POSTTRAUMATSKI STRESNI SINDROM I POVEZANE ANATOMSKE STRUKTURE

Neda Ognjanović¹, Nataša Miletić²

¹Institut za anatomiju, Fakultet medicinskih nauka, Univerzitet u Kragujevcu, Kragujevac

²Odsek za farmakologiju, Medicinski fakultet, Univerzitet Istočnom Sarajevu, Republika Srpska, Bosna i Hercegovina

POST-TRAUMATIC STRESS DISORDER AND CORRELATED ANATOMICAL STRUCTURES

Neda Ognjanović¹, Nataša Miletić²

¹Department of Anatomy, Faculty of Medical Sciences, University of Kragujevac, Kragujevac, Serbia

²Department of Pharmacology, Faculty of Medicine, University of East Sarajevo, Republic of Srpska, Bosnia and Herzegovina

SAŽETAK

Postrumatski stresni poremećaj (PTSP) predstavlja značajan problem društva i nedavna neuroimaging istraživanja bila su usredsređena na utvrđivanje moždanog anatomskog kruga koji leži u osnovi njegovog nastanka. PTSD je svrstan u druga anksiozna stanja kao što su stanja straha (napadi panike, fobije i sl.) zbog svog dominantnog simptoma – intenzivne, preplavljujuće anksioznosti. Uloženi su naponi da se ispita da li su određene neurobiološke promene u posttraumatskom stresnom poremećaju odraz već postojećih vulnerabilnih faktora češće nego posledica izloženosti traumi i korelata posttraumatskog stresnog poremećaja. Korišćenjem neuroimaging metoda identifikovane su promene u moždanoj strukturi i funkciji pacijenata sa posttraumatskim stresnim poremećajem. Regioni mozga koji su promenjeni kod pacijenata sa PTSP obuhvataju hipokampus, amigdalnu i prefrontalni kortikalni region, a uključuju i orbitofrontalni korteks i cingulum. Ovim radom načinjen je pregled regiona mozga u kojima su identifikovane promene kod pacijenata sa PTSP, prikaz mogućih terapijskih procedura, kao i protokol praćenja njihovih efekata.

Ključne reči: stres poremećaji, post-traumatski; mozak; hipokampus; amigdala; prefrontalni korteks.

ABSTRACT

Post-traumatic stress disorder (PTSD) is a significant problem in the community and recent neuroimaging research studies focused on identifying the brain circuit that underlies its development. PTSD has been classified as other anxiety conditions such as anxiety disorders (panic attacks, phobias, etc.) because of its dominant symptoms such as intense, overwhelming anxiety. Furthermore, there have been efforts to understand whether certain neurobiological changes in post-traumatic stress disorder often reflect existing vulnerability factors instead of being the result of exposure to trauma and the correlates of posttraumatic stress disorder. By using imaging methods, changes in brain structure and function of patients with post-traumatic stress disorder were identified. Brain areas involved in the stress response include the hippocampus, amygdala and prefrontal cortical region, including the orbitofrontal cortex and the cingulum. This paper presents the brain regions that are involved in changes in PTSD patients, and reviews possible therapeutic procedures and the protocol for monitoring their effects.

Key words: stress disorders, post-traumatic; brain; hippocampus; amygdala; prefrontal cortex.

UVOD

Psihološka trauma može biti svaki događaj koji se smatra opasnim po život ili predstavlja potencijalno ozbiljnu telesnu povredu sebe ili drugih. Ova iskustva su veoma često udružena sa intenzivnim strahom, užasom, osećajem bespomoćnosti i mogu dovesti do razvoja i neophodni su za dijagnozu posttraumatskog stresnog poremećaja (PTSP) (1, 2). Prvenstveno se mislilo da PTSP predstavlja normalan odgovor organizma koji je primarno u vezi s trauma/stresor intenzitetom. Međutim, vremenom je postalo jasno da individualni odgovor na traumu ne zavisi samo od prirode stresora, već takođe zavisi i od specifičnih karakteristika individue (2, 3).

