

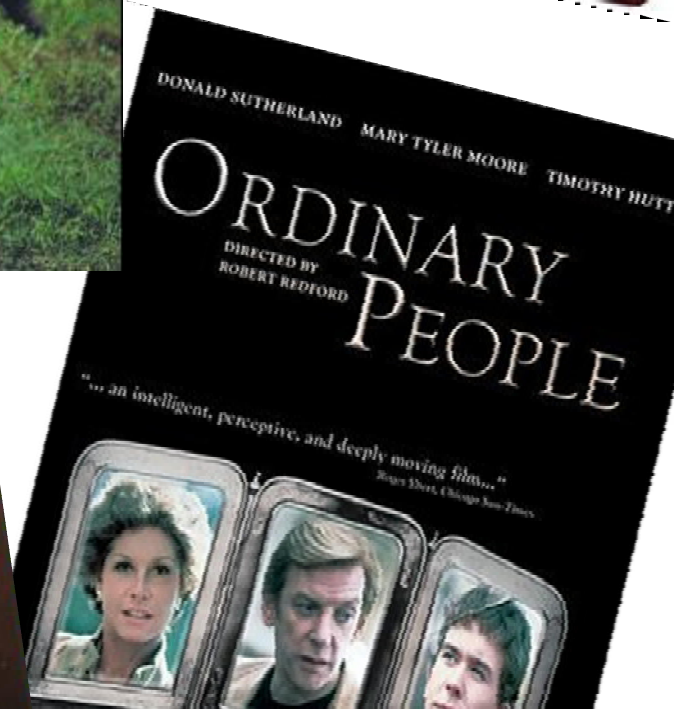
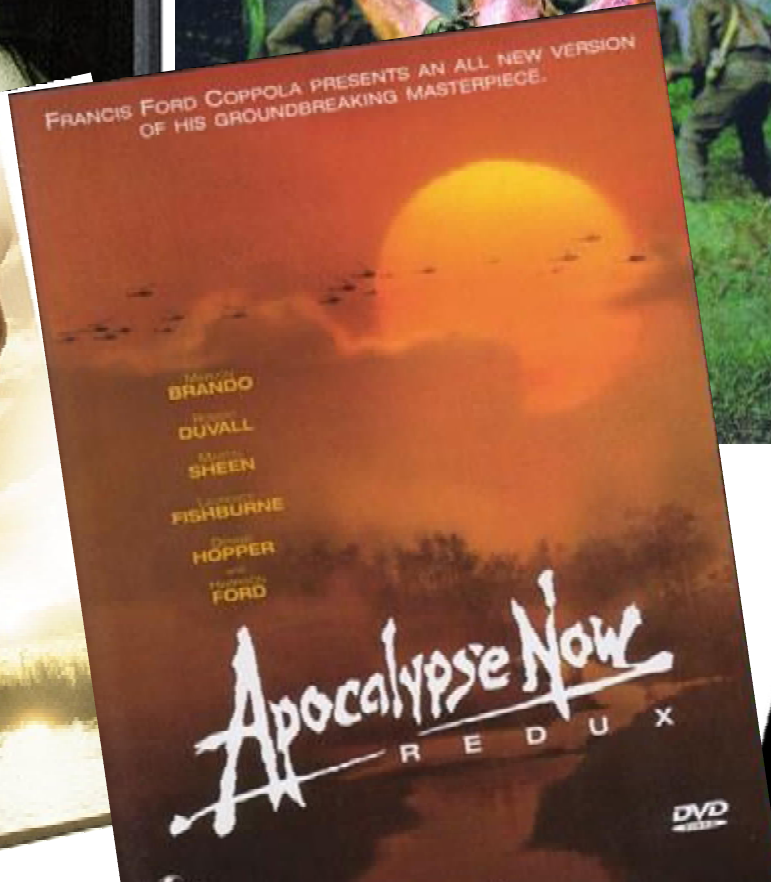
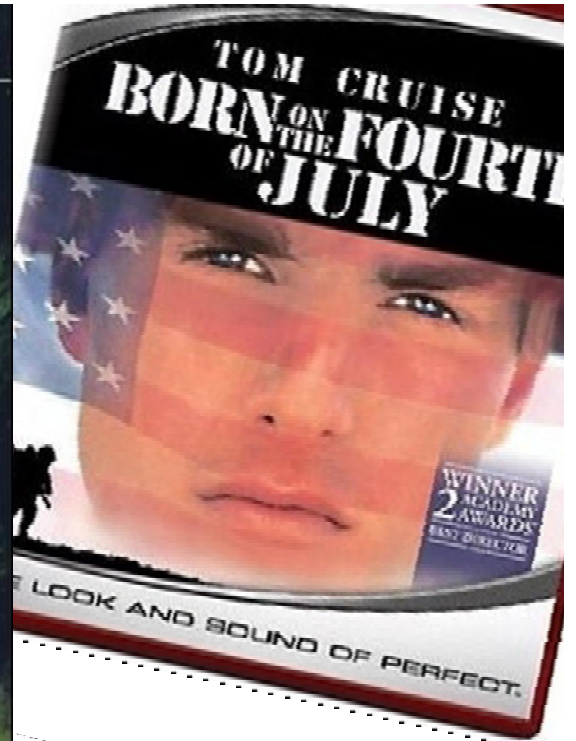
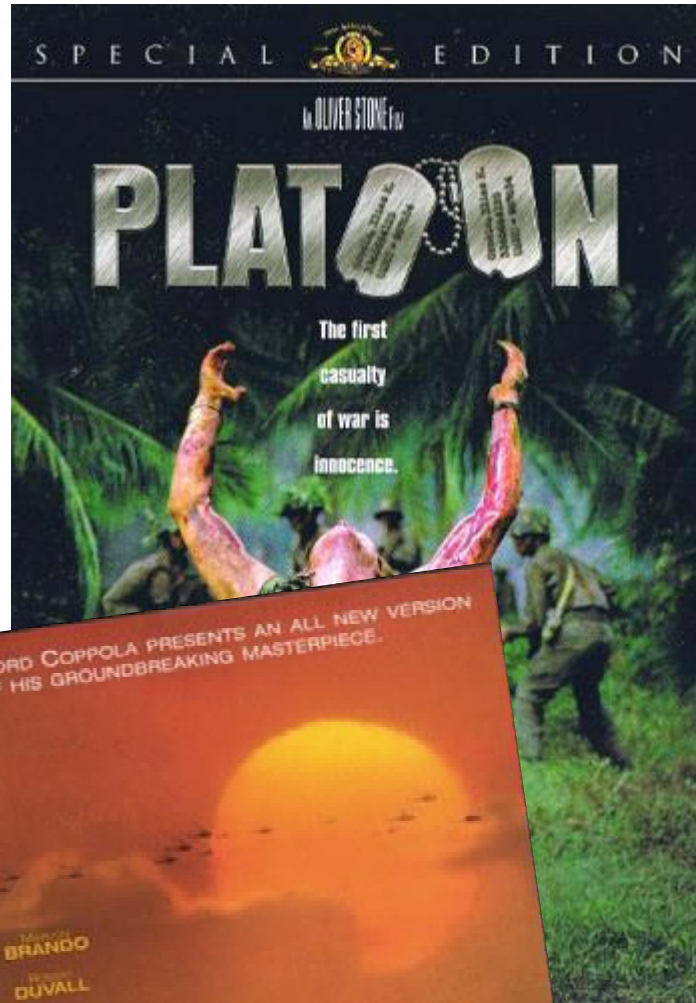
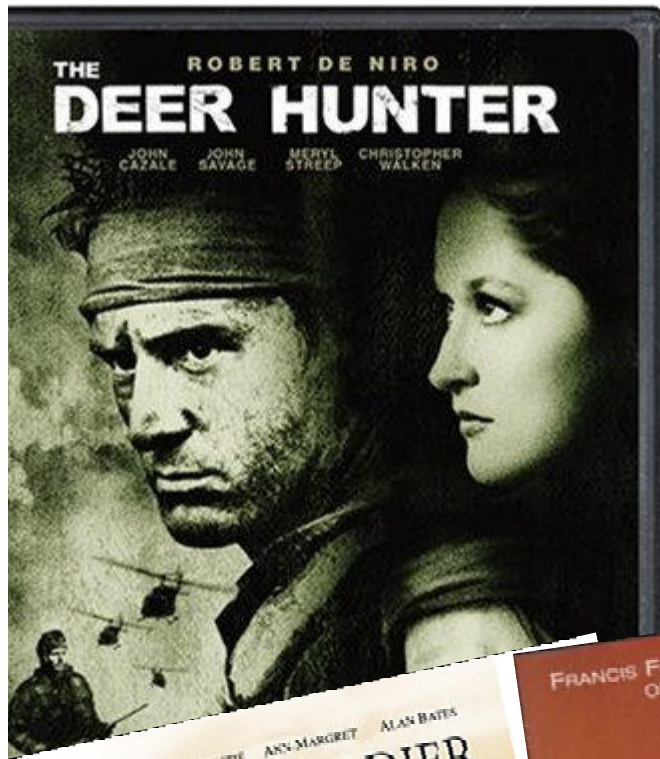
Stressz függő pszichiátriai zavarok

