

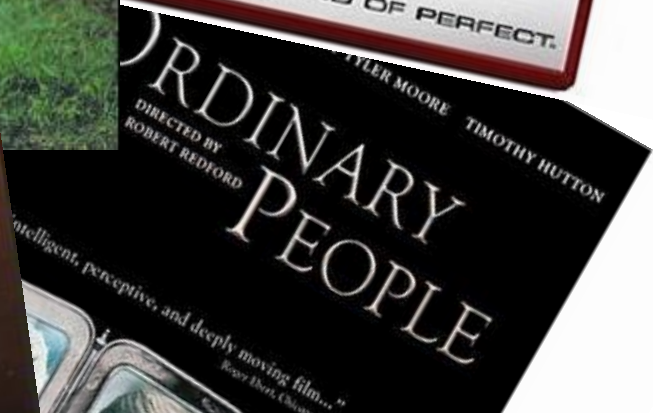
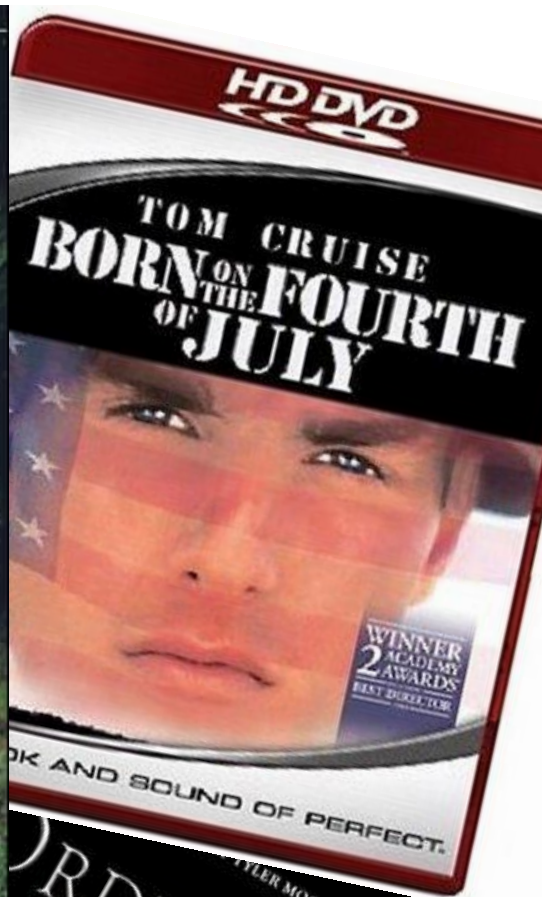
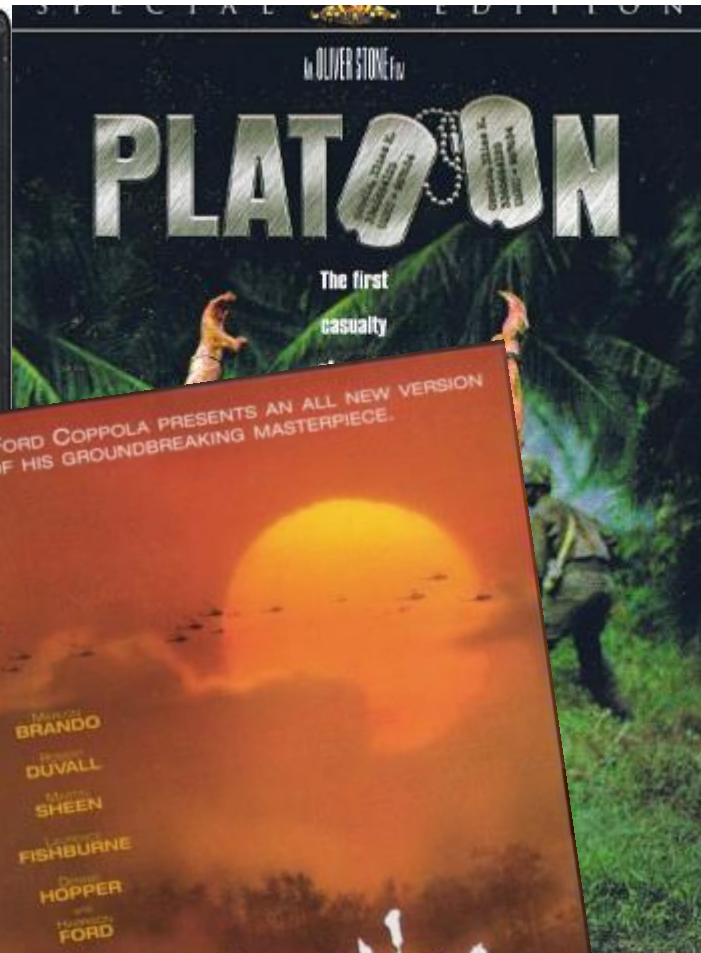
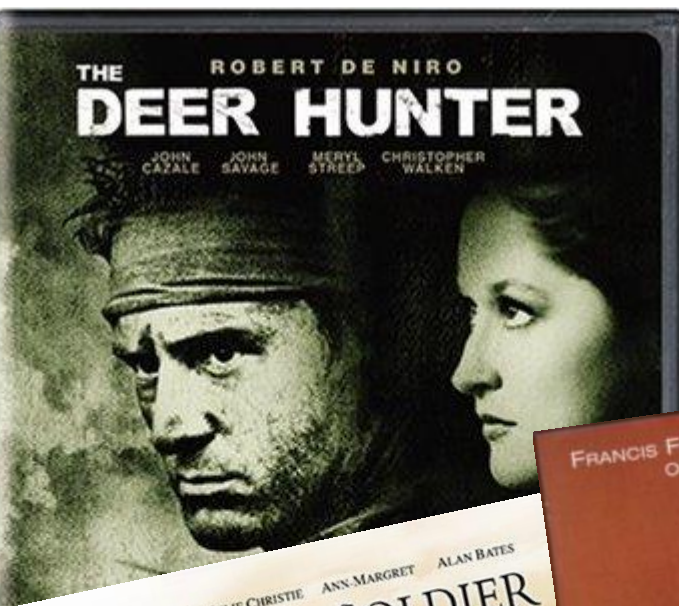
# **Stressz függő pszichiátriai zavarok**

**SOTE, Budapest, 2019**

**Dr. Martényi Ferenc  
Aptinyx Inc. Evanston, Illinois  
ferenc\_martenyi@yahoo.com**

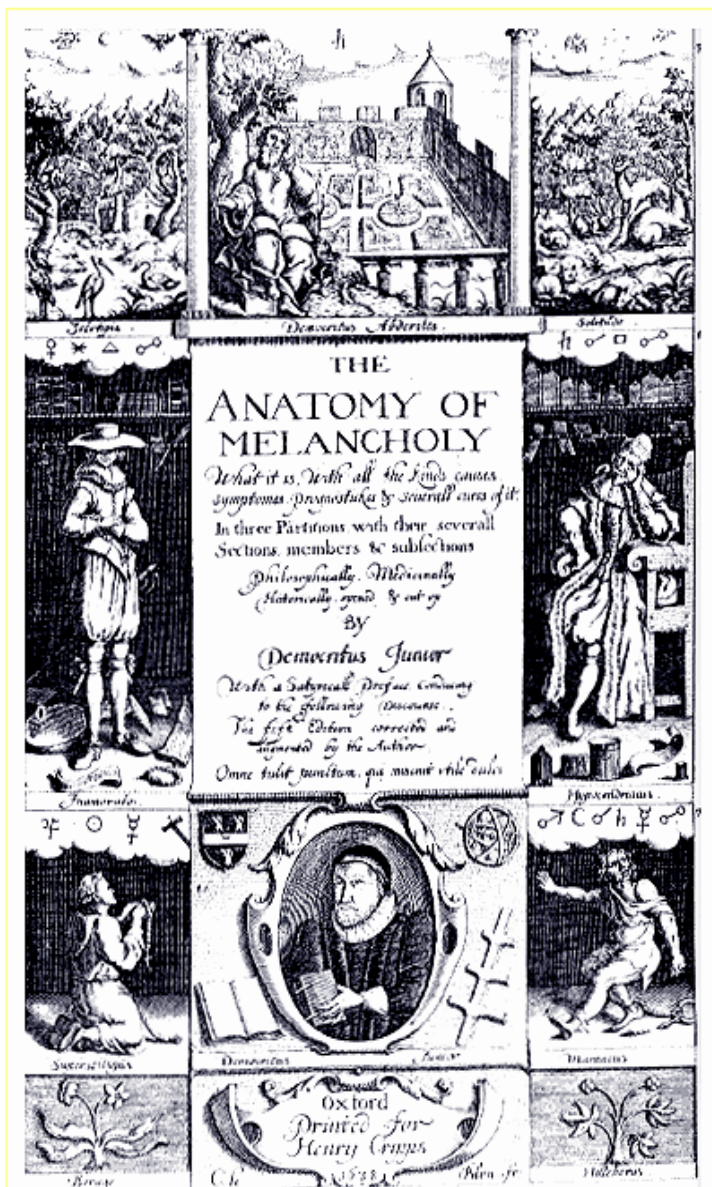
# Trauma, PTSD....

## Néhány klasszikus film



# Rettegés...ami behatol a lélekbe

## Robert Burton: The Anatomy of Melancholy



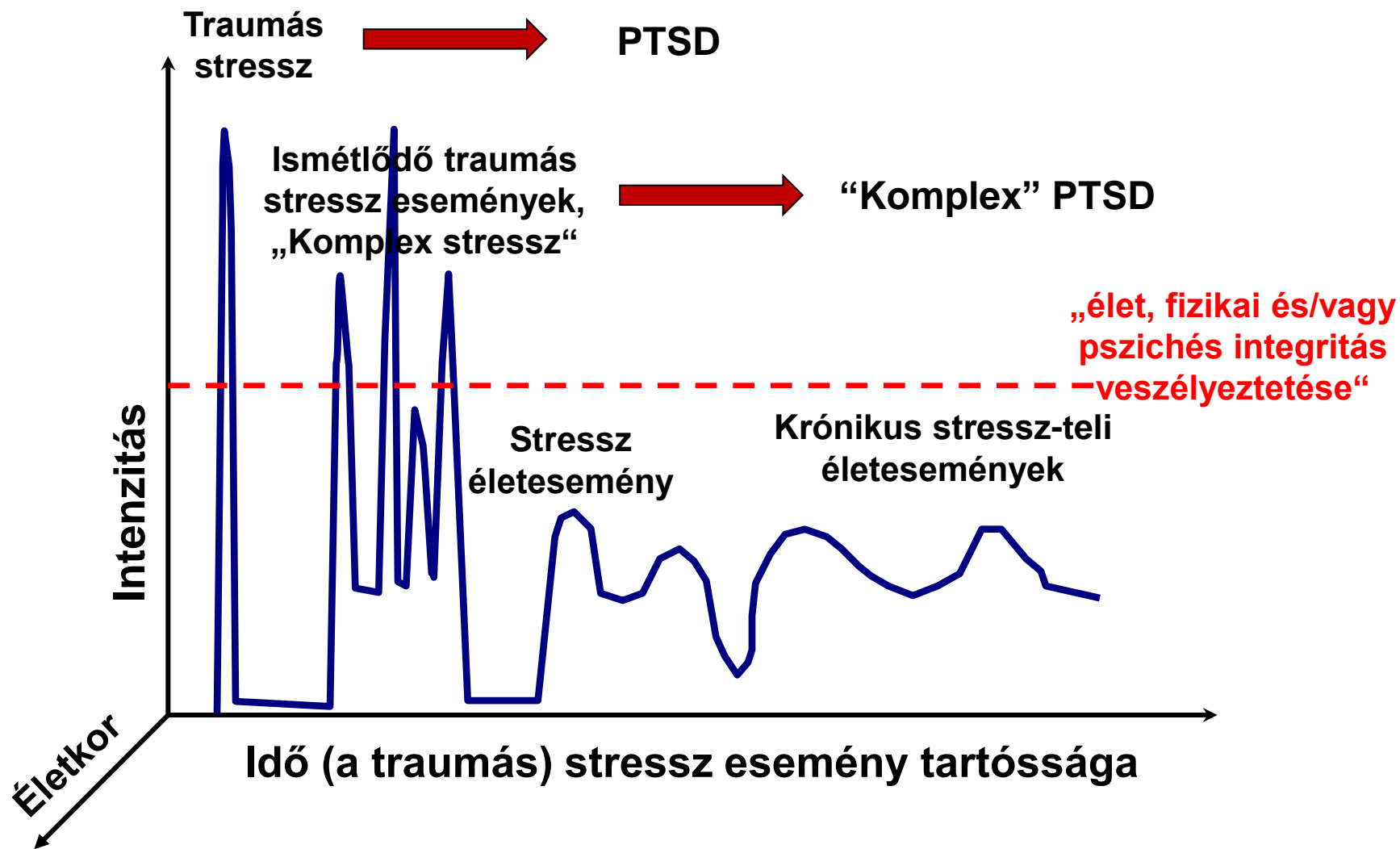
Az a rémület, mely valami rettegett durvaságtól való félelem, vagy más szörnyű látvány nyomán keletkezik. . . legpusztítóbb, leghevesebb. . .

