B*-Rezeptor.[20] BDNF wird wie alle Neurotrophine als Proneurotrophin proBDNF mit einem Gewicht von 32kDa translatiert. Ein Teil des BDNF wird in den extrazellulären Raum sezerniert, um seine *Trk*-Aktivität zu entfalten [21]. Extrazellulär wird proBDNF durch die Protease Plasmin oder Matrix-Metallo-Proteasen (MMPs) zu dem 14kDa schweren reifen BDNF gespalten [22]. Intrazellulär verbleibendes proBDNF wird in Vesikeln durch Furin und die Proprotein-Konvertase gespalten [23].

Proneurotrophine weisen eine höhere Bindungsaffinität zum p75-Neurotrophin-Rezeptor (p75NTR) auf, während reifes BDNF hauptsächlich an den *Trk-B*-Rezeptor bindet [24]. BDNF aktiviert die Inositoltriphosphat (IP3)-Signalkaskade und führt darüber zu einer Erhöhung von intrazellulärem Kalzium. Indirekt kann dadurch der MAP-Kinase-Signalweg und die IP3-Kinase aktiviert werden [20]. Über diesen Signalweg kann BDNF die Apoptose eines Neurons unterdrücken und proliferierend wirken. ProBDNF hingegen bindet mit hoher Affinität an den p75Neurotrophinrezeptor- und Sortilinrezeptorkomplex. Diese Bindung induziert Apoptose [25]. Ebenfalls kann p75NTR-Bindung die *Trk*-Wirkung durch Aktivierung von NF-kB verstärken und damit antiapoptotisch wirken. Diese gegensätzlichen Wirkungsmöglichkeiten stellen die Grundlage für Entwicklung und Weiterentwicklung von neuronalen Netzen dar.

### 1.3.3 Rolle des BDNF bei Lernvorgängen

Es wurde nachgewiesen, dass BDNF eine Rolle bei der Bildung des episodischen Gedächtnisses spielt, einem Prozess der vor allem im Hippokampus und dem mesialen Temporalappen durch die Bildung von sogenannten *Long-Term-Potenzierungen (LTPs)* statt-

findet. Im Tierexperiment löst exogen eingebrachtes BDNF die Bildung von *LTPs* in hippokampalen Synapsen durch tetanische Stimulierung aus, ohne BDNF entstehen in den Synapsen dagegen lediglich *Short-Term-Potenzierungen (STPs)*, die nicht zur Gedächtnisbildung beitragen [26, 27]. Ebenfalls wurde gezeigt, dass BDNF Einfluss auf die Anzahl von synaptischen Vesikeln, Synaptobrevin und Synaptophysin in CA1-Synapsen des Hippokampus nimmt [28]. BDNF soll so zur neuronalen Plastizität beitragen indem es die Bildung, Morphologie und Aktivität von Synapsen regelt [29].

### 1.3.4 Einflussfaktoren auf die Serum-BDNF-Konzentration

Studien zeigen, dass die Serum-BDNF-Konzentration mehreren Einflussfaktoren unterliegt. Beschrieben wurden präanalytische Einflussfaktoren wie Probengewinnung (Blutentnahmen zu einem späteren Tageszeitpunkt verringert die Serum-BDNF-Konzentration [30]) oder Probenlagerung (längere Lagerung verringert die Serum-BDNF-Konzentration [30]) und soziodemografische Patienteneigenschaften wie Gewicht, Alter, Geschlecht oder Wohnort [30, 31]. Der später diskutierte Val66Met-Polymorphismus nimmt ebenfalls Einfluss auf die Höhe der Serum-BDNF-Konzentration: Der Met/Met-Genotyp dieses *single nucleotide polymorphism (SNP)* soll deutlich geringere Serum-BDNF-Konzentrationen aufweisen als der Val/Val-Genotyp [32]. Thrombozyten dienen als Speicher für humorales BDNF, auch wurde in einer Studie eine Korrelation zwischen Thrombozytenzahlen und der Serum-BDNF-Konzentration nachgewiesen [33]. Zuletzt üben eine Vielzahl von Medikamenten unterschiedlich starken Einfluss auf die Serum-BDNF-Konzentration aus, insbesondere sind Antidepressiva hervorzuheben [34–39].

## 1.4 Der Val66Met-Polymorphismus

Der Val66Met-Polymorphismus, auch als Rs6265 oder G196A bezeichnet, ist ein *Single Nucleotide Polymorphism (SNP)* des *BDNF*-Gens. Er entsteht durch den Austausch der Aminosäure Valin (Val) im 66. Codon durch Methionin (Met), was einer *Missense*-Mutation entspricht. Dies entsteht durch den Austausch der Nukleinbase Cytosin durch die Nukleinbase Thymin im Sinne einer Punktmutation. Das Met-Allel ist nicht

global gleichverteilt: die Häufigkeit reicht von null Prozent in afrikanischen Völkern bis hin zu 72% in asiatischen Völkern. Die Häufigkeit des Met-Allels in kaukasischen Bevölkerungsgruppen liegt bei ungefähr 20% [40, 41].

Der Val66Met-Polymorphismus wurde 2003 das erste Mal als funktionelle Variante beschrieben [42]. Er liegt im 5'-Pro-Bereich des *BDNF*-Gens, die Struktur des reifen BDNF wird durch ihn somit nicht beeinflusst. Jedoch liegt er im Bereich von Bindungsdomänen für Proteine, die die Sortierung von *BDNF*-Transkripten für ihre Bestimmungsorte innerhalb der Zelle beeinflussen [43]. Wie bereits erwähnt, gibt es mehrere *BDNF*-Transkriptvarianten, die für unterschiedliche Lokalisationen in Zellen als auch in Geweben bestimmt sind. Daher liegt es nahe, zu untersuchen, ob eine Veränderung der Translokation bei Met-BDNF im Vergleich zu Val-BDNF innerhalb von Neuronen entritt. Im Rattenmodell wurde so festgestellt, dass der Val66Met-Polymorphismus ein Signal, welches *BDNF-mRNA* für die Translokation in den Bereich der Dendriten kodiert, unterbricht [44]. Ebenso wurde nachgewiesen, dass der Austausch von Valin mit Methionin die aktivitätsabhängige Sekretion von BDNF in hippocampalen Synapsen bei Lernvorgängen erniedrigt, was mit einer geringeren episodischen Gedächtnisleistung korreliert: Met/Met-Allelträger haben ein schlechteres episodisches Gedächtnis als Met/Val-Allelträger und Val/Val-Allelträger [42]. Der Val66Met-Polymorphismus korreliert zudem nachweislich mit der Höhe des nachweisbaren BDNF im Serum: Bei Val/Val-Allelträgern wurde weniger BDNF im Serum nachgewiesen als bei Val/Met-Allelträgern [45]. Dies kann darauf zurückgeführt werden, dass Met-Allelträger kompensatorisch mehr BDNF sezernieren um die Fehltranslokationen innerhalb der Zellen auszugleichen.

## 1.5 Der Einfluss von BDNF auf Posttraumatische Belastungsstörungen

Die Unfähigkeit, negative Emotionen angemessen regulieren zu können, spielt bei vielen psychiatrischen Erkrankungen, insbesondere den Angsterkrankungen und der PTBS, eine große Rolle. Speziell der Umgang mit unkontrollierbarer Angst und sich aufdrängenden, ungewollt wiederkehrenden Erinnerungen stellt bei der PTBS eine große Herausforderung an die Patienten dar. Umgekehrt repräsentiert die Fähigkeit, negative Emotionen und Erinnerungen auszulöschen, einen wichtigen Resilienzfaktor.

### 1.5.1 Einfluss von endogenem Serum-BDNF

Um die Zusammenhänge zwischen BDNF und PTBS näher zu verstehen, wurden in präklinischen Experimenten die Fähigkeit, bereits erlerntes Angstverhalten auszulöschen, untersucht. Peters et al. zeigten 2010, dass die Applikation von BDNF in den medialen präfrontalen Kortex von Mäusen zu temporärer Angstausschöpfung führt [46]. Heterozygote *BDNF*-Knockout-Mäuse zeichnen sich durch einen um 50% erniedrigten Spiegel an endogenem BDNF aus. Sie sind unfähig, kontextbezogenes Angstverhalten zu entwickeln, bei Gabe von rekombinantem BDNF hebt sich dieser Effekt jedoch wieder auf [47]. Da jüngere Mäuse aber von Natur aus höhere BDNF-Level besitzen, testeten Psotta et al. jüngere (zwei Monate) und ältere (sieben Monate) heterozygote *BDNF*-Knockout-Mäuse auf ihre Ausschöpfung von Angstverhalten und zeigten, dass die Jüngeren noch erlerntes Angstverhalten löschen konnten, die älteren Mäuse jedoch nicht mehr [48].

Die Studien zeichnen ein interessantes Bild: BDNF als Wachstums- und Differenzierungsfaktor für neuronale Synapsen ist für die Bildung neuer Gedächtnisinhalte sowie das Überschreiben alter durch neue Gedächtnisinhalte relevant. Individuen mit niedrigen endogenen BDNF-Spiegeln entwickeln so nur schwer neues kontextbezogenes Angstverhalten, verlieren aber auch schwerer einmal antrainiertes Angstverhalten.

### 1.5.2 Einfluss des Val66Met-Polymorphismus

In den letzten Jahren mehren sich die Studien, die zeigen dass der Val66Met-Polymorphismus Einfluss auf die im *State-Trait*-Angstinventar (*STAI*) abgeprüfte *Trait*-Angst hat [49]. So zeigt eine fMRT-Studie, dass die Angstreaktion von Met-Allelträgerinnen stärker ist als die von Val-Allelträgerinnen [50]. Zudem wurden Zusammenhänge zwischen dem Val66Met-Polymorphismus und *Anxiety traits* im NEO-Fünf-Faktoren-Inventar (NEO-FFI) nachgewiesen [51]. Im Mausmodell konnte nachgewiesen werden, dass Met-Allel-Träger mehr Angstverhalten zeigen als Val-Allel-Träger, zudem konnte dieses Angstverhalten nicht durch die Gabe von Fluoxetin unterbrochen werden [52]. In einer anderen Studie zeichnen sich homozygote Met-Allelträger-Mäuse durch geringere Fähigkeit, erlerntes Angstverhalten auszulöschen, aus [53]. Diese Studienergebnisse lassen sich auch auf Menschen übertragen: Menschliche Met-Allelträger benötigen länger um erlerntes

Angstverhalten auszulöschen [53]. In Bildgebungsstudien zeigen Met-Allelträger eine verstärkte Aktivität in Strukturen, die Angst vermitteln, wie der Amygdala. Diesen Ergebnissen zufolge weisen Met-Allelträger mehr Angstverhalten auf, welches sich schwerer auslöschen lässt als jenes der Val-Allelträger.

### **1.5.3 Studienlage zu PTBS und Val66Met-Polymorphismus**

Zwar gibt es Studien, die keinen statistischen Zusammenhang zwischen Met-Allelträgern und einem höheren Risiko eine PTBS zu entwickeln, zeigen [54], jedoch kann dies sowohl auf die geringen Probandenzahlen als auch auf die unterschiedliche Verteilung des Met-Allels innerhalb der Populationen zurückgeführt werden [40, 41]. Eine größere Studie des US-Militärs zeigte eine Verdreifachung an homozygoten Allelträgern und eine Verdopplung der Met-Allelfrequenz in der Gruppe an mutmaßlichen PTBS-Erkrankten im Vergleich zur gesunden Gruppe [55].

Eine weitere für diese Arbeit sehr interessante Studie untersucht den Effekt von stationärer Traumapsychotherapie bei PTBS-Patienten in Verbindung mit ihrem Genotyp [56]. Die Studie zeigt, dass homozygote Met-Allelträger deutlich weniger von Traumatherapie profitieren. Jedoch muss dieses Ergebnis mit Vorsicht genossen werden, da auch hier geringe Probandenzahlen und komorbide Störungen das Ergebnis beeinflussen können.



## **1.6 Untersuchung zu physiologischen, testpsychologischen und epigenetischen Parametern bei Soldaten der Bundeswehr mit einsatz- und nicht-einsatzbedingten psychischen Belastungen und Erkrankungen (PTE-Studie)**

### **1.6.1 Beschreibung der PTE-Studie**

Die Untersuchung zu physiologischen, testpsychologischen und epigenetischen Parametern bei Soldaten der Bundeswehr mit einsatz- und nicht-einsatzbedingten psychischen Belastungen und Erkrankungen (PTE-Studie) umfasst die Bestimmung psychologischer, epigenetischer und physiologischer Parameter in Korrelation zum Verlauf der PTBS-Erkrankung bei 135 Probanden. Dafür wurden fünf Probandengruppen generiert:

**Gruppe As** Soldaten mit einsatzbedingter PTBS in stationärer Behandlung

**Gruppe Aw** Soldaten mit einsatzbedingter PTBS ohne stationäre Behandlung

**Gruppe B** Soldaten mit Einsatzerfahrung

**Gruppe C** Soldaten mit hoher beruflich bedingter Stressbelastung

**Gruppe D** Soldaten mit durchschnittlicher beruflich bedingter Stressbelastung

Die PTE-Studie gliedert sich in eine Querschnitt- sowie eine Längsschnittstudie. Bestimmte physiologische und psychometrische Parameter wurden für die Längsschnittstudie an bis zu drei Zeitpunkten gemessen um das Änderungsverhalten der Parameter im Verlauf der Erkrankung bzw. Therapie zu untersuchen. Alle Probanden wurden zum ersten Messzeitpunkt gemessen. Die Gruppen As und Aw wurden zusätzlich im Verlauf bis zu zweimal zusätzlich gemessen, um zeitliche Veränderungen der gemessenen Parameter darstellen zu können.

Bei allen Probanden wurden demografische Größen wie Alter, Anzahl und Dauer der bisherigen Einsätze erhoben. Zudem wurden die Symptombelastungs-Scores *Brief Symptom inventory (BSI-GSI)* und *Posttraumatic Stress Diagnostic Scale (PDS)* als Parameter für die Traumabelastung erhoben, sowie ein „Diagnostisches Kurz-Interview bei psychischen Störungen“ (Mini-DIPS) durchgeführt.

Als hypothetische physiologische Stressmarker wurden unter anderem folgende Parameter gemessen: Haarcortisol, BDNF, BDNF-Genotyp, Omega-3-Fettsäure-Index, Parameter der Herzfrequenzvariabilität, Interleukine, TNF- $\alpha$  sowie bestimmte Epigenetikmethylierungen.

Als psychometrische Stressmarker wurden soziale Unterstützung durch Kameraden (durch einen sogenannten „Basisfragebogen“), soziale Stressfaktoren (durch das „Trierer Inventar zum chronischen Stress“ (TICS)), Hinweise auf Persönlichkeitsstörungen (durch relativierte Anzahl der Ja-Antworten und Gesamt-Ja-Antworten im Strukturierten klinischen Interview DSM-IV (SKID)), positive und negative Stressverarbeitungsstrategien (durch Stressverarbeitungsfragebogen-78 (SVF-78)) und die *Big Five* (durch NEO-Fünf-Faktoren-Inventar (NEO-FFI)) untersucht.

## 1.6.2 Zielsetzung der PTE-Studie

Erst in den letzten Jahrzehnten ist die PTBS als psychiatrisches Krankheitsbild ausgelöst durch militärische Auslandseinsätze in den Fokus der Öffentlichkeit gerückt. Die Forschung zu Pathogenese, Risiko- und Resilienzfaktoren sowie Biomarkern steckt dagegen noch in den Kinderschuhen [57]. Durch den Wandel der Bundeswehr von der Heimatfrontarmee aus Wehrpflichtigen zum Berufsheer, welches „außen- und sicherheitspolitische Positionen nachhaltig und glaubwürdig vertreten und einlösen“ [58] soll, werden Traumafolgestörungen wie die einsatzbedingte PTBS in Zukunft eine immer größere Rolle in der psychiatrisch-wehrmedizinischen Versorgung der Soldaten spielen.

Die PTE-Studie soll als erste deutsche explorative Pilotstudie die Zusammenhänge zwischen Kriegstraumata und Traumafolgeerkrankungen näher untersuchen. Insbesondere zwei bestimmte Fragestellungen sollen genauer betrachtet werden:

**Objektive diagnostische Parameter** Gibt es objektive physiologische, testpsychologische oder epigenetische Parameter, mithilfe derer eine PTBS diagnostiziert werden kann?

**Objektive Verlaufparameter** Gibt es ferner objektive physiologische, testpsychologische oder epigenetische Parameter, mithilfe derer der Verlauf einer PTBS-Erkrankung objektiviert werden kann?

Um diese Fragestellungen zu beantworten, werden dafür im Rahmen dieser Arbeit der Val66Met-Polymorphismus des *BDNF*-Gens sowie die Serum-BDNF-Konzentration der Probanden an bis zu drei Messzeitpunkten untersucht.

# 2 Materialien und Methoden

## 2.1 Studienaufbau

### 2.1.1 Probandenauswahl

Für die PTE-Studie wurden 135 männliche militärische Probanden mit unterschiedlicher dienstlicher Vorbelastung rekrutiert. Während der Studie brach ein Studienteilnehmer ab, sodass letztendlich 134 Probanden in die Auswertung eingehen konnten. Jedoch konnten nicht alle Daten für alle 134 Probanden erfasst werden, weshalb teilweise die Fallzahlen geringer sind als die Gesamtzahl von 134 Probanden.

Die Probanden wiesen folgende Vorbelastungen auf: PTBS-Erkrankte, psychisch gesunde Soldaten mit Einsatzerfahrung und Soldaten mit durchschnittlicher sowie erhöhter dienstlicher Belastung im Inlandsdienst. Als Probanden mit durchschnittlicher dienstlicher Belastung im Inlandsdienst wurden beispielsweise Soldaten im Stabsdienst des Bundeswehrkrankenhauses Berlin untersucht. Als Probanden mit erhöhter dienstlicher Belastung wurden hingegen unter anderem soldatische Mitarbeiter des Rettungsdienstes rekrutiert. Für die Längsschnittstudie wurden Probanden an bis zu zwei zusätzlichen Zeitpunkten untersucht, hierfür wurden die an PTBS erkrankten Probanden randomisiert und 34 Probanden ausgewählt. Die eine stationäre Therapie in Anspruch nehmende Probandengruppe As erhielt eine vier- bis achtwöchige stationäre Traumatherapie mit zwei- bis dreimal wöchentlichen Einzelgesprächen unter Anwendung der *Eye Movement Desensitization and Reprocessing*-Traumatherapie (*EMDR*) nach Francine Shapiro durch ausgebildete Traumatherapeuten, eine tägliche ressourcenorientierte Gruppentherapie für traumatisierte Soldaten sowie traumabezogene Ergotherapie, Entspannungs-, Bewegungs-, Aroma- und Akupunkturtherapie [59]. Die Probandengruppe Aw erhielt keine stationäre Therapie und verblieb in der Häuslichkeit.

Es wurden nur Berufssoldaten oder Soldaten auf Zeit mit unterschriebener Einverständnis-

und Datenschutzerklärung in die Studie eingeschlossen. Als Ausschlusskriterien galten akute somatische Erkrankungen in allen Gruppen sowie floride psychische Erkrankungen mit Ausnahme der untersuchten PTBS.

### 2.1.2 Gruppeneinteilungen in der Querschnittstudie

Entsprechend der Vorbelastung wurden die Probanden in fünf Probandengruppen eingeteilt (siehe Tabelle 2.1). Die Gruppen C und D wurden zuerst gemeinsam rekrutiert und dann anhand des Belastungsfragebogens „Trierer Inventar zum chronischen Stress“ (TICS) den jeweiligen Gruppen zugeordnet. Insgesamt konnten nur 126 Probanden eindeutig einer Gruppe zugeordnet werden. Jeder Proband musste zum ersten Messzeitpunkt (bei Aufnahme in die Studie) den TICS-Fragebogen beantworten.

Tabelle 2.1: Einteilung der Probanden in fünf Probandengruppen anhand der Vorbelastung

Gruppe As	n=19	PTBS-Erkrankte in stationärer Behandlung
Gruppe Aw	n=18	PTBS-Erkrankte ohne Behandlung, auf Warteliste
Gruppe B	n=32	Soldaten mit Einsatzerfahrung
Gruppe C	n=24	Soldaten mit erhöhter dienstlicher Belastung
Gruppe D	n=33	Soldaten mit normaler dienstlicher Belastung

### 2.1.3 Gruppeneinteilung in der Längsschnittstudie

Für den Längsschnittstudienteil der PTE-Studie wurden 34 Probanden aus der Querschnittstudie zu zusätzlichen Zeitpunkten untersucht: 16 Probanden wurden vor und nach einer stationären Therapie (Gruppe As) untersucht. Weitere 18 Probanden, die keine stationäre Therapie erhielten (Gruppe Aw (Warteliste)) wurden vor und nach einem vergleichbaren Zeitraum (circa ein Monat) untersucht. Zusätzlich wurden 15 Probanden der Gruppe As zu einem dritten Messzeitpunkt (circa drei Monate nach dem zweiten Messzeitpunkt) untersucht.

Die Gruppe As wurde demnach vor Beginn und nach Ende der Therapie sowie nochmals drei Monate nach Ende der Therapie untersucht. Ein Proband der Gruppe As konnte

Tabelle 2.2: Übersicht über die Anzahl der Messzeitpunkte bei den Probandengruppen As und Aw

Gruppe As	n=16	PTBS-Erkrankte in stationärer Behandlung	Drei Messzeitpunkte
Gruppe Aw	n=18	PTBS-Erkrankte ohne Behandlung (Warteliste)	Zwei Messzeitpunkte

aus organisatorischen Gründen nur bei den ersten beiden Untersuchungszeitpunkten untersucht werden. Die Gruppe Aw wurde zu Beginn der Aufnahme in die Studie und nach einem einer Therapie vergleichbaren Zeitraum (circa ein Monat) erneut untersucht.

#### 2.1.4 Erhobene Parameter und Fragestellungen in Querschnitt- und Längsschnittstudie

Für diese Arbeit wurde bei jedem Probanden je einmalig der *BDNF*-Genotyp sowie Serum-*BDNF*-Konzentrationen je nach Probandengruppe an bis zu drei Messzeitpunkten bestimmt. Des Weiteren wurden demografische Merkmale (Alter, Anzahl und Dauer der Einsätze) erhoben und die Probanden mussten mehrere Fragebogen beantworten (*BSI-GSI*, *PDS*, *Mini-DIPS*). Je nach Studienteil sollten durch die Auswertung und der Vergleich der Datensätze unterschiedliche Zusammenhänge untersucht werden.

Im Querschnittstudienteil soll untersucht werden, ob die Serum-*BDNF*-Konzentration oder der *BDNF*-Genotyp sich als Prädiktor für die Gruppenzugehörigkeit eignet und ob Probanden mit höheren Serum-*BDNF*-Konzentrationen oder einem bestimmten *BDNF*-Genotyp eine höhere psychische Belastung aufweisen. Zudem werden die *BDNF*-Genotypen mit den Serum-*BDNF*-Konzentrationen des ersten Messzeitpunkts verglichen, um zu überprüfen ob hier ein messbarer Zusammenhang besteht.