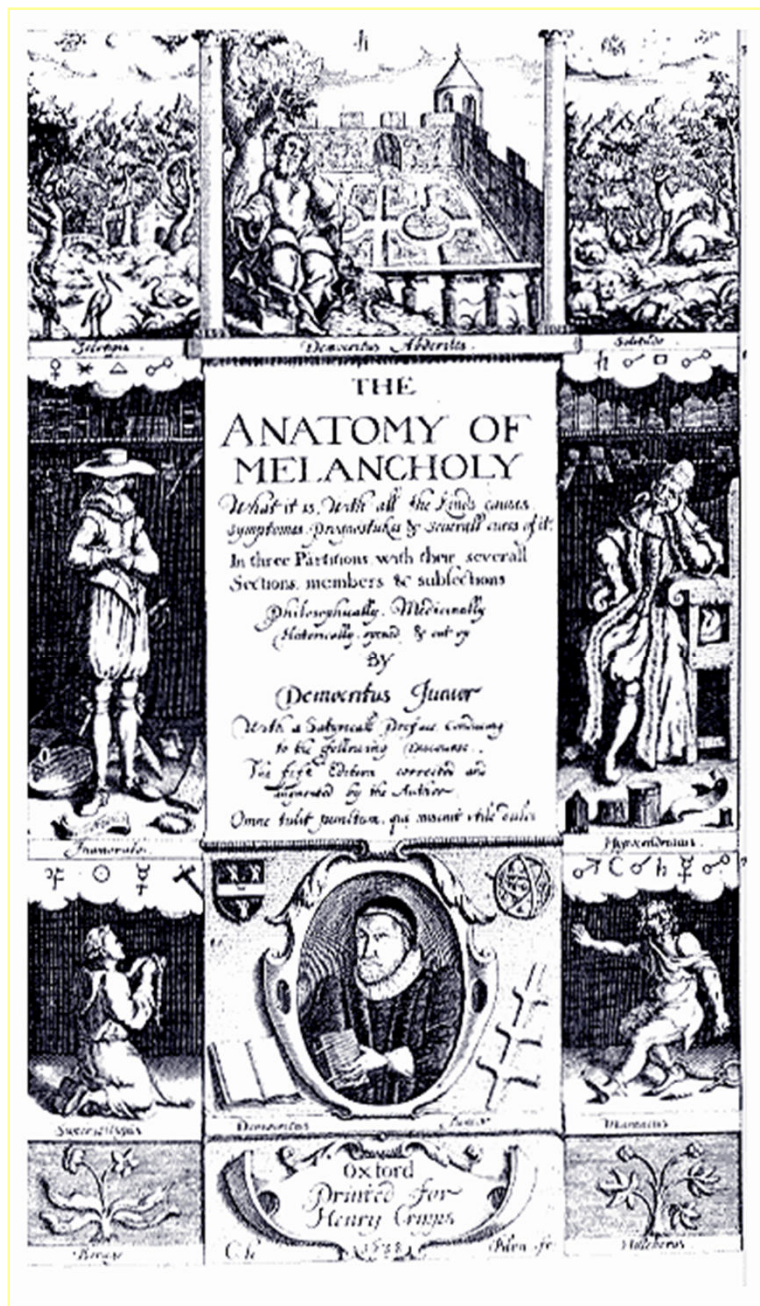
SOTE, Budapest, 2013 Május 4

Dr. Martényi Ferenc

AbbVie, North Chicago, IL.

ferenc_martenyi@yahoo.com



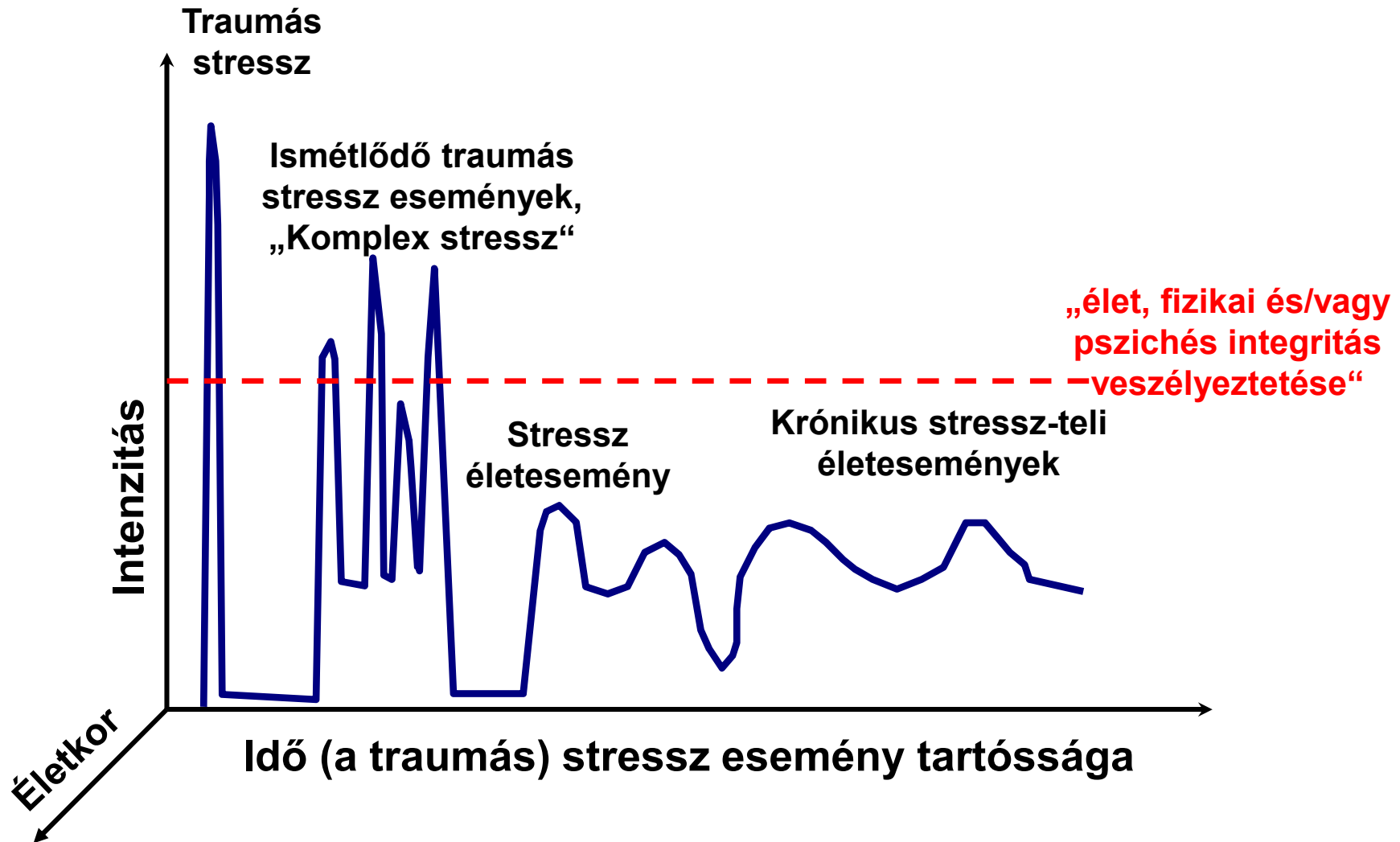


Az a rémület, mely valami rettegett durvaságtól való félelem, vagy más szörnyű látvány nyomán keletkezik. . . legpusztítóbb, leghevesebb. . .

Hirtelen megváltoztatja az egész testhőmérsékletet, behatol a lélekbe és a szellemben (és) olyan mély sebet ejt, hogy részletei többé nem képesek emlékekben rögzülni

Robert Burton: The Anatomy of Melancholy. 1621, pp. 335-339

Stressz-események (stresszorok) intenzitása és időbeli zajlása



A (poszt)traumás stressz

A (traumás) stresszor

- Olyan meghatározható stresszor léte, mely szinte mindenkinél szenvedést vált ki (DSM-III, APA, 1980)
- **A személy olyan traumás eseményt élt át, mely a szokványos emberi tapasztalatok körén kívül esik**, mely szinte mindenkinél szorongás vált ki, pl. valakinek az éltetét, vagy integritást súlyosan veszélyezteti, valakinek a gyerekeit, családtagját, szoros rokonát, barátját érintő súlyos fenyegetés vagy veszélyeztetés, az otthon vagy közösség hirtelen lerombolása, vagy annak a látványa, hogy egy másik személy súlyosan megsérül, vagy megsérült, vagy meghalt baleset, vagy fizikai erőszak következményként (DSM-III-R, APA, 1987)
- A személy olyan traumás eseményt élt át, melyben az alábbiak közül mindkettő jelen volt:
 - (1) a személy átélt, tanúja volt, vagy szembesült olyan eseménnyel vagy eseményekkel, mely **halálos** volt, vagy **halálos fenyegetéssel**, vagy súlyos sérüléssel, illetve **önmaga vagy mások fizikai integritásának fenyegetésével** járt
 - (2) a személyből kiváltott reakció fokozott félelemmel, eltehetlenedéssel [*helplessness*] vagy rémülettel járt (DSM-IV, APA, 1994)

Trauma, akut stressz zavar és PTSD



Időtartam

2 nap - 4 hét

> 1 hónap

Tünetek

disszociatív tünetek
élmények újra átélése
elhárító tünetek
hyperarousal

élmények újra átélése
elhárító tünetek
hyperarousal

A poszttraumás stressz zavar (PTSD) diagnosztikai kritériumai a DSM-IV szerint.

Intruzív tünetek

- B. A traumás eseményt folyamatosan **újra átéli** egy (vagy több) módon az alábbiak közül:
- (1) visszatérő és betolakodó kízó visszaemlékezések az eseményre, ezen belül képek, gondolatok vagy percepciók.
 - (2) az esemény visszatérő, kízó álmai.
 - (3) hatás vagy érzés mintha a traumás esemény visszatérne (így az élmény újra átélése, illúziók, hallucinációk, és disszociatív bevillanások [*flashback*] abban az esetben is, ha ezek ébredéskor vagy intoxikált állapotban fordulnak elő)
 - (4) fokozott pszichológiai fájdalom belső vagy külső jelek átélésekor, melyek a traumás eseményt szimbolizálják, vagy arra emlékeztetnek
 - (5) fiziológiai válaszkészség belső vagy külső jelek átélésekor , melyek a traumás eseményt szimbolizálják, vagy arra emlékeztetnek

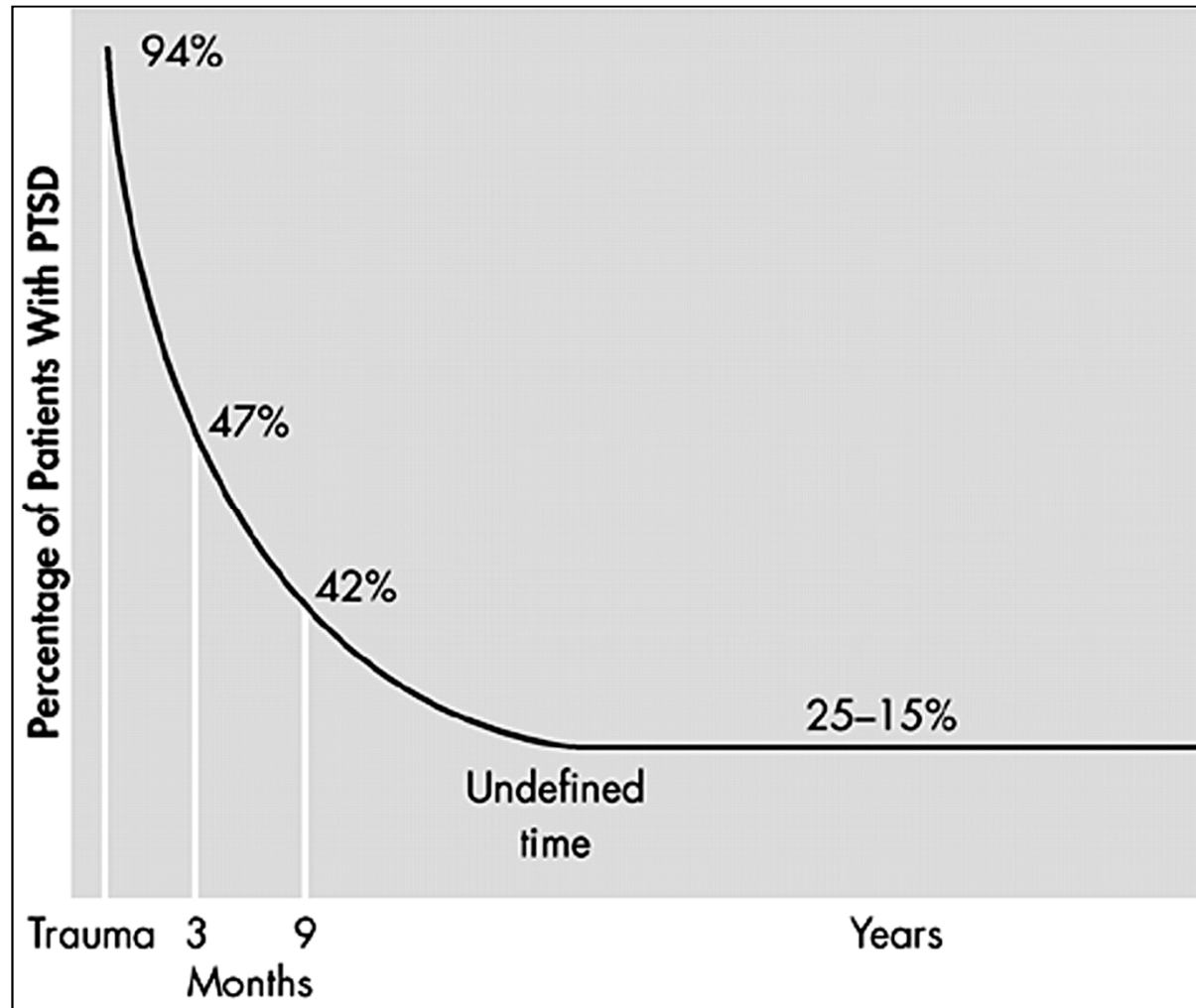
A poszttraumás stressz zavar (PTSD) diagnosztikai kritériumai a DSM-IV szerint. Elkerülő viselkedés tünetei