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

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

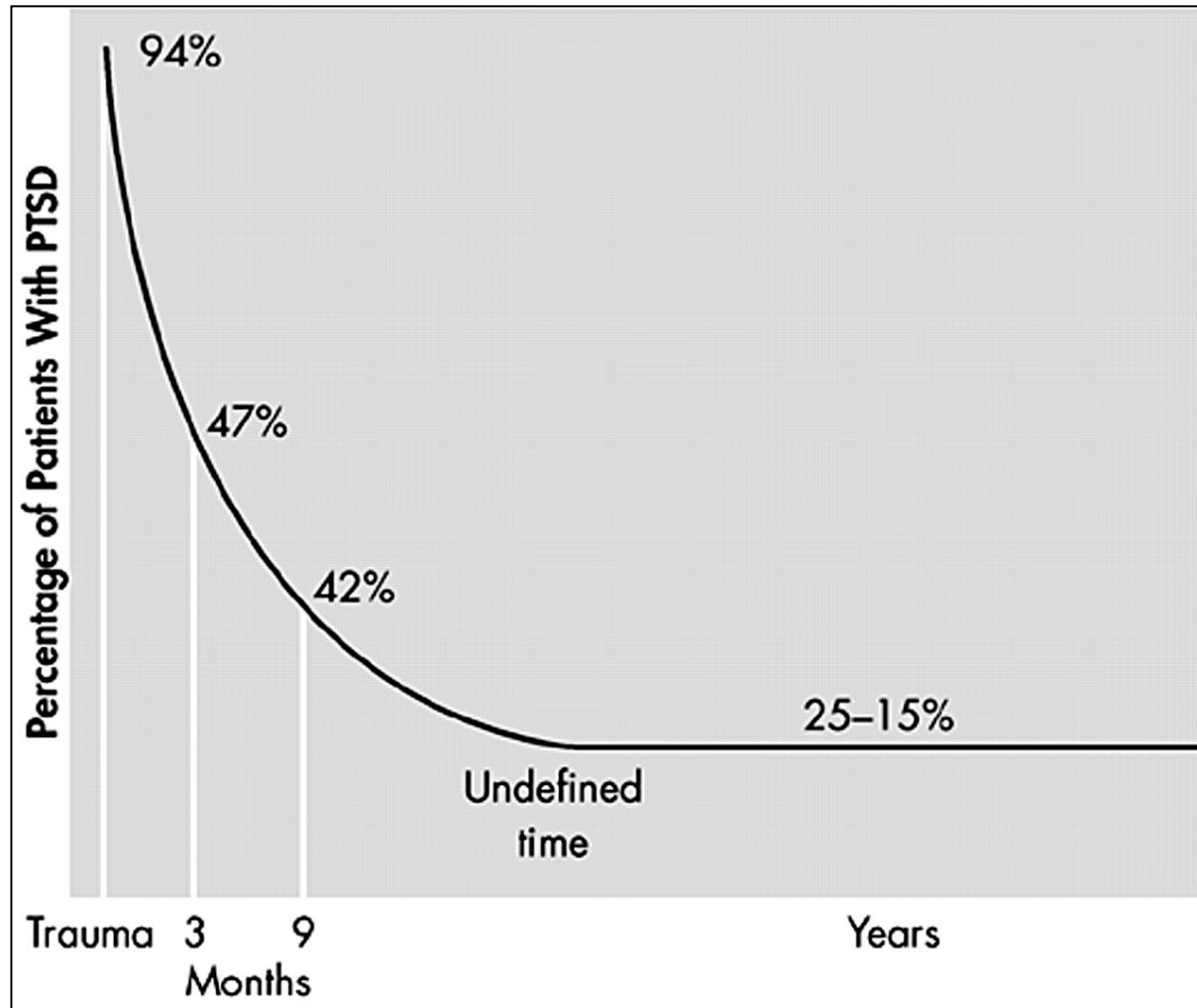
# Stressz-események (stresszorok)

## Intenzitás és időbeli zajlás



# A PTSD az idő függvényében

## PTSD időbeli alakulása nemi erőszak áldozatainál



# PTSD epidemiológiája a XXI. században

## PTSD prevalenciája szír menekültek között

Random módon válogatott kb 4000 megkérdezettből 1215 sziriai menekült (18–64 éves) vállalta a vizsgálatban való részvételt: szír menekültek akiknek a svéd állam tartózkodási engedélyt adott 2011 és 2013 között.

**Table 2** Prevalence of anxiety, depression, low SWB, PTSD or any in total and among subpopulations with 95% CIs\*

	Anxiety % (95% CI)	Depression % (95% CI)	Low SWB % (95% CI)	PTSD % (95% CI)	Any† % (95% CI)
Total (weighted)	31.8 (29.2 to 34.7)	40.2 (36.9 to 43.3)	37.7 (34.8 to 40.1)	29.9 (27.2 to 32.6)	55.0 (52.0 to 58.0)
Total (unweighted)	31.6 (29.1 to 34.3)	40.6 (37.8 to 43.2)	38.3 (35.6 to 41.2)	30.6 (28.0 to 33.4)	55.6 (52.7 to 58.5)
<b>Gender</b>					
Men	27.7 (24.2 to 31.1)	37.9 (34.1 to 41.7)	33.1 (31.4 to 38.9)	29.0 (25.5 to 32.9)	51.3 (47.1 to 55.0)
Women	38.8 (34.1 to 43.7)	44.1 (39.6 to 48.8)	42.2 (37.0 to 47.1)	31.3 (26.8 to 35.7)	61.3 (56.6 to 66.0)
<b>Age groups (years)</b>					
18–29	31.5 (25.9 to 37.4)	38.3 (32.6 to 44.4)	36.4 (30.6 to 42.7)	25.6 (20.2 to 30.9)	54.2 (48.0 to 60.1)
30–39	26.2 (21.8 to 30.8)	36.2 (31.4 to 41.2)	37.0 (32.2 to 41.9)	27.2 (22.6 to 31.9)	50.3 (45.0 to 55.5)
40–49	34.2 (28.1 to 40.1)	41.5 (36.0 to 47.0)	35.7 (30.0 to 41.7)	30.2 (24.9 to 35.9)	55.7 (50.1 to 61.6)
50–64	41.9 (35.4 to 48.8)	51.1 (44.5 to 63.8)	45.2 (38.1 to 51.9)	44.7 (37.8 to 51.3)	65.9 (59.5 to 72.6)
<b>Level of education</b>					
0–9 years	33.5 (29.2 to 38.0)	38.9 (34.5 to 43.5)	34.3 (29.5 to 38.8)	30.6 (26.5 to 35.3)	54.2 (49.2 to 59.1)
>9 years without a university degree	29.8 (24.0 to 36.2)	41.7 (35.2 to 47.5)	35.8 (29.3 to 42.3)	30.8 (24.8 to 36.8)	53.4 (47.5 to 60.6)
>12 years with a university degree	30.6 (26.3 to 35.1)	40.9 (36.4 to 45.9)	44.2 (39.3 to 48.9)	28.1 (24.1 to 32.5)	56.8 (52.1 to 61.5)
<b>Marital status</b>					
Married	30.9 (27.4 to 34.0)	37.9 (34.4 to 41.6)	35.9 (32.3 to 39.5)	27.3 (24.1 to 30.7)	52.9 (49.2 to 56.6)
Unmarried	30.9 (26.2 to 35.9)	41.6 (36.5 to 46.8)	39.0 (33.4 to 44.3)	31.3 (26.7 to 36.3)	55.9 (50.5 to 61.2)
Divorced/widow /widower	51.8 (38.0 to 66.1)	56.5 (41.9 to 69.5)	50.0 (36.1 to 62.3)	51.5 (37.9 to 65.1)	72.8 (60.9 to 84.8)

Tüneteket és általános közérzet becslésére használt skálák:

- Hopkins Symptom Checklist (HSCL-25),
- Harvard Trauma Questionnaire (HTQ)
- WHO-5 Well-being Index (WHO-5)

Anxiety: n=1185, depression: n=1203, low SWB: n=1180, PTSD: n=1153, any: n=1172.

\*All prevalence rates among subpopulations are weighted. 95% CIs are calculated based on robust standard errors.

†Anxiety, depression, low SWB or PTSD.

PTSD, post-traumatic stress disorder; SWB, subjective well-being.

Tinhög P et al: Prevalence of mental ill health, traumas and postmigration stress among refugees from Syria resettled in Sweden after 2011: a population-based survey. *BMJ Open* 2017;7:e018899

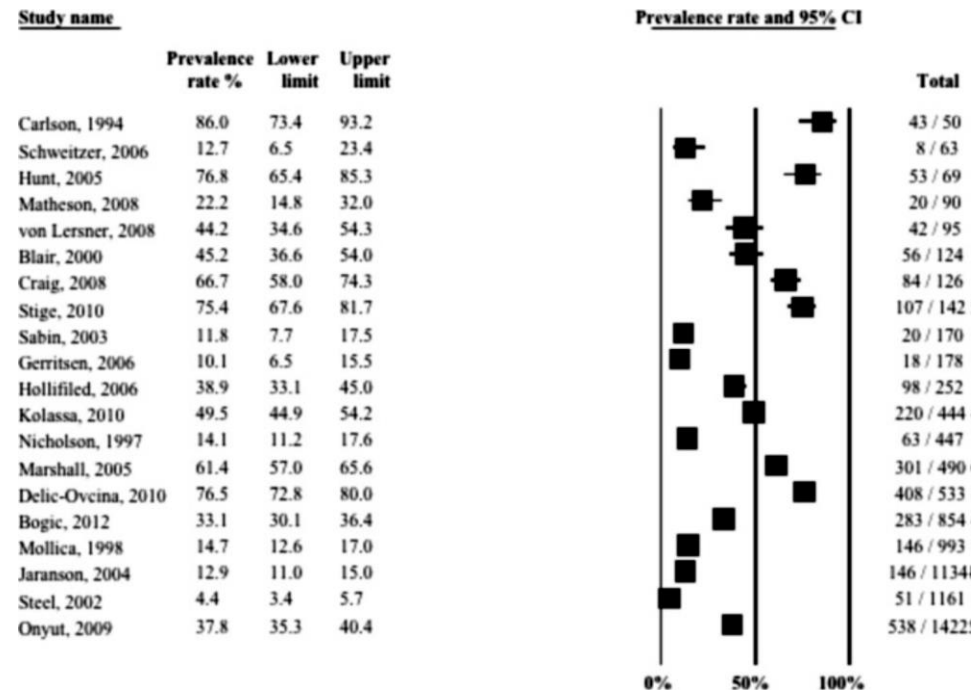
# PTSD epidemiológiája a XXI. században

## PTSD prevalenciája menekülttáborokban

### Prevalencia adatok sziriai menekültek között

PTSD point prevalenciája a Mini International Neuropsychiatric Interview (M.I.N.I.) alapján **27.2%** (95% CI [23.1%, 31.3%]) és **élettartamra vetített prevalencia 35.4%** (95% CI [30.99%,39.81%]) volt 452 felnőtt sziriai menekült vizsgálatára alapján a Central Bekaa menekült táborában\* PTSD point prevalenciája **33.5%** volt 352 sziriai menekült mintáján törökországi menekülttáborban DSM-IV-TR diagnózis alapján \*\*

### PTSD prevalenciája háborús menekültek között\*\*\*



PTSD prevalenciája különbözik régióként, és a módszertani eltérések miatt. Menekülttáborok helye szerint: Australia (4.4 -12.7 %), Canada (22.2 %), Mexico (11.8 %), Thailand (14.7 %), Uganda (37.8 to 49.5 %).

\* Kazour, F et al: Post-traumatic stress disorder in a sample of Syrian refugees in Lebanon. Comprehensive Psychiatry 2017;72: 41–47

\*\*Alpak G et al: Post-traumatic stress disorder among Syrian refugees in Turkey: A cross-sectional study International Journal of Psychiatry in Clinical Practice 2015; 19: 45–50.

\*\*\* Bogic M et al: Long-term mental health of war-refugees: a systematic literature review. BMC International Health and Human Rights (2015) 15:29

# **A (poszt)traumás stressz**

## **Klinikai meghatározás**



# A (traumás) stresszor

## Korábbi deiniciók...

- 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)

# DSM-5 Metastruktúrája

## A stressz-függő zavarok a DSM-5 rendszerben

- Neurodevelopmental Disorders
- Schizophrenia Spectrum & Other Psychotic Disorders
- Bipolar & Related Disorders
- Depressive disorders
- Anxiety Disorders
- Obsessive-Compulsive, Stereotypic & Related Disorders
- **Trauma- and Stressor-Related Disorders**
  - PTSD
  - Acute Stress Disorder
  - Adjustment Disorders
  - Reactive Attachment Disorder,
- Dissociative Disorders
- Somatic Symptom Disorders etc.

