

Received: 30.06.2017  
Accepted: 05.01.2018  
Published: 17.05.2018

## Neurobiologiczne podstawy zespołu stresu pourazowego – możliwe znaczenie zmiany rytmów okołodobowych

### Neurobiological fundamentals of posttraumatic stress disorder – a possible role of circadian rhythms deregulations

Małgorzata Gałązka<sup>1</sup>, Dariusz Soszyński<sup>1</sup>, Katarzyna Dmitruk<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Zakład Neuroimmunologii, Collegium Medicum im. Ludwika Rydygiera w Bydgoszczy, Uniwersytet im. Mikołaja Kopernika w Toruniu

<sup>2</sup>Zakład Fizjologii Człowieka Collegium Medicum im. Ludwika Rydygiera w Bydgoszczy, Uniwersytet im. Mikołaja Kopernika w Toruniu

#### Streszczenie

Zespół stresu pourazowego jest złożonym zespołem zaburzeń lękowych wywołanym działaniem czynnika stresowego. Przypuszcza się, że patogeneza PTSD jest związana z zaburzeniem reakcji warunkowania strachu. Indukowane działaniem czynnika stresowego zmiany elektrofizjologiczne oraz neurohormonalne w takich strukturach jak hipokamp, ciała migdałowe, kora przedczołowa, jądro miejsca sinawego mogą sugerować zaburzenie czynnościowe innych obszarów w ośrodkowym układzie nerwowym, np. jądra nadskrzyżowaniowego. Silne pobudzenie jądra miejsca sinawego oraz jego wpływ na aktywności jądra nadskrzyżowaniowego może doprowadzić do zaburzeń okołodobowych zmian parametrów fizjologicznych. Liczne dane eksperymentalne wskazują na towarzyszące temu zespołowi zmiany aktywności osi podwzgórze-przysadka-nadnercza u ludzi i w zwierzęcych modelach. Ze względu na ograniczenia metodologiczne ocena zaburzeń okołodobowych zmian stężenia kortyzolu/kortykosteronu, hormonu adrenokortykotropowego oraz kortykoliberyny jest bardzo trudna. Wydaje się, że parametrem fizjologicznym, który nie będzie stwarzał tylu ograniczeń jest temperatura ciała. Badania prowadzone na modelu zwierzęcym wskazują, że ekspozycja na czynnik stresowy powoduje wzrost temperatury ciała zwierząt w czasie fazy jasnej cyklu dzień/noc. Wywołuje to „spłaszczenie” okołodobowego rytmu zmian temperatury ciała. Jednocześnie wykazano, że zmiany te są niezależne od aktywności jądra nadskrzyżowaniowego.

#### Słowa kluczowe:

zespół stresu pourazowego • układ warunkowania strachu • oś podwzgórze – przysadka – nadnercza • rytmy okołodobowe

#### Summary

Posttraumatic stress disorder is a complex anxiety disorder induced by a stress factor. It is believed that this fear conditioning impairment may be crucial to PTSD development. Stress induced electrophysiological and neurohormonal changes within the hippocampus, amygdala, prefrontal cortex or locus coeruleus may impair other regional functions of the central nervous system like suprachiasmatic nuclei functions. Furthermore, the activation of locus

	coeruleus or its impact on the activity of superchiasmatic nuclei may influence the circadian rhythm. The influence of stress factor on the hypothalamus – pituitary – adrenal gland axis (HPA) activity is well documented. Also PTSD accompanied changes of the HPA axis are well known. Unfortunately, due to methodological problems, the evaluation of stress induced HPA axis circadian rhythm changes is limited. Another physiological parameter, characterised by circadian rhythm is body temperature. Stress factor exposure induced a strong decrease in the daily rhythm amplitude during day/night cycles in the animal model of PTSD. Described disturbances to the rhythm was suprachiasmatic nuclei activity independent.
<b>Keywords:</b>	<b>posttraumatic stress disorder • fear circuit • hypothalamus-pituitary-adrenal gland axis • circadian rhythms</b>
<b>GICID</b>	01.3001.0012.0537
<b>DOI:</b>	10.5604/01.3001.0012.0537
<b>Word count:</b>	6487
<b>Tables:</b>	–
<b>Figures:</b>	1
<b>References:</b>	75

**Adres autorki:** dr Małgorzata Gałązka, Zakład Neuroimmunologii, Collegium Medicum im. Ludwika Rydygiera w Bydgoszczy, ul. Karłowicza 24, 85-092 Bydgoszcz; e-mail: małgorzata.galazka@cm.umk.pl

**Wykaz skrótów:** **ACTH** – hormon adrenokortykotropowy, **AMPA** – kwas  $\alpha$ -amino-3-hydroksy-5-metylo-4-izoksazolopropionowy, **BL** – jądro podstawy ciała migdałowatego, **CE** – jądro środkowe ciała migdałowatego, **CRH** – kortykoliberyna, **DSM** – Diagnostyczny i Statystyczny Podręcznik Zaburzeń Psychiczych, **GABA** – kwas  $\gamma$ -aminomasłowy, **GR** – receptor glikokortykosteroidów, **ITC** – komórki wstawkowe ciała migdałowatego, **LA** – jądro boczne ciała migdałowatego, **MR** – receptor mineralokortykosteroidów, **MTL** – część przysiódkowa płata skroniowego, **NMDA** – kwas N-metylo-D-asparaginy, **PTSD** – zespół stresu pourazowego, **RHT** – szlak siatkówkowo-podwzgórzowy, **SCN** – jądro nadskrzyżowaniowe, **SERT** – transporter serotoniny, **SPS** – pojedynczy, wydłużony czynnik stresowy.

## STRES I KRYTERIA DIAGNOSTYCZNE PTSD

Wpływ stresu emocjonalnego na zmiany czynnościowe zachodzące w organizmie człowieka nie jest odkryciem XX czy XXI w. Niektórzy naukowcy wierzą, że Homer opisując Odysa, czy Shakespeare tworząc postać Henryka IV uchwycili cechy charakterystyczne dla zespołu stresu pourazowego (posttraumatic stress disorder, PTSD). W literaturze medycznej zmiany czynnościowe wywołane stresem emocjonalnym określano m.in. jako żołnierskie serce (soldier's heart), szok granatu (shell shock), syndrom kobiety maltretowanej (battered woman syndrome), neuroza strachu (fear neurosis) czy zespół reakcji stresowej (stress response syndrome) [12]. Konflikty zbrojne XIX i XX w. przyczyniły się do intensyfikacji prac związanych z poznaniem mechanizmów odpowiedzialnych za powstawanie zmian czynnościowych oraz ze zdefiniowaniem kryteriów diagnostycznych zaburzeń wywołanych czynnikiem stresowym. Opublikowana w 1952 r. I edycja „Diagnostycznego i statystycznego podręcznika zaburzeń psychicznych” („Diagnostic and Statistic Manual of Mental Disorder”, DSM) wprowadził pierwsze kryteria diagnostyczne zaburzeń psychicznych wywołanych stresem emocjonalnym, takich jak reakcja strachu, zaburzenie dysocjacyjne, zabu-

wienie konwersyjne, fobia, zaburzenie obsesyjno-kompulsyjne. Pełna definicja oraz kryteria diagnostyczne zespołu stresu pourazowego pojawiły się dopiero w III edycji DSM [12,61]. Zgodnie z wytycznymi zawartymi w powyższym podręczniku, czynnik stresowy definiuje się jako ekstremalne wydarzenie, które jest poza zakresem zwykłych doświadczeń ludzkich. W celu zdiagnozowania PTSD osoba poddana działaniu takiego czynnika musiała spełnić cztery podstawowe kryteria diagnostyczne:

- uporczywe przeżywanie doświadczenia powodującego uraz przez powracające we wspomnieniach lub snach myśli, obrazy i dźwięki, występujące często w połączeniu z fizjologicznymi i fizycznymi reakcjami towarzyszącymi wydarzeniu;
- uporczywe unikanie bodźców przypominających wydarzenie wywołujące uraz. Bodźce te obejmują myśli, uczucia, rozmowy, miejsca oraz ludzi związanych ze stresogennym wydarzeniem. Unikaniu bodźców przypominających musi towarzyszyć redukcja ogólnego reagowania, postrzegana jako ograniczony zakres odczuwania emocji, poczucie braku perspektyw, wyobcowania, zmniejszony zakres uczestnictwa i zainteresowania w innych czynnościach;

- uporczywe objawy nasilonego pobudzenia, uwidocznione przez: nadmierną czujność, nerwowość, wybuchy gniewu, problemy z pamięcią i koncentracją, problemy ze snem, nadmierną reakcją na zaskoczenie;
- objawy towarzyszące reakcji na ekstremalny bodziec stresowy trwają dłużej niż miesiąc [3,17].

