

Posttraumatisk stressforstyrrelse

Af Glennie Marie Hansen

Synopsis i ”Neuropsykologi og neuropsykiatri for kliniske psykologer”, forår 2006

Vejleder: Anders Gade

Posttraumatisk stressforstyrrelsens historie

Diagnosen posttraumatisk stressforstyrrelse (PTSD) opstod på baggrund af en politisk bevægelse af Vietnamveteraner i samarbejde med antikrigs-psykiatere. Argumentationen var, at kroniske og forsinkede stressreaktioner på traumatiske begivenheder ikke var tilstrækkeligt dækket ved kombinationer af eksisterende diagnoser i The Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM), som udgives af The American Psychiatric Association (McNally, 2003). Som følge heraf blev diagnosen PTSD introduceret ved revisionen af DSM i 1980, således at DSM-III udgaven kom til at indeholde den første (og stadig eneste) diagnose, hvor symptomerne er forbundet med tilstedeværelsen af en specifik ætiologisk begivenhed i form af oplevelsen af en traumatisk begivenhed (McNally, 2004). Interessen for og beskrivelsen af de reaktioner, der kan opstå i forbindelse med menneskers oplevelser af traumer, var derimod ikke ny. Tidligere betegnelser for emotionelle reaktioner på traumatiske krigsrelaterede begivenheder er eksempelvis *soldier's heart*, *shell shock*, *combat neurosis* og *post-Vietnam syndrome*, som altså dannede grundlag for PTSD-diagnosen (Vieweg et al., 2006).

Synopsens fokus

Selv i fredelige, moderne industrialiserede lande udsættes mange mennesker for traumatiske begivenheder. Til trods for en høj prævalens af traumeeksposition er det relativt få individer (8-25%), der efterfølgende udvikler PTSD på baggrund af traumet (McNally, 2003). Det forhold, at relativt få traume-eksponerede individer udvikler PTSD, gør det relevant at undersøge neurologiske og neuropsykologiske forskelle på PTSD-patienter og kontrolpersoner – er der neurale karakteristika, der adskiller traumatiserede fra de ikke-traumatiserede personer? Kan man påvise sårbarhedsfaktorer, der kan medvirke til at forklare, hvorfor nogle udvikler PTSD og andre ikke gør trods traumeeksposition?

Formålet med denne synopsis er at udforske hovedstrømninger inden for hovedsageligt billeddannelsestudier af neurobiologiske følgevirkninger af eller sårbarhedsfaktorer for PTSD. Synopsens fokus vil være på strukturelle ændringer i hippocampus og funktionelle forandringer i amygdala og denne strukturs kredsløb med medial præfrontal cortex hos PTSD-patienter. Forskningsfeltet er på ingen måde entydigt. Der foregår både diskussioner om, hvorvidt neurologiske forandringer bedst forklares som årsag eller virkning ved PTSD (Bremner, 2001; Gilbertson et al., 2002; Sapolsky, 1996, 2001), og diskussioner om, hvordan relevante hjernestrukturer kunne tænkes at udgøre et kredsløb, der kunne danne grundlag for PTSD (Rauch et al., 2003; Tanev, 2003).

Symptomer på PTSD

Symptomerne i PTSD-diagnosen inddeles i tre hovedgrupper: 1) Vedvarende genoplevelse af traumet (re-experiencing) i form af mareridt og flashbacks der kan opstå spontant eller som respons på påmindelser om traumet, 2) Undgåelsesadfærd i forhold til stimuli, der kan associeres til traumet, og 3) Hyperarousal i form af blandt andet overdreven startle respons og søvnproblemer, som ikke var til stede forud for den traumatiske begivenhed (Rauch et al., 2003).

