

NEUROBIOLOGY OF POST-TRAUMATIC STRESS DISORDER

NEUROBIOLOGIJA POSTTRAUMATSKOG STRESNOG POREMEĆAJA

Đorđe Đorović¹, Laslo Puškaš¹

¹ Univerzitet u Beogradu, Medicinski fakultet, Institut za anatomiju „Niko Miljanić“, Beograd, Srbija

Correspondence: djordjedjorovic90@gmail.com

Abstract

Post-traumatic stress disorder (PTSD) is a psychiatric disorder which stems from exposure to severe trauma. It has a high comorbidity rate and increased mortality. This mini review is focusewd on presenting a concise state of the art overview of the neurobiology of PTSD. It starts with the explanation of the physiologic stress response followed by an elaboration of the function of specific systems in PTSD, including the autonomic nervous system, neuroendocrinology, inflammation, and neuroanatomy, and their role in the pathophysiology of PTSD. It is prototype of disease influenced by gene environment interaction, thus every biological abnormality associated with PTSD can be vied either as a consequence or a risk factor for the emergence of the disease. The review is concluded by an elaboration of the contemporary therapeutic strategies for PTSD, including an overview of secondary prevention strategies which are currently investigated.

Keywords:

PTSD,
HPA axis,
neuroinflammation,
stress,
fear

Sažetak

Posttraumatski stresni poremećaj (PTSP) je psihijatrijsko oboljenje uzrokovano teškim traumatskim iskustvom. Karakteriše ga visoka učestalost komorbiditeta, kao i povećan mortalitet. U ovom mini preglednom radu napravljen je sažet prikaz aktuelnih saznanja o neurobiologiji PTSP-a. Rad započinje diskusijom fiziološkog odgovora na stres, praćenom analizom poremećaja različitih sistema kod PTSP-a, počev od autonomnog nervnog sistema, neuroendokrinologije, inflamacije i neuroanatomije, kao i njihove uloge u patogenezi bolesti. Posttraumatski stresni poremećaj predstavlja prototip oboljenja koje nastaje interakcijom gena i sredinskih faktora, tako da bi svaka biološka abnormalnost koja prati PTSP mogla biti posledica, ali i faktor rizika za nastanak PTSP-a. Rad zaključujemo pregledom terapije PTSP-a sa osvrtom na nove pristupe koji pokazuju obećavajuće rezultate, uključujući strategije sekundarne prevencije kod PTSP-a.

Ključne reči:

PTSP,
HPA osovina,
neuroinflamacija,
stres,
strah

Uvod

Posttraumatski stresni poremećaj (PTSP) je teško psihijatrijsko oboljenje koje se razvija mesecima ili godina-ma posle izlaganja teškoj traumi (1). Karakteristični simptomi oboljenja su ponovno proživljavanje traumatskog iskustva, izbegavanje situacija koje podsećaju na traumu, negativne emocije ili misli i uznemirenost. Prevalencija PTSP u opštoj populaciji je oko 6%, a javlja se kod 25 - 30% ljudi koji su preživeli tešku traumu (2). Rizik od nastanka PTSP posle teške traume je multifaktorski i uključuje genetske i sredinske faktore (3). Najmanje 30 - 40% rizika je nasledno (4), a faktori koji dodatno utiču su preživljena trauma tokom života, kao i psihološki faktori koji određuju doživljaj traume. Još dva faktora koja utiču na rizik su vrsta traume i pol. Poznato je da pol predstavlja važan faktor rizika. Učestalost PTSP je dva puta veća kod žena nego kod muškaraca (5). Posttraumatski stresni poremećaj je prototip oboljenja koje se može bolje razumeti modelovanjem interakcije gena i sredinskih faktora, pa biološke promene koje se dovode u vezu sa njim ne moraju nužno biti posledica patofiziologije same bolesti već mogu predstavljati i pretraumatsku vulnerabilnost, koja doprinosi njenom ispoljavanju. Postoje značajni dokazi da PTSP predstavlja poremećaj regulacije straha, što otvara prostor za translaciona istraživanja. Neuronska mreža koja reguliše strah je među najbolje proučenim u neuro-naukama (6). Posttraumatski stresni poremećaj je veoma kompleksna bolest koja se karakteriše velikom učestalošću komorbiditeta, kao i velikom varijabilnošću simptoma i, verovatno, prisustvom više različitih endofenotipova (7). Uprkos značajnom napretku u razumevanju PTSP terapija ostaje veoma ograničena (8), te je urgentno potrebno bolje razumevanje patofiziologije ove kompleksne bolesti, kako bi se ubrzao razvoj novih lekova.

Cilj ovog rada bio je da se izvrši pregled aktuelnih saznanja o neurobiologiji PTSP, kao i glavnih terapijskih modaliteta za njegovo lečenje.

Odgovor na stres

Stres je odbrambena reakcija organizma na štetne faktore iz životnog okruženja (stresore) tokom koje se aktivira fiziološki odgovor čija je funkcija da povrati homeostazu (9). U stresu se prvo aktiviraju simpatički nervni sistem (SNS) i osovina hipotalamus-hipofiza-nadbubrežna žlezda (HPA). Inicijalni je odgovor SNS-a „bori se ili beži“ (engl. *fight or flight*) (10), a HPA osovina ima ulogu da ponovo uspostavi ravnotežu (11). Ovo se postiže glukokortikoidima (GC), koji su finalni proizvod HPA osovine. Kratkoročni efekti GC su modulacija aktivnosti neurona, dok su dugoročni efekti modulacija transkripcije gena (12). Terminacija odgovora na stres odvija se negativnom povratnom spregom GC. Hroničan i intenzivan stres predstavljaju faktore rizika za nastanak bolesti (9).