W IV i V edycji „Diagnostycznego i statystycznego podręcznika zaburzeń psychicznych” zachowano podstawowe kryteria diagnostyczne zespołu stresu pourazowego. Zmieniono natomiast definicję czynnika stresowego wywołującego uraz. Zgodnie z wydaniem czwartym podręcznika czynnik stresowy jest to każde traumatyczne wydarzenie naruszające fizyczną lub psychiczną integralność osoby uczestniczącej w tym wydarzeniu lub będącej świadkiem takiego wydarzenia. Wydanie piąte DSM poszerza wspomnianą definicję o wiedzę o doświadczeniu traumatycznego wydarzenia przez bliską osobę oraz pośrednią ekspozycję na czynnik awersyjny związany z traumatycznym wydarzeniem [1,2].

Rozszerzenie definicji czynnika stresowego, jak również zmiany warunków socjoekonomicznych znalazły odzwierciedlenie w liczbie zdiagnozowanych przypadków PTSD. Szacuje się, że 8-15% populacji Stanów Zjednoczonych Ameryki rozwinię objawy PTSD [29]. W przypadku kombatantów wojennych wskaźnik ten jest dwukrotnie wyższy. Nieliczne badania socjodemograficzne prowadzone w Europie wskazują, że prawdopodobieństwo rozwinięcia objawów PTSD jest znacznie niższe. Socjodemograficzna analiza próbki populacji obejmująca osoby zamieszkujące obszar Euroregionu Pomerania wykazała, że 54% objętych badaniem mężczyzn i kobiet była narażona na traumatyczne przeżycie. Jedynie u 3,6% osób spośród analizowanej populacji rozwinęły się objawy typowe dla zespołu stresu pourazowego [57].

Wraz ze wzrostem liczby przypadków PTSD odnotowano istotny wzrost kosztów leczenia tego zaburzenia. Analiza sektora prywatnego służby zdrowia w USA w oparciu o informacje zgromadzone w bazie danych Market Scan wykazała, że koszty leczenia związane z PTSD są najwyższe spośród kosztów leczenia innych zespołów lękowych [16,37,62]. Wspomniany aspekt socjodemograficzny oraz finansowy przyczyniły się do intensyfikacji badań naukowych ukierunkowanych na poznanie patogenetyz zespołu stresu pourazowego.

### **NEUROBIOLOGICZNE PODSTAWY ZESPOŁU STRESU POURAZOWEGO – ZNACZENIE POCHODZENIA BODŹCA STRESOWEGO**

Podstawowym kryterium diagnostycznym PTSD jest działanie czynnika stresowego, który informuje o zagrożeniu. Reakcja obronna przed zagrożeniem jest ewolucyjnie wykształconym mechanizmem obronnym zmieniającym się warunki środowiskowe. Mechanizmy obronne przed naturalnie występującymi zagrożeniami

wpisują się w behavior zwierząt. Charakteryzują się specyfikacją gatunkową i najczęściej obejmują ograniczone wzorce zachowań. W czasie ontogenezy nowe czynniki stresowe wymuszają pojawienie się nabytych, ale opartych o wrodzone reakcje obronne, mechanizmów obronnych. Ich powstawanie jest zależne od zdolności organizmu do uczenia się i zapamiętywania informacji o zagrożeniu w oparciu o istniejący kontekst środowiskowy. Skojarzenie wrodzonych wzorców zachowań z nowymi czynnikami stresowymi jest określane jako warunkowanie strachu [15]. Badania z wykorzystaniem nowoczesnych technik obrazowania oraz eksperymenty na modelach zwierzęcych wykazały, że głównymi strukturami ośrodkowego układu nerwowego, zaangażowanymi w warunkowanie strachu są ciało migdałowe, hipokamp i kora przedczołowa [5,33,47].

### **ZMIANY CZYNNOŚCIOWE UKŁADU NERWOWEGO INDUKOWANE WARUNKOWANIEM STRACHU**

Ogólny model zmian czynnościowych w ośrodkowym układzie nerwowym związany z warunkowaniem strachu przedstawiono na rycinie 1. Informacja elektryczna o działaniu bodźca jest przekazywana do jąder bocznych ciała migdałowego drogą bezpośrednią i pośrednią. Droga bezpośrednia umożliwia szybkie przekazanie informacji, jednak informacja ta pozbawiona jest kontekstu środowiskowego. Droga pośrednia (szlaki korowe) jest tworzona przez połączenia polisynaptyczne, za pośrednictwem których informacja ze wzgórza jest przekazywana do obszarów asocjacyjnej kory czuciowej. Następnie zintegrowana reprezentacja czuciowa dociera do jądra bocznego ciała migdałowego. Obecność bezpośredniego połączenia między wzgórzem, a jądrem bocznym ciała migdałowego rekompensuje opóźnienie czasowe związane z występowaniem połączeń polisynaptycznych między wzgórzem a obszarem korowym. Umożliwia to wygenerowanie odpowiedzi na bodziec bez świadomości działania tego bodźca.

Zintegrowana informacja czuciowa z obszarów asocjacyjnej kory czuciowej jest przekazywana również przez korę przedczołową i potyliczno-skroniowo-czołową do hipokampa. Pobudzenie aktywności hipokampa przez ośrodki korowe i podkorowe umożliwia wystąpienie odpowiedzi stresowej w oparciu o „wspomnienie” wcześniejszego zagrożenia [15].

Zarówno neurony jąder bocznych ciała migdałowego, jak i komórki hipokampa tworzą projekcję do zespołu jąder podstawnych ciała migdałowego. Stamtąd pobudzenie, zawierające informację o środowisku bodźca otaczających warunków środowiskowych oraz wcześniejszego doświadczenia, przekazywane jest przez interneurony wstawkowe do jądra środkowego ciała migdałowego [69]. Interneurony wstawkowe należą do grupy neuronów GABA-ergicznymi, których funkcja polega na osłabianiu połączeń synaptycznych między jądrem bocznym a jądrem środkowym ciała migdałowego [53]. Poza neuronami GABA-ergicznymi ciało migda-

łowate jest zbudowane z komórek piramidalnych, które za pośrednictwem receptorów NMDA (kwasu N-metylo-D-asparaginowego) oraz AMPA (kwasu  $\alpha$ -amino-3-hydroksy-5-metylo-4-izoksazolopropionowego) generują długotrwałe wzmocnienie synaptyczne [51].

Po dotarciu do jądra środkowego ciała migdałowatego, informacja jest dalej przekazywana do różnych dróg zstępujących. Aktywowane są odmienne reakcje behawioralne, autonomiczne i neurohormonalne. Projekcje nerwowe biegnące od jądra środkowego ciała migdałowatego docierają do:

- podwzgórza bocznego, aktywując w ten sposób składową współczulną autonomicznego układu nerwowego;
- grzbietowych jąder ruchowych nerwu błędnego, wpływając na aktywność toniczną części przywspółczulnej autonomicznego układu nerwowego;
- jądra przykomorowego, gdzie stymulują wydzielanie kortykoliberyny (corticotropin releasing hormone, CRH);
- jądra miejsca sinawego (głównego źródła działającej ośrodkowo noradrenaliny), stymulując aktywność noradrenergicznych i dopaminergicznych szlaków w ośrodkowym układzie nerwowym – wytwarzanie noradrenaliny przez neurony jądra miejsca sinawego jest również stymulowane przez CRH, który jest uwalniany przez neurony jądra środkowego ciała migdałowatego;
- części prelimbicznej oraz infralimbicznej kory przedczołowej. Obie struktury uczestniczą w konsolidacji i przypominaniu śladów pamięciowych związanych z bodźcem awersyjnym. Są również zaangażowane w zanik wykształconej wcześniej odpowiedzi lękowej. Przypuszcza się, że część prelimbiczna odpowiada za wzmocnienie konsolidacji i odtwarzania, natomiast część infralimbiczna warunkuje zanik odpowiedzi [38,49].

Opisana aktywność neuroendokrynną ciała migdałowatego oraz podległych mu struktur podlega ścisłej kontroli neurohormonalnej. W warunkach eutymii, wzmożona aktywność neuronów jądra miejsca sinawego reguluje aktywność ciała migdałowatego. Noradrenalina, działając przez receptory  $\beta$ - i  $\alpha$ -adrenergiczne, odpowiednio stymuluje bądź hamuje aktywność ciała migdałowatego. Uwalniana z zakończeń neuronów jądra szwu serotonina hamuje modelujące działanie noradrenaliny na ciało migdałowate. Podobnej regulacji podlega również hipokamp. Zwiększone działanie noradrenaliny na struktury hipokampa nasila ekspresję wspomnień o czynniku stresowym; serotonina natomiast zmniejsza taką ekspresję [49,50]. Ponadto elementy układu mezo limbicznego, m.in. pole brzuszne nakrywki oraz jądro półleżące otrzymują impulsację elektryczną z obszarów korowych i podkorowych, tworząc następnie projekcje w ciele migdałowatym, hipokampie oraz w obszarach kory przedczołowej.