Diagnosekriterium A relaterer sig til traumet som nødvendigt ætiologisk grundlag for diagnosen. Konceptualiseringen af traumer er blevet kraftigt udvidet siden diagnosens introduktion i 1980. Dengang var kriteriet personlig oplevelse af ekstreme og livstruende begivenheder som voldtægt, kampsituationer, tortur og naturkatastrofer som jordskælv (McNally, 2004). Ved revisionen af DSM (DSM-IV) i 1994 indførte man en ændring af traumekriteriet, således at det også omfattede at være vidende om begivenheder, der truede andre, og som hos den, der lærte om disse begivenheder, gav sig udslag i frygtreaktioner, følelser af hjælpeløshed, rædsel og afsky (Bowman og Yehuda, 2004). Denne bredde i diagnostiske kriterier er værd at have i baghovedet, når det neurale grundlag for PTSD undersøges. Når diagnosen gives ved vidt forskellige oplevelser af traumer, kan det tænkes, at det på sigt vil vise sig mere givtigt at undersøge neurale kredsløbs betydning for de forskellige symptomgrupperinger, frem for at søge at finde et universelt neuralt kredsløb for PTSD (Tanev, 2003).

Komorbiditet ved PTSD

Individer med PTSD lider ofte af andre psykiatriske lidelser som depression, andre angstlidelser og alkohol- eller stofmisbrug – i *The National Comorbidity Survey* fra 1995 opfyldte

59% med kronisk PTSD (symptomer i mere end tre måneder) kriterier for tre eller flere psykiatriske diagnoser (Bowman og Yehuda, 2004). Procentsatser for individer, der opfylder de diagnostiske kriterier for depression og PTSD samtidigt, varierer typisk mellem 30 og 50%, og for generaliseret angstlidelse og PTSD er tallet omkring 15%. Der er mange forklaringsmodeller for den høje komorbiditet, deriblandt naturligvis en høj grad af symptomoverlapping mellem PTSD, depression og angst (Duke og Vasterling, 2005).

HPA-aksen og stressrespons

I det følgende opridses kort de centrale mekanismer ved den neurobiologiske stressrespons. Dette tjener til at vise, hvor hippocampus og amygdala menes at spille en rolle for reaktionen på stress (følgende afsnit bygger på Southwick et al., 2005).

Ved en trussel aktiverer amygdala, som modtager sensoriske input fra alle sansemodaliteter, blandt andet den hypothalamiske-hypofyse-og-adrenerge akse (HPA-aksen), som styrer produktionen af kortisol, populært kaldet stresshormonet. Aktivering sker gennem projektioner fra amygdala til den paraventriculære hypothalamiske kerne, som udskiller kortikotropin-frigivende faktor, som derefter stimulerer produktionen af adrenokortikotropin (ACTH) i hypofysen. ACTH stimulerer derefter dannelse og frigivelse af binyrebarkens glucokortikoider, hos mennesker i form af kortisol. Produktionen af kortisol reguleres sædvanligvis via en negativ feedbackmekanisme, idet udskillelsen af ACTH hæmmes, således at hormonfrigivelsen fra binyrebarken også mindskes.

Ved en kraftig stressreaktion forstyrres denne homeostatiske balance. Resultatet er vedvarende høje niveauer af kortisol i blodet, hvilket blandt andet virker hæmmende på immunsystemet. I hjernen fremmer et højt kortisolniveau amygdalas funktion, men har hæmmende virkning på blandt andet præfrontal cortex. Dette kan resultere i en tilstand præget af hyperresponsivitet i det limbiske system på grund af nedsat kortikal hæmning fra præfrontal cortex. Endvidere har hippocampus en høj koncentration af kortisolfølsomme receptorer og er mål for kortisols virkninger i hjernen (Sapolsky, 2001).

Strukturelle abnormaliteter i hippocampus hos PTSD-patienter

Den temporale hjernestruktur hippocampus har været i fokus ved scanningsundersøgelser af hjernen hos PTSD-patienter (Smith, 2005). Baggrunden for den store interesse for at undersøge hippocampus skyldes inspiration fra dyrestudier, der viste hippocampale

skader i varierende sværhedsgrad som følge af stresspåvirkning. Disse studier peger på, at glukokortikoider i høje koncentrationer kan have en neurotoksisk virkning, der medfører atrofi af dendritter ved stresspåvirkning i løbet af et par uger og kronisk tab af hippocampale neuroner ved stresspåvirkning over flere måneder (Sapolsky, 1996, 2001; McEwen 2001). I studier af PTSD-patienter har disse resultater fra dyrestudier givet anledning til hypoteser om, at forøgede kortisolmængder i blodet hos traumeeksponerede mennesker kunne have lignende skadelig virkning på hippocampus. Denne hypotese kaldes atrofihypotesen (McNally, 2003).