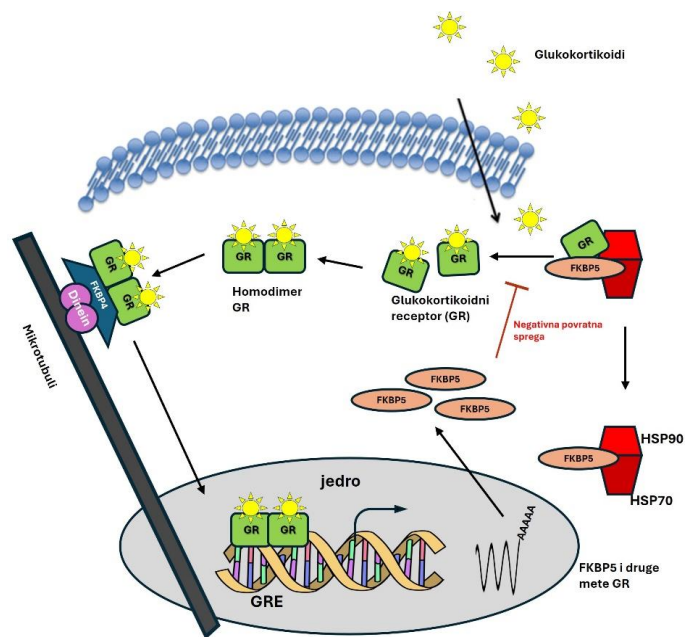
Funkcija autonomnog nervnog sistema

Posttraumatski stresni poremećaj je okarakterisan kao hiperadrenergičko stanje zato što je jedna od njegovih najkonzistentnijih odlika povećana aktivnost noradrenali-na (13). Varijabilnost srčanog ritma je senzitivni pokazatelj autonomne funkcije (14). Smanjenje varijabilnosti srčanog ritma ukazuje na povećanu simpatičku i/ili smanje-nu parasimpatičku aktivnost (15). Primećena je veza između ovog parametra i nastanka PTSP, pri čemu je pokazano da smanjenje varijabilnosti srčanog ritma, mereno pre traume (16) ili neposredno posle traume (17), ukazuje na povećanu verovatnoću za nastanak PTSP. Metaanaliza sprovedena 2020. ukazuje da je varijabilnost srčanog ritma kod PTSP smanjena, kako u miru, tako i nakon stresa (18). Poremećaji autonomnog nervnog sistema smatraju se jednim od faktora odgovornog za povećanu učestalost komorbiditeta kod PTSP (19). Autonomna disfunkcija kod PTSP se dovodi u vezu sa nastankom kardiovaskularnih bolesti, pri čemu se smatra da povećana simpatička i smanjena parasimpatička aktivnost dovode do intenzivnijeg opterećenja kardiovaskularnog sistema, koje u dužem vremenskom periodu može rezultirati povećanim rizikom za nastanak kardiovaskularnih oboljenja (20). Smanjena varijabilnost srčanog ritma smatra se nezavisnim prediktorom mortaliteta (21), povezana je sa pojavom koronarne arterijske bolesti (22) i prediktor je pojave moždanog udara kod naizgled zdravih ljudi (23). U studiji izvedenoj na blizancima, ratnim veteranima, kod 20 pari diskordantnih blizanaca (jednog sa dijagnozom PTSP, drugog bez), smanjena varijabilnost srčanog ritma detektovana je kod blizanaca sa ovim poremećajem (24). Interesantno, utvrđeno je da se varijabilnost srčanog ritma normalizuje ako nastupi remisija PTSP, što ukazuje na potencijalnu reverzibilnost autonomne disfunkcije (24).

Neuroendokrinološka osnova posttraumatskog stresnog poremećaja

Paradoksalno je da pacijenti sa PTSP imaju smanjen nivo kortizola (25). Ovi nalazi nisu konzistentno replikovani, ali postoji dovoljno dokaza koji ukazuju na to da je PTSP udružen sa smanjenom aktivnošću glukokortikoida (GC) (25). Smanjen nivo kortizola i pridružene promene mogu predstavljati pretraumatsku vulnerabilnost za nastanak PTSP (25). Iz ovih opservacija proistekla je aktuelna ideja da davanje kortikosteroida neposredno posle traume može sprečiti nastanak PTSP (26). Još jedan nalaz koji prati smanjen nivo kortizola je povećana senzitivnost glukokortikoidnih receptora (GR). Indirektan dokaz hipersenzitivnosti GR je pojačana supresija kortizola deksametazonom, što je jedan od konzistentno replikovanih nalaza kod PTSP (27), a ona je direktno potvrđena analizom broja i senzitivnosti GR u leukocitima ratnih veterana sa dijagnozom PTSP (28). Glukokortikoidni receptor deluje u sadejstvu sa šaperonima HSP90 i FKBP5.

Ekspresija FKBP5 stimulirana je vezivanjem GC, koji smanjuje senzitivnost GR redukujući vezivanje i translokaciju GR subjedinice u jedro i tako predstavlja deo ultrakratke negativne povratne sprege za kontrolu aktivnosti GR u odgovoru na stres (29) (**slika 1**). Šaperon FKBP5 predstavlja jedan od najbolje proučenih molekularnih mehanizama u patofiziologiji poremećaja povezanih sa stresom. Studije na životinjama konzistentno ukazuju na značaj ovog molekula u odgovoru na stres (30). Izmenjena ekspresija ovog proteina identifikovana je *post-mortem* u više kortikalnih regiona kod osoba sa PTSP (31).



Slika 1. Intracelularna signalizacija glukokortikoidnih receptora i FKBP5

Glukokortikoidni receptor (GR) se nalazi u citoplazmi vezan za šaperone FKBP5 i HSP90 i HSP70. Nakon vezivanja glukokortikoida, GR se odvaja od šaperona i dimerizuje. Homodimer GR interaguje sa kompleksom FKBP4 i dineina i duž mikrotubula se translocira u jedro. U jedru se homodimer GR vezuje za DNK duž palindromske sekvence koja se naziva element odgovora na glukokortikoide (engl. *glucocorticoid response element* - GRE). Jedan od mnogih gena čiju ekspresiju regulišu GR je FKBP5. Nakon sinteze ovaj protein sprečava inicijalno razdvajanje GR od šaperona i formiranje homodimera, čime je deo ultrakratke negativne povratne sprege koja ograničava aktivaciju GR.