Ze względu na obecność szlaków dopaminergicznych aktywność układu mezo limbicznego w istotny sposób wpływa na reakcje kształtowane warunkowaniem strachu. Dopamina uwalniana pod wpływem m.in. wzmożonej aktywności neuronów noradrenergicznych jądra miejsca sinawego zwiększa aktywność kompleksu jądro boczne-jądro podstawy ciała migdałowatego. W konsekwencji pobudzenie aktywności ciała migdałowatego powoduje wzrost uwalniania CRH. Sugeruje to, że układ dopaminergiczny sprawuje dodatkową kontrolę nad aktywnością układu współczulno-nadnerczowego [7,46].

Powyższy model warunkowania strachu wskazuje, że jedynie poprawne współdziałanie układu serotonergicznego, dopaminergicznego, noradrenergicznego oraz osi podwzgórze-przysadka mózgowa-nadnercza (hypothalamus-pituitary-adrenal gland, HPA) pozwala na rozwinięcie odpowiedniej reakcji strachu. Zmiany aktywności obwodów neuronalnych zaangażowanych w reakcji strachu mogą wywołać zaburzenia:

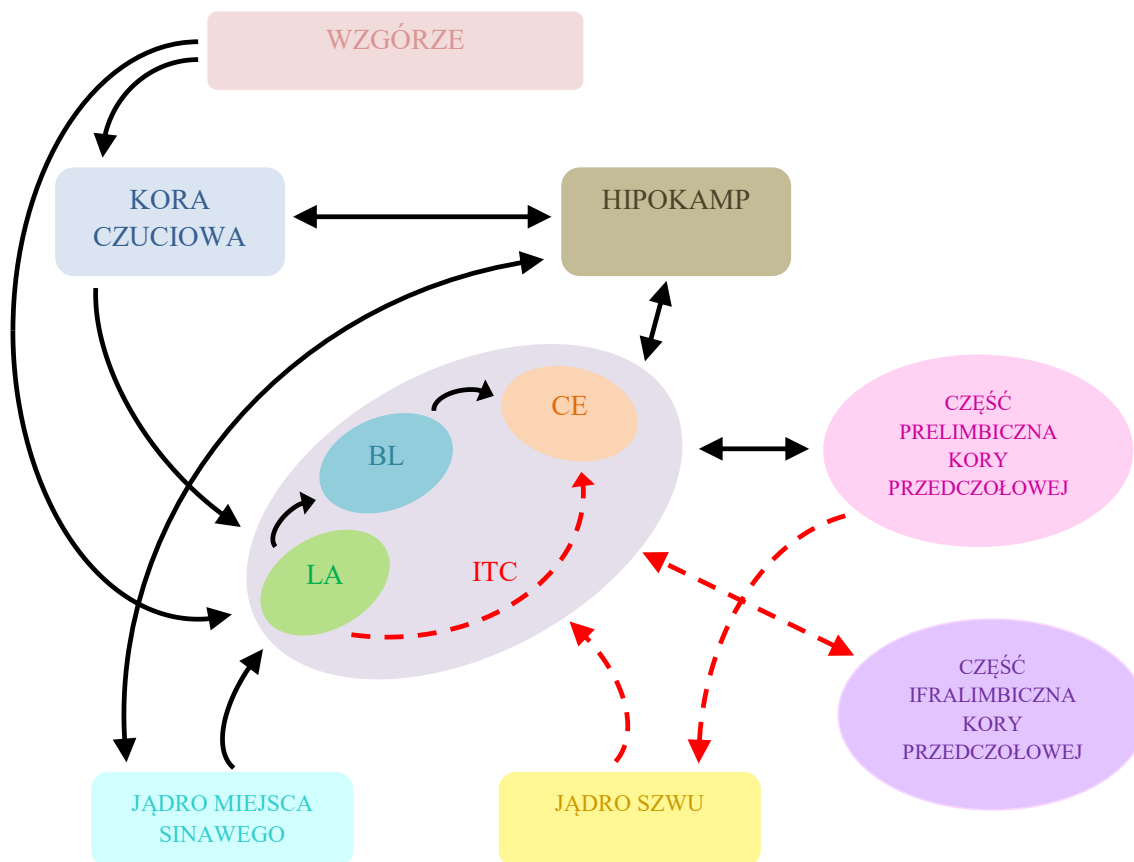
- funkcji poznawczych;
- aktywności obwodowego układu współczulnego i przywspółczulnego;
- aktywności osi podwzgórze-przysadka mózgowa-nadnercza [49].

#### ZMIANY W OBWODACH NEURONALNYCH ZAANGAŻOWANYCH W REAKCJĘ STRACHU

Zgodnie z wytycznymi DSM V zaburzenia lękowe, obejmujące uporczywe przeżywanie doświadczenia powodującego uraz, unikanie bodźców przypominających uraz, redukcja ogólnego reagowania oraz objawy nasilonego pobudzenia, muszą się utrzymywać dłużej niż 1 miesiąc [17]. Jednak u większości chorych czas występowania objawów wydłuża się do 3 miesięcy lub objawy te mogą utrzymywać się do końca życia [29]. W związku z tym początkowe teorie łączące patogenezę PTSD z nadmierną odpowiedzią na bodziec stresowy nie tłumaczą podstawowego objawu klinicznego zespołu stresu pourazowego.

Badania kliniczne pacjentów z PTSD wskazują na udział zaburzeń aktywności układu współczulnego, przywspółczulnego, serotonergicznego oraz osi HPA w patogenezie PTSD. Ocena objętości struktur ośrodkowego układu nerwowego wykazała, że PTSD może być związany ze zmianami anatomicznymi wybranych obszarów mózgu. Wydaje się, że stopień oraz rodzaj zmian zmienia się w czasie i jest zależny od postępów choroby. Do obszarów ośrodkowego układu nerwowego objętych zmianami atroficznymi u pacjentów z PTSD zalicza się: istotę szarą w obrębie płatów: potylicznego, ciemieniowego, ciemieniowo-potylicznego, ciało modzelowate, wzgórze, pień mózgu, płaty czołowe i mózdzek. Stopień obserwowanych zmian jest proporcjonalny do stopnia nasilenia symptomów chorobowych [8,10].

Ponieważ hipokamp i ciała migdałowate odgrywają istotną rolę odpowiednio w tworzeniu śladów pamięcio-



**Ryc. 1.** Obwód neuronalny reakcji warunkowania strachu (czarne ciągłe linie oznaczają drogi pobudzające, czerwone przerywane linie oznaczają drogi hamujące). ITC - komórki wstawkowe, LA - jądro boczne ciała migdałowatego, BL - jądro podstawy ciała migdałowatego, CE - jądro środkowe ciała migdałowatego

wych oraz przetwarzaniu informacji związanych z działaniem bodźca stresowego, ich rola w patogenezie PTSD jest przedmiotem licznych badań. U pacjentów z PTSD zaobserwowano zmiany atroficzne w obrębie hipokampu o charakterze jedno- lub obustronnym lub ich całkowity brak [10,30,52,54,55,63]. W ciele migdałowatym pacjentów z PTSD zaobserwowano jego jednostronne zmniejszenie objętości, zwiększenie objętości lub brak zmian objętości tej struktury [6,28,32]. Rozbieżność wyników dotyczących objętości hipokampa i ciała migdałowatego może wynikać z różnicy czasowej między ekspozycją na czynnik stresowy a wykonaniem badania, czasu działania oraz intensywności bodźca stresowego [45]. Cardenas i wsp. [10] sugerują, że ekspozycja na traumatyczne doświadczenie powoduje zmiany strukturalne w obrębie hipokampa, które z czasem zanikają. Winter i Irle [65] zauważyli, że zmiany objętości hipokampu wynikają z działania czynnika stresowego i są niezależne od rozwoju PTSD.

Do innych struktur anatomicznych, których objętość ulega zmianie w przebiegu PTSD należą: wyspa, zakręt obręczy, kora przedczołowa oraz miejsce sinawe. Obszary te odpowiadają za regulację aktywności układu

współczulnego i przywspółczulnego oraz przetworzenie bodźców emocjonalnych. Zmiany anatomiczne w obrębie wspomnianych struktur mogą spowodować zaburzenie funkcji poznawczych oraz przetwarzanie emocji – zaburzeń charakterystycznych dla PTSD.