Den første MRI-scanningsundersøgelse af hippocampal volumen hos PTSD-ramte viste en højrehemisfærisk reduktion af hippocampal volumen (8%) i forhold til kontrolgruppen (Bremner et al. 1995). Siden dette første resultat har en lang række undersøgelser bekræftet tendensen til hippocampal volumenreduktion hos PTSD-patienter, enten bilateralt eller unilateralt med reduktioner i højre eller venstre hippocampus (for oversigt, se Tanev, 2003; Smith, 2005). De fleste af disse studier har taget højde for alkoholmisbrug, der kan resultere i hippocampal atrofi (Tanev, 2003). Andre velkontrollerede studier har derimod ikke vist en volumenreduktion (Bonne et al., 2001; Schuff et al., 2001; Yamasue et al., 2003; Yehuda et al., 2006). Resultaterne er altså inkonsistente, men med en overvægt af resultater, der peger på mindre hippocampi hos PTSD-ramte sammenlignet med enten traumeeksponerede personer, som ikke har udviklet PTSD eller ikke-traumeeksponerede kontroller (Smith, 2005).

Årsagerne til den iagttagne volumenreduktion er som regel blevet forklaret ved hjælp af atrofihypotesen (Bremner et al., 1995, 2001; Sapolsky, 1996, 2001; Smith 2005). Andre forskere inden for feltet har dog sat spørgsmålstegn ved, hvorvidt forhøjet koncentration af kortisol som følge af traumepåvirkningen kunne udgøre en solid forklaring for den mindre hippocampale volumen hos de PTSD-ramte (Gilbertson et al., 2002; Yehuda, 2001; Yehuda et al., 2006). Kritikken af atrofihypotesen bygger først og fremmest på det fund, at PTSD-ramte umiddelbart efter traumeeksponeringen (ned til 1-2 timer efter) har lavere kortisolniveau end traumeeksponerede kontroller, der ikke efterfølgende udvikler PTSD (Yehuda et al., 1998). Disse resultater giver grund til at genoverveje associationen mellem stress og højt kortisolniveau, således at kausaliteten mellem disse faktorer nuanceres (Yehuda, 2001).

Et centralt omdrejningspunkt i debatten om atrofihypotesens holdbarhed er, hvorvidt volumetriske hippocampale forskelle repræsenterer konsekvenserne af traumeeksposition, eller om

det er et træk, der eksisterer forud for traumet og prædisponerer individer til patologiske stressreaktioner i forbindelse med traumatiske begivenheder (Pitman, 2001; Bonne et al., 2001; Gilbertson et al., 2002). At der kunne være tale om en prædisposition giver mening ud fra det forhold, at kun et mindretal af traumeeksponerede udvikler PTSD (Duke og Vasterling, 2005). Gilbertson et al. (2002) har leveret et af de vægtigste argumenter mod atrofihypotesen i deres undersøgelse af to sæt monozygotiske tvillinger (mandlige Vietnamveteraner). Det første sæt bestod af Vietnamveteraner med PTSD og deres tvillinger, som ikke havde været eksponeret for traumer i form af kampsituationer, og som ikke havde PTSD af andre årsager. Ifølge atrofihypotesen skulle PTSD-tvillingen have mindre hippocampus end sin tvillingebror uden traumeeksponering og uden PTSD. Dette viste sig ikke at være tilfældet: selvom de havde væsentligt mindre hippocampi end Vietnamveteranerne uden PTSD, havde deres ikke-traumeeksponerede tvillingebrødre lige så små hippocampi. Dette peger på, at mindre hippocampi hos PTSD-ramte er bestemt af genetiske faktorer og sandsynligvis udgør en prædisponerende sårbarhedsfaktor for udvikling af PTSD, frem for at være resultatet af kortisols neurotoksiske virkning i kølvandet på traumeeksposition.