Kako ukazuju Resler (Ressler) i sar. (32), iz nalaza najnovijih studija genomske asocijacije (GWAS) mogu se izdvojiti dva sistema od posebnog značaja u modifikaciji rizika za nastanak PTSP-a: kortikotropin oslobađajući hormon (CRH) i polipeptid koji aktivira adenilat ciklazu hipofize (engl. *pituitary adenylate cyclase-activating polypeptide* - PACAP). Nivoi cirkulišućeg PACAP povećani su kod osoba sa PTSP, naročito žena (33). Smatra se da je hipersenzitivnost HPA osovine kod PTSP udružena sa hiperaktivnošću ushodnog CRH signala (34). Ovo potvrđuju GWAS studije, u kojima su detektovane alelske varijacije u genima za PACAP i CRH receptore, koji rezultiraju nastankom hipersenzitivnih receptora i udruženi su sa simptomima uznemirenosti, kao i generalno izraženijim simptomima PTSP (33). Ovi peptidi su bogato ekspimirani u regionima mozga koji su uključeni u regulaciju straha (33). Shodno tome, oni mogu biti kandidati

za analizu diferencijalnog rizika za nastanak PTSP između muškaraca i žena, kao i za analizu centralnih mehanizama deregulacije straha kod pacijenata sa PTSP (32). U PTSP je izmenjen i cirkadijalni ritam kortizola, pri čemu su individualne razlike u parametrima cirkadijalnog ritma kortizola dovedene u vezu sa ispoljavanjem simptoma PTSP (35). Pokazana je i smanjena aktivnost izvesnih enzima metabolizma kortizola kod pacijenata sa PTSP (36).

Neuroinflamacija kao osnova za nastanak posttraumatskog stresnog poremećaja

Posttraumatski stresni poremećaj karakterišu povećani nivoi proinflamatornih citokina (CRP, IL-6, IL-1 β , IL-2, TNF- α , IFN- γ) (37). Odnos između PTSP i inflamacije je dvosmeran (37). Longitudinalne studije, čiji je cilj bio da ispitaju da li nastanak PTSP dovodi do inflamacije, pokazale su da PTSP prouzrokuje povećanje markera zapaljenja, uključujući interleukin 1 β (IL-1 β), IL-8, C-reaktivni protein (CRP), i receptor faktora nekroze tumora II (engl. *tumor necrosis factor receptor II* - TNFRII) (38). S druge strane, longitudinalne studije, koje su ispitivale da li inflamacija predstavlja rizik za nastanak PTSP, pokazale su da povećani nivoi CRP i TNFRII predstavljaju značajan pokazatelj rizika za nastanak PTSP (39,40). Uočena je korelacija između životne traume (zlostavljanje u detinjstvu, prirodne katastrofe, nasilje) i povećanih markera zapaljenja (37). Poređenjem pacijenata sa PTSP i kontrola koje su preživele traumu, bez dijagnoze PTSP, zaključeno je da je PTSP udružen sa povećanim markerima zapaljenja nezavisno od efekata prethodne traume (41).

Postoje značajne interakcije između HPA osovine, autonomnog nervnog sistema i zapaljenja. Noradrenalin, oslobođen od strane simpatičkih neurona, pokreće mobilizaciju monocita iz koštane srži (42), kao i aktivaciju nuklearnog faktora kapa B (NF- κ B) u monocitima (43) i stimulaciju transkripcionih faktora u aktiviranim T-limfocitima (44). Smanjena parasimpatička aktivnost doprinosi stanju zapaljenja (45). Glukokortikoidi, s druge strane, deluju antiinflamatorno, stimulišući ekspresiju antiinflamatornih citokina ili inhibirajući ekspresiju proinflamatornih citokina (46). Iako je jedan od konzistentnijih nalaza u PTSP povećana senzitivnost GR, interesantno je da su kod pacijenata sa težom kliničkom slikom PTSP, koji su zlostavljani u detinjstvu, otkriveni polimorfizmi pojedinačnih nukleotida gena za FKBP5, koji rezultiraju povećanom ekspresijom FKBP5 i, sledstveno, smanjenom senzitivnošću GR (47). Ova činjenica ukazuje na to da različiti FKBP5 aleli mogu uzrokovati nizak nivo kortizola i/ili povećanu rezistenciju GR, pri čemu oba faktora pogoduju proinflamatornom stanju (usled smanjene antiinflamatorne GR signalizacije) i nastanku PTSP (48).

Neuroanatomska osnova posttraumatskog stresnog poremećaja

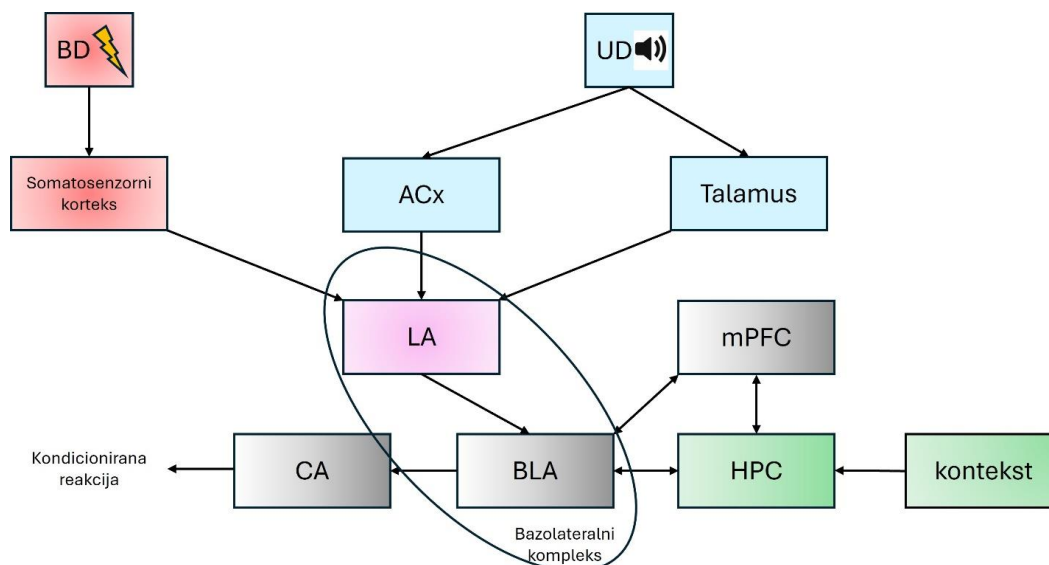
Moždane strukture koje se konzistentno dovode u vezu sa PTSP su amigdala, hipokampus, korteks insule, delovi prefrontalnog korteksa, uključujući *area subgenualis* (area 25) i dorzalni prednji cingulatni korteks (area 32) (49). Dodatne strukture koje verovatno igraju ulogu u PTSP su dorzolateralni prefrontalni korteks, strijatum, talamus i senzorne zone (49).