Kod većine, psihološka trauma koja potiče iz neprijatnih iskustava i duboke pretnje, ograničena je na

prolazne, akutne poremećaje. Takve reakcije mogu da budu prilično neprijatne i karakterišu ih pojave koje se mogu grupisati u tri osnovna domena: podsećanje na izloženost traumi (uključujući fleš-bekove, noćne more); aktivaciju (uključujući uznemirenost, nesanicu, razdražljivost, impulsivnost) i deaktivaciju (uključujući izbegavanje, povlačenje, konfuziju, derealizaciju, disocijaciju). S jedne strane, ove reakcije vremenom izazivaju manja funkcionalna oštećenja, a s druge strane, u manjini populacije psihološka trauma dovodi do veće pretnje i često je udružena sa razornim funkcionalnim oštećenjem, a u kliničkoj literaturi se potvrđuje i naziva PTSP.

PTSP se karakteriše prisustvom znakova i simptoma koji se javljaju u periodu do 6 meseci od vremena izlaganja traumi. Znaci i simptomi se javljaju kao odraz

perzistentno abnormalne adaptacije neurobioloških sistema na prisustvo stresa i trauma. Neurobiološki sistemi regulišu odgovor na stres uključujući i određene endokrine i neurotransmitterske puteve tako dobro kao i moždane regione poznatije u regulaciji ponašanja u stanju straha na svesnom i nesvesnom nivou. Nije iznenađujuće što su mnoga istraživanja usmerena ka ovim sistemima u pokušaju da rasvetle patološke promene koje se javljaju kod pacijenata sa PTSP.

Tačnije, ulažu se napor da se povežu neurobiološke promene identifikovane kod pacijenata koji pate od PTSP sa specifičnim kliničkim karakteristikama koje čine PTSP, uključujući i promene u procesu učenja. Nedavno je pažnja bila usmerena na faktore koji izgleda da moduliraju ishod varijacije u neurobiološkom sistemu posle izlaganja traumi, uključujući genetske faktore, rodnu pripadnost (žene), predhodne traume, rane razvojne faze u vreme traumatskog izlaganja, kao i fizičke traume (uključujući traumatske povrede mozga), nastale u vreme psihološke trauma. Ovi parametri verovatno doprinose ranjivosti i razvoju PTSP. Iako su biološke, psihološke i socijalne posledice PTSP neko vreme bile pod lupom nauke, a tretman PTSP znatno poboljšán, o ovom stanju mnogo toga ostaje nepoznato. I dalje postoji kontroverza, kako u neuronauci tako i u kliničkoj i terapijskoj literaturi.

Karakteristične promene u strukturi mozga i funkciji pronađene su kod pacijenata sa PTSP koristeći neuroimidžing metode. Kod pacijenata sa PTSP izmenjeno je oko 40–42 regiona mozga, uključujući hipokampus i amigdal, kao i kortikalni regioni, uključujući prednji cingulum, insulu i orbitofrontalni region. Ovi regioni su međusobno povezani i formiraju neuronske krugove koji između ostalih funkcija, imaju ulogu i u adaptaciji organizma na stres i stanje straha. Promene u ovim neuronskim krugovima u direktnoj vezi su sa razvojem PTSP (slika 1) (4, 5).

Slika 1. NMR CNS sa anatomskim strukturama koje učestvuju u PTSD (iz lične arhive).

HIPOKAMPUS

U strukturalnim imidžing studijama glavno obeležje PTSP jeste redukovan volumen hipokampusa. Hipokampus je umešan u kontrolu odgovora na stres, deklarativno pamćenje i kontekstualne aspekte stanja straha i ne iznenađuje da je hipokampus jedan od najplastičnijih regiona u mozgu. Kao što je primećeno, prolongirano izlaganje stresu i visokim nivoima glukokortikoida oštećuje hipotalamus, vodeći u redukciju dendritskog granjanja, gubitak dendritskih spina i oštećenje neurogeneze (5, 6).