# DSM-5

## Változások a PTSD kritériumaiban

- **A2 kritérium** “a személyből kiváltott reakció fokozott félelemmel, eltehetlenedéssel [*helplessness*] vagy rémülettel járt” kikerült a DSM-5-ből
- A DSM-IV 3 tünetcsoportja (cluster) 4 tünetcsoportra lett szétosztva a DSM-5-ben (külön tünetcsoporttá vált a hangulati zavarok – numbing)
- 3 új tünet került be a DSM-5-be
- Tünetek megjelenését igyekeztek pontosabban megfogalmazni
- m definíció világossá teszi, hogy minden tünet a trauma után kezdődik, vagy rosszabbodást mutat
- Külön diagnosztikai kategória a “preschool” (6 éves vagy évnél fiatalabb gyerekek esetén )
- Új, disszociatív PTSD, mint altípus került definiálásra

# A poszttraumás stressz zavar (PTSD) diagnosztikai kritériumai a DSM-5 szerint

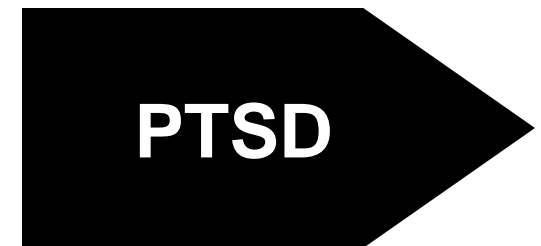
## A traumás stresszor

A. ) Valós vagy fenyegető halál, komoly sérülés vagy szexuális erőszak megtapasztalása az alábbiak közül egy vagy több módon:

- A traumatikus esemény(ek) közvetlen átélése ,
- Másokkal történő események látványa szemtanuként
- Közeli családtagot vagy közeli barátot ért traumatikus eseménnyel kapcsolatos hír (az esemény erőszakos vagy baleset volt)
- Traumatikus események averzív részleteinek (pl. Az első, helyszíntre érkező , emberi maradványokat összegyűjtő egység tagja, gyermekübántalmazás részleteinek ismételten kitett rendőrök) ismétlődő vagy extrém közvetlen megtapasztalása

# Trauma, akut stressz zavar és PTSD

## Időbeli lefolyás



**Időtartam**

2 nap - 4 hét

> 1 hónap

**Tünetek**

disszociatív tünetek  
élmények újra átélése  
elhárító tünetek  
Hangulati zavar  
hyperarousal

élmények újra átélése  
elhárító tünetek  
Hangulati zavar  
hyperarousal

# A poszttraumás stressz zavar (PTSD) diagnosztikai kritériumai a DSM-5 szerint.

## Intruzív / betolakodó tünetek

**B.** Az alábbi, traumás eseménnyel kapcsolatos betolakodó tünetek közül egy, vagy több megléte, mely a traumatikus események után kezdődik:

(1) visszatérő, akaratlan és betolakodó nyomasztó emékek

(2) visszatérő, nyomasztó álmok

(3) disszociatív reakciók (pl. Flashback) mely során a személy úgy érez, és úgy viselkedik mintha a traumatikus esemény(ek) megismétlőd(né)ne(k). Az ilyen reakciók kontinuum jellegűek, a legextrémebb megnyilvánulás a jelen körülményekkel kapcsolatos tudatosság elvesztése.

(4) Intenzív, hosszan fennálló pszichológiai szenvedés a traumatikus események egyes aspektusaira emlékeztető vagy azt szimbilizáló külső vagy belső kulcsingerekkel szembeni expozíció estén

(5) Kifejezett élettani reakció a traumatikus események egyes aspektusaira emlékeztető vagy azt szimbilizáló külső vagy belső kulcsingerekkel szembeni expozíció estén

# A poszttraumás stressz zavar (PTSD) diagnosztikai kritériumai a DSM-5 szerint

## Elhárító tünetek / Avoidance

- C.** A traumás esemény(ekkel) összefüggő ingerek tartós kerülése , mely a traumás esemény után kezdődött és alábbak egyike vagy mindkettő jellemző:
1. A traumás eseménnyel kapcsolatos vagy azzal összefüggő nyomasztó emlékek, gondolatok vagy érzések kerülése vagy kerülésre tett erőfeszítés
  2. A traumás eseménnyel kapcsolatos vagy azzal összefüggő nyomasztó emlékeket, gondolatokat vagy érzéseket keltő külső emlékeztetők kerülése (személyek, helyek, beszélgetések, cselekvések vagy helyzetek)

# A poszttraumás stressz zavar (PTSD) diagnosztikai kritériumai a DSM-5 szerint

## Hangulati zavarok / numbing

**D.** A traumás eményekkel kapcsolatos kogníciók és hangulat negatív irányú változása, mely a traumás esemény(ek) után kezdött, vagy rosszabbodot, és amelyre az alábbiak közül 2 vagy több utal:

1. A traumás esemény fontos aspektusaira való visszaemlékezés képtelensége (tipikusan disszociatív amnezia és nem fejsérülés vagy drogok következménye) (C3 a DSM-IV-ben )
2. Önmagával, másokkal vagy a világgal kapcsolatos tartósan fennálló, túlzott negatív hiedelmek vagy elvárások (pl. rossz vagyok, senkiben sem lehet megbizni, a világ nagyon veszélyes, az idegrendszerem tartósn károsodott) (C7 a DSM-IV-ben )
3. Tartósan fennálló, torz kogníciók a traumás esemény(ek) okaival vagy következményeivel kapcsolatban, melynek következtében a személy magát vagy másokat hibáztat. (új)



# A poszttraumás stressz zavar (PTSD) diagnosztikai kritériumai a DSM-5 szerint

## Hangulati zavarok / numbing (folyt.)

4. Tartósan fennálló negatív emocionális állapot (pl. félelem, rettegés, bűntudat, szégyen) (új)
5. Jelentősen csökkent érdeklődés fontosabb tevékenységek iránt vagy azokban való jelentősen csökkent részvétel. (C4 a DSM-IV-ben)
6. Másoktól való elidegenedés vagy közönyösség érzése (C5 a DSM-IV-ben)
7. Tartósan fennálló képtelenség pozitív érzelmek megélésére (pl. Boldogság, elégedettség vagy szeretet átélésének képtelensége) (C6 a DSM-IV-ben)

# A poszttraumás stressz zavar (PTSD) diagnosztikai kritériumai a DSM-5 szerint

## Hyperarzusal

**E.** A traumás eményekkel kapcsolatos éberség és reaktivitás kifejezett megváltozása, mely a traumatikus eseményt követően kezdődött vagy rosszabbodott (2/6 tünet szükséges)

1. irritábilis viselkedés vagy dühkitörések (csekély provokáció hatására vagy minden kiváltó ok nélkül) mely tipikusan emberek vagy tárgyak ellen irányuló verbális vagy fizikai agresszió formájában nyilvánul meg  
( D2 revíziója a in DSM-IV-ből)

2. Féktelen vagy öndestruktív viselkedés (új)

3. Hypervigilanciás (D4 a DSM-IV-ben)

4. Túlzott megriadási reakció (Exaggerated startle response , D5 a DSM-IV-ben)

5. Koncentrációs nehézségek (D3 a DSM-IV-ben)

6. Alvászavar (D1 a DSM-IV-ben)

# A poszttraumás stressz zavar (PTSD) diagnosztikai kritériumai a DSM-5 szerint

## PTSD Disszociatív tünetekkel

Teljesülnek a PTSD kritériumai és emellett a stresszor hatására a személy az alábbi tartósan fennálló vagy visszatérő tünetek bármelyikét tapasztalja:

1.) **Deperszonalizáció:** a saját testtől vagy saját mentális folyamatoktól való elidegenedés tartósan fennálló vagy visszatérő érzése, mintha ezeket kívülállóként figyelné (pl. Úgy érzi, mintha álmodna; önmaával, a testével vagy az idő meglassult folyásával kapcsolatos irrealisztikus érzés)

2.) **Derealizáció:** a környezet irrealisztikusságának tartósan fennálló vagy visszatérő élménye (pl. A körülötte lévő világot a személy valóságoszerűtlenségnek, távolinak, vagy torzultnak éli meg)

# A poszttraumás stressz zavar (PTSD) diagnosztikai kritériumai a DSM-5 szerint

## Időbeli szempontok és társas viszonyok

**F. A zavar** ( B, C, D és E kritériumok) több, mint egy hónapig fennállnak

**G.** A zavar klinikailag jelentős szenvedést, és a társas, munkahelyi vagy egyéb fontos területek üködésének károsodását okozza.

**H.** A zavar nem tulajdonítható valamely szer (pl. gyógyszer, alkohol) vagy más egészségi állapot élettani hatásának

# DSM-5: Akut Stressz Zavar

## Diagnosztikai kritériumok

A. PTSD **A** kritérium

B. Nem szükséges tüneteket kimutatni minden tünetcsoportban (e.g., dissociative, etc.)

C. Kilenc (vagy több) tünet mely a traumatikus eseményt követően kezdődött vagy rosszabbodott

- Intruzív tünetek (4)
- Negatív hangulat (1)
- Disszociatív tünetek (2)
- Elhárító tünetek (2)
- Hyperarousal (5)

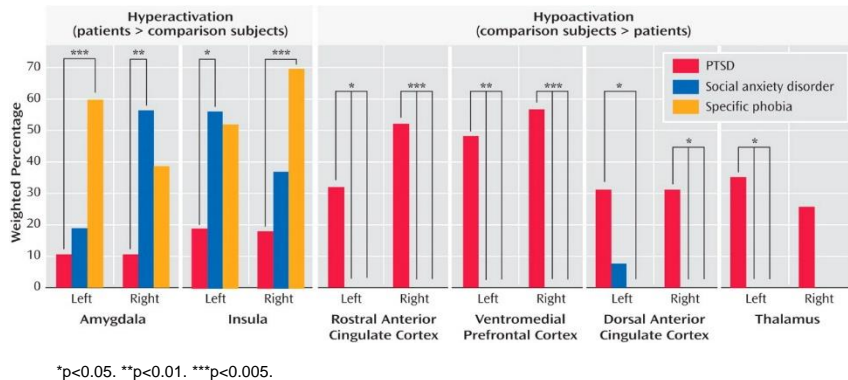
A zavar legalább 2 nappal vagy maximum 4 héttel a traumás esemény után tapasztalható

**Miért különálló betegségrcsoprt a PTSD  
más szorongásos zavarokhoz képest  
Nurobiológai megfontolások**

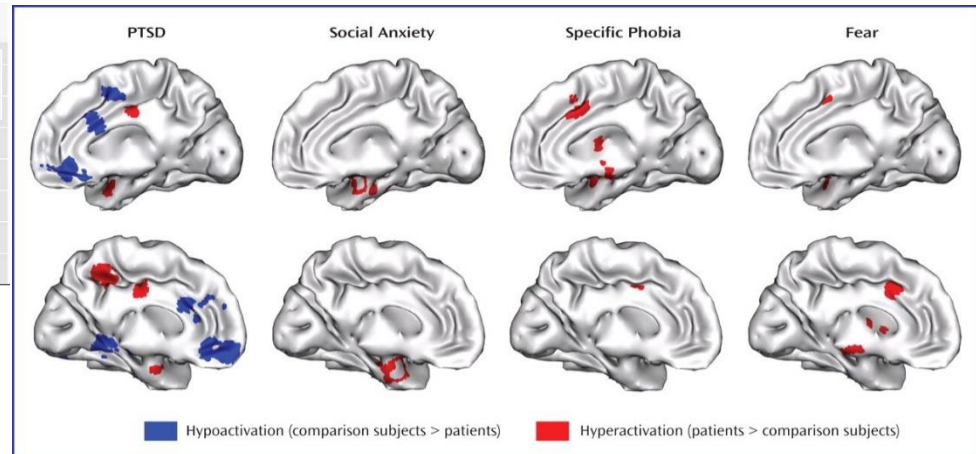
# PSTD és szorongásos zavarok eltérése

## fMRI és PET vizsgálatok meta-analizise PTSD-ben, szorongásos zavarokban és félelmi kondicionálásban egészségeseknél

### Region-of-Interest-Based Comparisons Between Anxiety Disorders



### Clusters of Hyperactivation or Hypoactivation in PTSD, Social Anxiety Disorder, and Specific Phobia, and in Healthy Subjects Undergoing Fear Conditioning