- C. A traumával kapcsolatos ingerek folyamatos **elkerülése** és az általános válaszkészség megrekedése [numbing] (mely a trauma előtt nem volt jelen), melyeket három (vagy több) jellemez az alábbiak közül:
- (1) törekvés a traumával kapcsolatos gondolatok, érzések, beszélgetések elhárítására
 - (2) törekvés a traumával kapcsolatos emlékeket felidéző cselekvések, személyek vagy helyek elkerülésére
 - (3) képtelenség a trauma bizonyos fontos szempontjának felidezésére
 - (4) jelentősen csökkent érdeklődés vagy részvétel fontos cselekvésekben
 - (5) másoktól való elkülönülés, elidegenedés érzése
 - (6) az érzelmek beszűkült terjedelme (pl. képtelenség szeretet érzésére)
 - (7) beszűkült jövő érzése (pl. nem képes karriert, házasságot, gyerekeket vagy normális élettartamot feltételezni)

A poszttraumás stressz zavar (PTSD) diagnosztikai kritériumai a DSM-IV szerint. Hyperarousal / Izgalmi tünetek

- D. Fokozott izgalom** folyamatos tünetei (melyek nem voltak jelen a trauma előtt), melyeket két vagy több tünet jelez az alábbiakból:
- (1) képtelen pihenni vagy elaludni
 - (2) irritabilitás vagy dühkitörések
 - (3) figyelemzavar
 - (4) fokozott éberség
 - (5) felfokozott ijedősség [*startle response*]

PTSD tünetek időbeli alakulása nemi erőszak áldozatainál



Foa EB, Rothbaum BO, Riggs D, et al: Treatment of posttraumatic stress disorder in rape victims: a comparison between cognitive behavioral procedures and counseling. J Consult Clin Psychol 1991; 59:715-723

A stressz-iránti szenzitivitás.

Mi befolyásolja, hogy ugyanazon trauma kivált-e PTSD-t, vagy sem ?

Excitátoros aminosavak és stressz

- Excitátoros aminosavak a mellékvese steroidokkal együtt a gyrus dentatus granuláris neuronjainak neurogeneziséét szabályozzák¹
- Stressz események elnyomják a folyamatban levő neurogenezist²
- Adatok bizonyítják, hogy az emberi hippocampus atrophijája mutatkozik recurrens depresszióban³, PTSD-ben^{4,5}; schizophreniában⁶

1. Cameron HA and Gould E: The control of neuronal birth and survival. In: Receptor Dynamics in Neural Development. Ed: Shaw CA. CRC Press, NY, 1996, pp- 141-157

2. LeDoux JE: In search of an emotional system in the brain: Leaping from fear to emotion and consciousness. In: The Cognitive Neurosciences. Ed: Gazzaniga M. MIT Press, Cambridge, 1995. Pp 1049-1061.

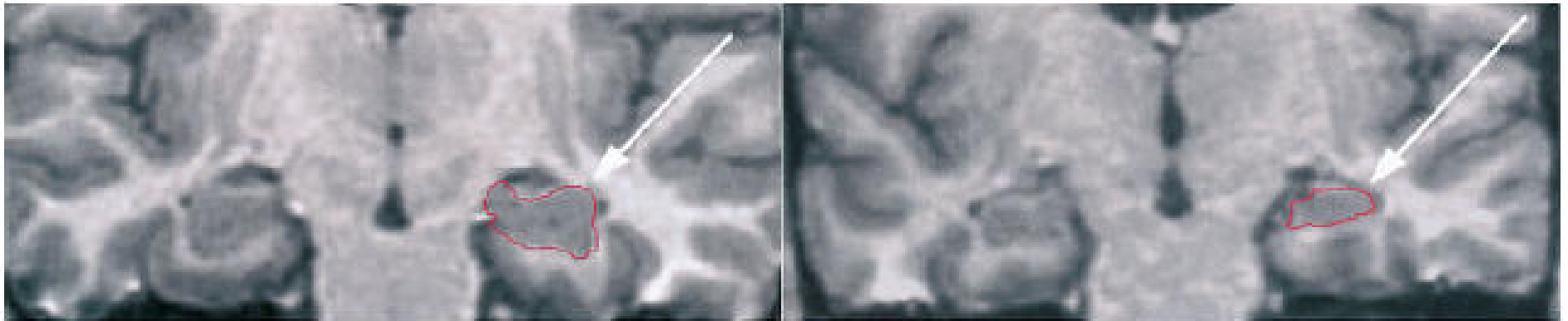
3. Sheline YI et al: Hippocampal atrophy in recurrent major depression. Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 1996: 93: 3908-3913

4. Bremner DJP et al: MRI-based measurmenet of hippocampal volume in patients with combat-rlated posttraumatic stress disorder. Am J Psychiatry 1995: 152: 973-981.

5. Gruvits TV et al: Reduced hippocampal volume on magnetic resonance imaging in chronic post-traumatic stress disorder. Biol. Psychiatry 1996: 40: 1091-1099.

6. Bogerts BJ et al: Hippocampus-amygdala volumes and psychopathology in chronic scizophrenia. Biol. Psychiatry 1993: 33: 236-246.

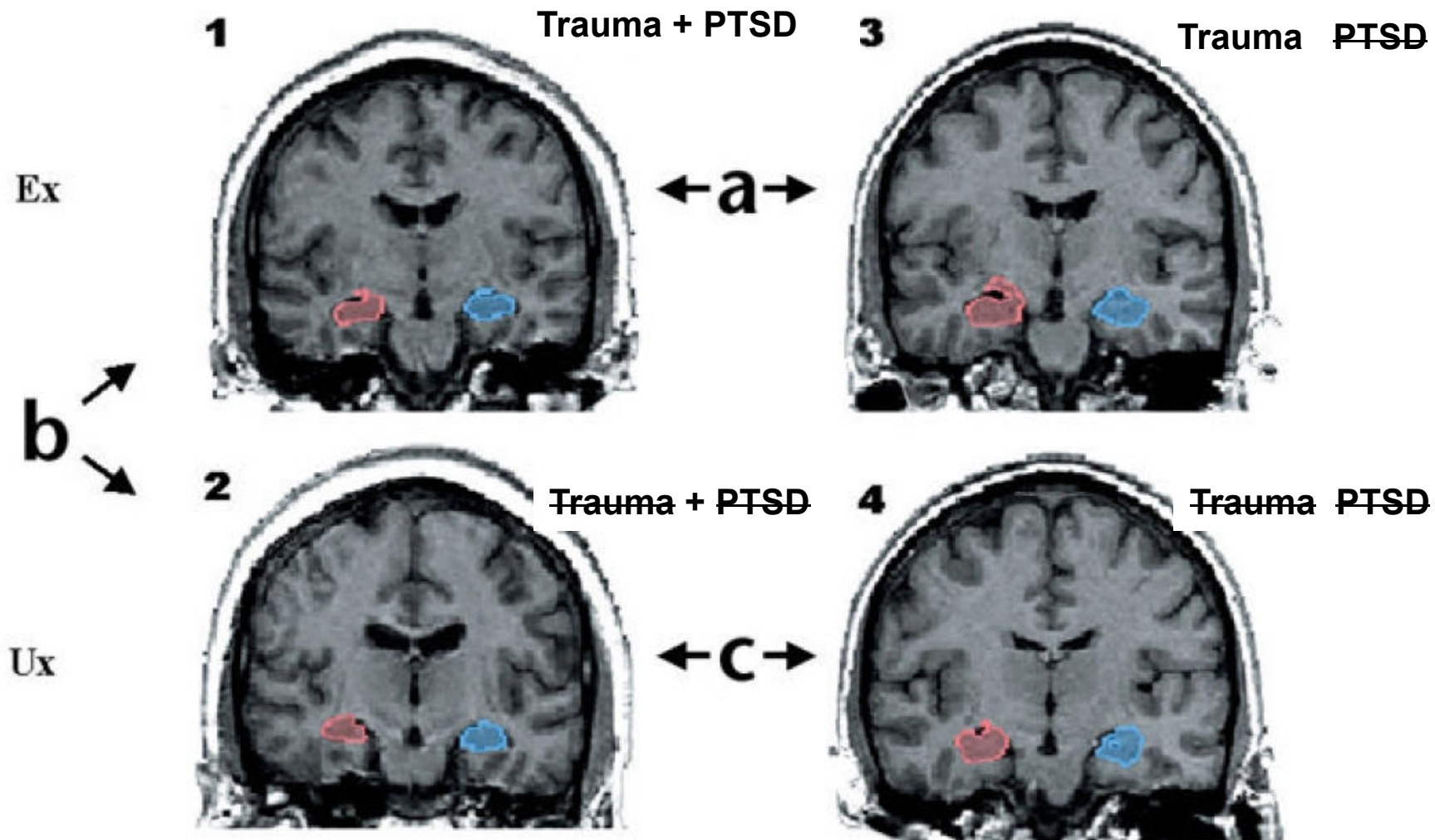
Volumetric difference between an MRI from healthy patient and combat-related PTSD