Folgende Fragen soll der durch die Querschnittstudie demnach beantworten:

1. Gibt es aussagekräftige Unterschiede in der Höhe der Serum-*BDNF*-Konzentrationen oder dem *BDNF*-Genotyp zwischen den Probandengruppen?
2. Gibt es aussagekräftige Unterschiede in der Höhe der Serum-*BDNF*-Konzentrationen

oder dem *BDNF*-Genotyp bezogen auf die Symptombelastung, gemessen in *BSI-GSI* und PDS-gesamt?

3. Gibt es aussagekräftige Unterschiede zwischen den *BDNF*-Genotypen bezüglich der Höhe der Serum-BDNF-Konzentrationen zum ersten Messzeitpunkt?

Durch die Längsschnittstudie soll untersucht werden, ob die Serum-BDNF-Konzentration als Parameter zur Kontrolle des Therapieerfolgs geeignet ist. Dafür werden die Änderungen der Serum-BDNF-Konzentrationen über die Messzeitpunkte miteinander in Beziehung gesetzt und mit der Änderung der Symptombelastung, gemessen in *BSI-GSI* und PDS-gesamt, korreliert.

Folgende Fragen soll die Längsschnittstudie demnach beantworten:

1. Ändert sich die mittlere Serum-BDNF-Konzentration über die Messzeitpunkte hinweg?
2. Korreliert die Veränderung der Serum-BDNF-Konzentration mit der Änderung der Symptombelastung, gemessen im *GSI* und PDS?

Die Quer- als auch die Längsschnittstudie wurden als explorative Studien geplant. Die erhobenen Parameter wurden nach Mustern durchsucht, die in der Zukunft in unabhängigen weiteren Konfirmationsstudien untersucht werden sollen.

## 2.2 Kurzbeschreibung der verwendeten Fragebögen

### 2.2.1 *Brief Symptom Inventory (BSI)*

Der Fragebogen *BSI* stellt eine verkürzte Form des Fragebogens „Symptom-Checkliste“ (*SCL-90-R*) dar [60]. Er wurde im Jahr 2000 aus dem Englischen erstmals in die deutsche Sprache übersetzt [61]. Er umfasst 53 *Items* (im Vergleich zu 90 *Items* beim *SCL-90-R*), die vom Patienten selbst anhand einer fünfstufigen Skala zu bewerten sind. Gefragt wird

ausschließlich nach Symptomen der vergangenen sieben Tage, weshalb dieser Test gut die aktuelle Symptombelastung abbildet. Insbesondere werden neun Symptomdimensionen abgefragt und drei spezielle Messwerte berechnet, einer davon ist der in dieser Arbeit in die Statistik eingehende *Global Severity Index (GSI)* [61].

### **2.2.2 Die Posttraumatische Diagnoseskala (PDS)**

Die „Posttraumatische Diagnoseskala“ (PDS) ist ein Selbstanwendungsfragebogen, der 1996 aus dem Englischen (Originaltitel: *Posttraumatic stress diagnostic scale*) in die deutsche Sprache übersetzt wurde [62]. Abgefragt werden traumatische Erfahrungen und PTBS-Symptome orientierend an DSM-IV [63]. In dieser Arbeit wird er als Maß für traumatische Erfahrungen und PTBS-relevante Symptome verwendet, dies bedeutet: Je höher der PDS-Wert, desto wahrscheinlicher ist das Vorliegen einer PTBS. Um Schwankungen in der Schwere der Symptomatik auszudrücken, wird hier der relative Wert ohne Verwendung eines *Cutoff*-Werts (wie etwa beim Mini-DIPS) angegeben.

### **2.2.3 Diagnostisches Kurzinterview bei psychischen Störungen (Mini-DIPS)**

Der Mini-DIPS-Fragebogen stellt einen verkürzten Interviewleitfaden zur nosologischen Unterteilung von psychiatrischen Störungen dar. Kürzer als der ursprüngliche Fragebogen „Diagnostisches Interview bei psychischen Störungen“ (DIPS) soll er im klinischen Alltag, bei dem der Diagnostiker unter Zeitdruck steht, zu einer schnelleren diagnostischen Einschätzung führen. Der Fragebogen ist aus vier Teilen aufgebaut: Einem Übersichtsteil mit der Möglichkeit einer offenen Problembeschreibung, einem speziellen Teil der 17 Störungen erfasst, einem Psychoscreening und einer Kurzanamnese [64].

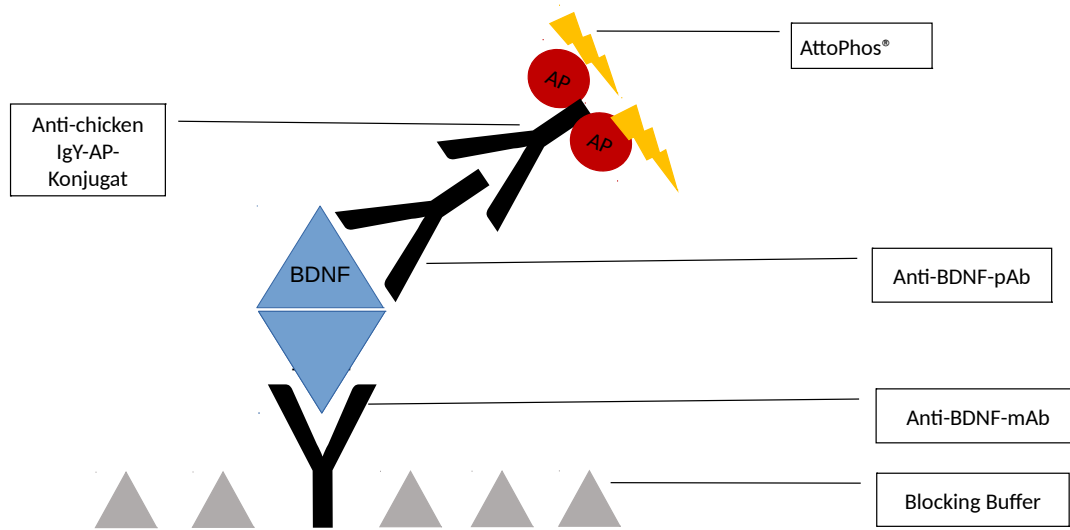


## 2.3 *Enzyme-linked-immuno-sorbent-assay (ELISA)* zur Bestimmung der Serum-BDNF-Konzentration

### 2.3.1 Prinzip des *ELISA*

Die *ELISA*-Methode ist eine hochempfindliche quantitative Nachweismethode von kleinsten Proteinmengen und wird seit den 1960er Jahren angewandt [65]. Für diese Arbeit wurde ein nach Hellweg und Mitarbeitern modifizierter *ELISA* der Firma *Promega* GmbH, Mannheim, zur Messung der Serum-BDNF-Konzentrationen von EDTA-Serum-Blutproben der Probanden an bis zu drei Zeitpunkten durchgeführt. Es kommt ein sogenanntes *Sandwich-ELISA*-Verfahren zur Anwendung, dies bedeutet, dass das BDNF-Protein von zwei monoklonalen Antikörpern gebunden wird. Dieser Immunassay gehört zu den indirekten *enzyme-linked immunosorbent assays (ELISA)* und basiert auf einer enzymatischen Farbreaktion. Im ersten *Coating*-Schritt wird an eine feste Phase (Mikrotiterplatte) der Anti-BDNF-mAb-Antikörper im Überschuss als Bindungsantikörper gebunden.

Anschließend werden mit *Block and Sample*-Puffer, der unspezifische Proteinfragmente enthält, die frei gebliebenen Stellen mit unspezifischen Proteinen auf der festen Phase (Mikrotiterplatte) aufgefüllt (*Blocking*-Schritt). Nach diesem Schritt werden die Proben, der Standard sowie Blank-Proben zugegeben. Als zweiter Antikörper wird anti-BDNF-pAb-Antikörper verwendet, als dritter Antikörper wird anti-*Chicken*-IgY-AP-Konjugat verwendet. Dieser Antikörper ist mit dem Enzym Alkalische Phosphatase kovalent gebunden, welche die Farbreaktion katalysiert und als Nachweisantikörper dient. Aufgrund der doppelten Antikörperbindung von anti-BDNF-pAb-Antikörper und anti-*Chicken*-IgY-AP-Konjugat kommt es zu einer Signalverstärkung, welches den Nachweis erleichtert. Durch Umsatz des Enzymsubstrates (*AttoPhos*) zu anorganischem Phosphat und Hydroxybenzothiazol im BDNF-Substratpuffer kommt es zu einer Farbänderung, welche mittels Fluorimetrie quantifiziert werden kann.



Mareike Eisele-Breitenreiter, 2016.

Abbildung 2.1: Schematische Darstellung des in dieser Arbeit verwendeten **ELISA**. Auf einer festen Phase werden in aufeinanderfolgenden Schritten Anti-BDNF-mAb-Antikörper, BDNF, Anti-BDNF-pAb-Antikörper und zuletzt *Chicken-IgY-AP-Konjugat*-Antikörper inkubiert. Der *Chicken-IgY-AP-Konjugat*-Antikörper ist mit dem Enzym Alkalische Phosphatase konjugiert, welche das Substrat *AttoPhos* zu anorganischem Phosphat und Hydroxybenzothiazol umsetzt. Der durch diese chemische Reaktion entstandene Farbumschlag kann mittels Fluorimetrie gemessen werden.

## 2.3.2 Geräte und Chemikalien

### 2.3.2.1 Geräte

Tabelle 2.3: Auflistung der Geräte, die bei der Bestimmung der Serum-BDNF-Konzentration verwendet wurden.

Bezeichnung	Hersteller
<i>Fluoroskan II ELISA</i> -Platten-Leser	<i>Labsystems, Ramsay, USA</i>
<i>Microfluor II Black</i> -Mikrotiterplatten (96-Well-Platten)	<i>ThermoFisher Scientific</i> Deutschland, Hennigsdorf
Autoklavierte 1,5 ml Eppendorfggefäße	Eppendorf AG, Hamburg
Falcon-Reaktionsgefäße 50 ml	<i>ThermoFisher Scientific</i> Deutschland, Hennigsdorf

### 2.3.2.2 Reagenzien und Lösungen

Tabelle 2.4: Auflistung der Reagenzien und Lösungen, die bei der Bestimmung der Serum-BDNF-Konzentration verwendet wurden.

Bezeichnung	Hersteller
Anti-BDNF-mAb	<i>Promega GmbH, Mannheim</i>
Anti-BDNF-pAb	<i>Promega GmbH, Mannheim</i>
anti-chicken-IgY, AP conjugate	Abcam, Milton, England
<i>Coating Buffer</i>	<i>Promega GmbH, Mannheim</i>
<i>Block &amp; Sample Buffer</i>	<i>Promega GmbH, Mannheim</i>
BDNF-Substratpuffer	15,6 g/l NaHPOOH, 1 mM MgCl, pH=8,7
<i>AttoPhos-Workingsolution</i>	Roche, Mannheim
Human-BDNF-Standard $c=1 \frac{\mu\text{g}}{\text{ml}}$	<i>Alomone Labs, Jerusalem, Israel</i>
TBST-Puffer	50 mM Tris, 150 mM NaCl 0.05% Tween 20, mittels HCl Einstellung auf pH=7,6
Stoppuffer	11,26 g/l Glycin (M = 75,07 g/mol; 0,15 M, pH=10,5)

### 2.3.3 Serum-BDNF-Konzentrationsbestimmung

Die Serumblutproben wurden nach Abnahme zentrifugiert, das Serum wurde in ein Eppendorfgefäß übertragen (dabei wurde darauf geachtet, nicht den *Buffy coat* (Leukozytenfilm) zu übertragen) und anschließend bis zur weiteren Verarbeitung bei  $-80^{\circ}\text{C}$  gelagert. Die Serum-BDNF-Konzentration wurde aus aufgetauten Serumproben mittels eines dreitägigen antikörperbasierten Nachweisverfahrens (*ELISA*) der Firma *Promega* GmbH, Mannheim, bestimmt, dessen Protokoll durch Hellweg und Mitarbeiter für die Fluorometrie optimiert wurde und mehrfach vorbeschrieben ist [33, 66].

Schwarze Mikrotiterplatten „*Microfluor 2 Black*“ von *ThermoFisher Scientific* wurden dafür mit 100  $\mu\text{l}$  Anti-BDNF-m-Antikörper (1:1000) in *Coating Buffer* der Firma *Promega* über Nacht bei  $4^{\circ}\text{C}$  inkubiert. Anschließend wurde einmal mit 300  $\mu\text{l}$  TBST-Puffer gewaschen, dann mit 200  $\mu\text{l}$  *Blocking Buffer* (*Promega*) bei Raumtemperatur für eine Stunde inkubiert. Erneutes Auftragen von 1:200-verdünnte Proben, einer Standardreihe (1:20, 1:40, 1:80, 1:160, 1:320, 1:640, 1:1280, Blank) sowie einer horizontal die Mikrotiterplatte überspannenden Standardreihe mit  $50 \frac{\text{pg}}{\text{ml}}$  BDNF, anhand derer in der Auswertung rechnerisch durch die fluorimetrische Messung entstandene Abweichungen ausgeglichen wurden.

Standardreihe und Standard wurden mit Human-BDNF-Standard von *Alomone* hergestellt. Als Blankwert wurde *Block & Sample Buffer* aufgetragen. Jeder Standardreihenwert wurde doppelt, alle Proben wurden dreifach bestimmt. Alle Verdünnungen wurden mit *Block & Sample Buffer* hergestellt. Es wurden je 100  $\mu\text{l}$  aufgetragen. Die Platte wurde für zwei Stunden bei Raumtemperatur im Dunkeln inkubiert, anschließend fünffach mit 300  $\mu\text{l}$  TBST-Puffer gewaschen. Anschließend wieder Auftragen von 100  $\mu\text{l}$  anti-BDNF-p-Antikörper (1:500, verdünnt mit *Block & Sample Buffer*), wieder zwei Stunden Inkubation bei Raumtemperatur im Dunkeln, erneutes fünffaches Waschen mit 300  $\mu\text{l}$  TBST-Puffer. Auftrag von 100  $\mu\text{l}$  *anti-chicken IgY-AP Conjugate*-Antikörpers (1:10.000, verdünnt mit *Block & Sample Buffer*). Inkubation bei Raumtemperatur im Dunkeln für 90 Minuten. Fünffaches Waschen mit 300  $\mu\text{l}$  TBST-Puffer. Im Anschluss wurde zweifach 150  $\mu\text{l}$  BDNF-Substratpuffer für je zehn Minuten inkubiert, nach zweiter Inkubation erfolgte die Zugabe von 50  $\mu\text{l}$  *AttoPhos Workingsolution* mit anschließender Inkubation der mit Folie verschlossenen Platten über Nacht bei Raumtemperatur im Dunkeln.

Als letzter Schritt erfolgte am Folgetag die Zugabe von 200 µl Stopppuffer sowie der Fluoreszenzmessung mittels Fluoroskan II bei 485 nm Exzitation und 538 nm Emission. Aus den relativen Werten der Fluoreszenzmessung wurde mittels Standardreihe und Standard eine absolute Serum-BDNF-Konzentration in  $\frac{\text{pg}}{\text{ml}}$  berechnet.

## **2.4 DNA-Extraktion, Polymerasekettenreaktion (PCR) und Agarose-Gelelektrophorese zur Bestimmung des Val66Met-Polymorphismus**

### **2.4.1 Prinzip der DNA-Extraktion, Polymerasekettenreaktion und Agarose-Gelelektrophorese**

#### **2.4.1.1 Prinzip der DNA-Extraktion**

Die Extraktion von Desoxyribonukleinsäure (DNS, engl. *DNA*) aus Zellen des Blutes wird durch unterschiedliche Eigenschaften der *DNA* erschwert: Einerseits ist die *DNA* aufgrund des Desoxyribosephosphatrückgrats negativ geladen und deshalb nicht in sauren oder wässrigen Lösungen löslich, zudem verfügt sie über eine relativ hohe molare Masse. Andererseits muss bei der Extraktion die *DNA* von *RNA* und anderen Proteinen des Zellplasmas getrennt werden.

Das hier angewandte Protokoll entspricht einer nach Hellweg und Mitarbeitern modifizierten Zwei-Phasen-Extraktion mittels Chloroform mit anschließender Isopropanolfällung. Zu Beginn muss die *DNA* zugänglich gemacht werden, weshalb die Proben mit einem Detergens, welches Membranproteine aus biologischen Membranen löst, versetzt werden. Dies lysiert die äußere Zellmembranen sowie die Zellkernhülle. Die lipophilen Anteile der Zellmembranen werden dabei vom Detergens in Lösung gebracht. Anschließend wird zur Entfernung von schweren Proteinen aus der Lösung abzentrifugiert. Dieser Schritt muss zur Aufreinigung mehrfach durchgeführt werden bis der Überstand über dem Pellet nach Zentrifugation klar bleibt, andernfalls droht eine zu starke Kontamination der *DNA* im Pellet. Die bisher in wässriger Lösung nicht gelöste *DNA* wird nun in Chloroform in

Lösung gebracht. Chloroform ist ein chlorierter Kohlenstoff und dient als organisches Lösungsmittel, in dem *DNA* gut löslich ist. Als letzter Schritt wird die *DNA* aus dem Chloroform mittels Isopropanol ausgefällt. Durch diesen Schritt entsteht ein weißes Pellet, bestehend lediglich aus *DNA*, welches getrocknet wieder in wässrige Lösung zur weiteren Verwendung suspendiert wird.

#### **2.4.1.2 Prinzip der Polymerasekettenreaktion *PCR***

Die Polymerasekettenreaktion ist eine 1983 von Kary B. Mullis entwickelte Methode zur exponentiellen Vervielfältigung eines spezifischen, kurzen Genabschnitts [67]. Sie beruht auf der Temperaturreistenz des *Thermophilus aquaticus*, eines Bakteriums welches unter anderem in heißen Quellen gefunden werden kann und Temperaturen bis zum Siedepunkt überlebt. Kernstück dieser Methode ist ein Temperaturzyklus, der die einzelnen Syntheseschritte der *DNA*-Replikation durch die *DNA*-Polymerase des Bakteriums einleitet. Für die Replikation der *DNA*-Abschnitte werden zudem Desoxynukleosidtriphosphate (dNTPs) als Ausgangsmaterial für die *DNA*-Fragmente und Primer benötigt. Primer sind Oligonukleotide die als Startpunkt für *DNA*-Polymerasen dienen [68].

Im ersten Schritt (94 °C) werden die *DNA*-Doppelstränge in Einzelstränge denaturiert. Im zweiten Schritt (61 °C) binden die Primer an die *DNA*-Abschnitte, welche repliziert werden sollen. Im dritten Schritt (72 °C) synthetisiert die *DNA*-Polymerase des Bakteriums Doppelstränge. Dieser Zyklus läuft mehrmals ab, in der *PCR* dieser Arbeit beispielsweise 38-fach, sodass die entstandene Anzahl an *DNA*-Abschnitten sich im Vergleich zur Ausgangsmenge um den Faktor 38 potenziert [68].

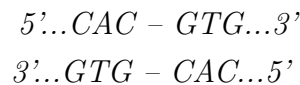
#### **2.4.1.3 Prinzip der Agarose-Gelelektrophorese**

Die Agarosegelelektrophorese stellt eine biologische Methode zur Auftrennung von *DNA*- oder *RNA*-Mengen ihrer Länge nach dar. Die Methode beruht auf der negativen elektrischen Ladung der Nukleinsäuren. Das Polysaccharid Agarose wird dabei als Matrix verwendet. In sog. Taschen (Aussparungen im Agarosegel) werden Nukleinsäureproben pipettiert, dann wird eine elektrische Spannung über das Gel angelegt, wobei der positive Pol auf der Gegenseite des Agarosegels angelegt wird, sodass die Nukleinsäuren eine

längere Strecke durch das Gel wandern müssen. Die Matrix der Agarose bildet durch ihre molekularen Eigenschaften ein Hindernis, das vor allem grosse Moleküle am Wandern hindert. So werden die Nukleinsäuren ihrer Länge nach auf dem Weg zum Pluspol aufgetrennt. Die kurzen Nukleinsäuren erreichen den Pluspol dabei schneller als die längeren Nukleinsäuren [68].

#### 2.4.1.4 Prinzip der Genotypenbestimmung anhand enzymatischer Restriktion

Durch einen enzymatischen Verdau kurz geschnittene *PCR*-Produkte wandern während einer Agarose-Gelelektrophorese weiter aufgrund des geringeren Widerstandes im dichten Agarose-Gel, längere *PCR*-Produkte wandern dagegen kürzer. Die Banden und ihre jeweiligen Laufweiten werden durch UV-Fluoreszenz sichtbar gemacht. Das Enzym PML-I besitzt die Eigenschaft, ein *DNA*-Fragment, welches für das BDNF-Protein eines Val-Genotyps kodiert, zu schneiden. Die Restriktionsstelle liegt dabei in direkter Nachbarschaft zur Punktmutation:



Bei einem Met-Genotyp ist die Nukleinbase Guanin an der Restriktionsstelle in der Leserichtung von 5' in Richtung 3' hingegen durch die Nukleinbase Thymin ersetzt. Besitzt ein Proband zwei Val-Allele, werden nahezu alle *PCR*-Produkte durch das Restriktionsenzym PML-I geschnitten, unter der UV-Filter-Kamera sind zwei Banden sichtbar. Besitzt ein Proband zwei Met-Allele, so wird das *PCR*-Produkt dieses Probanden nicht vom Restriktionsenzym PML-I geschnitten. Auf dem Bild der UV-Filter-Kamera wird lediglich eine Bande sichtbar. Besitzt ein Proband jedoch beide Allele und ist somit heterozygot, kann nur eine Hälfte des *PCR*-Produkts durch das Restriktionsenzym PML-I geschnitten werden, die andere Hälfte verbleibt unangetastet. Dies ergibt unter der UV-Filter-Kamera ein Bild von drei Banden (siehe Abbildung 2.3).

## 2.4.2 Geräte und Chemikalien

### 2.4.2.1 Geräte

Tabelle 2.5: Auflistung der Geräte, die bei der Bestimmung des *BDNF*-Genotyps verwendet wurden.

Bezeichnung	Hersteller
Zentrifuge Hettich Universal 30 RF	Andreas Hettich GmbH & Co.KG, Tuttlingen
NanoDrop 2000 Vollspektrum-UV-Vis-Spektralphotometer	<i>ThermoFisher Scientific</i> Deutschland, Hennigsdorf
<i>Mastercycler DNA Engine Thermal Cycler PCR</i>	Eppendorf AG, Hamburg
<i>Gel Imager</i>	<i>Intas Science Imaging Instruments</i> GmbH, Göttingen
<i>Falcon</i> -Reaktionsgefäß, 50 ml	<i>VWR International</i> GmbH, Darmstadt
Eppendorfgefäße, 1,5 ml	Eppendorf AG, Hamburg



## 2.4.2.2 Reagenzien und Lösungen

Tabelle 2.6: Auflistung der Reagenzien und Lösungen, die bei der Bestimmung des *BD-NF*-Genotyps verwendet wurden.