Analiza biochemiczna płynów ustrojowych wykazała również zmiany aktywności układu współczulnego, przywspółczulnego, serotonergicznego, dopaminergicznego oraz osi HPA u pacjentów z PTSD. U tych pacjentów stwierdzono m.in. podwyższone stężenie kortykoliberyny oraz zaburzenia aktywności wydzielniczej rdzenia nadnerczy: noradrenaliny w płynie mózgowo-rdzeniowym, moczu i osoczu krwi [9,13,20,64]. Wykorzystanie techniki pozytonowej emisyjnej tomografii komputerowej umożliwiło wykazanie podwyższonej ilości kompleksu serotonina-receptor 1A w obszarach korowych, w ciele migdałowatym oraz w obrębie jądra miejsca sinawego pacjentów z PTSD [58]. Natomiast ocena wychwyty zwrotnego serotoniny wykazała zmniejszenie transportera serotoniny (serotonine transporter, SERT) na powierzchni płytek krwi oraz w ciele migdałowatym u pacjentów z PTSD [4,44].

Należy zauważyć, że zastosowane techniki badawcze pozwalają na ocenę zmian stężenia neurohormonów w wybranych, pojedynczych punktach czasowych lub w okresie doby po analizie dobowej zbiórki moczu. Brak możliwości pobierania próbek w krótkich odstępach czasowych uniemożliwia więc określenie dobowych zmian wydzielania wymienionych hormonów. Nie jest więc możliwa jednoznaczna interpretacja uzyskanych wyników i odpowiedź na pytanie: czy obserwowane zmiany stężenia hormonów są wynikiem zwiększonej aktywności elementów ośrodkowego i obwodowego układu nerwowego, czy też wynikają z okołodobowej zmiany ich stężenia. Bezsprzeczny pozostaje jednak ich udział w przebiegu PTSD.

Na podstawie zaobserwowanych zmian czynnościowych ośrodkowego i obwodowego układu nerwowego powstała teoria zakładająca, że zespół stresu pourazowego jest wynikiem zaburzenia funkcjonowania obwodów neuronalnych zaangażowanych w reakcje strachu [11]. W jednym z zaproponowanych modeli, ekspozycja na czynnik stresowy zwiększa aktywność jądra miejsca sinawego, któremu współtowarzyszy zmniejszona aktywność układu serotoninergetycznego. Dochodzi do zaburzenia funkcjonowania obszarów korowych oraz układu mezo- limbicznego, co może spowodować m.in. upośledzenie koncentracji, możliwości uczenia się i zapamiętywania, brak chęci uczestnictwa w innych czynnościach, brak inicjatywy czy też emocjonalne zubożenie. Zniesienie hamującego wpływu jądra szwu wpływa na aktywność zarówno osi podwzgórze-przysadka mózgowa-kora nadnerczy, jak i układu współczulnego i przywspółczulnego.

Wpływ czynników stresowych na aktywność jądra miejsca sinawego moduluje również aktywność jąder nadskrzyżowaniowych (suprachiasmatic nucleus, SCN), które są podstawowymi strukturami endogenego zegara biologicznego (zeitgeber). Mimo że każda komórka organizmu charakteryzuje się własnym systemem zmian oscylacyjnych, funkcję nadrzędnego regulatora pełni SCN. Połączenia z siatkówką oraz szyszynka umożliwiają SCN synchronizację endogennych rytmów biologicznych, np. aktywności endokrynej kory nadnerczy z warunkami środowiska. Pobudzenie światłoczułych komórek zwojowych powoduje przekazanie informacji o bodźcu świetlnym przez szlak siatkówkowo-podwzgórzowy (retinohypothalamic tract, RHT) do jądra nadskrzyżowaniowego skąd informacja jest dalej przekazywana do innych obszarów podwzgórza. Obszary te odpowiadają, m.in. za termoregulację, regulację wydzielania wewnętrznego, zachowania związane ze zdobywaniem pokarmu oraz wody [6]. Ponadto, SCN tworzy połączenia ze strukturami układu limbicznego: hipokampem oraz ciałem migdałowatym wpływając na tworzenie szlaków pamięciowych [21,22].

Uwzględniając wpływ jądra miejsca sinawego na aktywność jądra nadskrzyżowaniowego oraz obserwowane w przebiegu PTSD zaburzenia czynności układów: adre-

nergicznego, dopaminergicznego, serotoninergetycznego oraz aktywności osi HPA wydaje się prawdopodobne, że zmiany aktywności obwodów neuronalnych związanych z reakcją strachu wpływają również na endogenne generowane rytmy biologiczne.

## ZABURZENIA RYTMÓW BIOLOGICZNYCH W PATOGENEZIE PTSD

### Zmiany aktywności osi podwzgórze-przysadka nadnercza

Toniczna aktywność układu współczulnego i przywspółczulnego oraz osi HPA podlega regulacji przez endogenny zegar biologiczny. Okołodobowa oscylacja rytmów biologicznych w znacznym stopniu utrudnia ocenę aktywności układów biologicznych. Dokładna analiza zmian syntezy oraz wydzielania hormonów i neurohormonów (CRH, ACTH, kortyzol, adrenalina, noradrenalina, serotonina) wymaga wielokrotnego pobierania próbek w krótkich interwałach, a to stwarza duże ograniczenia metodologiczne. W większości prac eksperymentalnych oceniano stężenie danej substancji w płynach ustrojowych w wybranym punkcie czasowym lub w czasie całej doby (np. dobowa zbiórka moczu). Otrzymane wyniki nie pozwalają więc na jednoznaczną ocenę charakteru obserwowanych zmian. Pozornie wzmożona lub obniżona aktywność danego układu może wynikać ze zmiany rytmiki okołodobowej.

Metaanaliza publikacji dotyczących zmian aktywności osi HPA u pacjentów z PTSD wskazała dużą rozbieżność otrzymanych wyników. U pacjentów z PTSD obserwowano obniżone stężenie kortyzolu, podwyższone kortyzolu lub nie stwierdzono różnic w stężeniu tego hormonu w porównaniu z grupą kontrolną. Jedną z możliwych przyczyn obserwowanych różnic jest brak ogólnodostępnej i jednocześnie prostej metody oceny aktywności HPA. W zebranych przez Handwergera pracach eksperymentalnych poziom kortyzolu oznaczany był w osoczu, moczu oraz ślinie [24]. W przypadku pomiaru stężenia kortyzolu w ślinie, uzyskany wynik obrazuje średnie stężenie tego hormonu w ciągu 2 godzin. Ponadto, obecność w ślinie 11-beta dehydrogenazy hydroksysteroidowej, która katalizuje reakcje konwersji kortyzolu do kortyzonu i na odwrót, utrudnia porównanie zmian stężenia kortyzolu w próbkach śliny oraz moczu u pacjentów z PTSD [56]. Oznaczenie stężenia kortyzolu w moczu bardzo utrudnia czas zbiórki moczu. Jak wspomniano wcześniej oś HPA charakteryzuje się okołodobową rytmiką zmian aktywności. W związku z tym ocena rytmu okołodobowego wydzielania CRH, ACTH oraz kortyzolu wymaga wielokrotnego pobierania próbek. Jedynie w niewielu badaniach liczba oznaczeń stężenia kortyzolu w ciągu doby przekraczała 4 pomiary.

Do innych ograniczeń metodologicznych można zaliczyć trudność w doborze jednolitej grupy badanej. Liczne doniesienia wskazują na różny przebieg PTSD w zależ-

ności od płci, wieku, kultury, rasy, warunków socjodemograficznych, intensywności bodźca stresowego, okresu, który upłynął od czasu ekspozycji na czynnik stresowy oraz traumatycznych doświadczeń w dzieciństwie [14,26,27,36].

W dwóch niezależnych eksperymentach Yehuda i wsp. [68] podjęli próbę oceny okołodobowych zmian aktywności osi podwzgórze-przysadka mózgowa-nadnercza w zespole stresu pourazowego [68]. W pierwszym z przeprowadzonych eksperymentów stężenie kortyzolu w ślinie oznaczano w sześciu punktach czasowych: po przebudzeniu (około 7:00), 8:00, 12:00, 16:00, 20:00 oraz przed zaśnięciem (po godzinie 23:00). W grupie pacjentów z PTSD zaobserwowano zmiany aktywności osi HPA przy przejściu ze stanu snu w stan czuwania. Porównanie stężenia kortyzolu w ślinie pacjentów z PTSD oraz osób zdrowych wykazało, że PTSD towarzyszy obniżone stężenie kortyzolu zaraz po przebudzeniu oraz w godzinach przedpołudniowych. W późniejszych godzinach (ciągle obejmujących stan czuwania) pacjenci z PTSD mieli wyższe stężenie kortyzolu w ślinie w porównaniu z osobami z grup kontrolnych. W wyniku znacznej redukcji porannego nasilenia wydzielania kortyzolu, związanego z wejściem w stan czuwania, doszło prawdopodobnie do „spłaszczenia” rytmu okołodobowego tego hormonu u pacjentów z rozpoznaniem PTSD. Obecność zaburzeń osi HPA ponad 60 lat po zadziałaniu bodźca stresowego wskazuje, że silny stres emocjonalny i/lub fizyczny może wywołać zespół stresu pourazowego, którego biologiczne markery jeszcze długo się utrzymują po zakończeniu traumatycznych przeżyć [68].