Izlaganje traumi koja dovodi do PTSP smatra se epizodom prirodnog kondicioniranja straha (50). Neuronska mreža kondicioniranja straha prilično je dobro proučena (slika 2). Perceptivni „input“ u amigdalnu stiže iz talamusa. Receptivni deo amigdaloidnog kompleksa predstavlja bazolateralni kompleks (BLC), koji se sastoji iz lateralnog, bazolateralnog i akcesornog bazalnog jedra. Bazolateralni kompleks je povezan sa centralnom amigdalom, koja predstavlja glavnu „output“ strukturu unutar amigdaloidnog kompleksa i ona inicira bihevioralnu „ekspresiju“ straha (6). U BLC se dešavaju procesi vezani za učenje straha, kao i za ekstinkciju (smanjenje) straha. Dva regiona medijalnog prefrontalnog korteksa (dorzalni prednji cingulatni korteks i *area subgenualis*) interaguju sa BLC tokom ova dva dijametralno suprotna procesa. Tokom učenja straha BLC interaguje sa dorzalnim prednjim cingulatnim korteksom (analog prelimbičkog korteksa pacova), dok se tokom ekstinkcije straha se aktivira zajedno sa *area subgenualis* (analog infralimbičkog korteksa pacova). Ove dve neuronske mreže mogu se smatrati *on/off* mrežama za strah (6).

Kod PTSP postoji deregulacija straha. Polazna istraživanja fokusirala su se na ispitivanje akvizicije straha kod osoba sa ovim poremećajem. Primećeno je da u paradigmi kondicioniranja straha pacijenti sa PTSP ne pokazuju izmenjenu akviziciju kondicionirane reakcije na uslovnu draž (51). To je značajno uticalo na revidiranje prvobitne interpretacije PTSP, kao poremećaja kondicioniranja straha.

Ekstinkcija straha ili smanjenje straha predstavlja proces učenja da je neki kontekst koga se plašimo (zato što smo u njemu doživeli traumu) zapravo bezbedan. Drugim rečima, ona predstavlja proces inhibicije straha ili stvaranja osećaja sigurnosti, pri čemu se ne briše memorija koja je izazvala strah već se stvara nova memorija koja suprimira ekspresiju straha u situacijama koje podsećaju na traumatski događaj. Ona je vezana za kontekst i slabi s vremenom. Postoji hipoteza da PTSP zapravo predstavlja poremećaj ovog procesa, zbog čega dolazi do perzistencije straha, kao i nemogućnosti diferencijacije između bezbednog i pretećeg konteksta (52). Deficit ekstinkcije straha dokumentovan je kod pacijenata sa PTSP (53). Neuronske mreže unutar BLC moduliraju ekstinkciju i dezorganizacija izlaznog signala BLC može prouzrokovati deficit ekstinkcije (54). Jedna grupa studija zaključuje da kod PTSP ne postoji deficit ekstinkcije *per se* već nemogućnost retencije ekstinkcije (zadržavanja naučene ekstinkcije) (51). U retenciji ekstinkcije važnu ulogu igra kortikalni „input“ u amigdalnu (iz *area subgenualis*) (55), dok u učenju sigurnosti ulogu igra i „input“ o kontekstu iz hipokampusa (56). Kod pacijenata sa PTSP zabeleženi su smanjeni volumen i aktivnost ventromedijalnog prefrontalnog korteksa, pa se on sve više smatra ključnim u neurobiologiji PTSP (57). Njegova smanjena funkcija takođe se dovodi u vezu sa deficitom inhibicije straha (52).

Još jedan aspekt deregulacije straha kod PTSP je generalizacija straha, koja podrazumeva strah od stimulusa koji podsećaju na ono što je izazvalo traumu. Stimulusi koji mogu izazvati generalizaciju straha nalaze se na spektru od najslabijih do manje sličnih onom koji je izazvao strah. Hipergeneralizacija straha kod PTSP može generisati strah od stimulusa duž celog pomenutog spektra, što može biti uzrok preteranog straha, kao i osećaja ugroženosti usled nemogućnosti razgraničenja između bezbednog



Slika 2. Dijagram neuronske mreže kondicioniranja straha

Uslovna draž (UD) predstavlja zvučni stimulus koji se prenosi u lateralnu amigdalnu (LA) preko direktnih veza sa talamusom i preko konekcija sa auditivnim korteksom (ACx). Direktna veza talamusa sa LA ostvaruje se preko *corpus geniculatum mediale* i interalaminarnih jedara. U LA takođe stiže „input“ o bezuslovnoj draži (BD) iz somatosenzornog korteksa. Lateralna amigdala je mesto konvergencije BD i UD. Signal se zatim prenosi do bazolateralne amigdale (BLA) i, na kraju, do centralne amigdale (CA) koja kontroliše nishodne strukture uključene u bihevioralnu ekspresiju straha. Informacije o kontekstu stižu iz hipokampusa (HPC) u BLA. Medijalni prefrontalni korteks (mPFC) učestvuje u modulaciji ponašanja u vezi sa strahom preko veze sa BLA.

i pretećeg konteksta (58). Neuroanatomska osnova ovog procesa nije precizno razrađena. Smatra se da u ovom procesu ulogu igraju različiti subregioni amigdale (59), ali se ne mogu isključiti potencijalni uticaji viših regiona, kao što su prefrontalni korteks, hipokampus i drugi (60,61). Pojedine studije pokazuju gradijent aktivnosti različitih regiona mozga u odgovoru na više stimulusa koje su na pomenutom spektru sličnosti od uslovne draži (odnosno od uslovne draži koja anticipira bezuslovnu), pri čemu je uočeno da se aktivnost insule i dorzomedijalnog prefrontalnog korteksa smanjuje što je data sličnost manja, dok je situacija obrnuta u slučaju ventromedijalnog prefrontalnog korteksa i hipokamusa (62).