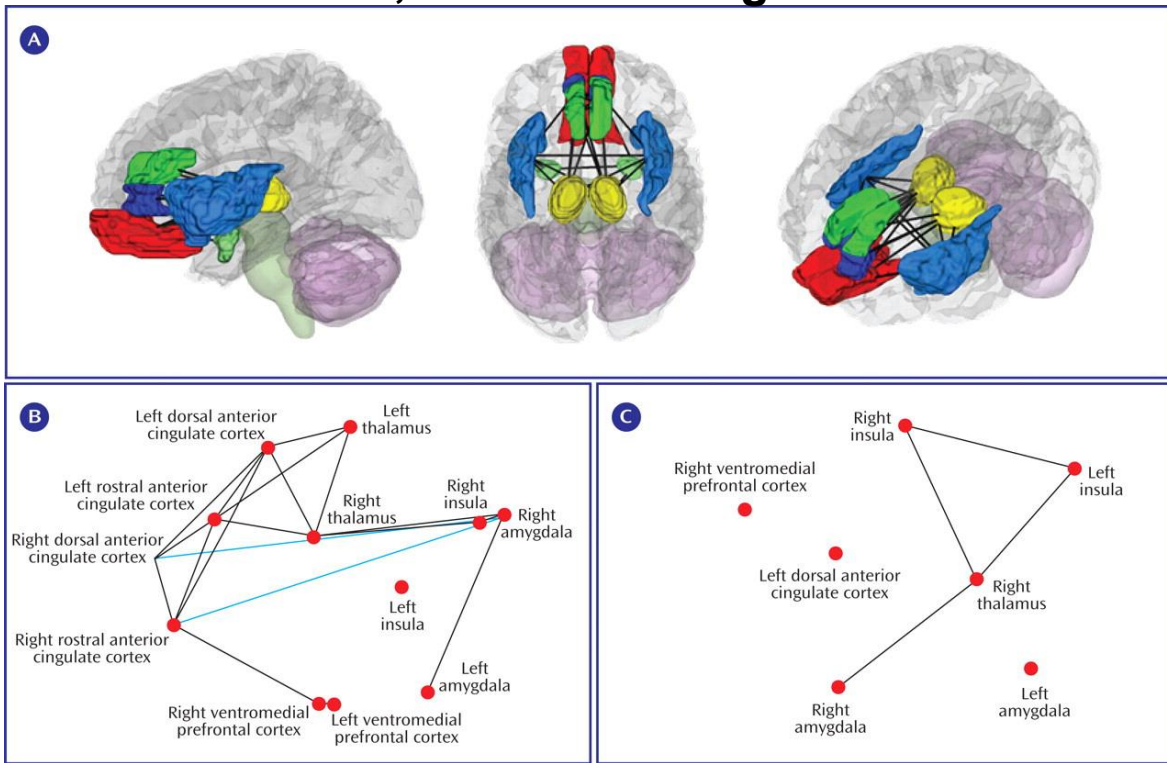
- Patients diagnosed with the 3 disorders consistently showed greater activity than matched comparison subjects in the amygdala and insula, structures linked to negative emotional responses. A similar pattern was observed during fear conditioning in healthy subjects.
- Hyperactivation in the amygdala and insula were, more frequently observed in social anxiety disorder and specific phobia than in PTSD.
- Patients with PTSD showed hypoactivation in the dorsal and rostral anterior cingulate cortices and the ventromedial prefrontal cortex—structures linked to the experience and regulation of emotion
- Mechanism for the emotional dysregulation symptoms in PTSD extend beyond an exaggerated fear response..

**PTSD neurobiológiailag külön kategóriát képez, az emocionális szabályozás zavara túlmutat a fokozott félelmi válasz-reakción, mely általában jellemző szorongásos zavarokra.**

# PTSD vs szorongásos zavarok

## Agyi régiók eltérő együttes aktiválódása

Ko-aktivációs korreláció (Kendall's  $\tau$ ) frontális, thalamikus, és limbikus régiók között











A különböző agyi régiók együttes aktivációja / deaktivációja eltérő mintát mutat PTSD-ben és szorongásos zavarok esetén.

- A) Three-dimensional rendering of the regions of interest and lines indicating significant coactivation correlations across the entire meta-analysis data set.
- B) Patterns of coactivation correlations in either the **positive (black lines)** or **inverse (blue lines)** direction for the PTSD comparisons.
- C) The same as for B, but for the combination of the social anxiety disorder and specific phobia data sets. For B and C, regions of interest are plotted along dimensions of the first two principal components on the x and y axes, respectively (axes not shown). Coactivation lines represent  $p < 0.05$ , uncorrected.



# A PTSD és a „normál” stressz válasz

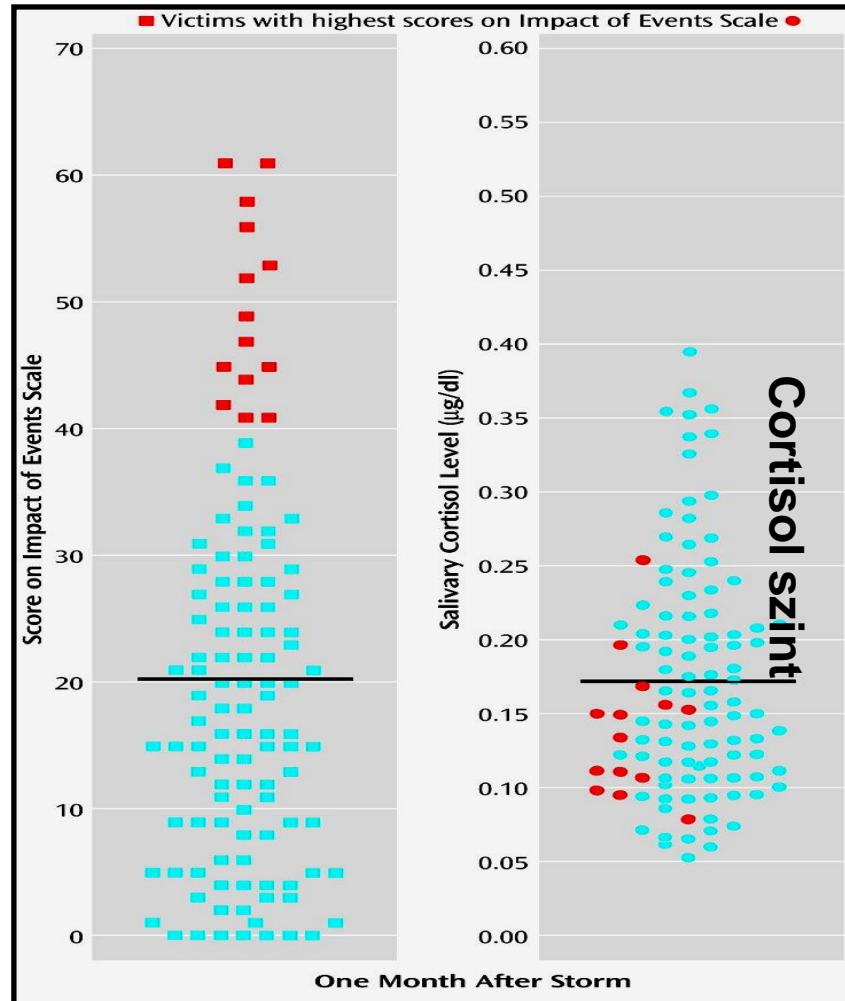
## A HPA tengely szabályozás eltérései

	<b>PTSD</b>	<b>Normál stressz válasz</b>
<b>Cortisol</b>		
<b>Glucocorticoid receptorok</b>		
<b>DST szupresszió</b>		
<b>Negatív feedback gátlás</b>		

# Kortizol szabályozás zavara és PTSD

## Alacsony kortizol szint traumatizáló esemény (tornádó) áldozatainál

A stressz súlyossága (IES)



**Mi a magyarázata az eltérő reakcióknak a  
traumás stressz-re ?**  
**PTSD kialakulását facilitáló tényezők**

# A (traumás)stresszre kialakuló válasz

## Az intenzitását befolyásoló faktorok

- **A személy neme**
- Csecsemőkori elfogadás, környezeti melegség
- Neuriticizmus
- Rugamlasság (resilience), alkalmazkodási képesség
- Beállítódás, hit, elkötelezettség
- Neurobiológiai tényezők (HPA tengely, glucorticoid receptorok, stb.)

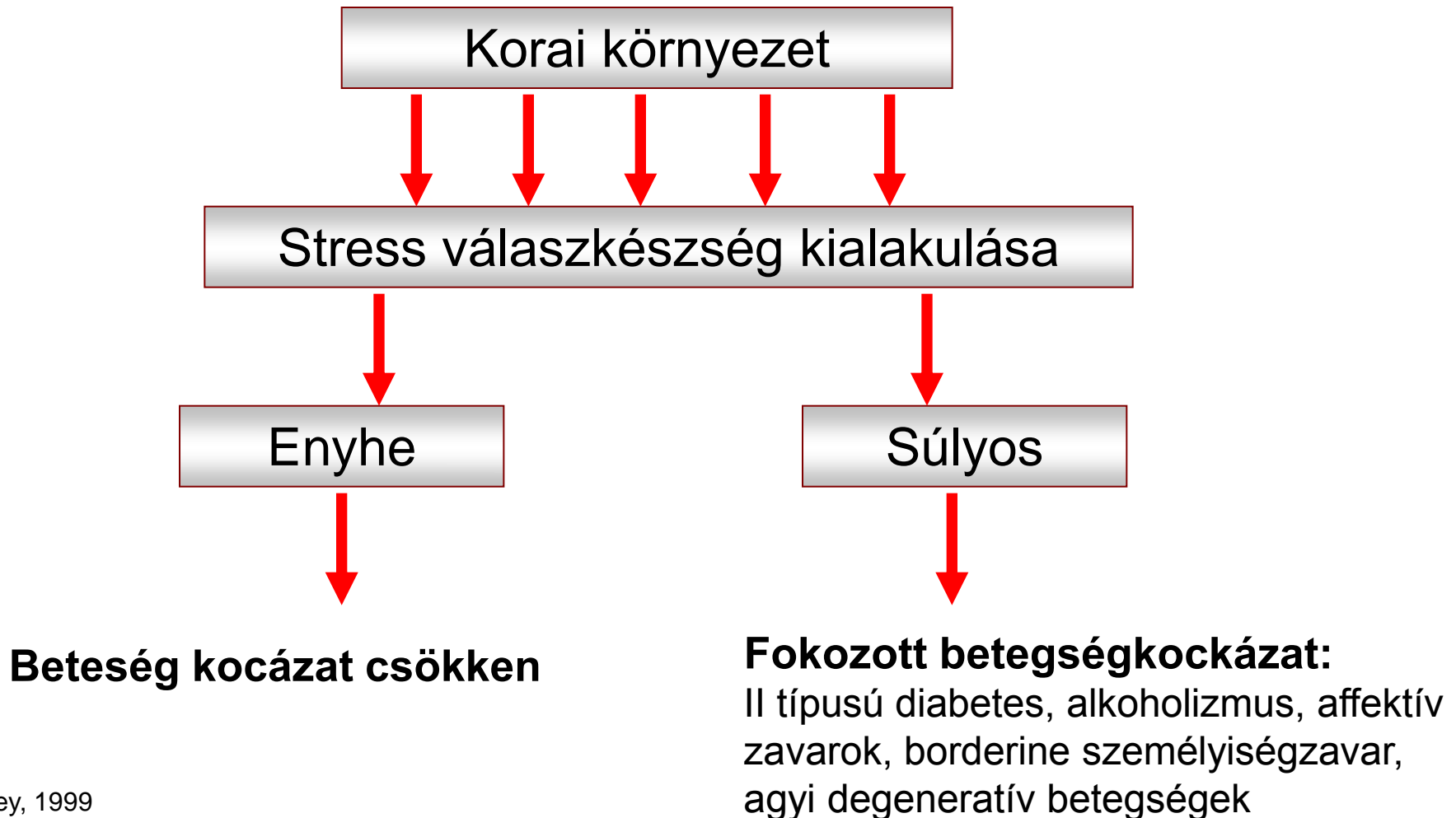
# A (traumás)stresszre kialakuló válasz

## Az intenzitását befolyásoló faktorok

- A személy neme
- **Csecsemőkori elfogadás, környezeti melegség**
- Neuriticizmus
- Rugamlasság (resilience), alkalmazkodási képesség
- Beállítódás, hit, elkötelezettség
- Neurobiológiai tényezők (HPA tengely, glucocorticoid receptorok, stb.)

# Plaszticitás és stressz válaszkészség

## Korai hatások modellezése



# Környezeti hatás és génexpresszió

## Anyai viselkedés hatása



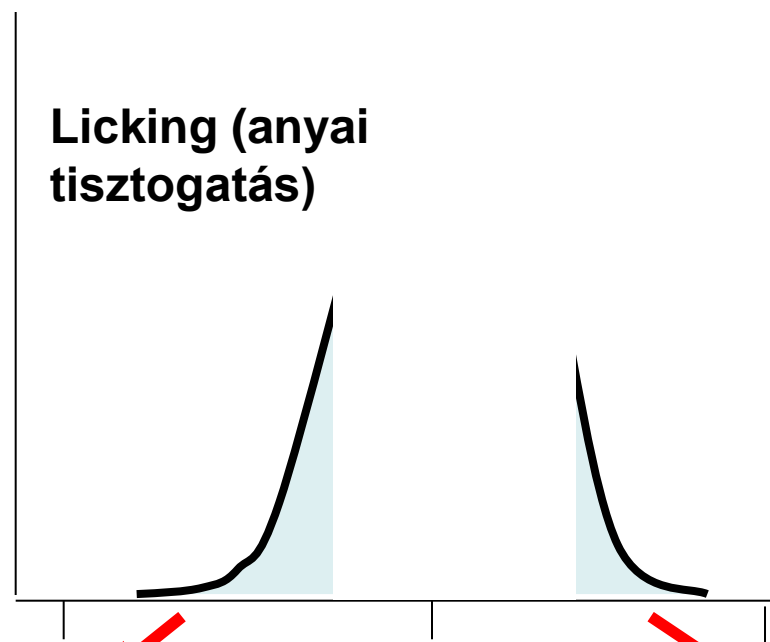
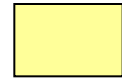
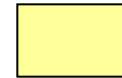
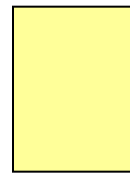
Licking (anyai tisztogatás)