Mimo częstego pobierania próbek wyniki badań uzyskane przez Yehuda i wsp. [68] nie pozwalają na otrzymanie „pełnego” rytmu okołodobowego zmian stężenia kortyzolu. Pomiar stężenia kortyzolu w ślinie w stanie czuwania uczestników badania nie dostarcza informacji o zmianach wydzielania kortyzolu w czasie snu. Ponadto duże odstępy czasowe między kolejnymi pomiarami stężenia kortyzolu znacznie utrudniają analizę dobowych zmian wydzielania tego hormonu. Uwzględniając te ograniczenia metodologiczne Yehuda i wsp. [70] przeprowadzili drugi eksperyment, w którym stężenie kortyzolu oznaczali we krwi w 30-minutowych interwałach [70]. Otrzymane wyniki wykazały, że PTSD jest nie tylko związane z ilościowym zaburzeniem aktywności wydzielniczej kory nadnerczy, ale również zmianie ulega dynamika rytmu okołodobowego. U pacjentów z PTSD zaobserwowano niższe stężenie kortyzolu we krwi w późnych godzinach wieczornych i w nocy oraz we wczesnych godzinach porannych. Ponadto, faza spadku stężenia kortyzolu we krwi była wydłużona u pacjentów z PTSD w porównaniu z grupą kontrolną. Zmianie uległ również czas trwania fazy wzrostu stężenia kortyzolu we krwi. Czas narastania stężenia kortyzolu był znacznie krótszy w grupie badanej w porównaniu z grupą kontrolną [70].

Ze względu na wspomniane ograniczenia metodologiczne wydaje się, że zwierzęcy model PTSD mógłby

być przydatny w ocenie zmian rytmiki okołodobowej osi HPA. Model taki w istotny sposób ogranicza wpływ innych czynników, takich jak czas od ekspozycji na czynnik stresowy lub rodzaj czynnika stresowego, na zmiany czynnościowe zachodzące w żywym organizmie pod wpływem bodźca stresowego. W większości prac eksperymentalnych rola kortykoliberyny, hormonu adrenokortykotropowego oraz kortykosteronu ograniczono do zmian czynnościowych związanych z działaniem czynnika stresowego indukującego PTSD. W związku z tym ocena stężenia hormonów osi HPA była wykonywana zaraz po ekspozycji na czynnik stresowy. W zwierzęcym modelu PTSD indukowanym ekspozycją na drapieżnika, działanie czynnika stresowego spowodowało zwiększoną aktywność wydzielniczą tej osi. Jednogatunkowa ekspozycja na drapieżnika wywołała wzrost stężenia kortykosteronu w osoczu krwi szczurów grupy badanej w porównaniu ze zwierzętami grupy kontrolnej [71]. Zastosowanie zmodyfikowanej procedury ekspozycji na drapieżnika nie pozwoliło na uzyskanie tak jednoznacznych wyników. Szczury dwukrotnie narażone na drapieżnika odpowiedziały na bodziec stresowy podwyższonym lub obniżonym stężeniem kortykosteronu w osoczu krwi oraz wzrostem ekspresji mRNA kortykoliberyny w jądrze przykomorowym [18,74]. Ponadto zaobserwowano nieistotny statystycznie wzrost stężenia mRNA CRH w jądrze środkowym ciała migdałowatego szczurów grupy badanej w porównaniu ze zwierzętami kontrolnymi [18]. Rozbieżność otrzymanych wyników jest trudna do wytłumaczenia. Zoladz i wsp. stwierdzili, że ekspozycja na drapieżnika jest silnym bodźcem stresowym indukującym odpowiedź stresową, wystarczającą do warunkowania strachu. Jednak analiza zmian behawioralnych zwierząt oraz funkcji poznawczych wykazały, że ekspozycja na drapieżnika bez wzmocnienia przez inny silny bodziec stresowy (unieruchomienie, stres społeczny, bodziec bólowy) jest niewystarczająca do wywołania utrzymujących się w czasie objawów PTSD [23,72,73,75]. Niemniej, udział osi HPA w indukowaniu i utrzymaniu PTSD pozostaje bezsporny.

PTSD indukowany ekspozycją na pojedynczy, wydłużony czynnik stresowy (SPS, single prolonged stress) jest innym zwierzęcym modelem PTSD, wykorzystywanym do badania zmian aktywności osi HPA. Ekspozycja na SPS spowodowała wzrost stężenia kortykosteronu w krwi bezpośrednio po i 24 godziny po działaniu czynnika stresowego w grupie zwierząt badanych w porównaniu ze zwierzętami kontrolnymi. Po siedmiu dniach nie stwierdzono różnic w stężeniu tego hormonu we krwi zwierząt między grupami [31]. Zgodnie z ogólnie przyjętymi wytycznymi okres siedmiu dni po ekspozycji na czynnik stresowy jest niezbędny do rozwinięcia objawów PTSD, np. nasilonego odruchu wzdrygnięcia. Brak wpływu ekspozycji SPS na stężenie kortykosteronu we krwi w ósmej dobie po działaniu bodźca stresowego może sugerować brak działania osi HPA w utrzymaniu PTSD lub dynamiczne zmiany aktywności tej osi w przebiegu PTSD. Ponadto, jest prawdopodobne, że PTSD towarzyszy zmiana „wrażliwości” mechanizmów regulujących aktywność osi HPA.

Ocena tonicznej aktywności wydzielniczej podwzgórza, przysadki mózgowej oraz nadnerczy przez ocenę stężenia kortyzolu (kortykosteronu), ACTH lub CRH w płynach ustrojowych nie pozwala określić mechanizmów odpowiedzialnych za obserwowane w przebiegu PTSD zmiany neuro- oraz endokrynne. Wydaje się prawdopodobne, że zaburzenie aktywności osi HPA może wynikać ze zmian mechanizmów regulatorowych, przede wszystkim sprzężeń zwrotnych ujemnych. Liberzon i wsp. [34] wykazali, że ekspozycja na SPS nasila hamujące działanie sprzężenia zwrotnego ujemnego. Autorzy pracy stwierdzili, że mimo braku różnic w stężeniach kortykosteronu w osoczu krwi pobranej od szczurów z PTSD i szczurów kontrolnych, doszło do zmiany „wrażliwości” osi HPA na egzogenne podawanie glikokortykoidów. Iniekcja kortyzolu w trakcie procedury SPS nasiliła sprzężenie zwrotne ujemne i znacznie silniejsze hamowanie wydzielania ACTH w porównaniu ze szczurami grupy kontrolnej. Powtórna dawka kortyzolu w czasie trwania stresu przypominającego (30-minutowe unieruchomienie szczura po upływie 7 dni od ekspozycji na SPS) spowodowała jeszcze silniejsze hamowanie wydzielania ACTH w grupie szczurów ekspozycyjnych na SPS i stres przypominający [34]. Ocena aktywności sprzężenia zwrotnego ujemnego z wykorzystaniem testu hamowania deksametazonem potwierdziła nadmierną aktywność sprzężenia zwrotnego ujemnego i wzmożone hamowanie wydzielania ACTH z przysadki mózgowej szczurów ekspozycyjnych na SPS. Podanie deksametazonu 7 dni po ekspozycji na pojedynczy, wydłużony czynnik stresowy wywołało znacznie mniejszy wzrost stężenia kortykosteronu we krwi w odpowiedzi na bodziec stresowy w porównaniu ze zwierzętami kontrolnymi [31]. Przypuszcza się, że zaburzenie aktywności osi sprzężeń zwrotnych ujemnych może wynikać ze zmiany liczby receptorów mineralo- i glikokortykosteroidów (mineralocorticoid receptor, MR; glucocorticosteroid receptor GR). Wykazano, że ekspozycja na SPS nie tylko zmniejsza liczbę obu typów receptorów w hipokampie, lecz również zaburza proporcję ilościową między receptorami GR i MR. Siedem dni od ekspozycji na SPS stwierdzono wzrost ekspresji mRNA receptorów GR, natomiast ekspresja mRNA receptorów mineralokortykosteroidów pozostawała na niezmiennie niskim poziomie. Wyniki te sugerują, że zwiększenie liczby receptorów glikokortykosteroidów w hipokampie może zwiększać wrażliwość osi regulacyjnych aktywności podwzgórza-przysadki mózgowej-nadnerczy na wysokie stężenie kortyzolu [31,35].