U poređenju s kontrolnim grupama inicijalne imidžing studije pokazale su manji hipokampalni volumen kod vijetnamskih veterana sa PTSP i pacijenata kod kojih je PTSP povezan sa zlostavljanjem (5, 7–10). U tim studijama mali volumen hipokampusa udružen je sa ozbiljnim traumama i oštećenjem memorije. U njima se koristi protonska NMR spektroskopija kojom je primećen redukovan nivo N-acetil-aspartata, NNA, markera neuralnog integriteta, u hipokampusu odraslih pacijenata sa PTSP (4). Registrovano je da je i redukcija NNA bila u korelaciji sa koncentracijama serumskog kortizola (11). Interesantno je da redukovan hipokampalni volumen nije primećen kod dece sa PTSP (5, 12), ali je primećen kod depresivnih žena koje imaju ranu životnu traumu u istoriji (13). Smanjenje hipokampalnog volumena može da reflektuje akumulaciju toksičnih efekata ponovljenog izlaganja povećanom nivou ili smanjenoj osetljivosti glukokortikoida, iako nedavni dokazi govore da smanjenje hipokampalnog volumena može da bude već postojeći vulnerabilni faktor za nastanak PTSP (14). Zaista, hipokampalni deficit može da pokaže aktivaciju i neuspeh prekidanja odgovora na stres, doprinese smanjenju nastanka uslovljenog straha, kao i deficita u diskriminaciji između bezbednih i nebezbednih uslova životne sredine.

Funkcionalne neuroimidžing studije pokazuju da pacijenti sa PTSP imaju deficit u hipokampalnoj aktivaciji prilikom rešavanja zadataka u vezi s verbalnom deklarativnom memorijom (2, 15).

I hipokampalna atrofija i funkcionalni deficit znatno su promenjeni u tretmanu SSRI, što je pokazano povećanjem neurotrofičkih faktora i neurogeneze u nekim pretkliničkim studijama (2, 5).

Predloženo je da neurobiološki nalazi (kao što je redukovan hipokampalni volumen) umesto premorbidnih karakteristika doprinose razvoju PTSP (16, 17). Na primer, Van Zuiden (18) i kolege ustanovili su da je broj glukokortikoidnih receptora bio povišen kod vojnika koji pokazuju više simptoma PTSP. Zato je naglašeno pitanje da li su ove biološke razlike već postojeće karakteristike, da li su rezultat PTSP, ili kombinacija ova dva. Slična diskusija je vođena o kognitivnoj disfunkciji koja je često zabeležena u PTSP (17, 19). Posebno je naglašeno pitanje da li je niži nivo intelektualnog funkcionisanja prekursor PTSP ili je sekvela ovog stanja (17, 20, 21).

AMIGDALA

Amigdala je limbička struktura uključena u emocionalnu obradu i veoma je značajna za sticanje odgovora na strah. Funkcionalna uloga amigdale je posredovanje pri stresnim odgovorima i emocionalnom učenju, što znači da ima ulogu u patofiziologiji PTSP. Ona je povezana s kortikalnim i supkortikalnim regionima. Bazolateralni kompleks inervisan je neokortikalnim i supkortikalnim senzornim regionima i šalje informaciju centralnom jedru amigdale. Centralno jedro se projektuje u jedra srednjeg mozga i moždanog stabla i tako koordinira brzim autonomnim, endokrinim i bihevioralnim odgovorima na opasnost. Centralno jedro takođe prima visceralne informacije iz regiona moždanog stabla. Povezanost amigdale i hipokampusa objašnjava ovo stanje. Veza između PFC i amigdale modulise odgovor na stres i posreduje u izumiranju memorije straha, utoliko što PFC vrši inhibitornu kontrolu nad amigdalom.

Funkcionalna uloga amigdale u posredovanju stresnih odgovora i emocionalnom učenju, sugerise promene u tim regionima i njihovo povezivanje ukруг može biti uključeno u psihopatologiju PTSP. Mada ne postoje jasni dokazi za strukturalne promene amigdale u PTSP, funkcionalne imidžing studije otkrivaju da postoji prenaplašen odgovor amigdale kod PTSP prilikom izlaganja traumatskim događajima, znacima i drugim prisećanjima (22, 23). Pored toga, kod pacijenta sa PTSP primetan je pojačan odgovor amigdale na generalne emocionalne stimulanse koji nisu povezani s traumom (22). Smatra se da je amigdala osetljivija nego što se ranije mislilo i da podsvesno predstavlja preteći znak u PTSP (24–26).