Bezeichnung	Hersteller
NP-40	<i>Abcam, Milton, England</i>
TKM-1	10 mM Tris-HCl pH 7.6, 10 mM KCl, 10 mM MgCl <sub>2</sub> , 2 mM EDTA
TKM-2	10 mM Tris-HCl pH 7.6, 10 mM KCl, 10 mM MgCl <sub>2</sub> , 0.4 M NaCl, 2 mM EDTA
10%-SDS	<i>ThermoFisher Scientific</i> Deutschland, Hennigsdorf
6M NaCl	Eigene Herstellung
Chloroform	Fa. Merck, Darmstadt
Isopropanol	Fa. Merck, Darmstadt
Ethanol (98%-ig)	Fa. Merck, Darmstadt
FG-3	<i>ThermoFisher Scientific</i> Deutschland, Hennigsdorf
<i>Thermophilus aquaticus</i> -DNS-Polymerase	<i>New England Biolabs, USA</i>
<i>Thermophilus aquaticus</i> -Polymerase-Reaktionspuffer	<i>New England Biolabs, USA</i>
10 mM dNTP-Mix	<i>ThermoFisher Scientific</i> Deutschland, Hennigsdorf
<i>Rs6265-Primer</i>	<i>ThermoFisher Scientific</i> Deutschland, Hennigsdorf
Nuklease-freies Wasser	<i>ThermoFisher Scientific</i> Deutschland, Hennigsdorf
PML-I-Enzym	<i>New England Biolabs, USA</i>
NEB-1-Puffer	<i>New England Biolabs, USA</i>
<i>GelRed Nucleic Acid Gel Stain, 10.000X</i>	<i>Biotium Inc, Fremont, USA</i>
<i>GeneRuler 50 bp DNA-Leiter</i>	<i>ThermoFisher Scientific</i> Deutschland, Hennigsdorf
Tris-Borat-EDTA-Puffer, 10x	<i>VWR International</i> GmbH, Darmstadt
<i>TaKaRa</i> Ladepuffer, 10x	<i>TaKaRa Bio Inc., Japan</i>

### 2.4.2.3 Arbeitsschritte der *BDNF*-Genotyp-Bestimmung

**DNA-Extraktion aus Vollblut** Zur Verfügung standen EDTA-Vollblut-Proben mit einem Fassungsvermögen von 8 ml pro Proband. Zur *DNA*-Extraktion wurde die Blutprobe in einem *Falcon-Tube* mit 50 ml Fassungsvermögen in 8ml TKM1-Puffer verdünnt und 200  $\mu$ l NP-40 zur Zellyse versetzt, geschwenkt und bei 2200U für 10 Minuten abzentrifugiert. Der Überstand wurde abgegossen und mehrmals mit 8 ml TKM1 gewaschen und abzentrifugiert bis das Pellet weiß erschien. Das weiße Pellet wurde in Puffer 1200  $\mu$ l TKM2 und 80  $\mu$ l 10% SDS resuspendiert und bei 55 °C für zehn Minuten inkubiert. Danach wurde die *DNA* mit 480  $\mu$ l 6M NaCl und 1300  $\mu$ l Chloroform in Lösung gebracht, bei 5000U zehn Minuten abzentrifugiert und der Überstand in ein neues Gefäß übernommen. Das *DNA*-Pellet wurde nochmals je mit 3000  $\mu$ l Isopropanol und Ethanol aufgereinigt und für fünf Minuten bei 4000 U zentrifugiert und bei Raumtemperatur getrocknet. Anschließend wurde das Pellet in 500  $\mu$ l FG3 gelöst und für 30 Minuten bei 65 °C inkubiert. Die *DNA*-Konzentration in Lösung wurde mittels eines *NanoDrop* 2000 gemessen und anschließend mit FG-3 auf die Konzentration 100  $\frac{\text{ng}}{\mu\text{l}}$  verdünnt. Die fertig verdünnte *DNA*-Lösung wurde bis zur Weiterverwendung bei 8 °C in Eppendorfgefäßen aufbewahrt.

**Polymerasekettenreaktion** Mittels Polymerasekettenreaktion wurde der *BDNF*-Genabschnitt vervielfacht. Dabei wurde ein Standard-*PCR*-Protokoll mit dem Primer *Rs6265* der Firma *ThermoFisher Scientific* durchgeführt [68]. Im Anschluss an die *PCR* wurde eine Agarose-Gelelektrophorese durchgeführt um zu prüfen, ob die *PCR* erfolgreich war. Ergab jede Probe eine gleichmäßig helle bzw. breite Bande und befand sie sich im Gel auf der gleichen Laufweite wie alle übrigen Banden, so wurde von einer erfolgreichen *PCR* ausgegangen und zum nächsten Schritt, dem Verdau, übergegangen.

**Enzymatischer Verdau und Agarosegelelektrophorese** Nach der Vervielfältigung des Genabschnittes per *PCR* wurde die *DNA*-Lösung über Nacht durch das Restriktionsenzym PML-I bei 37 °C für die Dauer von 16 Stunden mit folgendem Verdauansatz verdaut: 5  $\mu$ l *PCR*-Produkt, 0.5  $\mu$ l PML-I, 0.5  $\mu$ l NEB1-Puffer, 3.5 $\mu$ l Nuklease-freies Wasser. Das PML-I-Restriktionsenzym zeichnet sich dadurch aus, dass es spezifisch am Val66Met-Polymorphismus zwischen den Basen Cytosin und Guanin schneidet, jedoch

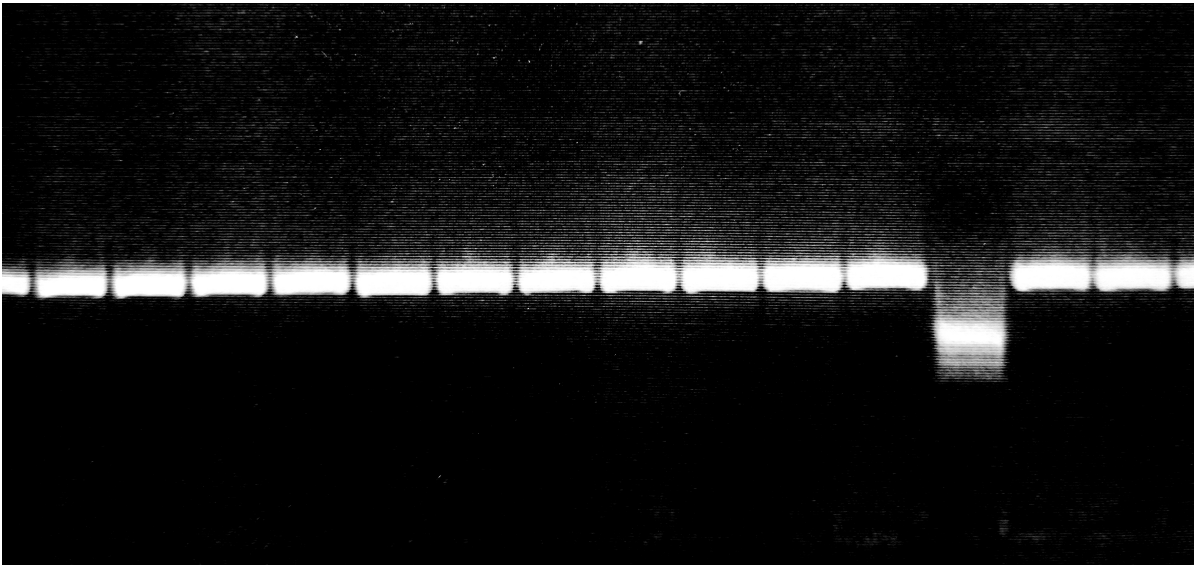


Abbildung 2.2: **UV-Filter-Fotografie eines Agarosegels nach Gelelektrophorese des *PCR*-Produktes.** Um den Erfolg der *PCR* zu überprüfen, wurde mit einer geringen Menge (10  $\mu$ l) der unverdauten *PCR*-Proben eine Agarose-Gelelektrophorese durchgeführt. Sichtbar sind pro Probe je eine gleichmäßig helle Bande in gleicher Laufweite verglichen mit den übrigen Banden. Dies spricht für eine erfolgreiche *PCR*. Rechts im Bild ist zudem die *DNA*-Leiter zu sehen, ein Gemisch aus *DNA*-Fragmenten standardisierter Basenpaarlängen, anhand derer man die *DNA*-Längen grob einschätzen kann.

nicht wenn Adenin als Base an der Stelle des Val66Met-Polymorphismus eingebaut ist. Somit wurden vom PML-I-Restriktionsenzym PCR-Produkte von Val-Allelträgern geschnitten, Met-Allelträger-PCR-Produkte wurden nicht vom PML-I-Enzym verdaut. Im Anschluss wurde eine Gelelektrophorese in einem 3%-Agarose-Gel durchgeführt. Das Agarosegel wurde mit *GelRed Nucleic Acid Stain* gefärbt, dabei wurde 10 µl *GelRed* auf 300ml Agaroselösung (9 g Agarose auf 300 ml 1X Tris-Borat-EDTA-Puffer) verwendet. Dies dient zur Anfärbung der *DNA* für die spätere UV-Fotografie. Als Elektrophoresepuffer wurde Tris-Borat-EDTA-Puffer (1X) verwendet. Vor Auftrag der Proben auf das Gel wurden je 7 µl Probe und 2 µl Ladepuffer in einem neuen Reaktionsgefäß gemischt und davon je 5 µl auf das Gel aufgetragen. Zur Abschätzung der Basenpaarlänge der *PCR*-Produkte wurde die *DNA*-Leiter *GeneRuler 50bp* verwendet. Die Agarosegele wurden anschließend mit einer UV-Filter-Kamera bei 800 ms Beleuchtungszeit abfotografiert, wodurch sich ein charakteristisches Bild mit ein bis drei Banden pro Probe ergab (siehe Abbildung 2.3):

**Eine Bande** Homozygoter Met-Allelträger (*Uncut*)

**Zwei Banden** Homozygoter Val-Allelträger (*Cut*)

**Drei Banden** Heterozygoter Met- als auch Val-Allelträger (*Het*)

Aufgrund der hohen *DNA*-Menge und der geringen PML-I-Enzym-Menge wurde bei Val-Allelträgern nicht das gesamte *PCR*-Produkt innerhalb der Verdauzeit verdaut, sodass hier drei Banden wie bei den heterozygoten Allelträgern zu erkennen sind, jedoch ließ sich aufgrund der Bandenbreite eindeutig die Allelität zuordnen: Heterozygote Allelträger besaßen annähernd drei gleich breite Banden, Val-Allelträger wiesen zwei dickere und eine deutlich dünnere Bande auf. Proben unklarer Allelität nach Agarose-Gelelektrophorese sowie Met/Met-Genotypen wurden ab der *PCR* wiederholt. Ungefähr 20% aller Probanden wurden zudem zufällig ausgewählt und erneut als Kontrolle wiederholt. Alle Kontrollen ergaben das gleiche Ergebnis.

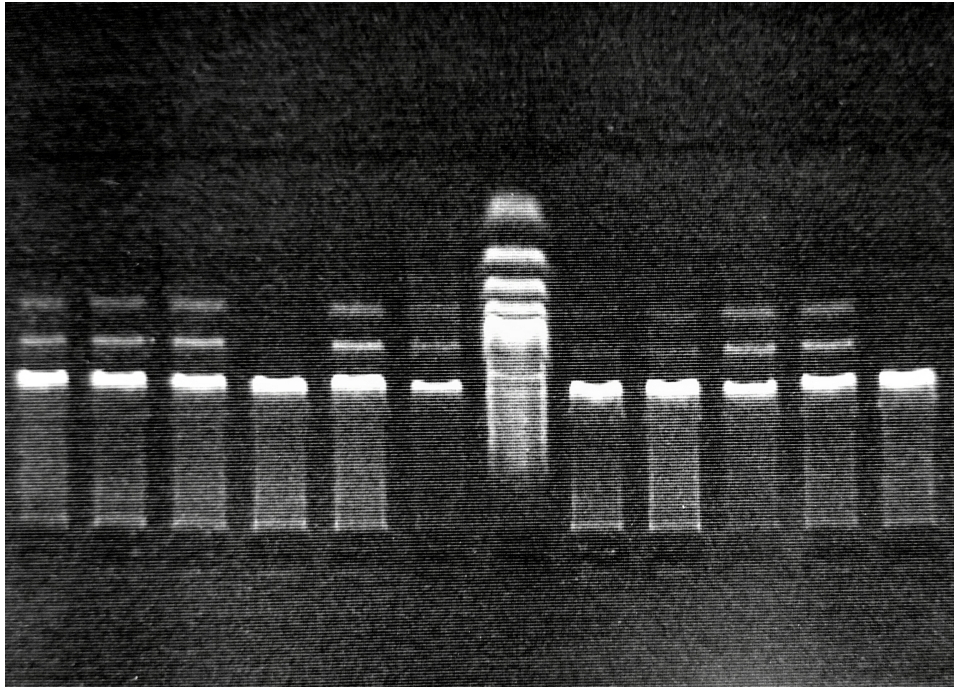


Abbildung 2.3: **UV-Filter-Fotografie eines Agarosegels nach Gelelektrophorese der mit PML-I verdauten *PCR*-Produkte.** Sichtbar sind insgesamt elf Proben sowie eine mittig gelegene *DNA*-Leiter zur Fragmentlängenabschätzung. Pro Probe teilt sich das *PCR*-Produkt in bis zu drei Banden auf. Eine Bande (von links gezählt die vierte und elfte Probe) lässt auf einen homozygoten Met-Allelträger schließen, drei kräftige Banden lassen auf einen homozygoten Val-Allelträger schließen, zwei schwache Banden (hier hat der Verdau nur die Hälfte der *PCR*-Produkte verdauen können) sowie eine kräftige Bande lassen auf den heterozygoten Val/Met-Allelträger schließen.

## 2.5 Statistische Auswertung

### 2.5.1 Statistische Auswertung der Querschnittstudie

Die Hauptzielgrößen *BSI-GSI* und *PDS-gesamt* sind laut Kolmogorov-Smirnov-Test nicht normalverteilt aber ordinalskaliert. Für die Auswertung wurden daher nichtparametrische Testverfahren ausgewählt, die keine Normalverteilung benötigen. Die Fragestellungen, ob aussagekräftige Unterschiede bezüglich der Serum-BDNF-Konzentrationen bzw. des *BDNF*-Genotyps und Probandengruppenzugehörigkeit zum ersten Messzeitpunkt bestehen, wurden mithilfe der einfaktoriellen Varianzanalyse mittels Kruskal-Wallis-Test untersucht. Faktor war hierbei die Gruppenzugehörigkeit. Die Korrelation zwischen der Symptombelastung, gemessen in *BSI-GSI* und *PDS-gesamt*, und den Serum-BDNF-Konzentrationen bzw. *BDNF*-Genotyp zum ersten Messzeitpunkt wurde durch die Korrelationsanalyse mittels *Spearman*-Koeffizient  $\rho$  berechnet. Mithilfe der multivariaten Regression wurde berechnet, ob die Ergebnisse sich ändern wenn man Probandenalter und Einsatz Erfahrung miteinbezieht. Dies war nur parametrisch möglich, diese Berechnungen sind somit nicht belastbar und wurden ausschließlich summarisch dargestellt. P-Werte von  $p < 0,05$  wurden als statistisch signifikant gewertet. Hochsignifikant wurden p-Werte von  $p < 0,001$  gewertet. Alle statistischen Auswertungen wurden mittels *IBM SPSS Statistics 22* im Auftrag des Psychotraumazentrums Berlin durch Dr. rer. nat. Girgensson durchgeführt.

### 2.5.2 Statistische Auswertung der Längsschnittstudie

Um signifikante Änderungen innerhalb der Probandengruppen As und Aw über zwei Messzeitpunkte hinweg zu erfassen, wurde der *Wilcoxon*-Test für verbundene Stichproben verwendet. Um die Signifikanz des Unterschieds der Änderung zwischen den beiden Gruppen As und Aw darzustellen, wurde der *Mann-Whitney-U*-Test angewendet. Mittels Korrelationsanalyse mit dem *Spearman*-Koeffizienten  $\rho$  wurde die Fragestellung beantwortet, ob die Änderung der Symptombelastung und die Änderung der Serum-BDNF-Konzentrationen korrelieren. P-Werte von  $p < 0,05$  wurden als statistisch signifikant gewertet. Hochsignifikant wurden p-Werte  $< 0,001$  gewertet. Alle statistischen

Berechnungen wurden mittels *IBM SPSS Statistics 22* im Auftrag des Psychotraumazentrums Berlin durch Dr. rer. nat. Girgensson durchgeführt. Aus organisatorischen Gründen konnten nicht alle Daten für alle Probanden der Gruppen As und Aw erfasst werden, sodass die Gesamtzahl an Probanden zum dritten Messzeitpunkt geringer war als 34 bzw. 15 Probanden.

# 3 Ergebnisse

## 3.1 Ergebnisse des Querschnittstudienteils der PTE-Studie

Im Querschnittsteil der PTE-Studie wurden 135 männliche Probanden mit unterschiedlichen Vorbelastungen zu einem Zeitpunkt (bei Eintritt in die Studie) untersucht. Ein Proband brach die Studie ab, sodass letztendlich die Daten von 134 Probanden ausgewertet werden konnten. Im Folgenden werde ich zuerst Korrelationen zwischen demografischen Merkmalen des Untersuchungskollektivs sowie Daten zu Belastung und Einsatzdauer darstellen. Anschließend werden die Ergebnisse der Val66Met-Polymorphismus-Bestimmung sowie Serum-BDNF-Konzentrationsbestimmung aufgeführt.

### 3.1.1 Deskriptive Darstellung des Untersuchungskollektivs im Querschnittsteil

#### 3.1.1.1 Alter, bisherige Einsätze und Einsatztage der Probanden

Um eine möglichst homogene Gruppe untersuchen zu können, wurden nur männliche Bundeswehrangehörige in die PTE-Studie aufgenommen. Jedoch unterscheiden sich Probanden in Alter und Einsatzerfahrung. Von besonderem Interesse ist deswegen, ob die Merkmale „Alter“ und „Einsatzerfahrung“ miteinander korrelieren. Das Merkmal „Alter“ wurde dabei als „Alter bei Aufnahme in die PTE-Studie in ganzen Jahren“ definiert und ist ordinalskaliert, jedoch nicht normalverteilt. Das Merkmal „Einsatzdauer“ wurde in den Dimensionen „Anzahl der Einsätze“ und „Anzahl der Einsatztage“ gemessen. Auch dieses Merkmal ist ordinalskaliert und nicht normalverteilt. Um zu überprüfen, ob es signifikante Unterschiede zwischen den Probandengruppen hinsichtlich der Merkmale



Alter und Einsatzdauer zum ersten Messzeitpunkt bestehen, wurde der Kruskal-Wallis-Test bei diesen Merkmalen angewandt.

Tabelle 3.1: **Tabellarische Darstellung der Fragebogenergebnisse für die Merkmale „Alter“, „Anzahl der Einsätze“ sowie „Anzahl der Einsatztage“ in den Probandengruppen.** Um Korrelationen bezüglich der Merkmale „Alter“, „Anzahl der Einsätze“ sowie „Anzahl der Einsatztage“ im Untersuchungskollektiv zum ersten Messzeitpunkt (Querschnittsteil der PTE-Studie) zu erfassen, wurde der Kruskal-Wallis-Test angewandt. Es zeigt sich, dass Probandengruppe B im Vergleich zu allen anderen Gruppen sowohl ein höheres Durchschnittsalter als auch wie mehr Einsatzerfahrung aufweist. Die Gruppen As und Aw, welche Probanden mit PTBS-Diagnose erfassen, sind im Durchschnitt am jüngsten und weisen (gemeinsam mit Gruppe D) die geringste Einsatzdauer auf.

Gruppe	Alter	Einsätze	Einsatztage
As	28.79±3.6	1.53±0.7	272.67±173.8
Aw	27.94±7.4	1.67±1.0	219.33±123.934
B	32.97±5.7	3.22±2.4	338.00±238.598
C	29.67±8.3	1.95±2.9	248.82±371.509
D	29.94±6.4	1.21±1.7	139.50±209.252
Kruskal-Wallis-Test	$H=Chi^2(4)=12.282$ p=0.015	$H=Chi^2(4)=25.819$ p<0.001	$H=Chi^2(4)=23.434$ p<0.001

Es zeigt sich im Vergleich zu allen anderen Gruppen dass Probandengruppe B ein deutlich erhöhtes Durchschnittsalter hat (32,97±5.7 Jahre) gefolgt von den Gruppen D (29,94±6.4 Jahre) und C (29,67±8.3 Jahre). Im Schnitt am jüngsten zum Aufnahmezeitpunkt in die Studie sind die Gruppen Aw (27,94±7.4 Jahre) und As (28,79±3.6 Jahre). Ähnlich verhält es sich mit dem Merkmal „Einsatzdauer“: Gruppe B weist mit Abstand die höchste Einsatzanzahl (3,22±2.4 Einsätze bzw. 338±239 Einsatztage im Durchschnitt) auf.

### 3.1.1.2 Zusammenhang zwischen Vorliegen einer PTBS- oder einer weiteren psychiatrischen Diagnose sowie der subjektiven Symptombelastung

Als nächstes ist von Interesse, ob Zusammenhänge zwischen dem Vorliegen einer PTBS-Diagnose, dem Vorliegen einer psychiatrischen Diagnose generell und der subjektiven Symptombelastung eines Probanden hergestellt werden können. PTBS-auslösende Trau-

mata und PTBS-relevante Symptome wurden anhand des PDS-Fragebogens (Posttraumatische Diagnoseskala) ermittelt. Das Vorliegen einer psychiatrischen Diagnose wurde mittels Mini-DIPS (Diagnostisches Kurzinterview bei psychischen Störungen) erfragt. Die subjektive Symptombelastung des Probanden wurde mittels *GSI*-Wert aus dem Fragebogen *BSI* (*Brief Symptom Inventory*) erfasst. Alle drei Größen sind ordinalskaliert und nicht normalverteilt, weshalb der Kruskal-Wallis-Test zur Ermittlung von signifikanten Unterschieden innerhalb der Probandengruppe verwendet wurde. Es zeigen sich statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Probandengruppen bei allen Fragebögen (siehe Tabelle 3.2). Die Signifikanz bleibt auch erhalten, wenn Alter und Einsatzerfahrung als Einflussgrößen berücksichtigt werden.