Mreža salijencije jedna je od velikih neuronskih mreža u mozgu. Smatra se da je njena funkcija da filtrira stimulse i izdvaja one koji su salijentni (istaknuti), te da regrutuje homeostatske sisteme koji reaguju na njih (63). U kontekstu PTSP ova mreža je deo sistema za detekciju pretnje. Smatra se da hipersenzitivna mreža salijencije može pruzrokovati sržne simptome PTSP (hipervigilnost), kao i pojačanu fiziološku reaktivnost usled neadekvatnog detektovanja pretnje i sledstvene aktivacije protektivnih mehanizama organizma (64). Anatomske komponente ove mreže su amigdala, dorzalni prednji cinguladni korteks i insula/operkulum (65). Pacijenti sa PTSP pokazuju pojačanu sklonost ka reakciji na pretnju, na subliminalnom (ispod prega svesti) (66) ili supraliminalnom (svesnom) nivou (67), a izmenjena aktivnost u svim čvornim tačkama ove mreže detektovana je kod PTSP (64). Postoje dokazi da pojačana aktivnost mreže salijencije prethodi izlaganju traumi, te da može predstavljati faktor rizika za nastanak PTSP (68). Pojačana aktivnost ove mreže negativan je prediktor uspešnosti terapije PTSP (69).

Dorzolateralni prefrontalni korteks predstavlja deo centralne egzekutivne mreže, koja obuhvata delove frontalnog i parijetalnog asocijativnog korteksa (70). Promene u funkcionisanju ovih regiona dokumentovane su kod PTSP (71). Smatra se da te promene kod PTSP mogu dovesti do poremećaja kognicije (pažnje i pamćenja) (72), kao i deficita u *top-down* (odozgo-nadole) kontroli emocija koji se manifestuju iritabilnošću i impulsivnošću (73).

Dobro je dokumentovana činjenica da je volumen hipokampusa smanjen kod PTSP, ali nije poznato da li to smanjenje prethodi nastanku PTSP ili je njegova posledica (49). Smatra se da je uloga hipokampusa u pružanju informacija o kontekstu od ključnog značaja za nastanak i održavanje PTSP (51). Kontekstualne informacije generišu se u sadejstvu hipokampusa i prefrontalnog korteksa (51). Deficit u procesiranju kontekstualnih informacija dokumentovan je kod pacijenata sa PTSP i jasno je potvrđeno da on ima važnu ulogu u deficitu retencije ekstinkcije (56).

Terapija

Terapijski modaliteti koji se trenutno primenjuju kod PTSP pokazuju ograničenu efikasnost. Prva linija terapije je psihoterapija i to kognitivno bihevioralna terapija

(74). Iako predstavlja najefikasniji tretman, polovina pacijenata na nju ne reaguje (75). Farmakoterapija, prema različitim terapijskim vodičima, predstavlja prvu ili drugu terapijsku liniju (74). Za terapiju PTSP trenutno su odobrena samo dva leka: sertralin i paroksetin, koji pripadaju klasi blokatora ponovnog preuzimanja serotonina (74). Efikasnost ovih lekova je mala, a rezistencija se često javlja, naročito u pojedinim populacijama (npr. kod ratnih veterana) (76). Lekovi koji se često prpisuju u slučaju da lekovi prvog izbora ne deluju su antipsihotici druge generacije (naročito risperidon), prazosin i benzodijazepini. Najveća randomizovana placebo kontrolisana studija (RKS) nije pokazala efikasnost risperidona kod refraktarnog PTSP (76). Atipični antipsihotici pokazali su pozitivne efekte u manjim RKS i „open-label“ studijama, posebno kada su u pitanju intruzivni simptomi (77). Dve metaanalize pokazale su pozitivne efekte niskih doza antipsihotika kod refraktarnog PTSP sa depresijom (76). Prazosin, koji je antagonist α -adrenergičkih receptora, pokazao je izvestan pozitivan efekat kod PTSP, naročito kada su u pitanju noćne more (78). Međutim, najveća do sada objavljena RKS nije pokazala značajan efekat ovog leka na noćne more i kvalitet spavanja kod PTSP (79). Postoje kliničke studije koje su pokazale pozitivne efekte ketamina kod hroničnog PTSP (80). Najaktuelniji pristup koji pokazuje obećavajuće rezultate u terapiji PTSP jeste primena psihodelika (81). U sekundarnoj prevenciji PTSP (prevencija nakon izlaganja traumi) glavni kandidati su hidrokortizon i blokatori β -adrenergičkih receptora (npr. propranolol) (82). Uloga kortikosteroida bazira se na nalazu niskog kortizola kod pacijenata sa PTSP, a primećeno je da propranolol može da spreči konsolidaciju traumatske memorije. Propranolol nije pokazao efikasnost u prevenciji PTSP (82), dok su preliminarni rezultati za hidrokortizon pozitivni (82).

Zaključak

Posttraumatski stresni poremećaj se relativno često javlja u populaciji ljudi izloženih teškoj traumi. Izuzetno je kompleksno oboljenje koje karakterišu visoka učestalost komorbiditeta i značajno povećana stopa mortaliteta. Dosta je napretka učinjeno u sagledavanju neuroanatomske osnove PTSP i identifikaciji anatomskeg supstrata njegovih različitih bihevioralnih simptoma, pri čemu su se izdvojila tri ključna regiona u patofiziologiji: amigdala, prefrontalni korteks i hipokampus. Smatra se da se u osnovi ovog poremećaja nalazi deregulacija straha. Dug put ostaje da se precizno razgraniče faktori rizika za nastanak bolesti, kao i različiti patofiziološki mehanizmi ispoljavanja bolesti. Posttraumatski stresni poremećaj je bolest koju karakteriše velika varijabilnost i verovatno postojanje više endofenotipova, tako da bi bilo neophodno usmeriti buduća istraživanja na identifikaciju kriterijuma za stratifikaciju pacijenata, što bi doprinelo razvoju novih lekova i personalizovanom lečenju ovog poremećaja. Strategije sekundarne prevencije takođe pružaju nadu u potencijal sprečavanja nastanka ove komplikovane bolesti.