Zaburzenia aktywności osi regulacyjnych wydzielania hormonów kory nadnerczy obserwowano również w innych modelach doświadczalnych indukujących zespół stresu pourazowego, m.in. po ekspozycji na chroniczny stres. Gadek-Michalska i wsp. [19] zaobserwowali indukowany ekspozycją na chroniczny stres wzrost stężenia ACTH i kortykosteronu we krwi. Ponadto, ekspozycja na czynnik stresowy spowodowała zmniejszenie liczby receptorów dla glikokortykosteroidów w obrębie kory przedczołowej przy niezmięnionej ekspresji mRNA dla tych receptorów w hipokampie i podwzgórzu [19].

Towarzyszące PTSD zmiany aktywności osi HPA potwierdzone zostały również przez Mizoguchi i wsp. [43]. Test hamowania deksametazonem wykazał, że po 4 tygodniach od zakończenia procedury ekspozycji na chroniczny stres zmniejszyła się wrażliwość osi regulacyjnej podwzgórza-przysadka mózgowa-kora nadnerczy na podwyższone stężenia glikokortykosteroidów. Wykorzystanie znakowanego trytem deksametazonu wykazało zmniejszone wiązanie tego związku w obrębie hipokampa [43]. Uzyskane wyniki wskazują, że podobnie jak w przypadku ekspozycji na pojedynczy, wydłużony czynnik stresowy, chroniczny stres zmniejsza wrażliwość osi sprzężeń zwrotnych ujemnych na podwyższone stężenie glikokortykosteroidów, w wyniku zmniejszonego wiązania kortykosteronu do odpowiednich receptorów u szczura.

### Zmiany okołodobowego rytmu temperatury ciała towarzyszące PTSD

Ze względu na udział osi HPA w odpowiedzi na bodziec stresowy podjęto liczne próby powiązania patogenezy PTSD z zaburzeniami aktywności tej osi. Opisywana hiper- lub hipokortyzolemia oraz zmiany aktywności osi regulacyjnych sprzężeń zwrotnych ujemnych nie wskazują bezpośrednio na możliwość zaburzenia rytmu okołodobowego osi HPA w przebiegu PTSD. Jednak zmiany neurohormonalne obejmujące układ reakcji warunkowania strachu i ich wpływ na aktywność jądra miejsca sinawego oraz jądra nadskrzyżowaniowego sugerują możliwość takich zmian w przebiegu PTSD. Próby oceny zmiany rytmiki okołodobowej z wykorzystaniem innych parametrów są nieliczne i związane z wykorzystaniem zwierzęcych modeli PTSD, m.in. modelu związanego z działaniem stresu społecznego. Model ten był wykorzystywany przede wszystkim do indukcji zmian towarzyszących stanom depresyjnym. Wykazanie utrzymujących się zmian behawioralnych, tj. nasilonego odruchu wzdrygnięcia wskazało na możliwość wykorzystania stresu społecznego jako czynnika indukującego PTSD [48]. Ponadto, towarzyszące stresowi społecznemu zmiany fizjologiczne oraz inne niż wspomniane zmiany behawioralne, jak również metodologia, opierająca się na odwzorowaniu naturalnego zagrożenia, powodują, że model PTSD indukowany ekspozycją na osobnika dominującego spełnia powszechnie uznane kryteria oceny zwierzęcego modelu zespołu stresu pourazowego [67].

Na podstawie powyższych przesłanek Meerlo i wsp. [39] wykorzystali ekspozycję na osobnika dominującego do oceny okołodobowego rytmu zmian temperatury ciała w zwierzęcym modelu PTSD. Wykazali, że ekspozycja na stres społeczny zaburza temperaturę ciała w fazie jasnej cyklu dzień/noc. Zmiany te obserwowano do 9 doby po ekspozycji na czynnik stresowy. Należy jednak zauważyć, że jedynie w czasie pierwszych czterech dób różnice temperatury ciała zwierząt grupy badanej i kontrolnej różniły się istotnie statystycznie [39]. W innym eksperymencie Meerlo i wsp. zaobserwowali wzrost temperatury ciała w czasie fazy jasnej cyklu dzień/noc zwierząt



grupy badanej utrzymujący się do trzech tygodni po ekspozycji na czynnik stresowy [40]. Natomiast Tor-natzky i wsp. [25,59,60] wykazali, że ekspozycja szczu-rów na agresywnego, dominującego osobnika tej samej rasy wywołała długotrwałe zaburzenia zmian tempera-tury ciała w ciągu doby. Niezależnie od liczby powtó-rzeń (5 lub 21 w interwałach 24-godzinnych), trwającej 30 min ekspozycji na osobnika dominującego, tempe-ratura ciała szczurów z grupy badanej w porównaniu z temperaturą ciała zwierząt kontrolnych była wyraź-nie wyższa w czasie trwania fazy jasnej cyklu dzień/noc. Wyższa temperatura ciała szczurów poddanych działaniu osobnika dominującego utrzymywała się przez 7 dni [59,60]. W czasie tych 7 dni nie zaobserwowano zaniku zaburzeń wywołanych stresem społecznym. Wydaje się więc możliwe, że okres latencji zmian temperatury ciała w grupie szczurów eksponowanych na agresora jest o wiele dłuższy i może być porównywalny z zaob-serwowanym przez Meerlo i wsp. [40]. Istotne jest rów-nież to, że w każdym z tych eksperymentów ekspozycja na agresywnego i dominującego osobnika spowodowała wzrost wyliczonej dla fazy jasnej cyklu dzień/noc śred-niej dwunastogodzinnej temperatury ciała, co spowodo-wało „spłaszczenie” rytmu okołodobowego temperatury ciała szczurów z grupy badanej.

Wydaje się, że obserwowane zmiany temperatury ciała w czasie fazy jasnej cyklu dzień/noc mogą być zwią-zane z zaburzeniem czynności endogennego zegara biologicznego lub wynikać z innych zaburzeń elek-trofizjologicznych i neurohormonach. Meerlo i wsp. [41,42] wykazali, że u zwierząt, u których doba ekspe-rymentalna została zredukowana do fazy ciemnej cyklu dzień/noc, jednogodzinny puls światła nie wpłynął na funkcjonowanie endogennego zegara biologicznego. W grupie szczurów eksponowanych i nieeksponowa-nych na agresywnego i dominującego osobnika zare-jestrowano jednogodzinne opóźnienie wystąpienia zmian temperatury ciała szczurów przy przejściu ze stanu spoczynku w okres czuwania. Stres społeczny nie

zaburzył więc wrażliwości endogennego zegara biolo-gicznego na bodźce świetlne [42].

Ponieważ ekspozycja na osobnika dominującego jest przykładem czynnika stresowego występującego w śro-dowisku naturalnym, można wnioskować, że wzrost temperatury ciała obserwowany podczas subiektywnej nocy dla szczura ma cechy zmiany adaptacyjnej. Zna-czenie takiej adaptacji pozwala na zwiększenie goto-wości obronnej szczura i skuteczniejszą odpowiedź typu „walcz lub uciekaj”, zwłaszcza podczas trwania subiektywnej nocy. W sytuacji, w której szczury były narażone na działanie silnego bodźca stresowego, pod-wyższona temperatura ciała może być wyrazem silnych i negatywnych wspomnień oraz lęku przed możliwością ponownego zadziałania stresora. Podwyższona tem-peratura ciała może być zatem elementem obronnym organizmu, indukowanym lękiem przed ponownym zadziałaniem stresora. U ludzi stan taki jest związany z ponownym przeżywaniem traumatycznych wspo-mnień i stanowi jedno z podstawowych kryteriów dia-gnostycznych PTSD.

## WNIOSKI

Zespół stresu pourazowego jest złożonym zespołem zaburzeń lękowych, o nieustalonej do tej pory patoge-nezie. Dane literaturowe sugerują, że ekspozycja na silny stres emocjonalny przez zaburzenie aktywności elek-trofizjologicznej i neurohormonalnej układu warunko-wania strachu, może wpływać na okołodobowe zmiany parametrów fizjologicznych, takich jak głęboka tempe-ratura ciała oraz aktywność osi podwzgórze-przysadka mózgowa-nadnercza, jednak bez ingerencji w funkcjo-nowanie endogennego zegara biologicznego. Wydaje się, że wpływ stresora na okołodobowe zmiany parametrów fizjologicznych może być wystarczający do wywołania innych zaburzeń towarzyszących PTSD, takich jak zabu-rzenia funkcji poznawczych.