Det bør dog nævnes, at resultaterne hos Gilbertson et al. (2002) ikke udelukker, at stress i form af traumeeksposition kunne resultere i biokemiske forandringer i hippocampus, der ikke medførte en reduceret hippocampal volumen. Dette ses eksempelvis i en undersøgelse af Schuff et al. (2001) der målte koncentrationen af den neuronale markør N-acetylaspartat i hippocampus hos PTSD-ramte sammenlignet med kontroller. Der blev fundet signifikante lavere koncentration af denne aminosyre i PTSD-gruppen, hvilket kunne være en følge af traumeeksponeringen. Undersøgelsen viste derimod ikke størrelsesmæssige forskelle på hippocampi hos de to grupper.

Samlet set må det konkluderes, at kontroverser om atrofihypotesens gyldighed stadig verserer i litteraturen, og at det på nuværende tidspunkt ikke er muligt at give en endegyldig forklaring på hvorvidt traumeeksponering skaber hippocampale forandringer og i så fald hvilke (Smith, 2005). Ej heller ved vi, hvilken betydning en formindsket hippocampus som genetisk prædisposition har for sygdomsforløbet ved PTSD (Gilbertson et al., 2002).

Den amygdalocentriske model for PTSD

På baggrund af symptombilledet som undgåelsesadfærd og stærke emotionelle reaktioner på de tilbagevendende erindringer om traumet, har flere peget på

frygtbetingningsparadigmet som et nyttigt forklaringsgrundlag for PTSD (Bremner et al., 2005; Rauch et al., 2000, 2003).

Ud fra dette paradigme udgør den traumatiske begivenhed en ubetinget stimulus, som forårsager en ekstrem emotionel respons med frygt og hjælpeløshed. Cues, der er til stede ved den traumatiske begivenhed, associeres til traumet (betingede stimuli) og kan herefter fremkalde voldsomme emotionelle reaktioner, fordi de minder individet om traumesituationen (betinget respons) (Rauch et al., 2003). Som evidens for denne hypotese har laboratorieforsøg vist en øget frygtbetingning og langsommere udslukning af den betingede respons hos PTSD-patienter sammenlignet med traumeeksponerede kontrolpersoner uden PTSD (Orr et al., 2000). Manglende evne til at udslukke frygtrespons kan betragtes som et af de mest grundlæggende aspekter af symptombilledet hos PTSD-patienter (Bremner et al., 2005).

Dyrestudier har peget på, at amygdala er en central struktur for indlæring af frygtbetingning, idet der ved læsioner i amygdala ikke forekommer frygtbetingning (LeDoux, 2000).

Undersøgelser af PTSD-patienter har vist hyperresponsivitet i amygdala ved trusselsrelaterede stimuli (frygtfulde ansigter, vist subliminalt) uden kognitivt modulerende top-down effekt via medial præfrontal korteks (Rauch et al., 2000). Endvidere viste dette studie, at aktivering af amygdala var positivt korreleret med symptomernes sværhedsgrad (bekræftet af Shin et al., 2004).

Dyrestudier har også vist, at læsioner i medial præfrontal korteks umuliggør ekstinktion af frygtrespons (LeDoux, 1995 i Bremner et al., 2005). Undersøgelser af PTSD-patienter har i tråd med dyrestudier peget på et neuralt kredsløb, der involverer overaktivering af amygdala og manglende aktivering af medial frontal korteks, herunder særligt gyrus cingularis anterior (Bremner et al., 2005; Gilboa et al., 2004; Shin et al., 2004). Medial frontal korteks, særligt gyrus cingularis anterior, antages at have en kognitiv top-down modulerende virkning på amygdalas funktion, således at den emotionelle reaktion holdes i skak (Yamasue et al., 2003). Funktionelle billeddannelsesstudier af PTSD-patienter inden for symptomsprovokationsparadigmet benytter sig blandt andet af manuskriptdrevet imagery, hvor forsøgspersonerne har fortalt en detaljeret beskrivelse af deres traumatiske oplevelse, som læses op for dem i anden persons tiltaleform, mens de scannes og antageligvis forestiller sig den traumatiske situation (Gilboa et al., 2004; Shin et al., 2004). Inden for dette paradigme viste Shin et al. (2004) resultater, der peger på et gensidigt forhold mellem medial frontal korteks og amygdala, idet aktiveringen i disse to områder var omvendt korreleret hos PTSD-patienter. Det vil sige, at lavere blodgennemstrømning i medial frontal korteks

var forbundet med større blodgennemstrømning i amygdala. Endvidere var sværhedsgraden af symptomer positivt korreleret med blodgennemstrømning i højre amygdala og negativt korreleret med blodgennemstrømning i medial frontal kortex (Shin et al., 2004)