Alacsony

Magas

CRF

ACTH Szuppresszió



# Környezeti hatás és génexpresszió

## Korai hatások

Az alacsony szintű anyai gondoskodás (licking) következményei

(↑CRH, ↑félelem, ↓újdonságkeresés, ↓ GR, ↓hippocampus)

Intenzív anyai gondoskodás

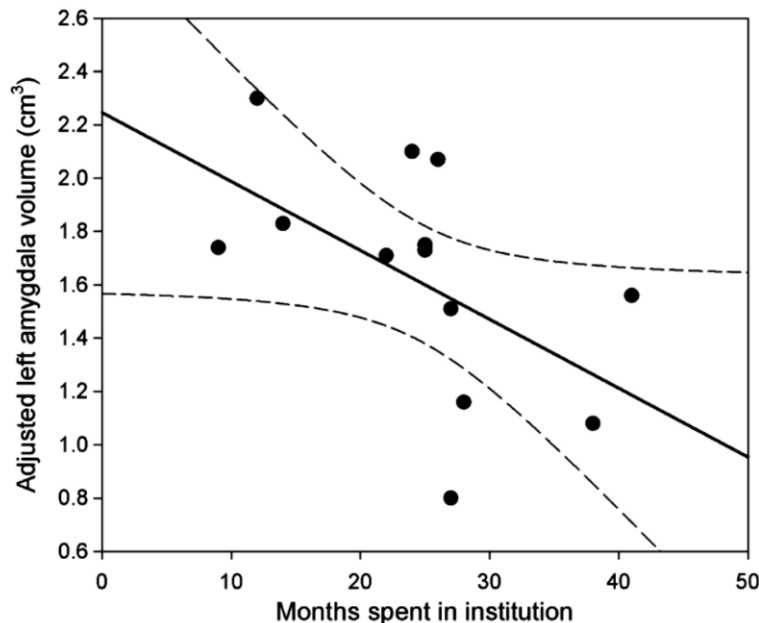
↓CRH, ↓félelem, ↑újdonságkeresés, ↑ GR, ↑hippo-campus) mintázata azonos az anyáknál és utódoknál.



# Korai gyermekkori depriváció

## Agyi struktúrális következmények

- Rimániai, adoptált adolescens csoport (N = 14) akik korai életkorban lettek intézetben (árvaházban) elhelyezve
- Kontrol csoport, akik nem voltak intézetben gyermekkorban (N = 11).



	Controls	Romanian adoptees	Statistical significance
N	11	14	-
Age in years	16.0 (.85)	16.2 (.72)	NS
Gender (#male)	6	6	NS
Handedness (#right)	8	11	NS
Verbal IQ	107 (16)	93 (18)	$t_{23} = 2.10$ , $p = .048$
Performance IQ	101 (15)	78 (17)	$t_{23} = 3.54$ , $p = .002$
Full-scale IQ	105 (15)	83 (14)	$t_{23} = 3.81$ , $p = .001$
Time spent in institutions (months)	N/A	24.7 (8.8)	-

Deprivált (adoptált) csoportnál a nem-adoptáltakhoz képest:

- Csökkent szürke-és fehérállomány volumen
- Relative nagyobb amygdala tömeg
- **Bal amygdala** szignifikáns negatív korrelációt mutatott a depriváció hosszával (ez az agyi struktúra érzékeny szociális deprivációra)

# A (traumás)stresszre kialakuló válasz

## Az intenzitását befolyásoló faktorok

- A személy neme
- Csecsemőkori elfogadás, környezeti melegség
- Neuriticizmus
- Rugamlasság (resilience), alkalmazkodási képesség
- **Beállítódás, hit, elkötelezettség**
- Neurobiológiai tényezők (HPA tengely, glucocorticoid receptorok, stb.)

# A (traumás)stresszre kialakuló válasz

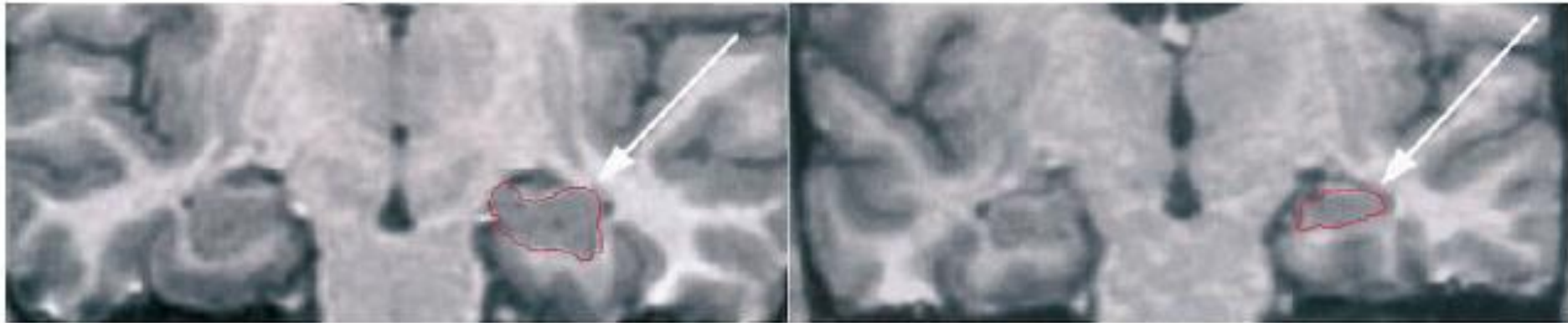
## Az intenzitását befolyásoló faktorok

- A személy neme
- Csecsemőkori elfogadás, környezeti melegség
- Neuriticizmus
- Rugamlasság (resilience), alkalmazkodási képesség
- Beállítódás, hit, elkötelezettség
- **Neurobiológiai tényezők (HPA tengely, glucocorticoid receptorok, glutamat rendszer stb.)**

# Hippocampus térfogatcsökkenés

Ok, vagy okozat ?