## PIŚMIENICTWO

- [1] American Psychiatric Association, American Psychiatric Association. Task Force on DSM-IV. Diagnostic and statistical manual of mental disorders: DSM-IV-TR. 4th ed. Washington, DC: American Psychiatric Association; 2000
- [2] American Psychiatric Association. DSM-5 Task Force. Diagnostic and statistical manual of mental disorders: DSM-5. 5th ed. Washing-ton, D.C.: American Psychiatric Association; 2013
- [3] Andreasen N.C.: Posttraumatic stress disorder: a history and a critique. *Ann. NY Acad. Sci.*, 2010; 1208: 67-71
- [4] Arora R.C., Fichtner C.G., O'Connor F., Crayton J.W.: Paroxetine binding in the blood platelets of post-traumatic stress disorder pa-tients. *Life Sci*, 1993; 53: 919-928
- [5] Beeman C.L., Bauer P.S., Pierson J.L., Quinn J.J.: Hippocampus and medial prefrontal cortex contributions to trace and contextual fear memory expression over time. *Learn Mem.*, 2013; 20: 336-343
- [6] Benstaali C., Mailloux A., Bogdan A., Auzéby A., Touitou Y.: Cir-

- cadian rhythms of body temperature and motor activity in rodents their relationships with the light-dark cycle. *Life Sci.*, 2001; 68: 2645-2656
- [7] Beszczyńska B.: Molecular basis of stress-evoked psychiatric dis-turbances. *Postępy Hig. Med. Dośw.*, 2007; 61: 690-701
- [8] Bremner J.D.: Neuroimaging in posttraumatic stress disorder and other stress-related disorders. *Neuroimaging Clin. N. Am.*, 2007; 17: 523-538
- [9] Bremner J.D., Licinio J., Darnell A., Krystal J.H., Owens M.J., South-wick S.M., Nemeroff C.B., Charney D.S.: Elevated CSF corticotropin-releasing factor concentrations in posttraumatic stress disorder. *Am. J. Psychiatry*, 1997; 154: 624-629
- [10] Cardenas V.A., Samuelson K., Lenoci M., Studholme C., Neylan T.C., Marmar C.R., Schuff N., Weiner M.W.: Changes in brain anat-omy during the course of posttraumatic stress disorder. *Psychiatry Res*, 2011; 193: 93-100

- [11] Charney D.S., Deutch A.: A functional neuroanatomy of anxiety and fear: implications for the pathophysiology and treatment of anxiety disorders. *Crit. Rev. Neurobiol.*, 1996; 10: 419-446
- [12] Crocq M.A.: A history of anxiety: from Hippocrates to DSM. *Dialogues Clin. Neurosci.*, 2015; 17: 319-325
- [13] De Bellis M.D., Lefter L., Trickett P.K., Putnam F.W.Jr.: Urinary catecholamine excretion in sexually abused girls. *J. Am. Acad. Child Adolesc. Psychiatry*, 1994; 33: 320-327
- [14] de Jong J.T., Komproe I.H., Van Ommeren M., El Masri M., Araya M., Khaled N., van De Put W., Somasundaram D.: Lifetime events and posttraumatic stress disorder in 4 postconflict settings. *JAMA*, 2001; 286: 555-562
- [15] Dębiec J., LeDoux J.E.: The amygdala and the neural pathway of fear. W: *Post-traumatic stress disorder: basic science and clinical practice*, red: Shiromani P.J., LeDoux J.E., Keane T.M., Humana Press; 2009: 23-38
- [16] Duke L.M., Vasterling J.J.: Epidemiological and methodological issues in neuropsychological research on PTSD. W: *Neuropsychology of PTSD: Biological, Cognitive, and Clinical Perspectives*, red: Vasterling J.J., Brewin C.R., The Guilford Press; New York 2005: 3-24
- [17] Ebert M., Nurocombe B., Loosen P., Leckman J.: *Psychiatria. Aktualności w rozpoznaniu i leczeniu*. Czelej; Lublin 2011
- [18] Figueiredo H.F., Bodie B.L., Tauchi M., Dolgas C.M., Herman J.P.: Stress integration after acute and chronic predator stress: differential activation of central stress circuitry and sensitization of the hypothalamo-pituitary-adrenocortical axis. *Endocrinology*, 2003; 144: 5249-5258
- [19] Gadek-Michalska A., Spyrczka J., Rachwalska P., Tadeusz J., Bugajski J.: Influence of chronic stress on brain corticosteroid receptors and HPA axis activity. *Pharmacol. Rep.*, 2013; 65: 1163-1175
- [20] Geraciotti T.D.Jr., Baker D.G., Ekhaton N.N., West S.A., Hill K.K., Bruce A.B., Schmidt D., Rounds-Kugler B., Yehuda R., Keck P.E.Jr., Kasckow J.W.: CSF norepinephrine concentrations in posttraumatic stress disorder. *Am. J. Psychiatry*, 2001; 158: 1227-1230
- [21] Gerstner J.R., Lyons L.C., Wright K.P. Jr., Loh D.H., Rawashdeh O., Eckel-Mahan K.L., Roman G.W.: Cycling behavior and memory formation. *J. Neurosci.*, 2009; 29: 12824-12830
- [22] Gerstner J.R., Yin J.C.: Circadian rhythms and memory formation. *Nat. Rev. Neurosci.*, 2010; 11: 577-588
- [23] Halonen J.D., Zoladz P.R., Park C.R., Diamond D.M.: Behavioral and neurobiological assessments of predator-based fear conditioning and extinction. *JBBB*, 2016; 6: 337-356
- [24] Handwerker K.: Differential patterns of HPA activity and reactivity in adult posttraumatic stress disorder and major depressive disorder. *Harv. Rev. Psychiatry*, 2009; 17: 184-205
- [25] Harper D.G., Tornatzky W., Miczek K.A.: Stress induced disorganization of circadian and ultradian rhythms: comparisons of effects of surgery and social stress. *Physiol. Behav.*, 1996; 59: 409-419
- [26] Heim C., Nemeroff C.B.: The role of childhood trauma in the neurobiology of mood and anxiety disorders: preclinical and clinical studies. *Biol. Psychiatry*, 2001; 49: 1023-1039
- [27] Hinton D.E., Lewis-Fernández R.: The cross-cultural validity of posttraumatic stress disorder: implications for DSM-5. *Depress. Anxiety*, 2011; 28: 783-801
- [28] Karl A., Schaefer M., Malta L.S., Dörfel D., Rohleder N., Werner A.: A meta-analysis of structural brain abnormalities in PTSD. *Neurosci. Biobehav. Rev.*, 2006; 30: 1004-1031
- [29] Kessler R.C., Sonnega A., Bromet E., Hughes M., Nelson C.B.: Posttraumatic stress disorder in the National Comorbidity Survey. *Arch. Gen. Psychiatry*, 1995; 52: 1048-1060
- [30] Kitayama N., Vaccarino V., Kutner M., Weiss P., Bremner J.D.: Magnetic resonance imaging (MRI) measurement of hippocampal volume in posttraumatic stress disorder: a meta-analysis. *J. Affect Disord.*, 2005; 88: 79-86
- [31] Kohda K., Harada K., Kato K., Hoshino A., Motohashi J., Yamaji T., Morinobu S., Matsuoka N., Kato N.: Glucocorticoid receptor activation is involved in producing abnormal phenotypes of single-prolonged stress rats: a putative post-traumatic stress disorder model. *Neuroscience*, 2007; 148: 22-33
- [32] Kuo J.R., Kaloupek D.G., Woodward S.H.: Amygdala volume in combat-exposed veterans with and without posttraumatic stress disorder: a cross-sectional study. *Arch. Gen. Psychiatry*, 2012; 69: 1080-1086
- [33] LaBar K.S., Gatenby J.C., Gore J.C., LeDoux J.E., Phelps E.A.: Human amygdala activation during conditioned fear acquisition and extinction: a mixed-trial fMRI study. *Neuron*, 1998; 20: 937-945
- [34] Liberzon I., Krstov M., Young E.A.: Stress-restress: effects on ACTH and fast feedback. *Psychoneuroendocrinology*, 1997; 22: 443-453
- [35] Liberzon I., López J.F., Flagel S.B., Vázquez D.M., Young E.A.: Differential regulation of hippocampal glucocorticoid receptors mRNA and fast feedback: relevance to post-traumatic stress disorder. *J. Neuroendocrinol.*, 1999; 11: 11-17
- [36] Magruder K.M., Frueh B.C., Knapp R.G., Johnson M.R., Vaughan J.A.3rd, Carson T.C., Powell D.A., Hebert R.: PTSD symptoms, demographic characteristics, and functional status among veterans treated in VA primary care clinics. *J. Trauma Stress*, 2004; 17: 293-301
- [37] Marciniak M.D., Lage M.J., Dunayevich E., Russell J.M., Bowman L., Landbloom R.P., Levine L.R.: The cost of treating anxiety: the medical and demographic correlates that impact total medical costs. *Depress. Anxiety*, 2005; 21: 178-184
- [38] Marek R., Strobel C., Bredy T.W., Sah P.: The amygdala and medial prefrontal cortex: partners in the fear circuit. *J. Physiol.*, 2013; 591: 2381-2391
- [39] Meerlo P., De Boer S.F., Koolhaas J.M., Daan S., Van den Hoofdakker R.H.: Changes in daily rhythms of body temperature and activity after a single social defeat in rats. *Physiol. Behav.*, 1996; 59: 735-739
- [40] Meerlo P., Sgoifo A., De Boer S.F., Koolhaas J.M.: Long-lasting consequences of a social conflict in rats: behavior during the interaction predicts subsequent changes in daily rhythms of heart rate, temperature, and activity. *Behav. Neurosci.*, 1999; 113: 1283-1290
- [41] Meerlo P., Sgoifo A., Turek F.W.: The effects of social defeat and other stressors on the expression of circadian rhythms. *Stress*, 2002; 5: 15-22
- [42] Meerlo P., van den Hoofdakker R.H., Koolhaas J.M., Daan S.: Stress-induced changes in circadian rhythms of body temperature and activity in rats are not caused by pacemaker changes. *J. Biol. Rhythms*, 1997; 12: 80-92
- [43] Mizoguchi K., Yuzurihara M., Ishige A., Sasaki H., Chui D.H., Tabira T.: Chronic stress differentially regulates glucocorticoid negative feedback response in rats. *Psychoneuroendocrinology*, 2001; 26: 443-459
- [44] Murrrough J.W., Huang Y., Hu J., Henry S., Williams W., Gallezot J.D., Bailey C.R., Krystal J.H., Carson R.E., Neumeister A.: Reduced amygdala serotonin transporter binding in posttraumatic stress disorder. *Biol. Psychiatry*, 2011; 70: 1033-1038
- [45] O'Doherty D.C., Chitty K.M., Saddiqui S., Bennett M.R., Lagopoulos J.: A systematic review and meta-analysis of magnetic resonance imaging measurement of structural volumes in posttraumatic stress disorder. *Psychiatry Res.*, 2015; 232: 1-33
- [46] Pezze M.A., Feldon J.: Mesolimbic dopaminergic pathways in fear conditioning. *Prog. Neurobiol.*, 2004; 74: 301-320
- [47] Phillips R.G., LeDoux J.E.: Differential contribution of amygdala and hippocampus to cued and contextual fear conditioning. *Behav. Neurosci.*, 1992; 106: 274-285