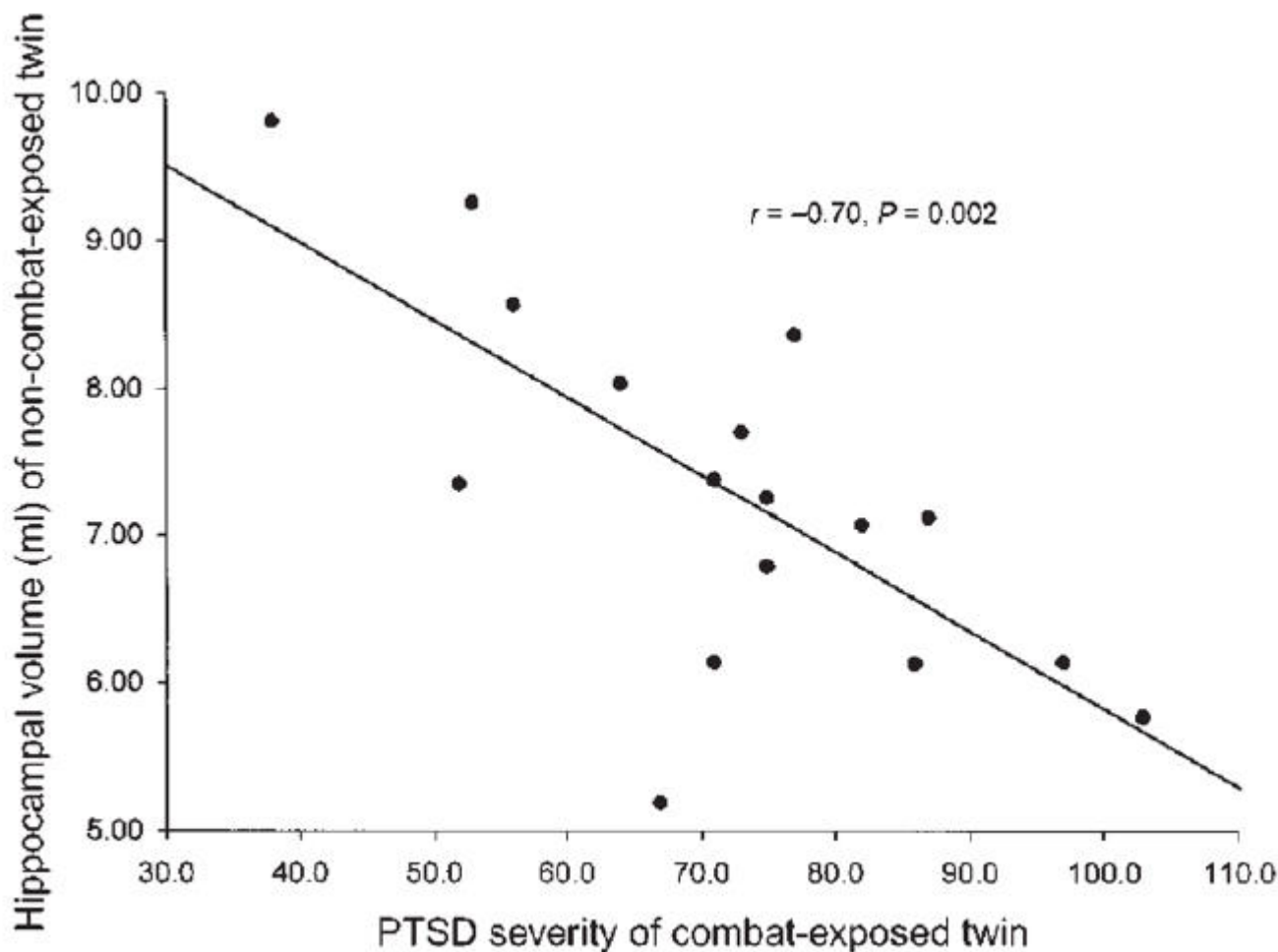
healthy control

PTSD

Hippocampus térfogatcsökkenés: Ok, vagy okozat ?

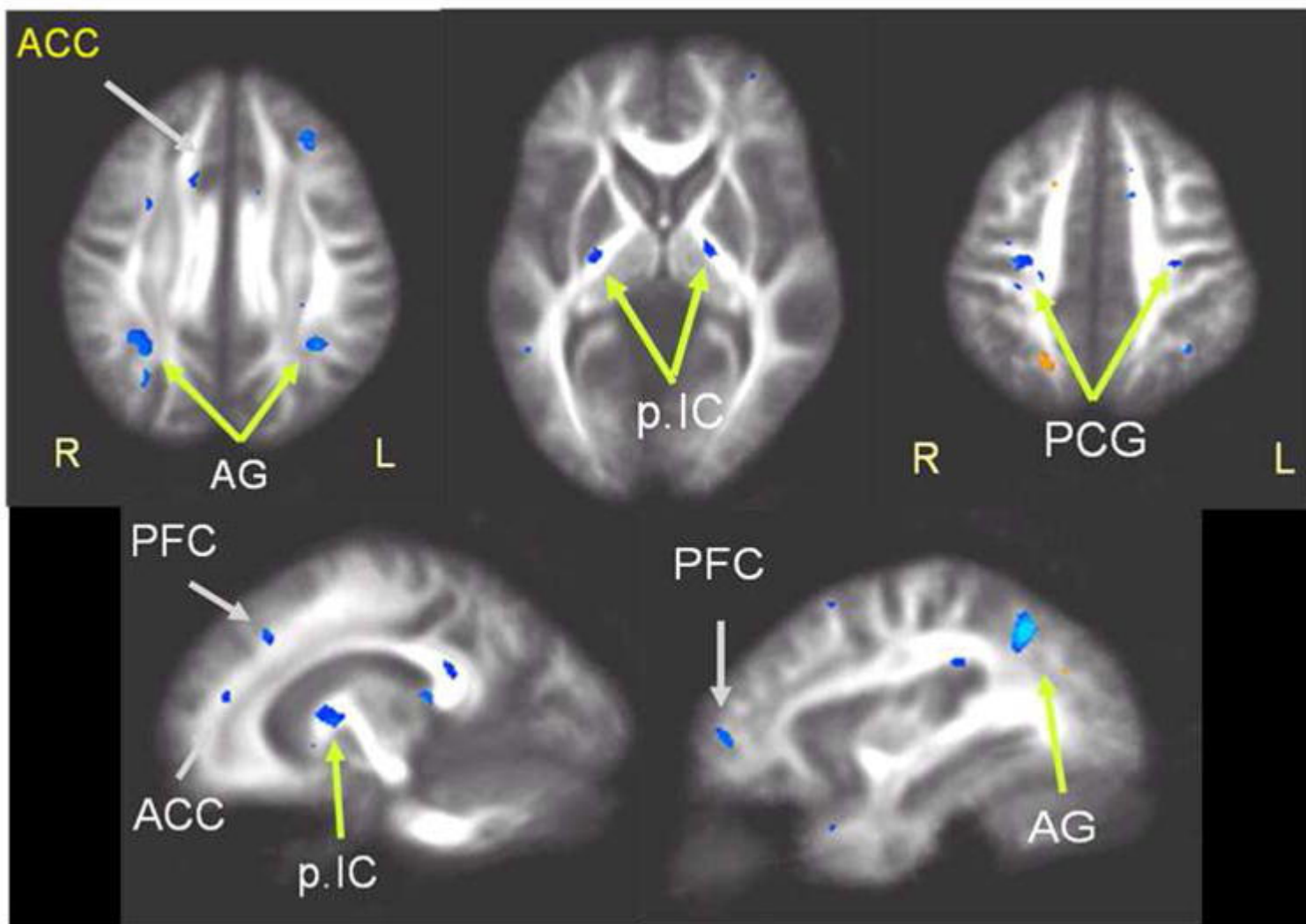


Hippocampus térfogatcsökkenés: Ok, vagy okozat ?



Gilbertson MW et al: Smaller hippocampal volume predicts pathologic vulnerability to psychological trauma. Nat Neurosci. 2002 November ; 5(11): 1242–1247

DTI in PTSD



anterior cingulate cortex (ACC) prefrontal cortex (PFC) posterior central gyrus (PCG)

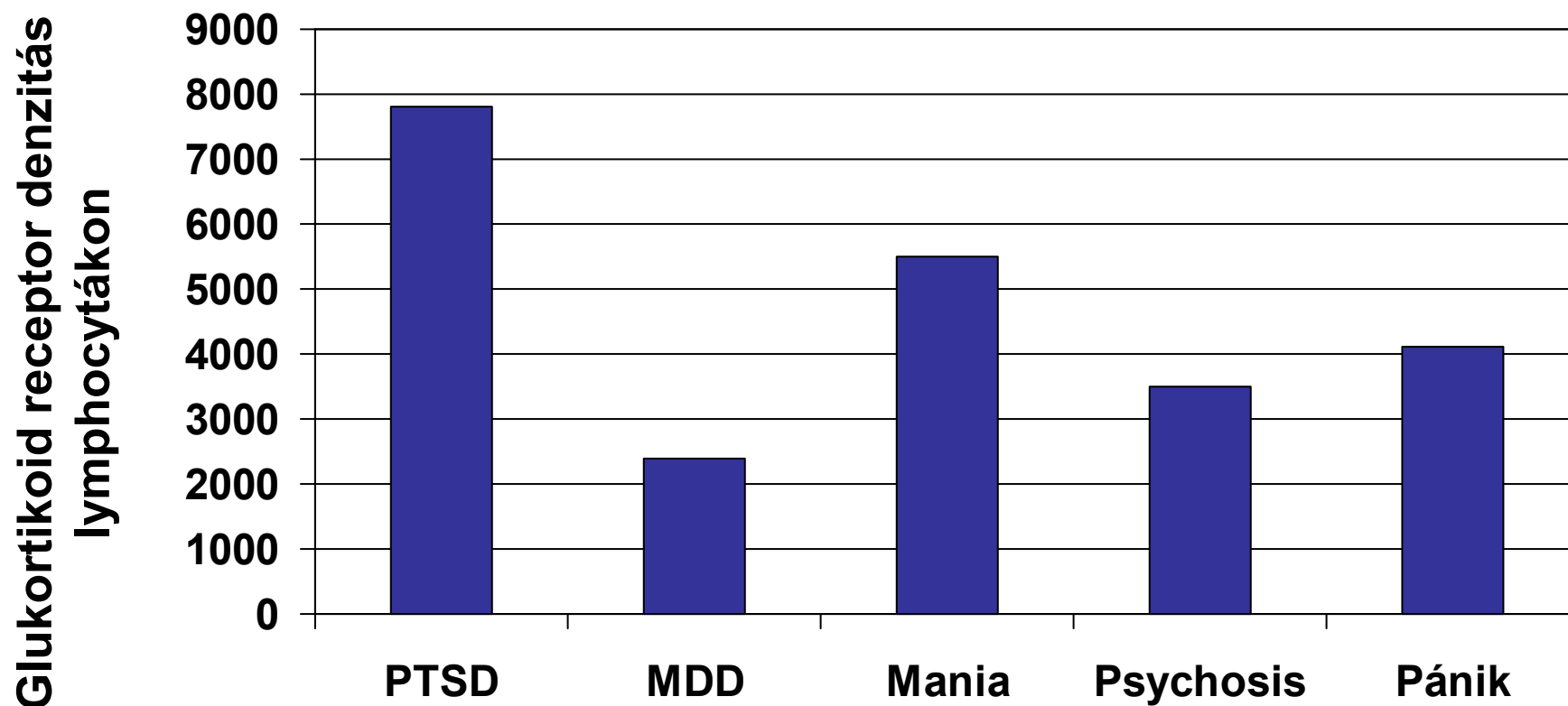
angular gyrus (AG) posterior internal capsule (pIC)