Literatura

1. American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. 5th ed. Washington, D.C: American Psychiatric Publishing; 2013.
2. Breslau N, Peterson EL, Poisson LM, Schultz LR, Lucia VC. Estimating post-traumatic stress disorder in the community: lifetime perspective and the impact of typical traumatic events. *Psychol Med.* 2004; 34(5):889-98.
3. Yehuda R, LeDoux J. Response variation following trauma: a translational neuroscience approach to understanding PTSD. *Neuron.* 2007; 56(1):19-32.
4. Stein MB, Jang KL, Taylor S, Vernon PA, Livesley WJ. Genetic and environmental influences on trauma exposure and posttraumatic stress disorder symptoms: a twin study. *Am J Psychiatry.* 2002; 159(10):1675-81.
5. Kornfield SL, Hantsoo L, Epperson CN. What does sex have to do with it? The role of sex as a biological variable in the development of posttraumatic stress disorder. *Curr Psychiatry Rep.* 2018; 20(6):39.
6. Tovote P, Fadok JP, Lüthi A. Neuronal circuits for fear and anxiety. *Nat Rev Neurosci.* 2015; 16(6):317-31.
7. Regier DA, Narrow WE, Clarke DE, Kraemer HC, Kuramoto SJ, Kuhl EA, et al. DSM-5 field trials in the United States and Canada, Part II: test-retest reliability of selected categorical diagnoses. *Am J Psychiatry.* 2013; 170(1):59-70.
8. Abdallah CG, Southwick SM, Krystal JH. Neurobiology of posttraumatic stress disorder (PTSD): a path from novel pathophysiology to innovative therapeutics. *Neurosci Lett.* 2017; 649:130-2.
9. McEwen BS. Protective and damaging effects of stress mediators. *N Engl J Med.* 1998; 338(3):171-9.
10. Cannon WB. Organization for physiological homeostasis. *Physiol Rev.* 1929; 9(3):399-431.
11. de Kloet ER, Joels M, Holsboer F. Stress and the brain: from adaptation to disease. *Nat Rev Neurosci.* 2005; 6(6):463-75.
12. Joels M, Sarabdjitsingh RA, Karst H. Unraveling the time domains of corticosteroid hormone influences on brain activity: rapid, slow, and chronic modes. *Pharmacol Rev.* 2012; 64(4):901-38.
13. Pitman RK, Rasmusson AM, Koenen KC, Shin LM, Orr SP, Gilbertson MW, et al. Biological studies of post-traumatic stress disorder. *Nat Rev Neurosci.* 2012; 13(11):769-87.
14. Heart rate variability: standards of measurement, physiological interpretation, and clinical use. Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology. *Eur Heart J.* 1996; 17(3):354-81.
15. Berntson GG, Bigger JT, Eckberg DL, Grossman P, Kaufmann PG, Malik M, et al. Heart rate variability: Origins, methods, and interpretive caveats. *Psychophysiology.* 1997; 34(6):623-48.
16. Minassian A, Maihofer AX, Baker DG, Nievergelt CM, Geyer MA, Rusbrough VB. Association of predeployment heart rate variability with risk of post deployment posttraumatic stress disorder in active-duty marines. *JAMA Psychiatry.* 2015; 72(10):979-86.
17. Shaikh al arab A, Guedon-Moreau L, Ducrocq F, Molenda S, Duhem S, Salleron J, et al. Temporal analysis of heart rate variability as a predictor of post traumatic stress disorder in road traffic accidents survivors. *J Psychiatr Res.* 2012; 46(6):790-6.
18. Schneider M, Schwerdtfeger A. Autonomic dysfunction in posttraumatic stress disorder indexed by heart rate variability: a meta-analysis. *Psychol Med.* 2020; 50(12):1937-48.
19. Kubzansky LD, Koenen KC. Is posttraumatic stress disorder related to development of heart disease? An update. *Cleve Clin J Med.* 2009; 76(2):S60-5.
20. Porges SW. The polyvagal theory: new insights into adaptive reactions of the autonomic nervous system. *Cleve Clin J Med.* 2009; 76(2):S86-90.
21. Tsuji H, Venditti FJ Jr, Manders ES, Evans JC, Larson MG, Feldman CL, et al. Reduced heart rate variability and mortality risk in an elderly cohort. The Framingham Heart Study. *Circulation.* 1994; 90(2):878-83.
22. Kotecha D, New G, Flather MD, Eccleston D, Pepper J, Krum H. Five-minute heart rate variability can predict obstructive angiographic coronary disease. *Heart.* 2012; 98(5):395-401.
23. Binici Z, Mouridsen MR, Køber L, Sajadieh A. Decreased nighttime heart rate variability is associated with increased stroke risk. *Stroke.* 2011; 42(11):3196-201.
24. Shah AJ, Lampert R, Goldberg J, Veledar E, Bremner JD, Vaccarino V. Posttraumatic stress disorder and impaired autonomic modulation in male twins. *Biol Psychiatry.* 2013; 73(11):1103-10.
25. van Zuiden M, Kavelaars A, Geuze E, Olff M, Heijnen CJ. Predicting PTSD: pre-existing vulnerabilities in glucocorticoid-signaling and implications for preventive interventions. *Brain Behav Immun.* 2013; 30:12-21.
26. Florido A, Velasco ER, Monari S, Cano M, Cardoner N, Sandi C, et al. Glucocorticoid-based pharmacotherapies preventing PTSD. *Neuropharmacology.* 2023; 224:109344.
27. Yehuda R, Halligan SL, Golier JA, Grossman R, Bierer LM. Effects of trauma exposure on the cortisol response to dexamethasone administration in PTSD and major depressive disorder. *Psychoneuroendocrinology.* 2004; 29(3):389-404.
28. Yehuda R, Golier JA, Yang RK, Tischler L. Enhanced sensitivity to glucocorticoids in peripheral mononuclear leukocytes in posttraumatic stress disorder. *Biol Psychiatry.* 2004; 55(11):1110-6.
29. Vermeer H, Hendriks-Stegeman BI, van der Burg B, van Buul-Offers SC, Jansen M. Glucocorticoid-induced increase in lymphocytic FKBP51 messenger ribonucleic acid expression: a potential marker for glucocorticoid sensitivity, potency, and bioavailability. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003; 88(1):277-84.
30. Galatzer-Levy IR, Andero R, Sawamura T, Jovanovic T, Papini S, Ressler KJ, et al. A cross species study of heterogeneity in fear extinction learning in relation to FKBP5 variation and expression: Implications for the acute treatment of posttraumatic stress disorder. *Neuropharmacology.* 2017; 116:188-95.
31. Girgenti MJ, Wang J, Ji D, Cruz DA; Traumatic Stress Brain Research Group; Stein MB, et al. Transcriptomic organization of the human brain in post-traumatic stress disorder. *Nat Neurosci.* 2021; 24(1):24-33.
32. Ressler KJ, Berretta S, Bolshakov VY, Rosso IM, Meloni EG, Rauch SL, et al. Post-traumatic stress disorder: clinical and translational neuroscience from cells to circuits. *Nat Rev Neurol.* 2022; 18(5):273-88.
33. Ressler KJ, Mercer KB, Bradley B, Jovanovic T, Mahan A, Kerley K, et al. Post-traumatic stress disorder is associated with PACAP and the PAC1 receptor. *Nature.* 2011; 470(7335):492-7.
34. Bremner JD, Licinio J, Darnell A, Krystal JH, Owens MJ, Southwick SM, et al. Elevated CSF corticotropin-releasing factor concentrations in posttraumatic stress disorder. *Am J Psychiatry.* 1997; 154(5):624-9.
35. Yehuda R, Teicher MH, Trestman RL, Levengood RA, Siever LJ. Cortisol regulation in posttraumatic stress disorder and major depression: a chronobiological analysis. *Biol Psychiatry.* 1996; 40(2):79-88.
36. Yehuda R, Bierer LM, Sarapas C, Makotkine I, Andrew R, Seckl JR. Cortisol metabolic predictors of response to psychotherapy for symptoms of PTSD in survivors of the World Trade Center attacks on September 11, 2001. *Psychoneuroendocrinology.* 2009; 34(9):1304-13.
37. Sumner JA, Nishimi KM, Koenen KC, Roberts AL, Kubzansky LD. Posttraumatic stress disorder and inflammation: untangling issues of bidirectionality. *Biol Psychiatry.* 2020; 87(10):885-97.
38. Sumner JA, Chen Q, Roberts AL, Winning A, Rimm EB, Gilsanz P, et al. Crosssectional and longitudinal associations of chronic posttraumatic stress disorder with inflammatory and endothelial function markers in women. *Biol Psychiatry.* 2017; 82(12):875-84.
39. Sumner JA, Chen Q, Roberts AL, Winning A, Rimm EB, Gilsanz P, et al. Posttraumatic stress disorder onset and inflammatory and endothelial function biomarkers in women. *Brain Behav Immun.* 2018; 69:203-9.
40. Eraly SA, Nievergelt CM, Maihofer AX, Barkauskas DA, Biswas N, Agorastos A, et al. Assessment of plasma C-reactive protein as a biomarker of posttraumatic stress disorder risk. *JAMA Psychiatry.*