Tabelle 3.2: **Tabellarische Darstellung der Fragebogenergebnisse für die Merkmale „Symptombelastung“, „Vorliegen einer psychiatrischen Diagnose“ und „Traumabelastung“.** Um Zusammenhänge zwischen der Symptombelastung (*GSI*), Vorliegen einer PTBS-Diagnose (PDS) und Vorliegen einer psychiatrischen Diagnose (Mini-DIPS) innerhalb der Probandengruppen im Querschnittsteil der PTE-Studie zu erfassen, wurde der Kruskal-Wallis-Test angewendet. Die Gruppen As und Aw heben sich deutlich in allen drei Fragebögen von den anderen Gruppen ab.

Gruppe	Belastung ( <i>BSI-GSI</i> )	Belastung (PDS)	Diagnose (Mini-DIPS)
As	1.608±0.86	2.053±0.48	19±0 (100±0%)
Aw	1.377±0.78	1.705±0.70	18±0 (100±0%)
B	0.140±0.19	0.133±0.20	5±25 (16.7±83%)
C	0.331±0.32	0.336±0.50	10±14 (41.7±58%)
D	0.088±0.14	0.067±0.11	4±27 (12.9±87%)
Kruskal-Wallis-Test	H= $Chi^2(4)$ =81.467 p<0.001	H= $Chi^2(4)$ =76.145 p<0.001	H= $Chi^2(4)$ =67.700 p<0.001

Besonders die Gruppen As und Aw heben sich von den drei weiteren Gruppen ab. Die subjektive Symptombelastung, gemessen im Messwert *GSI* (*Global Severity Score*), liegt mit  $\bar{x}(As)=1.608\pm 0.86$  bzw.  $\bar{x}(Aw)=1.377\pm 0.78$  deutlich über den Mittelwerten der Gruppen B, C und D ( $\bar{x}(B)=0.140\pm 0.19$ ,  $\bar{x}(C)=0.331\pm 0.32$ ,  $\bar{x}(D)=0.088\pm 0.14$ ). Ähnlich verhält es sich mit dem Merkmal „PTBS-auslösende Traumata und PTBS-relevante Symptome“, gemessen im PDS, hier heben sich die Gruppen As und Aw ebenfalls deutlich ab. Interessant ist zudem, dass sich die Gruppe As, welche Patienten abbildet, die nach Aufnahme in die PTE-Studie ein stationäres Therapieprogramm in Anspruch nahmen, sich als subjektiv symptombelasteter im *BSI*-Fragebogen sowie im PDS-Fragebogen präsentieren als das Probandenkollektiv, welches keine stationäre

Therapie in Anspruch nahm. Ein statistisch signifikanter Unterschied ergibt sich auch bei der Beantwortung des Mini-DIPS. Alle Probanden der Gruppen Aw und As weisen mindestens eine psychiatrische Diagnose auf, die Vergleichsgruppen liegen mit 16.7% (Gruppe B), 41.7% (Gruppe C) und 12.9% (Gruppe D) deutlich niedriger.

Unter den Gruppen der Nicht-PTBS-Erkrankten fällt Gruppe C (Soldaten mit hoher beruflicher Stressbelastung) mit höherer Symptombelastung (*GSI*-Wert), einem höheren Wert im PDS-Fragebogen sowie einem höheren Anteil an Probanden mit mindestens einer psychiatrischen Diagnose (Mini-DIPS) auf. Diese Gruppe bestand aus Rettungsassistenten und Kampfmittelbeseitigern.

### 3.1.1.3 Korrelationen zwischen Alter, Einsatzdauer, *GSI* und Belastung im PDS

Um zu überprüfen, inwieweit die Merkmale Alter, Einsatzanzahl und Einsatztage mit der subjektiven Symptombelastung *GSI* sowie der im PDS gemessenen Traumabelastung miteinander korrelieren, wurde der Rangkorrelationskoeffizient  $\rho$  nach *Spearman* berechnet (siehe Tabelle 3.3).

Tabelle 3.3: ***Spearman*-Korrelation zwischen Alter, Einsatzdauer sowie den Belastungswerten *GSI* und PDS im Querschnittsteil der PTE-Studie.** Der *Spearman*-Koeffizient wird folgendermaßen interpretiert: Je höher die Korrelation, desto näher liegt  $\rho$  bei +1. Werte um 0 korrelieren nicht miteinander. Die Merkmale „Anzahl der Einsätze“ und „Einsatztage“ korrelieren stark miteinander, ebenso die Messwerte *GSI* und PDS.

	Einsätze	Einsatztage	<i>GSI</i>	PDS
Alter	$\rho=0.587$ p<0.001	$\rho=0.515$ p<0.001	$\rho=-0.244$ p=0.005	$\rho=-0.268$ p=0.004
Einsätze		$\rho=0.917$ p<0.001	$\rho=-0.071$ p=0.422	$\rho=-0.174$ p=0.067
Einsatztage			$\rho=0.050$ p=0.583	$\rho=-0.010$ p=0.921
<i>GSI</i>				$\rho=0.855$ p<0.001

Die stärkste Korrelation besteht zwischen Einsatztagen und Anzahl der Einsätze des Probanden, sodass diese Begriffe zusammenfassend als „Einsatzdauer“ bezeichnet werden

können. Etwas weniger stark korrelieren *GSI* und *PDS*, sodass diese Begriffe ebenfalls unter dem Begriff „Symptombelastung“ zusammengezogen werden können. Alter und Einsatzdauer korrelieren ebenfalls, was bedeutet dass ältere Probanden mehr Einsatzdauer zu verzeichnen haben. Negativ korreliert sind dagegen Alter und Symptombelastung: Ältere Probanden besitzen zwar mehr Einsatzdauer, sind aber weniger symptombelastet.

Diesen Ergebnissen zufolge korrelieren die Merkmale „Anzahl der Einsatztage“ und „Anzahl der Einsätze“ sowie „Belastung im *GSI*“ und „Belastung im *PDS*“ so stark, dass sie zu den Merkmalen „Einsatzdauer“ und „Belastung“ zusammengezogen werden können. Keinen Zusammenhang jedoch gibt es zwischen den Merkmalen „Alter“, „Einsatzdauer“ und „Belastung“.

### **3.1.2 Bestimmung des Val66Met-Polymorphismus**

Im Querschnittsteil der PTE-Studie wurde von jedem Probanden mittels Genanalyse der Val66Met-Polymorphismus des *BDNF*-Gens untersucht und bestimmt, über welche Allele jeder Proband verfügt. Dabei wurde jedem Proband ein Genotyp zugeordnet: Der homozygote Genotyp *Val/Val* steht für zwei Allele, die als 66. Codon des *BDNF*-Gens Valin als Aminosäure eingebaut haben. Umgekehrt steht der homozygote Genotyp *Met/Met* für zwei Allele, die als 66. Codon Methionin als Aminosäure eingebaut haben. Der Genotyp *Val/Met* steht für je ein Allel mit Valin und ein Allel mit Methionin, damit ist der Träger heterozygot für dieses Merkmal. Insgesamt konnten hier nur die Ergebnisse von 125 Probanden in die Statistik miteinbezogen werden.

#### **3.1.2.1 Häufigkeitsverteilung der drei Val66Met-Polymorphismus-Genotypen**

Wie in Tabelle 3.4 dargestellt, konnte der *Val/Val*-Genotyp (64,8%) im Probandenkollektiv am häufigsten nachgewiesen werden, gefolgt vom weniger häufigen *Val/Met*-Genotyp (32,8%) und dem seltenen *Met/Met*-Genotyp (2,4%). Probandengruppe C (erhöhte dienstliche Belastung) sticht mit einer relativ höheren Anzahl des *Val/Val*-Genotyps (83,3%) im Vergleich zu den restlichen Probandengruppen As, Aw, B und D

(Durchschnitt 60.7%) hervor, dies ist jedoch als Artefakt der geringen Probandenanzahl zu werten. In Abbildung 3.1 werden diese Ergebnisse nochmals grafisch dargestellt. Es kann kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Probandengruppen abgebildet werden ( $p=0.282$ ). Dies kann auf die geringe Anzahl der Probanden zurückgeführt werden.

Tabelle 3.4: **Absolute und relative Häufigkeiten der Genotypen des Val66Met-Polymorphismus in den Probandengruppen.** Aufgrund des Val66Met-Polymorphismus können drei Genotypen des *BDNF*-Gens auftreten. In dieser Studie wurde der Val/Val-Genotyp am häufigsten vor dem Val/Met- und Met/Met-Genotyp angetroffen. Es können keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Probandengruppen nachgewiesen werden.

Gruppe	Val/Met	Val/Val	Met/Met
As	6 (31.6%)	13 (68.4%)	0 (0%)
Aw	7 (38.9%)	10 (55.6%)	1 (5.6%)
B	10 (31.3%)	20 (62.5%)	2 (6.3%)
C	4 (16.7%)	20 (83.3%)	0 (0%)
D	14 (43.8%)	18 (56.3%)	0 (0%)
Kruskal-Wallis-Test bzw. $Chi^2$ -Test	$H=Chi^2(8)=9.768$ $p=0.282$		

Um den Val66Met-Polymorphismus als Risikofaktor für die Entwicklung einer PTBS statistisch abbilden zu können, müsste man daher weitere, erheblich relevantere Einflüsse auf die Entstehung der Erkrankung wie Art und Dauer des Traumas oder Resilienzfaktoren ausschalten.

Da die PTBS trotz steigender Zahlen eine weiterhin seltene Erkrankung ist, lassen sich diese Einflüsse über eine Probandenselektion nicht ausschalten. Ebenfalls ist es möglich, dass viele relevante Einflüsse bisher nicht bekannt sind. Daher sollte man in Zukunft in Folgestudien versuchen, über eine deutliche Steigerung der Probandenanzahl weitere Einflüsse statistisch auszuschalten.

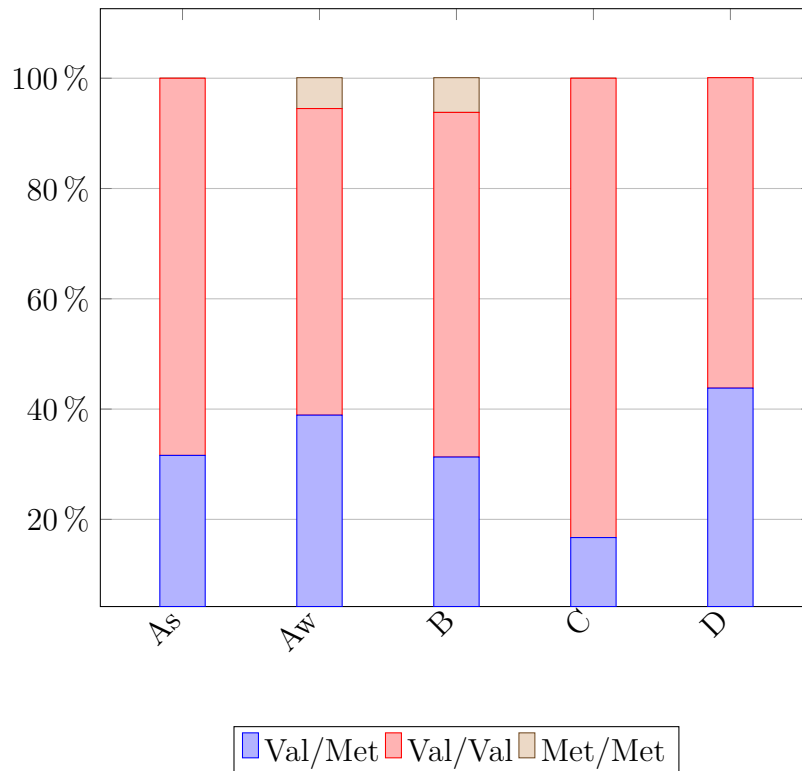


Abbildung 3.1: Grafische Darstellung der prozentualen Verteilung des Val66Met-Polymorphismus bei allen Probanden der PTE-Studie. Aufgrund des Val66Met-Polymorphismus existieren drei mögliche Genotypen. Der homozygote Val/Val-Genotyp ist am häufigsten in allen Gruppen vertreten. Am seltensten ist der homozygote Met/Met-Genotyp vertreten.

### 3.1.2.2 Häufigkeitsverteilung der *BNDF*-Allele

Um zu prüfen, ob die in der Literatur angegebenen Häufigkeiten für das Val- bzw. das Met-Allel auch in dieser Studie für die kaukasische Bevölkerung bestätigt werden kann, wurden über alle Gruppen die Anzahl der Allele addiert. Die in der Literatur angegebene relative Häufigkeit von 20% des Met-Allels kann in dieser Studie (siehe Tabelle 3.5) mit 18.8% bestätigt werden [40, 41]. In Abbildung 3.2 sind die Ergebnisse nochmals grafisch veranschaulicht.

Tabelle 3.5: **Absolute und prozentuale Häufigkeit des Val- bzw. Met-Allels bei allen Probanden der PTE-Studie.** Um die Häufigkeit des Val- bzw. Met-Allels darzustellen, wurden die jeweiligen Allele aller Probanden aufaddiert. Die Resultate dieser Studie sind mit den Resultaten aus anderen vorangegangenen Studien vergleichbar [40, 41].

	Absolute Häufigkeit	Prozentuale Häufigkeit
Val-Allel	47	81.2%
Met-Allel	203	18.8%
Summe	250	100%

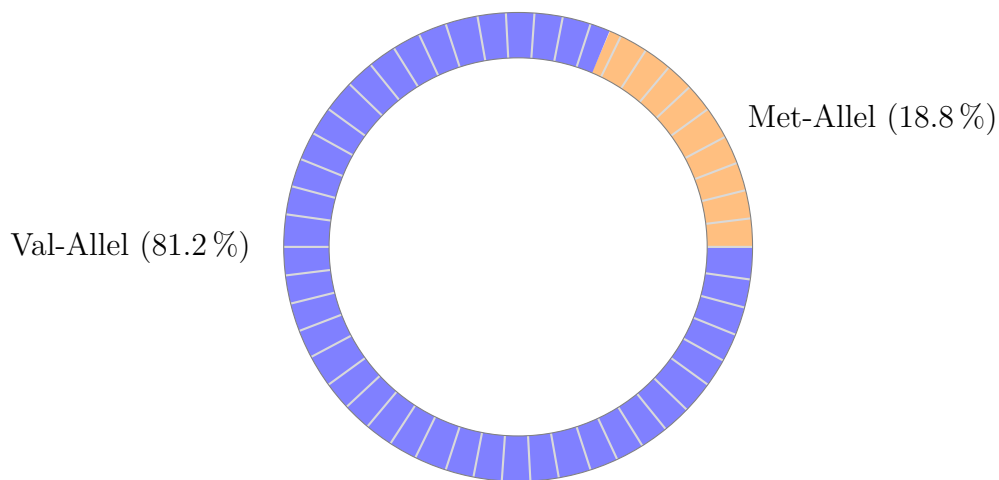


Abbildung 3.2: **Grafische Darstellung der absoluten Häufigkeiten des Val-Allels und des Met-Allels.** Wie in früheren Studien gezeigt ist in der kaukasischen Bevölkerung das Met-Allel deutlich seltener als das Val-Allel vertreten [40, 41].

### 3.1.3 Korrelation von Serum-BDNF-Konzentration und Zugehörigkeit zu einer Probandengruppe

Im Querschnittsteil der PTE-Studie wurde zum Aufnahmezeitpunkt in die Studie die Höhe der Serum-BDNF-Konzentration in  $\frac{\text{pg}}{\text{ml}}$  bei jedem Proband bestimmt. Anschließend wurde der Kruskal-Wallis-Test durchgeführt, um zu prüfen, ob signifikante Zusammenhänge zwischen Gruppenzugehörigkeit und gemessener Serum-BDNF-Konzentration bestehen. Obwohl sichtbare Unterschiede zwischen den mittleren Serum-BDNF-Konzentrationen der Gruppen existieren, können die Ergebnisse nicht als statistisch signifikant ( $p > 0.05$ ) gewertet werden (siehe Tabelle 3.6). Die Ergebnisse werden grafisch in Abbildung 3.3 dargestellt.

Tabelle 3.6: **Tabellarische Darstellung der Ergebnisse der Serum-BDNF-Konzentrationsbestimmung im Querschnittsteil der PTE-Studie.** Dargestellt sind Mittelwerte und Standardabweichungen, angegeben in  $\frac{\text{pg}}{\text{ml}}$ . Es konnte kein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen Serum-BDNF-Wert und der Zugehörigkeit zu einer Gruppe gefunden werden.

Probandengruppe	Mittlere Serum-BDNF-Konzentration ( $\frac{\text{pg}}{\text{ml}}$ )
As	4643±1485
Aw	4155±1343
B	4958±1205
C	4239±1206
D	4388±1165
Kruskal-Wallis-Test	$H = \text{Chi}^2(4) = 88.748$ $p = 0.068$

Die Mittelwerte der Probandengruppe As ( $\bar{x}(\text{As}) = 4643 \pm 1485 \frac{\text{pg}}{\text{ml}}$ ) sowie Probandengruppe B ( $\bar{x}(\text{B}) = 4958 \pm 1205 \frac{\text{pg}}{\text{ml}}$ ) liegen höher als die übrigen Probandengruppen Aw, C und D ( $\bar{x}(\text{Aw}) = 4155 \pm 1343 \frac{\text{pg}}{\text{ml}}$ ,  $\bar{x}(\text{C}) = 4239 \pm 1206 \frac{\text{pg}}{\text{ml}}$ ,  $\bar{x}(\text{D}) = 4388 \pm 1165 \frac{\text{pg}}{\text{ml}}$ ). Die hohe Standardabweichung von Gruppe As weist jedoch auf Ausreißer hin. Interessant bleibt jedoch der B-Probandengruppenwert ( $\bar{x}(\text{B}) = 4958 \pm 1205 \frac{\text{pg}}{\text{ml}}$ ). Diese Probandengruppe besteht aus gesunden Probanden mit Einsatzerfahrung.



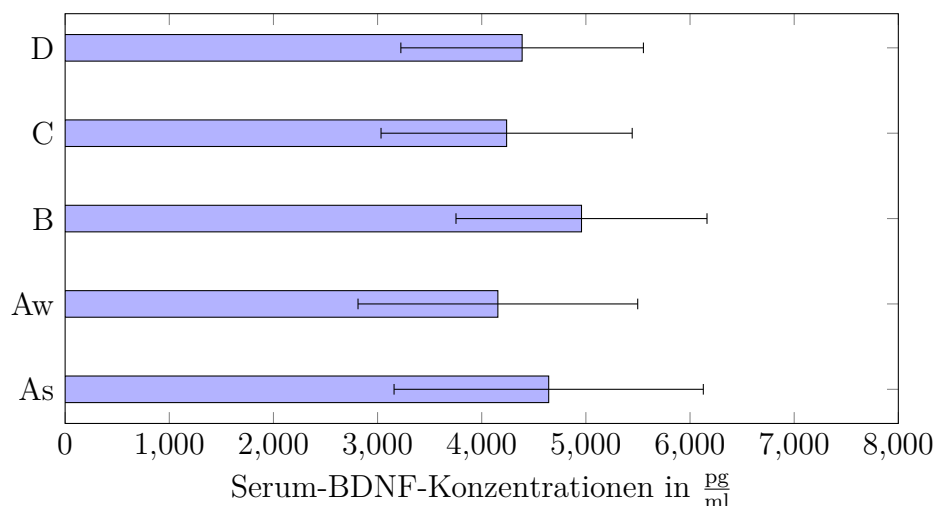


Abbildung 3.3: **Grafische Darstellung der Ergebnisse der Serum-BDNF-Konzentrationsbestimmungen im Querschnittsteil der PTE-Studie.** Abgebildet werden Mittelwerte  $\bar{x}$  sowie Standardabweichungen  $\sigma$  im Gruppenvergleich. Es konnte kein statistisch signifikanter Unterschied der Serum-BDNF-Konzentration zwischen den Probandengruppen gefunden werden. Auffällig trotzdem ist der im Vergleich zu allen anderen Gruppen höhere Mittelwert der Probandengruppe B.

### 3.1.4 Korrelation von Serum-BDNF-Konzentration und Genotyp

Um zu testen, ob signifikante Unterschiede in der Höhe der gemessenen Serum-BDNF-Konzentrationen zwischen den Genotypen bestehen, wurden die Probanden nach Genotyp geordnet, die Serum-BDNF-Konzentrationen des ersten Messzeitpunktes gemittelt und ein Kruskal-Wallis-Test durchgeführt. In Tabelle 3.7 werden Anzahl der Probanden, Mittelwerte  $\bar{x}$  sowie Standardabweichung  $\sigma$  und Ergebnis des Kruskal-Wallis-Tests aufgeführt. Die Ergebnisse sind grafisch in Abbildung 3.4 aufbereitet. Insgesamt weisen die Probanden mit Met/Met-Genotyp eine im Mittel niedrigere Serum-BDNF-Konzentration auf. Der Val/Met-Genotyp und Val/Val-Genotyp scheinen hingegen ähnlich hohe Serum-BDNF-Konzentrationen aufzuweisen. Jedoch sind aufgrund der geringen Probandenanzahl und dem seltenen Vorkommen der Met-Allels diese Ergebnisse statistisch nicht belastbar.

Tabelle 3.7: **Tabellarische Darstellung der Serum-BDNF-Konzentrationen bezogen auf die Genotypen Val/Val, Val/Met und Met/Met.** Zwar sind Unterschiede zwischen Met/Met-Genotyp und den beiden anderen Genotypen erkennbar, jedoch sind diese Ergebnisse nicht statistisch belastbar.

	Probandenanzahl (n)	Serum-BDNF-Konzentration ( $\frac{\text{pg}}{\text{ml}}$ )
Val/Val-Genotyp	85	4572.0±1373
Val/Met-Genotyp	46	4507.7±1374
Met/Met-Genotyp	3	3849.0±404
Kruskal-Wallis-Test	p = 0.5391	

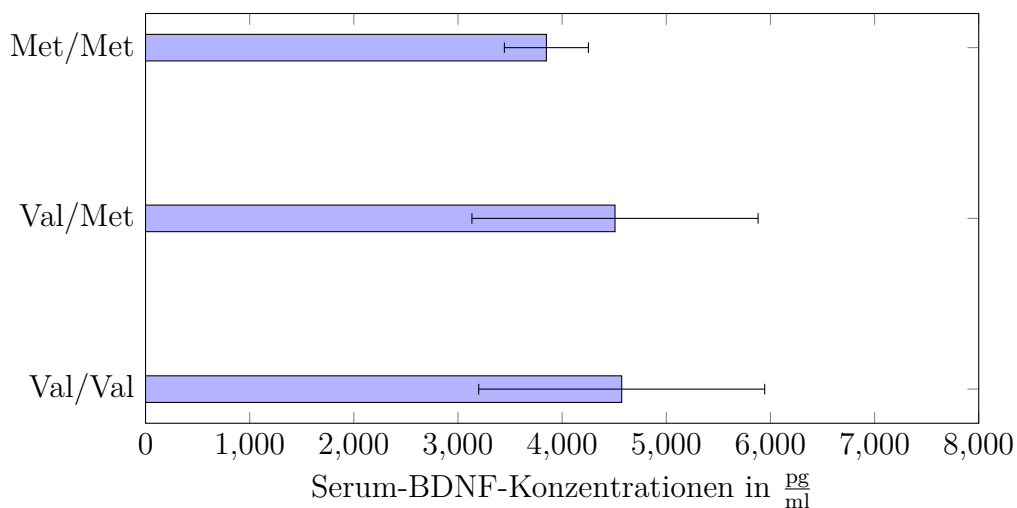


Abbildung 3.4: **Grafische Darstellung der gemittelten Serum-BDNF-Konzentrationen der Genotypen Val/Val, Val/Met und Met/Met.** Die durchschnittliche Serum-BDNF-Konzentration von Probanden mit Met/Met-Genotyp liegt deutlich niedriger als die Serum-BDNF-Konzentrationen von Probanden mit Val/Val- oder Val/Met-Genotyp. Jedoch sind diese Ergebnisse nicht statistisch belastbar ( $p=0.5391$ ), vor allem aufgrund des geringen Vorkommens des Met-Allels in der Bevölkerung.