Schuff, N et al.: Patterns Of Altered Cortical Perfusion And Diminished Subcortical Integrity In Posttraumatic Stress Disorder: A MRI Study. Neuroimage, 2011, 54S1 62-68

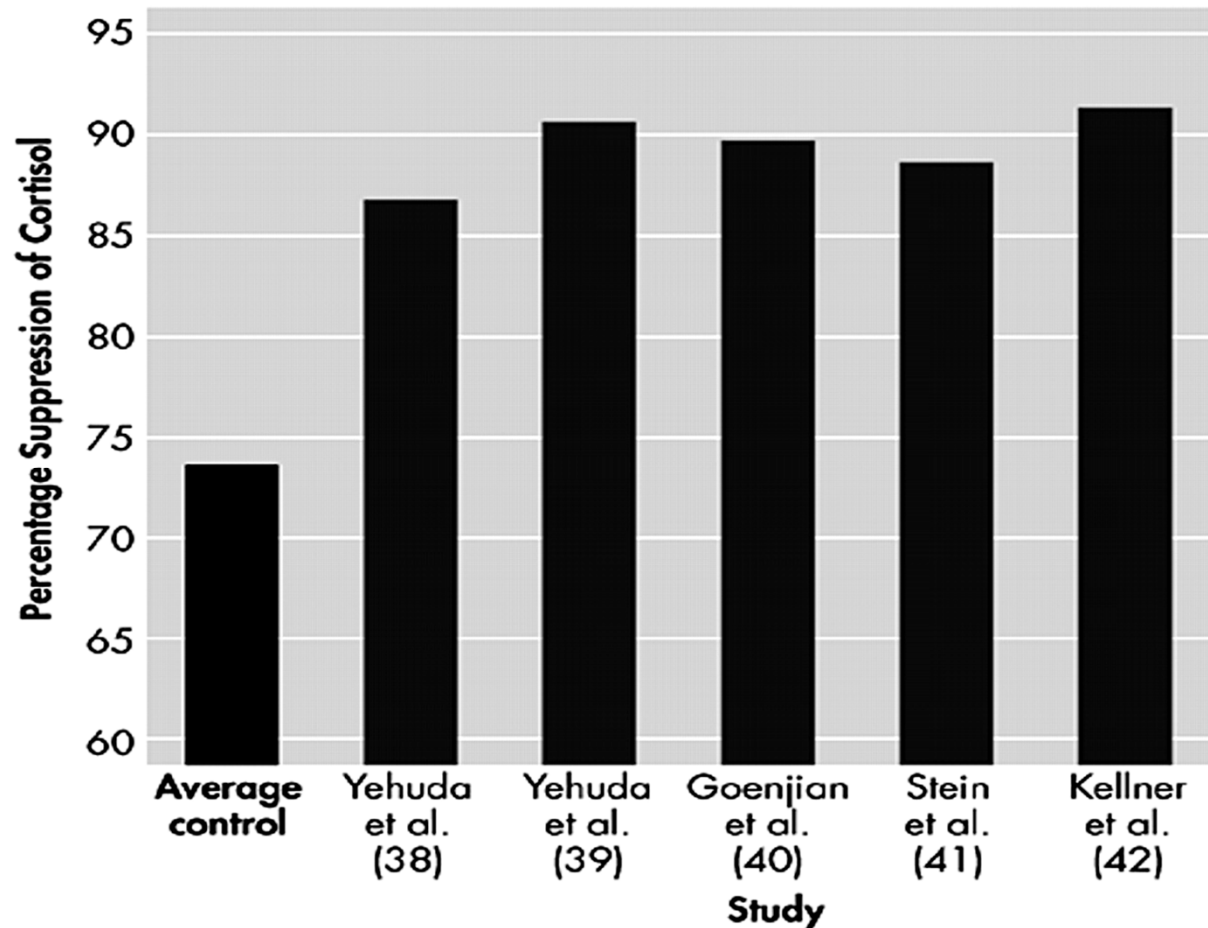
Neurobiológiai eltérések PTSD-ben

Glycocorticoid receptor denzitás pszichiátriai kórképekben

Yehuda R. et al: Relationship between lymphocyte glycocorticoid receptor number and urinary free cortisol excretion in mood, anxiety and psychotic disorder. *Biol. Psychiatry* 1993;34:18-25.



Fokozott cortisol szupresszió alacsony dózisú dexamethason hatására



Yehuda R, Southwick SM, Krystal JH, et al: Enhanced suppression of cortisol following dexamethasone administration in posttraumatic stress disorder. *Am J Psychiatry* 1993; 150:83–86

Yehuda R, Boissoneau D, Lowy MT, et al: Dose-response changes in plasma cortisol and lymphocyte glucocorticoid receptors following dexamethasone administration in combat veterans with and without posttraumatic stress disorder. *Arch Gen Psychiatry* 1995; 52:583–593

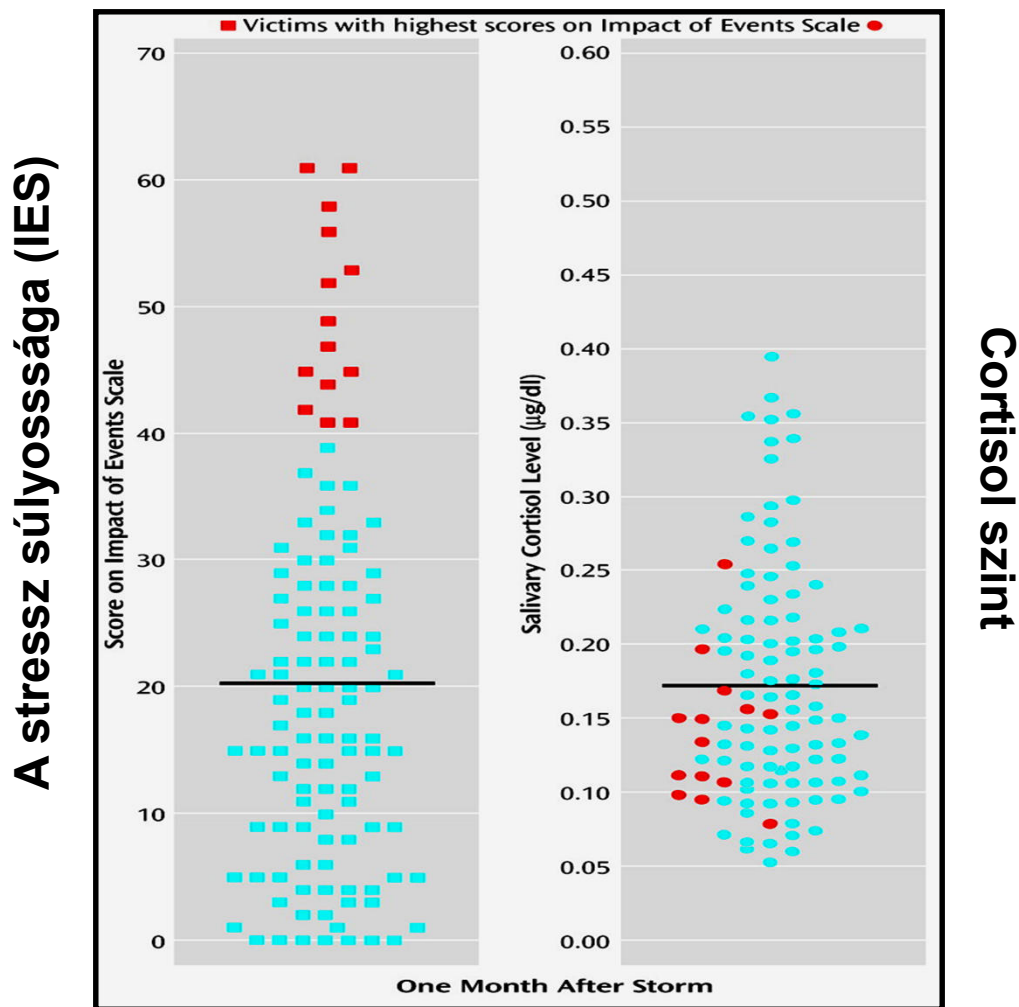
Goenjian AK, Yehuda R, Pynoos RS, et al: Basal cortisol, dexamethasone suppression of cortisol, and MHPG in adolescents after the 1988 earthquake in Armenia. *Am J Psychiatry* 1996; 153:929–934

Stein MB, Yehuda R, Koverola C, et al: Enhanced dexamethasone suppression of plasma cortisol in adult women traumatized by childhood sexual abuse. *Biol Psychiatry* 1997; 42:680–686

Kellner M, Baker DG, Yehuda R: Salivary cortisol and PTSD symptoms in Persian Gulf War combatants. *Ann NY Acad Sci* 1997; 821:442–443

Alacsony cortisol szint traumaizáló esemény (tornádó) áldozatainál

Anisman H. et al.: Posttraumatic Stress Symptoms and Salivary Cortisol Levels. Am J Psychiatry 2001; 158:1509-511,



A PTSD és a „normál” stressz válasz eltérései

	PTSD	Normál stressz válasz
Cortisol	↓	↑
Glucocorticoid receptorok	↑	↓
DST szupresszió	↑	↓
Negatív feedback gátlás	↑	↓

Glucocorticoid receptor co-chaperone, FKBP5, moderates risk to develop PTSD in relation to childhood abuse.

FIGURE.