- [48] Pulliam J.V., Dawaghreh A.M., Alema-Mensah E., Plotsky P.M.: Social defeat stress produces prolonged alterations in acoustic startle and body weight gain in male Long Evans rats. *J. Psychiatr. Res.*, 2010; 44: 106-111
- [49] Rainnie D.G., Ressler K.J.: Physiology of the amygdala: implications for PTSD. W: *Post-traumatic stress disorder: basic science and clinical practice*, red: Shiromani P.J., LeDoux J.E., Keane T.M., Humana Press, 2009: 39-78
- [50] Rodrigues S.M., LeDoux J.E., Sapolsky R.M.: The influence of stress hormones on fear circuitry. *Annu. Rev. Neurosci.*, 2009; 32: 289-313
- [51] Rodrigues S.M., Schafe G.E., LeDoux J.E.: Molecular mechanisms underlying emotional learning and memory in the lateral amygdala. *Neuron*, 2004; 44: 75-91
- [52] Roy N., Gouse M., Mauszycki S.C., Merrill R.M., Smith M.E.: Task specificity in adductor spasmodic dysphonia versus muscle tension dysphonia. *Laryngoscope*, 2005; 115: 311-316
- [53] Sah P., Faber E.S., Lopez De Armentia M., Power J.: The amygdaloid complex: anatomy and physiology. *Physiol. Rev.*, 2003; 83: 803-834
- [54] Schuff N., Neylan T.C., Fox-Bosetti S., Lenoci M., Samuelson K.W., Studholme C., Kornak J., Marmar C.R., Weiner M.W.: Abnormal N-acetylaspartate in hippocampus and anterior cingulate in posttraumatic stress disorder. *Psychiatry Res.*, 2008; 162: 147-157
- [55] Schuff N., Neylan T.C., Lenoci M.A., Du A.T., Weiss D.S., Marmar C.R., Weiner M.W.: Decreased hippocampal N-acetylaspartate in the absence of atrophy in posttraumatic stress disorder. *Biol. Psychiatry*, 2001; 50: 952-959
- [56] Smith R.E., Maguire J.A., Stein-Oakley A.N., Sasano H., Takahashi K., Fukushima K., Krozowski Z.S.: Localization of 11 beta-hydroxysteroid dehydrogenase type II in human epithelial tissues. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 1996; 81: 3244-3248
- [57] Spitzer C., Barnow S., Völzke H., John U., Freyberger H.J., Grabe H.J.: Trauma, posttraumatic stress disorder, and physical illness: findings from the general population. *Psychosom. Med.*, 2009; 71: 1012-1017
- [58] Sullivan G.M., Ogden R.T., Huang Y.Y., Oquendo M.A., Mann J.J., Parsey R.V.: Higher in vivo serotonin-1a binding in posttraumatic stress disorder: a PET study with [<sup>11</sup>C]WAY-100635. *Depress. Anxiety*, 2013; 30: 197-206
- [59] Tornatzky W., Cole J.C., Miczek K.A.: Recurrent aggressive episodes entrain ultradian heart rate and core temperature rhythms. *Physiol. Behav.*, 1998; 63: 845-853
- [60] Tornatzky W., Miczek K.A.: Long-term impairment of autonomic circadian rhythms after brief intermittent social stress. *Physiol. Behav.*, 1993; 53: 983-993
- [61] van der Kolk B.: Posttraumatic stress disorder and the nature of trauma. *Dialogues Clin. Neurosci.*, 2000; 2: 7-22
- [62] Vasterling J.J., Brewin C.R.: *Neuropsychology of PTSD: Biological, Cognitive, and Clinical Perspectives*. The Guilford Press, New York 2005
- [63] Weniger G., Lange C., Sachsse U., Irle E.: Amygdala and hippocampal volumes and cognition in adult survivors of childhood abuse with dissociative disorders. *Acta Psychiatr. Scand.*, 2008; 118: 281-290
- [64] Wingenfeld K., Whooley M.A., Neylan T.C., Otte C., Cohen B.E.: Effect of current and lifetime posttraumatic stress disorder on 24-h urinary catecholamines and cortisol: results from the Mind Your Heart Study. *Psychoneuroendocrinology*, 2015; 52: 83-91
- [65] Winter H., Irle E.: Hippocampal volume in adult burn patients with and without posttraumatic stress disorder. *Am. J. Psychiatry*, 2004; 161: 2194-2200
- [66] Woon F.L., Hedges D.W.: Amygdala volume in adults with posttraumatic stress disorder: a meta-analysis. *J. Neuropsychiatry Clin. Neurosci.*, 2009; 21: 5-12
- [67] Yehuda R., Antelman S.M.: Criteria for rationally evaluating animal models of posttraumatic stress disorder. *Biol. Psychiatry*, 1993; 33: 479-486
- [68] Yehuda R., Golier J.A., Kaufman S.: Circadian rhythm of salivary cortisol in Holocaust survivors with and without PTSD. *Am. J. Psychiatry*, 2005; 162: 998-1000
- [69] Yehuda R., LeDoux J.: Response variation following trauma: a translational neuroscience approach to understanding PTSD. *Neuron*, 2007; 56: 19-32
- [70] Yehuda R., Teicher M.H., Trestman R.L., Levengood R.A., Siever L.J.: Cortisol regulation in posttraumatic stress disorder and major depression: a chronobiological analysis. *Biol. Psychiatry*, 1996; 40: 79-88
- [71] Zoladz P.R., Burke H., Robinson C., Woelke S., Wentz B., Pisansky J., McKay J., Dexter K., Talbot J.N.: Blunted corticosterone response to acute predator stress results in long-term spatial memory impairment. *SOJ Psychology*, 2014; 1: 7
- [72] Zoladz P.R., Diamond D.M.: Predator-based psychosocial stress animal model of PTSD: preclinical assessment of traumatic stress at cognitive, hormonal, pharmacological, cardiovascular and epigenetic levels of analysis. *Exp. Neurol.*, 2016; 284: 211-219
- [73] Zoladz P.R., Diamond D.M.: Psychosocial stress in rats: animal model of PTSD based on clinically relevant risk factors. W: *Comprehensive Guide to Post-Traumatic Stress Disorders*, red: Martin C.R., Preedy V.R., Patel V.B., Springer, 2016: 1531-1551
- [74] Zoladz P.R., Fleshner M., Diamond D.M.: Psychosocial animal model of PTSD produces a long-lasting traumatic memory, an increase in general anxiety and PTSD-like glucocorticoid abnormalities. *Psychoneuroendocrinology*, 2012; 37: 1531-1545
- [75] Zoladz P.R., Park C.R., Fleshner M., Diamond D.M.: Psychosocial predator-based animal model of PTSD produces physiological and behavioral sequelae and a traumatic memory four months following stress onset. *Physiol. Behav.*, 2015; 147: 183-192

---

Autorzy deklarują brak potencjalnych konfliktów interesów.