## 3.2 Ergebnisse der PTE-Längsschnittstudie

Im Längsschnittteil der PTE-Studie wurden insgesamt 34 männliche Probanden mit PTBS-Erkrankung zu zwei Zeitpunkten untersucht: 16 Probanden vor und nach einer stationären Therapie (Gruppe As) und 18 Probanden ohne Therapie (Warteliste) vor und nach einem vergleichbaren Zeitraum (circa ein Monat; Gruppe Aw). Weiterhin wurden 15 Probanden der Gruppe As auch noch zu einem dritten Messzeitpunkt (circa drei Monate nach dem zweiten Messzeitpunkt) untersucht.

### 3.2.1 Deskriptive Darstellung des Untersuchungskollektivs im Längsschnittteil

#### 3.2.1.1 Alter, bisherige Einsätze und Einsatztage zum ersten Messzeitpunkt der Längsschnittstudienteilnehmer

Aufgrund der erheblich geringeren Anzahl der Probanden in der Längsschnittstudie in den Gruppen As und Aw wird nochmals mittels *Mann-Whitney-U-Test* untersucht, ob statistisch signifikante Unterschiede der Probandengruppen As und Aw bezüglich der Merkmale „Alter“, „Anzahl Einsätze“ und „Anzahl Einsatztage“ bestehen. Die Ergebnisse sind in Tabelle 3.8 dargestellt.

Es zeigt sich, dass die Probanden der Gruppe Aw statistisch signifikant jünger sind ( $\bar{x}(As)=29.44\pm 3.0$  Jahre,  $\bar{x}(Aw)=27.94\pm 7.4$  Jahre). Ebenso korrelieren wieder Anzahl der Einsätze mit der Anzahl an Einsatztagen, sodass wie in der Querschnittstudie diese Merkmale zu dem Merkmal „Einsatzerfahrung“ zusammengefasst werden können.

#### 3.2.1.2 Veränderungen der Merkmale „subjektive Symptombelastung“ und „Traumabelastung“ vom ersten zum zweiten Messzeitpunkt

Die subjektive Symptombelastung, gemessen mit dem *GSI*-Wert des *Brief symptom inventory*-Fragebogens, wird in den Gruppen As und Aw zu zwei Zeitpunkten (vor Thera-

Tabelle 3.8: **Korrelation der Merkmale „Alter“, „Anzahl Einsätze“ und „Anzahl Einsatztage“ im Probandenkollektiv der Längsschnittstudie.** Aufgrund der erheblich geringeren Probandenanzahl wurde erneut mittels *Mann-Whitney-U-Test* untersucht, ob Gruppenzugehörigkeit und Merkmalsausprägung miteinander korrelieren. Es konnte ein statistisch signifikanter Unterschied bezüglich des Merkmals „Alter“ nachgewiesen werden: Die Wartelisten-Probandengruppe Aw ist im Schnitt älter als die Gruppe, die eine Therapie in Anspruch nimmt.

Gruppe	Alter	Einsätze	Einsatztage
As	29.44±3.0	1.62±0.7	291.9±184.4
Aw	27.94±7.4	1.67±1.0	219.3±123.9
<i>MWU</i>	p=0.037	p=0.726	p=0.239

pie und nach Therapie bzw. nach einem einer Therapiedauer entsprechenden Zeitraum) gemessen. Anschließend wird mittels *Wilcoxon-Test* überprüft, ob es signifikante Unterschiede zwischen den beiden Gruppen bezüglich der Veränderung des *GSI*-Wertes gibt.

Vom ersten zum zweiten Messzeitpunkt (MZP) sinkt in der Gruppe As der *GSI*-Wert um  $\Delta GSI=0,2264$ , in der Gruppe Aw um  $\Delta GSI=0,0739$ . Dieses Ergebnis ist wie folgt zu interpretieren: Bei 53 Items ist der Rohwert in Gruppe As demnach um  $53 * 0.2264 \approx 12$  Punkte abgesunken, in Gruppe Aw um  $53 * 0.0739 \approx 4$  Punkte. In beiden Gruppen sinkt demnach die subjektive Symptombelastung, am stärksten dabei in der Probandengruppe As. Lediglich die Veränderung der Probandengruppe As ist laut *Wilcoxon-Test* statistisch signifikant. Überraschend ist, dass selbst die nach Therapie deutlich gesunkene Symptombelastung der Gruppe As noch immer über dem Ausgangswert der Gruppe Aw liegt.

Die Traumabelastung, dargestellt durch den PDS, verhält sich ähnlich zum *GSI*-Wert. Auch hier fallen beide Gruppen im Mittel vom ersten zum zweiten Messzeitpunkt ab, ebenfalls liegt der gesunkene Wert des zweiten Messzeitpunktes der Gruppe As noch immer oberhalb des Aw-Wertes zum ersten Messzeitpunkt ( $\Delta PDS (As)=-0.2426$ ,  $\Delta PDS (Aw)=-0.2036$ ). Jedoch liegen hier laut *Wilcoxon-Test* keine statistisch signifikanten Ergebnisse vor (siehe Tabelle 3.9).

Tabelle 3.9: **Änderung der Symptombelastung und Traumabelastung der Probandengruppen As und Aw vom ersten zum zweiten Messzeitpunkt (MZP).** Dargestellt sind Mittelwerte  $\bar{x}$  und Standardabweichung  $\sigma$  der gemessenen Werte zu zwei Messzeitpunkten (MZP) sowie deren Veränderung  $\Delta$ . Die subjektive Symptombelastung (gemessen in *GSI*) sowie die Traumabelastung (gemessen im PDS) sinken vom ersten zum zweiten Messzeitpunkt, jedoch kann nur die Veränderung des *GSI*-Werts im *Wilcoxon*-Test als statistisch signifikant bestätigt werden. Der *Mann-Whitney-U*-Test (*MWU*) überprüft, ob es statistisch signifikante Zusammenhänge zwischen den Veränderungen der beiden Probandengruppen gibt. Dies ist aber weder bei  $\Delta$  *GSI* noch bei  $\Delta$  PDS der Fall.

<b>Subjektive Symptombelastung <i>GSI</i></b>				
Gruppe	1. MZP	2. MZP	$\Delta$ <i>GSI</i>	<i>Wilcoxon</i> -Test
As	1.724±0.87	1.498±0.96	-0.2264±0.46	W(16)=26.5, p=0.032
Aw	1.334±0.58	1.260±0.75	-0.0739±0.36	W(15)=49.0, p=0.532
<i>MWU</i>			U=141.5, p=0.395	
<b>Traumabelastung PDS</b>				
Gruppe	1. MZP	2. MZP	$\Delta$ PDS	<i>Wilcoxon</i> -Test
As	2.070±0.46	1.827±0.78	-0.2426±0.55	W(16)=31.5, p=0.105
Aw	1.774±0.07	1.570±0.66	-0.2036±0.56	W(15)=32.5, p=0.224
<i>MWU</i>			U=106.0, p=0.930	

### 3.2.1.3 Vergleich der Merkmale „subjektive Symptombelastung“ und „Traumabelastung“ zu allen drei Messzeitpunkten

15 Probanden der Probandengruppe As werden zu allen drei Messzeitpunkten untersucht. Der dritte Messzeitpunkt liegt dabei circa drei Monate nach dem zweiten Messzeitpunkt. Damit soll überprüft werden, ob nach der Therapie sich Symptombelastung und Traumabelastung weiterhin signifikant ändern. Die Probandenanzahl ist zu gering um mittels statistischer Testung qualifizierte Aussagen zu treffen. Die Ergebnisse werden trotzdem der Vollständigkeit wegen aufgeführt. Insgesamt fällt auf, dass vom zweiten zum dritten Messzeitpunkt keine größeren Änderungen in den Werten auftreten.

Tabelle 3.10: Veränderung der Symptombelastung *GSI* und der Traumabelastung *PDS* über drei Messzeitpunkte bei der Probandengruppe As. Dargestellt sind Mittelwerte  $\bar{x}$  und Standardabweichung  $\sigma$  der drei Messzeitpunkte (MZP). Aufgrund der geringen Probandenanzahl werden keine weiteren statistischen Tests durchgeführt.

Subjektive Symptombelastung <i>GSI</i>				
1. MZP	2. MZP	3. MZP	$\Delta$ 21 <i>GSI</i>	$\Delta$ 31 <i>GSI</i>
1.509±0.74	1.348±0.84	1.355±0.80	-0.2156±0.477	-0.1541±0.522
Subjektive Symptombelastung <i>PDS</i>				
1. MZP	2. MZP	3. MZP	$\Delta$ 21 <i>PDS</i>	$\Delta$ 31 <i>PDS</i>
2.051±0.43	1.739±0.77	1.729±0.91	-0.3025±0.562	-0.3216±0.768

### 3.2.1.4 Korrelationen zwischen Alter, Einsatzerfahrung und Änderung der Belastungswerte

Um zu testen, ob die Merkmale „Alter“, „Anzahl der Einsätze“ und „Anzahl der Einsatztage“ mit den Änderungen der Belastungswerte *GSI* und *PDS* korrelieren, wird eine *Spearman*-Korrelationsanalyse durchgeführt. Es zeigt sich ein ähnliches Bild wie im Querschnittsteil: Die Merkmale „Anzahl der Einsätze“ und „Anzahl der Einsatztage“ korrelieren stark ( $\rho=0.866$ ), die Merkmale „Alter“ und „Einsatztage“ korrelieren untereinander weniger stark ( $\rho=0.615$ ) und nur eine mittlere Korrelation besteht zwischen den Merkmalen „Alter“ und „Anzahl der Einsätze“ ( $\rho=0.493$ ). Die Merkmale korrelieren jedoch nicht mit den Änderungen der Belastungswerte  $\Delta$  *GSI* und  $\Delta$  *PDS* (siehe 3.11).

Tabelle 3.11: **Spearman-Korrelation zwischen Alter, Einsatzerfahrung und Änderung der Belastungswerte GSI und PDS.** Dargestellt sind Spearman-Koeffizient  $\rho$  und p-Wert.  $\rho$ -Werte um +1 weisen auf eine starke Korrelation hin, bei Werten um 0 sind die Merkmale nicht korreliert. Wie im Querschnittsteil sind die Merkmale „Alter“ und „Anzahl der Einsätze“ sowie „Einsätze und „Einsatztage“ signifikant korreliert. Die Merkmale „ $\Delta GSI$ “ und  $\Delta PDS$  korrelieren hingegen nicht miteinander.

	Anzahl Einsätze	Anzahl Einsatztage	$\Delta GSI$	$\Delta PDS$
Alter	$\rho=0.493$ $p<0.003$	$\rho=0.615$ $p<0.001$	$\rho=-0.109$ $p=0.558$	$\rho=0.102$ $p=0.600$
Einsätze		$\rho=0.866$ $p<0.001$	$\rho=0.029$ $p=0.875$	$\rho=-0.367$ $p=0.050$
Einsatztage			$\rho=-0.044$ $p=0.819$	$\rho=0.248$ $p=0.204$
<i>BSI-GSI</i>				$\rho=0.314$ $p=0.097$

## 3.2.2 Serum-BDNF-Konzentrationsbestimmung in der Längsschnittstudie

### 3.2.2.1 Änderung der Serum-BDNF-Konzentration vom ersten zum zweiten Messzeitpunkt

Um zu testen, ob sich die Serum-BDNF-Konzentration über den Therapiezeitraum bzw. einem vergleichbaren Zeitraum ohne Therapie ändert, wird bei den Gruppen As sowie Aw die Serum-BDNF-Konzentration an zwei Messzeitpunkten bestimmt: Einmal zur Aufnahme in die Studie und einmal nach einer stationären Therapie bzw. einem vergleichbaren Warteintervall ohne therapeutische Maßnahmen. Anschließend wurde mittels *Wilcoxon*-Test überprüft, ob sich statistisch signifikante Unterschiede in den Serum-BDNF-Konzentrationen zwischen dem ersten und zweiten Messzeitpunkt für Gruppe As oder Aw nachweisen lassen, es können jedoch keine statistisch signifikanten Unterschiede nachgewiesen werden (siehe Tabelle 3.12).

Tabelle 3.12: **Tabellarische Darstellung der Serum-BDNF-Konzentrationen am ersten und zweiten Messzeitpunkt (MZP) in  $\frac{\text{pg}}{\text{ml}}$  mit Berechnung der Veränderung  $\Delta$  *BNDF*.** Um zu testen, ob sich die Serum-BDNF-Konzentrationen vom ersten und zweiten Messzeitpunkt in den Gruppen statistisch signifikant unterscheiden, wurde der *Wilcoxon*-Test angewandt. Um zu testen, ob die Änderungen der Serum-*BNDF*-Konzentrationen sich zwischen den Gruppen signifikant unterscheiden, wurde ein *Mann-Whitney-U*-Test (*MWU*) angewandt. Es konnte kein statistisch signifikanter Zusammenhang gefunden werden.

Probandengruppe	1. MZP ( $\frac{\text{pg}}{\text{ml}}$ )	2. MZP ( $\frac{\text{pg}}{\text{ml}}$ )	$\Delta$ BDNF 21	<i>Wilcoxon</i> -Test
As	4563±1544	4765±1667	202.0±2335	W(16) = 70.0 p = 0.918
Aw	4155±1343	4723±1629	568.4±1356	W(18) = 126.0 p = 0.078
<i>MWU</i>			U=167.0, p=0.427	

Um zu überprüfen, ob die Änderungen  $\Delta$  *BNDF*21 der Gruppen As und Aw statistisch signifikant korrelieren, wurde der *Mann-Whitney-U*-Test (*MWU*) angewandt, jedoch auch hier ohne statistisch signifikantes Ergebnis (p=0.427). In Abbildung 3.5 werden die Änderungen der Serum-BDNF-Konzentrationen nochmals grafisch veranschaulicht. Beide Gruppen weisen zum zweiten Messzeitpunkt höhere Serum-BDNF-Konzentrationen auf, jedoch steigt die Serum-BDNF-Konzentration der Gruppe Aw etwas mehr an. Aufgrund der recht hohen Streuung der Werte ergibt sich jedoch kein statistisch signifikantes Ergebnis.



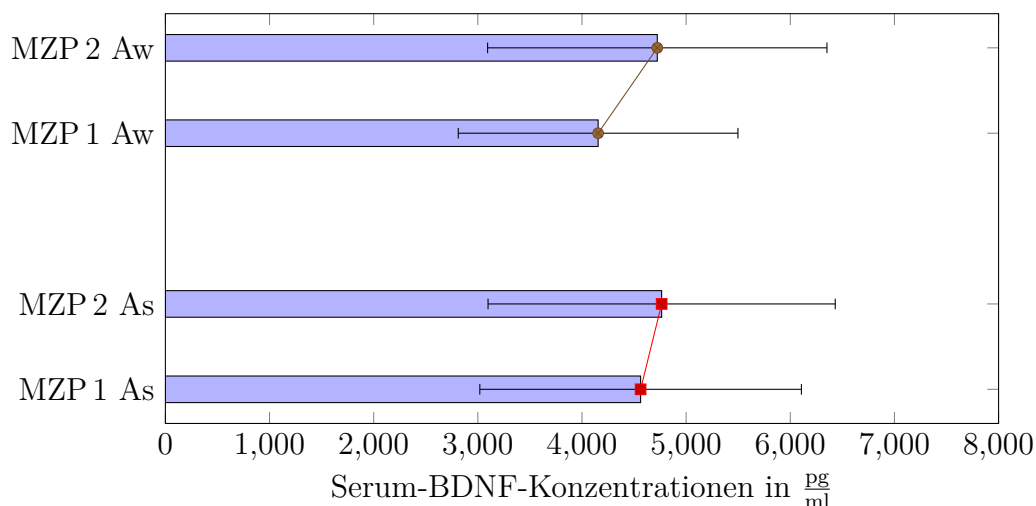


Abbildung 3.5: Grafische Darstellung der Änderung der Serum-BDNF-Konzentrationen vom ersten zum zweiten Messzeitpunkt der Probandengruppen As und Aw. Auf diesem Diagramm kann man den leichten Aufwärtstrend der Serum-BDNF-Konzentrationen mit  $\Delta 21$  (As)=202.0  $\frac{\text{pg}}{\text{ml}}$  und  $\Delta 21$  (Aw)=568.4  $\frac{\text{pg}}{\text{ml}}$  erkennen. Jedoch sind diese Ergebnisse statistisch nicht belastbar ( $p=0.427$ ).

### 3.2.2.2 Änderungen der Serum-BDNF-Konzentration vom ersten zum zweiten und dritten Messzeitpunkt

Tabelle 3.13: Tabellarische Darstellung der Ergebnisse der Serum-BDNF-Konzentrationen an drei Messzeitpunkten (MZP). Dargestellt sind Mittelwerte  $\bar{x}$  und Standardabweichungen  $\sigma$  der ersten, zweiten und dritten Messzeitpunkte in  $\frac{\text{pg}}{\text{ml}}$  mit Berechnung der Veränderung  $\Delta$  BDNF 21 und  $\Delta$  BDNF 31. Aufgrund der geringen Probandenanzahl werden keine weiteren statistischen Tests durchgeführt.

	1. MZP	2. MZP	3. MZP
Serum-BDNF-Konzentration ( $\frac{\text{pg}}{\text{ml}}$ )	4501±1579	4718±1783	4562±1360
$\Delta$ BDNF 21	363.05±2461.5		
$\Delta$ BDNF 31	61.86±1317.6		

Im Rahmen der Längsschnittstudie werden 15 Probanden der Gruppe As zu einem weiteren dritten Zeitpunkt etwa drei Monate nach dem zweiten Messzeitpunkt untersucht.

Aufgrund der zu geringen Probandenanzahl für statistisch signifikante Ergebnisse werden keine weiteren statistischen Analysen angestellt. Diese Ergebnisse sind in dieser Arbeit trotzdem für die Vollständigkeit aufgeführt. Die Ergebnisse sind in Tabelle 3.13 sowie grafisch in Abbildung 3.6 dargestellt. Erkennbar ist ein Rückfall der Serum-BDNF-Konzentrationen auf den Anfangswert vor Therapiebeginn. Die Ergebnisse sind jedoch aufgrund der geringen Probandenanzahl von 15 Probanden nicht statistisch belastbar.

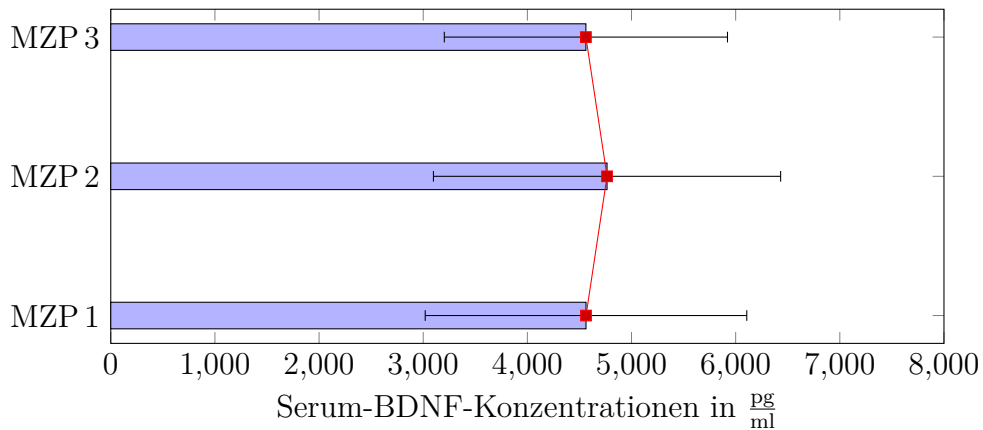


Abbildung 3.6: **Grafische Darstellung der Änderung der Serum-BDNF-Konzentrationen über drei Messzeitpunkte (MZP).** Dargestellt sind Mittelwerte und Standardabweichung der mittels *ELISA* bestimmten Serum-BDNF-Konzentrationen. Insgesamt wurden bei 15 Probanden der Gruppe As die Serum-BDNF-Konzentration zu drei Zeitpunkten bestimmt: Vor Therapie, nach Therapie und circa drei Monate nach Therapieende. Die Serum-BDNF-Konzentrationen sinken nach einem Anstieg zum zweiten MZP wieder beinahe auf den Ursprungswert vom ersten MZP zurück. Aufgrund der geringen Probandenzahl sind diese Ergebnisse jedoch statistisch nicht belastbar.

# 4 Diskussion

## 4.1 Demografische Risikofaktoren für die Entwicklung einer Traumafolgestörung

Studien an britischen und amerikanischen Soldaten ergaben, dass mit steigender Einsatzlänge eine deutliche Verschlechterung der psychischen Gesundheit einhergeht: Ab einer Einsatzdauer von sechs Monaten zeigte sich ein erhöhtes Risiko für Traumafolgestörungen, insbesondere für die Entwicklung einer PTBS [8, 69]. Dies steht im Einklang mit Studien, die mit einer steigenden Anzahl traumatischer Erfahrungen auch das Risiko für die Entwicklung einer Traumafolgestörung in Verbindung bringen [70]. Trautmann und Mitarbeiter (2013) zeigten jedoch bei Soldaten der deutschen Bundeswehr, dass es weniger einen linearen Zusammenhang zwischen PTBS-Risiko und Einsatzdauer gibt, sondern eher ein zweigipfliger Verlauf des PTBS-Risikos während eines Einsatzes besteht. Dabei legen die Daten nahe, dass das Risiko in den ersten zwei Monaten am höchsten ist, dann abfällt und erst nach dem sechsten Monat nochmals ansteigt [13]. Laut einem Beschluss des Bundestages soll ein Auslandseinsatz eines deutschen Soldaten nicht die Dauer von sechs Monaten überschreiten, dies kann aus logistischen Gründen wie zum Beispiel Krankheit des ablösenden Soldaten jedoch überschritten werden [71]. Daher ist bei einer Auslandseinsatzdauer von über sechs Monaten von einer nicht im Voraus geplanten Verlängerung auszugehen, welche sich auch bei Hoge und Mitarbeiter (2006) als zusätzlicher Risikofaktor für die Entwicklung einer Traumafolgestörung wiederfindet [8].