FKBP5 Polymorphisms Moderate PTSD Risk After Child Abuse (Panels A and B) as well as Association between PTSD and Dexamethasone Suppression (Panels C and D)⁷⁵

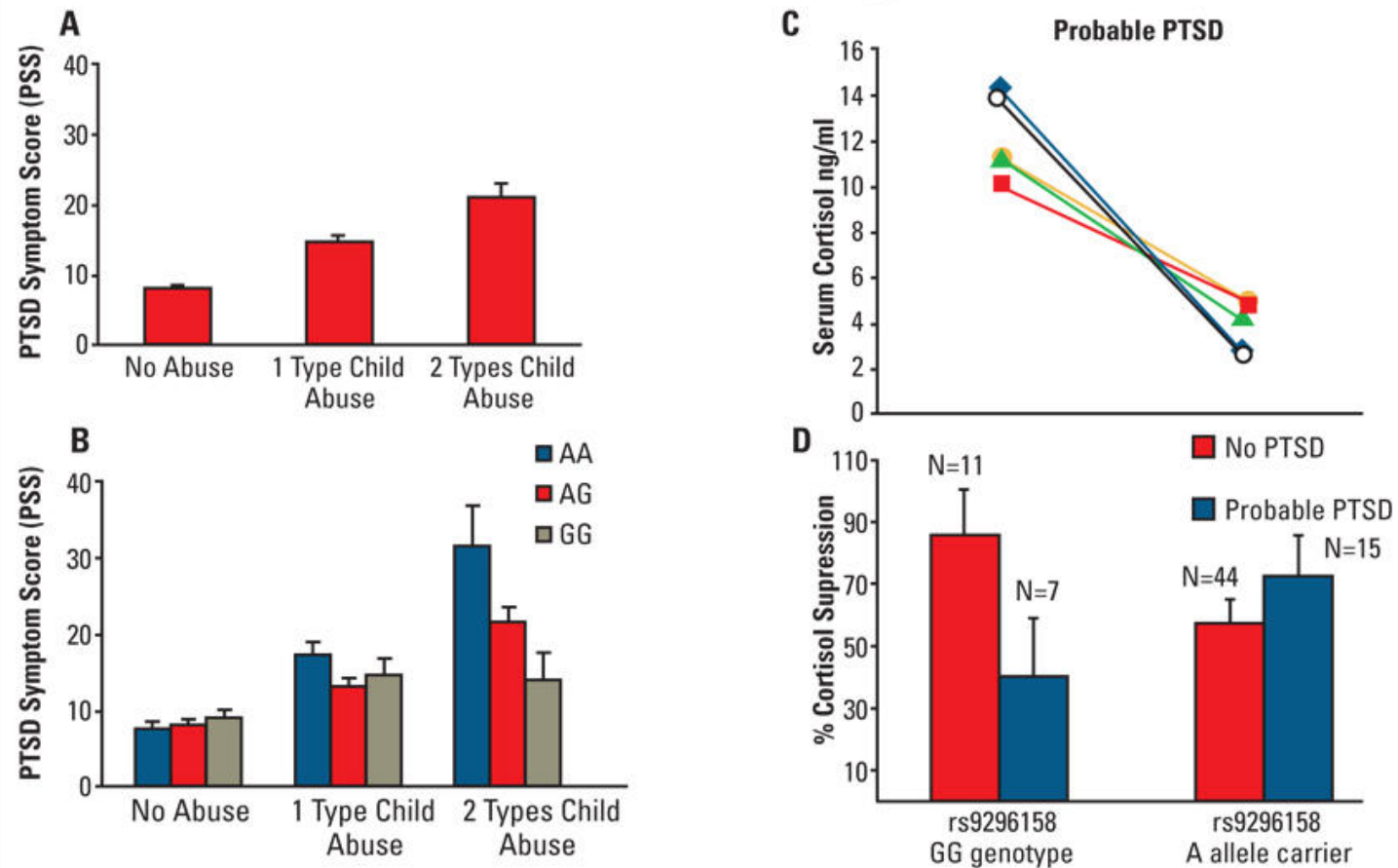


Figure provided by and reproduced with permission from Binder E, Bradely R, Ressler K.

Heim C, Nemeroff CB. *CNS Spectr.* Vol. 14, No 1 (Suppl 1). 2009.

A PTSD kezelési paradigmái

- Szedativ**
- Kurativ**
- Preventiv**

Akut intervenció traumás stressz után ?

BRITISH JOURNAL OF PSYCHIATRY (2003), 183, 12-14

Psychological debriefing is a waste of time

SIMON WESSELY / MARTIN DEAHL

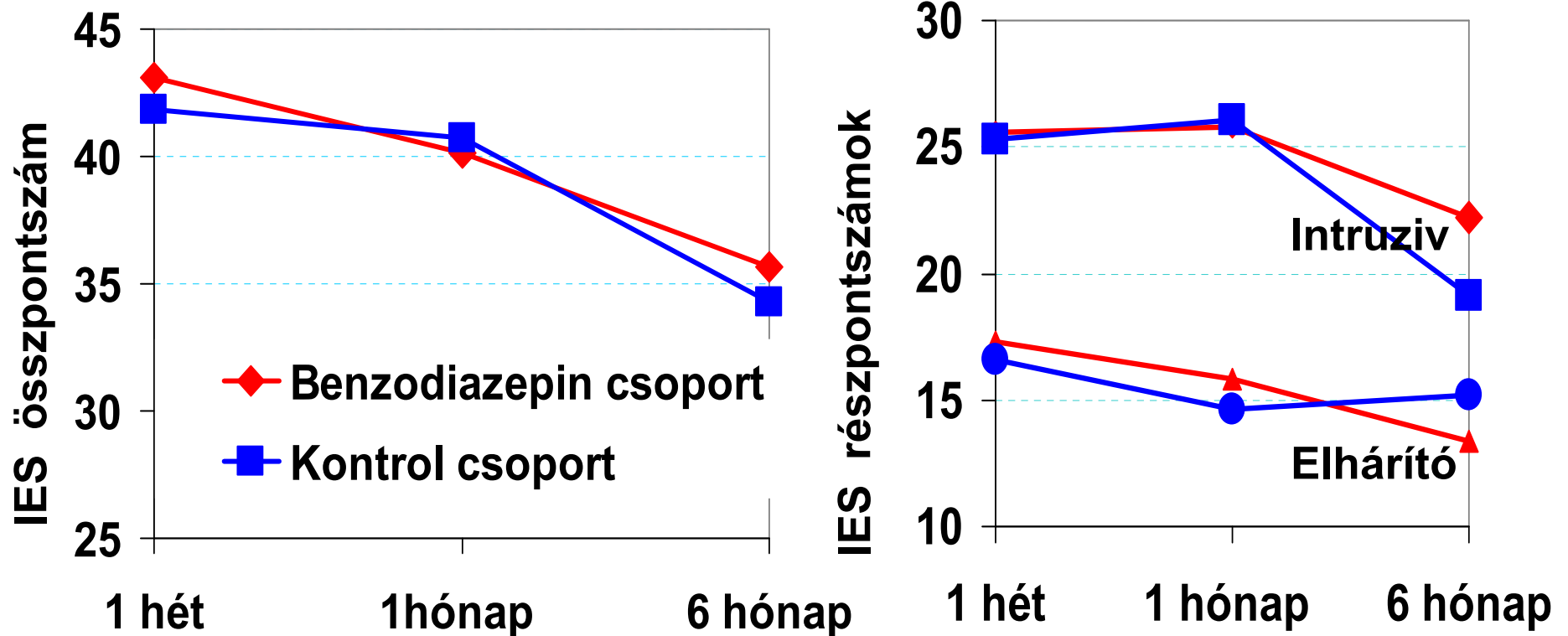
- Psychological debriefing: általában rövid, egy üléses beavatkozás a traumás esemény körülményeinek ismételt felidézésére, a várható érzelmi reakció alakítása végett. Célja az akut érzelmi distressz és a későbbi PTSD kialakulásának megelőzése.
- Összesen 133 égést elszenvedett trauma-áldozatnál vizsgálták a pszichológiai debriefing hatását összevetve kontroll csoporttal
- 16 betegnél (26%) a PD csoportban alakult ki PTSD 13-hónapos utánkövetés alatt, szemben 4 (9%) PTSD-vel a kontrol csoportnál.

Bisson JL, Jenkins PL, Alexander J and Bannister C: Randomised controlled trial of psychological debriefing for victims of acute burn trauma. Br J Psychiatry. 1997 Jul;171:78-81.

Wessely, S., Bisson, J. & Rose, S. A systematic review of single-session psychological interventions ('debriefing') following trauma. Psychother Psychosom. 2003 Jul-Aug;72(4):176-84.

Benzodiazepineknek nincsen kedvező hatásuk a közelmúltban elszenvedett trauma után (Szedatív paradigma)

Impact of Event Scale össz- és részpontszámok



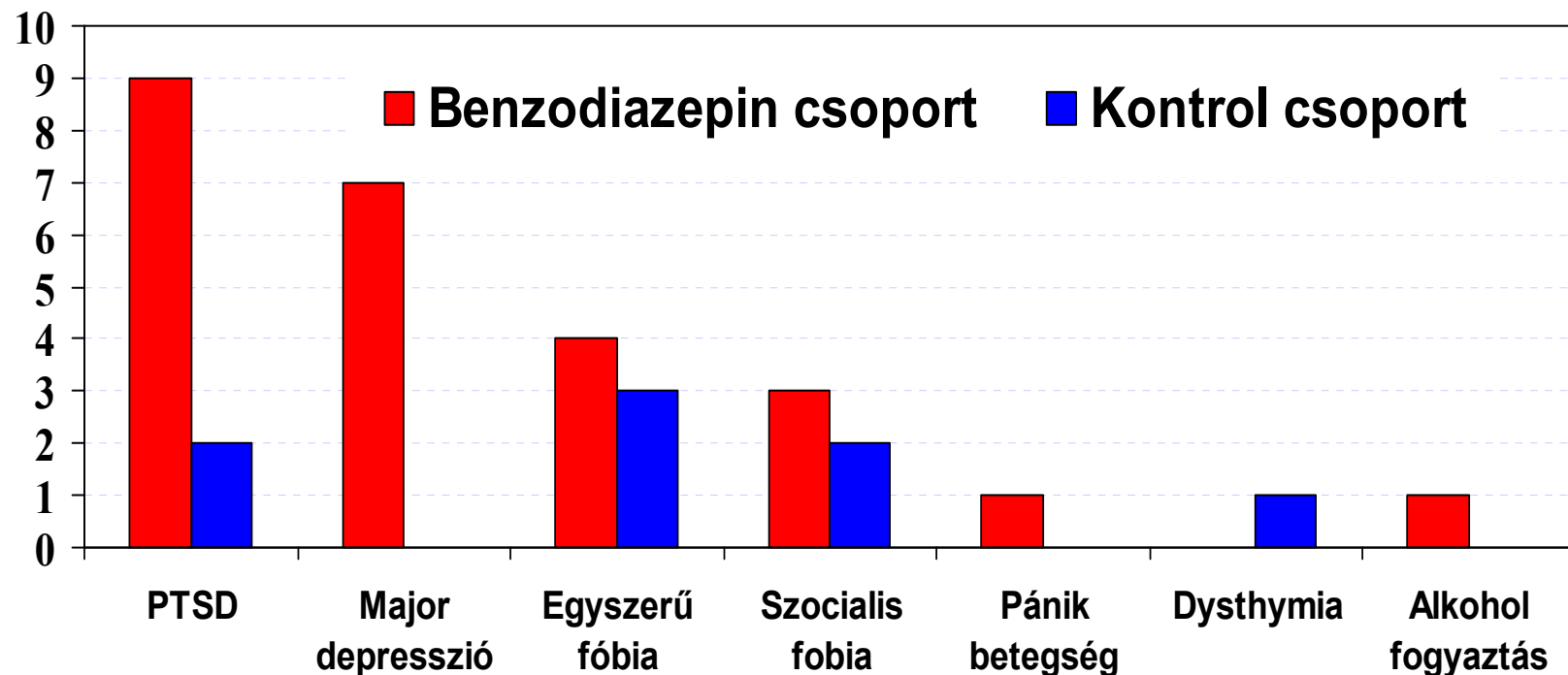
A benzodiazepineknek nincsen kedvező hatásuk a közelmúltban elszenvedett trauma után

(Szedatív paradigma)

Gelpin E et al.: Treatment of recent trauma survivors with benzodiazepines: a prospective study.
J Clin Psychiatry: 1996;57(9):390-394.