Tokom eksperimenta, kada pacijenti sa PTSP osećaju strah, uočena je povećana aktivnost amigdale (27). S obzirom na to da je povećana aktivnost amigdale povezana s genetskim osobinama koje su umeren rizik za PTSP, povećanje amigdaloidne aktivnosti može da predstavlja biološki faktor rizika za razvoj PTSP.

PREFRONTALNI KORTEKS

Medijalni prefrontalni korteks obuhvata supkalozni korteks, prednji cingulatni korteks (ACC) i medijalni frontalni girus. On učestvuje u inhibitornoj kontroli preko stresnih odgovora i emocionalne reaktivnosti u korelaciji s

amigdalom. Posreduje u stanjima straha kroz aktivnu inhibiciju stečenu odgovorima na strah (5, 22).

Kod pacijenata sa PTSP primećen je smanjen volumen frontalnog korteksa (5, 28) uključujući i redukciju volumena ACC (5, 29, 30). U pojedinim studijama prikazano je da redukcija ACC volumena korelira sa ozbiljnošću simptoma u PTSP. Studije koje koriste MRS (proton-magnetnarezonantnu spektroskopiju) pokazuju izmenjen oblik ACC i smanjenje koncentracije NAA (N-acetyl aspartata) kod pacijenata sa PTSP. Predhodne studije na blizancima sugerisu da je smanjenje volumena ACC povezano sa PTSP, a ne da predstavlja već postojeći faktor rizika (5, 31–33).

Funkcionalne neuroimidžing studije pokazale su smanjenu aktivnost u mPFC kod pacijenata sa PTSP u odgovoru na stimulans, kao što su traumatski događaji (5, 34, 35), slike i zvuci borbe (36), traume koje nisu povezane s negativnim događajima (37), suočavanje sa strahom (38) i drugi.

U nekoliko studija prikazano je da je redukovana aktivnost mPFC bila povezana sa ozbiljnim simptomima PTSP i da se terapija SSRI pokazala kao vrlo uspešna u tretmanu obnavljanja aktivnosti mPFC (25). U već citiranom eksperimentu, stanje straha koje je bilo povezano sa smanjenom aktivnošću ACC obuhvata biološku bazu utiskivanja u traumatsku memoriju u PTSP. Zbirno, promene su prikazane u tabeli 1.

ZAKLJUČAK

U principu, nalazi funkcionalnih neuroimidžing studija o PTSP podržavaju hipotezu da amigdala ima povišenu aktivnost i da ventralni deo medijalnog prefrontalnog korteksa pojačano reaguje, bar u nekim grupama PTSP pacijenata.

Iako je mnogo informacija koje su relevantne za patofiziologiju anksioznih poremećaja, kao što je PTSP, koje su dobijene u poslednje dve decenije, na mnoga istraživačka pitanja bi tek trebalo da se odgovori. Ostaju pitanja koja se odnose na ulogu amigdale, medijalnog prefrontalnog korteksa, insule i hipokampusa u PTSP. Pored toga, jedno od više opštih i osnovnih pitanja jeste da li funkcionalni poremećaj koji je identifikovan u PTSP predstavlja stečeni znak bolesti ili je vulnerabilni faktor koji povećava rizik od razvoja bolesti.

Tabela 1. Sažetak promena funkcionalnog neuroimidžing nalaza kod PTSP.

Osobina	Amigdala	rACC	dACC	Hipokampus	Insularni korteks
Stepen funkcije	↑	↓	↑	↑↓	↑↓

↑ povećana funkcija u PTSP (u odnosu na kontrolnu grupu); ↓ smanjena funkcija u PTSP (u odnosu na kontrolnu grupu); ↑↓ nedovoljno jasni nalazi u referencama

SKRAĆENICE

PTSP - posttraumatski stresni poremećaj
 PTSD - Post-traumatic stress disorder
 NMR - nuklearna magnetna rezonanca
 NNA - N-Acetil-Aspartat
 SSRI - selektivni inhibitori preuzimanja serotonina
 PFC - prefrontalni korteks
 ACC - prednji cingularni korteks
 mPFC - medijalni prefrontalni korteks
 rACC - rostralni deo prednjeg cingularnog korteksa
 dACC - dorzalni deo prednjeg cingularnog korteksa