For at drage en parallel til studierne af hippocampal volumenreduktion hos PTSD-patienter, har billeddannelsesstudier ikke vist abnormalitet i amygdalas størrelse hos PTSD-patienter (Shin et al., 2005 i Vasterling og Brewin (red.), 2005). Derimod har Yamasue et al. (2003) i deres studie af 25 individer, der befandt sig i Tokyos undergrundsbane ved Sarin-angrebet i 1995, vist en volumenreduktion af grå substans i den venstre del af den anteriore del af medial frontal kortex hos traumeeksponerede personer med PTSD sammenlignet med traumeeksponerede kontroller uden PTSD. Denne reduktion var endvidere signifikant forbundet med symptomsværhedsgraden hos PTSD-patienterne.

Opsummering

Disse billeddannelsesstudier peger alle på et funktionelt forhold mellem amygdala, medial præfrontal kortex og hippocampus, men den præcise karakter af et sådant neuralt kredsløb kendes endnu ikke. Hyperresponsivitet i amygdala antages at danne grundlag for symptomer som hyperarousal og den stærkt emotionelle karakter af de traumatiske erindringer. Svækkelser af gyrus cingularis anterior (særligt den subgenuale del) forklarer den manglende udslukning af frygtbetingningen. Endelig danner nedsat hippocampal funktion grundlag for svækkelser i evnen til at identificere sikre kontekstuelle cues; en funktion der normalt antages at virke som negativ feedback til amygdala, som er impliceret i HPA-aksens funktion ved det akutte stresrespons (Rauch et al., 2003). Fremtidig forskning må vise, om den unormale funktion af amygdala og medial præfrontal kortex er en allerede eksisterende sårbarhedsfaktor for udvikling af PTSD eller konsekvens af sygdomsforløbet. Dette nødvendiggør prospektive, longitudinelle studier, hvor der kan foretages sammenligninger af traumeeksponerede med og uden PTSD.

Perspektivering i mundtligt oplæg

På grundlag af den høje komorbiditet mellem PTSD, depression og andre angstlidelser, ønsker jeg i det mundtlige oplæg at præsentere undersøgelser af neurale mekanismer, der kan tænkes at være fælles for disse lidelser.

Referenceliste

- Bonne et al (2001): "Longitudinal MRI Study of Hippocampal Volume in Trauma survivors with PTSD", *American Journal of Psychiatry*, 158:1248-1251
- Bowman & Yehuda (2004): "Risk Factors and the Adversity-Stress Model" i Rosen (red.) (2004): *Posttraumatic Stress Disorder – Issues and Controversies*, John Wiley & Sons Ltd, 1. edition
- Bremner et al. (2005): "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", *Psychological Medicine*, 35:791-806
- Bremner (2001): "Hypotheses and controversies related to effects of stress on the hippocampus: An argument for stress-induced damage to the hippocampus in patients with post-traumatic stress disorder", *Hippocampus*, 11 (2):75-81
- Bremner et al. (1995): MRI Based Measurement of Hippocampal Volume in Patients With Combat-Related Posttraumatic Stress Disorder, *American Journal of Psychiatry*, 152 (7): 973-981
- Duke & Vasterling (2005): "Epidemiological and Methodological Issues in Neuropsychological Research on PTSD" pp. 3-26 i Vasterling & Brewin (red.) *Neuropsychology of PTSD*, The Guilford Press
- Gilbertson et al (2002): "Smaller hippocampal volume predicts pathologic vulnerability to psychological trauma", *Nat.Neurosci.*, 5 (11):1242-1247
- Gilboa et al (2004): "Functional Connectivity of the Prefrontal Cortex and the amygdala in posttraumatic stress disorder", *Biological Psychiatry*, 55:263-272
- McEwen (2001):" Commentary on PTSD Discussion", *Hippocampus*, 11:82-84
- McNally (2004): "Conceptual Problems with the DSM-IV Criteria for Posttraumatic Stress Disorder" i Rosen (red.) (2004): *Posttraumatic Stress Disorder – Issues and Controversies*, John Wiley & Sons Ltd, 1. edition
- McNally (2003): "Progress and controversy in the study of posttraumatic stress disorder", *Annu.Rev.Psychol.*, 54:229-252
- LeDoux JE (2000): "Emotion Circuits in the Brain", *Annual Review of Psychology*, 23: 155-184
- Orr et al. (2000): "De novo conditioning in trauma-exposed individuals with and without posttraumatic stress disorder", *Journal of Abnormal Psychology*, 109 (2):290-298
- Pitman et al (2000): "Posttraumatic Stress disorder: Emotion, Conditioning, and Memory" i Gazzaniga (red) *The new cognitive Neurosciences*, Cambridge, MA: MIT Press, pp 1115-1131
- Rauch et al (2000): "Exaggerated amygdala Response to Masked Facial Stimuli in Posttraumatic Stress Disorder: a functional MRI Study", *Biological Psychiatry*, 47:769-776