Pszichiátriai diagnózisok előfordulása (CAPS és SCID)

13 betegnél a 6. hónapban

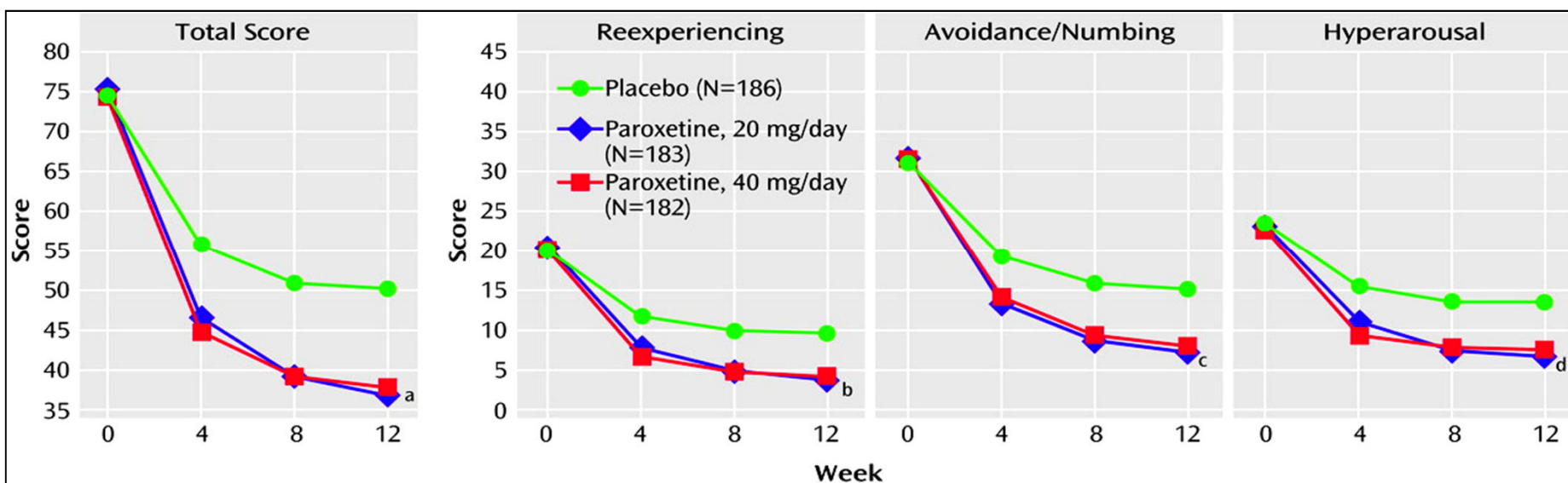


Propranolol a PTSD másodlagos prevenciójában ?

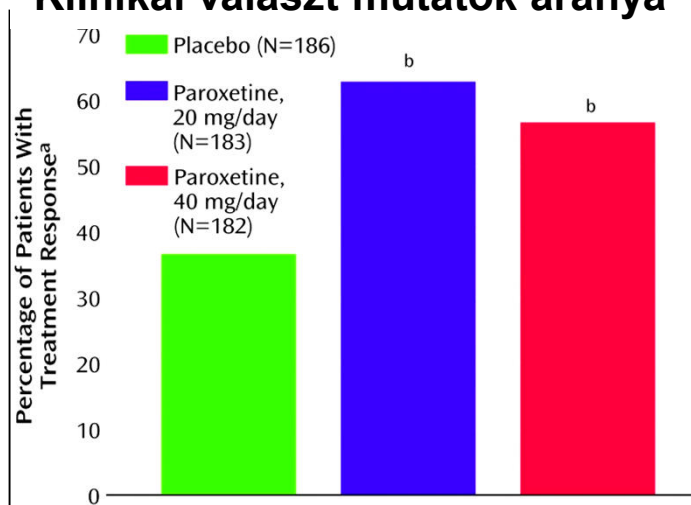
- **Traumás esemény után 6 órával** betegeket két csoportba soroltak kettős vak, random módon: 10 napos propranolol 4 x 10 mg naponta (n = 18) vs. placebo (n = 23).
- **1 hónap elteltével:** Az átlag (SD) Clinician-Administered PTSD Scale (CAPS) pontérték:
 - 11 propranolol kezelést befejezőnél: **27.6** (15.7), (egy extrém eltérő személlyel, 5.2 SD a többiek átlaga felett) ,
 - 20 placebo kezelést befejezőnél **35.5** (21.5),
 $t = 1.1$, $DF = 29$, $P = 0.15$.
- **3 hónap elteltével:** 0/ 8 propranolol, és 6/ 14 placebo kezelt betegnél mutakozott fiziológiai válasz mutatkozott a traumás esemény irás vezérelte imaginációja hatására $P = 0.04$

Paroxetine a PTSD kezelésében

Marshall RD, Beebe K L, Moldham M, Zaninelli, R: Efficacy and Safety of Paroxetine Treatment for Chronic PTSD: A Fixed-Dose, Placebo-Controlled Study. Am J Psychiatry 2001;158:1982-1988.



Klinikai választ mutatók aránya*



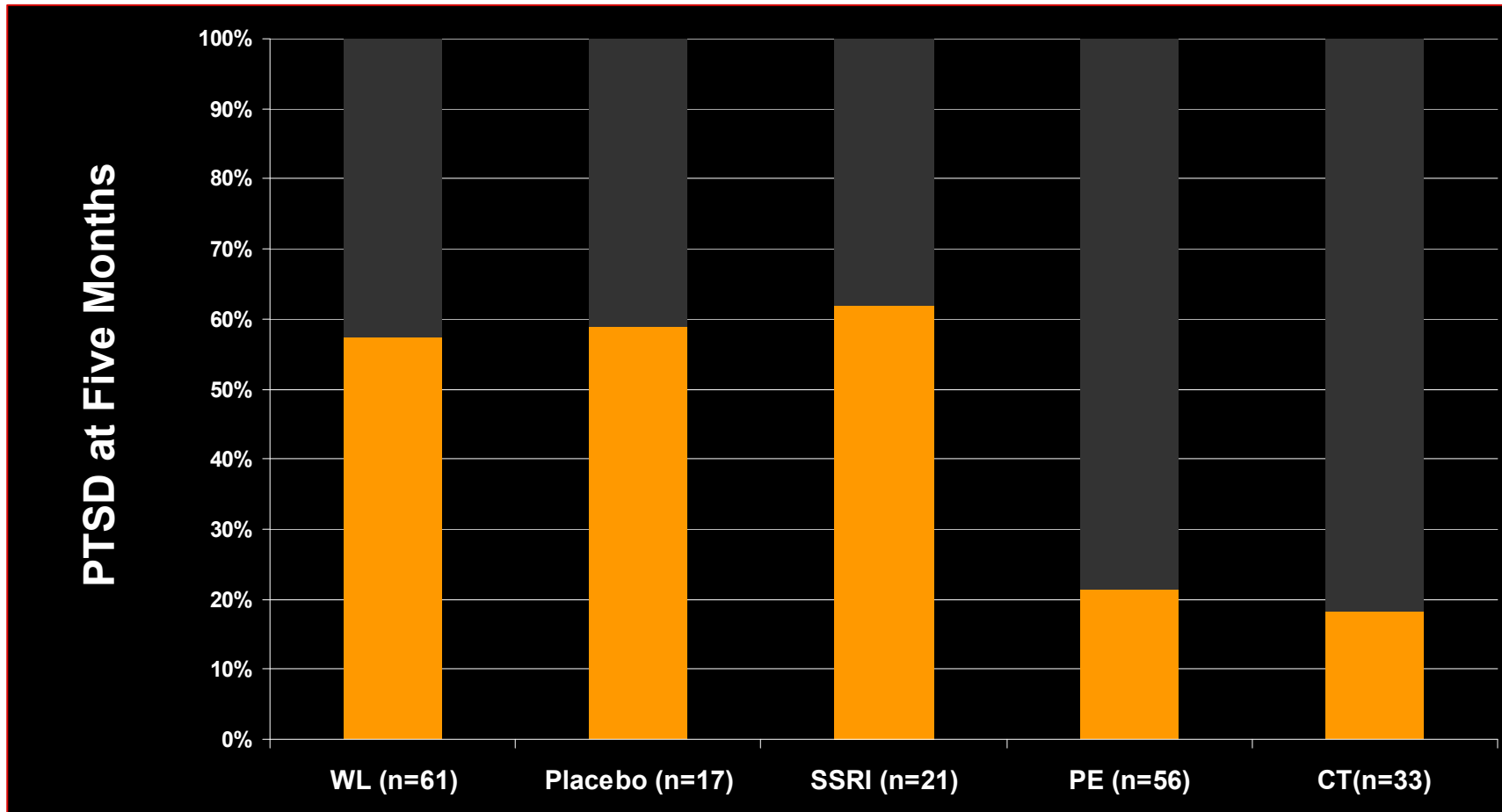
*CGI-I: 1 vagy 2

PTSD prevenciója korai kezeléssel

Prevention of PTSD by Early Treatment: A Randomized Controlled Trial

The Jerusalem Trauma Outreach and Prevention Study (J-TOPS)