LITERATURA

1. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. 4th ed. Washington D. C.: American Psychiatric Press, 1994.
2. Sherin JE, Nemeroff CB. Post-traumatic stress disorder: the neurobiological impact of psychological trauma. *Dialogues Clin Neurosci* 2011; 13: 263–78.
3. Yehuda R, LeDoux J. Response variation following trauma: a translation neuroscience approach to understanding PTSD. *Neuron* 2007; 56: 19–32.
4. Rauch SL, Shin LM, Phelps EA. Neurocircuitry models of posttraumatic stress disorder and extinction: human neuroimaging research—past, present and future. *Biol Psychiatry* 2006; 60: 376–82.
5. Heim C, Nemeroff CB. Neurobiology of posttraumatic stress disorder. *CNS Spectr* 2009; 14: 13–24.
6. Fuchs E, Gould E. Mini review: in vivo neurogenesis in the adult brain regulation and functional implication. *Eur J Neurosci* 2000; 12: 2211–14.
7. Bremner JD, Randall P, Scott TM, et al. MRI-based measurement of hippocampal volume in patients with combat related posttraumatic stress disorder. *Am J Psychiatry* 1995; 152: 973–81.
8. Bremner JD, Randall P, Vermetten F, et al. Magnetic resonance imaging-based measurement of hippocampal volume in posttraumatic stress disorder related to childhood physical and sexual abuse—a preliminary report. *Biol Psychiatry* 1997; 41: 23–32.
9. Gurvits TV, Shenton ME, Hokama H, et al. Magnetic resonance imaging study of hippocampal volume in chronic, combat-related posttraumatic stress disorder. *Biol Psychiatry* 1996; 40: 1091–99.
10. Stein MB, Koverola C, Hanna C, Torchia MG, McClarty B. Hippocampal volume in women victimized by childhood sexual abuse. *Psychol Med* 1997; 27: 951–9.
11. Neylan TC, Schaff N, Lenoci M, Yehuda R, Weiner MW, Marwar CR. Cortisol levels are positively correlated with hippocampal N-acetylaspartate. *Biol Psychiatry* 2003; 54: 1118–21.
12. De Bellis MD, Keshavan MS, Claru DB, et al. A.E. Bennet Research Award. Developmental traumatology. Part II Brain development. *Biol Psychiatry* 1999; 45: 1271–84.
13. Vythilingam M, Heim C, Newport J, et al. Childhood trauma associated with smaller hippocampal volume in women with major depression. *AM J Psychiatry* 2002; 159: 2072–81.
14. Pitman RK, Sanders KM, Zusman RM, et al. Pilot study of secondary prevention of posttraumatic stress disorder with propranolol. *Biol Psychiatry* 2002; 51: 189–92.
15. Bremner JD, Vythilingam M, Vermetten E, et al. Neural correlates of declarative memory for emotionally valenced words in women with posttraumatic stress disorder related to early childhood sexual abuse. *Biol Psychiatry* 2008; 53: 879–89.
16. Gilbertson MW, Shenton ME, Ciszewski A, et al. Smaller hippocampal volume predict pathologic vulnerability to psychological trauma. *Nat Neurosci* 2002; 5: 1242–7.
17. Brenner LA. Neuropsychological and neuroimaging findings in traumatic brain injury and post-traumatic stress disorder. *Dial Clin Neurosci* 2011; 13: 311–23.
18. Van Zuiden M, Geuze E, Willemen HL, et al. Pre-existing high glucocorticoid receptor number predicting development of posttraumatic stress symptoms after military deployment. *Am J Psychiatry* 2011; 168: 89–96.
19. Vasterling JJ, Proctor SP. Understanding the neuropsychological consequences of deployment stress: a public health framework. *J Int Neuropsychol* 2011; 17: 1–6.
20. Gilbertson NW, Paulus LA, Williston SK, et al. Neurocognitive function in monozygotic twins discordant for combat exposure: relationship to posttraumatic stress disorder. *J Abnorm Psychol* 2006; 115: 484–95.
21. Vasterling JJ, Duke LM, Brailey K, et al. Attention, learning and memory performances and intellectual resources in Vietnam veterans: PTSD and no disorder comparisons. *Neuropsychologia* 2002; 16: 5–14.
22. Schulkin J. Angst and the amygdala. *Dialogues Clin Neurosci* 2006; 8: 407–16.
23. Shin LM, Rauch SL, Pitman RK. Amygdala, medial prefrontal cortex, and hippocampal function in PTSD. *Ann N Y Acad Sci* 2006; 1071: 67–79.