- 2014; 71(4):423-31.
41. Miller MW, Maniates H, Wolf EJ, Logue MW, Schichman SA, Stone A, et al. CRP polymorphisms and DNA methylation of the AIM2 gene influence associations between trauma exposure, PTSD, and C-reactive protein. *Brain Behav Immun*. 2018; 67:194-202.
42. Wohleb ES, Powell ND, Godbout JP, Sheridan JE. Stress-induced recruitment of bone marrow-derived monocytes to the brain promotes anxiety-like behavior. *J Neurosci*. 2013; 33(34):13820-33.
43. Bierhaus A, Wolf J, Andrassy M, Rohleder N, Humpert PM, Petrov D, et al. A mechanism converting psychosocial stress into mononuclear cell activation. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2003; 100(4):1920-5.
44. Elkhathib SK, Case AJ. Autonomic regulation of T-lymphocytes: Implications in cardiovascular disease. *Pharm Res*. 2019; 146:104293.
45. Tracey KJ. Reflex control of immunity. *Nat Rev Immunol*. 2009; 9(6):418-28.
46. Hori H, Kim Y. Inflammation and post-traumatic stress disorder. *Psychiatry Clin Neurosci*. 2019; 73(4):143-53.
47. Binder EB, Bradley RG, Liu W, Epstein MP, Deveau TC, Mercer KB, et al. Association of FKBP5 polymorphisms and childhood abuse with risk of posttraumatic stress disorder symptoms in adults. *JAMA*. 2008; 299(11):1291-305.
48. Cohen S, Janicki-Deverts D, Doyle WJ, Miller GE, Frank E, Rabin BS, et al. Chronic stress, glucocorticoid receptor resistance, inflammation, and disease risk. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2012; 109(16):5995-9.
49. Fenster RJ, Lebois LAM, Ressler KJ, Suh J. Brain circuit dysfunction in post-traumatic stress disorder: from mouse to man. *Nat Rev Neurosci*. 2018; 19(9):535-51.
50. Jovanovic T, Ressler KJ. How the neurocircuitry and genetics of fear inhibition may inform our understanding of PTSD. *Am J Psychiatry*. 2010; 167(6):648-62.
51. Garfinkel SN, Abelson JL, King AP, Sripada RK, Wang X, Gaines LM, et al. Impaired contextual modulation of memories in PTSD: an fMRI and psychophysiological study of extinction retention and fear renewal. *J Neurosci*. 2014; 34(40):13435-43.
52. Jovanovic T, Kazama A, Bachevalier J, Davis M. Impaired safety signal learning may be a biomarker of PTSD. *Neuropharmacology*. 2012; 62(2):695-704.
53. Norrholm SD, Jovanovic T, Olin IW, Sands LA, Karapanou I, Bradley B, et al. Fear extinction in traumatized civilians with posttraumatic stress disorder: relation to symptom severity. *Biol Psychiatry*. 2011; 69(6):556-63.
54. Jasnow AM, Ehrlich DE, Choi DC, Dabrowska J, Bowers ME, McCullough KM, et al. Thyl-expressing neurons in the basolateral amygdala may mediate fear inhibition. *J Neurosci*. 2013; 33(25):10396-404.
55. Quirk GJ, Mueller D. Neural mechanisms of extinction learning and retrieval. *Neuropsychopharmacology*. 2008; 33(1):56-72.
56. Corcoran KA, Quirk GJ. Recalling safety: cooperative functions of the ventromedial prefrontal cortex and the hippocampus in extinction. *CNS Spectr*. 2007; 12(3):200-6.
57. Santhanam P, Dutta A, Saluja S, Kumar S, Thelma BK, Aich TK, et al. Decreases in white matter integrity of ventro-limbic pathway linked to post-traumatic stress disorder in mild traumatic brain injury. *J Neurotrauma*. 2019; 36(7):1093-8.
58. Lissek S, van Meurs B. Learning models of PTSD: Theoretical accounts and psychobiological evidence. *Int J Psychophysiol*. 2015; 98(3):594-605.
59. Duvarci S, Pare D. Amygdala microcircuits controlling learned fear. *Neuron*. 2014; 82(5):966-80.
60. Likhtik E, Stujenske JM, Topiwala MA, Harris AZ, Gordon JA. Prefrontal entrainment of amygdala activity signals safety in learned fear and innate anxiety. *Nat Neurosci*. 2014; 17(1):106-13.
61. Xu W, Sudhof TC. A neural circuit for memory specificity and generalization. *Science*. 2013; 339(6125):1290-5.
62. Lissek S, Bradford DE, Alvarez RP, Burton P, Espensen-Sturges T, Reynolds RC, et al. Neural substrates of classically conditioned fear-generalization in humans: a parametric fMRI study. *Soc Cogn Affect Neurosci*. 2013; 9(8):1134-42.