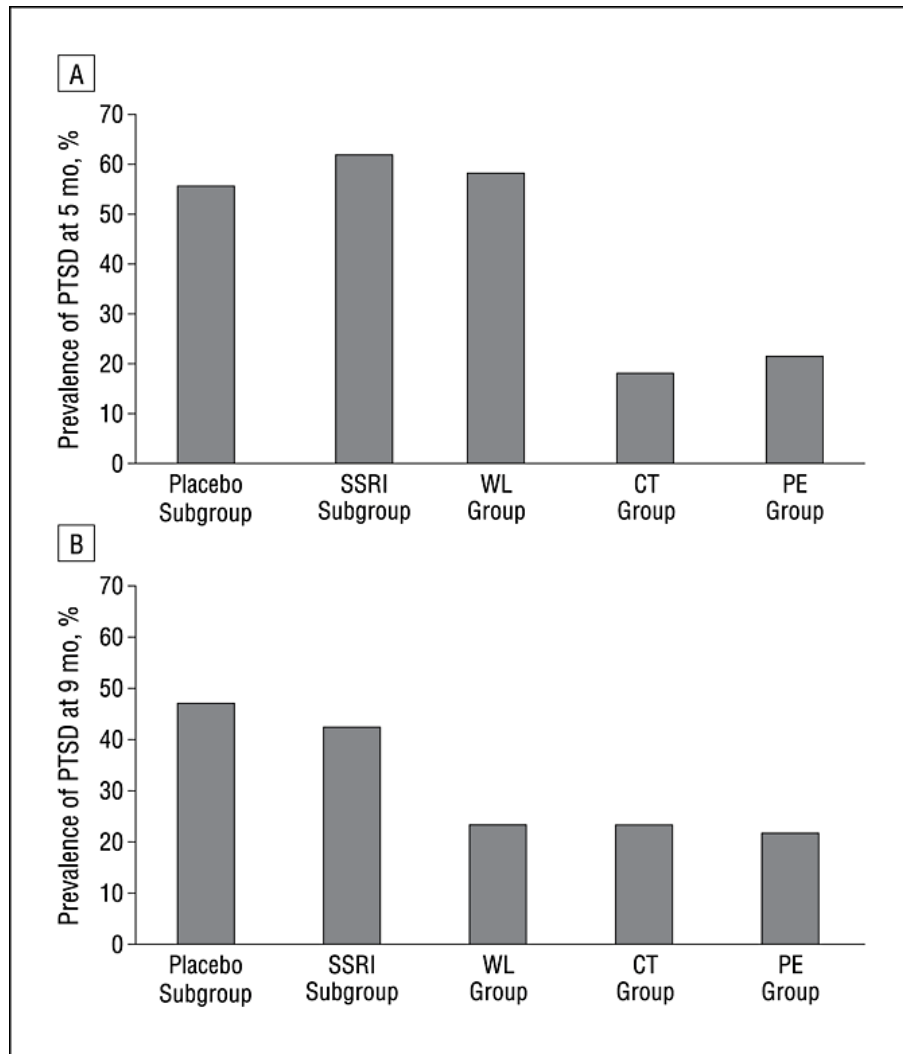
Arieh Y. Shalev, Sara Freedman, Rhonda Adesky, Yael Errera, Tamar Peleg, Yossi Israeli-Shalev and Members of the Center for Traumatic Stress, Department of Psychiatry, Hadassah University Hospital and Hebrew University Medical School, Jerusalem, Israel



Presented at ACNP, San Antonio, TX, 2007

Shalev, A et al: Prevention of Posttraumatic Stress Disorder by Early Treatment Results From the Jerusalem Trauma Outreach and Prevention Study

Arch Gen Psychiatry. Published online October 3, 2011



Prevalence of posttraumatic stress disorder (PTSD) at 5 and 9 months, by study group. CT indicates cognitive therapy; PE, prolonged exposure; SSRI, selective serotonin reuptake inhibitor; WL, waiting list (participants received delayed PE).

Psychological treatment of post-traumatic stress disorder (PTSD)

Bisson J and Andrew M: Cochrane Database Syst Rev. 2005 Apr 18;(2):CD003388

BACKGROUND: Psychological interventions are widely used in the treatment of post-traumatic stress disorder (PTSD). **OBJECTIVES:** To perform a systematic review of randomised controlled trials of all psychological treatments except eye movement desensitisation and reprocessing following the guidelines of the Cochrane Collaboration. **SEARCH STRATEGY:** Systematic searches of computerised databases, hand search of the Journal of Traumatic Stress, searches of reference lists, known websites and discussion fora, and personal communication with key workers. **SELECTION CRITERIA:** Types of studies - Any randomised controlled trial of a psychological treatment. Types of participants - Adults suffering from traumatic stress symptoms for three months or more. Types of interventions - Trauma-focused cognitive **behavioural therapy/exposure therapy (TFCBT)**; **stress management (SM)**; other therapies (supportive therapy, non-directive counselling, psychodynamic therapy and hypnotherapy); group cognitive behavioural therapy (group CBT). Types of outcomes - Severity of clinician rated traumatic stress symptoms. Secondary measures included self-reported traumatic stress symptoms, depressive symptoms, anxiety symptoms, adverse effects and dropouts. **DATA COLLECTION AND ANALYSIS:** Data was entered using the Review Management software. Quality assessments were performed. The data were analysed for summary effects using the RevMan 4.2 programme. **MAIN RESULTS:** Twenty-nine studies were included in the review. With regards to reduction of clinician assessed PTSD symptoms TFCBT did significantly better than waitlist/usual care (standardised mean difference (SMD) = -1.36; 95% CI, -1.88 to -0.84; 13 studies; n = 609). There was no significant difference between TFCBT and SM (SMD = -0.27; 95% CI, -0.71 to 0.16; 6 studies; n = 239). TFCBT did significantly better than other therapies (SMD = -0.81; 95% CI, -1.19 to -0.42; 3 studies; n = 120). Stress management did significantly better than waitlist/usual care (SMD = -1.14; 95% CI, -1.62 to -0.67; 3 studies; n = 86) and than other therapies (SMD = -1.22; 95% CI, -2.09 to -0.35; 1 study; n = 25). There was no significant difference between other therapies and waitlist/usual care control (SMD = -0.43; 95% CI, -0.90 to 0.04; 2 studies; n = 72). Group TFCBT was significantly better than waitlist/usual care (SMD = -0.72; 95% CI, -1.14 to -0.31). **AUTHORS' CONCLUSIONS:** There was [evidence that individual TFCBT, stress management and group TFCBT are effective in the treatment of PTSD.](#) Other non-trauma focused psychological treatments did not reduce PTSD symptoms as significantly. There was some evidence that individual TFCBT is superior to stress management in the treatment of PTSD at between 2 and 5 months following treatment, and also that TFCBT was also more effective than other therapies. [There was insufficient evidence to determine whether psychological treatment is harmful.](#) There was some evidence of greater drop-out in active treatment groups.

Nem kontrollált, és experimentális pszichofarmakológiai adatok a PTSD kezelésében



- Adatok, melyek kis placebo kontrollált vizsgálatokból származnak, és megerősítésre várnak
- Adatok, melyek nyílt, vagy farmakoepidemiológiai vizsgálatból származnak, és további rigorózus vizsgálatot igényelnek
- Ezen adatok további tudományos kutatás részét képezhetik, de nem alkalmasak klinikai alkalmazás támogatására**

Opioidok lehetséges szerepe PTSD prevenciójában ?

THE NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ORIGINAL ARTICLE

Morphine Use after Combat Injury in Iraq and Post-Traumatic Stress Disorder

Troy Lisa Holbrook, Ph.D., Michael R. Galarneau, M.S., Judy L. Dye, M.S., R.N., A.N.P., Kimberly Quinn, B.S.N., and Amber L. Dougherty, M.P.H.

In conclusion, our findings suggest that the use of morphine after serious injury may be a first-line defense against the development of PTSD. Furthermore, the effect of morphine ob-

Table 3. Unadjusted and Adjusted Odds Ratios for the Association between Morphine Use and the Risk of PTSD.*

Variable	PTSD (N= 243) <i>no. (%)</i>	No PTSD (N= 453) <i>no. (%)</i>	Unadjusted Odds Ratio (95% CI)	Odds Ratio Adjusted for ISS (95% CI)
Morphine use	147 (60)	346 (76)	0.47 (0.34–0.66)†	0.48 (0.34–0.68)†

* CI denotes confidence interval, and ISS Injury Severity Score.

† P<0.001.

A PTSD igazoltan hatékony, lehetséges és alkalmatlannak minősülő kezelési stratégiái

- Közvetlen a trauma stressz utáni beavatkozás stratégiái
 - Pszichológiai debriefing --
 - Benzodiazepinek (**szedatív paradigma**. Törekvés a lelki szenvedés csillapítására) - - -
 - Propranolol (**másodlagos prevenciós paradigma**) + (?)
- A már kialakult PTSD kezelése
 - SSRI-ok +++
 - MAO-gátlók ++
 - TCA-k +
 - Prasosin (adjuváns kezelésként) +
 - Kognitív-viselkedésterápia +++
 - Eye Movement Desensitization Reprocessing (EMDR) +++

További irodalom

- Bessel A. van der Kolk, Alexander McFarlane, Lars Weisaeth (eds.): Traumatic Stress. The Effects of Overwhelming Experience on Mind, Body and Society. The Guilford Press, New York, London, 1996.
- Friedman MJ, Charney DS, Deutch AY (eds.): Neurobiological and clinical consequences of stress. From normal adaptation to posttraumatic stress disorder. Lipincott_raven Publishers, Philadelphia, 1995.
- Heim C. Nemeroff CB.: Neurobiology of posttraumatic stress disorder. CNS Spectrums, 2009;14:1(Suppl.1): 13-24. *A CNS Spectrums ezen supplementuma még részletesen foglalkozik többek között a PTSD farmakoterápiájával, pszichoterápiájával*
- Herman, J. L. (1992a). Trauma and recovery. New York: Basic Books. (magyarul is megjelent)
- Martényi F:A poszttraumás stressz zavar (Posttraumatic Stress Disorder, PTSD) A társadalmi recepciótól a gyógyszeres kezeléséig. Orvosi Hetilap, 2004;145(46): 2315-2322.
- Martényi F:A poszt-traumás stressz zavar (PTSD): Tünetek, neurobiológia, gyógyszeres kezelés. Psychiatria Hungarica 2000;15(3):276-293.
- Martényi F: A poszttraumás stressz zavar kezelésének három paradigmája. Neuropsychopharm. Hung. 2005.VII/1; 11-21.
- Martényi F., Zámboi J, Hárđi L.: Stressz- és alkalmazkodási zavarok A pszichiátria kézikönyve, Medicina, 2009.
- Shatan, C. (1972). *Post-Vietnam syndrome*. New York Times, p.35, May 6.
- Yehuda R: Biology of posttraumatic stress disorder. J Clin Psychiatry, 2001;62(S17): 41-46.