24. Hendler I, Rotshtein P, Yeshurun Y, et al. Sensing the invisible: differential sensitivity of visual cortex and amygdale to traumatic context. *Neuroimage* 2003; 19: 587–600.
25. Rauch SL, Whalen PJ, Shin LM, et. al. Exaggerated amygdale response to masked facial stimuli in posttraumatic stress disorder: a functional MRI study. *Biol Psychiatry* 2000; 47: 769–76.
26. Bryant RA, Kemp AH, Felmingham KL, et al. Enhanced amygdala and medial prefrontal activation during nonconscious processing of fear in posttraumatic stress disorder: an fMRI study. *Hum Brain Mapp* 2008; 29: 517–23.
27. Brewner JD, Vermetten E, Scmahl C, et al. Positron emission tomographic imaging of neural correlates of a fear acquisition and extinction paradigm in women with childhood sexual-abuse-related post-traumatic stress disorder. *Psychol Med* 2005; 35: 791–806.
28. Rauch SL, Shin LM, Segal E, et al. Selectively reduced regional cortical volumes in post-traumatic stress disorder. *Neuroreport* 2003; 14: 913–16.
29. Yamasue H, Kasai K, Iwanami A, et al. Voxel-based analysis of MRI reveals anterior cingulate gray-matter volume reduction in posttraumatic stress disorder due to terrorism. *Proc Natl Acad Sci USA* 2003; 100: 9039–43.
30. Woodward SH, Kaloupek DG, Streeter CC, Martinez C, Schaer M, Eliez S. Decreased anterior cingulate volume in combat-related PTSD. *Biol Psychiatry* 2006; 59: 582–7.
31. Corbo V, Clement MH, Armony JL, Pruessner JC, Brunet A. Size versus shape differences: contrasting voxel-based and volumetric analyses of the anterior cingulate cortex in individuals with acute posttraumatic stress disorder. *Biol Psychiatry* 2005; 58: 119–24.
32. De Bellis MD, Keshavan MS, Spencer S, Hall J. N-Acetylaspartate concentration in the anterior cingulate of maltreated children and adolescents with PTSD. *Am J Psychiatry* 2000; 157: 1175–8.
33. Kasai K, Yamasue H, Gilbertson MW, Shenton ME, Rauch SL, Pitman RK. Evidence for acquired pregenual anterior cingulate gray matter loss from twin study of combat-related posttraumatic stress disorder. *Biol Psychiatry* 2008; 63: 550–6.
34. Shin LM, Orr SP, Carson MA, et al. Regional cerebral blood flow in the amygdale and medial prefrontal cortex during traumatic imagery in male and female Vietnam veterans with PTSD. *Arch Gen Psychiatry* 2004; 61: 168–76.
35. Britton JC, Phan KL, Taylor SF, Fig LM, Liberzon I. Corticolimbic blood flow in posttraumatic stress disorder during script-driven imagery. *Biol Psychiatry* 2005; 57: 832–40.
36. Bremner JD, Narayan M, Staib LH, Southwick SM, McGlashan T, Charney DS. Neural correlates of memories of childhood sexual abuse in women with and without posttraumatic stress disorder. *Am J Psychiatry* 1999; 156: 1787–95.
37. Lanius RA, Williamson PC, Hopper J, et al. Recall of emotional states in posttraumatic stress disorder: an fMRI investigation. *Biol Psychiatry* 2003; 53: 204–10.
38. Shin LM, Wright CI, Cannistraro PA, et al. A functional magnetic resonance imaging study of amygdale and medial prefrontal cortex responses to overtly presented fearful faces in posttraumatic stress disorder. *Arch Gen Psychiatry* 2005; 62: 273–81.