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

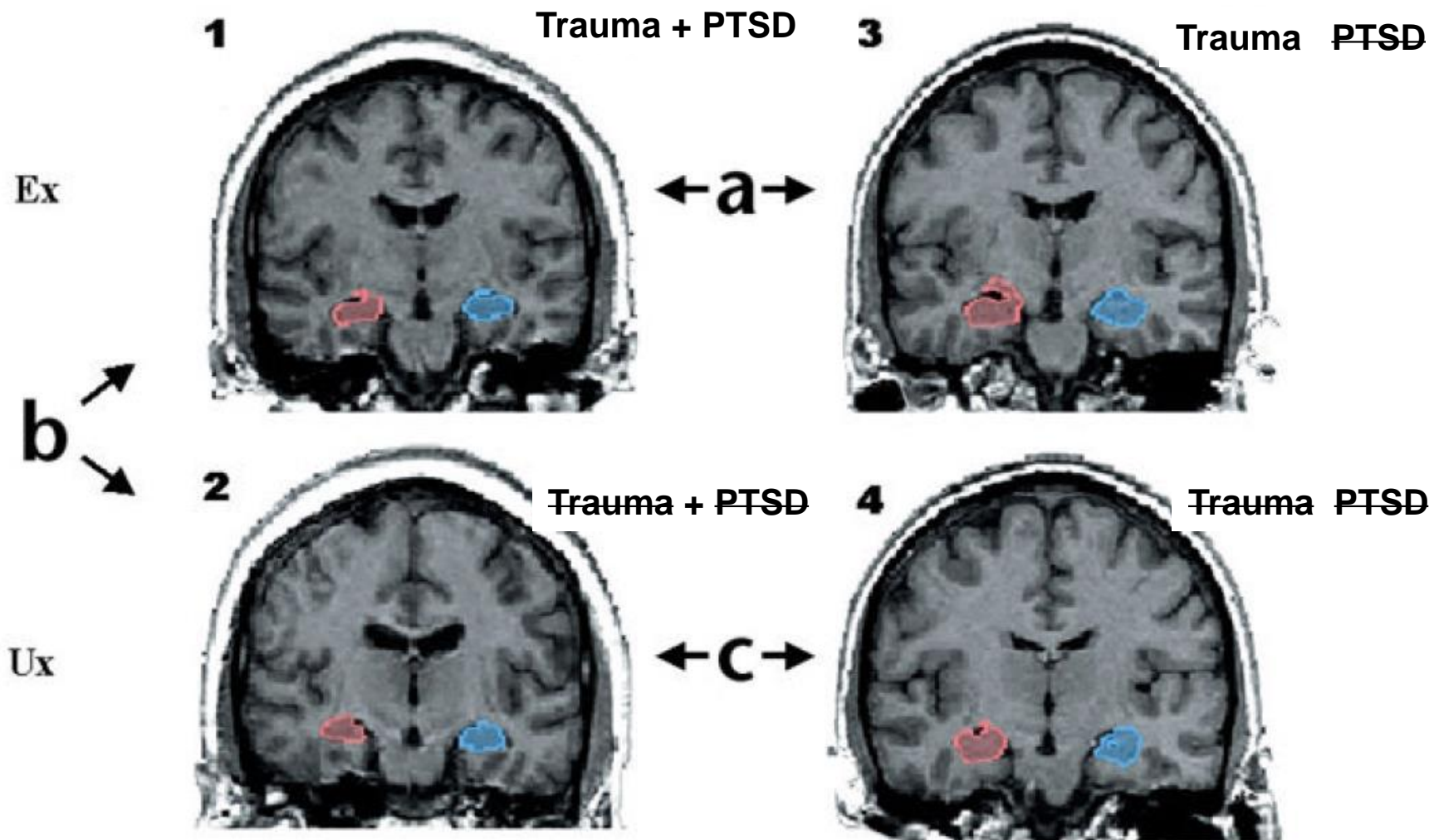


healthy control

PTSD

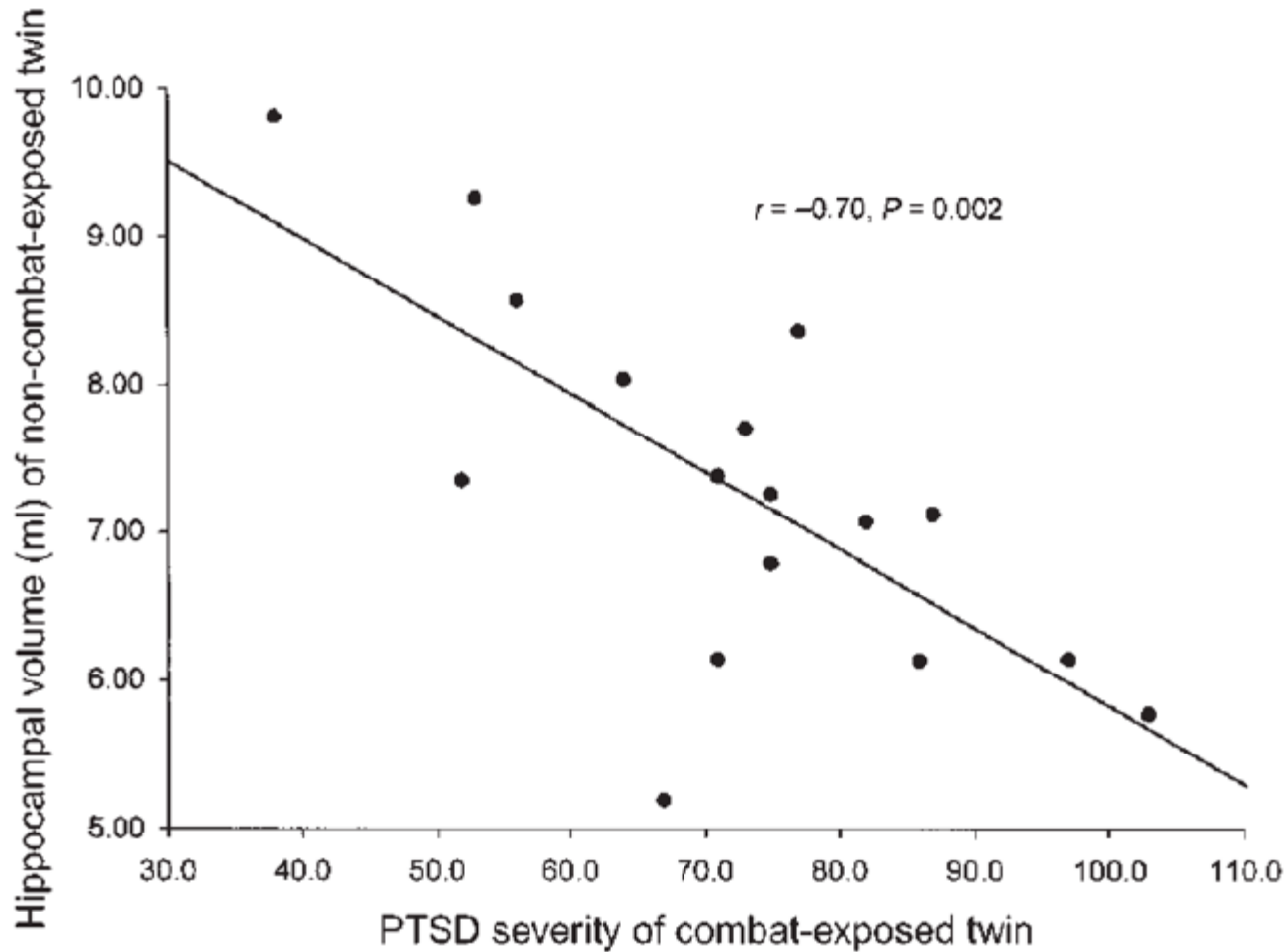
# Hippocampus térfogatcsökkenés

## Ok, vagy okozat ?



# Hippocampus térfogatcsökkenés

## Ok, vagy okozat ?

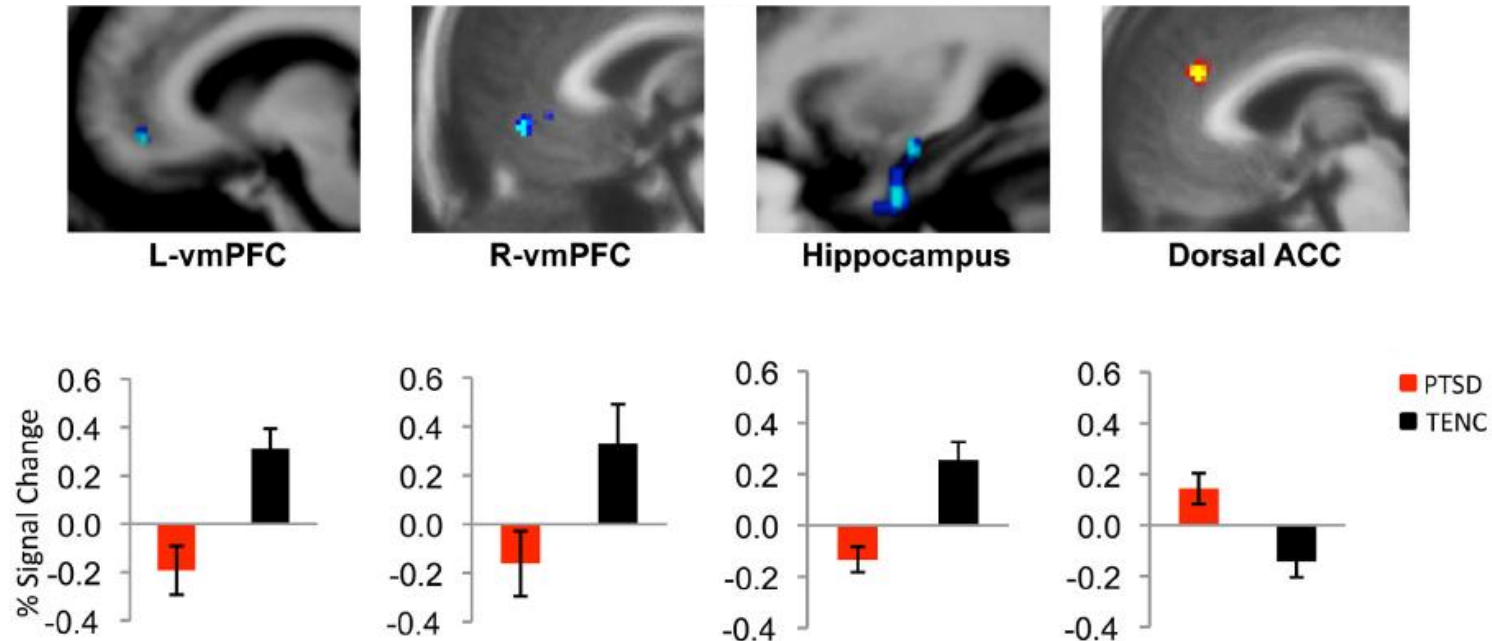


**PTSD: kognitív modell**  
**Tanulás és felejtés dinamikája**

# Emlék kioltás (extinction recall)

## Aktív folyamat, nem spontán felejtés

fMRI stimulus kioltás paradigmában: PTSD vs Traumát átélt normál kontroll személyek  
Stimulus ami kioltódott > Stimulus kioltás nélkül



A (korai) emlék kioltás során PTSD-ben normál személyekhez képest talált eltérések

- kétoldali ventromediális prefrontalis cortex, hippocampus **aktivitás csökkenés**,
- dorsalis anterior cingulate cortex **aktivitás emelkedés**

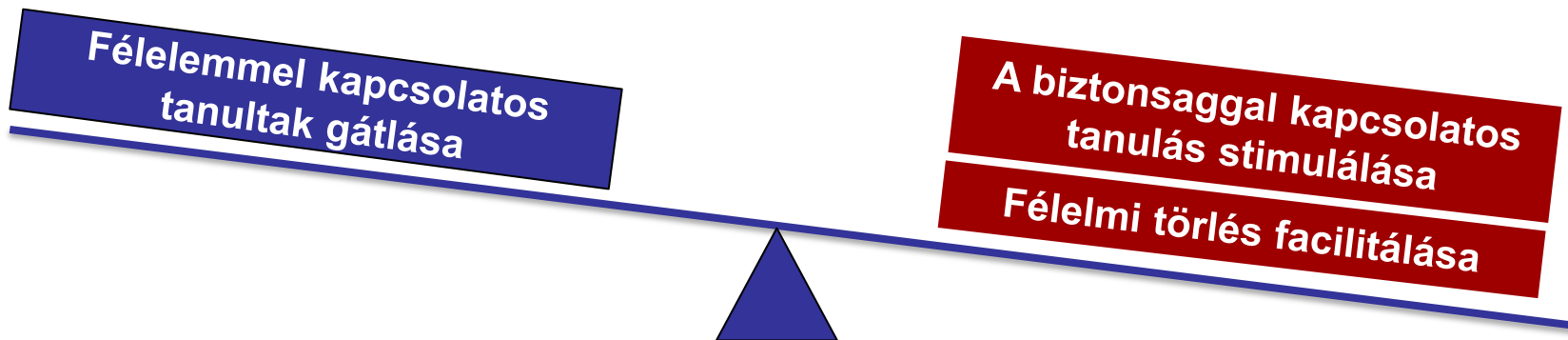
(Milad, et al. 2008)



# PTSD mint kognitív zavar

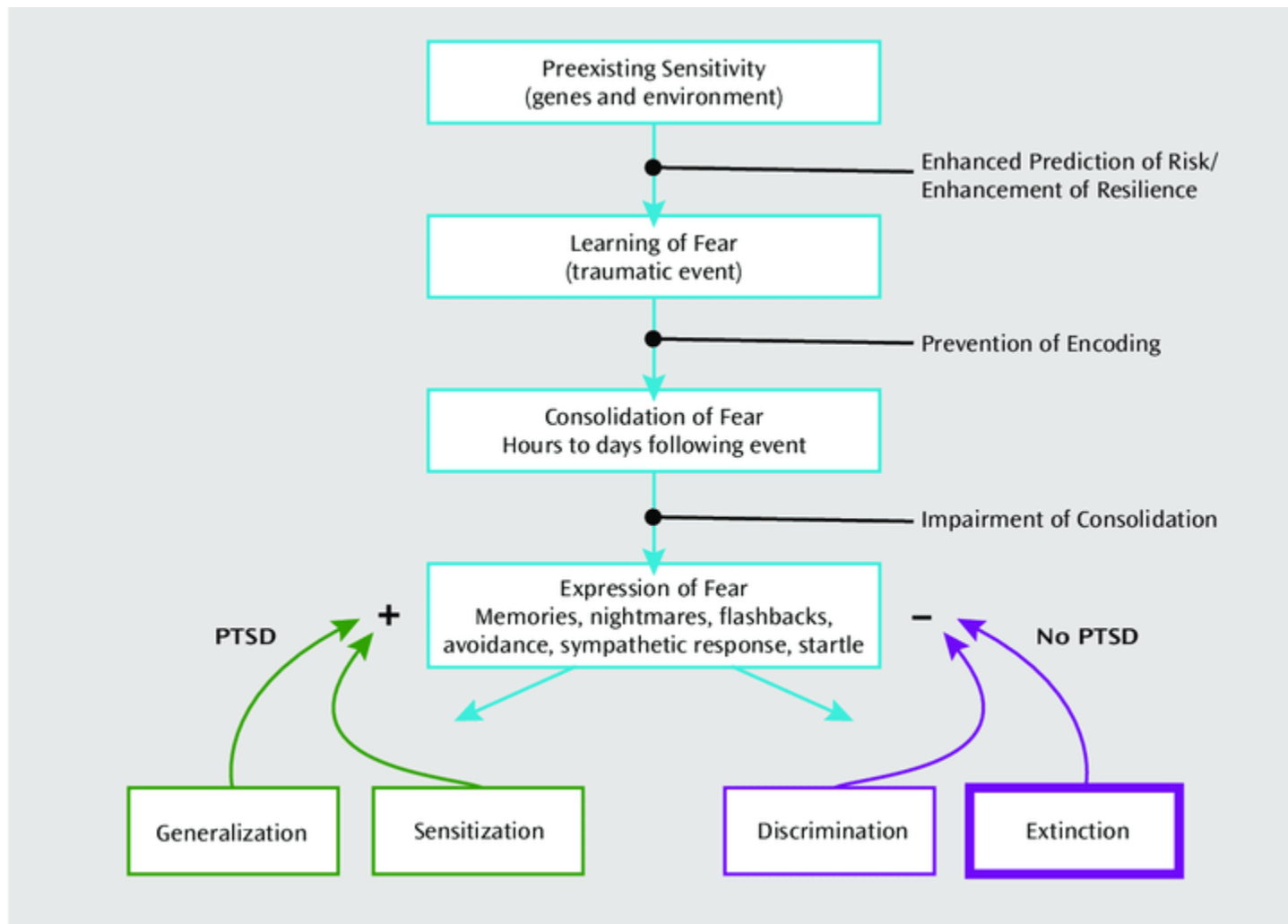
## Tanuláseméleti terápiás stratégiák

- A kognitív degtudomány feltételezi, hogy a információ feldolgozás meghatározó elemei a veszély detektálását szolgálják
- Az ártalmatlan inger fenyegetőkét való értelmezése az egyén figyelmi fókuszának beszűkülésével függ össze, más kognitív funkciók kárára.
- Ismert, hogy érzelmi információra könnyebb visszaemlékezni, mint semleges emlékekre. (Christianson, 1992; Kensinger, 2007).
- **A PTSD felfogható, mint egy olyan kognitív zavar, melyben a félelemmel kapcsolatos tanulás (**fear learning**), és új (biztonsági) tanulás / a félelemmel kapcsolatos törlés (**fear extinction**) dysequelibriuma akadályozza az emlékek konszolidációját.**
- Thereapias lehetőség:



# A félelm kongnitív modellje

## PTSD vs normál tanulás

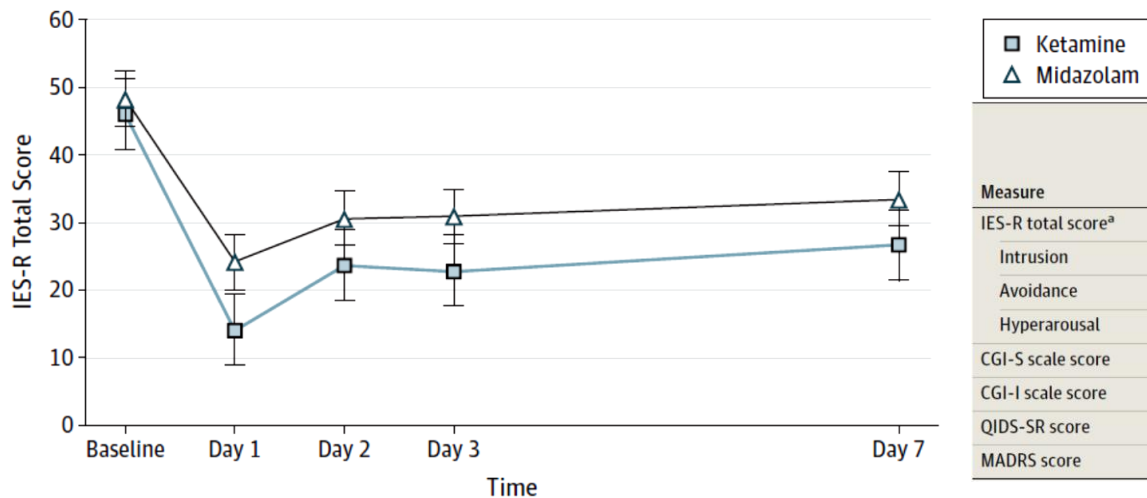


Tanja Jovanovic nyomán

# NMDA-antagonista ketamin PTSD-ben ?

## Félelmi tanulás (fear learning) gátlása ?

Alacsony dózisu ketamin (subanesthetic dose, 0.5 mg/kg) PTSD-ben  
Crossover vizsgalat