63. Phelps EA, LeDoux JE. Contributions of the amygdala to emotion processing: from animal models to human behavior. *Neuron*. 2005; 48(2):175-87.
64. Sripada RK, King AP, Welsh RC, Garfinkel SN, Wang X, Sripada CS, et al. Neural dysregulation in posttraumatic stress disorder: evidence for disrupted equilibrium between salience and default mode brain networks. *Psychosom Med*. 2012; 74(9):904-11.
65. Seeley WW, Menon V, Schatzberg AF, Keller J, Glover GH, Kenna H, et al. Dissociable intrinsic connectivity networks for salience processing and executive control. *J Neurosci*. 2007; 27(9):2349-56.
66. Harvey AG, Bryant RA, Rapee RM. Preconscious processing of threat in posttraumatic stress disorder. *Cognit Ther Res*. 1996; 20(6):613-23.
67. Bryant RA, Harvey AG. Processing threatening information in posttraumatic stress disorder. *J Abnorm Psychol*. 1995; 104(3):537-41.
68. Admon R, Lubin G, Stern O, Rosenberg K, Sela L, Ben-Ami H, et al. Human vulnerability to stress depends on amygdala's predisposition and hippocampal plasticity. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2009; 106(33):14120-5.
69. van Rooij SJ, Kennis M, Vink M, Geuze E. Predicting Treatment Outcome in PTSD: A Longitudinal Functional MRI Study on Trauma-Unrelated Emotional Processing. *Neuropsychopharmacology*. 2016; 41(4):1156-65.
70. Niendam TA, Laird AR, Ray KL, Dean YM, Glahn DC, Carter CS. Meta-analytic evidence for a superordinate cognitive control network subserving diverse executive functions. *Cogn Affect Behav Neurosci*. 2012; 12(2):241-68.
71. Dunkley BT, Doesburg SM, Jetly R, Sedge PA, Pang EW, Taylor MJ. Characterising intra- and inter-intrinsic network synchrony in combat-related post-traumatic stress disorder. *Psychiatry Res*. 2015; 234(2):172-81.
72. Ochsner KN, Silvers JA, Buhle JT. Functional imaging studies of emotion regulation: a synthetic review and evolving model of the cognitive control of emotion. *Ann N Y Acad Sci*. 2012; 1251:E1-24.
73. Powers A, Etkin A, Gyurak A, Bradley B, Jovanovic T. Associations Between Childhood Abuse, Posttraumatic Stress Disorder, and Implicit Emotion Regulation Deficits: Evidence From a Low-Income, Inner-City Population. *Psychiatry*. 2015; 78(3):251-64.
74. Forbes D, Creamer M, Bisson JI, Cohen JA, Crow BE, Foa EB, et al. A guide to guidelines for the treatment of PTSD and related conditions. *J Trauma Stress*. 2010; 23(5):537-52.
75. Loerinc AG, Meuret AE, Twohig MP, Rosenfield D, Bluett EJ, Craske MG. Response rates for CBT for anxiety disorders: Need for standardized criteria. *Clin Psychol Rev*. 2015; 42:72-82.
76. Watts BV, Schnurr PP, Mayo L, Young-Xu Y, Weeks WB, Friedman MJ. Meta-analysis of the efficacy of treatments for posttraumatic stress disorder. *J Clin Psychiatry*. 2013; 74(6): e541-50.
77. Han C, Pae CU, Wang SM, Lee SJ, Patkar AA, Masand PS, et al. The potential role of atypical antipsychotics for the treatment of posttraumatic stress disorder. *J Psychiatr Res*. 2014; 56:72-81.
78. Khachatryan D, Groll D, Booi L, Sepehry AA, Schütz CG. Prazosin for treating sleep disturbances in adults with posttraumatic stress disorder: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Gen Hosp Psychiatry*. 2016; 39:46-52.
79. Raskind MA, Peskind ER, Chow B, Harris C, Davis-Karim A, Holmes HA, et al. Trial of Prazosin for Post-Traumatic Stress Disorder in Military Veterans. *N Engl J Med*. 2018; 378(6):507-17.
80. Ragnhildsveit A, Roscoe J, Bass LC, Averill CL, Abdallah CG, Averill LA. The potential of ketamine for posttraumatic stress disorder: a review of clinical evidence. *Ther Adv Psychopharmacol*. 2023; 13:20451253231154125.
81. Saeger HN, Olson DE. Psychedelic-inspired approaches for treating neurodegenerative disorders. *J Neurochem*. 2022; 162(1):109-27.
82. Sijbrandij M, Kleiboer A, Bisson JI, Barbui C, Cuijpers P. Pharmacological prevention of post-traumatic stress disorder and acute stress disorder: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Psychiatry*. 2015; 2(5):413-21.