Für die Erhöhung des Risikos für die Entwicklung einer PTBS bei kürzeren Einsatzdauern werden in der Literatur verschiedene Gründe wie kürzere Akklimatisierungszeiten und schlechtere Vorbereitung vor kurzen Einsätzen sowie andere Auswahl des Einsatzkontingents bei kürzeren Einsätzen diskutiert. Hier werden eventuell eher Soldaten mit bestehenden Vorerkrankungen oder weiteren Risikofaktoren in Betracht gezogen [13]. Auch psychischer Stress vor dem Einsatz soll Einfluss auf die Entstehung einer

Traumafolgestörung haben [72]. Die deskriptiven Daten der hier untersuchten PTE-Studienprobanden zeichnen ein ähnliches Bild: Die an PTBS erkrankten Probandengruppen As und Aw weisen vergleichsweise kürzere Einsatzzeiten auf, ebenso kann keine Korrelation zwischen Einsatzdauer und Belastungswerten nachgewiesen werden (siehe Tabelle 3.3). Eine deutliche Korrelation besteht lediglich zwischen Alter des Probanden und Einsatzerfahrung: Je älter ein Proband, desto häufiger und länger war er im Einsatz, aber dies scheint nicht automatisch das PTBS-Risiko zu erhöhen. Auffällig ist jedoch, dass die Probandengruppen As und Aw die bei weitem jüngsten Gruppen darstellen (As  $28.79 \pm 3.6$  Jahre, Aw  $27.94 \pm 7.4$  Jahre). Hier ist möglicherweise davon auszugehen, dass jüngeres militärisches Personal andere Risikofaktoren mit sich bringt wie beispielsweise niedriger Bildungsstand, Nicht-Offiziersdienstgrade oder Zugehörigkeit zu einer Spezialeinheit, wie sie Xue und Mitarbeiter vorschlagen [11].

Denkbar ist auch, dass bei Rückkehr aus dem Auslandseinsatz psychisch auffälliger Personal die Auslandsdienstverwendungsfähigkeit für einen gewissen Zeitraum entzogen wird und so durch die Selektion von psychisch stabilem Personal ein *Bias* entstehen könnte, was zu einer Erhöhung des Alters bei den einsatzerfahrenen gesunden Probanden führen könnte.

## 4.2 Belastungswerte *GSI* und PDS während Therapie und Warteintervall

Wie zu erwarten, sinken die Belastungswerte *GSI* und PDS vom ersten zum zweiten Messzeitpunkt bei beiden Probandengruppen, die jeweils aus PTBS erkrankten Probanden bestehen, ab (siehe Tabelle 3.9). Ein ebenfalls erwartbares Ergebnis ist, dass im Vergleich zwischen beiden Gruppen die subjektive Symptombelastung *GSI* bei der stationär behandelten Gruppe As stärker absinkt als bei der Probandengruppe Aw im Warteintervall. Die Traumabelastung im PDS sinkt ebenfalls bei beiden Probandengruppen ab, auch hier ist ein stärkerer Abfall bei der stationär behandelten Probandengruppe zu verzeichnen, jedoch fällt dieser Unterschied deutlich geringer aus. Dies kann sowohl durch die unterschiedlichen Eigenschaften der Fragebögen als auch durch den Studienaufbau erklärt werden: Der *BSI*-Fragebogen, aus dem der *GSI*-Wert berechnet wird, fragt neun Symptomdimensionen aus dem psychiatrischen Spektrum ab, die innerhalb

der letzten sieben Tage aktuell aufgetreten sein müssen. Er fragt dadurch eine breitere Basis an Symptomen ab als der PDS, der sich auf PTBS-Symptome beschränkt. PTBS weist hohe Komorbiditäten mit anderen psychiatrischen Erkrankungsbildern auf, beispielsweise dem Spektrum der Angsterkrankungen.[2] Symptome komorbider Störungen tauchen dadurch auch im *GSI* auf, jedoch nicht im PDS. Im stationären Setting wird ein multimodales Behandlungskonzept angewandt, welches traumabezogene Ergotherapie, Entspannungs-, Bewegungs-, Aroma- und Akupunkturtherapie beinhaltet. Dieses Behandlungskonzept zielt auf die Reduktion aller psychiatrischer Symptome ab, beispielsweise sollen durch Vermittlung verhaltenstherapeutischer Konzepte Ängste reduziert werden. Gleichzeitig führt dieses Behandlungskonzept dazu, dass die Symptomdimensionen, die im *GSI* gemessen werden, in der stationär behandelten Gruppe deutlich im Vergleich zur Wartelistengruppe reduziert werden können.

Die Reduktion der Traumabelastung soll durch Anwendung eines speziellen Psychotherapieverfahrens, der *EMDR*-Therapie, erreicht werden. Die *EMDR*-Therapie gehört zu den traumakonfrontativen Verfahren; daher muss ein Patient vor Beginn der *EMDR*-Therapie psychisch stabil sein und Fertigkeiten zur Emotionsregulation besitzen [59]. Bei Erstdiagnose einer PTBS liegt dies häufig nicht vor, daher folgt nach Diagnosestellung meist eine Stabilisierungsphase, in der keine *EMDR*-Therapie durchgeführt wird. Erst nach erfolgter Stabilisierung werden die PTBS-auslösenden Ereignisse traumakonfrontativ angegangen. Daher ist es möglich, dass bei langer Stabilisierungsphase in einem ersten stationären Aufenthalt eine spezielle, das Trauma betreffende, Psychotherapie erst spät oder gar nicht begonnen wird und auf den nächsten stationären Aufenthalt verschoben wird. Dementsprechend wird die im PDS gemessene Traumabelastung kaum reduziert, was zu den dargestellten Ergebnissen führen kann. Zusätzlich muss beachtet werden, dass im Verlauf einer *EMDR*-Therapie häufig zu Beginn die subjektive Traumabelastung kurzfristig steigt, da sich der Traumatisierte wieder vermehrt im Rahmen der *EMDR*-Sitzungen mit dem Inhalt der Traumatisierungen auseinandersetzt.

Weiterhin ist interessant, dass die stationär behandelte Gruppe zum ersten Messzeitpunkt sich deutlich belasteter im *GSI* und PDS darstellt als die Wartelistengruppe; und das trotz Zulosung der Gruppenzugehörigkeit bei Eintritt in die Studie. Hier können derzeit nur Vermutungen angestellt werden: Da die Patienten bei Eintritt in die Studie einer Probandengruppe zugelost wurden und ihnen anschließend das weitere Procedere noch vor der ersten psychometrischen Messung mitgeteilt wurde, kann vermutet wer-

den, dass eine Veränderung in der subjektiven Wahrnehmung der Symptome auftritt, sobald ein stationärpsychiatrischer Aufenthalt bevorsteht, der zur Aggravation bestehender Symptome führt.

### 4.3 Beurteilung des Nachweisverfahrens der Serum-BDNF-Konzentrationen

Für die Bestimmung der Serum-BDNF-Konzentrationen wurde in der vorliegenden Arbeit ein fluorimetrisches *ELISA*-Nachweisverfahren ausgewählt. Die Firma *Promega* bietet hierfür bereits fertige *Kits* an. Ein auf den Nachweis von Serum-BDNF spezialisiertes *Kit* wurde von Hellweg und Mitarbeitern dabei modifiziert und auf den fluorimetrischen Nachweis adaptiert. Im Querschnittsteil der PTE-Studie wurde im Mittel über alle Probandengruppen eine Serum-BDNF-Konzentration von  $4534,57 \pm 1350,8 \frac{\text{pg}}{\text{ml}}$  gemessen. Insgesamt befinden sich die gemessenen Serum-BDNF-Konzentrationen bis auf wenige „Ausreißer“ im Bereich zwischen  $2100 \frac{\text{pg}}{\text{ml}}$  und  $7100 \frac{\text{pg}}{\text{ml}}$ . Die Verteilung der Serum-BDNF-Konzentrationen war nicht normalverteilt.

In der Literatur finden sich wie in der vorliegenden Arbeit ebenso sehr weit gestreute interindividuelle Serum-BDNF-Konzentrationen [31, 33]. Insgesamt liegen die Serum-BDNF-Konzentrationen der vorliegenden Studie niedriger als die aus vergleichbaren Studien. In Tabelle 4.1 sind Ergebnisse vergleichbarer Studien zur besseren Übersicht aufgeführt. Die unterschiedlichen Messbereiche können weniger auf tatsächliche Unterschiede innerhalb der Probandengruppen zurückgeführt werden, sondern vielmehr auf die in den Laboren unterschiedlichen validierten Messmethoden: Gold und Mitarbeiter führten die Serum-BDNF-Bestimmung mittels der gleichen *ELISA*-Methode von Hellweg et al. wie in der vorliegenden Studie durch, die Mittelwerte liegen dementsprechend im gleichen Referenzbereich. Die *ELISA*-Nachweismethode ist hochspezifisch für den Nachweis von BDNF und weist wenig Interferenzen mit anderen Proteinen auf. Weiteren Einfluss können Inkubationszeit sowie Anzahl und Intensität der Waschvorgänge (v.a. bei *ELISA*-Verfahren) haben. Gold und Mitarbeiter (2003), Ziegenhorn und Mitarbeiter (2007) und Shimizu und Mitarbeiter (2003) verwendeten das kommerziell erhältliche *Emax-Kit* von *Promega*, jedoch adaptierte jede Arbeitsgruppe das *Kit*: Ziegenhorn und Mitarbeiter beispielsweise versetzten die Serumproben nach dem Auftauen mit Proteaseinhibitor und

unspezifischen IgG-Antikörpern und erhielten deswegen deutlich höhere Serum-BDNF-Konzentrationen als in der PTE-Studie [33].

Tabelle 4.1: **Mittelwerte und Standardabweichungen von Serum-BDNF-Konzentrationen der PTE-Studie im Vergleich zu weiteren Studien.**

Die hier vorliegende Studie führt die Serum-BDNF-Bestimmung mittels der gleichen *ELISA*-Nachweismethode durch wie Gold und Mitarbeiter (2003). Weitere Studien weisen deutlich höhere Mittelwerte auf, möglicherweise aufgrund von Interferenzen der Nachweismethoden mit anderen Proteinen, unterschiedlichen Inkubationszeiten oder Waschphasen.

Studie	Serum-BDNF-Konzentration-Mittelwerte (Probandenzahl)
Vorliegende PTE-Studie	$4534.57 \pm 1350.7 \frac{\text{pg}}{\text{ml}}$ (n=135)
Gold et al. 2003	An Multipler Sklerose erkrankte Probanden (n=48): $4435.1 \pm 533.4 \frac{\text{pg}}{\text{ml}}$ , gesunde Kontrollen (n=20): $4717.2 \pm 491.8 \frac{\text{pg}}{\text{ml}}$
Ziegenhorn et al. 2007	$23198.7 \pm 10649.2 \frac{\text{pg}}{\text{ml}}$ (n=465)
Miyazaki et al. 2004	An Autismus erkrankte Probanden (n=18): $17.50 \pm 2.0 \frac{\text{ng}}{\text{ml}}$ ; Probanden mit mentaler Retardierung (n=20): $25.22 \pm 2.45 \frac{\text{ng}}{\text{ml}}$ , gesunde Kontrollen (n=16) $29.00 \pm 2,32 \frac{\text{ng}}{\text{ml}}$
Shimizu et al. 2003	Medikationsnaive depressive Probanden (n=16): $17.6 \pm 9.6 \frac{\text{ng}}{\text{ml}}$ , antidepressiv behandelte Probanden (n=17): $30.6 \pm 12.3 \frac{\text{ng}}{\text{ml}}$ , gesunde Kontrollen (n=50): $27.7 \pm 11.4 \frac{\text{ng}}{\text{ml}}$

## 4.4 Beurteilung des Nachweisverfahrens des Val66Met-Polymorphismus

Für die vorliegende Arbeit wurde aus Blutproben mittels *DNA*-Extraktion, anschließender *PCR* des betreffenden Genabschnittes und Verdau mittels Restriktionsenzym PML-I der Val66Met-Polymorphismus aller Probanden bestimmt. Diese Methode der Val66Met-Polymorphismus-Bestimmung ist etabliert und wurde in mehreren Studien vorbeschrieben [72]. Bei zwei möglichen Allelen sind drei Ergebnisse möglich: Probanden weisen entweder den Met/Met-Genotyp, den Val/Met-Genotyp oder den Val/Val-Genotyp auf. Welchen Einfluss der Val66Met-Polymorphismus auf die Entwicklung psychiatrischer

Krankheitsbilder hat, ist bisher noch nicht abschließend geklärt, die aktuelle Studienlage zeigt teilweise widersprüchliche Ergebnisse: Dem homozygoten Met/Met-Genotyp wird eine Rolle bei der Verarbeitung von Angst zugeschrieben [53], wodurch Träger häufiger an einer Traumafolgestörung nach traumatischen Erlebnissen erkranken sollen. [32, 72] Zudem scheinen Met/Met-Genotypen weniger von Traumatherapie zu profitieren als Val/Val- und Val/Met-Genotypen [56].

Den obigen Ergebnissen zufolge würde man erwarten, dass der Met/Met-Genotyp besonders häufig in den Probandengruppen, die aus an PTBS-erkrankten Patienten bestehen, vorkommt (As, Aw). Zhang Lei und Mitarbeiter (2016) haben erst vor kurzem diese Annahme untersucht und bestätigt [32]. Aufgrund seiner Seltenheit kommt der Met/Met-Genotyp in der vorliegenden Arbeit nur in zwei der fünf Probandengruppen (Aw, B) vor, Der Met/Met-Genotyp kommt daher nicht durchschnittlich häufiger in den an PTBS-erkrankten Probandengruppen vor, weshalb sich keine Aussage über ein Verteilungsmuster des Met/Met-Genotyps treffen lässt. Insgesamt kann durch die Bestimmung des Val66Met-Polymorphismus daher keine abschließende Aussage getroffen werden. Die geringe Probandenanzahl von letztlich n=125 und die geringe statistische Wahrscheinlichkeit des gesuchten homozygoten Met/Met-Genotyps in der kaukasischen Bevölkerung führen dazu, dass nur drei Probanden den gesuchten homozygoten Genotyp aufweisen und somit kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Probandengruppen bezüglich des Val66Met-Polymorphismus nachzuweisen ist. Für nachfolgende Studien muss eine größere Stichprobe untersucht werden.

Die vorliegende Arbeit kann jedoch die im internationalen Vergleich relativen Häufigkeiten der Allele bestätigen. Die große Streubreite der Häufigkeit des Met-Allels über die Weltbevölkerung[41] sowie die Herkunftsheterogenität innerhalb des Probandenkollektivs üben zwar Einfluss auf die absoluten Allel-Häufigkeiten in dieser Studie aus, jedoch sind in etwa vergleichbare relative Häufigkeiten (Met-Allelhäufigkeit in Literatur: circa 20% vs. Met-Allelhäufigkeit in dieser Studie 35,2%) erhoben worden [40].



## 4.5 Korrelation von Serum-BDNF-Konzentration, Probandengruppenzugehörigkeit und Val66Met-Polymorphismus

Für den Querschnittsteil der PTE-Studie wurde bei allen Probanden zum Eintrittszeitpunkt in die Studie die Serum-BDNF-Konzentration, der Genotyp und die Symptombelastung gemessen. Die Ergebnisse der Bestimmung der Serum-BDNF-Konzentration zum ersten Messzeitpunkt sind in Tabelle 3.6 dargestellt. Zwar wurden in den Probandengruppen unterschiedlich hohe Serum-BDNF-Konzentrationen bestimmt, jedoch konnte die statistische Auswertung keine signifikante Korrelation zwischen der Höhe der Serum-BDNF-Konzentration und der Zugehörigkeit zu einer Probandengruppe aufzeigen. Es gibt damit keinen Hinweis dafür, dass die Serum-BDNF-Konzentration ein Prädiktor für die Gruppenzugehörigkeit darstellt, auch ergibt nach diesen Ergebnissen die Serum-BDNF-Konzentration keinen Hinweis auf das Bestehen einer PTBS. Der besonders hohe Mittelwert der As-Gruppe kann auf Ausreißer zurückgeführt werden, Hinweis darauf bietet die hohe Standardabweichung (siehe Abschnitt 4.8.1). Interessant bleibt jedoch Gruppe B, die aus gesunden Probanden mit Einsatzerfahrung besteht.

In Studien zeigte sich, dass *BDNF* wichtig ist für die Entstehung von *LTPs*, die ihrerseits wichtig für die Entstehung von Langzeitgedächtnis sind [26, 27]. Auch zeigten Studien an *BDNF-Knockout*-Mäusen, dass *BDNF* für die Entstehung als auch die Löschung von neuem kontextbezogenen Angstverhalten relevant ist [48]. Erhöhte Serum-BDNF-Konzentrationen gehen mit erhöhten neuronalen BDNF-Konzentrationen einher [18]. Wenn belastete, jedoch psychisch gesunde Probanden der Gruppe B über im Vergleich zu den weiteren Probandengruppen überdurchschnittlich hohe Serum-BDNF-Konzentrationen verfügen, können die hier vorliegenden Ergebnisse als Hinweis gewertet werden, dass *BDNF* möglicherweise als protektiver Faktor gegenüber einer PTBS schützt, indem es bei der Neubildung neuen Gedächtnisses und bei der Auslöschung kontextbezogenen Angstverhaltens unterstützend wirkt.

Diskutabel ist zudem, ob eine hohe endogene Serum-BDNF-Konzentration als Resilienzfaktor protektiv gegenüber der Entstehung einer PTBS wirkt, also bei Individuen mit einem endogenen hohen Serum-BDNF-Konzentration eine Traumatisierung erschwert

wird oder ob bei Patienten mit einer resilienzfördernden Auseinandersetzung mit psychischem Trauma die endogene BDNF-Produktion durch bisher unbekannte Mechanismen erhöht wird und dies sekundär zu einer Erhöhung der Serum-BDNF-Konzentration führt. Wäre letzteres der Fall, müsse man ebenso weiterdenken und überlegen, welche weiteren äußeren Einflüsse zu einer Erhöhung der endogenen Serum-BDNF-Konzentration führt. Seit langem ist die antidepressive Wirkung von Sport bekannt [73]. Ebenfalls gibt es Studien, die einen Einfluss von körperlicher Aktivität auf eine Erhöhung der Serum-BDNF-Konzentration nahelegen [74]. Weiterhin könnte ein stabiles soziales Umfeld die Entwicklung von Konfliktverarbeitungsstrategien und dadurch die synaptische Plastizität fördern, wodurch die endogene BDNF-Produktion gesteigert würde.

Bei der Bestimmung des Val66Met-Polymorphismus konnte statistisch kein Hinweis darauf gefunden werden, dass der Genotyp Einfluss auf die Probandengruppenzugehörigkeit und damit umgekehrt die Erkrankungswahrscheinlichkeit hat (siehe Tabelle 3.4). Insgesamt konnte der Val/Val-Genotyp am häufigsten nachgewiesen werden, gefolgt vom Val/Met-Genotyp und dem seltenen Met/Met-Genotyp. Vergleicht man die Probandengruppen, so fällt Gruppe C, eine Probandengruppe bestehend aus gesunden Probanden mit erhöhter dienstlicher Belastung, mit einer erhöhten Anzahl des Val/Val-Genotyps auf, was jedoch eher der geringen Probandenzahl geschuldet ist. In der Literatur wird dem Met-Allel ein Einfluss auf die Verarbeitung von Angst zugeschrieben, Met/Met-Genotypen zeigten stärkeres Angstverhalten [50, 52, 53]. Der Genotyp kommt jedoch nur in zwei der fünf Probandengruppen (Aw, B) vor, weshalb sich keine Aussagen über ein eventuelles Verteilungsmuster treffen lassen.

Wenn das Met-Allel mit größerem Angstverhalten assoziiert ist, wäre es denkbar, dass Angsterkrankungen wie eine PTBS häufiger auftreten. Ein Zusammenhang zwischen erhöhter subjektiver Traumabelastung und Met/Met-Genotyp konnte bisher in einer Studie an Soldaten der US-Streitkräfte nachgewiesen werden [72]. Für eine Folgestudie an deutschen Soldaten müssen jedoch aufgrund der relativen Seltenheit des Val66Met-Polymorphismus mehr Probanden miteingeschlossen werden. Weitgehend bestätigt werden konnte dagegen die in der Literatur beschriebene Häufigkeit der einzelnen Allele innerhalb der kaukasischen Bevölkerung [40, 41].

## 4.6 Korrelation zwischen *BDNF*-Genotyp und Serum-*BDNF*-Konzentration

Im Querschnittsteil der PTE-Studie wurde bei allen Probanden zum Eintritt in die Studie die Serum-*BDNF*-Konzentration als auch der Val66Met-Polymorphismus bestimmt und anschließend statistisch getestet, ob der Val66Met-Polymorphismus mit der Serum-*BDNF*-Konzentration eines Probanden korreliert. Der Val66Met-Polymorphismus hat aufgrund seiner Lage im *BDNF*-Gen eine gestörte Sekretion des *BDNF* aus Neuronen zur Folge, die zelluläre Produktion scheint dagegen nicht beeinträchtigt zu sein [52]. Wie in Tabelle 3.7 sowie in Abbildung 3.4 dargestellt, ist die Serum-*BDNF*-Konzentration des Met/Met-Genotyps erniedrigt, der Val/Met-Genotyp weist im Vergleich zum Val/Val-Genotyp eine geringfügig niedrigere durchschnittliche Serum-*BDNF*-Konzentration auf. Diese Ergebnisse sind aufgrund der relativen Seltenheit des Met/Met-Genotyps nicht statistisch belastbar, jedoch könnten diese Ergebnisse als Hinweis gewertet werden, dass die gestörte *BDNF*-Sekretion zu einer kompensatorischen Hochregulation der *BDNF*-Produktion führt, um annähernd gleich hohe periphere Serum-*BDNF*-Konzentrationen zu gewährleisten. Ebenso zeigten mehrere Studien, dass Zellen mit Met-*BDNF* eine niedrigere aktivitätsabhängige *BDNF*-Sekretion aufwiesen als Zellen, die lediglich Val-*BDNF* enthielten, die konstitutive *BDNF*-Sekretion blieb dagegen unverändert [42, 75].

Diese Ergebnisse stehen jedoch im Gegensatz zu anderen Studien: Lang und Mitarbeiter fanden in einer Studie bei 114 Probanden eine geringfügig niedrigere Serum-*BDNF*-Konzentration beim Val/Val-Genotyp als beim Val/Met-Genotyp, jedoch wurde der Met/Met-Genotyp in dieser Studie nicht abgebildet [45]. Neuere Studienergebnisse von Yoshimura und Mitarbeitern aus dem Jahr 2011 ließen keinerlei Hinweise auf einen Zusammenhang zwischen Val66Met-Polymorphismus und Serum-*BDNF*-Konzentration erkennen [76]. Es lässt sich zusammenfassend sagen, dass die Studienlage zu den Zusammenhängen zwischen Val66Met-Polymorphismus und Serum-*BDNF*-Konzentration aktuell keine zuverlässige Aussage zulässt und zur weiteren Untersuchung des seltenen Met/Met-Genotyps Studien mit höheren Probandenzahlen vonnöten sind.