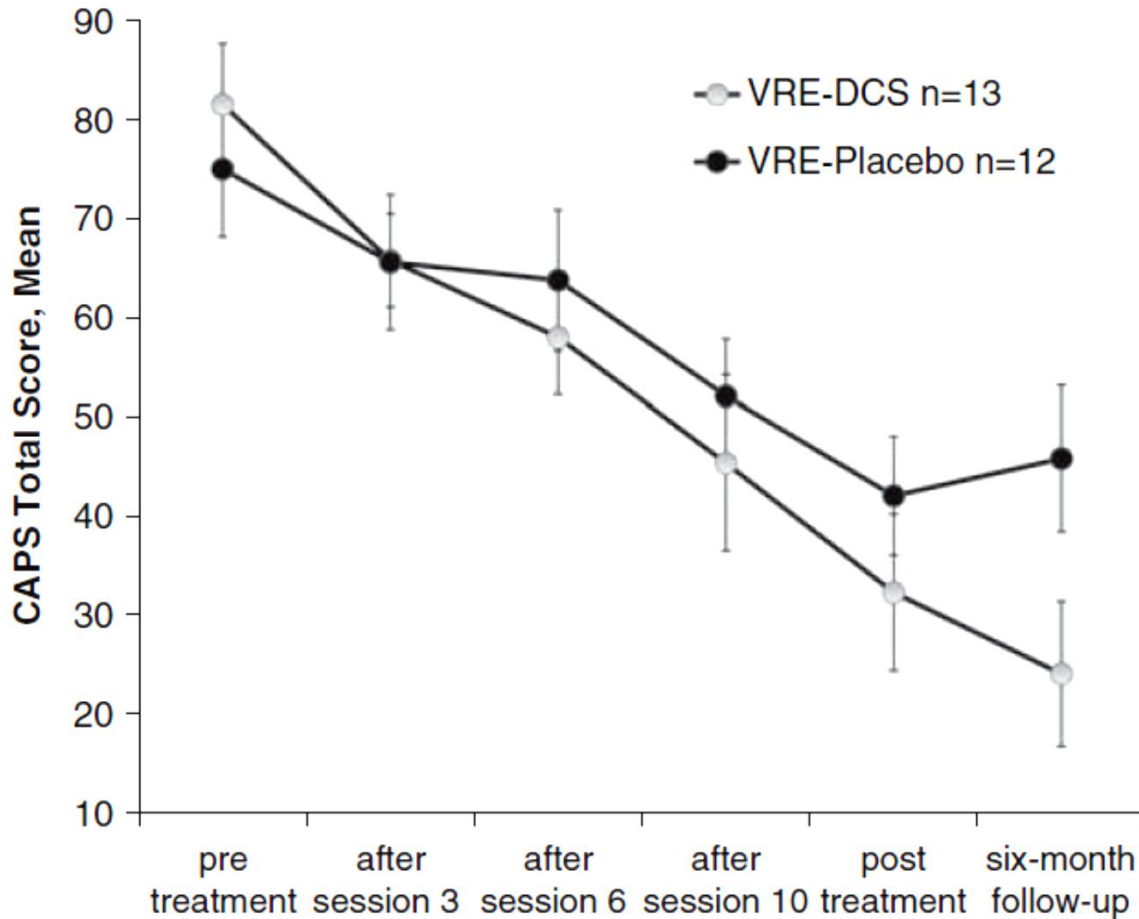
Measure	Crossover (n = 29)		First Infusion (n = 41)	
	Mean Difference (95% CI)	P Value	Mean Difference (95% CI)	P Value
IES-R total score <sup>a</sup>	12.7 (2.5-22.8)	.02	8.6 (0.9-16.2)	.03
Intrusion	4.0 (-0.3 to 8.3)	.07	2.6 (-0.8 to 6.0)	.13
Avoidance	4.8 (0.2-9.3)	.04	3.3 (-0.7 to 6.8)	.06
Hyperarousal	3.9 (0.6-7.2)	.02	2.6 (0.2-4.9)	.03
CGI-5 scale score	1.0 (0.1-1.9)	.03	0.9 (0.3-1.5)	.003
CGI-I scale score	1.2 (0.5-1.9)	.003	0.8 (0.2-1.3)	.005
QIDS-SR score	0.2 (-3.9 to 4.3)	.93	1.5 (-1.1 to 4.2)	.25
MADRS score	3.7 (-7.5 to 14.9)	.51	2.7 (-1.7 to 7.1)	.23

**Pszichofarmakológiai vizsgalat, nem hatóságilag jóváhagyott kezelés**

# NMDA-agonista D-Cycloserine PTSD-ben ?

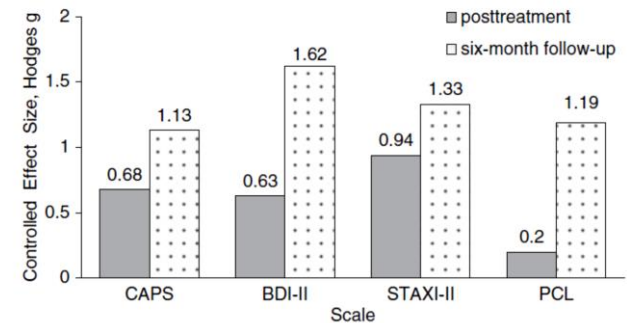
## A félelem kioltás (fear extinction) additív kezelése

### Virtual Reality Exposure Therapy és D-cycloserine Post-911 PTSD-ben



25 patients with chronic PTSD. VRE-DCS, [DCS administration ~ 90 minutes prior to VRE] (n=13) and VRE-placebo (n=12). Between-group effect sizes immediately post-treatment and **6 months** later (d=0.68 and **d=1.13**, respectively).

**Hodges-g at post-treatment and 6-month follow-up comparing VRE-DCS and VRE-placebo**



**Pszichofarmakológiai vizsgálat, nem hatásilag jóváhagyott kezelés**

# **A PTSD kezelési paradigmái**

## **Pszichoterápiák és gyógyszeres kezelés**

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

# Amerikai Pszichiátriai Társaság (APA) Terápiás Útmutató PTSD Kezelésében (2017)

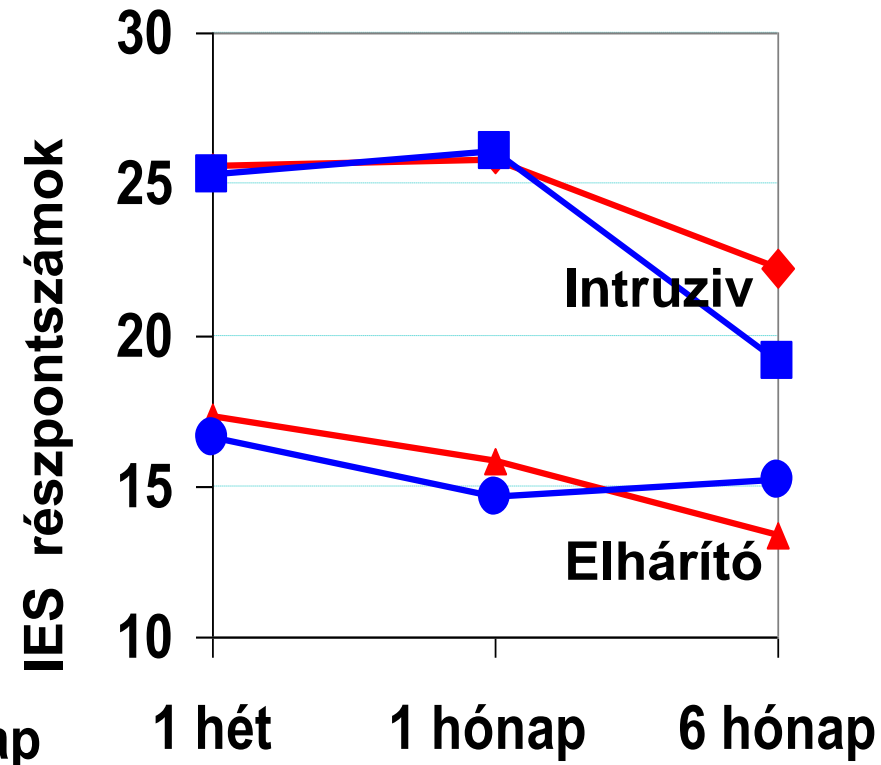
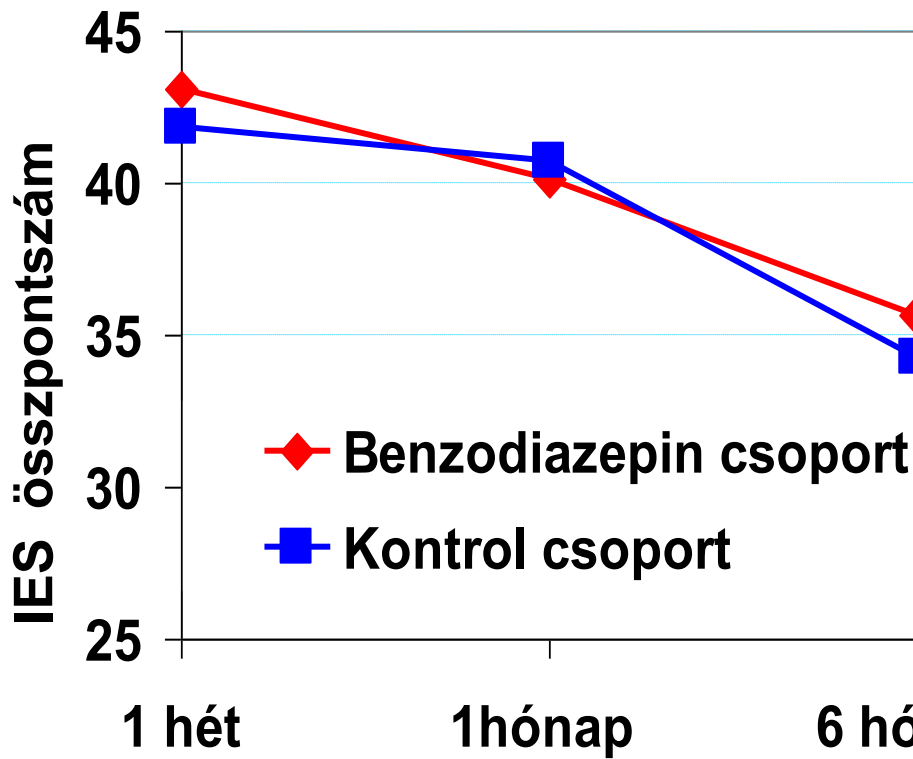
## Strongly Recommended:

- ***Cognitive Processing Therapy (CPT):***
  - CPT is a specific type of CBT that helps patients learn how to modify and challenge unhelpful beliefs related to the trauma.
- ***Cognitive Therapy (CT)***
- ***Prolonged Exposure (PE):***
  - PE is a specific type of CBT that teaches individuals to gradually approach trauma-related memories, feelings and situations. By facing what has been avoided, a person presumably learns that the memories and trauma related cues are not dangerous and do not need to be avoided.

# Benzodiazepineknek hatástalanok trauma után

Szedatív paradigma (nem másodlagos prevenció)

## Impact of Event Scale össz- és részpontszámok

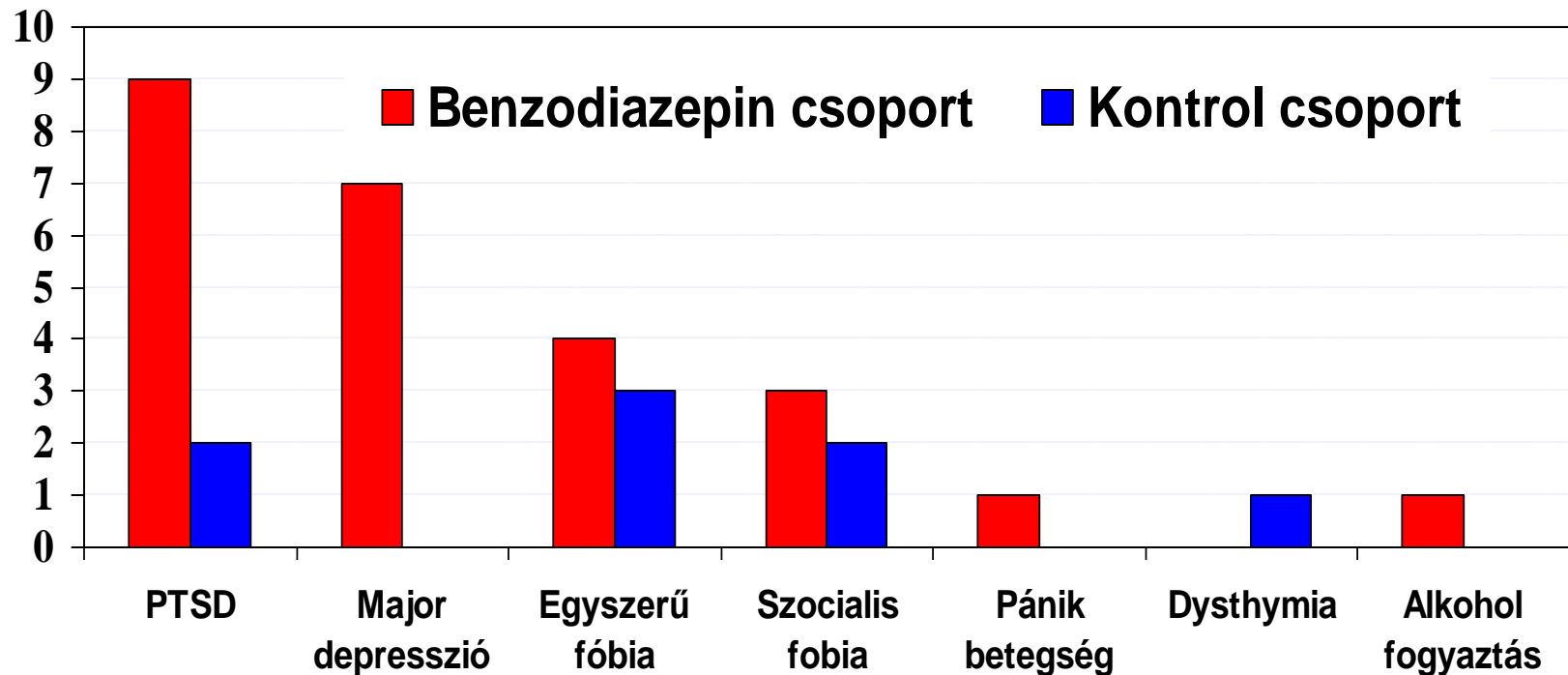


# Benzodiazepineknek hatástalanok trauma után

## Szedatív paradigma

Pszichiátriai diagnózisok előfordulása (CAPS és SCID)

13 betegnél a 6. hónapban



in E at al.: Treatment of recent trauma survivors with benzodiazepines: a prospective study.

in Psychiatry: 1996:57(9):390-394.