- Rauch et al. (2003): “Neuroimaging Studies of Amygdala Function in Anxiety Disorders”, *Annals of New York Academy of Sciences*, 985:389-410
- Rosen (red) (2004): *Posttraumatic Stress Disorder – Issues and Controversies*, John Wiley & Sons Ltd, 1. edition
- Sapolsky RM (1996): “Why stress is bad for your brain”, *Science*, 273:749-750
- Sapolsky RM (2001): “Atrophy of the Hippocampus in Post-traumatic Stress Disorder: How and When?”, *Hippocampus*, 11 (2): 90-91
- Schuff et al. (2001): “Decreased Hippocampal N-Acetylaspartate in the Absence of Atrophy in Posttraumatic Stress Disorder”, *Biological Psychiatry*, 50:952-959
- Shin et al. (2005): “Structural and Functional Anatomy of PTSD: Findings from Neuroimaging Research” pp. 59-82 i Vasterling & Brewin (red.) *Neuropsychology of PTSD*, The Guilford Press
- Shin et al. (2004): “Regional Cerebral Blood flow in the Amygdala and Medial Prefrontal Cortex During Traumatic Imagery in Male and Female Vietnam Veterans With PTSD”, *Archives of General Psychiatry*, 61:168-176
- Smith (2005): “Bilateral hippocampal volume reduction in adults with post-traumatic stress disorder: a meta-analysis of structural MRI studies”, *Hippocampus* 15 (6):798-807
- Southwick et al. (2005): “Neurobiological and Neurocognitive Alterations in PTSD: A Focus on Norepinephrine, Serotonin, and the Hypothalamic-Pituitary-Adrenal Axis” pp 27-58 i Vasterling & Brewin (red.) *Neuropsychology of PTSD*
- Tanev, K (2003): “Neuroimaging and neurocircuitry in post-traumatic stress disorder: what is currently known?”, *Curr.Psychiatry Rep.* 5 (5):369-383
- Vieweg et al (2006): “Posttraumatic Stress disorder: Clinical Features, Pathophysiology, and Treatment”, *The American Journal of Medicine*, 119:383-390
- Yamasue et al (2003): “Voxel-based analysis of MRI reveals anterior cingulate gray-matter volume reduction in posttraumatic stress disorder due to terrorism”, *Proc. Natl. Acad.Sci USA*,100, (15): 9039-9043
- Yehuda et al (2006): “Hippocampal volume in aging combat veterans with and without post-traumatic stress disorder: Relation to risk and resilience factors”, *Journal of Psychiatric Research* (in press)
- Yehuda R (2001): “Are glucocorticoids responsible for putative hippocampal damage in PTSD? How and when to decide”, *Hippocampus*, 11:85-89
- Yehuda et al. (1998): “Predicting the Development of Posttraumatic Stress Disorder from the Acute Response to a Traumatic Event”, *Biological Psychiatry*, 44:1305-1313