## 4.7 Verlauf von Symptombelastung und Serum-BDNF-Konzentration über bis zu drei Messzeitpunkte

Die Probandengruppen As und Aw wurden im Längsschnittteil der PTE-Studie mehrfach Messungen unterzogen: Die erste Messung erfolgte bei Eintritt in die Studie, die As-Probandengruppe wurde nach einer stationären Therapie sowie circa drei Monate nach Beendigung der Therapie untersucht, während die Aw-Probandengruppe zum Eintritt in die Studie sowie nach einer Warteperiode von einem Monat untersucht wurde. Ziel dabei war, eine Wartezeit auf eine stationärpsychiatrische Therapie zu simulieren. Die Ergebnisse sind in den Tabellen 3.12 und 3.13 sowie in den Grafiken 3.5 und 3.6 dargestellt. Interessanterweise steigt bei beiden Probandengruppen die Serum-BDNF-Konzentration geringfügig vom ersten zum zweiten Messzeitpunkt an, die durchschnittliche Serum-BDNF-Konzentration der Wartelistengruppe steigt dabei jedoch ungefähr doppelt so viel an wie die Serum-BDNF-Konzentration der stationär behandelte Probandengruppe. Die Ergebnisse sind jedoch abermals statistisch nicht signifikant. Zum dritten Messzeitpunkt sinkt die durchschnittliche Serum-BDNF-Konzentration der stationär behandelten Probandengruppe wieder. Vergleicht man den Verlauf der Serum-BDNF-Konzentration der stationären Therapiegruppe As mit dem Verlauf der Symptombelastung gemessen in den Skalen *GSI* und *PDS-gesamt* (siehe Tabelle 3.10), so fällt auf, dass die Symptombelastung bei beiden Skalen fällt: Die Symptombelastung sinkt dabei besonders vom ersten zum zweiten Messzeitpunkt und weniger vom zweiten zum dritten Messzeitpunkt. Dieser Verlauf steht jedoch in keinem statistischen Zusammenhang mit dem Verlauf der durchschnittlichen Serum-BDNF-Konzentration der stationären Therapiegruppe As. Die hier vorliegenden Ergebnisse liefern damit keine Hinweise darauf, dass die durchschnittliche Serum-BDNF-Konzentration mit der Symptomlast und damit der Erkrankungsschwere einer PTBS korreliert. Mit den hier vorliegenden Ergebnissen kann die Frage, ob mittels Bestimmung der Serum-BDNF-Konzentration eines an PTBS erkrankten Patienten der Therapieverlauf und letztlich der Therapieerfolg vorhergesagt werden kann, nicht abschließend beantwortet werden. Um weitere Einflussfaktoren auf die Serum-BDNF-Konzentration auszuschalten, müsste man in kommenden Studien die Probandenanzahl deutlich erhöhen.

Ähnliche Ergebnisse zeigen sich auch bei den Untersuchungen zum Zusammenhang zwischen Serum-BDNF-Konzentration und dem Auftreten einer depressiven Störung: Meh-

rere Studien haben in den letzten Jahren den Zusammenhang zwischen peripher erniedrigten Serum-BDNF-Konzentrationen und dem Vorliegen einer depressiven Störung untersucht, dieser Zusammenhang gilt seither als belegt [37, 77]. Eine 2014 durchgeführte Metaanalyse von Molendijk und Mitarbeitern zeigt jedoch bei weitem nicht so eindeutige Ergebnisse wie die einzelnen Publikationen dies suggerieren: Hier werden auch eher geringe Unterschiede in den Serum-BDNF-Konzentrationen beobachtet, während sich viele Einflussfaktoren durch hohes Rauschen offenbaren [78].

## 4.8 Limitationen

Insgesamt konnten durch die experimentelle Bestimmung des Val66Met-Polymorphismus und der Serum-BDNF-Konzentrationen im Rahmen der hier vorgestellten PTE-Studie keine statistisch signifikanten Ergebnisse generiert werden. Die möglichen Gründe hierfür sind vielfältiger Natur: An vorderster Stelle steht die aufgrund des Pilotcharakters der Studie gering angesetzte Probandenanzahl. Zusätzlich kann die endogene Serum-BDNF-Konzentration durch äußere Faktoren beeinflusst werden, beispielsweise durch die Einnahme von Medikamenten wie Psychopharmaka [36]. In den folgenden Abschnitten werde ich auf diese und weitere Limitationen der vorliegenden Arbeit eingehen und auf dieser Basis Lösungsvorschläge für weiterführende Studien vorstellen.

### 4.8.1 Probandenkollektiv und statistische Signifikanz

Die PTE-Studie wurde als Pilotstudie konzipiert, die viele Parameter gleichzeitig untersuchen sollte und gleichzeitig evaluieren sollte, ob diese in weiterführenden Studien Berücksichtigung finden sollten. Gleichzeitig schränkt die relative Seltenheit des untersuchten Krankheitsbildes PTBS im Vergleich zu den Volkskrankheiten wie beispielsweise dem arteriellen Hypertonus die Möglichkeiten großer klinischer Studien, deren Probandenkollektiv innerhalb eines kurzen Zeitraumes gesammelt werden kann, deutlich ein. Will man zudem eine bezüglich des PTBS-auslösenden Ereignisses möglichst homogene Gruppe wie in der vorliegenden PTE-Studie, so schränkt dies die Möglichkeiten der Probandengewinnung weiter ein. Die ursprünglich geplante Fallzahl, die je 30 Proban-

den in den Gruppen As und Aw vorsah, musste aufgrund fehlender Probanden auf die jetzigen Zahlen von 18 bzw. 19 in diesen Gruppen nachträglich reduziert werden. Grund dafür war das Ausbleiben von Probanden aufgrund des Abzugs der Bundeswehr aus Afghanistan. Trotz der Folge der nachträglichen Reduktion der Probandenanzahl war und bleibt es wichtig, dass der Rahmen des traumatischen Ereignisses eng gefasst ist, da die Eigenschaften der traumatisierenden Ereignisse Einfluss auf die Art und Schwere der Traumatisierung ausüben können. Es ist davon auszugehen, dass auch die ursprünglich geplante Fallzahl nicht unbedingt zu statistisch signifikanten Ergebnissen geführt hätte, da die Fallzahlplanung der PTE-Studie aufgrund des Pilotstudiencharakters nicht spezifisch auf die Parameter Val66Met-Polymorphismus und Serum-BDNF-Konzentration zugeschnitten war. Um eine abschließende Aussage der beiden Parameter über die Eigenschaften als Prädiktor und Verlaufparameter einer PTBS treffen zu können, müssen die Parameter in weiterführenden Studien mit höheren Fallzahlen untersucht werden. In einer weiterführenden Studie sollte daher zu Beginn eine Fallzahlplanung für die jeweiligen Parameter erfolgen. Ziel einer solchen Fallzahlplanung ist es, die Probandenanzahl so festzulegen, dass etwaige Unterschiede statistisch signifikant erfasst werden können [79].

#### **4.8.2 Einfluss von Medikamenten auf die Serum-BDNF-Konzentration**

Mehrere Studien zeigten in den vergangenen Jahren einen Zusammenhang zwischen der Serum-BDNF-Konzentration und der Symptomschwere einer Depression gemessen in der *Hamilton-Depressions-Skala* (HAM-D). So weisen depressive Probanden eine durchschnittlich niedrigere Serum-BDNF-Konzentration auf als gesunde Probanden [37], bei antidepressiver Medikation mit Venlafaxin steigt die Serum-BDNF-Konzentration depressiver Patienten deutlich an [34]. Aufgrund ähnlich angenommener Pathomechanismen bei den psychiatrischen Erkrankungen des depressiven Formenkreises und Traumafolgestörungen überschneiden sich die Erstlinientherapiemöglichkeiten beider Krankheiten; so werden für die unipolare Depression als auch die PTBS eine Therapie mit selektiven Serotonin-Wiederaufnahmehemmern (SSRI) empfohlen, insbesondere Sertralin und Paroxetin wiesen die besten Effekte auf [80–82]. Venlafaxin, ein selektiver Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer, sowie die Monoaminoxidase-Hemmer (MAO-

Hemmer) werden ebenfalls als *Off-Label*-Therapie seit längerem erfolgreich bei PTBS-Patienten angewandt [82]. Auch die Probanden der PTE-Studie wurden entsprechend ihrer Beschwerden pharmazeutisch behandelt, aufgrund ihrer Interaktion wurden die Einnahme von SSRIs, trizyklischen Antidepressiva, dualen Antidepressiva wie z.B. Venlafaxin oder Mirtazapin, Antipsychotika, nichtsteroidalen Antirheumatika sowie Johanniskrautextrakt vermerkt. Zwar nahm nur ein kleiner Teil Medikation während der Studie Medikamente ein (16,3%), jedoch wurde während der Studie nicht Beginn, Dauer oder Höhe der Medikation festgehalten, sodass dies, in Anbetracht der oben erwähnten Studienlage, einen Einfluss auf die BDNF-Messwerte nehmen könnte. Auch dies ist dem Pilotcharakter der Studie geschuldet. In einer Folgestudie müsste daher im Rahmen einer Bestimmung der Serum-BDNF-Konzentration auf den Beginn, Dauer sowie die Menge einer Medikation geachtet werden. Idealerweise empfiehlt sich aufgrund besserer Vergleichsmöglichkeiten eine Studie mit medikationsnaiven Probanden.

### **4.8.3 Einfluss von Thrombozyten auf die Serum-BDNF-Konzentration**

Mehrere Studien konnten bisher eine positive Korrelation zwischen der Thrombozytenzahl und der Serum-BDNF-Konzentration eines Probanden herstellen [31, 33]. Man geht daher davon aus, dass Thrombozyten in Glia- und neuronalen Zellen produziertes BDNF speichern und bei Aktivierung der Thrombozyten wieder abgeben [83, 84]. Der Speicherort des BDNF innerhalb der Thrombozyten ist bisher jedoch noch unbekannt [31]. In der Literatur wird daher zunehmend empfohlen, die Thrombozytenzahlen zum Zeitpunkt der Blutentnahmen zur Serum-BDNF-Konzentrationsbestimmung mitzubestimmen [33]. Es wäre beispielsweise denkbar, dass eine Operation oder ein Verkehrsunfall mit anschließendem Blutverlust und Blutgerinnungsaktivierung zu einer Aktivierung von Thrombozyten führt und die Serum-BDNF-Konzentration beeinflusst. Im Rahmen der PTE-Studie wurden zwar Blutuntersuchungen durchgeführt, diese enthielten jedoch nicht reihenweise die Bestimmung der Thrombozytenzahlen, weshalb in einer weiterführenden Studie auf die zeitgleiche Bestimmung der Thrombozytenzahl geachtet werden sollte.

## 4.9 Zusammenfassung und Ausblick

Zwar rückt die PTBS als wehrpsychiatrisches Krankheitsbild aufgrund der steigenden Anzahl an mandatierten Auslandseinsätzen der Deutschen Bundeswehr zunehmend ins Licht der Öffentlichkeit, jedoch liegen bisher nur wenige Erkenntnisse zu Pathogenese, Risiko- und Resilienzfaktoren vor, weshalb Ziel der hier vorgestellten PTE-Studie war, die PTBS in einer explorativen Pilotstudie näher zu untersuchen. Schwerpunktmäßig wurde dabei nach messbaren Parametern gesucht, mit deren Hilfe man die Diagnose einer PTBS und deren Krankheitsverlauf objektivieren kann. In der vorliegenden Arbeit wurde der *Brain-derived neurotrophic Factor* und ein *Single nucleotide polymorphism (SNP)*, der Val66Met-Polymorphismus, bei 135 militärischen männlichen Probanden an bis zu drei Messzeitpunkten untersucht. Zusätzlich wurden die Probanden psychometrisch mittels unterschiedlicher Fragebögen untersucht. Zwei Probandengruppen bestanden dabei aus an PTBS erkrankten Probanden, von denen eine Gruppe einer stationären Psychotherapie unterzogen wurde (As), eine weitere Gruppe wurde ohne stationäre Psychotherapie in einem Warteintervall belassen (Aw). Wer zu welcher Gruppe gehören sollte, wurde vor Eintritt in die Studie zugewiesen. Als Kontrollen untersuchte man militärische männliche Probanden, die man anhand ihrer dienstlichen Belastung in drei Gruppen einteilte (siehe Tabelle 2.1).

Die vorliegende Studie zeigt, dass während einer stationären Therapie die subjektive Symptombelastung von an PTBS erkrankten Probanden durchschnittlich absinkt und dies maßgeblich durch eine stationäre Therapie positiv beeinflusst wird. Deutlich geringer fällt dagegen die Reduktion der Traumabelastung aus: Dies kann auf den zeitlichen Beginn der traumakonfrontativen Therapie mittels *EMDR* zurückgeführt werden, welche häufig erst deutlich später im stationären Verlauf integriert wird. Weiterhin gab es Hinweise darauf, dass junges Alter als Risikofaktor für die Entwicklung einer PTBS zu werten ist und Einsatzerfahrung ein Resilienzfaktor gegenüber der Entwicklung einer PTBS darstellt. Die in der Literatur beschriebene Häufigkeit des Val66Met-Polymorphismus innerhalb der kaukasischen Bevölkerung konnte bestätigt werden. Gleichzeitig ergaben sich Hinweise darauf, dass der Met/Met-Genotyp im Mittel niedrigere Serum-BDNF-Konzentrationen als der Val/Val-Genotyp aufweist, jedoch waren diese Ergebnisse aufgrund der geringen Probandenanzahl nicht statistisch signifikant. Die Bestimmung der Serum-BDNF-Konzentrationen erbrachte dagegen keinen Hinweis darauf, dass die



Serum-BDNF-Konzentration als diagnostischer Marker oder Prädiktor für die Wahrscheinlichkeit des Auftretens einer PTBS in Betracht gezogen werden kann. Auch zeigten sich keine Hinweise darauf, dass die Serum-BDNF-Konzentration den Therapieerfolg widerspiegelt. Ein Einfluss des Val66Met-Polymorphismus auf die Wahrscheinlichkeit des Auftretens einer PTBS konnte nicht bestätigt werden.

Wie schon im Abschnitt Limitationen dargelegt, sind mögliche Einflussfaktoren und Stellgrößen vielfältig, weshalb in weiterführenden Studien, welche den Einfluss von *BDNF* auf die Entwicklung einer PTBS untersuchen, die Probandenanzahl, insbesondere bei Untersuchung des Val66Met-Polymorphismus, höher angesetzt werden muss. Zusätzlich müssen in Zukunft bei der Bestimmung der Serum-BDNF-Konzentration auf weitere Stellgrößen wie die Thrombozytenzahl bei Blutprobenentnahme geachtet werden [33]. In den letzten Jahren wurden auch weitere Mechanismen der Einflussnahme des *BDNF*-Gens auf die Entwicklung einer PTBS wie beispielsweise epigenetische Einflüsse in Betracht gezogen. Denkbar wäre beispielsweise, dass epigenetische DNA-Modifikationen wie Methylierung an den Promotoren des *BDNF*-Gens eine Rolle spielen. Erste Studien zeigten einen statistisch signifikanten Zusammenhang zwischen der Entstehung von Traumafolgestörungen und Methylierungsmustern des *BDNF*-Gens [85].

Ein Ziel der wehrpsychiatrischen Forschung ist es, die Anzahl der Neuererkrankungen der posttraumatischen Belastungsstörung zu reduzieren. Entsprechend dieser Ergebnisse könnte man ein Mindestalter für Auslandseinsätze einführen oder junges militärisches Personal bis zu einem bestimmten Alter oder Erfahrungsgrad nur in Niedrigrisikoeinsatzgebiete entsenden. Eine weitere Möglichkeit wäre, sämtliches Personal vor Einsatzbeginn mittels psychometrischer Testung auf seine gegenwärtige psychische Belastbarkeit zu testen. Dies könnte beispielsweise mittels Fragebögen durchgeführt werden, welche einerseits bestehende, aber noch nicht aktenkundige psychiatrische Symptome abfragen und andererseits aktuell bestehende persönliche Belastungsfaktoren wie Tod eines Angehörigen oder Scheidung erfassen. Nach aktueller Studienlage ist die Bestimmung des Val66Met-Polymorphismus nicht förderlich. Die Bestimmung der Serum-BDNF-Konzentration erscheint ebenfalls zumindest nach heutiger Studienlage nicht zielführend.

# Literatur

1. McGlashan, T. H. & Heinessen, R. K. *Diagnostic and statistical manual of mental disorders, 3rd revision* (American Psychiatric Association, 1980).
2. Berger, M. *Psychische Erkrankungen: Klinik und Therapie, 3.Auflage* (Elsevier, 2009).
3. Für Verteidigung, B. *Rahmenkonzept zur Bewältigung psychischer Belastungen von Soldaten* (Bundesministerium für Verteidigung, 2004).
4. Organization, W. H. *International Classification of Diseases 10th Revision German Modification* (Deutsches Institut für medizinische Dokumentation und Information (DIMDI), 2013).
5. Dilling, H., Mombour, W., Schmidt, M. & Schulte-Markwort, E. *Internationale Klassifikation psychischer Störungen, ICD-10, Forschungskriterien* (1994).
6. Association, A. P. *Diagnostic and statistical manual of mental disorders, text revision (DSM-IV-TR)* (American Psychiatric Association, 2000).
7. Association, A. P. *Diagnostic and statistical manual of mental disorders, (DSM-5®)* (American Psychiatric Pub, 2013).
8. Hoge, C. W., Auchterlonie, J. L. & Milliken, C. S. Mental health problems, use of mental health services, and attrition from military service after returning from deployment to Iraq or Afghanistan. *Jama* **295**, 1023–1032 (2006).
9. Hotopf, M., Hull, L., Fear, N. T., Browne, T., Horn, O., Iversen, A., Jones, M., Murphy, D., Bland, D., Earnshaw, M., Greenberg, N., Hacker Hughes, J., Tate, R., Dandeker, C., Rona, R. & Wessely, S. The health of UK military personnel who deployed to the 2003 Iraq war: a cohort study. *The Lancet* **367**, 1731–1741 (2006).
10. Wittchen, H.-U., Schönfeld, S., Kirschbaum, C., Thurau, C., Trautmann, S., Steudte, S., Klotsche, J., Höfler, M., Hauffa, R. & Zimmermann, P. Traumatic experiences and posttraumatic stress disorder in soldiers following deployment abroad: how big is the hidden problem? *Deutsches Ärzteblatt International* **109**, 559 (2012).

11. Xue, C., Ge, Y., Tang, B., Liu, Y., Kang, P., Wang, M. & Zhang, L. A Meta-Analysis of Risk Factors for Combat-Related PTSD among Military Personnel and Veterans. *PLoS one* **10**, e0120270–e0120270 (2015).
12. Kowalski, J. T., Hauffa, R., Jacobs, H., Höllmer, H., Gerber, W. D. & Zimmermann, P. Deployment-related stress disorder in German soldiers: Utilization of psychiatric and psychotherapeutic treatment. *Deutsches Ärzteblatt International* **109**, 569 (2012).
13. Trautmann, S., Schönfeld, S., Höfler, M., Heinrich, A., Hauffa, R., Zimmermann, P. & Wittchen, H.-U. Posttraumatische Belastungsstörungen nach Auslandseinsätzen deutscher Soldaten. *Bundesgesundheitsblatt-Gesundheitsforschung-Gesundheitsschutz* **56**, 930–940 (2013).
14. Snider, W. D. Functions of the neurotrophins during nervous system development: what the knockouts are teaching us. *Cell* **77**, 627–638 (1994).
15. Liu, Q.-R., Walther, D., Drgon, T., Polesskaya, O., Lesnick, T. G., Strain, K. J., de Andrade, M., Bower, J. H., Maraganore, D. M. & Uhl, G. R. Human brain derived neurotrophic factor (BDNF) genes, splicing patterns, and assessments of associations with substance abuse and Parkinson's Disease. *American Journal of Medical Genetics Part B: Neuropsychiatric Genetics* **134**, 93–103 (2005).
16. Cassiman, D., Denef, C., Desmet, V. J. & Roskams, T. Human and rat hepatic stellate cells express neurotrophins and neurotrophin receptors. *Hepatology* **33**, 148–158 (2001).
17. Waterhouse, E. G. & Xu, B. New insights into the role of brain-derived neurotrophic factor in synaptic plasticity. *Molecular and Cellular Neuroscience* **42**, 81–89 (2009).
18. Sartorius, A., Hellweg, R., Litzke, J., Vogt, M., Dormann, C., Vollmayr, B., Danker-Hopfe, H. & Gass, P. Correlations and discrepancies between serum and brain tissue levels of neurotrophins after electroconvulsive treatment in rats. *Pharmacopsychiatry* **42**, 270–276 (2009).
19. Klein, A. B., Williamson, R., Santini, M. A., Clemmensen, C., Ettrup, A., Rios, M., Knudsen, G. M. & Aznar, S. Blood BDNF concentrations reflect brain-tissue BDNF levels across species. *International Journal of Neuropsychopharmacology* **14**, 347–353 (2011).
20. Segal, R. A. Selectivity in neurotrophin signaling: theme and variations. *Annual review of neuroscience* **26**, 299–330 (2003).