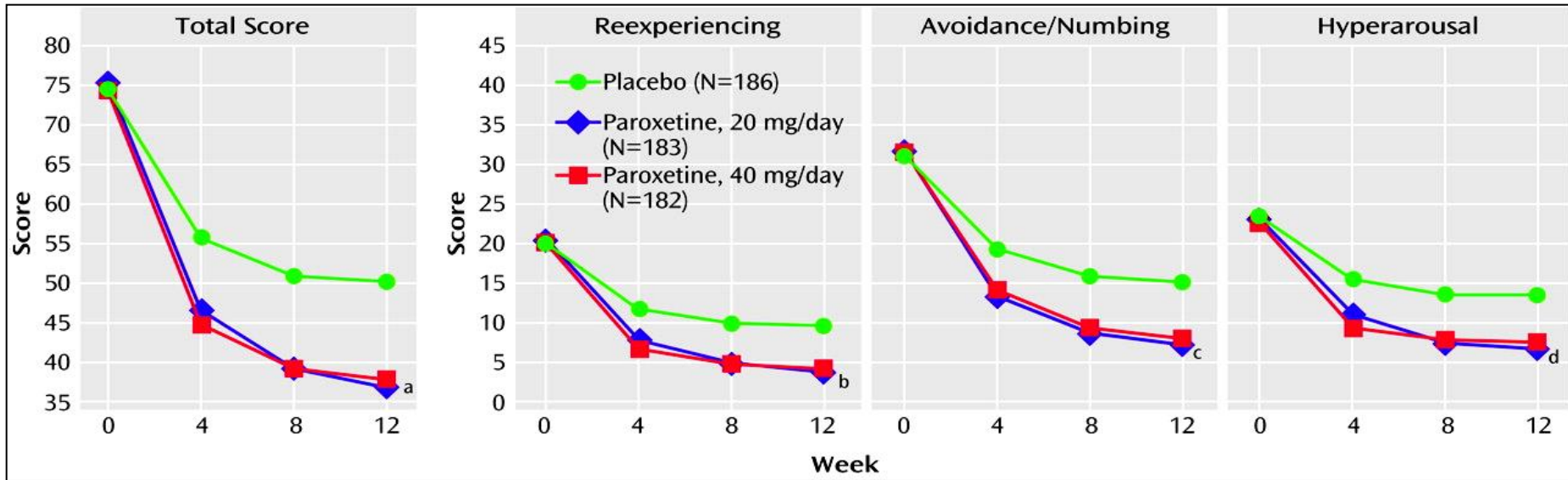
# Propranolol a PTSD korai kezelésében

## Preventív paradigma (másodlagos prevenció)

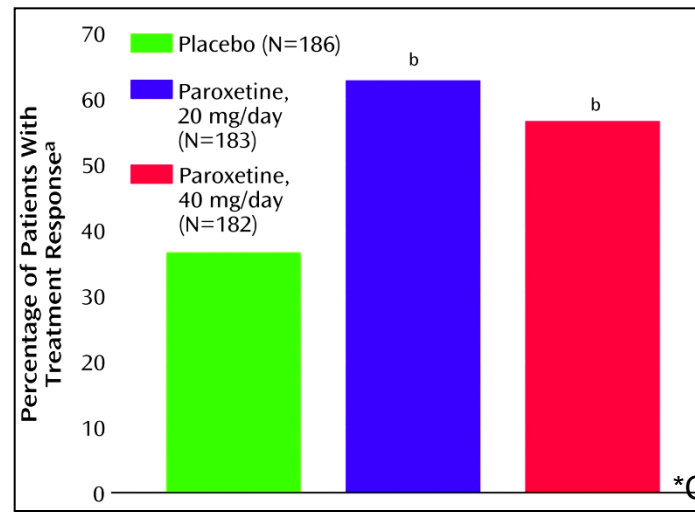
- **Traumás esemény után 6 órával** betegeket két csoportba soroltak kettős vak, random módon: 10 napos propranolol 4 x 10 mg naponta (n = 18) vs. placebo (n = 23).
- **1 hónap elteltével:** Az átlag (SD) Clinician-Administered PTSD Scale (CAPS) pontérték:
  - 11 propranolol kezelést befejezőnél: **27.6** (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  $P = 0.04$

# Paroxetin a PTSD kezelésében

## Kurativ paradigma



### Klinikai választ mutatók aránya\*



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.

# Opioidok lehetséges szerepe ?

## Másodlagos prevenció paradigmája ???

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

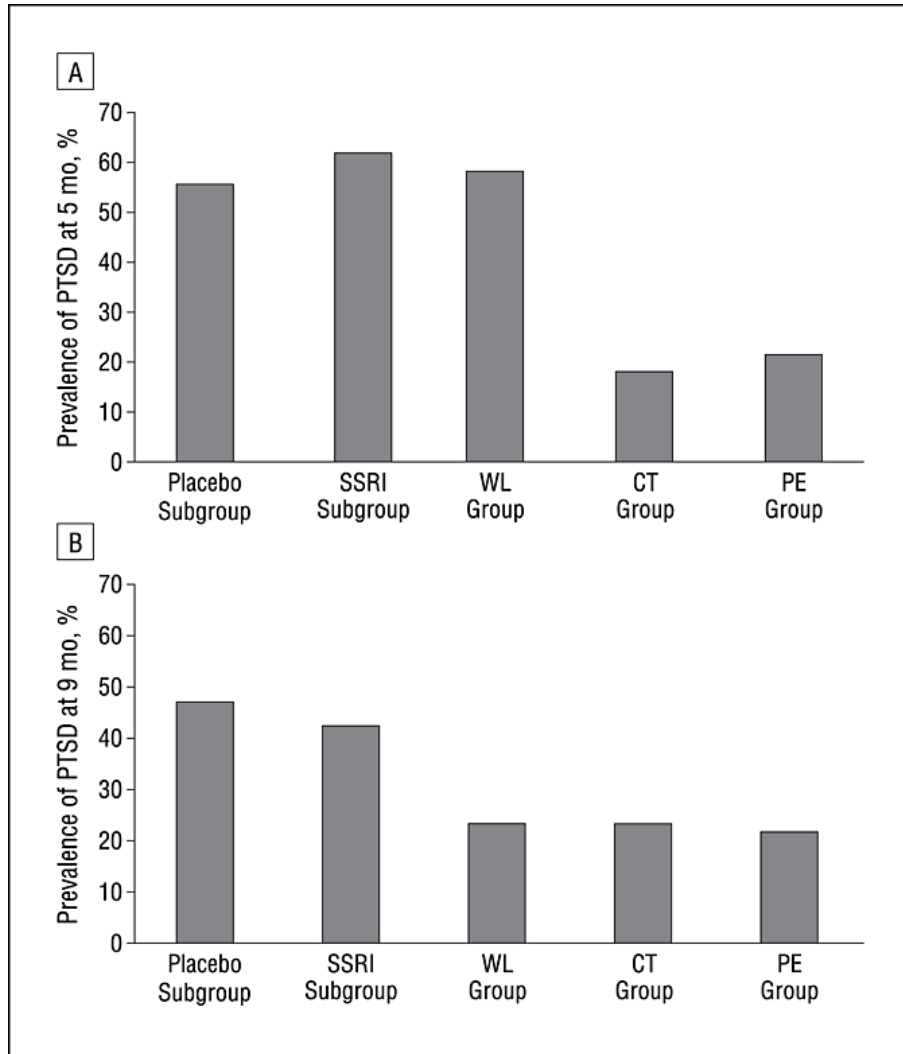
\* CI denotes confidence interval, and ISS Injury Severity Score.

† P<0.001.

Epidemiológiai vizsgálat, nem hatóságilag jóváhagyott kezelés

# SSRI-ok, kognitív és exposure terápia

## Preventív paradigma



PTSD prevalenciája 5 és 9 hónappal a különböző csoportokban  
CT É cognitive therapy; PE, prolonged exposure; SSRI, selective serotonin reuptake inhibitor; WL, waiting list (a résztvevők delayed PE-ben részesültek).

**Kognitív terápia és exposure terápia hatékonyak voltak, SSRI nem mutatott preventív hatást**

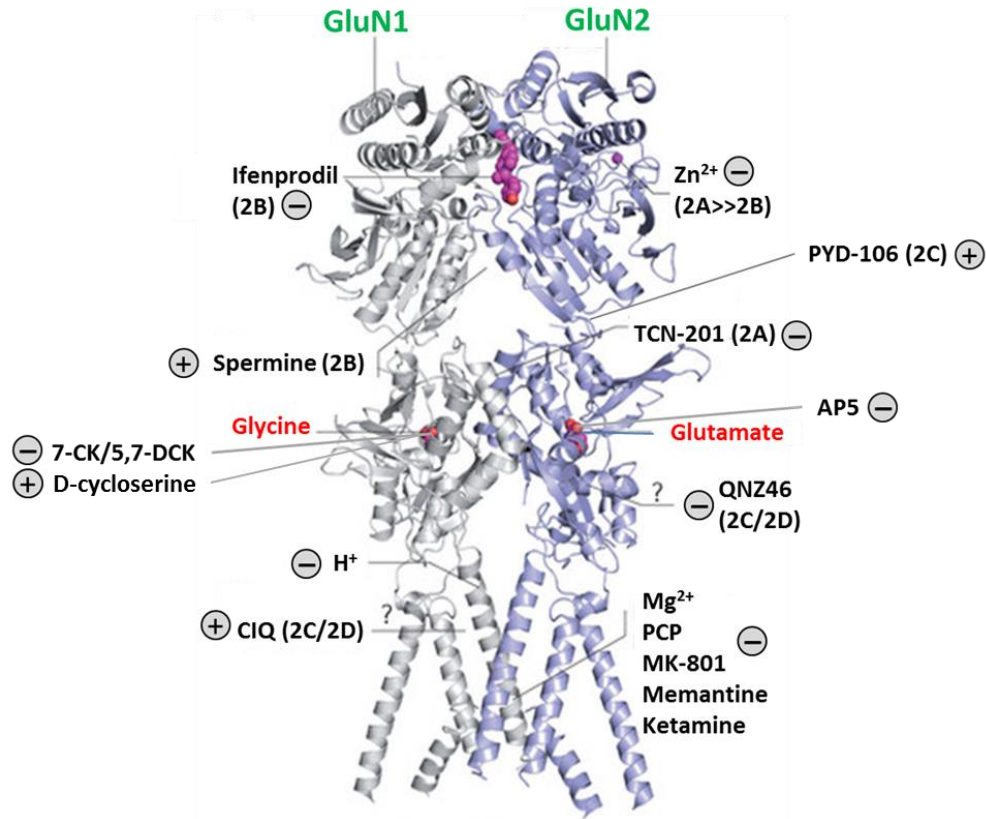
# További irodalom

## Politika, tünettán, neurobiológia és terápia

- Fenster JR et al: Brain circuit dysfunction in post-traumatic stress disorder: from mouse to man. Nat Rev Neurosci 2018; 19(9): 535-551. **KIVÁLÓ NEUROBIOLÓGIAI ÖSSZEFOGLALÓ**
- 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**
- van der Kolk B, McFarlane A, Weisaeth L (eds.): Traumatic Stress. The Effects of Overwhelming Experience on Mind, Body and Society. The Guilford Press, New York, London, 1996.
- 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, Hárدي L.: Stressz- és alkalmazkodási zavarok A pszichiátria kézikönyve, Medicina, 2009.
- Shatan, C. (1972). *Post-Vietnam syndrome*. New York Times, p.35, May 6. **Politikai mérföldkő a PTSD történetében.**
- Yehuda R: Biology of posttraumatic stress disorder. J Clin Psychiatry, 2001;62(S17): 41-46. **A kortizol szabályozás zavarának részletes tárgyalása**

# NMDA receptor szerkezete

## Ismert kötődési helyek



modified from Paoletti, et al., Nat Rev Neurosci. 2013

- Az előadás során többször foglalkozunk az NMDA receptorokkal: ketamin mint NMDA antagonistá, d-cycloserin mint NMDA agonista, érintőlegesen a glutamát szerepével
- Az ábra az NMDA receptor komplexum és ismert kötőhelyeit illusztrálja.