21. Mowla, S. J., Farhadi, H. F., Pareek, S., Atwal, J. K., Morris, S. J., Seidah, N. G. & Murphy, R. A. Biosynthesis and post-translational processing of the precursor to brain-derived neurotrophic factor. *Journal of Biological Chemistry* **276**, 12660–12666 (2001).
22. Pang, P. T., Teng, H. K., Zaitsev, E., Woo, N. T., Sakata, K., Zhen, S., Teng, K. K., Yung, W.-H., Hempstead, B. L. & Lu, B. Cleavage of proBDNF by tPA/plasmin is essential for long-term hippocampal plasticity. *Science* **306**, 487–491 (2004).
23. Seidah, N. G., Benjannet, S., Pareek, S., Chrétien, M. & Murphy, R. A. Cellular processing of the neurotrophin precursors of NT3 and BDNF by the mammalian proprotein convertases. *FEBS letters* **379**, 247–250 (1996).
24. Lee, R., Kermani, P., Teng, K. K. & Hempstead, B. L. Regulation of cell survival by secreted proneurotrophins. *Science* **294**, 1945–1948 (2001).
25. Teng, H. K., Teng, K. K., Lee, R., Wright, S., Tevar, S., Almeida, R. D., Kermani, P., Torkin, R., Chen, Z.-Y., Lee, F. S., Kraemer, R. T., Nykjaer, A. & Hempstead, B. L. ProBDNF induces neuronal apoptosis via activation of a receptor complex of p75NTR and sortilin. *The Journal of Neuroscience* **25**, 5455–5463 (2005).
26. Figurov, A., Pozzo-Miller, L. D., Olafsson, P., Wang, T. & Lu, B. Regulation of synaptic responses to high-frequency stimulation and LTP by neurotrophins in the hippocampus. *Nature* **381**, 706–709 (1996).
27. Gottschalk, W., Pozzo-Miller, L. D., Figurov, A. & Lu, B. Presynaptic modulation of synaptic transmission and plasticity by brain-derived neurotrophic factor in the developing hippocampus. *The Journal of neuroscience* **18**, 6830–6839 (1998).
28. Lu, B. & Chow, A. Neurotrophins and hippocampal synaptic transmission and plasticity. *Journal of neuroscience research* **58**, 76–87 (1999).
29. Schinder, A. F. & Poo, M.-m. The neurotrophin hypothesis for synaptic plasticity. *Trends in neurosciences* **23**, 639–645 (2000).
30. Bus, B., Molendijk, M., Penninx, B., Buitelaar, J., Kenis, G., Prickaerts, J., Elzinga, B. & Voshaar, R. O. Determinants of serum brain-derived neurotrophic factor. *Psychoneuroendocrinology* **36**, 228–239 (2011).
31. Lommatzsch, M., Zingler, D., Schuhbaeck, K., Schloetcke, K., Zingler, C., Schuff-Werner, P. & Virchow, J. C. The impact of age, weight and gender on BDNF levels in human platelets and plasma. *Neurobiology of aging* **26**, 115–123 (2005).

32. Zhang, L., Li, X.-X. & Hu, X.-Z. Post-traumatic stress disorder risk and brain-derived neurotrophic factor Val66Met. *World journal of psychiatry* **6**, 1 (2016).
33. Ziegenhorn, A. A., Schulte-Herbrüggen, O., Danker-Hopfe, H., Malbranc, M., Hartung, H.-D., Anders, D., Lang, U. E., Steinhagen-Thiessen, E., Schaub, R. T. & Hellweg, R. Serum neurotrophins—a study on the time course and influencing factors in a large old age sample. *Neurobiology of aging* **28**, 1436–1445 (2007).
34. Aydemir, O., Deveci, A. & Taneli, F. The effect of chronic antidepressant treatment on serum brain-derived neurotrophic factor levels in depressed patients: a preliminary study. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry* **29**, 261–265 (2005).
35. Xiu, M. H., Hui, L., Dang, Y. F., De Hou, T., Zhang, C. X., Zheng, Y. L., Kosten, T. R. & Zhang, X. Y. Decreased serum BDNF levels in chronic institutionalized schizophrenia on long-term treatment with typical and atypical antipsychotics. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry* **33**, 1508–1512 (2009).
36. Shimizu, E., Hashimoto, K., Okamura, N., Koike, K., Komatsu, N., Kumakiri, C., Nakazato, M., Watanabe, H., Shinoda, N., Okada, S.-i. & Iyo, M. Alterations of serum levels of brain-derived neurotrophic factor (BDNF) in depressed patients with or without antidepressants. *Biological psychiatry* **54**, 70–75 (2003).
37. Sen, S., Duman, R. S. & Sanacora, G. *Meta-analysis of serum brain-derived neurotrophic factor (BDNF) levels in depression and antidepressant treatment in Biological psychiatry* **63** (2008), 98S–98S.
38. Deuschle, M., Gilles, M., Scharnholtz, B., Lederbogen, F., Lang, U. & Hellweg, R. Changes of serum concentrations of brain-derived neurotrophic factor (BDNF) during treatment with venlafaxine and mirtazapine: role of medication and response to treatment. *Pharmacopsychiatry* **46**, 54–58 (2013).
39. Hellweg, R., Ziegenhorn, A., Heuser, I. & Deuschle, M. Serum concentrations of nerve growth factor and brain-derived neurotrophic factor in depressed patients before and after antidepressant treatment. *Pharmacopsychiatry* **41**, 66–71 (2008).
40. Shimizu, E., Hashimoto, K. & Iyo, M. Ethnic difference of the BDNF 196G/A (val66met) polymorphism frequencies: the possibility to explain ethnic mental traits. *American Journal of Medical Genetics Part B: Neuropsychiatric Genetics* **126**, 122–123 (2004).

41. Petryshen, T. L., Sabeti, P. C., Aldinger, K. A., Fry, B., Fan, J. B., Schaffner, S., Waggoner, S. G., Tahl, A. R. & Sklar, P. Population genetic study of the brain-derived neurotrophic factor (BDNF) gene. *Molecular psychiatry* **15**, 810–815 (2010).
42. Egan, M. F., Kojima, M., Callicott, J. H., Goldberg, T. E., Kolachana, B. S., Bertolino, A., Zaitsev, E., Gold, B., Goldman, D., Dean, M., Lu, B. & Weinberger, D. R. The BDNF val66met polymorphism affects activity-dependent secretion of BDNF and human memory and hippocampal function. *Cell* **112**, 257–269 (2003).
43. Chen, Z.-Y., Ieraci, A., Teng, H., Dall, H., Meng, C.-X., Herrera, D. G., Nykjaer, A., Hempstead, B. L. & Lee, F. S. Sortilin controls intracellular sorting of brain-derived neurotrophic factor to the regulated secretory pathway. *The Journal of neuroscience* **25**, 6156–6166 (2005).
44. Chiaruttini, C., Vicario, A., Li, Z., Baj, G., Braiuca, P., Wu, Y., Lee, F., Gardossi, L., Baraban, J. & Tongiorgi, E. Dendritic trafficking of BDNF mRNA is mediated by translin and blocked by the G196A (Val66Met) mutation. *Proceedings of the National Academy of Sciences* **106**, 16481–16486 (2009).
45. Lang, U., Hellweg, R., Sander, T. & Gallinat, J. The Met allele of the BDNF Val66Met polymorphism is associated with increased BDNF serum concentrations. *Molecular psychiatry* **14**, 120–122 (2009).
46. Peters, J., Dieppa-Perea, L. M., Melendez, L. M. & Quirk, G. J. Induction of fear extinction with hippocampal-infralimbic BDNF. *Science* **328**, 1288–1290 (2010).
47. Liu, I. Y., Lyons, W. E., Mamounas, L. A. & Thompson, R. F. Brain-derived neurotrophic factor plays a critical role in contextual fear conditioning. *The Journal of neuroscience* **24**, 7958–7963 (2004).
48. Psotta, L., Lessmann, V. & Endres, T. Impaired fear extinction learning in adult heterozygous BDNF knock-out mice. *Neurobiology of learning and memory* **103**, 34–38 (2013).
49. Laux, L. Das State-Trait-Angstinventar (STAI): Theoretische Grundlagen und Handanweisung (1981).
50. Montag, C., Reuter, M., Newport, B., Elger, C. & Weber, B. The BDNF Val66Met polymorphism affects amygdala activity in response to emotional stimuli: evidence from a genetic imaging study. *Neuroimage* **42**, 1554–1559 (2008).

51. Lang, U. E., Hellweg, R., Kalus, P., Bajbouj, M., Lenzen, K. P., Sander, T., Kunz, D. & Gallinat, J. Association of a functional BDNF polymorphism and anxiety-related personality traits. *Psychopharmacology* **180**, 95–99 (2005).
52. Chen, Z.-Y., Jing, D., Bath, K. G., Ieraci, A., Khan, T., Siao, C.-J., Herrera, D. G., Toth, M., Yang, C., McEwen, B. S., Hempstead, B. L. & Lee, F. S. Genetic variant BDNF (Val66Met) polymorphism alters anxiety-related behavior. *Science* **314**, 140–143 (2006).
53. Soliman, F., Glatt, C. E., Bath, K. G., Levita, L., Jones, R. M., Pattwell, S. S., Jing, D., Tottenham, N., Amso, D., Somerville, L. H., Voss, H. U., Glover, G., Ballon, D. J., Liston, C., Teslovich, T., Van Kempen, T., Lee, F. S. & Casey, B. J. A genetic variant BDNF polymorphism alters extinction learning in both mouse and human. *Science* **327**, 863–866 (2010).
54. Lee, H.-J., Kang, R.-H., Lim, S.-W., Paik, J.-W., Choi, M.-J. & Lee, M.-S. No association between the brain-derived neurotrophic factor gene Val66Met polymorphism and post-traumatic stress disorder. *Stress and health* **22**, 115–119 (2006).
55. Zhang, L., Benedek, D., Fullerton, C., Forsten, R., Naifeh, J., Li, X., Hu, X., Li, H., Jia, M., Xing, G., Benevides, K. & Ursano, R. PTSD risk is associated with BDNF Val66Met and BDNF overexpression. *Molecular psychiatry* **19**, 8–10 (2014).
56. Felmingham, K. L., Dobson-Stone, C., Schofield, P. R., Quirk, G. J. & Bryant, R. A. The brain-derived neurotrophic factor Val66Met polymorphism predicts response to exposure therapy in posttraumatic stress disorder. *Biological psychiatry* **73**, 1059–1063 (2013).
57. Schmidt, U., Willmund, G.-D., Holsboer, F., Wotjak, C. T., Gallinat, J., Kowalski, J. T. & Zimmermann, P. Searching for non-genetic molecular and imaging PTSD risk and resilience markers: Systematic review of literature and design of the German Armed Forces PTSD biomarker study. *Psychoneuroendocrinology* **51**, 444–458 (2015).
58. Für Verteidigung, B. Verteidigungspolitische Richtlinien. [http:// www.bmvg.de/portal/a/bmvg](http://www.bmvg.de/portal/a/bmvg) (2011).
59. Shapiro, F. & Solomon, R. M. *Eye movement desensitization and reprocessing* (Wiley Online Library, 1995).
60. Derogatis, L. R. & Melisaratos, N. The brief symptom inventory: an introductory report. *Psychological medicine* **13**, 595–605 (1983).

61. Franke, G. H. *Brief symptom inventory von LR Derogatis (Kurzform der SCL-90-R): BSI; Manual; Deutsche Vversion* (Belz Test, 2000).
62. Ehlers, A., Steil, R., Winter, H. & Foa, E. *Deutsche Übersetzung der Posttraumatic Stress Diagnostic Scale (PDS). warneford university hospital, department of psychiatry* 1996.
63. Kunzke, D. & Güls, F. Diagnostik einfacher und komplexer posttraumatischer Störungen im Erwachsenenalter. *Psychotherapeut* **48**, 50–70 (2003).
64. Margraf, J. *Diagnostisches Kurz-Interview bei psychischen Störungen: Mini-DIPS. Handbuch: mit 15 Tabellen* (Springer, 1994).
65. Lequin, R. M. Enzyme immunoassay (EIA)/enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA). *Clinical chemistry* **51**, 2415–2418 (2005).
66. Hellweg, R., von Arnim, C., Büchner, M., Huber, R. & Riepe, M. Neuroprotection and neuronal dysfunction upon repetitive inhibition of oxidative phosphorylation. *Experimental neurology* **183**, 346–354 (2003).
67. Mullis, K. B. The unusual origin of the polymerase chain reaction. *Scientific American* **262**, 56–61 (1990).
68. Aigner, A., Jansohn, M., Rothhämel, S. & Rothhamel, S. *Gentechnische Methoden: eine Sammlung von Arbeitsanleitungen für das molekularbiologische Labor* (Springer-Verlag, 2011).
69. Buckman, J. E., Sundin, J., Greene, T., Fear, N. T., Dandeker, C., Greenberg, N. & Wessely, S. The impact of deployment length on the health and well-being of military personnel: a systematic review of the literature. *Occupational and environmental medicine*, oem–2009 (2010).
70. Perkonigg, A., Kessler, R. C., Storz, S. & Wittchen, H.-U. Traumatic events and post-traumatic stress disorder in the community: prevalence, risk factors and comorbidity. *Acta psychiatrica scandinavica* **101**, 46–59 (2000).
71. Wittchen, H.-U., Schönfeld, S., Thurau, C., Trautmann, S., Galle, M., Mark, K., Hauffa, R., Zimmermann, P., Schaefer, J., Steudte, S., Siegert, J., Höfler, M. & Kirschbaum, C. Prevalence, incidence and determinants of PTSD and other mental disorders: design and methods of the PID-PTSD+ 3 study. *International Journal of Methods in Psychiatric Research* **21**, 98–116 (2012).



72. Dretsch, M. N., Williams, K., Emmerich, T., Crynen, G., Ait-Ghezala, G., Chaytow, H., Mathura, V., Crawford, F. C. & Iverson, G. L. Brain-derived neurotrophic factor polymorphisms, traumatic stress, mild traumatic brain injury, and combat exposure contribute to postdeployment traumatic stress. *Brain and behavior* **6** (2016).
73. Brené, S., Bjørnebekk, A., Åberg, E., Mathé, A. A., Olson, L. & Werme, M. Running is rewarding and antidepressive. *Physiology & behavior* **92**, 136–140 (2007).
74. Dinoff, A., Herrmann, N., Swardfager, W. & Lanctôt, K. L. The effect of acute exercise on blood concentrations of brain-derived neurotrophic factor (BDNF) in healthy adults: A meta-analysis. *European Journal of Neuroscience* (2017).
75. Chen, Z.-Y., Patel, P. D., Sant, G., Meng, C.-X., Teng, K. K., Hempstead, B. L. & Lee, F. S. Variant brain-derived neurotrophic factor (BDNF)(Met66) alters the intracellular trafficking and activity-dependent secretion of wild-type BDNF in neurosecretory cells and cortical neurons. *Journal of Neuroscience* **24**, 4401–4411 (2004).
76. Yoshimura, R., Kishi, T., Suzuki, A., Umene-Nakano, W., Ikenouchi-Sugita, A., Hori, H., Otani, K., Iwata, N. & Nakamura, J. The brain-derived neurotrophic factor (BDNF) polymorphism Val66Met is associated with neither serum BDNF level nor response to selective serotonin reuptake inhibitors in depressed Japanese patients. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry* **35**, 1022–1025 (2011).
77. Ozan, E., Okur, H., Eker, C., Eker, Ö. D., Gönül, A. S. & Akarsu, N. The effect of depression, BDNF gene val66met polymorphism and gender on serum BDNF levels. *Brain research bulletin* **81**, 61–65 (2010).
78. Molendijk, M., Spinhoven, P., Polak, M., Bus, B., Penninx, B. & Elzinga, B. Serum BDNF concentrations as peripheral manifestations of depression: evidence from a systematic review and meta-analyses on 179 associations (N= 9484). *Molecular psychiatry* **19**, 791 (2014).
79. Röhrig, B., du Prel, J.-B., Wachtlin, D., Kwiecien, R. & Blettner, M. Übersichtsarbeit: Fallzahlplanung in klinischen Studien: Teil 13 der Serie zur Bewertung wissenschaftlicher Publikationen. *Deutsches Arzteblatt-Arztliche Mitteilungen-Ausgabe B* **107**, 552 (2010).

80. DGPPN, B., KBV, A., AkdÄ, B., BApK, D., DEGAM, D. & DGPs, D. *S3-Leitlinie/Nationale VersorgungsLeitlinie Unipolare Depression–Langfassung, 1. Auflage. Version 5* 2015.
81. Fachgesellschaften, A. d. W. M. Leitlinie Posttraumatische Belastungsstörung. *AWMF online, AWMF-Leitlinien-Register* **51** (2011).
82. Frommberger, U., Angenendt, J. & Berger, M. Posttraumatische Belastungsstörung–eine diagnostische und therapeutische Herausforderung. *Deutsches Ärzteblatt* **11**, 59–66 (2014).
83. Karege, F., Schwald, M. & Cisse, M. Postnatal developmental profile of brain-derived neurotrophic factor in rat brain and platelets. *Neuroscience letters* **328**, 261–264 (2002).
84. Fujimura, H., Altar, C. A., Chen, R., Nakamura, T., Nakahashi, T., Kambayashi, J.-i., Sun, B. & Tandon, N. N. Brain-derived neurotrophic factor is stored in human platelets and released by agonist stimulation. *Thrombosis and haemostasis Stuttgart* **87**, 728–734 (2002).
85. Kim, T., Kim, S., Chung, H., Choi, J., Kim, S. & Kang, J. Epigenetic alterations of the BDNF gene in combat-related post-traumatic stress disorder. *Acta Psychiatrica Scandinavica* **135**, 170–179 (2017).

## 5 Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Erklärung
<i>Anti-BDNF-mAb</i>	<i>Anti-BDNF-monoclonal Antibody</i> , dt.: Anti-BDNF-Monoklonaler Antikörper
<i>Anti-BDNF-pAb</i>	<i>Anti-BDNF-polyclonal Antibody</i> , dt.: Anti-BDNF-Polyklonaler Antikörper
<i>APA</i>	<i>American Psychiatric Association</i>
<i>BDNF</i>	<i>Brain-derived neurotrophic factor</i>
<i>bp</i>	<i>basepairs</i> , dt.: Basenpaare
<i>BSI</i>	<i>Brief symptom inventory</i> (Fragebogen)
CA1-Synapse	Cornu ammonis 1-Synapse (Region im Hippokampus)
<i>Chicken-IgY-AP-Konjugat</i>	<i>Chicken-Immunoglobuline Y-Alkalische Phosphatase-Konjugat</i>
DIMDI	Deutsches Institut für medizinische Dokumentation und Information
<i>DNA</i>	<i>Desoxiribonucleic Acid</i> , dt.: Desoxiribonukleinsäure (DNS)
dNTP	2'-Desoxyribonukleosid-5'-triphosphat
<i>DSM-III</i>	<i>Diagnostic and statistical manual of mental disorders 3rd revision</i>
<i>DSM-IV</i>	<i>Diagnostic and statistical manual of mental disorders 4th revision</i>
<i>DSM-5</i>	<i>Diagnostic and statistical manual of mental disorders 5th revision</i>
EDTA	Ethylendiamintetraessigsäure
<i>ELISA</i>	<i>Enzyme-linked-immuno-sorbent-assay</i>
<i>EMDR</i>	<i>Eye Movement Desensitization and Reprocessing</i> , dt.: Desensibilisierung und Aufarbeitung durch Augenbewegungen)
fMRT	funktionelle Magnetresonanztomographie
<i>GSI</i>	<i>Global Severity Index</i> (Messwert, der aus dem <i>BSI</i> -Fragebogen errechnet werden kann)
<i>HAM-D</i>	<i>Hamilton-Depressionsskala</i>
<i>ICD-10-GM</i>	<i>International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems</i> ), 10. Revision, <i>German Modification</i>

<i>ICD-11</i>	<i>International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems</i> ), 11. Revision
IL	Interleukin
kDa	Kilodalton (Einheit)
<i>LTP</i>	<i>Long term potentiation</i>
Mini-DIPS	Diagnostisches Kurzinterview bei psychischen Störungen (Fragebogen)
MMP	Matrixmetalloprotease (Enzym)
MZP	Messzeitpunkt
<i>MWU</i>	<i>Mann-Whitney-U-Test</i> (statistischer Test)
NEO-FFI	NEO-Fünf-Faktoren-Inventar (Fragebogen)
<i>NF-kB</i>	<i>Nuclear factor 'kappa-light-chain-enhancer' of activated B-cells</i> (Transkriptionsfaktor)
<i>NGF</i>	<i>Nerve growth factor</i>
p75NTR-Rezeptor	p75-Neurotrophin-Rezeptor
<i>PCR</i>	<i>Polymerase Chain Reaction</i>
PDS	Posttraumatische Diagnoseskala (Fragebogen)
PML-I	<i>Pseudomonas maltophilia</i> -I (Restriktionsenzym)
PTBS	Posttraumatische Belastungsstörung
PTE-Studie	Untersuchung zu physiologischen, testpsychologischen und epigenetischen Parametern bei Soldaten der Bundeswehr mit einsatz- und nichteinsatzbedingten psychischen Belastungen und Erkrankungen
<i>PTSD</i>	<i>Posttraumatic stress disorder</i>
<i>RNA</i>	<i>Ribonucleic acid</i> , dt.: Ribonukleinsäure (RNS)
<i>SCL90-R</i>	<i>Symptoms Check List 90-Revised</i> , dt.: Symptomcheckliste
SKID	Strukturiertes klinisches Interview für <i>DSM-IV</i>
<i>SNP</i>	<i>Single nucleotide polymorphism</i>
<i>SSRI</i>	<i>Selective serotonin reuptake inhibitor</i> , dt.: Selektive Serotoninwiederaufnahmehemmer
<i>STAI</i>	<i>State-Trait-Angstinventar</i> (Fragebogen)
<i>STP</i>	<i>Short term potentiation</i>
SVF-78	Stressverarbeitungsfragebogen 78 (Fragebogen)
TICS	Trierer Inventar zum chronischen Stress (Fragebogen)
TNF- $\alpha$	Tumornekrosefaktor $\alpha$

*Trk*-Rezeptor

*Tropomyosin-related Kinase*-Rezeptor

UV

Ultraviolettstrahlung

Val66Met-

Valin66Methionin-Polymorphismus

Polymorphismus

---

# EIDESSTATTLICHE VERSICHERUNG

„Ich, Mareike Eisele-Breitenreiter, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema „Rolle des *Brain-derived Neurotrophic Factor (BDNF)* in der Entwicklung der posttraumatischen Belastungsstörung bei Soldaten der Deutschen Bundeswehr“ selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe. Alle Stellen, die wörtlich oder dem Sinne nach auf Publikationen oder Vorträgen anderer Autoren beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung (siehe „Uniform Requirements for Manuscripts (URM)“ des ICMJE -[www.icmje.org](http://www.icmje.org)) kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) entsprechen den URM (s.o.) und werden von mir verantwortet. Meine Anteile an etwaigen Publikationen zu dieser Dissertation entsprechen denen, die in der untenstehenden gemeinsamen Erklärung mit dem Betreuer, angegeben sind. Sämtliche Publikationen, die aus dieser Dissertation hervorgegangen sind und bei denen ich Autor bin, entsprechen den URM (s.o.) und werden von mir verantwortet.

Die Bedeutung dieser eidesstattlichen Versicherung und die strafrechtlichen Folgen einer unwahren eidesstattlichen Versicherung (§156,161 des Strafgesetzbuches) sind mir bekannt und bewusst.“

Datum, Unterschrift

## DANKSAGUNG

An dieser Stelle möchte ich mich ganz herzlich bei meinem Doktorvater, Herrn Prof. Dr. med. Rainer Hellweg, und seiner medizinisch-technischen Assistentin, Frau Silvia Saft, bedanken: Für die vielen Mühen, die äußerst engagierte Unterstützung und die stets positive, ermunternde Einstellung. Auch danken möchte ich allen anderen, die mich im Prozess unterstützt haben: Im Besonderen PD Dr. med. Peter Zimmermann, den Mitarbeitern des Psychotraumazentrums, meinen fleißigen Korrektoren und Anselm Breitenreiter, meinem Ehemann mit den Nerven aus Stahl.



©Aimee Stubbs, Nashville Zoo

Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen  
Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht.